

Enfermedad de Kikuchi y Fujimoto

Arnoldo Mora, Victoria Monterroso*, Diana Moreno, Carlos Arguedas y Carlos Mora*

Resumen

Se describen cuatro casos de linfadenitis necrotizante subaguda (enfermedad de Kikuchi-Fujimoto) en Costa Rica. Los cuatro casos se presentaron en mujeres jóvenes (20-44 años), como linfadenopatía. Tres de ellas asociaron cuadro febril y pérdida de peso; todas demostraron leucopenia. Un caso asoció además rash, hipergamaglobulinemia policlonal, hipoalbuminemia, múltiples autoanticuerpos y diferentes anticuerpos contra antígenos externos, cuadro compatible con un lupus eritematoso sistémico (LES). Las biopsias de ganglio linfático de los cuatro casos mostraron una linfadenitis necrotizante subaguda, en diversas fases: proliferativa, necrotizante y xantomatosa. Aunque se ha postulado un posible origen viral, la etiología de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto no está bien esclarecida. (AMC, 1998; 40 (1): 27-30)

Palabras claves: Linfadenitis necrotizante subaguda, linfadenitis histiocítica necrotizante, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, lupus eritematoso sistémico, fiebre, inmunohistoquímica

Introducción

La enfermedad de Kikuchi y Fujimoto, también conocida como linfadenitis necrotizante subaguda o linfadenitis histiocítica necrotizante, es poco común. Fue descrita en 1972 en el Japón por Kikuchi y Fujimoto en publicaciones independientes^{1,2}. Inicialmente, se creyó exclusiva del Japón, pero a partir de 1982 se empezó a reportar en otras regiones como Norteamérica, Europa y América Latina. En Latinoamérica se han reportado 5 casos entre 1992 y 1996: un caso en Cuba³, uno en Argentina⁴, uno en Brazil⁵ y dos en Perú⁶. En Costa Rica y Centroamérica la entidad es poco conocida.

La mayoría de los casos se presenta en mujeres, en una proporción de 4:1, entre los 20 y 30 años de edad. Generalmente, se manifiesta como una linfadenopatía de localización cervical y de curso benigno, con tendencia a la resolución espontánea en uno a cuatro meses; no obstante, se ha reportado evoluciones prolongadas de hasta 10 años^{7,9}.

Servicios de Medicina Interna y Patología, Hospital México, C.C.S.S., San José, Costa Rica

*Centro de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad de Iberoamérica

Ocurren recidivas en un 3.3 a 5% de los pacientes, pudiendo ser en la misma región ganglionar o en otras áreas, también con resolución espontánea¹⁰. La linfadenopatía suele ser asintomática, pero se puede asociar con fiebre no muy alta, calofríos y sudoración nocturna, artralgias, mialgias, vómitos, diarrea, pérdida de peso, síntomas respiratorios altos leves, rash cutáneo, rash en "alas de mariposa" y, ocasionalmente, hepato y/o esplenomegalia^{11,12}. Se han descrito casos que se presentan como fiebre de origen oscuro. La enfermedad se ha asociado al lupus eritematoso sistémico (LES)^{10,11} y a agentes infecciosos como la toxoplasmosis¹³, la brucelosis¹⁴, el virus de Epstein-Barr (VEB)¹⁵ y otros.

En el presente estudio describimos las características clínicas e histopatológicas de los cuatro primeros casos en la literatura costarricense.

Materiales y Métodos

Se encontraron cuatro casos de linfadenitis necrotizante de Kikuchi y Fujimoto en 61000 biopsias revisadas en tres años (enero 1994-diciembre 1996) en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital México, San José, Costa Rica. De los expedientes clínicos se recopilaron los datos de edad, sexo, procedencia, síntomas y signos, su duración, exámenes de laboratorio, tratamiento y evolución hasta por 18 meses. Se revisaron los cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina. Los casos fueron clasificados en los subtipos histológicos descritos por Kuo¹¹, que parecen corresponder a

TABLA 1
Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto
Subtipos Histológicos

| SUBTIPO | CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS Y CLÍNICAS |
|----------------------------------|---|
| PROLIFERATIVO O LINFHISTIOCÍTICO | Acúmulos de histiocitos, abundantes monocitos plasmocitoides, ocasionales linfocitos e inmunoblastos, acompañados de picnocirosis y cariorexis unicelular en la zona central, sin necrosis, aunque puede haber ocasionales depósitos focales de fibrina, con notable ausencia de neutrófilos y células plasmáticas. |
| NECROTIZANTE | Mismos hallazgos, pero con franca necrosis coagulativa central. Se asocia frecuentemente a fiebre, dolor y mayor tiempo de duración de síntomas. |
| XANTOMATOSO | Hallazgos similares a los anteriores, pero con presencia de histiocitos espumosos. Se asocia a leucopenia. |

TABLA 2
Datos clínicos e histológicos de 4 pacientes con Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

| CASO | EDAD | SEXO | CLINICA | LABORATORIO | SITIO | HISTOL. |
|------|------|------|---|---|-----------------|---------------|
| 1 | 20 | Fem | Fiebre Pérdida de peso no cuantificada | Leucopenia Anemia VES ↑↑ SSA (+) SSB (+) FAN (-) | Cervical | Xantomatosa |
| 2 | 28 | Fem | Fiebre Pérdida de peso no cuantificada Astenia Adinamia | Leucopenia Anemia | Supraclavicular | Proliferativa |
| 3 | 33 | Fem | Fiebre Pérdida de peso de (7 lbs.) Sudoración | Leucopenia Monocitosis | Cervical | Necrotizante |
| 4 | 44 | Fem | Asintomática | Leucopenia | Braquial | Necrotizante |

diferentes etapas y severidades de la entidad (tabla 1).

Se efectuaron estudios inmunohistoquímicos, por el método de inmunoperoxidasa-avidina-biotina, con los siguientes anticuerpos: anti-linfocito B L26 (CD20), anti-linfocitos T CD3, Leu-22 (CD43) y UCHL1 (CD45RO), y anti-histiocito KPI (CD68).

Resultados

Las características clínicopatológicas se muestran en la tabla 2. Los cuatro casos se presentaron en mujeres entre los 20 a 44 años de edad. En tres de los cuatro casos se reportó fiebre, pérdida de peso, leucopenia, y una a tres linfadenopatías cervicales; un caso fue asintomático. Una paciente (Caso 1) presentó desde el inicio rash cutáneo severo, con componente de fotosensibilidad. Además cursó con una vasculitis leucocitoclástica en piel y datos de laboratorio sugestivos de una enfermedad autoinmune compatibles con LES: hipergamaglobulinemia policlonal, anticuerpos anti-núcleo negativos, anti-ribonucleoproteínas SS-A y SS-B positivos, e inmunoglobulinas (Ig) M y G anti-citomegalovirus, anti-toxoplasma y anti-VEB elevados.

Los cuatro casos presentaron ganglios linfáticos con varias lesiones en parche, localizadas en la región paracortical, dos de ellos con necrosis central en grado variable, todos con marcada cariorrexis, rodeada por histiocitos con fagocitosis variable y por monocitos plasmocitoides, con una llamativa ausencia de neutrófilos. El resto del ganglio en los cuatro casos presentó conservación de su organización parenquimatosa, con sinusoides permeables. Un caso correspondió histológicamente al tipo proliferativo (Fig 1), dos al subtipo necrotizante (Fig 2) y uno al subtipo xantomatoso (Fig 3). Uno de los casos del subtipo necrotizante fue asintomático y el caso con posible LES fue de tipo xantomatoso.

Inmunohistoquímicamente, en nuestros cuatro casos se encontró abundantes macrófagos (CD68+), acompañados de linfocitos T (CD3+/CD43+) y de ocasionales inmunoblastos B

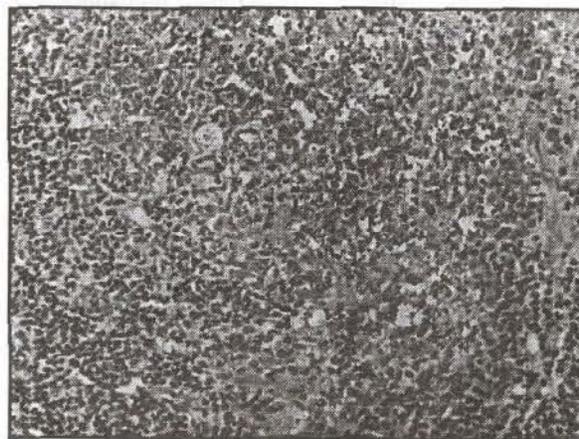


Figura 1

Linfadenitis necrotizante de Kikuchi-Fujimoto, fase proliferativa. Focos de cariorrexis, sin evidencia de necrosis (H&E, 100x)

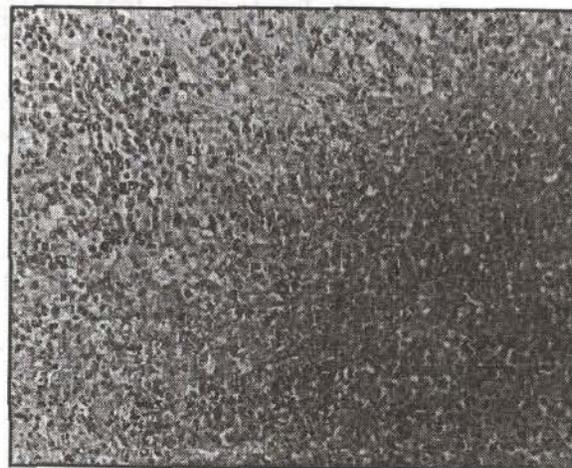


Figura 2

Linfadenitis necrotizante de Kikuchi-Fujimoto, fase necrotizante. Ganglio con zona de necrosis (mitad inferior derecha), rodeada por monocitos plasmocitoides e histiocitos (H&E, 100x)

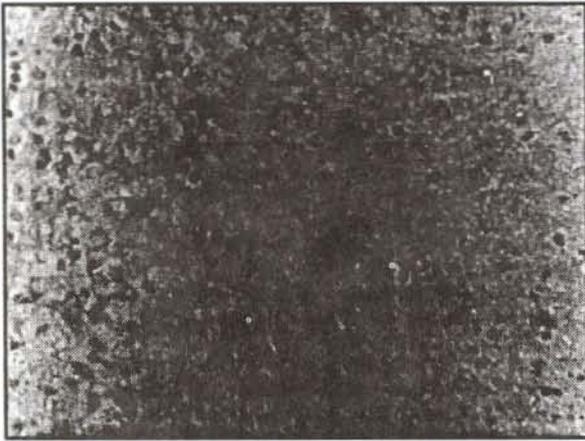


Figura 3

Linfadenitis necrotizante de Kikuchi-Fujimoto, fase xantomatosa. Ganglio con extensa zona de necrosis (mitad derecha), rodeada por macrófagos espumosos, con aspecto de encaje (H&E, 250x)

(CD20+), rodeando las zonas de cariorrexis, con o sin necrosis central. Los análisis inmunohistoquímicos ayudaron a descartar linfoma en uno de los casos en que los linfocitos circundantes a las zonas de necrosis eran atípicos (Caso No.3). En los otros tres casos, el diagnóstico fue apoyado por el hallazgo de una población mixta, con predominio de los histiocitos y linfocitos T ya mencionados.

En los cuatro casos hubo resolución espontánea después de 1 a 4 meses. Solo el caso No. 1 mostró un curso tórpido compatible con LES factor anti-núcleo negativo, que requirió tratamiento con esteroides y antimetabólicos, después de lo cual la paciente mejoró considerablemente. En uno de ellos se presentó una recidiva de la adenomegalia cervical a los 6 meses, con resolución igualmente espontánea. Los otros dos casos han mostrado un curso benigno.

Discusión

La etiología de la linfadenitis necrotizante subaguda (enfermedad de Kikuchi-Fujimoto) aún no se ha esclarecido. Se han asociado una serie de agentes infecciosos al origen de esta entidad patológica. Se ha postulado una posible etiología viral, debido al cuadro prodrómico de vías respiratorias superiores, presencia de leucopenia con linfocitosis, ausencia de respuesta a antibióticoterapia, una imagen histológica de compromiso paracortical con proliferación de inmunoblastos T y un predominio de histiocitos y linfocitos T⁹.

En los diferentes estudios revisados se han implicado varios agentes como los virus de Epstein-Barr, herpesvirus VI, parvovirus B19 y el virus de inmunodeficiencia adquirida. También se ha descrito una asociación con especies de *Yersinia*, toxoplasmosis y brucelosis^{7,10,14,15}. A pesar de hacerse mención de estos agentes, en la vasta mayoría de los casos no se demostró su presencia en los ganglios afectados, aun en casos en que la clínica y el laboratorio son indicativos de infección activa. Así, Cherin y colaboradores¹⁸ describen un caso con el cuadro histológico de linfadenitis necrotizante subaguda en el que se demostró la presencia de anticuerpos IgM contra *Toxoplasma gondii* elevados inicialmente, que

luego cayeron, con la concomitante elevación de anticuerpos IgG., indicativo esto de una infección aguda de toxoplasmosis. Sin embargo, no se pudo evidenciar la presencia de este agente infeccioso directamente en el ganglio, ni por inmunofluorescencia directa ni con el estudio por reacción en cadena de la polimerasa, (PCR) para la demostración del ADN de dicho microorganismo. Anagnostopoulos y colaboradores¹⁴ encontraron la presencia de VEB en algunos linfocitos de un ganglio con linfadenitis necrotizante subaguda, pero no con el patrón de una infección aguda sugerida por la clínica, sino más bien con patrón de positividad similar al de ganglios normales o reactivos con infección latente. Kurata y colaboradores¹⁶ aislaron el herpesvirus VI en 5 de 12 pacientes con esta entidad. Así, los estudios hasta el momento no ha logrado demostrar una etiología única.

Estos datos y la demostración inmunohistoquímica del predominio de histiocitos y linfocitos T citotóxicos, sugestivos de una respuesta de hipersensibilidad tardía, indican que esta enfermedad probablemente sea una respuesta hiperinmune ganglionar a diferentes infecciones sistémicas parasitarias, bacterianas o virales^{8,10,14,15}.

Uno de nuestros casos mostró títulos séricos elevados de IgM e IgG para *Toxoplasma*, citomegalovirus y VEB, sugestivos de infección aguda. Sin embargo, estos niveles se interpretaron como parte de la inmunorreactividad de esta paciente portadora de un LES, con anticuerpo anti-núcleo negativo e hipergammaglobulinemia. En los otros tres casos, no hubo ningún indicio de infección por alguno de los agentes mencionados.

La asociación de esta linfadenitis con el LES se reportó desde 1988¹⁰, en 2 de 108 pacientes (1.85%); además, en 5 de esos 108 pacientes se encontró un cuadro transitorio similar al LES (4.6%). Kuo¹¹ reportó 4 casos de LES en 79 casos de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (5%). Se ha sugerido que ésta representa una forma limitada de LES, como respuesta autoinmune desencadenada por una infección viral. Esto ha derivado en la recomendación de que estos pacientes sean vigilados para descartar la posibilidad de LES concomitante o subsecuente.

En los reportes de casos que incluyen análisis inmunohistoquímico^{9,10,15,20,21} se ha descrito que las células que rodean los centros de cariorrexis y/o necrosis son una mezcla de histiocitos (CD4/CD68+ y ocasionalmente lisozima +), llamados monocitos plasmocitoides, y de linfocitos T, predominantemente CD3+/CD8+, acompañados de ocasionales inmunoblastos B (CD20+). La proporción de linfocitos ayudadores/supresores varía durante el transcurso de la reacción. Kikuchi¹⁷ y Kuo¹¹ encuentran que los linfocitos T CD4+ son más abundantes que los linfocitos T CD8+ al inicio de la enfermedad, pero que estos últimos empiezan a predominar después de la primera semana, para luego declinar en la etapa tardía. En un estudio inmunohistoquímico, Sumiyoshi y colaboradores²² demuestran que estos linfocitos T CD8+ corresponden a una subpoblación citotóxica, y no a células asesinas naturales (NK), ya que son CD57 y CD16 negativas. Esto sustenta aún más la posibilidad de que esta entidad sea una reacción de inmunidad celular alterada.

Anatomopatológicamente, el diagnóstico diferencial debe hacerse con otros tipos de linfadenitis necrotizantes y con casos de linfomas asociados a necrosis focal. En primer lugar, con la linfadenitis por arañazo de gato, donde el compromiso es similar, de lesiones focales de necrosis, con la diferencia de que hay formación de microabscesos en la zona central de estas. La etiología de la linfadenitis por arañazo de gato es un bacilo Gram negativo, que tiñe con la tinción de Warthin-Starry. Otro diagnóstico diferencial es la infección por *Yersenia*, la cual compromete ganglios mesentéricos, con polimorfonucleares y granulomas, los cuales no están presentes en la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Otra entidad de diagnóstico diferencial es la linfadenitis del LES, donde las zonas necróticas suelen ser más extensas y, además, se asocian a hiperplasia folicular y plasmocitosis medular; ocasionalmente pueden encontrarse cuerpos hematxilínicos. Dentro de las entidades malignas, se debe descartar la enfermedad de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin; en la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, los monocitos plasmocitoides y los inmunoblastos pueden dar imagen de malignidad, ya que además se asocian a no pocas mitosis. Las características citológicas y de compromiso parcial ayudan a pensar en un proceso benigno. La ausencia de una población monótona en los estudios inmunohistoquímicos y el predominio de histiocitos, también son datos de gran ayuda diagnóstica.

Los cambios histológicos reportados en el ganglio en la linfadenitis necrotizante de Kikuchi y Fujimoto se han encontrado ocasionalmente en otros tejidos, como piel y médula ósea¹¹. En las personas en las que se asocia compromiso cutáneo, se ha descrito un comportamiento más agresivo, localización predominantemente facial y mayor prevalencia en hombres¹¹. Una vez que se está familiarizado con este tipo de reacción histológica, es más fácil su reconocimiento, aún en sitios poco esperados.

En conclusión, la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es una entidad presente en nuestro medio, que debe tomarse en cuenta en el estudio de toda linfadenopatía cervical, con o sin otros síntomas, y en síndromes febriles prolongados. La enfermedad es generalmente de curso benigno y, aunque puede asociarse al LES y a algunas otras etiopatogenias de tipo infeccioso, aun es de etiología desconocida.

Abstract

Four cases of subacute necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) in Costa Rica are described. The four cases presented in young women (20-44 years old) as a lymphadenopathy. Three of them associated fever and weight loss; all showed leukopenia. One case additionally presented rash, polyclonal hypergammaglobulinemia, hypoalbuminemia, several autoantibodies and different antibodies against external antigens, compatible with systemic lupus erythematosus. Lymph node biopsies in all four cases revealed subacute

necrotizing lymphadenitis, in its different stages: proliferative, necrotizing or xanthomatous. Although a viral origin seems the best possibility, the etiology of Kikuchi-Fujimoto disease has not been established with certainty.

Key words: Subacute necrotizing lymphadenitis, subacute histiocytic lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto disease, systemic lupus erythematosus, fever, immunohistochemistry

Referencias

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972;35:379-80.
2. Fujimoto Y, Kosima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathological entity. *Naika* 1972;20:920-7.
3. Pila Pérez R, Sánchez Baez A, Sosa Martín R. Linfadenitis necrotizante de Kikuchi. Caso clínico. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1992;43:53-4.
4. Roncori AJ, Sapia S, Rosemberg M. Carta al Editor *Medicina* (Buenos Aires) 1994;54:377-8.
5. Lorand-Metze I, Vassollo J, Morl S. Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis in Brazil: report of case and review of the literature. *Path Int* (Australia) 1994;44:548-50.
6. Arias-Stella C J, Navarro F, Abuggatas J, Arias-Stella J. Linfadenitis histiocitaria necrotizante. Primeras observaciones sobre la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en el Perú. *Patología* 1996;34:263-70.
7. Etcheverry P, Armas-Cruz R, Martínez V. Linfadenitis necrotizante subaguda (enfermedad de Kikuchi y Fujimoto) *Rev Méd Chile* 1990;118:431-36.
8. Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis: a study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1983;7:115-23.
9. Unger PD, Rappaport KM, Strauchen JA. Necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): report of four cases of an unusual pseudolymphomatous lesion and immunologic marker studies. *Arch Pathol Lab Med* 1987;11:1031-34.
10. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Sem Diagn Pathol* 1988;5:329-45.
11. Kuo T. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): a clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histiocytic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995;19:798-809.
12. Boyce TG, Moffet HL, Roh SK, Kesouk SS. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:426-27.
13. Rodríguez Martonell J, Martín MV, Báez JM, Gil JL. Linfadenitis necrotizante de Kikuchi-Fujimoto asociada a brucelosis. *Sangre* 1992;37:201-4.
14. Anagnostopoulos I, Hummel M, Korbjuhn P, Papadaki T, Anagnostou D. Epstein-Barr virus in Kikuchi-Fujimoto disease. *Lancet* 1993;341:893.
15. Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H. Necrotizing lymphadenitis: possible acute toxoplasmic infection. *Virchows Arch A Path Anat and Histol* 1977;376:247-53.
16. Kurata T, Iwasaki T, Sata T, Wakabayashi T, Yamaguchi K, Okuno T, Yamanishi K, Takei Y. Viral pathology of human herpesvirus 6 infection. In: Lopez C et al, ed. *Immunology and prophylaxis of human herpesvirus infections*, vol 278, New York: Plenum Press, 1990;39:39-47.
17. Kikuchi M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) in Japan. *Am J Surg Pathol* 1991;15:197-8.
18. Cherin P, Leger-Rabet MB, Aznar C, D'Oiron R, Delfraissy J-F. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis of toxoplasmic origin may be due to a local reactional mechanism in lymph nodes. *Clin Infect Dis* 1995;20:481-2.
19. Facchetti F, Wolf-Peters C, van der Oord J, de Vos R, Desmet V. Plasmocytoid monocytes (so-called plasmacytoid T-cells) in Kikuchi's lymphadenitis: an immunologic study. *Am J Clin Pathol* 1989;92:42-50.
20. Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990;14:514-23.
21. Sumijoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, Oshima K, Masuda Y, Parwatesh MR. Immunologic studies of Kikuchi's disease. *Hum Pathol* 1993;24:114-19.