

# Doença de Kikuchi-Fujimoto: Diagnóstico diferencial de tumefação cervical

## Kikuchi-Fujimoto disease: Differential diagnosis of cervical swelling

José Ferreira Penêda • Sandra Alves • Rita Gama • Joana Ferreira • Nuno Barros Lima • Artur Condé

### RESUMO

As tumefações cervicais adquiridas são uma patologia comum que motiva frequentemente a observação por Otorrinolaringologia. O seu diagnóstico diferencial é complexo e engloba patologia inflamatória, infecciosa e neoplásica. A doença de Kikuchi-Fujimoto é uma doença benigna e autolimitada, rara na população portuguesa. O diagnóstico é exclusivo e implica um alto índice de suspeição. Os autores descrevem o caso de uma doente do sexo feminino que recorreu ao serviço de urgência com uma tumefação cervical dolorosa, com 6 dias de evolução, sem resposta ao tratamento instituído. A dificuldade diagnóstica bem como a orientação terapêutica são abordadas.

Palavras-chave: Doença de Kikuchi-Fujimoto; Linfadenite histiocítica necrotizante; adenopatia cervical; tumefação cervical.

### ABSTRACT

*Acquired cervical swelling is a common pathology that often motivates observation by Otorhinolaryngology. Its differential diagnosis is complex and encompasses inflammatory, infectious and neoplastic pathology. Kikuchi-Fujimoto disease is a benign and self-limited disease, rare in the Portuguese population. The diagnosis is unique and implies a high level of suspicion. The authors describe the case of a female patient who searched medical care due to a painful cervical swelling, with 6 days of evolution, without response to the treatment. Diagnostic challenge and treatment options are addressed.*

*Keywords: Kikuchi-Fujimoto disease; Necrotizing histiocytic lymphadenitis; cervical adenopathy; cervical swelling.*

### INTRODUÇÃO

As tumefações cervicais adquiridas constituem um desafio diagnóstico multidisciplinar que envolve frequentemente diversos meios complementares de diagnóstico, por vezes com necessidade de métodos invasivos, e que, em alguns casos, requerem um período de vigilância que se pode estender a algumas semanas-meses<sup>(1,2)</sup>. Embora a maioria dos casos sejam orientados pelos cuidados de saúde primários<sup>(2)</sup>, o otorrinolaringologista é parte fundamental no seu diagnóstico e tratamento. De uma forma geral, qualquer adenopatia pode ter na sua génese patologia inflamatória, infecciosa, neoplásica, autoimune, ou ser iatrogénica, mais frequentemente como efeito lateral de alguns fármacos<sup>(2)</sup>. A história clínica detalhada, exame objetivo e eventualmente a realização de meios auxiliares de diagnóstico conduzem ao diagnóstico na maioria dos casos<sup>(2)</sup>. Nas adenopatias cervicais, identificam-se dois grandes grupos: as formas agudas (<2 semanas de evolução), muito frequentes na criança, geralmente de causa infecciosa – vírica, estafilocócica, estreptocócica, tuberculosa, entre outras<sup>(2)</sup>; e as adenopatias persistentes (subagudas ou crónicas), que exigem a exclusão de um processo neofornativo ou autoimune subjacente<sup>(2)</sup>. Na tabela 1 resumem-se alguns diagnósticos possíveis no doente adulto que se apresenta com adenopatias cervicais persistentes. Dumas et al. (2014) sumariza a abordagem clínica, laboratorial e imagiológica do doente com adenopatias cervicais<sup>(3)</sup>.

#### José Ferreira Penêda

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho

#### Sandra Alves

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho

#### Rita Gama

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho

#### Joana Ferreira

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho

#### Nuno Barros Lima

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho

#### Artur Condé

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho

#### Correspondência:

José Ferreira Penêda  
jfpeneda@gmail.com

Artigo recebido a 7 de Janeiro de 2019. Aceite para publicação a 28 de Março de 2019.

**TABELA 1**Diagnóstico diferencial de adenopatias cervicais persistentes no adulto (adaptado de Gaddey et al, 2016)<sup>(2)</sup>

Infecciosas	Neoformativas	Auto-ímmunes	Inflamatórias	Iatrogénicas
Faringite	Linfoma	Artrite reumatóide	Sarcoidose	Alopurinol
Amigdalite	Leucemia	Lúpus	Doença de Kikuchi-Fujimoto	Carbazepina
Mononucleose	Metástase de tumor sólido	Síndrome de Sjögren		Captopril
Tuberculose		Doença de Kawasaki		Penicilina
Doença da arranhadela do gato				Fenitoína
Toxoplasmose				Quinidina
Brucelose				Trimetropim-sulfametoxazol
HIV				

Os autores apresentam um caso de uma doente do sexo feminino que recorre ao serviço de urgência do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho com uma tumefação cervical.

**CASO CLÍNICO**

Doente do sexo feminino, 21 anos, caucasiana, recorre ao serviço de urgência por febre (temperatura auricular máxima 39,5°C) e tumefação cervical dolorosa com 6 dias de evolução, sem melhoria após 72h de tratamento. Foi medicada noutra unidade hospitalar com anti-inflamatório não esteroide (AINE) e amoxicilina-ácido clavulânico 875/125 mg bid para tratamento de uma “adenite supurada”. Não apresentava odinofagia, disfagia, dispneia, sintomas nasossinais ou otológicos. A doente negava traumatismo, picada de inseto, mordedura ou arranhadela animal. Não havia história pessoal ou familiar de tuberculose pulmonar. Negava viagem recente para país tropical. Não realizava qualquer medicação crónica nem tinha nenhum antecedente médico relevante. Não havia contexto epidemiológico de doença.

O exame objetivo revelou a existência de várias adenopatias laterocervicais direitas, a maior com cerca de 4cm de maior eixo, localizada na região submandibular. O exame objetivo otorrinolaringológico

não revelou alterações adicionais. Não estavam presentes adenopatias supra-claviculares, axilares ou noutra localização. O estudo analítico sumário realizado – hemograma com diferencial, ionograma e função renal - não revelou alterações, com exceção da elevação da Proteína C Reativa (PCR 4,90 mg/dL). Foi requisitada uma ecografia cervical que confirmou a existência das adenopatias descritas, a maior com 42x18mm, de textura heterogénea, compatível com adenofleimão. Dada a má evolução, sem resposta a 3 dias de antibioterapia, realizou Tomografia Computorizada (TC) cervical que revelou múltiplas adenopatias cervicais unilaterais direitas, submentonianas, submandibulares, jugulodigástricas e no triângulo posterior, de características infecciosas, sugestivas de etiologia tuberculosa (figura 1). A doente foi internada para terapêutica endovenosa e estudo etiológico.

Iniciou terapêutica empírica endovenosa com ceftriaxone 1g id, clindamicina 600mg 3id e dexametasona 5mg id. O estudo laboratorial adicional está representado na tabela 2.

Durante o internamento a doente evoluiu favoravelmente, com apirexia sustentada a partir do 3º dia. A Biópsia Aspirativa de Agulha Fina (BAAF) da adenopatia de maiores dimensões foi realizada. Pela boa evolução clínica e pelo estudo preliminar ter tornado menos

**TABELA 2**

Estudo laboratorial e imagiológico realizado

Exames	Resultados	Exames	Resultados
Rickettsia	Negativo	HIV	Negativo
Brucella	Negativo	Hepatite B	Negativo
Toxoplasma	Negativo	Hepatite C	Negativo
Sífilis	Negativo	FR	Negativo
CMV	Negativo	ANA	Negativo
ANCA	Negativo	Anti-ENA	Negativo
Hemoculturas	Negativas (x2)	Baciloscopias (expectorado)	Negativas
Radiografia de tórax	Sem alterações	Pesquisa de BK na urina	Negativa

**FIGURA 1**

Múltiplas adenopatias cervicais

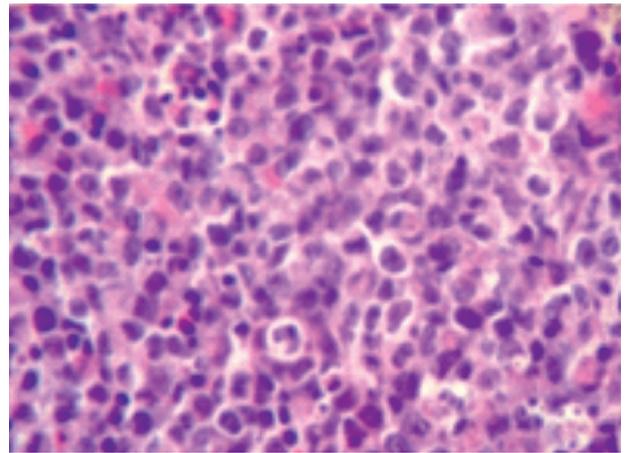


provável o diagnóstico de tuberculose ganglionar, a doente teve alta com micobacteriológico cultural e estudo anatomopatológico do aspirado em curso.

A análise anatomopatológica descreveu um gânglio linfático com arquitetura alterada, com toalhas de células grandes de aspeto blástico, imunoblastos, histiócitos e linfócitos mais pequenos, com presença de numerosas figuras de mitose, numerosas células apoptóticas, sem presença de polimorfonucleares neutrófilos e raras células com núcleos em forma de crescente. Identificaram-se ainda plasmócitos. Pela hiper celularidade da amostra, o diagnóstico preliminar

**FIGURA 2**

Infiltrado hiper celular



foi de processo linfoproliferativo (figura 2). Realizou ainda TC torácico que negou a existência de adenopatias mediastínicas, organomegalias, derrame pericárdico ou pleural.

Posteriormente, a imunofenotipagem do aspirado - células CD3+, CD2+, CD5+, CD7+, CD4+, CD8+, CD56-, algumas CD20+, outras CD30+, ALK negativo - foi compatível com o diagnóstico de linfadenite histiocítica necrotizante, sem, no entanto, ser possível excluir o diagnóstico de adenite lúpica.

A hipótese de tuberculose foi afastada quando o exame cultural micobacteriológico foi negativo.

Após discussão do caso com equipa de Medicina Interna, a doente iniciou terapêutica com AINE e plaquinol. Realizou Endoscopia Digestiva alta para completar o despiste autoimune, que não revelou alterações.

No período de follow-up subsequente demonstrou boa evolução clínica, com regressão progressiva das adenopatias cervicais, suspendendo inclusivamente a terapêutica em curso ao fim de 4 meses, tendo assim sido excluída a hipótese de adenite lúpica. À data da última observação, 18 meses após o episódio inicial, apresentava-se assintomática.

## DISCUSSÃO

A doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF), ou linfadenite histiocítica necrotizante, foi inicialmente descrita no Japão na década de 70<sup>(4,5)</sup>. Casos descritos na Europa e em particular no nosso país são extremamente raros<sup>(1,3,6-8)</sup>. Embora possa manifestar-se em ambos os sexos e em qualquer faixa etária<sup>(1,3,8,9)</sup>, afeta essencialmente mulheres jovens (3ª década de vida) de ascendência asiática<sup>(6,7,10,11)</sup>. A maior incidência na população japonesa parece dever-se à maior prevalência dos alelos HLA-II DPA1\*01 e DPB1\*0202<sup>(3,7)</sup>. A sua incidência é portanto muito variável consoante a geografia - alguns estudos defendem que é uma doença rara<sup>(6,8,9)</sup>, outros defendem que pode corresponder a 5% de todas as adenopatias avaliadas histologicamente<sup>(1)</sup>;

a maior revisão sobre a doença (Kim et al, 2013) identificou 733 casos mundialmente, 140 dos quais em idade pediátrica<sup>(11)</sup>. Não é conhecida a incidência na população portuguesa.

### **Apresentação clínica**

Adenomegalias cervicais (70-100%), unilaterais e indolores, com evolução aguda ou subaguda (2-3 semanas) e febre (30-50%) são a apresentação clínica mais frequente<sup>(1,3,6-10)</sup>.

Pode no entanto cursar com emagrecimento, anorexia, mialgias, artralgias, lesões cutâneas (10-40%), adenomegalias generalizadas (1-22%), organomegalias (3%), défices neurológicos, disfunções glandulares ou sintomatologia oftalmológica<sup>(1,3,6-10)</sup>. Apesar de ser uma doença benigna e autolimitada<sup>(1,8,9)</sup>, a sua clínica mimetiza quadros infecciosos (ex.: tuberculose), linfoproliferativos (ex.: linfoma) ou autoimunes (ex.: LES)<sup>(1,3,6)</sup>. Nas crianças a apresentação clínica é semelhante, embora exista uma preponderância para o sexo masculino até aos 12 anos, bem como uma maior prevalência de febre, eritema cutâneo e adenopatias bilaterais<sup>(7,11)</sup>.

### **Etiologia**

A etiologia da DKF permanece controversa<sup>(1,8,9,11)</sup>. O processo ganglionar hiperimune que a caracteriza foi associado de forma inconsistente a diversos agentes infecciosos, nomeadamente o EBV<sup>(1,6-11)</sup> e a algumas doenças autoimunes<sup>(1,7,9-11)</sup>. Dada a semelhança clínico-patológica com o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), alguns autores sugerem que a DKF pode ser forma de uma apresentação inicial – adenite lúpica – ou frustrada da doença, precedendo o diagnóstico de LES entre 3 a 14 meses<sup>(1,3,6,7,12)</sup>. A associação já referida com alguns alelos HLA-II parece suportar um mecanismo autoimune subjacente<sup>(3,7,8)</sup>.

### **Diagnóstico**

A análise laboratorial é frequentemente realizada para exclusão de outras patologias<sup>(9,10,12)</sup>. Normalmente não revela alterações, sendo no entanto possível encontrar pancitopenia, linfocitose, elevação de parâmetros inflamatórios, aumento da LDH e marcadores de citólise hepática<sup>(1,3,6,7)</sup>; é controversa a presença de anticorpos autoimunes (ANA, anti-dsDNA e antifosfolípeos)<sup>(1,6)</sup>, mas alguns autores defendem que esta aumenta a probabilidade de progressão para LES<sup>(3)</sup>. Os autores reforçam a pouca especificidade destes achados e a sobreposição com os já referidos diagnósticos diferenciais.

A TC cervical ajuda na diferenciação entre DKF e tuberculose ganglionar: margens indistintas nos focos de necrose e ausência de focos de calcificação ganglionar são sugestivos de DKF<sup>(7)</sup>. As adenopatias na DKF tendem também a ser de menor dimensão e hipercaptantes quando comparadas com doenças linfoproliferativas<sup>(7,9)</sup>. O diagnóstico é histológico<sup>(1,3,9-11)</sup> e baseia-se na

presença de um infiltrado ganglionar histiocítico, com áreas de necrose focal, cariorraxis e acumulação de múltiplos detritos celulares<sup>(3,6,9,12)</sup>. É característica a ausência de neutrófilos e eosinófilos<sup>(3,6,9)</sup>.

A imunofenotipagem geralmente revela linfócitos CD4+ e CD8+, bem como histiócitos CD68+ e MPO+ e células dendríticas plasmocitoides CD123+<sup>(9)</sup>, sendo rara a presença de células com características de linfócitos B<sup>(1,3,7)</sup>. A avaliação patológica é difícil, sendo frequente a sobreposição com patologias que cursem com necrose ganglionar<sup>(1,9)</sup>. Alguns autores defendem que a distinção citológica entre DKF e adenite lúpica não é possível e que a sua realização pode levar o clínico a ignorar o LES subjacente<sup>(8,12)</sup>. Por este motivo, na maioria dos casos é necessária a realização de biópsia excisional para melhor caracterização do gânglio<sup>(1,3,7)</sup>. Dumas et al (2014) e Deaver et al (2014) propuseram um conjunto de características clínicas e anatomopatológicas para diferenciar DKF de adenite lúpica<sup>(3,7)</sup>. Na maioria dos casos o diagnóstico é feito 1 a 4 meses após o início do quadro<sup>(3,13)</sup>. Em 30% dos casos, um diagnóstico inicial de linfoma é realizado<sup>(1,7)</sup>. No presente caso, a análise preliminar do aspirado levou à suspeita de processo linfoproliferativo, o que motivou investigação adicional nesse sentido.

### **Tratamento**

O tratamento da DKF não é consensual<sup>(7)</sup>. Uma atitude expectante e tratamento sintomático parece ser a postura mais adequada na maioria dos casos<sup>(1,3,7)</sup>. Está descrita a utilização de AINEs, corticoides, hidroxicloroquina ou imunoglobulina endovenosa nos casos com atingimento sistémico ou associados a LES<sup>(1,3,6,7,9,10)</sup>. A doente descrita foi medicada com ibuprofeno 400 3id na fase aguda, com desmame progressivo pela melhoria dos sintomas. Fez um breve curso de plaquinol 100mg id enquanto a hipótese de adenite lúpica não foi excluída.

### **Prognóstico**

Habitualmente há resolução completa do quadro num período máximo de 1-4 meses<sup>(1,3,6-8)</sup>, sendo que as adenopatias podem persistir por um período não superior a 12 meses<sup>(9)</sup>.

Pela possibilidade de recorrência (3-22%) ou progressão para LES (3-28%)<sup>(1,3,6,7)</sup>, é necessária a vigilância após a resolução do quadro<sup>(9-11)</sup>.

### **CONCLUSÃO**

Os autores descrevem um caso de DKF numa doente caucasiana de nacionalidade portuguesa. Dada a etiologia benigna da doença quando comparada com os seus diagnósticos diferenciais, e a possível iatrogenia causada pela terapêutica antilinfomatosa ou imunológica, é essencial que esta forma de doença seja reconhecida para que o seu diagnóstico não seja ignorado. A sobreposição clínica e histológica com outros diagnósticos torna o diagnóstico precoce impossível,

pelo que só o acompanhamento da evolução da doença permite o diagnóstico definitivo.

### **Protecção de pessoas e animais**

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

### **Confidencialidade dos dados**

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

### **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 bibliográficas:**

1. Antunes I, Botella A, Marques F, Araújo I, Abreu A, Cardiga R, et al. Dilemas de diagnóstico de linfadenite necrotizante. *Acta Med Port.* 2011;24(3):681–4.
2. Gaddey HL, Riegel AM, Bergquist E, Medicine F, Program R, Air O, et al. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2016;94(11):896–903.
3. Dumas G, Prendki ÁV, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L, et al. Kikuchi-Fujimoto Disease: Retrospective Study of 91 Cases and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):372–82.
4. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticular cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes. *Acta Hematol Jpn.* 1972;35:379–80.
5. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. *Naika.* 1972;30:920–7.
6. Bari A, Zeeshan F, Hanif G, Jabeen U, Bano I, Rathore A. A Rare Case of Kikuchi-Fujimoto Disease Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2018;28(2):143–5.
7. Deaver D, Horna P, Cualing H, Sokol L. Pathogenesis , Diagnosis , and Management of Kikuchi–Fujimoto Disease. *Cancer Control.* 2014;21(4):313–21.
8. Pepe F, Disma S, Teodoro C, Pepe P, Magro G. Kikuchi-Fujimoto disease: a clinicopathologic update. *Pathologica.* 2015;107:120–9.
9. Mathew LM, Kapila R, Schwartz RA, Hon D, Edin F. Kikuchi–Fujimoto disease: a diagnostic dilemma. *Int J Dermatol.* 2016;(55):1069–75.
10. Lo KB, Papazoglou A, Chua L, Candelario N. Case Report: Kikuchi: The great mimicker. *F1000Research.* 2018;7(520):1–7.
11. Kim TY, Ha K, Kim Y, Lee J, Lee K, Lee J. Characteristics of Kikuchi – Fujimoto disease in children compared with adults. *Eur J Pediatr.* 2014;173:111–6.
12. Hu S, Kuo T, Hong H. Lupus lymphadenitis simulating Kikuchi's lymphadenitis in patients with systemic lupus erythematosus: A clinicopathological analysis of six cases and review of the literature. *Pathol Int.* 2003;(53):221–6.
13. Ranabhat S, Tiwari M, Kshetri J, Maharjan S, Osti BP. An uncommon presentation of Kikuchi Fujimoto disease : a case report with literature review. *BMC Res Notes. BioMed Central;* 2015;8(478):1–4.