

DOENÇA DE KIKUCHI E FUJIMOTO

ALICE REICHERT, T. CORREIA, O. FREITAS, T. ALMEIDA, LINO ROSADO
Unidade de Imunohematologia. Hospital de Dona Estefânia. Lisboa.

RESUMO

A doença de Kikuchi e Fujimoto, também conhecida como Linfadenite Histiocítica Necrosante, é uma entidade clínico-patológica rara cuja etiologia permanece desconhecida; tem sido sugerida a possibilidade de uma etiologia auto-imune, mas também tem sido descrita a associação com algumas infecções víricas.

Os autores apresentam o caso clínico de uma adolescente de 14 anos internada por febre persistente, volumosa tumefacção cervical e alteração do estado geral.

Dos exames complementares efectuados a citologia aspirativa e a biopsia ganglionar levaram ao diagnóstico da doença de Kikuchi e Fujimoto.

Após a instituição da corticoterapia, verificou-se uma notória melhoria do quadro clínico.

Palavras chave: Doença de Kikuchi, Biopsia Ganglionar, Corticoterapia.

SUMMARY

KIKUCHI-FUJIMOTODISEASE

Kikuchi and Fujimoto's disease, also known as histiocytic necrotizing lymphadenopathy, is a rare and benign disorder of the lymph nodes of young adults. The etiology of this disease is unknown, an autoimmune mechanism has been suggested, although some cases of association with several viruses has been described.

We report a pediatric case of Kikuchi and Fujimoto's disease in a 14 years old girl with persistent fever, enlarged cervical lymph node and weight loss.

A diagnosis of Kikuchi and Fujimoto's disease was made by cervical lymph node histology.

We present a case of Kikuchi and Fujimoto disease that benefited significantly from steroids.

Key words: Kikuchi's Disease, Lymph node Histology, Steroids

INTRODUÇÃO

A doença de Kikuchi e Fujimoto é uma entidade nosológica rara, tendo sido descrito o primeiro caso, em 1972¹, no Japão.

Afecta preferencialmente o sexo feminino, na razão de 4:1² e compreende uma faixa etária dos 20 aos 30 anos³. A etiologia não está esclarecida, embora tenha sido sugerida a causa auto-imune. Também está descrita como associada a infecções por vírus.

O diagnóstico definitivo é dado por exame histopatológico⁴, caracterizando-se por uma destruição da estrutura ganglionar com áreas de necrose circunscritas ao paracórtex com detritos nucleares que determinam uma marcada reacção dos macrófagos^{5,6}.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 14 anos de idade, caucasiana, internada na Unidade de Imunohematologia do Hospital de Dona Estefânia por tumefacção cervical e febre.

Duas semanas antes do internamento iniciou quadro de febre alta (39°C) de difícil controlo com os antipiréticos, tumefacção cervical à direita, de aumento progressivo, dolorosa, emagrecimento acentuado (5 Kg) e astenia marcada. Tinha entretanto sido medicada pelo seu médico assistente com a associação Amoxicilina e Ácido clavulânico.

Os antecedentes pessoais e familiares não eram relevantes.

À entrada na Unidade a doente apresentava mau estado geral, astenia marcada, febre (38°C), volumosa adenomegália cervical direita junto ao ângulo maxilar, muito dolorosa, de consistência dura e móvel, pequenos gânglios duros e dolorosos homolaterais a nível do escavado supra-clavicular, hiperemia amigdalina sem exsudados e abdómen sem organomegalias.

Dos exames efectuados à entrada destacam-se: leucopenia ($2.60 \times 10^3 / \mu\text{l}$) com neutropenia ($0.90 \times 10^3 / \mu\text{l}$), sem anemia e trombocitopenia. Velocidade de sedimentação de 42mm na primeira hora. As funções hepática e renal eram normais, LDH 1027 IU/ml; ²microglobulina 4000 $\mu\text{g/l}$. A ecografia cervical mostrou duas imagens ganglionares muito vascularizadas e sem necrose com cerca de 5,5cm de diâmetro na região submaxilar direita. A ecografia abdominal revelou fígado e baço dentro dos limites da normalidade. Face a estes dados a doente ficou internada.

Foram consideradas como hipóteses diagnósticas mais prováveis: adenofleimão e doença da arranhadela do gato, embora não se tenha excluído doença linfoproliferativa. A serologia para *Bartonella spp* foi negativa. As

hemoculturas foram positivas para *Streptococcus* \pm -hemolítico sensível às cefalosporinas. A pesquisa de micobactérias típicas e atípicas foi negativa. Os testes imunológicos ANA, anti-DNA, ASMA, APCA, AMA foram negativos. O doseamento de Imunoglobulinas e complemento foi normal.

O mielograma e a biopsia óssea não mostraram sinais de doença linfóide ou mieloproliferativa; apenas o mielograma mostrou algum grau de displasia medular. A citometria de fluxo do sangue medular não mostrou marcadores monoclonais de doença linfoproliferativa.

A citologia aspirativa do gânglio submentoniano mostrou uma população linfóide heterogénea com áreas de necrose e numerosos histiocitos com citoplasma esponjoso, e actividade fagocitária evidente, compatível com linfadenite necrotizante. A biopsia do gânglio cervical direito confirmou o diagnóstico de Doença de Kikuchi tipo necrosante.

Ao 18º dia de internamento observou-se agravamento clínico caracterizado por aumento do volume e número das adenomegalias, com as mesmas características na região cervical e supra-clavicular direita, atingindo sucessivamente as cadeias cervical e supraclavicular contralaterais, axilar e inguinal esquerda; manutenção de febre alta que cedia mal aos antipiréticos e aparecimento de exantema máculo-papular, eritematoso, aveludado, coalescente, céfalo-caudal com duração de três dias, iniciou corticoterapia com Deflazacort (1,5 mg/kg/d).

Observou-se notória melhoria do quadro clínico (regressão gradual da dor e do volume das adenomegalias) e laboratorial, ficando a doente apirética ao terceiro dia de corticoterapia (21º dia de internamento).

DISCUSSÃO

A doença de Kikuchi e Fujimoto é uma doença rara, na qual têm sido descritas associações com os vírus de Epstein Barr⁷, Citomegalovírus, Herpes simplex tipo 6, HTLV 1⁸, e Parvovírus B19⁹.

Também tem sido sugerida etiologia auto-imune dada a semelhança clínica com o Lúpus Eritematoso Disseminado (LED)¹⁰, podendo coexistir ou evoluir para o LED justificando-se a vigilância destes doentes, através de testes imunológicos como os ANA's em todos os doentes com doença de Kikuchi e Fujimoto. Estão descritos na literatura casos de associação da doença de Kikuchi e Fujimoto com as seguintes entidades: doença de Still do adulto, polimiosite, doença pulmonar intersticial, esclerodermia, vasculite, uveíte, e tiroidite¹¹.

A apresentação inicial mais frequente são adenomegalias na região cervical posterior, podendo exis-

tir raramente, envolvimento axilar, mesentérico, mediastínico, inguinal, intraparotídeo, ilíaco, cefálico, e peripancreático¹². Habitualmente estas adenopatias são indolores, unilaterais e acompanhadas de febre alta¹³. Rash urticariforme generalizado foi descrito em 25% dos casos podendo também estar presente o rash malar em forma de asa de borboleta¹⁴. Outras manifestações clínicas menos frequentes incluem astenia, emagrecimento, sudorese, mialgias, artralgias, náuseas, vômitos, diarreia e hepatoesplenomegalia.

Laboratorialmente há neutropenia em 50% dos casos associada ou não a linfocitose, trombocitopenia, velocidade de sedimentação ≤ 60 mm na primeira hora em 70% dos casos, elevação da LDH¹⁵, bem como aumento das transaminases¹⁶. Podem apresentar ANA, anti-RNP, anti-DNA e anticoagulante lúpico positivos¹⁷.

O diagnóstico diferencial é feito com: linfoma¹⁸, podendo em cerca de 30% dos casos¹⁹ ser confundido com o último, nos seus estádios iniciais (a imunofenotipagem mostra uma população neoplásica monoclonal; a histologia revela presença de imunoblastos, histiocitos atípicos e perda da arquitetura do gânglio linfático), adenites infecciosas como: tuberculose (granulomas epitelióides, células de Langhans gigantes e necrose caseosa – são a favor de tuberculose), adenites por micro abscessos (doença da arranhadela do gato), toxoplasmose, infecção por *Yersinia* e Lúpus Eritematoso Disseminado²⁰.

O diagnóstico definitivo é estabelecido pela histopatologia (biopsia ganglionar), podendo definir-se três estádios histológicos²¹:

- Proliferativo ou inicial: no qual se observam numerosas células mononucleares atípicas.
- Necrosante: é o mais frequente, sendo encontrados numerosos histiocitos.
- Xantomatoso: estágio pós-necrótico.

Os estudos imunohistoquímicos mostram que a lesão é composta por histiocitos CD15+, células T CD4+ (nos estádios iniciais), e células T CD8+ (nos estádios tardios) com relativa escassez de células B e células NK²².

A terapêutica é sintomática, não há resposta aos antibióticos, e a corticoterapia é reservada aos casos com clínica grave e persistente²³.

A evolução geralmente é benigna com regressão da sintomatologia em três meses²⁴ ou depende da doença associada como é o caso do Lúpus Eritematoso Disseminado. A recorrência da doença é rara ocorrendo em 2 a 3% dos doentes, e na grande maioria dos casos tem sido observada em poucas semanas após o primeiro episódio²⁵. Os casos fatais são uma exceção²⁶.

O caso clínico apresentado trata de uma adolescente

com doença de Kikuchi e Fujimoto do tipo necrosante diagnosticada através de biopsia ganglionar, na qual foi instituída terapêutica com corticóides por se tratar de um caso com clínica grave, nomeadamente apresentação de adenomegalias muito dolorosas, bilaterais, com envolvimento de várias cadeias ganglionares, acompanhadas de febre alta com pouca resposta aos antipiréticos, bem como emagrecimento acentuado e aparecimento de exantema máculo-papular. A terapêutica com corticóides permitiu uma rápida melhoria clínica e laboratorial.

Este caso clínico reforça a importância do diagnóstico histopatológico, dado tratar-se de uma situação na qual não deverá ser instituída terapêutica empírica, sendo esta potencialmente tóxica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 FUJIMOTO Y, KOZIMA Y, YAMAGUCHI K: Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathologic entity. *Naika* 1972; 20:920-7.
- 2 TSANG WYW, CHAN JKC: Kikuchi's lymphadenitis: A morphologic analysis of 75 cases with special references to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 219-231.
- 3 TURNER R, MARTIN J, DORFMAN RF: Necrotizing lymphadenitis - a study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 115-23.
- 4 TAKAKUWA T, OHNUMA S, KOIKE J et al: Involvement of cell-mediated killing in apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *Histopathology* 1996; Jan 28(1): 41-8.
- 5 ROZWENS A, MOLSKA M, KARLINSKA M, KLICKI G: Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi disease): a case report. *Pol Merkuriusz Lek* 2001;11(63): 259-60.
- 6 MAHADEVA U, ALLPORT T, BAIN B, CHAN WK: Haemophagocytic syndrome and histiocytic necrotizing (Kikuchi's disease). *J Clin Pathol* 2000; 53 (8): 636-8.
- 7 HUDNALL SD: Kikuchi-Fujimoto disease: Is Epstein-Barr Virus the Culprit? *Am J Clin Pathol* 2000; 113:761-4.
- 8 BATAILLE V, HARLAND C, BEHRENS J et al: Kikuchi disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) in association with HTLV 1. *Br J Dermatol* 1997; 136(4):610-2.
- 9 JOHNSON LB, PASUMARTHY A, SARAVOLATZ LD: Parvovirus B19 infection presenting with necrotizing lymphadenitis. *Am J Med* 2003; 114(4): 340-1.
- 10 LORENZO HA, GAMALLO AC, ORTEGA L et al: Linfadenitis necrotizante histiocitaria: enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. A propósito de 6 casos. *An Med Int* 1999; 16:301-4.
- 11 FAMILARO G, GIUSTINIANI MC, MARASCO A et al: American Journal of Hematology 2003; 74: 60-63.
- 12 DORFMAN RF, BERRY GJ: Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 329-345.
- 13 ROGER LS, FERRY JA: A 24- year old woman with cervical lymphadenopathy, fever and leukopenia. *NEJM* 1997; 13 number 7; vol 336: 492-499.
- 14 LOPEZ C, OLIVIER M, OLAVARRIA R, SARABIA MA, CHOPITE M: Kikuchi-Fujimoto necrotizing lymphadenitis associated with cutaneous lupus erythematosus: a case report. *Am J*

Dermatopathol 2000; 22(4): 328-33.

15 KIKUCHI M, TAKESHITA M, EIMOTO T et al: Histiocytic necrotizing lymphadenitis: clinicopathologic, immunologic, and HLA typing study. In: Hanaoka M, Kadin ME, Mikata A et al, eds. *Lymphoid Malignancy: Immunocytology and Cytogenetics*. New York, NY: Field and Wood 1990; 251-257.

16 SIERRA ML, VEGAS E, BLANCO-GONZALES J et al: Kikuchi's disease with multisystemic involvement and adverse reactions to drugs. *Pediatrics* 1999; 104(2): 24.

17 PAPAIONNOU G, SPELETAS M, KALOUTSI V et al: Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) associated with antiphospholipid syndrome: a case report and literature review. *Ann Hematol* 2002; 81(12): 732-735.

18 EMIR S, GOGUS S, GULER E et al: Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) confused with lymphoma in a child. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37(6): 546-8.

19 RAM CA, GITA S: Kikuchi-Fujimoto Disease in Nepal: A study of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127 (10): 1345-1348.

20 KHAROUBI S: Kikuchi-Fujimoto disease and systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne* 2000; 151 (4): 316-9.

21 KUO TT: Kikuchi disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): a clinicopathologic study of 79 cases with analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 798-809.

22 OHSHIMA K, KIKUCHI M, SUNIYOSHI Y et al: Proliferating cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991; 61: 97-100.

23 JANG YJ, PARK KH, SEOK HJ: Management of Kikuchi disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 2000; 114(9): 709-11.

24 KIKUCHI M: Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) in Japan. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 197-198.

25 MOHANTY SK, ARORA R, SAHA M: Kikuchi - Fujimoto disease: an overview. *J Dermatol* 2002; 29: 10-14.

26 CHAN JK, WONG KC: A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989; 63: 1856-1862