

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

AUTORES

Herrero Egea AB
Pérez Delgado L
Sota Ochoa P*
Lisbona Alquézar MP
Tejero-Garcés G
Guallar Larpa M
De Miguel García F
Ortiz García A

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
*Servicios de ORL y Anatomía Patológica

Kikuchi-Fujimoto disease

RESUMEN

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es una entidad clínica poco frecuente. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes del sudeste asiático. Generalmente las adenopatías cervicales y la fiebre son manifestaciones clínicas. El diagnóstico definitivo se hace biopsiando las adenopatías y estudiando su histología, se trata de una linfadenitis histiocítica necrosante. Debemos hacer un diagnóstico diferencial con otras entidades infecciosas o tumorales, que causan un cuadro clínico similar.

PALABRAS CLAVE:

Adenomapias. Diagnóstico por biopsia y estudio histológico.

SUMMARY

The Kikuchi-Fujimoto disease is a rare clinical entity. It occurs most often in young women from Southeast Asia. The clinical manifestations usually are cervical lymphadenopathy and fever. The definitive diagnosis is made by biopsy of the lymph nodes and diagnosis is based on characteristic pathologic findings, is a histiocytic necrotizing lymphadenitis. We must make a differential diagnosis with other causes, infectious or tumor, causing a similar clinical picture.

KEY WORDS:

Lymphadenopathy. Diagnosis by biopsy and histology.

Introducción

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es una enfermedad autolimitada de curso benigno. Afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes, generalmente menores de 30 años, de origen asiático.

Su forma más frecuente de presentación son las adenopatías cervicales, que se observan en un 70-90% de los casos^{1,2}, generalmente unilaterales. La fiebre es otro de los síntomas más frecuentes, apareciendo en un 30-50% de los casos¹. Otros síntomas que pueden acompañar a esta enfermedad son la fatiga, la sudoración nocturna, la pérdida de peso, las alteraciones gastrointestinales o diversas alteraciones cutáneas.

El diagnóstico de esta enfermedad es complejo, ya que no hay datos de laboratorio ni pruebas de imagen concluyentes, aunque sirven para excluir otras enfermedades. El diagnóstico puede realizarse mediante biopsia de las adenopatías, pues la aspiración con aguja fina no aporta información suficiente³.

Caso Clínico

Mujer de 38 años de edad que ingresó en el servicio de Medicina Interna por síndrome constitucional y adenopatías supraclaviculares y retrocervicales derechas. Refería astenia desde hace 2 años y dolores osteoarticulares-musculares con sensación de cansancio permanente. Pérdida de 5kg en seis meses. Se palpaba una adenopatía laterocervical posterior derecha que había aumentado de tamaño en los últimos dos meses.

Como antecedentes personales presentaba alergia al tramadol, fumadora de un paquete al día, intervenida quirúrgicamente de ligadura de trompas y tumoración benigna de mama.

En la exploración física no había patología de vías aéreas altas. Se palpaba una adenopatía laterocervical en borde posterior de músculo esternocleidomastoideo derecho, de consistencia elástica, adherida a planos profundos, no dolorosa, de 3 por 2 cm de diámetro. Hay otras dos adenopatías de menor tamaño supraclaviculares de 1 cm de diámetro no adheridas a planos profundos.

La analítica no presentaba alteraciones. Las pruebas serológicas, reumáticas e inmunológicas fueron negativas, incluido el Mantoux. A excepción del C3:61,2 (79-152) y del C4:12,5 (16-38) que salían por debajo de los valores normales. Los ANA (anticuerpos antinucleares) salían positivos, pero no había criterios para el diagnóstico de lupus.

En la tomografía computarizada toraco-abdominal no se observaban alteraciones significativas.

En el TAC cervical se objetivaron múltiples adenopatías en espacio cervical posterior y supraclaviculares en el lado derecho. La mayor de 30 por 20 mm intensamente realzada. Su aspecto sugería adenopatías metastásicas, por lo que aconsejaban hacer estudio del tiroides como primera posibilidad a descartar posible carcinoma tiroideo (en el TAC no se observaban alteraciones en el tiroides). Se continuó el estudio con una ecografía cervical cuyo resultado confirmaba adenopatías supraclaviculares, yugulocarótidas y en espacio cervical posterior; la glándula tiroides no mostraba alteraciones.

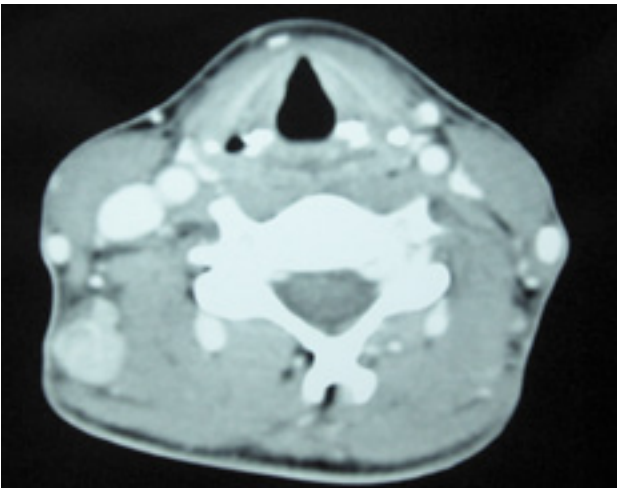


Figura 1: Adenopatía en región latero cervical posterior derecha, en borde posterior de músculo esternocleidomastoideo.

Se analizó la adenopatía de mayor tamaño a través de PAAF que fue informada como linfadenitis reactiva. Se realizó una biopsia cervical en el quirófano de ORL con anestesia general y el resultado anatomopatológico fue de linfadenitis necrotizante con patrón morfológico tipo Kikuchi. Macroscópicamente era un fragmento ovoide de 2,5 por 2 cm, a la sección mostraba un aspecto grisáceo y homogéneo. Se completó el estudio con el informe histoquímico que fue negativo para PAS, Ziehl Nielsen, Warthin-Starry. A nivel inmunohistoquímico la distribución antigénica queda preservada (CD 20, CD3, CD 4 y CD 8) con incremento de la celularidad histiocitaria en focos granulomatosos (CD 68).

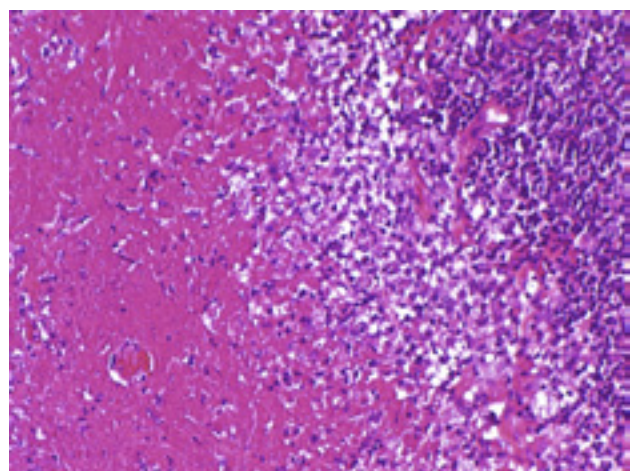
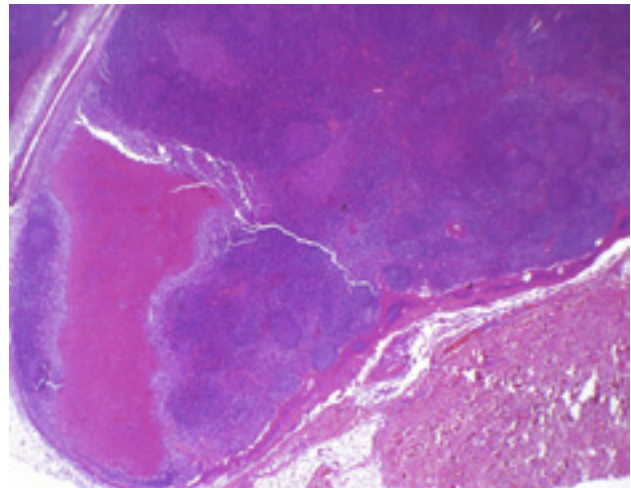
El único tratamiento farmacológico que recibió la paciente fue paracetamol para sus episodios de dolor.

A los meses de la cirugía persistía la astenia y fatigabilidad en la paciente. El estado general había mejorado. Ya no se palpaban las adenopatías.

Discusión

La enfermedad de Kikuchi es una entidad clínica de muy baja frecuencia. La patogénesis no ha sido aún identificada. Se reporta que el interferón y la interleukina-6 o la muerte celular apoptótica podrían tener un rol en la patogénesis apoyando la hipótesis de una etiología viral o autoinmune^{4,5,6}.

Etiológicamente se ha relacionado con mecanismos infecciosos e inmunológicos. Esto se fundamenta en el hallazgo en numerosos casos de serologías positivas o presencia de agentes patógenos, tales como: toxoplasma, brucella, yersinia, parvovirus B19, HTLV-1, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple tipo 6, virus de la inmunodeficiencia humana, etc.^{7,8} aunque no ha podido demostrarse que esta sea la causa del proceso. También existen otras teorías como que se trate de una reacción hiperinmune o una predisposición genética. La enfermedad de Kikuchi podría representar una respuesta inmune exagerada mediada por células T, en personas genéticamente susceptibles, en respuesta a una variedad de estímulos no específicos. Algunos genes HLA clase II son más frecuentes en pacientes con Kikuchi. En particular la incidencia de los alelos DPA1*01



Figuras 2 y 3: Lesión necrotizante, paracortical, bien delimitada y focal. Se caracteriza por la presencia de numerosos debris celulares, depósitos de fibrina y mononucleares. A mayor aumento se observa delimitación entre las células con cariorrexis/picnosis y las células con cariolisis. Diagnóstico diferencial: Linfoma maligno con necrosis secundaria.

y DPB1*0202 es significativamente mayor en pacientes con esta patología que en pacientes sanos. Estos genes son más frecuentes en personas asiáticas y esto podría explicar el patrón epidemiológico de la enfermedad⁹.

Según los hallazgos histológicos de la enfermedad, la podemos dividir en tres etapas: proliferativa, necrotizante y xantomatosa. La etapa proliferativa es a nivel paracortical, con formación de nódulos en los que hay acumulación de varios histiocitos con núcleos en semiluna, monocitos plasmocitoides y un número variable de células linfoides con fragmentos nucleares cariorréticos y apoptosis eosinofílica. Si se agrega necrosis coagulativa extensa se clasifica como necrotizante. Si existe predominio de histiocitos espumosos y reabsorción del material necrótico con restitución de la arquitectura normal del ganglio, el caso se clasifica como xantomatoso. Estas etapas podrían reflejar cambios histológicos progresivos en distintas fases de la enfermedad¹⁰.

Entre los hallazgos de laboratorio podemos destacar la presencia de leucopenia o niveles bajos de leucocitos entre un 67-75% de los pacientes^{8,11}. El inmunofenotipo típico de esta enfermedad consiste en una predominancia de células T con predominancia de CD8+ sobre CD4+. La inmunohis-

toquímica compatible muestra CD68 y CD3 (+), CD 20 (+/-) y CD30 (-), corroborándose el estudio que se realizó a nuestra paciente con estos resultados. Los histiocitos expresan mieloperoxidasa y CD68¹².

La radiografía de tórax debería ser incluida en todos los pacientes para eliminar la posibilidad de malignidad o tuberculosis. El TAC nos sirve de ayuda para localizar la adenopatía más accesible para realizar la biopsia y determinar la extensión de la enfermedad¹³.

Revisando la literatura se han dado casos de enfermedad de Kikuchi en localizaciones atípicas, como el mediastino anterior. En este caso, la paciente refería fiebre, sudoración nocturna y lesiones maculopapulares no pruriginosas. En el TAC torácico describían adenopatías paratraqueales, hiliares bilaterales y una adenopatía subcarinal¹⁴.

La evolución es habitualmente benigna, con resolución en pocos meses sin tratamiento específico, lo cual contribuye a su infradiagnóstico. No obstante, existen casos descritos de evolución hacia procesos autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, por lo que es necesario un seguimiento evolutivo^{15,16,17,18}.

No existe terapia específica probada para la enfermedad y se recomienda terapia sintomática. Los pacientes pueden tratarse con corticoides o antiinflamatorios no esteroideos. En casos avanzados se benefician de prednisona sistémica¹⁹.

Como complicación de esta enfermedad se han descrito casos de meningitis, siendo ésta la complicación más seria²⁰.

Creemos que esta enfermedad debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de linfadenopatías y fiebre junto con otras entidades tales como tuberculosis, infecciones víricas, metástasis ganglionares o linfomas. La presencia de leucopenia y/o zonas de necrosis ganglionares visualizadas mediante técnicas de imagen son orientativas, si bien la confirmación definitiva la dará la anatomía patológica.

Bibliografía

- Scagni P, Peisinio MG, Bianchi M, Morello M, Scardi N, Linari A., et-al. Kikuchi-Fujimoto disease is a rare cause of lymphadenopathy and fever of unknown origin in children: report of two cases and review of the literature. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27:337-340.
- Chiang YC, Chen RM, Chao PZ, Yang TH, Lee FP. Intraparotid Kikuchi-Fujimoto disease masquerading as a parotid gland tumor. *Am J Otolaryngol*. 2005; 26:408-410.
- Lin HC, Su CY, Huang CC, Hwang CF, Chieu CY. Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:650-653.
- Felgar RE, Furth EE, Wasik MA, Gluckman SJ, Salhany KE. Histiocytic necrotizing lymphadenopathy (Kikuchi disease): In situ end labeling, immunohistochemical, and serologic evidencesu-pptotinf cytotoxic lymphocyte mediated apoptotic cell death. *Mod Pathol* 1997;10:231-41.
- Kubota M, Tsukamoto R, Kurokawa K, Imai T, Furusho K. Elevated serum interferon gamma and interleukin-6 in patients with necrotizing lymphadenitis. *Br J Hematol* 1996;95:613-5.

- Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122: 141-52.
- Kuo T. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:798-809.
- Lin HC, Su CY, Huang CC. Kikuchi's Disease in Asian Children. *Pediatrics*. 2005;115:92-5.
- Tanaka T, Ohmori M, Yasunaga S, Ohshima K, Kikuchi M, Sasazuki T. DNA typing of class II genes (HLA-DR, -DQ and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Tissue Antigens* 1999; 54: 246-53.
- Kuo T. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): a clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 798-809.
- Wang TJ, Yang YS, Lin YT, Chiang BL. Kikuchi-Fujimoto disease in children: Clinical features and disease course. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37:219-24.
- Yoshino T, Mannami T, Ichimura K, Takenaka K, Nose S, Yamadori I et al. Two cases of histiocytic necrotizing lymphadenitis following diffuse large B-cell lymphoma. *Hum Pathol* 2000; 31: 1328-31.
- Archibald DJ, Carlson M, Gustafson R. *International Journal of Otolaryngology*. 2009.
- Ramos Fernandez M, Jiménez Hiscock L, Olaiz Navarro B. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: una localización atípica. *Arch Bronconeumol*.2009;45(07):359-60.
- Hoffmann A, Kirn E, Kuerten A, Sander C, Krueger GR, Ablashi DV. Active Human herpesvirus 6 (HHV-6) infection associated with Kikuchi-Fujimoto disease and systemic lupus erythematosus. *In vivo*. 1991;5:265-9.
- Jiménez Saenz JM, Llorente Arenas EM, Fuentes Solsona F, De Miguel García F, Álvarez Alegret R. Kikuchi-Fujimoto's disease and the association with systemic lupus erythematosus. *An Med Interna*. 2001;18:429-31.
- López C, Oliver M, Olavarria R, Sarabia MA, Chopite M. Kikuchi-Fujimoto necrotizing lymphadenitis associated with cutaneous lupus erythematosus: a case report. *Am J Clin Dermatol*. 2000;22:328-333.
- Mugnanini EN, Watson T, Guccion J, Benator D. Kikuchi disease presenting as a flu-like illness with rash and lymphadenopathy. *Am J Med Sci*. 2003;325:34-37.
- Baumgartner BJ, Helling ER. Kikuchi's disease: a case report and review of the literature. *Ear, Nose and Throat Journal*. 2002;81(5):331-335.
- Sato Y, Kuno H, Oizumi K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease with aseptic meningitis). *J Neurol Sci* 1999;163:187-91.

Correspondencia

Dra. Ana Belén Herrero Egea
Ceuta, nº2, 6ºB, esc izq.
50007 ZARAGOZA
e-mail: ana.zaragoza@hotmail.com