

# Doença de Kikuchi-Fujimoto num doente de raça negra

## *Kikuchi-Fujimoto's disease in a black patient*

Ana Vanessa Vicente, José Lomelino Araújo, Helena Oliveira, Manuel Costa Matos

### Resumo

A doença de Kikuchi-Fujimoto é uma entidade clínico patológica rara, benigna, auto-limitada e de etiologia desconhecida. Caracteriza-se pela presença de adenopatias cervicais, geralmente associadas a sintomatologia inespecífica. Associa-se frequentemente a outras doenças sistémicas, sendo o diagnóstico histológico obtido geralmente por biopsia ganglionar. É essencial fazer o diagnóstico diferencial com certas doenças linfoproliferativas (ex: linfoma), infecciosas (ex: tuberculose ganglionar) e auto-ímmunes (ex: lúpus). O tratamento é geralmente sintomático.

Os autores apresentam o caso de uma doente do sexo feminino, de 22 anos, de raça negra, sem antecedentes patológicos relevantes, que se manifestava por um quadro, com cerca de 15 dias de evolução, caracterizado por febre alta, sudorese profusa e aparecimento de discretas adenopatias cervicais e axilares. Após a observação e a realização de diversos exames complementares de diagnóstico que ora foram negativos ora inconclusivos, optou-se por realizar uma biopsia excisional ganglionar que revelou um padrão anatomo-patológico sugestivo de doença de Kikuchi-Fujimoto. Foi então realizado o diagnóstico diferencial com linfoma, tuberculose e LES. A serologia para EBV repetida em ambulatório confirmou provável associação a este vírus, com títulos descendentes.

Palavras-chave: Doença de Kikuchi-Fujimoto, linfadenite necrotizante histiocitária, linfadenopatia.

### Abstract

*Kikuchi-Fujimoto's disease is a benign, self-limited, rare condition of unknown aetiology. It presents with cervical lymphadenopathies associated with constitutional symptoms and it is frequently associated with other systemic diseases. Differential diagnosis with lymphoproliferative (ex: Lymphoma), infectious (ex: tuberculosis) and autoimmune (ex: SLE) diseases should be made. Diagnostic confirmation is histological, and treatment is usually symptomatic.*

*The authors report a case of a 22 year old black female patient, with no relevant past medical history, admitted with a 15 day ongoing complaints of high fever, associated with profuse sweating and discrete cervical and axillary lymphadenopathies.*

*After performance of several negative or inconclusive diagnostic studies, an excisional biopsy of a cervical node showed a morphologic pattern suggesting Kikuchi's disease. Differential diagnosis with lymphoma, tuberculosis and systemic erythematosus lupus was then made. Repetition of EBV serologies, as an outpatient, confirmed a likely association of this virus with the disease, with descending titers.*

*Key words: Kikuchi-fujimoto's disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis, lymphadenopathy.*

### INTRODUÇÃO

A doença de Kikuchi-Fujimoto, também conhecida como linfadenite necrotizante histiocitária é uma entidade clínico-patológica rara, descrita pela primeira vez em 1972 no Japão por Kikuchi, Fujimoto *et al.*<sup>1</sup>

Afecta preferencialmente o sexo feminino, na razão de 4:1, compreendendo a faixa etária dos 20 aos 30 anos.<sup>2</sup> É uma doença benigna, auto-limitada

e de etiologia desconhecida, caracterizando-se pela presença de adenopatias cervicais, geralmente associadas a sintomatologia inespecífica.<sup>1,3</sup> Associa-se frequentemente a outras doenças sistémicas, sendo o diagnóstico histológico obtido geralmente por biopsia ganglionar e caracterizando-se por uma destruição desta estrutura, com áreas de necrose circunscritas à região para-cortical com detritos nucleares que determinam uma marcada reacção dos macrófagos.<sup>2</sup> É essencial fazer o diagnóstico diferencial com certas doenças linfoproliferativas (ex: linfoma), infecciosas (ex: tuberculose ganglionar) e auto-ímmunes (ex: LES).<sup>1,3,4</sup> O tratamento é geralmente sintomático.<sup>3,4</sup>

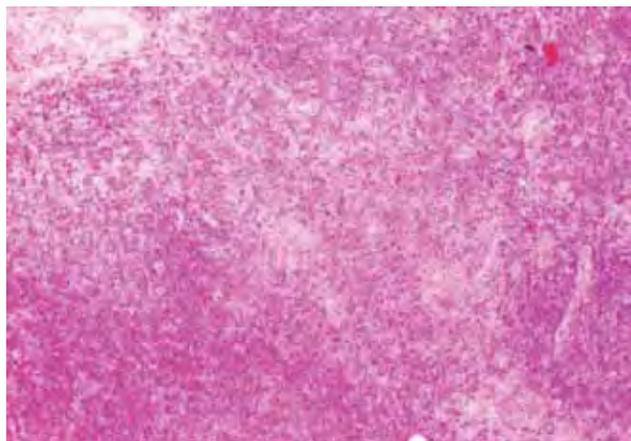
### CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso de uma doente do sexo

Departamento de Medicina, Serviço de Medicina do HPP – Hospital de Cascais

Recebido para publicação a 07.05.09

Aceite para publicação a 18.04.12



Padrão em “célula estrelada” (corte histológico corado com HE).

FIG. 1

feminino, de 22 anos de idade, de raça negra, natural de Cabo-Verde e residente em Portugal desde os 4 anos de idade. Sem antecedentes patológicos relevantes, excepto ter sido submetida, um ano e meio antes, a uma cesariana electiva, por incompatibilidade feto-pélvica. A doente não referia história familiar, epidemiológica ou hábitos farmacológicos relevantes.

Internada pelo Serviço de Urgência (SU) no dia 19/07/2007 por apresentar um quadro com cerca de 15 dias de evolução, caracterizado por febre alta, vespertina (temperatura axilar de 38-39°C) e sudorese profusa, que cedia apenas parcialmente aos antipiréticos, não apresentando outra sintomatologia acompanhante. Foi tratada em ambulatório de forma sintomática e posteriormente com antibioterapia empírica por provável faringite aguda (Azitromicina, 500 mg/dia, p.os., durante 3 dias). Não havendo melhoria clínica optou-se por internamento para estudo etiológico.

Na admissão destacava-se do exame objectivo (dados positivos): febre alta (39°C, temperatura axilar) e adenopatias (de 1-2 cm de maior eixo) cervicais (bilateralmente), axilar direita e supra-clavicular esquerda: indolores, de consistência duro-elástica, não aderentes aos planos profundos. Laboratorialmente: um hemograma que revelou leucopenia (2.530/ $\mu$ L) com linfocitose [ $N=1,15 \times 10^3$  (45,6%);  $L=1,27 \times 10^3$  (50,2%)] e uma discreta elevação das transaminases (ALT-44 U/L), tendo o *HIV Check* e o monoteste sido negativos. O electrocardiograma (ECG) e a radiografia de tórax não apresentavam alterações relevantes.

A doente manteve febre alta até ao décimo dia de

internamento, com apirexia mantida desde então, mantendo as adenopatias descritas, que se tornaram dolorosas. Cumpriu inicialmente 5 dias de antibioterapia empírica com Amoxicilina+ácido clavulânico (1,2 gr 8/8h, ev), não havendo melhoria clínica. Do ponto de vista laboratorial, observou-se persistência da leucopenia com linfocitose [2.050 leucócitos/ $\mu$ L;  $L=0,98 \times 10^3$  (48%)] e aumento da velocidade de sedimentação (VS=52 mm/1ªh), a que se associou um discreto padrão de citólise hepática (ALT-42 U/L; AST-54 U/L), uma elevação progressiva da LDH (741 U/L) e o aparecimento de discreta anemia normocítica, normocrómica (Hb-11 gr/dL; VGM-84 fL; HGM-27,2 pg).

Do restante estudo diagnóstico realizado, destacam-se: hemoculturas, urocultura e rastreio das pneumonias atípicas negativos. A serologia das hepatites (A, B, C, D e E) foi sugestiva de imunização para VHB e infecção antiga para VHA; a prova de Mantoux revelou-se não reactiva; o ecocardiograma transtorácico e a ecografia abdomino-pélvica sem alterações relevantes; A TC toraco-abdomino-pélvica com pequenas adenopatias axilares e mediastínicas associadas a hepatomegália homogénea e possível adenopatia retro-peritoneal.

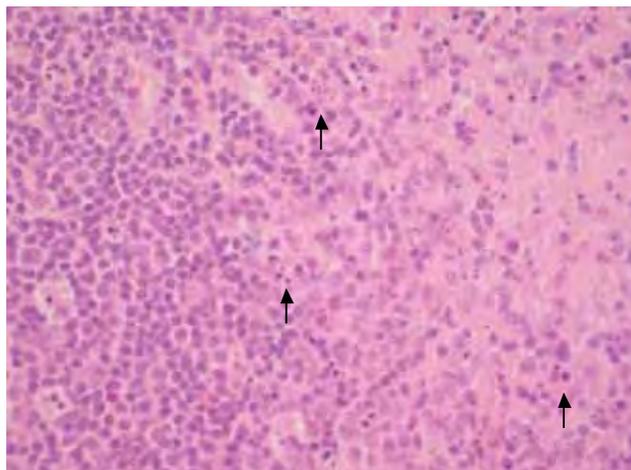
Nesta fase da investigação diagnóstica tornou-se necessário excluir uma doença linfoproliferativa pelo que se realizaram duas punções-biopsias aspirativas (*Fine Needle Aspiration Cytology – FNAC*) a adenopatias cervicais, que se revelaram ambas inconclusivas.

Finalmente, a biopsia excisional de um gânglio cervical esquerdo (*Fig. 1*) revelou marcada proliferação da zona interfolicular associada a necrose fibrinóide dos centros foliculares, bem como extensas áreas de células apoptóticas com macrófagos com corpos tingíveis (*Fig. 2 e 3*) – proliferação de células monocitoides com cromatina clarificada e núcleo irregular compatíveis com proliferação imunoblástica.

O estudo imunocitoquímico com CD3 (linfócitos T) e CD20 (linfócitos B) demonstrou a policlonalidade da população linfóide (*Fig. 4*) e o CD68 a existência de numerosos macrófagos (*Fig. 5*).

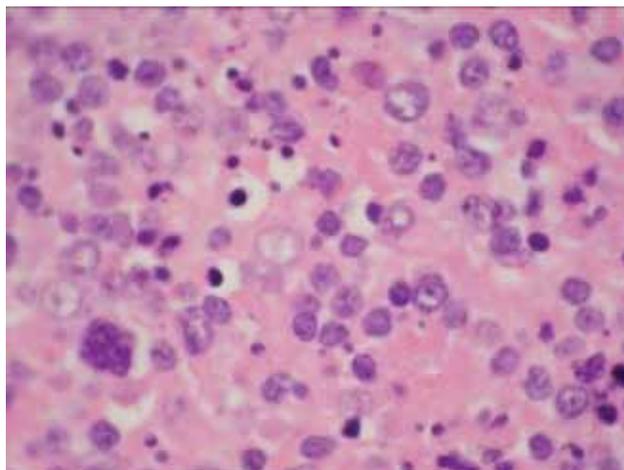
Este padrão morfológico, sugestivo de linfadenite de Kikuchi, obrigou-nos a proceder ao diagnóstico diferencial com a linfadenite associada ao LES e com o linfoma, entre outros.

As reacções de Widal, Huddleson, Rosa de Bengala, RPR e TPHA foram negativas. A electroforese das proteínas e o estudo auto-imune [Imunoglobulinas:



Área de necrose à direita e população linfóide com alguns blastos à esquerda (corte histológico corado com HE). Observam-se numerosas células apoptóticas (setas).

FIG. 2



Células apoptóticas e imunoblastos (corte histológico corado com HE).

FIG. 3

A, G, M e E; estudo do complemento: C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub>, Factor reumatóide, Ac. Anti-ds-DNA; ENAs *screening*: Anti-SS-A (Ro), Anti-SS-B (La), Anti-Scl70, Anti-Jo-1, Anti-centrómero; ANAs *screening*: SS-A (Ro), SS-B (La), RNP (Sm), ds-DNA] não revelaram alterações.

As serologias (*Enzyme Linked Fluorescent Assay – ELFA*) para citomegalovirus (CMV = IgG - 53 U/mL; IgM - negativo), vírus Epstein-Barr (EBV = IgG - 282 U/mL; IgM - 5 U/mL) e Toxoplasmose (IgG - 48 U/mL; IgM - negativo) foram compatíveis com infecções antigas, podendo, no entanto, a serologia para EBV representar uma infecção em fase sub-aguda.

A doente teve alta ao 26º dia de Internamento, assintomática.

Em ambulatório, as serologias seriadas para CMV e EBV confirmaram títulos descendentes de EBV (às 6 semanas: IgG - 180 U/mL; IgM - negativo; às 12 semanas: IgG - 120 U/mL; IgM - negativo), indicando provável associação a este vírus.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

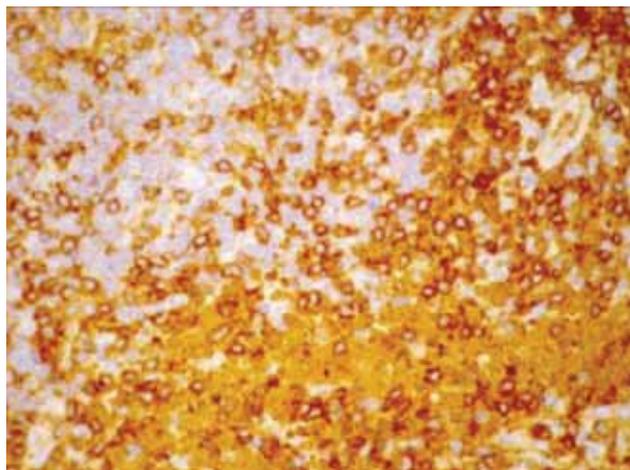
A doença de Kikuchi-Fujimoto é uma doença benigna, habitualmente auto-limitada, afectando geralmente mulheres jovens (*ratio* mulher/homem = 4/1), com uma idade média de 25 anos, sendo mais frequente nos países asiáticos.<sup>3,4</sup> A sua etiologia permanece desconhecida, embora tenha sido sugerida uma etiologia infecciosa [vírus Epstein-Barr (EBV), parvovirus B19, vírus herpes tipo 6, citomegalovirus (CMV), vírus

linfotrópico T humano (HTLV), vírus da imunodeficiência humana (VIH), Brucella, Yersinia, Toxoplasma e Bartonella].<sup>3-5</sup>

É frequente a associação com outras entidades clínicas, nomeadamente com o lúpus eritematoso sistémico (LES), e também, ainda que menos habitualmente, com o lúpus discóide, a tiroidite de Hashimoto, a doença mista do tecido conjuntivo, a doença de Still do adulto, os linfomas não-Hodgkin, a síndrome hemofagocitária e a polimiosite.<sup>3-9</sup>

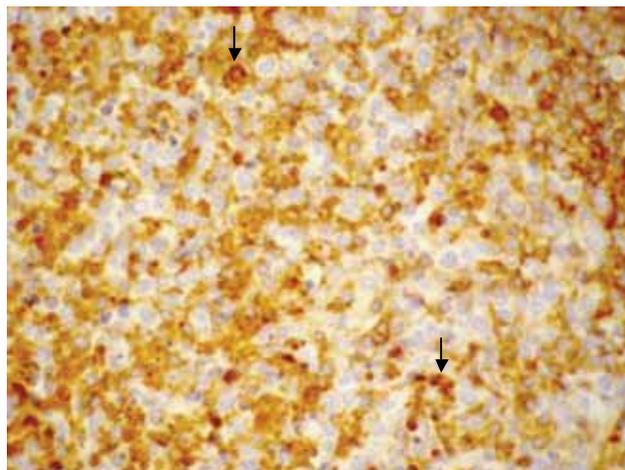
Clinicamente caracteriza-se pelo aparecimento de adenopatias geralmente a nível cervical, ainda que raramente estas possam ser generalizadas (está também descrito: envolvimento axilar, mesentérico, mediastínico, inguinal, intraparotídeo, ilíaco, celíaco e peripancreático<sup>10</sup>). Estas adenopatias são volumosas, firmes, algumas vezes dolorosas e nunca ulceram. Outras manifestações comuns são a febre (em cerca de 50% dos casos),<sup>11</sup> a astenia, a perda de peso, os suores, as mialgias e as artralgias, podendo raramente aparecer exantema maculo-papular generalizado (descrito em 25% dos casos), *rash* malar em forma de borboleta,<sup>12</sup> hepatomegália ou esplenomegália.<sup>1,3,5</sup>

Laboratorialmente pode haver aumento dos parâmetros inflamatórios (PCR e VS), uma leucopénia (em cerca de 50% dos doentes)<sup>1</sup> com neutropénia e linfocitose, uma anemia ou trombocitopénia ligeiras, um aumento da LDH ou alterações compatíveis com citólise hepática (aumento das transaminases).<sup>2-5</sup>



Imunocitoquímica com CD3.

FIG. 4



Imunocitoquímica com CD68. Observam-se numerosos macrófagos (setas).

FIG. 5

Podem apresentar ANA, Anti-RNP, anti-DNA e anti-coagulante lúpico positivos.<sup>2</sup>

O diagnóstico é histológico e caracteriza-se pela presença de áreas de necrose habitualmente circunscritas à região para-cortical, com numerosos detritos nucleares e infiltrados celulares constituídos por histiócitos, macrófagos e células T activadas. Os polimorfonucleados neutrófilos estão tipicamente ausentes.<sup>3,13</sup>

Podem definir-se três estádios histológicos:<sup>2,14</sup>

**Proliferativo** – Corresponde à fase inicial; observam-se numerosas células mononucleares atípicas.

**Necrosante** – É o mais frequente, correspondendo à fase intermédia; observam-se numerosos histiocitos.

**Xantomatoso** – Corresponde à última fase: 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 NK.<sup>2,15</sup>

O diagnóstico diferencial deve ser feito particularmente com as doenças linfoproliferativas, as doenças infecciosas associadas a necrose ganglionar (ex: tuberculose ganglionar) e com o LES.<sup>1,3</sup>

A evolução da Doença de Kikuchi é tipicamente benigna, havendo regressão espontânea da sintomatologia ao fim de três meses<sup>11</sup>, pelo que a maioria dos casos não necessita de terapêutica ou esta é apenas sintomática.<sup>3,4</sup> Os fármacos mais utilizados são o pa-

racetamol, os AINE's e os corticosteróides em baixas doses e em esquemas de curta duração<sup>3</sup> (reservados apenas para os casos com clínica grave e persistente).<sup>2</sup> As recidivas são raras ainda que possam acontecer (2-3% dos doentes),<sup>2</sup> havendo inclusivamente dois casos fatais descritos na literatura.<sup>16,17</sup>

Em relação ao caso clínico apresentado, foi a imagiologia (TC toraco-abdomino-pélvica), que, ao confirmar a existência de linfadenopatias axilares e mediastínicas e ao revelar a presença de hepatomegália homogénea, nos levou a realizar a biopsia excisional e excluir a doença linfoproliferativa, (já que as biopsias aspirativas realizadas por agulha fina tinham sido inconclusivas). Pareceu-nos ainda provável a associação com infecção pelo EBV, o que veio reforçar a nossa hipótese diagnóstica, de acordo com o descrito na literatura. Parece-nos ainda relevante salientar que, sendo a DKF por si só uma doença rara, é ainda menos frequente nos indivíduos de raça negra. O curso foi, como na maioria das situações descritas, benigno. ■

## Bibliografia

1. Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE et al: Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996; 171: 401-405.
2. Reichert A, Correia T, Freitas O, Almeida T, Lino Rosado: Doença de Kikuchi e Fujimoto. *Acta Méd Port* 2005; 18: 231-234.
3. Meyer O: La maladie de Kikuchi. *Ann Med Interne* 1999; 150: 199-204.
4. Magnani G, Cocca G, Mezzadri S et al. Kikuchi's disease: an uncommon cause of fever of unknown origin. *Ann Ital Med Int* 1999; 14: 205-208.

5. Vodoff MV, Petit B, Vinh D et al. La maladie de Kikuchi-Fujimoto. *Arch Pediatr* 2001; 8: 611-613.
6. Yoshino T, Mannami T, Ichimura K et al. Two cases of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) following diffuse large B-cell lymphoma. *Hum Pathol* 2000; 31(10): 1328-1331.
7. Mahadeva U, Allport T, Bain B et al. Haemophagocytic syndrome and histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *J Clin Pathol* 2000; 53(8): 636-638.
8. Wilkinson CE, Nichol F: Kikuchi-Fujimoto disease associated with polymiositis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(11): 1302-1304.
9. Lyberatos C: Two more cases of Still's disease and Kikuchi's. *J Rheumatol* 1990; 17: 568-569.
10. 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.
11. Pina R., Fonseca I, Saldanha M.H: Doença de Kikuchi-Fujimoto: Uma causa pouco frequente de adenopatias cervicais, *Medicina Interna* 2004, 11 (4): 187-190.
12. 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): 328-333.
13. Diebold J: Lymphadénite histiocytaire nécrosant sans réaction granulocytaire de Kikuchi-Fujimoto. *Rev Med Interne* 1996; 15: 981-983.
14. 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.
15. Ohshima K, Kikuchi M, Sunlyoshi Y et al. Proliferating cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991; 61: 97-100.
16. Chan JK, Wong KC, Ng CS: A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989; 63: 1856-1862.
17. Shih-Hua L, Wang-Sheng K, Heng-Sheng L et al. Kikuchi's disease associated with lupus-like syndrome – a fatal case [Letter]. *Journal of Rheumatology* 1992; 19: 1995-1996.