

LINFADENITIS NECROTIZANTE DE KIKUCHI-FUJIMOTO

PRESENTACION DE DOS CASOS

ALEJANDRO MALBRAN¹, RAUL MEJIA², BORIS ELSNER³

¹ Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Británico; ² Departamento de Medicina y ³ Departamento de Patología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen La linfadenitis necrotizante de Kikuchi-Fujimoto (EKF), es una enfermedad ocasionalmente descrita en América Latina. Describimos aquí el cuadro clínico y los hallazgos histológicos de esta enfermedad en dos mujeres. *Caso 1:* Mujer de 45 años de edad con síndrome febril prolongado, anticuerpos antinucleares positivos y adenomegalias mediastinales. La biopsia de estos ganglios fue característica de esta enfermedad. En el seguimiento posterior desarrolló lesiones compatibles con lupus discoide cutáneo. *Caso 2:* Mujer de 24 años de edad con adenomegalias cervicales de tres meses de evolución, la biopsia por punción sugirió un síndrome linfoproliferativo y la biopsia quirúrgica mostró EKF. Los estudios histológicos mostraron adenopatías con áreas parcelares o confluentes de necrosis rodeadas por células linfoides T e histiocitarias con abundantes restos cromáticos y ausencia de infiltrado polimorfonuclear. La EKF es una causa infrecuente de adenomegalias en pacientes jóvenes. Histológicamente se trata de una adenitis necrotizante. Es de buena evolución y se observan recidivas en el 4% de los casos.

Abstract *Kikuchi-Fujimoto necrotizing lymphadenitis. Report of two cases.* Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) is a form of necrotizing lymphadenitis. The disease is a usually benign, self limited cause of lymph node enlargement affecting predominantly young women. Several other clinical manifestations have been described, though the only consistent findings are a macular eruption and a fever. Occasionally, the disease has presented as a fever of unknown origin. Lymph node specimens show areas of necrosis without neutrophilic infiltration. Lymphocyte mediated apoptotic mechanisms are responsible for the necrosis observed. Clinically, it should be differentiated from many different conditions, including infections such as cat scratch disease and rheumatological diseases like Still's disease and Systemic Lupus Erythematosus. Pathologically, it should be differentiated from lymphomas. KFD is widely known in the Far East, but very rare in Latin America. As a matter of fact, we have only detected four reported cases from Argentina, Brasil and Chile. We here describe two additional cases from Argentina. Both occurred in young women. One had a mediastinal compromise and a recurrent course, only observed in 4% of cases. The second one had a classical cervical presentation. The diagnosis in both was made by lymph node biopsy, although, in areas of great prevalence, an aspiration may be sufficient to establish the disease. We anticipate that the real prevalence of this unusual disease is highly underrepresented.

Key words: necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto disease

La linfadenitis necrotizante (EKF) fue descrita en Japón en 1972, simultáneamente por Kikuchi¹ y Fujimoto², y luego, con menor frecuencia en Europa y Estados Unidos. El diagnóstico se basa en hallazgos anatomo-patológicos característicos: adenopatías con áreas parcelares o confluentes de necrosis, ausencia de infiltrado polimorfonuclear y presencia de una mezcla celular de linfocitos T e histiocitos^{3,4,5}. La EKF puede constituir una enfermedad primaria, a veces precedida de fiebre y compromiso general, o bien acompañar a otras

enfermedades como el lupus eritematoso sistémico⁶ o a la enfermedad de Still⁷. La enfermedad ha sido profusamente descrita en la literatura relativa a la anatomía patológica³⁻⁵ mientras que la literatura clínica se ha limitado a casos aislados.

Recientemente, se publicó una serie de seis casos que ocurrieron en Estados Unidos⁸. Aquí describimos dos casos adicionales.

Caso 1

Una paciente de 45 años de edad, caucásica, comenzó en mayo de 1993 con fiebre mayor de 38 °C y adenomegalias cervicales. Realizó estudios de laboratorio que fueron normales con monoteo negativo, y fue medicada con TMS-SM. La temperatura descendió a 37.7 °C con persistencia de las adenopatías. En noviembre del mismo año consultó por fiebre de 40 °C, sin síntomas acompañantes. En el examen físico

Recibido: 8-V-2000

Aceptado: 11-VIII-2000

Dirección postal: Dr. Alejandro Malbrán, Uriburu 1267, 1114 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4827-2043 e-mail: amalbran@arnet.com.ar

persistían las adenomegalias, sin esplenomegalia. En ese momento tenía un hematocrito de 32%, leucocitos 4 600 mm³, eritrosedimentación de 86 mm/hr, VDRL y HIV negativos y anticuerpos antinucleares (ANA) positivo. El resto de los estudios era normal. Una tomografía computada (TAC) de tórax mostró adenomegalias mediastinales, una de las cuales fue biopsiada por mediastinoscopia.

El estudio histológico del ganglio mostró sectores paracorticales pálidos correspondientes a necrosis con abundantes restos cromatínicos (Fig. 1). En la periferia de los mismos se observaba una mezcla de células linfoides grandes, pequeñas e histiocitos con abundantes restos cromatínicos. Muchos de los histiocitos tenían un núcleo en "media luna" (Figs. 2 y 3). El resto del ganglio linfático tenía una moderada hiperplasia folicular. Se observaban también algunas zonas xánticas y una casi total ausencia de leucocitos polimorfonucleares. Con técnicas inmunohistoquímicas se identificó a la mayoría de los elementos linfoides presentes en las zonas afectadas como linfocitos T, CD3+ y CD45Ro+. Los histiocitos eran CD68+. La población B CD20+ en las zonas necróticas o en su vecindad eran muy escasas. Se realizó el diagnóstico de linfadenitis necrotizante.



Fig. 1.— Sector pálido en el área paracortical del ganglio linfático, demostrando el área necrótica (H-E, 200X).

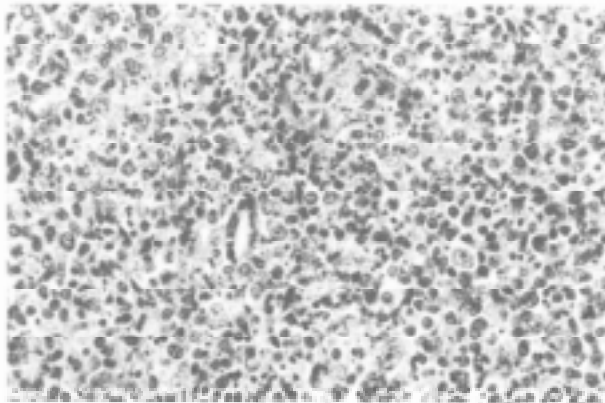


Fig. 2.— Área periférica a la de la figura anterior en la que se observan células linfoides, histiocitos y abundantes restos cromatínicos (H-E, 400X).

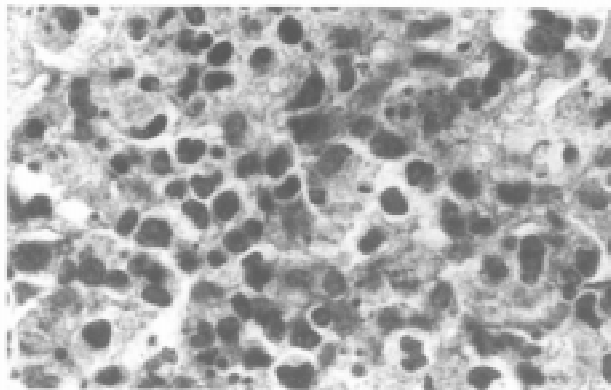


Fig. 3.— Sector en el que predominan los histiocitos con núcleos en "medialuna" (H-E, 1000X).

La paciente fue medicada con antitéticos. En enero de 1994, continuaba con adenomegalias mediastinales y retroperitoneales, que disminuyeron progresivamente de tamaño, acompañando la mejoría clínica hasta julio de 1994 en que se encontraba asintomática y sin ganglios palpables. En ese momento la eritrosedimentación era de 16 mm/hr y el FAN++ 1/50 homogéneo. Estuvo bien hasta enero de 1995, cuando desarrolló varias lesiones maculopapulosas y atróficas que fueron diagnosticadas como lupus discoideo por biopsia. Fue medicada con hidroxycloquina con mejoría progresiva e importante de sus lesiones de piel hasta la actualidad, sin desarrollo de otros síntomas sugestivos de lupus eritematoso sistémico (LES). El ANA continúa positivo en bajo título, con anticuerpos anti ADN negativos.

Caso 2

Una mujer caucásica de 24 años de edad consultó por una tumoración en la región lateral izquierda del cuello de tres semanas de evolución. No refería fiebre ni ninguna otra sintomatología y había recibido azitromicina en forma empírica por tres días. No refería antecedentes personales de importancia. Fumadora de 20 cigarrillos diarios, tuvo 2 embarazos con dos hijos vivos. Una hermana fue operada de un tumor de parótida en 1998.

Al examen físico se palpaba un conglomerado ganglionar en la región lateral izquierda del cuello con adenopatías más pequeñas alrededor. No tenía esplenomegalia ni otras adenomegalias y no presentaba otras alteraciones. El laboratorio mostró: monotest negativo, hemoglobina 13.7 g/dl, hematocrito 41.4%, leucocitos 8 600 mm³ (seg. 64%, eosinófilos 1%, linfocitos 29%) y eritrosedimentación 10 mm/h. Una tomografía computada del cuello mostró un conglomerado de ganglios de 6.5 cm en la cadena ganglionar espinal accesoria. Se realizó una punción con aguja fina que sugirió un proceso linfoproliferativo y luego, una biopsia quirúrgica.

El cuadro histológico era semejante al descrito precedentemente. La fenotipificación por citometría de flujo demostró un predominio de linfocitos T, CD7+, CD4+, CD5+ y CD3+; y una menor cantidad de linfocitos B, CD19+ y CD20+, sin restricción de cadenas livianas. No observamos rearreglo de receptores T ni B por PCR.

La paciente presentó una mejoría progresiva sin medicación y en la actualidad se halla asintomática sin adenomegalias.

Discusión

La EKF está extensamente descrita en las revistas de anatomía patológica. Tseng-tong Kuo, realizó una revisión de 565 casos de Oriente, Europa y Estados Unidos⁵. La edad media de los pacientes está por debajo de los 30 años, aunque el rango de edades es muy amplio: de los 4 a los 75 años. Hay un ligero predominio de mujeres, con relación entre 1.1:1 a 4.1, aunque las relaciones más bajas son de las series más nuevas. En conjunto entre el 30% y el 50% de los casos presentan fiebre. El compromiso de los ganglios cervicales es el más frecuente, en 97% de los casos, con linfadenopatías diseminadas en el 1.3% al 22.2%, dolorosas en por lo menos la mitad de los casos. El tamaño de los ganglios es menor a 3 cm. Entre el 25% y el 60% de los pacientes tienen leucopenia, alrededor de un tercio linfocitosis atípica y un 2% leucocitosis. Se ha descrito compromiso de otros tejidos pero la única lesión consistente es una erupción maculopapular en tronco, presente hasta en el 30% de los casos. La enfermedad tiene un curso recidivante en menos del 4% de los casos y es ocasionalmente mortal⁹.

No se conoce mucho de la prevalencia ni de la incidencia de la entidad. En una serie de 920 biopsias ganglionares de Arabia Saudita, la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto representó el 0.54% de los casos, y en otra serie de Taiwan, el 5.7%.

Histológicamente, los ganglios afectados muestran hiperplasia de las áreas paracortical y folicular. Se destacan uno o más focos, de forma y tamaño variable, en los que se entremezclan histiocitos, linfocitos grandes y pequeños, y monocitos plasmocitoides con restos nucleares y celulares acidófilos. Los histiocitos pueden tener actividad fagocítica, o no presentar fagocitosis y transformarse en células xánticas. Los histiocitos con actividad fagocítica tienen una morfología nuclear especial, llamada núcleos en "medialuna", con un amplio citoplasma en el que se observan restos nucleares cariorrepticos y otros acidófilos. Se observa también la presencia de inmunoblastos, monocitos plasmocitoides, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos epitelioides y otros con aspecto de células en anillo de sello. Los neutrófilos están casi siempre ausentes. El infiltrado celular puede extenderse a través de la cápsula al tejido periganglionar. Por inmunotipificación, los histiocitos son lisozima +, CD68+ y MAC387+; los linfocitos son T, CD3+, CD43+ y CD45Ro+ y la mayoría son CD8+ mientras que los linfocitos B, CD20+ y CD79a+ están prácticamente ausentes en las áreas afectadas. Desde el punto de vista patológico, la enfermedad de Kikuchi puede subdividirse en varios tipos morfológicos, los que probablemente representan diferentes estadios de la enfermedad: 1) Tipo proliferativo con las células descritas y fenómenos de cariorrexis, pero sin necrosis de coagulación, 2) Tipo

necrotizante en la que se observa necrosis de coagulación y 3) Tipo xantomatoso con predominancia de elementos xánticos.

Se desconoce la patogenia de la enfermedad. La ausencia de EBV-DNA y DNA de herpesvirus 6, por PCR y por hibridación *in vitro*, descarta estas etiologías¹⁰. Se han descrito cambios histológicos similares al Kikuchi en la infección por parvovirus B-19¹¹. La falta de respuesta a los más variados tratamientos empíricos con antibióticos, en pacientes febriles y con adenomegalias, aleja la posibilidad de una bacteria, como lo hace la imposibilidad de obtener desarrollo cultivando los ganglios o realizando tinciones especiales de los mismos. Los estudios serológicos son también negativos. Las áreas de necrosis que se descubren en la histología son consecuencia de la activación de mecanismos apoptóticos linfocitarios citotóxicos y de la interacción CD95-ligando de CD95^{12, 13, 14}. No hay evidencia para involucrar un mecanismo autoinmune, aunque unos pocos casos tienen ANA+. La linfadenitis necrotizante se ha descrito en pacientes con lupus sistémico eritematoso, concurrentemente con la enfermedad y también con posterioridad al diagnóstico de EKF¹⁵. En estos pacientes, los hallazgos histológicos fueron indistinguibles de la enfermedad primaria. En otros casos, la presencia de necrosis extensa y la formación de células LE en el ganglio se han descrito como características de LES. En este aspecto, el paciente N° 1 se presentó con una histología característica de EKF y ANA+, y luego desarrolló lupus discoideo. Sin embargo, 7 años después del inicio de la enfermedad, no presenta ningún síntoma de LES.

El diagnóstico de la enfermedad es anatomopatológico. Aunque una mujer joven, con fiebre, adenopatías, leucopenia y eritrosedimentación acelerada, sugiere el diagnóstico, la biopsia es determinante. Para algunos autores, la aspiración con aguja fina puede utilizarse como método diagnóstico definitivo, mediante la identificación de dos tipos de células: histiocitos con núcleo en forma de medialuna y citoplasma con restos nucleares cariorrepticos o acidófilos o células con núcleo redondo excéntrico, cromatina fina y citoplasma excéntrico, representando monocitos plasmocitoides¹⁶.

El diagnóstico diferencial incluye a enfermedades neoplásicas como los linfomas, infecciosas como la tuberculosis, la yersiniosis, el linfogranuloma venéreo, el SIDA y la enfermedad por arañazo de gato; o inflamatorias como el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Still¹⁷. Desde el punto de vista histológico la proliferación linfoide e histiocitaria junto con el desconocimiento de la enfermedad lleva a la confusión con los linfomas. En una serie retrospectiva de 25 casos remitidos en consulta, sólo 3 tuvieron el diagnóstico inicial de Kikuchi correcto⁴.

El EKF sigue un curso autolimitado en el término de 1 a 4 meses, y no hay tratamiento efectivo conocido. Nuestro caso 1 tuvo un curso recidivante y se manifestó como

un síndrome febril prolongado. Otro caso descrito en la literatura presentó una enfermedad similar: adenopatía y fiebre recidivante¹⁸. Otros casos han sido incluidos bajo el título de síndrome febril prolongado, intentando llamar la atención sobre la importancia de la biopsia de ganglios pequeños en pacientes sin otros síntomas orientadores^{19, 20}.

En el continente sudamericano hemos podido detectar 4 publicaciones, todas con la presentación de un caso²¹⁻²⁴. En el trabajo de Roncoroni y col. se describe un caso mediastinal, el publicado en Brasil y el de Maxit y Paz se trataban de casos típicos de localización cervical así como el publicado en Chile que fue un hallazgo incidental en un vaciamiento cervical por un carcinoma tiroideo. Es muy probable que esta lista sea una grosera subrepresentación de la frecuencia real de la entidad ya que es casi seguro que la mayoría de los casos no son publicados.

Bibliografía

- Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972; 35: 379-80.
- Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. *Naika* 1972; 30: 920-7.
- Tsan WYW, Chan JKC, Ng CS. Kikuchi's Lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 219-31.
- Menasce LP, Banerjee SS, Edmondson D, Harris M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease): continuing diagnostic difficulties. *Histopathology* 1998; 33: 248-54.
- Tseng-tong Kuo. Kikuchi's Disease (Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis) A clinicopathological study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 798-809.
- Litwin MD, Kikham B, Henderson DRF, Milazzo SC. Histiocytic necrotizing lymphadenitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheumatic Dis* 1992; 51: 805-7.
- Ohta A, Matsumoto Y, Ohta T, Kaneoka H, Yamaguchi M. Still's disease associated with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): report of 3 cases. *J Rheumatol* 1988; 15: 981-3.
- Norris AH, Krasinkas AM, Salhany KE, Gluckman SJ. Kikuchi-Fujimoto Disease: A benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996; 71: 401-5.
- Chan JK, Wong KC, Ng CS. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989; 63: 1856-62.
- Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 329-45.
- Yugu Y, Matsumoto M, Marayura T, Nishimura J, Nawata H, Oshima K. Parvovirus B19-associated lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Hematol* 1997; 96: 868-71.
- Hollingsworth HC, Peiper SC, Weiss LM, Raffeld M, Jaffe ES. An investigation of the viral pathogenesis of Kikuchi-Fujimoto disease. Lack of evidence for Epstein-Barr virus or human herpesvirus type 6 as the causative agents. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 134-40.
- Takakuwa T, Ohnuma S, Koike J, Hoshikawa M, Koizumi H. Involvement of cell-mediated killing in apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *Histopathology* 1996; 28: 41-8.
- Iguchi H, Sunami K, Yamane H, et al. Apoptotic cell death in Kikuchi's disease: a TEM study. *Acta Otolaryngol* 1998; 538 Suppl: 250-3.
- Ura H, Yamada N, Torii H, Imakado S, Iozumi K, Shimada S. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): The necrotic appearance of the lymph node cells is caused by apoptosis. *J Dermatol* 1999; 26: 385-9.
- Tsang WY, Chan JK. Fine-needle aspiration cytologic diagnosis of Kikuchi's lymphadenitis. A report of 27 cases. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 454-8.
- Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1997; 336: 492-9.
- Nieman RB. Diagnosis of Kikuchi's Disease. *Lancet* 1990; 335: 295.
- Pearl D, Strauchen JA. Kikuchi's Disease as a cause of fever of unknown origin. *N Engl J Med* 1989; 320: 1147-8.
- Bailey EM, Klein NC, Cunha BA. Kikuchi's disease with liver dysfunction presenting as fever of unknown origin. *Lancet* 1989; 2: 986.
- Roncoroni AJ, Sapia S, Rosenberg M. Linfadenitis histiocitaria necrotizante de Kikuchi-Fujimoto. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: 337-78.
- Lorand-Metze I, Vasallo J, Mori S. Histiocytic necrotizing lymphadenitis in Brazil: report of a case and review of the literature. *Pathol Int (Australia)* 1994; 44: 548-50.
- López JM, Cárdenas IE, Gallegos M. Poliadenopatías cervicales por enfermedad de Kikuchi y Fujimoto. *Rev Med Chile* 1997; 125: 323-7.
- Maxit MJ, Paz RA. Fiebre y adenopatía cervical indolora en un hombre de 62 años. *Rev Hosp Priv Comun* 2000; 2: 35-37.

- - -

Facts are the air of science. Without them you never can fly.

Los hechos son el aire de la ciencia. Sin ellos nunca se puede volar.

Ivan Pavlov (1849-1936) Premio Nobel 1904