

Fiebre y adenopatías cervicales... ¿enfermedad de Kikuchi-Fujimoto?

Fever and neck lumps... Kikuchi-Fujimoto disease?

Miguel A. Rodríguez-Pérez • María L. Bengochea-Casado

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF) es una entidad de características benignas, rara en nuestro entorno pero frecuente en Asia.

Por ser incluida cada vez más habitualmente en el diagnóstico diferencial de procesos febriles con adenopatías, su incidencia crece en Europa y Estados Unidos, sugiriéndose que quizás haya estado infravalorada e infradiagnosticada.

De etiología aún desconocida, la teoría más aceptada es viral. También se plantea relación con enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico.

La evolución es benigna y autolimitada, con inicio insidioso y sintomatología poco específica, sólo destacando adenopatías cervicales.

El diagnóstico definitivo es histológico e inmunohistoquímico, y aunque habitualmente no precisa tratamiento, pueden usarse antiinflamatorios o corticoides.

Material-métodos/resultados: presentamos 3 casos y una revisión de la patología.

Conclusiones: A pesar de su infrecuente presentación, debemos reconocerla y tenerla en cuenta ante la posibilidad de errar el diagnóstico y aplicar tratamientos desacertados y peligrosos.

Palabras clave: tumoración cervical, adenopatías, linfoma, inmunohistoquímica, benignidad.

ABSTRACT

Introduction: Kikuchi-Fujimoto Disease (KFD) is considered to be a benign pathology, affecting seldom in our geography, but frequently in Asia.

Because of its nowadays more usual bearing in mind when studying fever and adenopathies processes, it is getting more and more habitual in Europe and US. So, it might be that it has been underestimated and underdiagnosed up to now.

Unknown ethiology, yet, the most accepted theory is viral. It is also thought to be connected with autoimmune pathologies as Systemic Lupus Eritematosus.

Its evolution tends to be benign and autolimited, having a snide beginning and non specific clinical features, except for neck lumps.

Definite diagnosis is based on histology and immunohistochemistry, and although no therapy is indicated, steroid /non steroid anti-inflammatories may be used.

Material-Methods/Results: we report 3 clinical cases and a revision of the pathology.

Conclusions: Despite the KFD rare presentation, we must be aware of it as patients might be misdiagnosed and receive wrong and hazardous treatment.

Key words: neck mass, lymphadenopathies, lymphoma, immunohistochemistry, benignity.

INTRODUCCIÓN

La EKF es un proceso de características benignas, raro en nuestro entorno pero frecuente en Asia.

Por su inclusión cada vez más habitual en el diagnóstico diferencial de procesos febriles con adenopatías, su incidencia crece en Europa y Estados Unidos, y esto indica que quizás haya estado infravalorada e infradiagnosticada.

De etiología aún desconocida, la teoría más aceptada es la viral. También se plantea relación con enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

La evolución es benigna y autolimitada, con un inicio insidioso y sintomatología poco específica, donde sólo destacan las adenopatías cervicales.

El diagnóstico definitivo es histológico e inmunohistoquímico, y aunque habitualmente no precisa

Miguel A. Rodríguez-Pérez

Médico Especialista. Servicio Otorrinolaringología. Hospital "Virgen del Puerto". Plasencia (Cáceres). España

María L. Bengochea-Casado

Médico Especialista. Servicio Hematología. Hospital "San Pedro de Alcántara". Cáceres. España

Autor correspondiente:

Miguel Alberto Rodríguez Pérez.
c/ Obispo Jesús Domínguez, 5, 6º, C.10001. Cáceres. España.
otomiguel@hotmail.es
tfn: 0034677836605.

tratamiento, pueden usarse antiinflamatorios o corticoides. A pesar de la escasa presentación de esta patología, debemos reconocerla y tenerla en cuenta ante la posibilidad de que pacientes puedan ser mal diagnosticados y recibir tratamiento erróneo y peligroso.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo a partir de pacientes rescatados desde Enero '99-Enero '10 de los archivos del Hospital "Virgen del Puerto", Plasencia, diagnosticados de EKF por los Servicios de ORL o Hematología.

RESULTADOS-PACIENTES

Obtuvimos 3 pacientes con el diagnóstico objeto de este estudio, detallados a continuación:

Paciente 1:

Mujer, 28 años, estudiada por ORL por bultoma laterocervical izquierdo con una evolución de 2-3 meses, sin haber cedido al tratamiento inicial con antibióticos y antiinflamatorios, y que además ha ido creciendo progresivamente, siendo levemente doloroso y muy evidente a la inspección.

Sin antecedentes de interés médico-quirúrgico.

La exploración cervical mostraba una tumoración de 3x4cm de diámetro, medial al músculo esternocleidomastoideo. Fluctuante, depresible, blanda, móvil, superficial, no adherida, y acompañada de otra tumoración satélite de menor calibre.

El resto de exploración ORL: fibronasolingoscopia y cavidad bucal, así como otoscopia, estrictamente normal.

No síndrome constitucional ni febril. Tampoco disfagia, odinofagia, disfonía, disnea ni ninguna otra sintomatología.

No refería ni se palpaban adenopatías en otras localizaciones y la exploración abdominal no reveló hepatoesplenomegalia.

Los estudios analíticos fueron normales.

Serologías para VHA, VHB, VHC, VIH, sífilis, anticuerpos heterófilos y toxoplasmosis, negativas. Positividad para Citomegalovirus. Mantoux negativo.

-TC cervical: "adenopatías múltiples subcentimétricas submandibulares derechas, y yúgulo-carótidas y paraespinales bilaterales, destacando una de 3x3cm en región III izquierda".

Inicialmente se realizó estudio citológico:

-PAAF: "Población linfoide (...) sugestiva de proceso linfoproliferativo. Citología sospechosa de malignidad".

Ante este informe, se realiza biopsia:

-AP: "ganglio linfático con áreas de necrosis focal paracortical, restos nucleares prominentes rodeados

de células monocitoides y plasmocitoides. La inmunohistoquímica muestra células CD123+/SPI-B+. No evidencia de malignidad. **En definitiva:** ganglio linfático compatible con EKF".

Paciente 2:

Mujer, 39 años, sin antecedentes familiares ni personales relevantes que inicia estudio médico por malestar general y astenia de varias semanas, acompañado de profusa sudoración, prurito generalizado y distermia.

En la exploración física se detectan adenopatías laterocervicales y supraclaviculares de predominio derecho y características inflamatorias, ligeramente dolorosas. Así mismo, también presenta adenopatías inguinales bilaterales de similar aspecto. El resto de la exploración clínica es rigurosamente normal.

El estudio analítico muestra leucopenia, linfopenia, LDH elevada; ANA y serologías de VHB, VHC, VIH, toxoplasma y anticuerpos heterófilos negativas, pero Epstein-Barr positivo.

-TC cérvico-torácico: "adenopatías múltiples bilaterales de hasta 2cm en triángulo posterior y yugulares internas con centros de probable necrosis. Adenopatías axilares subcentimétricas de dudosa significación".

-AP: "ganglio linfático con arquitectura distorsionada por proliferación linfoide T, de linfocitos de pequeño y mediano tamaño, así como frecuentes mitosis que expanden el paracórtex. Inmunohistoquímica: CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8+, CD45+. La población T se encuentra entremezclada con abundantes histiocitos CD68+. Frecuentes apoptosis y focos de necrosis rodeados de células CD123+/TCL1+. Aunque en primera instancia la sospecha fue Linfoma No-Hodgkin, el diagnóstico fue EKF".

Paciente 3:

Mujer, 31 años, estudiada por Hematología por adenopatías cervicales de 4-5 meses de evolución sin ceder a tratamiento antiinflamatorio y síndrome constitucional. Salvo sensación dolorosa y sensación distérmica ocasional, no presenta más sintomatología.

Su exploración clínica muestra adenopatías laterocervicales bilaterales, de características benignas, pequeño tamaño y dolorosas a la palpación. No las presenta en ninguna otra localización corporal. La exploración ORL, por lo demás, rigurosamente normal.

El estudio analítico no muestra alteraciones, y los resultados fueron negativos para toxoplasma, VHB, VHC y VIH; y positivo para Citomegalovirus.

-TC cervical: "adenopatías laterocervicales bilaterales de 1,5cm en cadena yúgulo-digástrica y región espinal".

-AP: "gangliolinfático con áreas de necrosis en paracortex,

debris nuclear e infiltrado de células monocitoides y plasmocitoides. Marcadores inmunohistoquímicos CD4+, CD43+ y CD68+. Sin evidencias que sugieran malignidad. Tras envío a consulta al CNIO: ganglio compatible con EKF”.

DISCUSIÓN

La EKF, o linfadenitis histiocítica necrotizante subaguda, es un proceso de características benignas descrito originalmente en Japón en 1972, de manera casi simultánea por Kikuchi y por Fujimoto.¹

En Europa fue descrita por primera vez en literatura ORL por Gleeson en Reino Unido en 1985, quien detalló los rasgos histológicos y planteó el diagnóstico diferencial.² Es rara en nuestro entorno, siendo mayor su prevalencia en Asia. Sin embargo, su incidencia está creciendo en Occidente, quizás por su inclusión cada vez más habitual en diagnósticos diferenciales de procesos febriles con adenopatías. Esto hace pensar que quizás hasta la fecha la hayamos infravalorado e infradiagnosticado.

Aunque es presentada en publicaciones de la esfera ORL, en general es descrita más habitualmente en literatura propia de Hematología, Medicina Interna y Anatomía Patológica. Con nuestros casos y posterior revisión, pretendemos recordar y actualizar uno de los diagnósticos diferenciales más habituales en nuestra práctica clínica diaria: las tumoraciones cervicales, así como hacernos más familiar una enfermedad poco frecuente.

Su etiología es por el momento desconocida, mientras se defienden varias teorías, entre las cuales la viral es la más aceptada, generada por una respuesta hiperinmune mediada por linfocitos T frente a infección por virus Epstein-Barr, Citomegalovirus, Varicela-Zoster, Parainfluenza, Herpesvirus 6 o VIH, entre otros.

Es destacable que de nuestros 3 casos, 2 resultaron positivos para Citomegalovirus y 1 para Epstein-Barr, con lo que podríamos apoyar esta teoría.

También es relacionada con enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Enfermedad de Still o Artritis Reumatoide.

En cuanto a su epidemiología, suele ser más frecuente, según metaanálisis de las mayores series, en mujeres orientales de 25-30 años, con ratio mujer/hombre 1,64:1 en Japón³; 1,1:1 en Israel⁴, siendo más llamativo en Alemania: 2,85:1⁵; o EEUU: 4:1.⁶ Es muy rara en edades pediátricas.

No existen factores predisponentes claros, aunque estudios israelíes muestran antecedentes de infección orofaríngea o procedimiento quirúrgico (amigdalitis, amigdalectomía, extracción de pieza dentaria, otitis media aguda,...) precediendo a la EKF en 31% de casos.⁴

Un estudio alemán refleja un 40% de amigdalectomías previas.⁵

La evolución de la enfermedad es benigna y autolimitada, con duración de 2-6 meses. 3-4% de pacientes desarrolla recurrencias en un plazo de 6-12 años.⁷

Su inicio suele ser insidioso, con sintomatología vaga y poco específica, en la que las adenopatías cervicales son el hecho más común, presentes en 80%⁸, laterocervicales, submandibulares o supraclaviculares, uni/bilaterales.

Otras estaciones ganglionares como inguinal, intratorácica o intraabdominal pueden afectarse, aunque la afectación ganglionar diseminada es rara:0-22%⁹.

La afectación extranodal es inusual: hígado y riñón, principalmente, pudiendo encontrar hepatoesplenomegalia en la exploración general.

La fiebre aparece en 50% de ocasiones.

Otros síntomas: sudores nocturnos, escalofríos, artralgias, pérdida de peso, abdominalgia, manifestaciones cutáneas de tipo urticarial, máculopapular,...

Es posible desarrollar LES durante o después de EKF. Se piensa que la EKF podría constituir una forma autolimitada de enfermedad autoinmunitaria LES-like, pero ANA, factor reumatoide y otras alteraciones propias de enfermedades autoinmunitarias no están presentes. Sin embargo, su asociación tiene una frecuencia mayor que la atribuible al azar.¹⁰

En los estudios analíticos puede existir neutropenia (25-58%)¹¹, trombopenia, aumento de lactatodeshidrogenasa, velocidad de sedimentación y de enzimas hepáticas.

La orientación inicial es la de una enfermedad hematológica, principalmente linfoproliferativa, o bien muchos casos quedan mal diagnosticados al ser etiquetados de simples linfadenitis reactivas.

No presenta rasgos clínicos ni analíticos clave, por lo que el diagnóstico definitivo se realiza tras estudio histológico e inmunohistoquímico complementario, que se sirve de marcadores positivos como CD4, CD43, CD15, CD30, CD68, Ki-M1P y MAC387¹². (Fig.1)

Es característico de la AP la expansión de la zona paracortical con necrosis, cariorrexis e infiltrados periféricos de histiocitos epitelioides y linfocitos activados. No existen polimorfonucleares ni células con atipias. (Fig.2)

Existen grupos de trabajo que recomiendan cultivo de Lowenstein debido al solapamiento clínico-citológico con la tuberculosis.¹³

La PAAF es, como en tantas otras patologías, controvertida por 37,5% de falsos positivos y la posibilidad de confusión diagnóstica con linfomas.¹⁴ (Tabla 1)

FIGURA 1
 Coloração imuno-histoquímica com marcadores CD68+.
 Linfócitos reativos e histiocitos pequenos com infiltração
 linfonodal em área paracortical

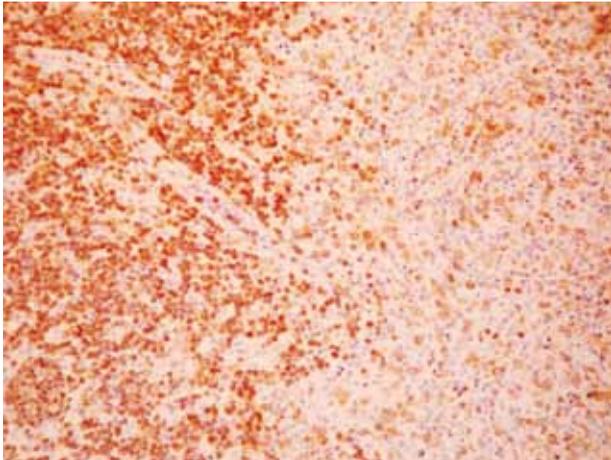


FIGURA 2
 Captação de linfadenopatias em cadeias jugular interna e
 espaço cervical posterior com os centros hipodensos de
 provável necrosis.

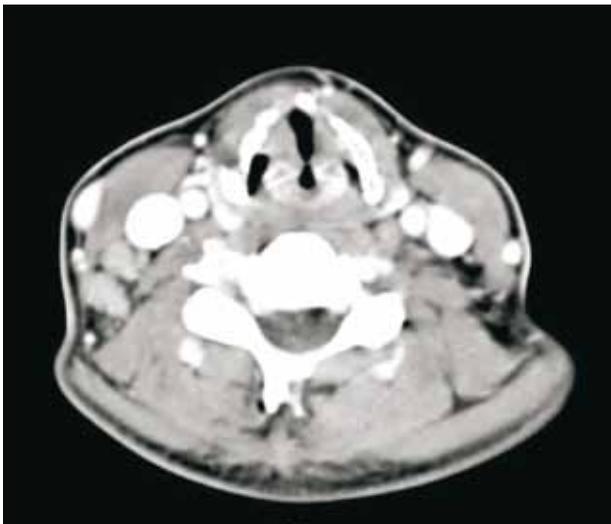


TABLA 1
 Diagnóstico Diferencial de la Enfermedad de Kikuchi

Procesos Autoinmunes:
Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Enf. de Still, Enf. de Sjögren, Enf. de Kawasaki, Sarcoidosis, ...
Procesos Infecciosos:
Yersinia, Tuberculosis, Enf. por arañazo de gato, Toxoplasma, Sífilis, Virus Epstein-Barr, Citomegalovirus, Virus Herpes Humano, VIH, Virus Hepatitis B y C, Brucelosis, Fiebre Tifoidea, Listeria, Enf. Lyme, ...
Neoplasias:
Linfoma, Metástasis de adenocarcinoma, Leucemia, Histiocitosis, Enf. Castleman, ...
Varias:
Infarto ganglionar asociado a infección, traumatismo, vasculitis, ...Fármacos (fenitoína, quinidina, ...), trasplante de silicona, ...

La actitud terapéutica adecuada son antiinflamatorios o corticoides en casos muy sintomáticos, obteniéndose generalmente buena respuesta.

También demostrada rápida mejoría/resolución tras biopsia ganglionar, mientras que es refractaria a antibióticos.

En definitiva, a pesar de su baja prevalencia, debe ser tenida en cuenta por los casos descritos de pacientes tratados de manera dispar e innecesaria, con potencial peligro para sus vidas: terapias hematológicas, antiinfecciosas, oncológicas,... que después son rechazadas y corregidas.¹⁵

Por su sospechada relación con procesos autoinmunes es recomendable su seguimiento ante la posibilidad de desarrollar LES, aunque por el momento no existen marcadores predictivos que identifiquen a pacientes susceptibles.

El diagnóstico equivocado más frecuentemente emitido es el de Linfoma No Hodgkin.¹⁰

Referências Bibliográficas:

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hiperplasia with nuclear debris and phagocytes: a clinicopathological study. *Acta Hematol Jpn* 1972;35:379-80.
2. Baumgartner B, Helling E. Kikuchi's Disease: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2002;81,5:331.
3. 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.
4. Rimar D, Zisman D, Schendler Y, Benharroch D. Kikuchi-Fujimoto disease in Israel. More than pain in the neck. *Semin Arthritis Rheum*. 2009,May.[Epub ahead of print]. Disponible Mayo '10.
5. Pileri AS, Pileri A, Yasukawa K, Kuo T. The karma of Kikuchi's disease. *Clin Immunol* 2005;114:27-9.
6. Dorfman R. Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:1026-9.
7. Blewitt R, Kumar S. Recurrence of Kikuchi's lymphadenitis after 12 years. *J Clin Pathol* 2000;53:157-8.
8. Phelan E, Lang E, Gormley P. Kikuchi-Fujimoto disease: a report of 3 cases. *Ear Nose Throat J* 1986;7;412-13.
9. Chan J, Wong K, Ng C. A fatal case of multidentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989;63:1856-62.
10. Bosch X, Guilabert A. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. *Med Clin* 2004;123(12):471-6.
11. Mseddi S, Makni S, Elloumi M. Disseminated Kikuchi-Fujimoto disease: a case report. *Joint Bone Spine* 2006;73:311-316.
12. Chase S, Templer J, Miick R. Cervical lymphadenopathy secondary to Kikuchi-Fujimoto disease in a child: case report. *Ear Nose Throat J* 2008;87(6):350.
13. León-Ruiz L, Pérez-Serrano J, Díaz-Ricomá N. Enfermedad de Kikuchi y tuberculosis. *Rev Clin Esp* 2005;205(6):302-4.
14. Tong T, Chan O. Diagnosing Kikuchi disease on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study of 44 cases diagnosed by cytology and 8 by histopathology. *Acta Cytol* 2001;45:953-7.
15. Menasce L, Banerjee S, Edmonson D. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (KFD): continuing diagnostic difficulties. *Histopathology* 1998;33:248-54.