

Comunicaciones breves

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Presentación de un caso clínico

Kikuchi-Fujimoto disease. Case report

Dr. José Luis Cuervo*, Dra. Paula Dandin*, Dra. Teresa Castiglioni**, Dra. Liliana Ortega*,
Dr. Diego Amaral* y Dra. Ruth Faifman*

RESUMEN

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es una enfermedad de los ganglios linfáticos, habitualmente benigna y autolimitada, que afecta principalmente a adultos jóvenes y se caracteriza por adenopatías (en general cervicales) e hipertermia persistente. Debe diferenciarse de otras causas, infecciosas o tumorales, que cursan con cuadro clínico similar. Su diagnóstico es anatómopatológico (linfadenitis necrotizante histiocitaria) y su tratamiento sintomático.

Se presenta un caso clínico de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en una niña de 12 años y se revisa la bibliografía mundial.

Palabras clave: enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, linfadenitis necrotizante histiocitaria.

SUMMARY

Kikuchi-Fujimoto disease is a self-limited condition of young adults, that usually involves the cervical lymph nodes and is associated with persistent hyperthermia. Diagnosis is based on characteristic pathologic findings, that allows the differential diagnosis with other similar clinical conditions.

We report one case of Kikuchi-Fujimoto disease in a 12 years old girl and review the world literature.

Key words: Kikuchi-Fujimoto disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis.

INTRODUCCIÓN

La linfadenitis histiocitaria necrotizante (LHN), descrita en 1972 por Kikuchi¹ y Fujimoto,² es una enfermedad de los ganglios linfáticos, habitualmente benigna y autolimitada, caracterizada por la presencia de fiebre y adenopatías. Afecta principalmente a mujeres jóvenes y muy rara vez aparece en edad pediátrica. En nuestro país, se han publicado varios artículos, pero sobre pacientes adultos.³⁻⁵

Presentamos un caso clínico de LHN en una niña de 12 años y realizamos una revisión de la bibliografía mundial.

* Servicio de Pediatría. Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Buenos Aires. Argentina.

**Laboratorio de Anatomía Patológica Dr. Boris Elsner.

Correspondencia:

Dr. José Luis Cuervo.
jlc@fibertel.com.ar

Recibido: 19-8-08

Aceptado: 12-9-08

CASO CLÍNICO

Paciente de 12 años, sexo femenino, sin antecedentes patológicos importantes internada en el servicio de pediatría por cuadro de hipertermia y adenomegalia laterocervical derecha, de tres semanas de evolución, sin respuesta al tratamiento antibiótico instituido (primero cefalosporinas de primera generación y luego amoxicilina-ácido clavulánico).

A su ingreso presentaba buen estado general, hipertermia diaria y una tumoración laterocervical derecha, irregular, dura, dolorosa, con eritema de la piel adyacente. El resto del examen era normal.

El laboratorio mostraba leucopenia, sin anemia ni plaquetopenia; y aumento de la eritrosedimentación y de la proteína C-reactiva.

Se solicitó serología para enfermedad por arañazo de gato, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH, *Bartonella*, toxoplasmosis, reacción de Huddleson, hemocultivos; los resultados fueron todos negativos.

La tomografía computada de cuello y tórax confirmó la presencia de una formación nodular homogénea laterocervical derecha, sin signos de abscedación, y descartó compromiso torácico (*Figura 1*).

Luego de 7 días de internación con antibióticos endovenosos (ampicilina-sulbactam), y ante la falta de mejoría del cuadro clínico y la ausencia de un diagnóstico certero, se realizó biopsia quirúrgica de la adenomegalia, que permitió el diagnóstico de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.

El examen microscópico de la biopsia mostró expansión del área paracortical del ganglio e hiperplasia folicular con histiocitos (CD68+) e inmunoblastos (CD20+), con aspecto en "cielo estrellado" de fondo. En el paracórtex se distinguían, además, focos necróticos con macrófagos rodeando y fagocitando detritus cariorréticos, con núcleos excéntricos "en semiluna" y abundante citoplasma, monocitos plasmocitoides y un número variable de inmunoblastos con discreta anisonucleosis. No se observaron neutrófilos como parte del infiltrado.

La niña evolucionó favorablemente, la hiper-

termia desapareció en los días sucesivos y fue dada de alta el quinto día posoperatorio. Luego de varios episodios de hipertermia aislada, la niña recuperó su estado normal.

DISCUSIÓN

Aunque la mayoría de los casos inicialmente descritos pertenecen a países orientales, la distribución geográfica de la enfermedad parece ser generalizada y la aparición en Occidente cobra cada vez más importancia.⁶

En edad pediátrica, no existe un claro predominio del sexo femenino, y puede afectar niños desde temprana edad.⁶⁻⁹

Su etiología es desconocida y se han involucrado factores infecciosos y autoinmunitarios. La etiología infecciosa se basa en el hallazgo, en numerosos casos, de serología positiva o de agentes patógenos, como *Toxoplasma*, *Brucella*, *Yersinia* enterocolítica, parvovirus B19, HTLV-1, virus de Epstein-Barr, de la hepatitis B, herpes simple de tipos 1 y 2, herpes virus humano de tipo 6, citomegalovirus, VIH, parainfluenza.¹⁰⁻¹²

Sin embargo, hasta el momento no ha podido demostrarse una etiología infecciosa y la LHN

tiende a ser considerada una reacción hiperinmunitaria de localización ganglionar, frente a diversos agentes, entre ellos algunos virus.¹³

Sus dos manifestaciones clínicas principales son la hipertermia persistente y las adenopatías.⁶⁻⁹

La hipertermia, por lo general intermitente y elevada, suele aparecer antes de la inflamación de los ganglios linfáticos.

Las adenopatías, en general únicas, se localizan más frecuentemente en la región cervical (75%) y tienden a ser dolorosas, duras, móviles, sin signos de supuración.

En el 30% de los casos, existe compromiso de piel, ya sea como máculas, pápulas o eritema urticariano, principalmente en cara, cuello y extremidades superiores.

Los pacientes también pueden presentar edema de labios y cara, astenia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, sudoración, escalofríos, dolor de garganta, tos, artralgias múltiples difusas, sin signos de artritis y hepatoesplenomegalia.⁶⁻⁹ Más raramente, puede existir inflamación intraocular o compromiso neurológico, en forma de meningitis aséptica o ataxia cerebelosa.¹⁴

La enfermedad suele aparecer aislada, pero también puede asociarse a otras enfermedades de etiología autoinmunitaria, sobre todo, lupus eritematoso sistémico (LES). La semejanza del grupo poblacional afectado con el del LES ha alentado la sospecha de que la enfermedad de Kikuchi refleje una condición similar al lupus, pero autolimitada, y causada por linfocitos transformados por una infección viral.

Las pruebas de laboratorio suelen ser inespecíficas; los hallazgos más comunes son la presencia de leucopenia, trombocitopenia y anemia moderadas, alteraciones discretas de las enzimas hepáticas y aumento de LDH, velocidad de sedimentación y proteína C-reactiva.^{6-9,15} En ocasiones pueden existir serología viral positiva y autoanticuerpos positivos.

El diagnóstico de LHN debe considerarse en todo niño con linfadenopatías cervicales e hipertermia persistente de origen desconocido.

El diagnóstico se confirma mediante biopsia quirúrgica ganglionar, ya que la punción aspiración con aguja fina ha llevado con frecuencia a diagnósticos erróneos, sobre todo de linfomas.

La LHN posee, en general, una histología clásica, pero en ocasiones se plantea el diagnóstico diferencial con otras linfadenopatías necrotizantes, como la linfadenitis lúpica, las linfadenitis necrosantes reactivas y los linfomas necrosados.¹⁶

El examen microscópico muestra una linfadeni-

FIGURA 1. Tomografía computada de cuello: tumoración laterocervical derecha, sin signos de abscedación



tis necrotizante histiocitaria con reemplazo de la arquitectura histológica ganglionar normal por numerosos histiocitos con núcleos cariorréticos, que rodean focos de necrosis central sin infiltrado neutrófilo¹⁶ (Figura 2).

Desde el punto de vista evolutivo, la enfermedad cursa en tres fases histológicas diferenciadas¹⁵ y su conocimiento es importante para decidir el momento de la biopsia: a) la primera es de carácter proliferativo a nivel paracortical, con formación de nódulos que exhiben cariorexix y células mononucleares periféricas (histiocitos fagocíticos con núcleos en semiluna, monocitos plasmocitoides, inmunoblastos y ausencia o escasez de neutrófilos); b) una segunda fase, donde predomina la necrosis extensa que puede reemplazar en su totalidad la histoarquitectura ganglionar; y c) una tercera fase organizativa o xantomatosa, en la que se produce la reabsorción del material necrótico con restitución de la arquitectura normal del ganglio.

Por lo expuesto, se comprende la importancia de realizar la extracción completa de la adenopatía, ya que las biopsias parciales o mediante punción histológica o por aspiración citológica podrían conducir a diagnósticos erróneos, como mencionamos previamente.

Se deberá efectuar diagnóstico diferencial con cualquier cuadro infeccioso o tumoral, que curse con síndrome febril prolongado y adenopatías: linfadenitis reactivas o por microorganismos (bacterianas, micobacterianas, virales, micóticas, parasitarias) y procesos malignos, como linfomas, y menos frecuentemente, metástasis.

También deberán considerarse entre los diagnósticos diferenciales, las tumoraciones de glándulas salivales y los quistes branquiales.

La evolución de la LHN es habitualmente benigna, de curso limitado, con resolución del proceso entre dos y seis meses, aunque puede recidivar (4%).⁶

Sin embargo, están descritos casos excepcionales de evolución fatal, tanto en niños como en adultos, con una mortalidad del 2,1%.⁷

Su evolución hacia procesos autoinmunitarios como el lupus eritematoso sistémico, meses o años después del episodio, exige un seguimiento evolutivo a largo plazo.^{6-9,15} Esta posibilidad sería mucho más frecuente en niños (40%) que en adultos.¹

El tratamiento es sintomático, en base a antitérmicos y antiinflamatorios. No está indicado el uso de antibióticos. Para aquellos casos avanzados o cuando la sintomatología sea persistente, es útil la administración de corticoides. La adenectomía quirúrgica del o de los ganglios involucrados, pue-

de acortar el curso de la enfermedad, incluso curarla, postulándose como causa de este fenómeno la eliminación del foco inflamatorio.¹⁵

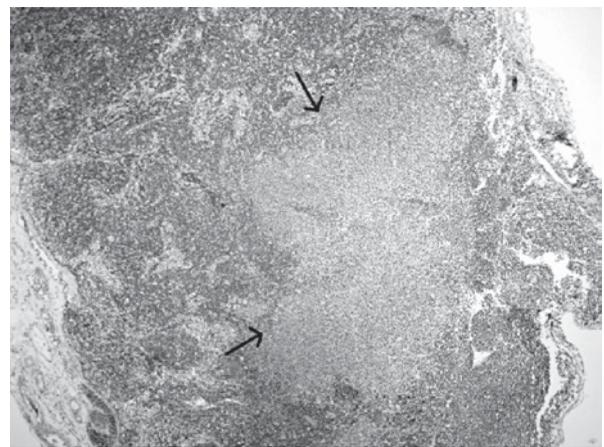
Si se asocia uveítis, esta suele resolverse con corticoides de aplicación tópica.

La LHN, es una rara enfermedad, que deberá ser tenida en cuenta en todo niño con síndrome febril prolongado y adenopatías cervicales. En dichos casos, la biopsia cervical ayudará a lograr un rápido diagnóstico y evitará exámenes y tratamientos innecesarios, y pronósticos equivocados. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: a clinicopathological study. *Acta Haematol* 1972; 35:379-380.
2. Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathological entity. *Inter Med* 1972; 30:920-927.
3. Vera Ocampo C, Tartaglione J, Pederiva S, et al. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: reporte de un caso. *RAMA* 2003;3. [Acceso: 25/9/08]. Disponible en: http://www.ama-med.org.ar/publicaciones_revistas3.asp?d=228.
4. Malbrán A, Mejía R, Elsner R. Linfadenitis necrotizante de Kikuchi-Fujimoto. Presentación de dos casos. *Medicina (Bs. Aires)* 2000; 60:947-950.
5. Roncoroni AJ, Sapia S, Rosenberg M. Linfadenitis histiocitaria necrotizante de Kikuchi-Fujimoto. *Medicina (Bs. Aires)* 1994; 54:377-378.
6. Park HS, Sung MJ, Park SE, Lim YT. Kikuchi-Fujimoto disease of 16 children in a single center of Korea. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(2):174-178.
7. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007; 26(1):50-54.
8. Lin HC, Su CY, Huang CC, et al. Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128(5): 650-653.
9. Lee KY, Yeon YH, Lee BC. Kikuchi-Fujimoto disease with prolonged fever in children. *Pediatrics* 2004; 114:e752-6.
10. Kuo T. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphad-

FIGURA 2. Vista panorámica del ganglio linfático, con un área de necrosis cortical (400x B-N)



- enitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:798-809.
11. Cho KJ, Lee SS, Khang SK. Histiocytic necrotizing lymphadenitis. A clinico-pathologic study of 45 cases with in situ hybridization for Epstein-Barr virus and hepatitis B virus. *J Korean Med Sci* 1996; 11(5):409-414.
 12. Huh J, Chi HS, Kim SS, Gong G. A study of the viral etiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *J Korean Med Sci* 1998; 13(1):27-30.
 13. Lin CW, Chang CL, Li CC, Chen YH, Hsu SM. Spontaneous regression of Kikuchi lymphadenopathy with oligoclonal T-cell populations favors a benign immune reaction over a T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2002; 117:627-35.
 14. Toledano Muñoz A, García de Casasola G, Pintos M, et al. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: descripción de dos casos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57:152-154.
 15. Wang TJ, Yang YS, Lin YT, Chiang BL. Kikuchi-Fujimoto disease in children: Clinical features and disease course. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37:219-224.
 16. Tsang WY, Chan JK, Ng CS. Kikuchi lymphadenitis: a morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:219-231.
-