

DILEMAS DE DIAGNÓSTICO DE LINFADENITE NECROTIZANTE (Doença de Kikuchi-Fujimoto)

Inês ANTUNES, Arturo BOTELLA, Filipa MARQUES, Inês ARAÚJO, Ana ABREU,
Rosa CARDIGA, Ana LEITÃO, Cândida FONSECA, Fátima CEIA

SUMMARY

A doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF), também conhecida por linfadenite histiocítica necrotizante, é uma doença rara, habitualmente benigna e auto-limitada, de etiologia desconhecida, que afecta principalmente mulheres jovens e se caracteriza por adenopatias (frequentemente cervicais) e febre. O diagnóstico é anatomopatológico através de biopsia ganglionar, que permite, na maioria dos casos, o diagnóstico diferencial com outras patologias, nomeadamente infecciosas ou linfoproliferativas, com características clínicas semelhantes, mas que possuem uma evolução clínica e necessidades terapêuticas completamente diferentes.

Relatamos o caso de uma mulher de 24 anos com quadro clínico de linfadenopatia cervical esquerda, com cerca de seis semanas de evolução, em que o exame histopatológico com estudo imunohistoquímico da amostra de biopsia excisional ganglionar permitiu obter o diagnóstico da doença de Kikuchi-Fujimoto.

RESUMO

HISTIOCTIC NECROTIZING LYMPHADENITIS (Kikuchi-Fujimoto disease): a diagnostic challenge

Kikuchi-Fujimoto disease, also called Histiocytic necrotizing lymphadenitis, is a rare, benign and self-limited disease, with unknown etiology, that affects mainly young women, and is characterized by adenopathy (usually localized in the cervical region) and fever. Diagnosis is based on histopathological findings in ganglionic tissue obtained in excisional biopsy, which allows, in most cases, the differential diagnosis with other similar clinical conditions, but which have a completely different clinical evolution and therapeutic needs. We report a case of a twenty four year old woman with persistent cervical lymphadenopathy, in which histopathological examination followed by immunohistochemical analysis of ganglionic tissue revealed to be Kikuchi-Fujimoto disease.

I.A., A.B., F.M., I.A., A.A.,
R.C., A.L., C.F., F.C.: Serviço
de Medicina Interna. Hospital
São Francisco Xavier (CHLO).
Lisboa, Portugal

INTRODUÇÃO

O diagnóstico diferencial de adenopatias cervicais inclui um vasto espectro de patologias com tratamentos muito variados. Entre estas encontram-se patologias infecciosas, auto-imunes e linfoproliferativas.

A doença de Kikuchi-Fujimoto, também denominada de linfadenite necrotizante é uma patologia pouco frequente, benigna, autolimitada, caracterizada pela presença de linfadenopatias, habitualmente cervicais, muitas vezes associadas a sintomas constitucionais.

Esta entidade clínica, apesar de rara deve ser tomada em conta enquanto diagnóstico diferencial de adenopatia cervical persistente, na medida em que apresenta características clínicas semelhantes às de outras patologias, nomeadamente as linfoproliferativas (ex.: linfoma), infecciosas (ex.: tuberculose ganglionar) e autoimunes (ex.: lúpus eritematoso sistémico), evitando diagnósticos errados e a instituição de tratamentos agressivos desnecessários.

De seguida apresentamos o caso clínico de uma doente do sexo feminino com adenopatia cervical esquerda persistente que revelou ser doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF).

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino de 24 anos de idade, enfermeira de profissão, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, recorre ao SU do Hospital da sua área de residência por quadro de massa cervical superior esquerda dolorosa com cerca de seis semanas de evolução. A entrada referia ter realizado terapêutica com anti-inflamatório oral durante 2 semanas, com melhoria inicial parcial na primeira semana de terapêutica, seguida de aumento de volume da massa cervical, agravamento do quadro algíco e aparecimento de febre (38.3°C).

A observação estava febril e apresentava massa submaxilar latero-cervical esquerda dolorosa à palpação, de consistência elástica e aderente aos planos profundos, sem outras alterações relevantes ao exame objectivo.

Análiticamente existia leucopénia (3.5x10⁹/L), neutropénia (37%) e linfocitose (51%). A serologia para anticorpos heterófilos foi negativa.

Realizou Ecografia Cervical que revelou várias adenopatias na cadeia latero-cervical esquerda, unilaterais, algumas das quais com necrose central, sendo a de maiores dimensões de 2-2.5cm de maior eixo. A radiografia de tórax e a ecografia abdominal não revelavam alterações.

A TAC toraco-abdomino-pélvica evidenciou múltiplas adenopatias cervicais supra e infratiroideias, com predomínio esquerdo, com necrose central e hipercaptação de contraste à periferia.

Foi internada no Serviço de Medicina III do Hospital de São Francisco Xavier para esclarecimento etiológico da situação, tendo sido colocadas as seguintes hipóteses diagnósticas como mais prováveis: síndrome linfoproliferativo versus tuberculo-

se ganglionar, sendo as etiologias virais e os tumores sólidos consideradas menos prováveis.

Durante o internamento realizou serologias de doenças infecciosas tais como VIH serotipos 1 e 2, CMV, Toxoplasmose, EBV e *Treponema pallidum* que foram negativos. Os marcadores tumorais, tais como CEA, CA 125, Ca 19.9 e CA 15.3 também foram negativos. A B2 Microglobulina encontrava-se ligeiramente aumentada (2.77mg/L).

A pesquisa de autoanticorpos (ANA, Anticoagulante tipo lúpus, C3, C4 e CH50) foram também negativos.

Realizou biopsia excisional do gânglio linfático, após o que teve alta do Serviço, referenciada para consulta de Hematologia e consulta de Medicina Interna, a aguardar resultado histológico, e sob terapêutica sintomática.

O resultado histológico foi de Linfadenite Necrotizante/Doença de Kikuchi-Fujimoto

O tecido ganglionar mostrava necrose da região paracortical com depósitos de fibrina, abundantes células apoptóticas e células mononucleares grandes e ainda células plasmocitoides e histiocitos em forma de *crescente* CD20 e CD3 negativas e CD68 e Mieloperoxidase positivas.

A doente manteve em ambulatório terapêutica sintomática com anti-inflamatório oral. Cerca de dois meses após o internamento verificou-se resolução completa do quadro clínico e laboratorial.

Até a data a doente mantém-se assintomática, sem recidivas ou desenvolvimento de doença auto-imune.

DISCUSSÃO

A doença de Kikuchi-Fujimoto, também conhecida por linfadenite necrotizante, inicialmente descrita em 1972 no Japão por Kikuchi e Fujimoto, é uma entidade clínica rara, habitualmente benigna e autolimitada de evolução aguda/subaguda, que atinge mais frequentemente mulheres jovens (20-30 anos), podendo, no entanto, atingir ambos os sexos e qualquer faixa etária.¹⁻¹⁰ Possui maior prevalência nos países asiáticos, embora tenha uma distribuição mundial.^{1,3,6,8,9} A incidência real desta doença é estimada entre 0.5% a 5% de todas as adenopatias avaliadas histologicamente.⁴

Apesar de a etiologia permanecer actualmente desconhecida, vários autores defendem que a doença surge como uma reacção hiperimune induzida por diferentes estímulos antigénicos ou processos autoimunes nos quais a apoptose assume um papel importante.^{3,4} Alguns agentes infecciosos, tais com o EBV, CMV, Toxoplasmose, Brucella, Yersinia Enterocolítica, Herpes Simplex 1 e 2, Varicella Zoster, Herpes Vírus Humano tipo 6 e 8, Parvovírus B19, VIH, Parainfluenza e Hepatite B, têm sido propostos como possíveis estímulos antigénicos.¹⁻⁹ Têm sido também descritas associações com doenças auto-imunes, mais frequentemente com Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), com menor frequência com a Síndrome Antifosfolípídica, Polimiosite, Doença de Still, Tiroidite, Esclerodermia e Doença Pulmonar Intersticial.^{1-4,7,9}

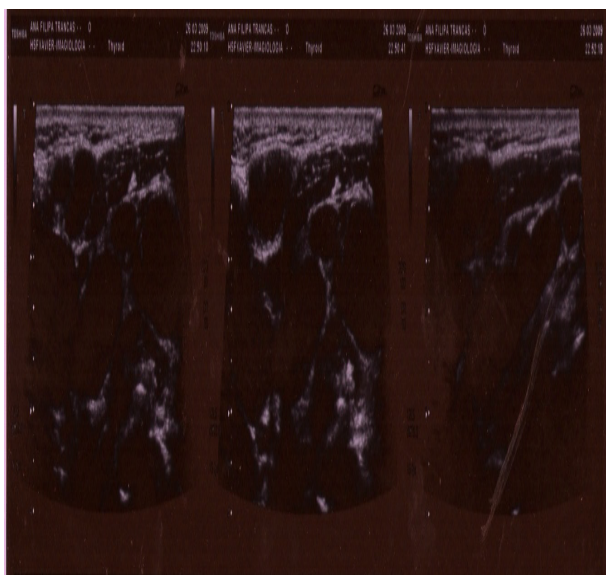


Fig.1 - Ecografia Cervical - adenopatias na cadeia latero-cervical esquerda

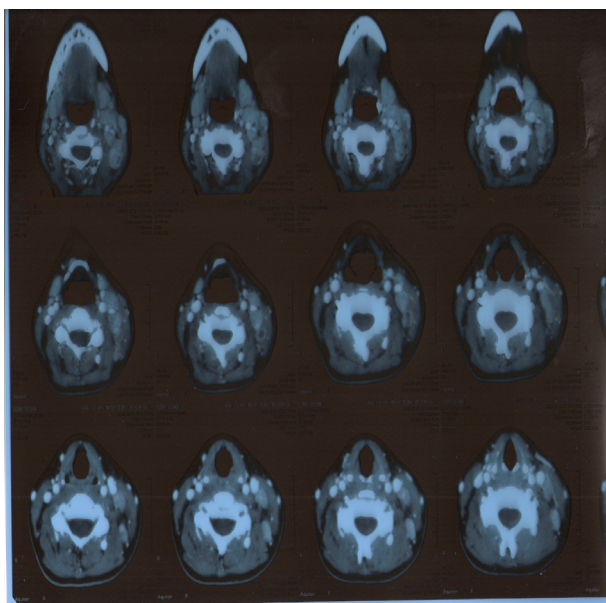


Fig.2 – TAC Pescoço - Múltiplas adenopatias cervicais supra e infratiroideias, com predomínio esquerdo, com necrose central e hiper captação de contraste á periferia.

Tendo em conta a semelhança clínica, laboratorial e histopatológica entre a DKF e o LES, alguns autores consideram que a primeira representa uma síndrome *Lúpus Like*. Tem também sido sugerido que a DKF é uma manifestação de LES, ou pode evoluir para LES, pelo que se justifica vigilância e realização de testes imunológicos periódicos.^{1,4,6,8}

A apresentação inicial mais frequente são adenomegalias cervicais primárias posteriores (74% a 90% dos casos), habitualmente de dimensões inferiores a 3 cm de diâmetro, unilaterais, indolores, acompanhados de febre (30% a 50% dos casos)^{1-7,9}, tal como acontecia no caso descrito. No entanto, as adenomegalias podem ser encontradas em qualquer outra

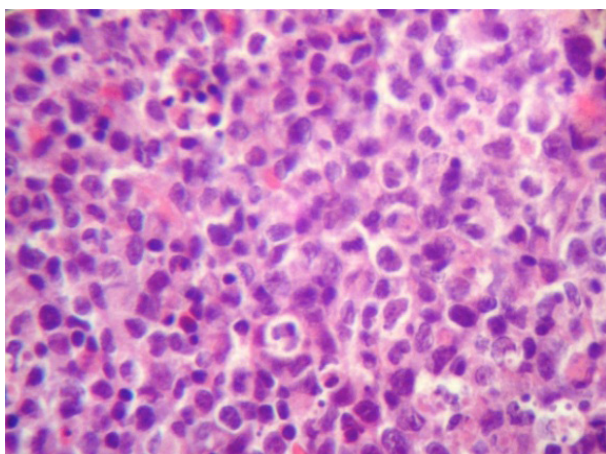


Fig.3 – HE (40x) Região para cortical de gânglio linfático com células mononucleares grandes, células plasmocitoides e histiocitos em forma de crescente; abundantes células apoptóticas.

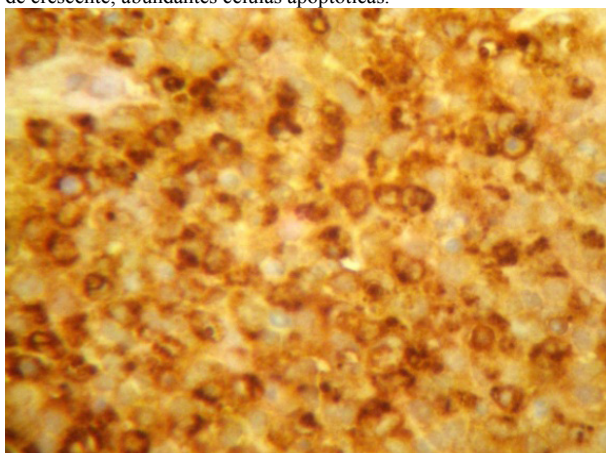


Fig. 4 – (40 x). Células mononucleares grandes positivas em imunocitoquímica para mieloperoxidase (membranas citoplasmáticas marcadas de castanho).

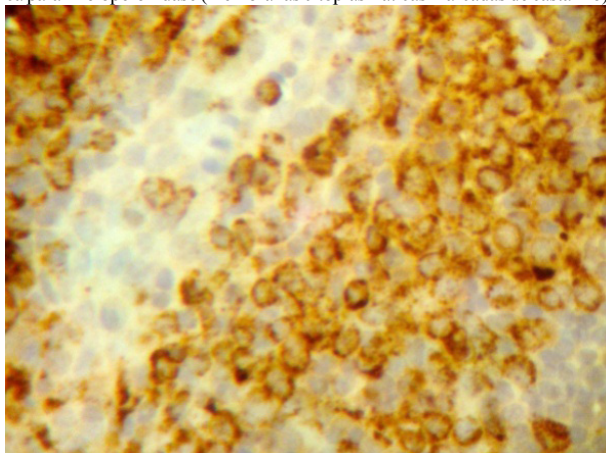


Fig. 5 – (40 x). Células plasmocitoides e histiocitos positivos em imunocitoquímica para CD68 (membranas citoplasmáticas marcadas de castanho).

localização e menos frequentemente generalizadas (<5% dos casos).^{1,2,4,7,9}

Outros sintomas, tais como astenia, perda de peso, hiper-sudorese, mialgias, artralgias, exantema maculo-papular, eritema urticário, hepatomegália ou esplenomegalia podem

estar associados, confundindo-se com outras patologias.^{1-4,6,7} Analiticamente pode existir leucopenia, linfocitose, aumento dos parâmetros inflamatórios (PCR e VS), anemia, trombocitopenia ligeira, elevação de LDH, alterações de citólise hepática, assim como anticorpos autoimunes (ANA, anti-RNP, anti-DNA e anticoagulante Lúpico) positivos.^{1-3,6,7,9} A nossa doente tinha apenas os dois primeiros.

O diagnóstico definitivo da DKF é histopatológico. Esta doença é caracterizada por necrose focal na região cortical e paracortical associada a cariorrexis marcada (fragmentação nuclear) e proliferação de histiócitos em crescente e monócitos plasmocitoides.

Existem três estádios histológicos identificados, o estágio proliferativo (em cerca de 30% dos casos) em que se observa numerosas células mononucleares e aparente infiltrado inflamatório; estágio necrosante (50% dos casos) caracterizado por extensa necrose com alteração da arquitectura ganglionar e numerosos histiócitos, como no caso da nossa doente; o estágio xantomatoso, um estágio pós-necrótico organizativo, com predomínio de histiócitos xantomatosos, em que se produz reabsorção de material necrótico e reconstituição da arquitectura normal do gânglio.^{1-5,7-10}

Os estudos imunohistoquímicos mostram que a lesão é composta por células T CD8+, células T CD4+, histiócitos CD68+ e mieloperoxidase+, com relativa escassez de células B e Células NK.^{7,9,10} No nosso caso o estudo imunohistoquímico era CD20 negativo (marcador de linfócitos B) e CD 3 negativo (marcador de linfócitos T), mas positivo CD68 e mieloperoxidase positiva, de acordo com as características imunohistoquímicas da DKF.

Apesar da histologia clássica da DKF muitas vezes o diagnóstico diferencial com outras patologias necrotizantes, como a linfadenite lúpica, as linfadenites necrotizantes reactivas e os linfomas necrosados é difícil, por apresentarem características clínicas e histológicas comuns. Por esta razão a biópsia excisional em relação a biópsia parcial, tal como a punção aspirativa, apresenta uma melhor capacidade diagnóstica, com menor frequência de diagnóstico errados, pois a correcta avaliação anatomopatológica depende da qualidade da amostra e da observação das áreas afectadas do nódulo, que pode não ser suficiente com a biópsia parcial.^{3,5,6}

O diagnóstico diferencial é feito com qualquer quadro infeccioso, linfoproliferativo ou neoplásico, que cursa com febre ou adenopatias. Dentro das adenites infecciosas que constituem diagnóstico diferencial com a DKF, a tuberculose, as adenites com formação de microabscessos, como a doença da arranhadela do gato, infecção por *Yersinia*, *Toxoplasma gondii*, VIH, Herpes Vírus e mononucleose infecciosa, são diagnósticos diferenciais a ter em consideração.^{1-4,7,9}

O linfoma é um diagnóstico diferencial importante, sobretudo nos seus estádios iniciais, em que apresenta semelhanças histopatológicas com a DKF (poucas zonas de necrose e imunoblastos entre os detritos nucleares, histiócitos atípicos), podendo em cerca de 30% dos casos ser diagnosticado de

forma errada como linfoma⁷, uma das hipóteses diagnósticas que colocamos perante a clínica e até à primeira observação anatomopatológica.

O tratamento da DKF é apenas sintomático. Habitualmente existe resolução do quadro em cerca de quatro meses. Nos quadros clínicos mais graves ou com persistência sintomática está recomendada a terapêutica com corticóides, com esquemas de baixas doses e de curta duração, não havendo no entanto evidência da eficácia desta terapêutica na evolução da doença.^{1-3,7,9}

O caso descrito resolveu com terapêutica sintomática com anti-inflamatórios não esteroides. O *follow-up* a longo prazo é necessário por possibilidade de recorrência da doença (em cerca de 3%-5% dos casos) ou desenvolvimento de LES ou outros processos autoimunes.^{1,3-5,9}

A DKF não é habitualmente colocada como primeira hipótese diagnóstica. Apesar de ser uma doença benigna e autolimitada, deve ser um diagnóstico diferencial a ter em conta em casos de adenopatias localizadas/generalizadas por poder ser confundida com outras entidades patológicas graves com tratamentos agressivos, e, neste caso, contraindicados. O diagnóstico correcto evita iatrogenia.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Maria Cecília Alves, patologista do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital São Francisco Xavier bem como a Rogério Matias e à sua equipa, do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital São Francisco Xavier.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- GONÇALVES M, SILVA G, BARROSA A et al: Doença de Kikuchi-Fujimoto e Lúpus Eritematoso Sistémico. Med Interna 2009;16(2):112-6
- PINA R, FONSECA I, SALDANHA MH: Doença de Kikuchi-Fujimoto: Uma causa pouco frequente de adenopatias cervicais. Med Interna 2004;11(4):187-190
- CUERVO JL, DANDIN P, CASTIGLIONI T, ORTEGA L, AMARAL D, FAIFMAN R: Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Presentación de un caso clínico. Arch Argent Pediatr 2008;106(6):533-551
- XAVIER RG, SILVA DR, KEISERMAN MW, LOPES MFT: Kikuchi-Fujimoto disease. J Bras Pneumol 2008;34(12):1074-8
- IFEACHO S, AUNG T, AKISNOLAM: Kikuchi-Fujimoto Disease: A case report and review of the literature. Cases J 2008;1:187
- PRIMROSE WJ, NAPIER SS, PRIMROSE AJ: Kikuchi-Fujimoto disease (cervical Suacute Necrotizing Lymphadenitis): An important benign disease often masquerading as lymphoma. Ulster Med J 2009;78(2):134-6
- REICHERT A, CORRÊIA T, FREITAS O, ALMEIDA T, ROSADO L: Doença de Kikuchi e Fujimoto. Acta Med Port 2005;18:231-4
- KAMPITAK T: Fatal Kikuchi-Fujimoto disease associated with SLE an Hemophagocytic syndrome: a case report. Clin Rheumatol 2008;27:1073-5
- BOSCH X, GUILABERT A: Kikuchi-Fujimoto disease. Orphanet J Rare Dis 2006;1:18
- PILICHOWSKA ME, PINKUS JL, PINKUS GS: Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto Disease), Lesional Cells Exhibit an Immature Dendritic Cell Phenotype. Am J Clin Pathol 2009;131:174-182