

# Doença de Kikuchi-Fujimoto: Uma causa pouco frequente de adenopatias cervicais

Kikuchi-Fujimoto disease: a rare cause of  
cervical Adenopathies

Rui Pina\*, Isabel Fonseca\*\*, Maria Helena  
Saldanha\*\*\*

## Resumo

A doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF), também denominada por linfadenite necrosante histiocitária, foi descrita pela primeira vez em 1972 e é caracterizada por ser uma doença benigna e auto-limitada de etiologia desconhecida, que atinge preferencialmente mulheres na segunda ou terceira décadas de vida.

As manifestações clínicas mais frequentes são adenopatias cervicais bilaterais associadas a febre, embora outros sintomas constitucionais possam estar presentes. O diagnóstico é histológico, sendo importante o diagnóstico diferencial com doenças infecciosas, auto-ímmunes e linfoproliferativas. O prognóstico é bom, muitas vezes sem necessidade de recurso à terapêutica. Quando necessário, o tratamento é feito com anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) e raramente com corticosteróides.

Os autores apresentam um caso de uma doente com 26 anos que, após uma síndrome gripal, apresentou adenopatias cervicais bilaterais e astenia. A avaliação complementar desta situação, nomeadamente através da biopsia ganglionar e posterior estudo histológico, revelou a presença de uma linfadenite necrosante histiocitária, tendo sido excluídas outras doenças sistémicas como possíveis etiologias. A evolução do quadro clínico foi excelente, tendo a doente ficado assintomática, sem recurso a qualquer

terapêutica, três semanas após o aparecimento das adenopatias.

**Palavras chave:** doença de Kikuchi-Fujimoto, linfadenite necrosante histiocitária.

## Abstract

*Kikuchi-Fujimoto disease, also nominated histiocytic necrotizing lymphadenitis, was described in 1972 and is characterised by a benign, self-limiting course and unknown aetiology affecting predominantly young women in their second or third decades of life.*

*Clinical features include bilateral cervical lymphadenopathy in association with fever, even though other constitutional symptoms may be present. Diagnosis is based on histopathological findings, being important to consider differential diagnosis with infectious, autoimmune and lymphoproliferative lymphadenopathies. This disease has a good prognosis without therapy, nevertheless, if necessary, nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAID's) or low dose corticosteroids are used.*

*The authors present a case of a 26 years old woman with cervical bilateral lymphadenopathies and malaise. The histological result of an excised lymph node was histiocytic necrotizing lymphadenitis. Evolution was excellent and the patient was asymptomatic without any treatment.*

**Key words:** Kikuchi-Fujimoto disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis.

## Introdução

A doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF), também denominada linfadenite necrosante histiocitária, é uma doença pouco frequente, benigna, auto-limitada, de etiologia desconhecida, caracterizada pela presença de adenopatias cervicais na grande maioria dos casos associadas a sintomas constitucionais.<sup>1,2</sup>

Esta entidade clínica está associada, com frequência, a outras doenças sistémicas e é diagnosticada após a excisão e estudo histológico de um gânglio, devendo ser diferenciada de outras patologias cuja forma de apresentação possa ser semelhante, nomeadamente as linfoproliferativas (ex.: linfoma), infecciosas (ex.: tuberculose ganglionar) e auto-ímmunes (ex.: lúpus eritematoso sistémico).<sup>1,2,3</sup>

O tratamento é sintomático, consistindo em anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) e, mais raramente, em corticosteróides (em baixas doses e com esquemas de curta duração).<sup>2</sup>

\*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

\*\*\*Directora do Serviço de Medicina I. Professora Catedrática da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra  
Serviço de Medicina I dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 16.03.2004

Aceite para publicação a 16.08.2004

## Caso Clínico

Doente, do sexo feminino, com 26 anos, raça caucasiana, solteira, professora, natural e residente em Proença-a-Nova, recorreu à Consulta Externa de Medicina Interna do Serviço de Medicina I dos Hospitais da Universidade de Coimbra em Setembro de 2001, devido ao aparecimento de adenopatias cervicais bilaterais.

No mês prévio à consulta, a doente apresentou queixas compatíveis com uma síndrome gripal que teve resolução espontânea. Quinze dias após este quadro surgiram adenopatias cervicais bilaterais múltiplas, com maior atingimento das cadeias posteriores, mais evidentes à direita e dolorosas à palpação, acompanhadas por astenia ligeira. Não apresentava outra sintomatologia associada, nomeadamente febre, suores, emagrecimento, queixas do foro otorrinolaringológico ou estomatológicas, respiratórias, cardíacas, gastrintestinais ou urinárias.

Nos seus antecedentes pessoais não havia nada de relevante a salientar. A história epidemiológica era irrelevante. Em relação aos hábitos havia referência a uma alimentação equilibrada e diversificada, não havendo hábitos aditivos ou contactos sexuais de risco. Estava medicada com contraceptivos orais. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Em relação ao exame objectivo apresentava-se apirética, normotensa, corada, hidratada, anictérica, sem exantemas e com bom estado geral e de nutrição. Apresentava adenopatias cervicais bilaterais, principalmente à direita, com atingimento das cadeias posteriores, dolorosas à palpação, de consistência duro-elástica, móveis e não aderentes aos planos profundos, tendo a maior cerca de 2 cm de diâmetro. Não eram palpáveis adenopatias axilares ou inguinais. O exame da orofaringe era normal, bem com os exames do tórax, abdómen, membros e coluna vertebral. O exame neurológico não revelou alterações.

Dos exames complementares de diagnóstico realizados salientam-se o hemograma, que revelou uma leucopenia (4 G/L) com inversão da fórmula (54% de linfócitos e 37% de neutrófilos) e uma trombocitopenia (141 G/L); a bioquímica sérica revelou um aumento discreto da PCR (1,3 mg/dl). A ecografia cervical mostrou “a nível da cadeia jugulocarotídea direita, em localização submaxilar e na região cervical posterior, inúmeras estruturas ganglionares hipoeogénicas, medindo as maiores 1,5 cm de diâmetro; à esquerda visualizaram-se alguns gânglios, mas em menor número e de menores dimensões”.

As provas de coagulação, populações linfocitárias, SACE, auto-imunidade (ANA, ANCA e anti-cardiolipina), serologias (toxoplasma, brucela, sífilis, CMV, EBV, HSV 1 e 2, hepatite A, B e C, VIH 1 e 2 e HTLV 1 e 2) e a intradermorreação de Mantoux foram normais/negativos. A radiografia do tórax e a ecografia abdominal não revelaram alterações.

Foi realizada posteriormente a excisão de um gânglio

cervical, cujo estudo anatomopatológico revelou a “presença de alguns folículos hiperplásicos e acentuada infiltração hemorrágica, bem como extensas áreas paracorticais de necrose, presença de detritos nucleares, ausência de polimorfonucleares e presença de abundantes populações de pequenos linfócitos com fenótipo T; a pesquisa de microrganismos pelo PAS, Warthin-Starry, Gram e Ziehl-Neelson foi negativa”. Estas alterações foram compatíveis com o diagnóstico de linfadenite necrosante histiocitária.

Dado que a sintomatologia manifestada pela doente foi auto-limitada e houve desaparecimento progressivo das adenopatias, não foi introduzida qualquer terapêutica, ficando apenas em vigilância clínica.

Após praticamente dois anos e meio, a doente mantém-se assintomática e sem recidiva da sua doença.

## Discussão

A doença de Kikuchi-Fujimoto ou linfadenite necrosante histiocitária foi descrita pela primeira vez no Japão, em 1972.<sup>1</sup> É uma entidade clínica benigna, normalmente auto-limitada, que atinge preferencialmente o sexo feminino na segunda ou terceira década de vida e é mais frequente nos países asiáticos.<sup>2,3</sup> A sua etiologia permanece inexplicada,<sup>2,4</sup> embora diversos agentes infecciosos sejam implicados, nomeadamente o vírus Epstein-Barr (EBV), o parvovírus B19, o vírus herpes tipo 6, o citomegalovírus (CMV), o vírus linfotrópico T humano (HTLV), o vírus da imunodeficiência humana (HIV), a *Brucella*, a *Yersinia*, o *Toxoplasma* e a *Bartonella*.<sup>2-4</sup>

Esta patologia é caracterizada clinicamente pela presença de adenopatias, geralmente a nível cervical, podendo, em casos mais raros, ser generalizadas. Estas adenopatias nunca ulceram, são volumosas, firmes, algumas vezes dolorosas e localizam-se preferencialmente nas cadeias do trapézio ou jugulocarotídeas.<sup>1,2,5</sup> Outras manifestações comuns são a febre (em cerca de 50% dos doentes), a astenia, a perda de peso, os suores, as mialgias e as artralgias, sendo menos frequente a presença de exantema maculo-papular e, mais raramente, de hepatomegalia ou esplenomegalia.<sup>1,2,4,5</sup>

A sua associação com outras entidades clínicas é frequente, sendo mais observada com o lúpus eritematoso sistémico (LES); com menor frequência, associa-se 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 doença de Hodgkin, a síndrome hemofagocitária e a polimiosite.<sup>2,6-11</sup>

Os exames laboratoriais são, na grande maioria das vezes, normais, podendo, no entanto, haver um aumento dos marcadores inflamatórios (PCR e VS), uma leucopenia com neutropenia e linfocitose, uma anemia ou trombocitopenias ligeiras, um aumento da LDH ou alterações de citólise hepática.<sup>2-4</sup>

O diagnóstico da DKF é histológico.<sup>2-4</sup> As principais características anatomopatológicas consistem na presença de



### Quadro I – Diagnóstico diferencial da Doença de Kikuchi-Fujimoto

Mais frequentes	Menos frequentes
Tuberculose ganglionar	Doença da arranhadura do gato
Lúpus eritematoso sistémico	Mononucleose infecciosa
Linfoma não-Hodgkin	Infecção pelo VIH
Doença de Hodgkin	Infecção pelo vírus herpes
	Doença de Kawasaki
	Enfarte ganglionar

áreas de necrose habitualmente circunscritas à região paracortical, com numerosos detritos nucleares e infiltrados celulares constituídos por histiócitos, macrófagos e células T activadas, estando os granulócitos neutrófilos tipicamente ausentes.<sup>2,12</sup>

O diagnóstico diferencial desta situação clínica deve ser feito com várias patologias (*Quadro I*), particularmente com as doenças linfoproliferativas, com as doenças infecciosas que se associam a necrose ganglionar (ex.: tuberculose ganglionar) e com o lúpus eritematoso sistémico.<sup>1,2</sup> Salvo excepções raras, o estudo histológico permite esta distinção, como referido anteriormente.

A evolução da DKF é tipicamente benigna e os sintomas habitualmente regredem de forma espontânea ao fim de três meses. Por esse motivo, a grande maioria dos casos não necessita de terapêutica, sendo esta reservada para os casos em que exista sintomatologia mais pronunciada e persistente.<sup>2,3,13</sup> Os fármacos mais utilizados são os AINE's e os corticosteróides em baixas doses e esquemas de curta duração.<sup>2,13</sup> Embora a doença tenha uma evolução tipicamente benigna, as recidivas, embora raras, podem acontecer, existindo mesmo dois casos descritos na literatura em que houve um desfecho fatal.<sup>14,15</sup>

Em relação ao caso clínico descrito e em virtude da escassez sintomatológica (a doente apresentava apenas as adenopatias cervicais e astenia), a opção pela excisão cirúrgica de um gânglio revelou-se fundamental para o diagnóstico. Esta deverá ser, na nossa opinião, a abordagem mais correcta nas situações em que o diagnóstico diferencial é bastante difícil de realizar se apenas forem levadas em linha de conta as queixas clínicas apresentadas pelos doentes.

### Bibliografia

- 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.
- Meyer O. La maladie de Kikuchi. *Ann Med Interne* 1999; 150: 199-204.

- 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.
- Vodoff MV, Petit B, Vinh D et al. La maladie de Kikuchi-Fujimoto. *Arch Pediatr* 2001; 8: 611-613.
- Bhat NA, Lim Hock Y, Turner NO et al. Kikuchi's disease of the neck (histiocytic necrotizing lymphadenitis). *J Laryngol Otol* 1998; 112: 898-900.
- Martinez-Vazquez C, Hughes G, Bordon J et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto disease, associated with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1997; 90: 531-533.
- Lopez C, Oliver M, Olavarria R et al. Kikuchi-Fujimoto necrotizing lymphadenitis associated with cutaneous lupus erythematosus: a case report. *Am J Dermatol Pathol* 2000; 22(4): 328-333.
- 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.
- 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.
- Wilkinson CE, Nichol F. Kikuchi-Fujimoto disease associated with polymiositis. *Rheumatology (Oxford)* 2000 ; 39(11): 1302-1304.
- Lyberatos C. Two more cases of Still's disease and Kikuchi's. *J Rheumatol* 1990; 17: 568-569.
- Diebold J. Lymphadénite histiocytaire nécrosant sans réaction granulocytaire de Kikuchi-Fujimoto. *Rev Med Interne* 1996; 15: 981-983.
- Moreira A, Louro F, Martins M et al. Doença de Kikuchi e Fujimoto. *Acta Med Port* 2000; 13(1-2): 43-47.
- Chan JK, Wong KC, Ng CS. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989; 63: 1856-1862.
- 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.