

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

Juan Tordecilla C.¹, Mirta Medina F.²,
Ricardo Ávila R.³, Myriam Campbell B.¹

Resumen

Se presenta el caso clínico de una paciente de 12 años con el diagnóstico de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto que evolucionó con fiebre dos meses previos acompañado de adenopatías cervicales bilaterales, baja de peso de 5 kilos y compromiso del estado general. Sin respuesta a tratamiento antibiótico, se descartaron causas habituales de fiebre. La biopsia ganglionar mostró necrosis difusa, abundantes inmunoblastos, histiocitos, restos celulares necróticos y ausencia de neutrófilos. Evolucionó en forma favorable con caída de la fiebre a los 3 meses desde el inicio del cuadro y regresión de las adenopatías. Se destaca la importancia del diagnóstico diferencial de adenopatías cervicales persistentes acompañado de síndrome febril prolongado.

(**Palabras clave:** Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto). Rev. Chil. Pediatr. 73 (5); 483-488, 2002.

Kikuchi-Fujimoto disease

A 12 year old girl with a diagnosis of Kikuchi-Fujimoto's disease is presented. The patient was referred with a history of 2 months of fever, bilateral cervical adenopathy, weight loss of 5 kg and malaise. There was no response to antibiotic therapy and laboratory studies excluded other aetiologies. A cervical lymph node biopsy showed diffuse necrosis, immunoblasts, histiocytes and absence of neutrophils. The patient's evolution was favorable with disappearance of the fever by 3 months and regression of the adenopathy. We emphasize the importance of the differential diagnosis of persistent cervical adenopathies associated with prolonged fever.

(**Key words:** Kikuchi-Fujimoto's disease). Rev. Chil. Pediatr. 73 (5); 483-488, 2002.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (KF) o linfadenitis histiocítica necrotizante es una entidad poco frecuente, benigna, autolimitada, febril y que se ha asociado a un compromiso viral o autoinmune^{1,2}, que se caracteriza por compromiso inflamatorio ganglionar, a menudo cervical, indolora y

que afecta mayoritariamente a mujeres jóvenes.

Se resuelve habitualmente en un plazo de 2 a 3 meses pero se han descrito recurrencias a largo plazo³.

Descrita en 1972 en mujeres asiáticas tiene un patrón histológico caracterizado por compromiso de linfocitos T, focos necróticos paracorticales, marcada proliferación de

1. Unidad de Hematología-Oncología Hospital Roberto del Río.

2. Becada de Pediatría Hospital Roberto del Río.

3. Servicio de Anatomía Patológica Hospital Roberto del Río.

histiocitos y macrófagos con ausencia de neutrófilos y el diagnóstico diferencial es con linfadenitis infecciosa, incluyendo la tuberculosis, el Lupus eritematoso sistémico (LES) y linfomas^{4,5}.

Su presentación en la edad pediátrica es rara y en la literatura nacional existen dos reportes de mujeres adultas^{6,7}.

CASO CLÍNICO

Niña de 12 años con historia de 2 meses de cuadro febril tratado inicialmente como amigdalitis aguda con antibióticos, sin respuesta. Posteriormente se agregó aumento de volumen ganglionar cervical bilateral sensible que no cedió al uso de antiinflamatorios no esteroidales, con una baja de peso de 5 kg. Trasladada a nuestro hospital ingresó febril, decaída, pálida, enflaquecida, con ganglios cervicales bilaterales de cadena lateral, 1 a 2 cm; ganglio supraclavicular izquierdo de 1 cm, firme e indoloro, y ganglios inguinales bilaterales, 5 por lado, de 0,5 cm, móviles e indoloros.

No había signología pulmonar, ni visceromegalia abdominal, ni lesiones en piel.

El Hemograma mostró Hb de 11,2 gr/dl, VCM y CHCM normales; leucocitos 7 000 por mm³, con 1 540 linfocitos, plaquetas normales; VHS de 48 mm. Función renal, hepática y tiroidea normales. Radiografía de tórax, ecografía abdominal y cintigrama óseo normales. Serología para Epstein-Barr, toxoplasma, *brucellosis*, tifoidea y *Bartonella*

henselae negativos. PPD (-), TAC de tórax y abdomen normales. Los anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo y células de lupus fueron igualmente negativos.

La Biopsia de ganglio cervical mostró distorsión de arquitectura, folículos escasos, extensas áreas de necrosis con proliferación de histiocitos y linfocitos, con ausencia de neutrófilos (figuras 1 a 6).

Inmunohistoquímica: CD 68 (+), CD 3 (+), CD 20 (±), CD 30 (-), compatible con linfadenitis necrotizante de Kikuchi.

La paciente evoluciona afebril después de la biopsia y se mantiene en observación durante 1 semana. Controlada al mes en forma ambulatoria, clínicamente bien, no refería fiebre, se palpan ganglios cervicales pequeños bilaterales menores de 1 cm, había subido 4 Kg de peso, con hemograma y VHS normales.

COMENTARIO

Nos parece interesante mostrar un caso de KF por lo infrecuente de esta entidad en la edad pediátrica, por el diagnóstico diferencial de un síndrome febril prolongado asociado con linfadenitis de predominio cervical, especialmente con malignidad y porque se ha asociado a diferentes agentes tanto virales como bacterianos, así como a respuestas autoinmunes.

Descrita en forma independiente por Kikuchi⁴ y Fujimoto⁵ en 1972 como una linfadenitis subaguda necrotizante, afecta

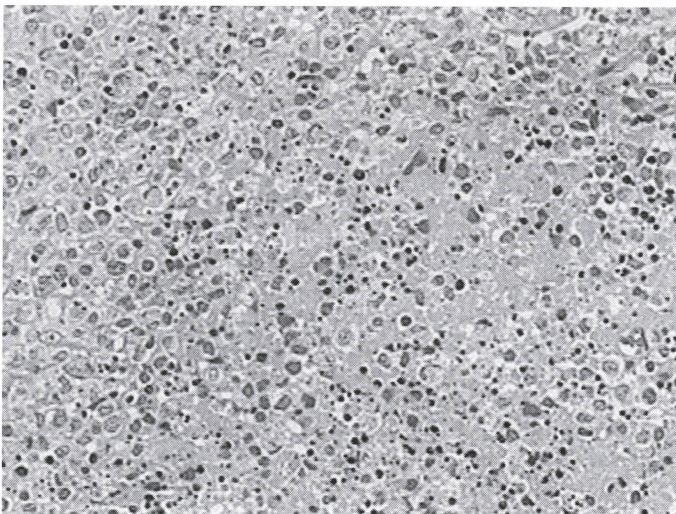


Figura 1. Ganglio linfático con pérdida de la arquitectura, abundantes inmunoblastos, histiocitos, necrosis y restos celulares necróticos.

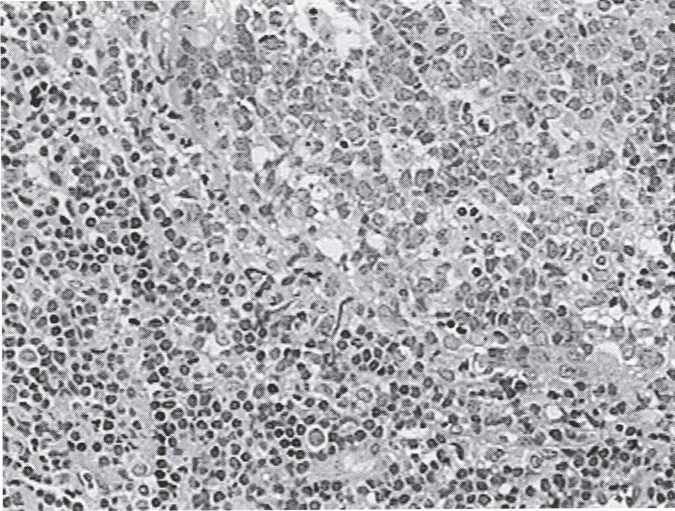


Figura 2. Áreas más conservadas con centro germinal y escasos linfocitos.

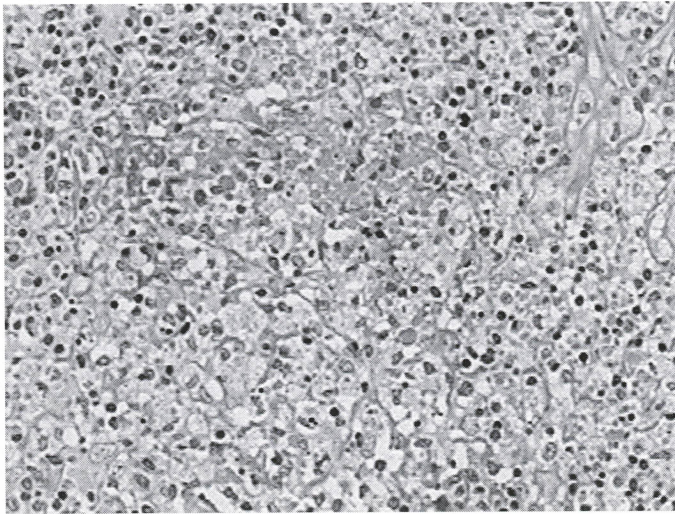


Figura 3. Extensa necrosis y restos celulares.

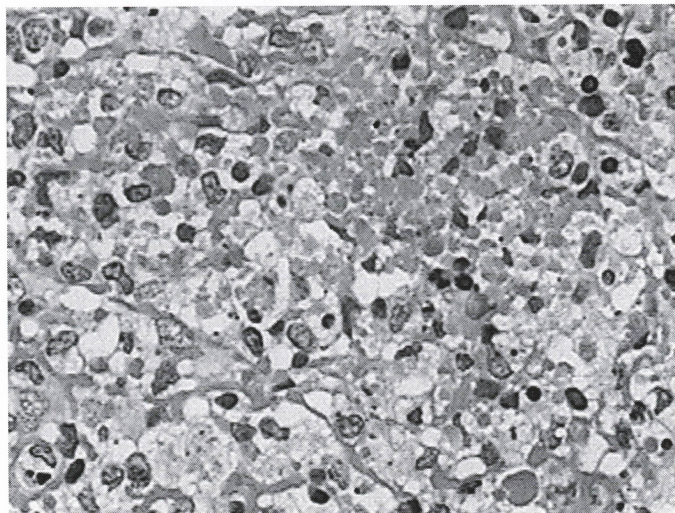


Figura 4. Necrosis difusa, restos celulares, inmunoblastos e histiocitos, ausencia de neutrófilos.

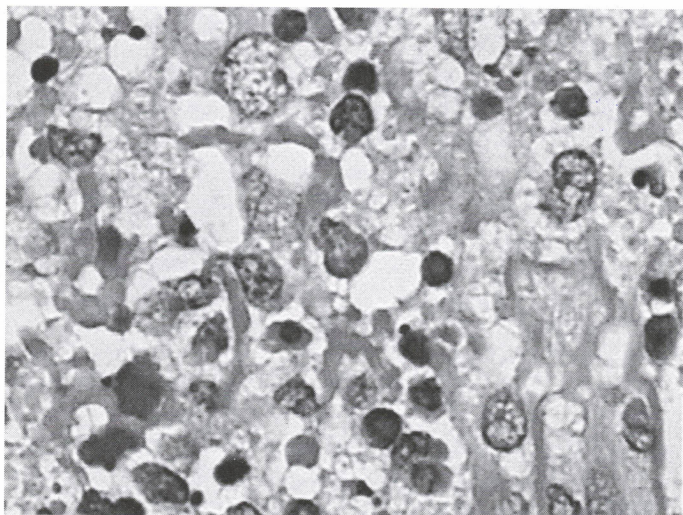


Figura 5. Inmunoblastos, mitosis y células necróticas.

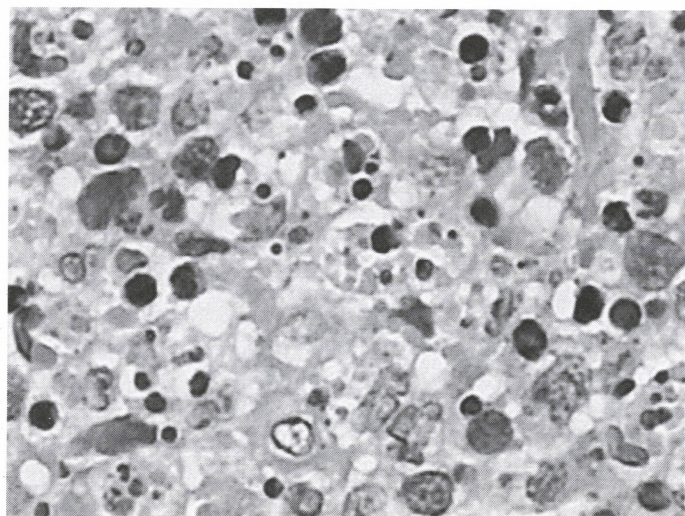


Figura 6. Células necróticas con restos celulares e histiocitos.

de preferencia a mujeres menores de 30 años, de origen asiático, aunque ya se ha reportado en todo el mundo y sólo un 10% corresponde a pacientes menores de 20 años⁸. La relación mujer a hombre es de 4:1.

El cuadro clínico habitual es una adenopatía cervical, única o múltiple, acompañado de fiebre en 40 a 50% de los casos, fatiga, dolores osteomusculares, baja de peso, sudoración nocturna, compromiso de piel en 30% de los casos, ya sea como máculas, pápulas o eritema urticarial, hepatoesplenomegalia en 10% de los casos y más raramente con compromiso neurológico, meningitis aséptica o ataxia cerebelar⁹.

Otros casos se describen como síndro-

me febril prolongado de etiología no precisada, habiéndose reportado recurrencias a largo plazo, como síndrome febril o adenopatías³.

Los estudios de laboratorio son generalmente inespecíficos, el hemograma puede presentar neutropenia, linfocitosis con linfocitos atípicos y sedimentación elevada como el caso descrito. Algunos casos pueden presentar alteración de la función hepática y dehidrogenasa láctica elevada.

Los estudios serológicos no han demostrado un agente etiológico infeccioso, aunque hay asociación con *Yersinia enterocolítica*, Epstein-Barr persistente, parvovirus, *Brucella*, *Bartonella henselae*, citomegalovirus,

toxoplasmosis y especialmente por cuadro clínico e histológico con Tuberculosis^{10,11}.

La patogénesis de la enfermedad de KF no está completamente dilucidada, se postula que sea una enfermedad autoinmune, similar al Lupus eritematoso, gatillada por un virus que infecta y transforma a los linfocitos, o una reacción hiperinmune de células T e histiocitos activados por un patógeno no identificado que induce una degeneración celular y necrosis ganglionar, lo que estaría apoyada por la descripción de pacientes que hacen enfermedades del tejido conectivo a largo plazo después de padecer KF⁸.

Otro fenómeno visto en KF es el cambio en la relación de linfocitos T CD4/CD8 después del primer mes de evolución, con predominio inicial de CD8 para más tarde predominar los CD4.

Algunos autores sugieren que no hay una causa única de KF sino el resultado de una estimulación inmunológica de varios agentes infecciosos y estímulos ambientales¹².

El diagnóstico de KF está basado en la histopatología ganglionar y se caracteriza por: 1) necrosis focal predominantemente de la región paracortical con abundante cariorrexis; 2) agregados de células mononucleares atípicas, como histiocitos, monocitos e inmunoblastos, alrededor de la zona de necrosis; 3) ausencia de neutrófilos y escasez de células plasmáticas y 4) integridad de la cápsula ganglionar.

El diagnóstico diferencial de KF desde el punto de vista clínico e histológico incluye otras causas de linfadenitis necrotizante, ya sea infecciosa como las ya mencionadas tuberculosis, toxoplasmosis, virales o enfermedad por arañazo de gato; autoinmune como el lupus eritematoso o enfermedad de Kawasaki, y especialmente maligna como el linfoma Hodgkin o no Hodgkin. En nuestro caso fueron descartadas la mayoría de las causas mencionadas. Es importante la experiencia del patólogo y sobretodo la complementación con estudio inmunohistoquímico y fenotípico de la muestra para descartar la malignidad. En un estudio de 108 biopsias ganglionares, 30% fueron mal diagnosticadas como linfoma, fundamentalmente por la proliferación de células histiocíticas e inmunoblastos pero que no corresponde a una proliferación monoclonal de linfocitos⁸.

No hay terapia específica probada para

la enfermedad de KF. Se han usado antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides, estos últimos en casos de hiperpirexia y compromiso meníngeo o neurológico severo. La resolución espontánea de los síntomas es la regla y ocurre entre 1 a 4 meses. En una serie publicada de 64 enfermos, 59 de ellos estaban bien a una mediana de seguimiento de 32 meses⁸.

La causa de mortalidad de la afección está dada por el compromiso cardíaco o meníngeo.

La experiencia de este caso nos sugiere incluir la enfermedad de KF como diagnóstico diferencial de linfadenitis persistente o síndrome febril de etiología desconocida, efectuar estudio biopsico con estudio inmunohistoquímico en una adenopatía cervical de larga data y dejar latente la posibilidad del desarrollo de un lupus eritematoso en el futuro.

AGRADECIMIENTOS

A Dr. Carlos Barría, Anatómo-patólogo Hospital de Coquimbo.

REFERENCIAS

1. Norris AH, Krasinskas AM, Salhany K, et al: Kikuchi-Fujimoto disease: A benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996; 171: 401-5.
2. Dylewski J, Berry G, Pham-Dang H: An unusual cause of cervical lymphadenitis: Kikuchi-Fujimoto disease. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 823-5.
3. Smith KG, Becker GJ, Busmanis I: Recurrent Kikuchi's disease. *Lancet* 1992; 340: 124.
4. Kikuchi M: Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972; 35: 379-80.
5. Fujimoto Y, Kosima Y, Yamaguchi K: Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathologic agent. *Naika* 1972; 20: 920-7.
6. Etcheverry R, Armas Cruz R, Martínez V: Linfadenitis necrotizante subaguda (Enfermedad de Kikuchi y Fujimoto). *Rev Méd Chile* 1990; 118: 431-6.
7. Rohmann I, Bentjerody R: Linfadenitis necrotizante de Kikuchi: Histopatología en 2 casos. *Rev Méd Chile* 1988; 116: 929-33.
8. Dorfman RF, Berry GJ: Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an análisis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 329-45.
9. Debley J, Rozansky D, Miller M, et al: Histiocytic

- necrotizing lymphadenitis with autoimmune phenomena and meningitis in a 14 year-old girl. *Pediatrics* 1996; 98: 130-2.
10. *Stéphan JL, Jeannoel P, Chanoz J, Gentil-Perret A*: Epstein-Barr virus-associated Kikuchi disease in two children. *J Ped Hematol Oncol* 2001; 23: 240-3.
 11. *Rodríguez J, Martín M, Báez J, Gil J*: Kikuchi-Fujimoto necrotizing lymphadenitis associated with brucellosis. *Sangre* 1992; 37: 201-4.
 12. *Murga Sierra M, Vegas E, Blanco-González J, et al*: Kikuchi's disease with multisystemic involvement and adverse reaction to drugs. *Pediatrics* 1999; 104: 24.

AVISO A LOS LECTORES

Se comunica que a partir del mes de julio del 2001 los becados de pediatría y profesionales de la salud podrán suscribirse a la Revista Chilena de Pediatría por un valor anual de \$36.000 previa acreditación de su condición.