

Doença de Kikuchi-Fujimoto e Lúpus Eritematoso sistémico

Kikuchi-Fujimoto's Disease And Systemic Lupus Erythematosus

Margarida Gonçalves*, Gonçalo Silva*, Augusto Barros***, Luis Freitas***, Paula Caldeira**, Rita Rodrigues**, Filipa Capelinha§, Ema Freitas***, Cláudia Fraga§§, José Camacho§§§, António Caldeira Ferreira§§.

Resumo

A doença de Kikuchi e Fujimoto ou linfadenite histiocítica necrosante, é uma entidade rara, de etiologia desconhecida e, geralmente, benigna. Habitualmente apresenta-se com linfadenopatias cervicais e febre. A sua associação com o lúpus eritematoso sistémico é conhecida, podendo surgir antes, concomitantemente ou após o diagnóstico de lúpus. A propósito, os autores apresentam o caso clínico de uma doente, com lúpus eritematoso sistémico diagnosticado 10 anos após o episódio de doença de Kikuchi e Fujimoto.

Palavras chave: Doença de Kikuchi Fujimoto, linfadenite histiocítica necrosante, lúpus eritematoso sistémico, lúpus eritematoso discóide.

Abstract

Kikuchi and Fujimoto's Disease, also known as Histiocytic Necrotizing Lymphadenopathy, is a rare and, usually, benign disorder, of unknown aetiology. Generally presents with lymphadenopathy and fever. Its association with systemic lupus erythematosus is recognised and it can be diagnosed before, simultaneously or after the diagnosis of lupus. The authors report a clinical case of a female patient in whom Systemic Lupus Erythematosus was diagnosed 10 years after Kikuchi and Fujimoto's Disease in complete remission.

Key words: Kikuchi and Fujimoto's Disease, Histiocytic Necrotizing Lymphadenopathy, Systemic Lupus Erythematosus, Discoid Lupus Erythematosus.

Introdução

A doença de Kikuchi e Fujimoto (DKF), ou linfadenite histiocítica necrosante, foi pela primeira vez descrita em 1972 no Japão, por Kikuchi e Fujimoto.¹⁻³ É uma doença rara, sendo quatro vezes mais frequente no sexo feminino do que no sexo masculino, sobretudo na 2ª e 3ª décadas de vida.²⁻⁴ Possui maior prevalência nos países asiáticos, embora tenha distribuição mundial.^{2,5}

A sua etiologia permanece desconhecida, sendo sugerida a associação com alguns agentes infecciosos, como o vírus Epstein-Barr, o parvovírus B 19, o

citomegalovírus, o vírus herpes tipo 6, o vírus linfotrófico T humano, o vírus da imunodeficiência humana adquirida, a brucella, a yersínia, o toxoplasma gondii e a bartonella.^{1-4,6,7} No entanto, a negatividade dos estudos serológicos e das pesquisas microbiológicas, tornam esta hipótese controversa.¹ A provável etiologia auto-imune, apontada por alguns autores, tem como base a semelhança clínica, laboratorial e histopatológica existente entre alguns casos de lúpus eritematoso sistémico (LES) e a DKF, bem como o facto de a DKF poder representar uma reacção de hipersensibilidade retardada a um antígeno de natureza ainda não identificada.¹ Por outro lado, alguns doentes inicialmente diagnosticados como tendo DKF acabam por desenvolver LES, o que, para alguns autores, poderá constituir um sinal de que a DKF representa uma forma frustrada de uma doença auto-imune, embora muitos destes doentes pudessem possuir LES desde o início.² Para certos autores, a maior frequência de episódios de reactivação do lúpus, que geralmente acompanha o início da DKF nestes doentes, e a ocorrência simultânea destas duas entidades, parecem indicar que estas não são duas doenças independentes e que a DKF pode representar

*Internos do Internato complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Assistente Graduado de Medicina Interna

§Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica

§§Chefe de Serviço de Medicina Interna

§§§Chefe de Serviço de Anatomia Patológica

Serviço de Medicina II – Hospital Central do Funchal

Recebido para publicação a 12.08.071

Aceite para publicação a 06.06.08

uma manifestação do lúpus.⁸

Caracteriza-se pela presença de adenopatias, geralmente envolvendo as cadeias cervicais posteriores, embora, mais raramente, possam surgir em quaisquer outras cadeias ganglionares, serem generalizadas ou apresentar-se como uma adenomegalia oculta.^{1,2,4,5} Estas são, usualmente, indolores, unilaterais e firmes, habitualmente não excedendo os 3 cm de maior eixo e acompanhadas de febre em 50% dos casos.^{1,4} O envolvimento de locais extra-nodais é pouco comum, mas pode envolver a pele, o fígado e o baço.^{2,5,7} Outras manifestações associadas são: astenia, emagrecimento, sudorese, mialgias, artralguas, exantema máculo-papular generalizado (25% dos casos), eritema malar (por vezes, em asa de borboleta), náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, hepatoesplenomegalia e dor torácica.^{1,2,4}

A DKF tem, geralmente, início subagudo, desenvolvendo-se durante um período de 2 a 3 semanas.²

Os exames laboratoriais são, muitas vezes, normais. No entanto, podem surgir: neutropenia (em 50% dos casos), linfocitose, linfócitos atípicos (em 25% dos casos), anemia, trombocitopenia, elevação da velocidade de sedimentação e da proteína C reactiva e aumento da desidrogenase láctica e dos enzimas hepáticos.^{1,2,4} Os anticorpos antinuclear, anti RNP, anti-DNA e anticoagulante lúpico podem ser positivos.¹

O diagnóstico da DKF é anátomo-patológico, fazendo-se através da biopsia excisional de um gânglio afectado.^{1,2,4} Existe destruição da arquitectura ganglionar por zonas de necrose, geralmente paracortical, ocorrem detritos nucleares e surge um infiltrado celular na periferia das áreas de necrose, formado por histiócitos, macrófagos e linfócitos T activados.^{1,4} Estão descritos 3 tipos anátomo-patológicos de DKF, que parecem representar estádios da evolução da doença. O tipo proliferativo, estadio inicial, caracterizado por predomínio de linfócitos, imunoblastos e histiócitos, mas sem necrose; o tipo necrosante, o mais frequente, associado a necrose e o tipo xantomatoso, o estadio final, pós-necrótico, com predomínio de histiócitos xantomatosos.^{2,4}

Pode surgir associada a outras entidades, sobretudo com o LES, podendo o seu diagnóstico preceder, acompanhar ou suceder o diagnóstico de LES.^{9,10} Deste modo, os doentes com DKF devem ser estudados e acompanhados, no sentido de avaliar a presença ou o futuro desenvolvimento de LES, que possui um prog-

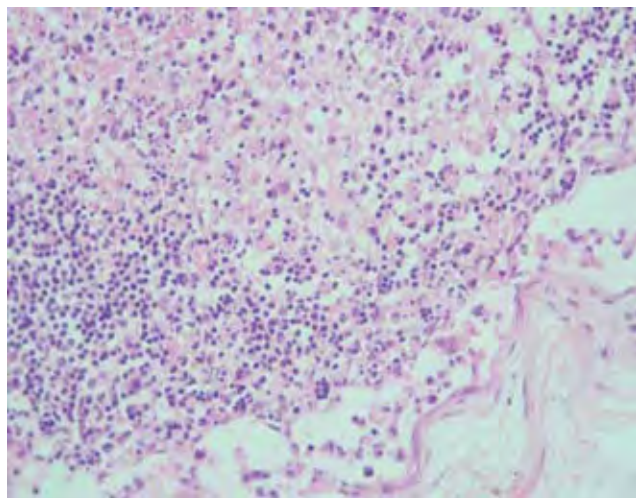
nóstico e uma abordagem terapêutica diferentes.¹⁰⁻¹² Mais raramente, pode associar-se com: o lúpus eritematoso discóide (LED), a tiroidite de Hashimoto, a doença mista do tecido conjuntivo, a doença de Still do adulto, os linfomas, a síndrome hemofagocitária ou com a polimiosite.^{2,4,5}

O diagnóstico diferencial inclui o linfoma, sobretudo nos seus estádios iniciais, em que existem poucas zonas de necrose e surgem imunoblastos entre os detritos nucleares. A imunofenotipagem constitui um processo valioso para a diferenciação entre estas duas entidades. A semelhança clínica, anátomo-patológica e serológica da DKF com o LES e a possibilidade de associação ou de eventual evolução para LES, podem colocar problemas em termos de diagnóstico diferencial entre estas duas entidades, que possuem evolução clínica e necessidades terapêuticas completamente diferentes.^{1,11,13} No entanto, na linfadenite lúpica existem corpos hematoxilícos, que parecem representar núcleos degenerados após reacção com anticorpos antinucleares, bem como fenómeno de Azzopardi, que corresponde à incrustação das paredes dos vasos sanguíneos com material nuclear. Apesar disto, estas características importantes para o diagnóstico diferencial entre adenite lúpica e DKF, podem não estar presentes em todos os doentes com linfadenite associada ao LES e podem assemelhar-se às alterações histológicas da DKF. Deste modo, por vezes, o diagnóstico diferencial entre estas duas entidades não pode ser feito apenas com base nas alterações histológicas.^{2,14}

As adenites infecciosas como a tuberculose, as adenites com formação de microabcessos, como a doença da arranhadura do gato, a infecção por *Yersinia*, *Toxoplasma gondii*, Vírus da Imunodeficiência Adquirida e Vírus Herpes e a mononucleose infecciosa são outros diagnósticos diferenciais a ter em consideração.^{1,3,4}

A DKF tem uma evolução benigna e autolimitada na maioria dos casos, com regressão completa dos sintomas em cerca de 3 meses e das adenomegalias até aos 6 meses de evolução.^{1,2} Recorre em 5% dos casos.² Nos casos em que surge associada a outras patologias, como ao LES, a evolução corresponde àquela destas últimas.^{3,4} Os casos conhecidos de DKF mortal são extremamente raros.¹⁵

A terapêutica é sintomática podendo, nos casos ligeiros, não ser necessária. Os anti-inflamatórios não esteróides podem ser usados em doentes com



Biopsia de gânglio da cadeia jugular esquerda, sugestiva de doença de Kikuchi e Fujimoto.

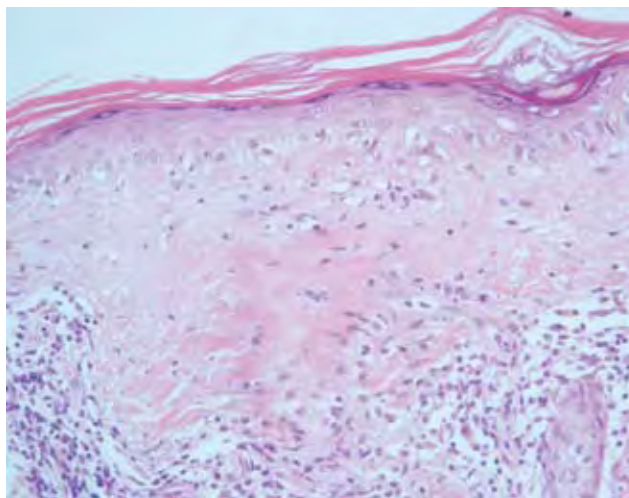
FIG. 1

sintomas mais marcados. A terapêutica com corticosteróides, habitualmente, com esquemas de baixas doses e de curta duração, está reservada para casos com clínica grave e persistente.^{1,3,4}

Caso clínico

Doente actualmente com 39 anos, do sexo feminino, caucasiana, natural e residente na Ilha da Madeira, agente comercial de profissão. Aos 26 anos de idade é internada para esclarecimento de quadro constituído por: astenia, adinamia, emagrecimento e adenopatias múltiplas nas regiões cervicais, axilares e inguinais, bilateralmente, de consistência elástica, móveis e ligeiramente dolorosas à palpação, com 4 meses de evolução. O restante exame objectivo era normal. Tinha antecedentes ginecológicos de aborto espontâneo, com necessidade de curetagem uterina aos 19 anos, e de morte fetal in útero às 30 semanas aos 22 anos de idade, tendo dois filhos vivos, nascidos após gravidez de termo, por parto eutócico, aos 24 e 30 anos.

Analiticamente, existia leucopenia (1900 cel/ μ L), trombocitopenia (70.000cel/ μ L), TGO – 205 U/L, TGP – 224 U/L e LDH – 900 U/L. As serologias para EBV, CMV, toxoplasmose, hepatites A, B e C, HIV 1 e 2 e VDRL foram negativas, bem como a pesquisa de auto-anticorpos (ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-SS-A, anti-SS-B e anti-Cardiolipina,). A ecotomografia abdominal, a TC toraco-abdomino-



Biopsia da pele, sugestiva de lúpus discóide crónico.

FIG. 2

pélvica e o medulograma realizados não mostravam alterações.

A biopsia de um gânglio da cadeia jugular esquerda confirmou o diagnóstico de DKF. Mostrava um gânglio de estrutura apagada, com grandes áreas de necrose, por vezes confluentes, com abundantes detritos nucleares e reacção histiocitária difusa, na ausência de polimorfonucleares, sugestivo de linfadenite histiocítica necrotizante (Fig. 1).

Seis meses após o início de terapêutica sintomática com anti-inflamatórios não esteróides, verificou-se regressão completa do referido quadro clínico.

Alguns meses depois surgem, dispersas no couro cabeludo, placas eritematosas, descamativas, pruriginosas, acompanhadas de alopecia local. É observada na consulta de Dermatologia e medicada com solução de Betametasona e de Ácido salicílico. Apesar da terapêutica, manteve as referidas lesões que, após 3 anos, se estendiam também à face. A biopsia da pele, realizada nesta altura, mostrava um aglomerado de linfócitos pequenos e maduros na derme, sobretudo perianexiais, sugestivo de lúpus discóide crónico (Fig. 2). Os auto-anticorpos ANA, anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-sm, anti-RNP e anticardiolipina continuavam a ser negativos e assim se mantiveram até aos 36 anos de idade, altura em que surgem rash malar fotossensível, fenómeno de Raynaud e artrite das articulações interfalângicas proximais e distais de

ambas as mãos. O estudo laboratorial então efectuado evidenciava leucopenia (3000cel/ μ L), trombocitopenia ligeira (145.000 cel/ μ L) e positividade para os auto-anticorpos ANA, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-RNP e anti-Cardiolipina. Apresentava, então, critérios de LES, tendo sido iniciada terapêutica com Indometacina 25mg 3*/dia, Sulfato de Hidroxicloroquina 400 mg/dia e Prednisolona 30mg/dia, com regressão do referido quadro clínico após 3 meses de tratamento.

Aos 39 anos de idade é-lhe diagnosticada hipertensão arterial idiopática e, 4 meses depois, sofre acidente vascular cerebral isquémico lacunar parietal esquerdo, com sequelas de hemiparésia direita. Actualmente mantém seguimento na Consulta de Medicina Interna do Hospital Central do Funchal, estando medicada com Clopidogrel 75 mg/dia, AAS 100 mg/dia, Sulfato de Hidroxicloroquina 400 mg/dia, Prednisona 5 mg/dia, Candesartan 16 mg/dia, Indapamida 2,5 mg/dia, Nifedipina 30 mg/dia e Sinvastatina/Ezetimibe 20/10 mg/dia.

Discussão

Numa doente jovem o aparecimento, de modo subagudo, de adenopatias generalizadas, com características benignas, acompanhadas de sintomas gerais, leucopenia, trombocitopenia, aumento da desidrogenase láctica e de sinais laboratoriais de citólise hepática é sugestivo de DKF, que foi confirmada pelo exame anátomo-patológico do gânglio excisado. Durante o seguimento em consulta de Medicina Interna, desenvolve quadro de LED e, posteriormente de LES, confirmando a já conhecida associação entre DKF e lúpus.

O LES é uma doença sistémica de causa desconhecida, cujo diagnóstico assenta na presença de, pelo menos, 4 dos 11 critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia.^{2,16} A ocorrência de adenopatias no LES não é rara, surgindo em 15% dos casos, sobretudo nas fases de doença activa.^{9,16} No entanto, aos 26 anos de idade, quando surgem as adenopatias, a doente não apresentava os critérios necessários para o diagnóstico de LES, estando presentes apenas as alterações hematológicas (leucopenia e trombocitopenia). Por outro lado, nesta altura, o exame anátomo-patológico do gânglio confirmou o diagnóstico de DKF, tendo as manifestações regredido após 6 meses, apenas com terapêutica sintomática, como é típico desta entidade. Mas, como já foi anteriormente referido, as características anátomo-patológicas que

diferenciam a linfadenite do LES da DKF, podem não estar presentes, conduzindo a um diagnóstico histológico erróneo de DKF em alguns casos de LES.^{2,14} Para além disso, alguns meses após o desaparecimento espontâneo das adenopatias, surgem lesões cutâneas de LED, presentes em até 20% dos doentes com LES¹⁶, também estas confirmadas histologicamente, e que mantiveram progressão apesar da terapêutica com corticóide tópico. Deste modo, conhecendo-se a associação entre a DKF e o LES e podendo o seu diagnóstico preceder, acompanhar ou suceder o diagnóstico de LES^{9,10}, é provável que a doente tenha aberto um quadro de LES aos 26 anos de idade sob a forma de DKF, embora o seu diagnóstico não fosse possível por não preencher os critérios necessários. A elaboração do diagnóstico definitivo de LES só foi possível aos 36 anos de idade (10 anos após o início das queixas), altura em que reúne 6 dos 11 critérios de LES do Colégio Americano de Reumatologia, como: rash malar, fotossensibilidade, artrite, alterações hematológicas, ANA positivo e anticorpos anti-dsDNA e anti-Cardiolipina positivos. Seria, então, a DKF uma manifestação inicial de LES? Ou seriam estas duas entidades fenómenos independentes?

Como podemos verificar pelo caso aqui exposto, o acompanhamento dos doentes com DKF é de extrema importância, no sentido de avaliar se esta mantém um processo autolimitado ou se evolui para LES, que possui um prognóstico e uma abordagem terapêutica manifestamente diferentes.¹⁰⁻¹² ■

Bibliografia

1. António Moreira, Fernanda Louro, Manuela Martins, António Pais Duarte. Doença de Kikuchi-Fujimoto. *Acta Méd Port* 2000; 13 (1-2): 43-47.
2. Roger L. Snow, Judith A. Ferry. A 24-Year-Old Woman with Cervical Lymphadenopathy, Fever, and Leukopenia. *NEJM* 1997; 336(7):492-499.
3. Alice Reichert, T. Correia, O. Freitas, T. Almeida, Lino Rosado. Doença de Kikuchi e Fujimoto. *Acta Méd Port* 2005; 18:231-234.
4. Rui Pina, Isabel Fonseca, Maria Helena Saldanha. Doença de Kikuchi e Fujimoto: Uma causa pouco frequente de adenopatias cervicais. *Medicina Interna* 2004;11(4):187-190.
5. Lozano Parras MA, Anguita Alonso P, Cigüenza Gabriel R, Calvo Manuel E, Alba Losada J, Espinós Pérez D. Kikuchi's disease: a case report and literature review. *An Med Interna* 2003; 20(5):247-250.
6. Meyer O, Kahn MF, Grossin M, Ribard P, Belmatoug N, Morinet F, Fournet JC. Parvovirus B19 infection can induce histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1991; 1(1):37-41.
7. Lopez C, Oliver 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.
8. Chen YH, Lan JL. Kikuchi disease in systemic lupus erythematosus: clinical features and literature review. *J Microbiol Immunol Infect* 1998;

31(3):187-192.

9. Santana A, Lessa B, Galvão L, Lima I, Santiago M. Kikuchi-Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005; 24(1):60-63.

10. Martínez-Vázquez C, Hughes G, Bordon J, Alonso-Alonso J, Anibarro-García A, Redondo-Martínez E, Touza-Rey F. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systemic lupus erythematosus. *QJM* 1997; 90(8):531-533.

11. Jiménez Sáenz JM, Llorente Arenas EM, Fuentes Solsona F, de Miguel García F, Alvarez Alegret R. Kikuchi-Fujimoto's disease and the association with systemic lupus erythematosus. *An Med Interna* 2001; 18(8):429-431.

12. el-Ramahi KM, Karrar A, Ali MA. Kikuchi disease and its association with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994; 3(5):409-411.

13. Yilmaz M, Camci C, Sari I, Okan V, Sevinc A, Onat AM, Buyukhatipoglu H. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto's disease) mimicking systemic lupus erythematosus: a review of two cases. *Lupus* 2006; 15(6):384-387.

14. Bradley J. Bloom, and Lawrence R. Zukerberg. A Nine-Year-Old Girl with Fever and Cervical Lymphadenopathy. *NEJM* 1999; 340(19):1491-1497.

15. Noah S Scheinfeld. Cutaneous Kikuchi Disease. *Emedicine*. Article Last Updated: 2007; [Cited 08 July 2007]. Available from World Wide Web: <http://www.emedicine.com/derm/topic938.htm>

16. Bevrá Hannahs Hahn. Lúpus Eritematoso Sistémico, in E. Braunwald, A. S. Fauci, DL Kasper, SL Hauser, DL Longo, JL Jameson, Harrison *Medicina Interna* (trad. do Inglês), Vol. II, 16ª ed, Rio de Janeiro, Mc Graw Hill 2006 ;300: 2056-2064.