

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: comunicación de un caso y revisión de la bibliografía

Mauricio Morales Cadena,* Gabriela Núñez Zurita,** Nicole Pérez Blanc,*** Mariana Ladrón de Guevara Méndez**

Resumen

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto o linfadenitis necrosante histiocitaria es un padecimiento benigno y de alivio espontáneo que se distingue por linfadenopatía cervical dolorosa acompañada de febrícula y diaforesis nocturna. Su distribución es mundial, con mayor prevalencia en la población asiática joven. Es una enfermedad rara en México. Su origen es motivo de controversia, si bien últimamente se le ha relacionado con los virus Epstein Barr y herpes humano 6. Los hallazgos histológicos típicos son áreas paracorticales de necrosis coagulativas con abundantes restos de cariorrexis. Entre los diagnósticos diferenciales se incluyen: tuberculosis, linfoma, linfadenitis concomitante con lupus eritematoso sistémico y adenocarcinoma. El tratamiento es sintomático; los pacientes se recuperan espontáneamente uno a cuatro meses después, pero requieren seguimiento debido al riesgo latente de que aparezca lupus eritematoso sistémico. La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es un proceso raro, con un excelente pronóstico y probablemente es subdiagnosticado. Es de vital importancia que el otorrinolaringólogo lo tenga en mente a fin de reconocerlo para evitar la confusión de diagnósticos y el inicio de tratamientos inadecuados, sobre todo porque puede semejar linfoma maligno. Este trabajo ofrece al otorrinolaringólogo una actualización sobre las teorías más recientes sobre una causa poco conocida de masa en el cuello de alivio espontáneo, que debe tenerse en cuenta especialmente en pacientes jóvenes con linfadenopatía cervical posterior. Se comunica el caso de un paciente de 28 años de edad, inmigrante chino, con linfadenopatía cervical en el triángulo posterior y se revisa la bibliografía en lo referente a la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.

Palabras clave:

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto,
linfadenitis necrosante.

Abstract

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) or histiocytic necrotizing lymphadenitis is a benign and self-limited disorder, characterized by regional cervical lymphadenopathy with tenderness, usually accompanied with mild fever and night sweats. This is an extremely rare disease known to have a worldwide distribution with higher prevalence among Asian individuals. It is a very rare entity in Mexican population. While its etiology remains unclear, lately it has been associated with Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6. Histologically, KFD findings include paracortical areas of coagulative necrosis with abundant karyorrhectic debris. It is clinically significant because of the possible misdiagnosis of other diseases such as tuberculosis, lymphoma, lymphadenitis associated with systemic lupus erythematosus, and even adenocarcinoma. Treatment is symptomatic. Spontaneous recovery occurs in 1 to 4 months. Patients with Kikuchi-Fujimoto disease should be followed-up for several years to survey the possibility of developing systemic lupus erythematosus. KFD is an uncommon, self-limited, and perhaps underdiagnosed process with an excellent prognosis. Accurate clinical-pathologic recognition is crucial, in order to prevent misdiagnosis and inappropriate treatment, particularly because KFD can be mistaken for malignant lymphoma. This paper serves to update otolaryngologists about the most current theories on a lesser known etiology of a self-limiting neck mass, especially in young individuals with posterior cervical lymphadenopathy. We present a case study of a 28 year-old Chinese male immigrant who presented with a unilateral cervical posterior neck mass and provide a literature review about KFD.

Key words:

Kikuchi-Fujimoto disease, necrotizing
lymphadenitis.

* Coordinador general del curso de posgrado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, Hospital Español de México. Profesor adjunto de posgrado en otorrinolaringología, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

** Residente del tercer año de la especialidad de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.

*** Residente del segundo año de la especialidad de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Hospital Español de México.

Correspondencia: Dr. Mauricio Morales Cadena. Calderón de la Barca 359-103, colonia Polanco, México, DF, CP 11560.

Tel. y fax. 5531-32-30 al 32. E-mail: moralescadena@gmail.com

Recibido: junio, 2007. Aceptado: septiembre, 2007.

Introducción

La enfermedad de Kikuchi Fujimoto, linfadenitis necrosante histiocitaria (LHN) o linfadenitis histiocítica necrosante sin infiltración granulocítica es un padecimiento raro, de alivio espontáneo y benigno que se distingue por linfadenopatía cervical, en ocasiones dolorosa, acompañada de fiebre y sudoración nocturna.

Fue descrita en 1972 de forma independiente por Kikuchi¹ y por Fujimoto y col.² en pacientes japoneses como una linfadenitis con proliferación focal de células reticulares y numerosos histiocitos y restos nucleares. Posteriormente se publicaron casos en otras partes del mundo, incluidas algunas series largas.³⁻⁹ En la literatura otorrinolaringológica, la primera descripción fue la de Gleeson y colaboradores en 1985. En México es poco común en la otorrinolaringología.

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es un padecimiento extremadamente raro, con distribución mundial y mayor prevalencia entre japoneses e individuos asiáticos en general. Se desconoce su incidencia y prevalencia en nuestro medio, dado que sólo se dispone de publicaciones aisladas que no permiten hacer una determinación exacta. En México sólo se han reportado menos de 20 casos.¹⁰

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto podría alcanzar una incidencia del 5.7% de los diagnósticos realizados en muestras anatomopatológicas de ganglios normales. Las mujeres jóvenes constituyen la población más afectada, con una relación mujer/hombre que varía de 4 a 1 hasta 1.26 a 1, según reportes de Kuo y colaboradores. El rango de edad es amplio, de 9 a 75 años, con una edad media de manifestación de 30 años.⁴

Los síntomas remiten espontáneamente y en más del 50% de los pacientes lo hacen antes de cuatro semanas, por lo que es probable que muchos casos queden sin diagnosticar.¹¹

Reporte de un caso

Un paciente chino de 29 años de edad, que había residido en la Ciudad de México durante más de un año, previamente sano y sin antecedentes de importancia, acudió a consulta odontológica debido a fiebre no cuantificada de cinco días de evolución y aumento de volumen de la mitad izquierda del cuello, mal estado general e hiporexia; sin cambios en el peso corporal.

El odontólogo encontró un absceso odontogénico, por lo que extrajo el segundo premolar inferior izquierdo y prescribió amoxicilina, trimetoprima-sulfametoxazol y clonixinato de lisina. El paciente experimentó una reducción parcial del volumen del cuello; sin embargo, la fiebre persistió.

En el examen físico se observó la falta del segundo premolar inferior izquierdo y puntos de sutura en la encía; no hubo indicios de infección local. La exploración cervical

reveló un aumento de volumen en el tercio superior y medio del músculo esternocleidomastoideo (niveles II y III), por detrás del mismo, que lo desplazaba lateralmente, de bordes irregulares y mal delimitados, de consistencia dura, no doloroso a la palpación y adherido a planos profundos, por lo que no podía moverse, no pulsátil, sin cambios de coloración, trofismo o temperatura de la piel. La tráquea se percibió central y móvil.

El resto de la exploración física de la cabeza y el cuello no mostró alteraciones. No se detectaron adenomegalias axilares o inguinales ni hepatoesplenomegalia.

A su ingreso se le solicitaron pruebas de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, VIH, tiempos de coagulación y radiografía de tórax. Todos los resultados estaban dentro de los límites normales, incluida la telerradiografía de tórax. Sólo se reportó leve neutrofilia (79.1%) y linfopenia (11.9%).

Se realizó tomografía computarizada de cuello, simple y contrastada, en la cual se observó infiltrado de tejido celular subcutáneo en la cara lateral izquierda del cuello, adenomegalias cervicales en el nivel II-III de 2 cm de diámetro, aproximadamente, posteriores al músculo esternocleidomastoideo, algunas de ellas con centro hipodenso (figura 1).

En la cara lateral derecha del cuello se encontraron algunos ganglios menores a 1 cm de diámetro, estructuras vasculares de trayecto y calibre normal, y vía aérea permeable.

Con fines de diagnóstico definitivo y probable tratamiento, se programó al paciente para biopsia por escisión y exploración de cuello.

Durante la exploración, se identificaron, al lado y atrás del músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna, la carótida común y ganglios linfáticos de 1 a 3 cm de diámetro en los niveles II y III izquierdo, de consistencia pétrea, con cápsula bien delimitada, que al ser extirpados se enviaron a estudio histopatológico e inmunohistoquímico (figura 2).

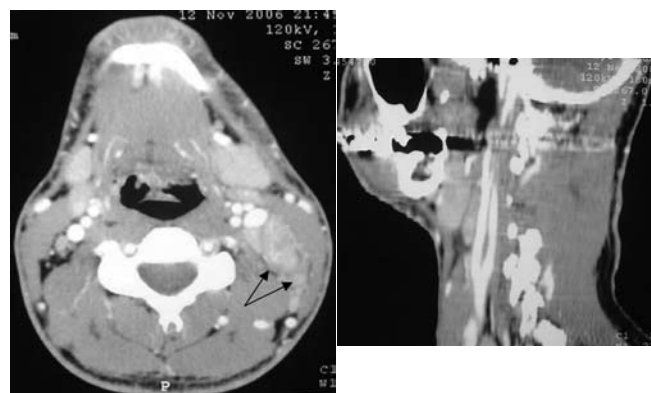


Figura 1. Cortes comparativos de tomografía computarizada de cuello, axial y sagital, donde se observan las adenomegalias, principalmente en los niveles II-III (flechas).

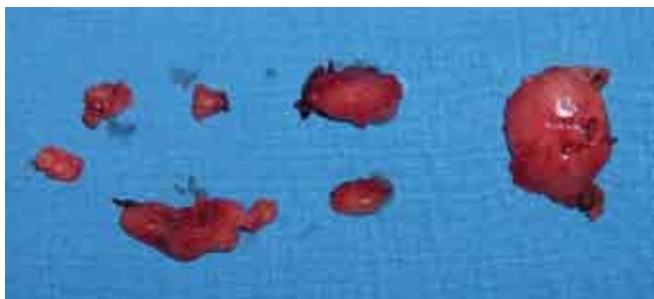


Figura 2. Pieza quirúrgica que se sometió a estudio histopatológico.

El resultado histopatológico reveló adenomegalias con cápsula ganglionar intacta y extensas áreas paracorticales difusamente borradas, con población celular polimorfa constituida por abundantes linfocitos e histiocitos, junto con extensa cariorrexis y focos de necrosis coagulativa. Los linfocitos eran numerosos, de tamaño considerable y de aspecto inmunoblástico, con escaso citoplasma y núcleo grande con membrana irregular. Los histiocitos mostraban núcleo en forma de semiluna con abundante citoplasma (figura 3).

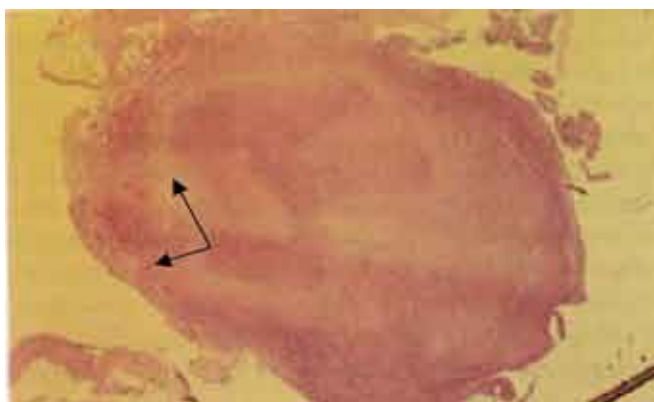


Figura 3. Corte histológico del ganglio que muestra linfadenitis necrosante histiocítica característica de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (flechas, HE 20X).

El estudio inmunohistoquímico indicó que la mayor parte de los linfocitos eran T, positivos para CD3 y CD35RO, mientras que los linfocitos B, positivos para CD20 y CD79a, eran escasos y se disponían sobre todo en los restos corticales. Los histiocitos, incluidos los monocitos plasmacitoides, fueron CD68 positivos.

Discusión

Se desconoce el origen preciso de esta enfermedad, aunque se ha sugerido que es un trastorno autoinmunitario, ya que puede preceder o ser concomitante con un padecimiento del tejido conectivo, como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Still, polimiositis o la artritis reumatoide.^{6,10-14}

La hipótesis de un origen viral que cause alteraciones en la inmunidad celular relacionadas con la muerte apoptótica

de las células es la más aceptada y se basa en trabajos sobre el aumento del IFN- α , IFN- γ , IL-6 y 2-5 oligoadenilatosintetasa; sin embargo, los intentos para identificar un agente causal específico mediante cultivos, estudios serológicos, reacción en cadena de la polimerasa y técnicas de hibridación han fracasado. Su origen infeccioso se ha asociado con diversos microorganismos (*Yersinia enterocolitica*, *Brucella*, *Toxoplasma*), pero en especial con el virus de tipo Epstein-Barr, parvovirus B19, virus herpes simple-6, HTLV-1 y VIH-1.^{3,5,15,16-23}

El inicio del cuadro clínico puede ser agudo o subagudo. No existen signos o síntomas patognomónicos. Cerca del 80% de todos los pacientes sufren linfadenopatía cervical no siempre dolorosa, acompañada de astenia, fiebre vespertina y sudoración. Los nódulos suelen ser de 1 a 4 cm de tamaño, por lo general firmes, móviles, no fluctuantes ni con drenaje externo. Del 33 al 50% de los pacientes refieren fiebre. La linfadenopatía se encuentra en un solo sitio en 83% de los casos, aunque puede afectar múltiples cadenas ganglionares.^{3,6,9,24} La localización cervical más común es en el triángulo posterior (88.5%) y en los ganglios yugulodigástricos, sobre todo en los niveles II y V, seguida por la axilar y la supraclavicular, con afección unilateral en 80% de los casos.

Prácticamente cualquier tejido linfático puede verse afectado, incluso se han reportado lesiones cutáneas y hepatoesplenomegalia. Otros signos y síntomas son: pérdida de peso, diarrea, dolor torácico, abdominal o músculo-esquelético, escalofríos, vómitos, náuseas, exantema, sudoración y fatiga.^{4,6,24,25} Existen referencias de afectación extranodal en la piel, el miocardio y la médula ósea.^{4,22,24-29} Sólo en muy raras ocasiones la enfermedad puede causar la muerte.²⁹⁻³¹

No hay estudios paraclínicos específicos para el diagnóstico de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, pero los resultados de laboratorio negativos permiten excluir otras causas de linfadenopatía. La biometría hemática revela granulocitopenia en 50% de los casos, leucopenia en 25 al 43%, leucocitosis en 2.9 al 5% y linfocitosis atípica en 25%.³ La velocidad de sedimentación globular es elevada y hay grandes cantidades de proteína C reactiva. Todos los cultivos en sangre y tejidos son negativos para bacterias y hongos.³²

Las biopsias por aspiración con aguja fina generalmente no son específicas; se prefiere la biopsia por escisión de los nódulos linfáticos para establecer el diagnóstico definitivo.⁴

Desde el punto de vista histológico, la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se distingue por la afectación parchada del ganglio linfático en el que alternan zonas pálidas con regiones hiperplásicas en la región paracortical. En las zonas claras se encuentran células plasmocitoides, histiocitos e inmunoblastos mezclados con detritos celulares. La hiper-

plasia paracortical se produce a expensas de inmunoblastos y linfocitos. Es característica la ausencia de polimorfonucleares (PMN) y de reacción granulomatosa en las zonas necróticas del ganglio.³⁻⁹

Se han propuesto tres variantes histológicas: 1) proliferativa, 2) necrosante y 3) xantomatosa. En las lesiones tempranas de tipo proliferativo, se observa necrosis mínima y escasa fagocitosis; están formadas por agregados de linfocitos grandes, inmunoblastos, histiocitos y dendrocitos plasmocitoides. Estos casos representan el mayor problema diagnóstico histopatológico, pues el cuadro puede confundirse con linfomas de alto grado.³³⁻³⁶ El segundo estadio, el necrosante, es la fase histológica clásica, la apoptosis de células individuales con necrosis confluyente. Durante la etapa xantomatosa o de resolución de la necrosis tiene lugar la repoblación con linfocitos e histiocitos espumosos.^{13,10}

El estudio inmunohistoquímico es fundamental para diferenciar el subtipo proliferativo de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto de los procesos linfoproliferativos, sobre todo si el componente de linfocitos T inmunoblástico es abundante y existe un cuadro multisistémico. Para este fin se busca la expresión de marcadores para inmunoblastos CD3, UCHL1(CD45RO) y CD43, marcadores histiocitarios KP1 (CD68), KiM1P y de monocitos plasmocitoides que expresan LN2 (CD74).⁹

Los estudios de imagen confirman las adenomegalias y sus características; además, determinan la extensión de la enfermedad, pero no son útiles para corroborar el diagnóstico de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. En la tomografía computarizada se observa crecimiento uniforme de los ganglios linfáticos dañados en 83% de los casos, infiltración perilinfática en 81.3% y centro hipodenso con reforzamiento periférico sugerente de necrosis focal en 16.7%.^{15,17,11}

El diagnóstico diferencial se hace sobre todo con los linfomas por las implicaciones terapéuticas, también con la enfermedad por arañazo de gato, linfogranuloma venéreo, adenitis bacterianas, mononucleosis infecciosa,³ SIDA, enfermedad de Kawasaki, tuberculosis ganglionar, sífilis, brucelosis, sarcoidosis, tularemia y lupus eritematoso sistémico.²⁵

Desde el punto de vista histológico, se diferencia del linfoma por la ausencia de atipia citológica y células monomórficas. En el lupus se encuentran áreas de necrosis y cariorrexis; sin embargo, abundan las células plasmáticas y se observan masas de cuerpos hematoxicilina en las regiones paracorticales de los nódulos. La ausencia de neutrófilos distingue a esta enfermedad de otras causas infecciosas de linfadenitis.^{22,25,27,28}

La adenopatía de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto no siempre muestra una morfología histopatológica característica y diagnóstica, por lo que la diferenciación con diversos

procesos linfoproliferativos, lupus eritematoso sistémico y otros trastornos de origen infeccioso se vuelve extremadamente difícil.^{6,25,37} Se ha reportado una tasa de diagnóstico erróneo de incluso 40%, ya que se confunde generalmente con linfoma. Esto hace sospechar que la verdadera incidencia del padecimiento es más alta de lo registrado en la bibliografía.

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto casi siempre es de curso limitado y benigno. Se alivia de manera espontánea uno a cuatro meses después del diagnóstico definitivo, aunque aproximadamente 3% de los pacientes sufre recurrencias.⁶ En raras ocasiones se han descrito complicaciones graves, como miocarditis, meningitis aséptica y ataxia cerebelosa; también se han informado varios fallecimientos, principalmente de pacientes inmunocomprometidos.³⁸

Esta enfermedad no tiene tratamiento, aunque la mayoría de los pacientes no lo necesita debido a lo benigno de su evolución. El tratamiento es básicamente de soporte, por lo general con antiinflamatorios no esteroides. Sólo en casos complicados o concomitantes con lupus eritematoso sistémico se justifica la prescripción de corticoesteroides.^{39,40}

En individuos con fiebre de larga evolución y linfadenopatía cervical, la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto debe considerarse diagnóstico diferencial, con cuidado de no confundirla con linfadenitis tuberculosa.⁶

El reciente aumento en la incidencia mundial de este padecimiento parece indicar que anteriormente era subdiagnosticado, ya sea por su tendencia a aliviarse espontáneamente o porque se confundía con linfoma.

Puede preceder a la aparición de lupus eritematoso sistémico; por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados a largo plazo para asegurar la detección temprana o evitar la recurrencia del cuadro.⁴¹

Es vital la sospecha clínica de enfermedad de Kikuchi, particularmente en sujetos jóvenes (en las primeras tres décadas de la vida) con una masa en el triángulo cervical posterior.

Referencias

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: A clinical-pathological study. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972;35:379-80.
2. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinical-pathologic entity. *Naika* 1972;20:920-7.
3. Pileri S, Kikuchi M, Helbron D, Lennert K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982;395:257-71.
4. Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis: a study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1983;7:115-23.

5. Rivano MT, Falini B, Stein H, Canino S et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration (Kikuchi's lymphadenitis). Morphological and immunohistochemical study of eight cases. *Histopathology* 1987;11:1013-27.
6. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:329-45.
7. Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990;14:514-23.
8. Tsang WY, Chan JK, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994;18:219-31.
9. Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinical-pathological study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995;19:798-809.
10. Tumiati B, Bellelli A, Portioli I, Prandi S. Kikuchi's disease in systemic lupus erythematosus: an independent or dependent event? *Clin Rheumatol* 1991;10:90-93.
11. Litwin MD, Kirkham B, Henderson DR, Milazzo SC. Histiocytic necrotizing lymphadenitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:805-7.
12. el-Ramahi KM, Karrar A, Ali MA. Kikuchi disease and its association with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994;3:409-11.
13. Eisner MD, Amory J, Mullaney B, Tierney L, Browner WS. Necrotizing lymphadenitis associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:477-82.
14. Chen YH, Lan JL. Kikuchi disease in systemic lupus erythematosus: clinical features and literature review. *J Microbiol Immunol Infect* 1998;31:187-92.
15. Kwon SY, Kim TK, Lee KY, Seol HY. CT findings in Kikuchi disease: Analysis of 96 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1099-102.
16. Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H. Necrotizing lymphadenitis: possible acute toxoplasmic infection. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977;376:247-53.
17. Bennie MJ, Bowles KM, Rankin SC. Necrotizing cervical lymphadenopathy caused by Kikuchi-Fujimoto disease. *Br J Radiol* 2003;76:656-8.
18. Bataille V, Harland CC, Behrens J, Cook MG, Holden CA. Kikuchi disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) in association with HTLV1. *Br J Dermatol* 1997;136:610-2.
19. Huh J, Kang GH. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in Kikuchi's disease. *Hum Pathol* 1998;29:1091-6.
20. Meyer O, Kahn MF, Grossin M, Ribard P et al. Parvovirus B19 infection can induce histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1991;1:37-41.
21. Yufu Y, Matsumoto M, Miyamura T, Nishimura J, Nawata H, Ohshima K. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol* 1997;96:868-71.
22. Yen A, Fearneyhough P, Raimer SS, Hudnall SD. EBV-associated Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis with cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:342-6.
23. Shirakusa T, Eimoto T, Kikuchi M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Postgrad Med J* 1988;64:107-9.
24. Sierra ML, Vegas E, Blanco-Gonzalez JE, Gonzalez A, Martinez P, Calero MA. Kikuchi's disease with multisystemic involvement and adverse reaction to drugs. *Pediatrics* 1999;104:e24.
25. Spies J, Foucar K, Thompson CT, LeBoit PE. The histopathology of cutaneous lesions of Kikuchi's disease (necrotizing lymphadenitis): a report of five cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1040-7.
26. Kuo TT. Cutaneous manifestation of Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Am J Surg Pathol* 1990;14:872-6.
27. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, Ohshima K. Immunohistological study of skin involvement in Kikuchi's disease. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1992;62:263-9.
28. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Ohshima K, Masuda Y, Takeshita M, Okamura T. A case of histiocytic necrotizing lymphadenitis with bone marrow and skin involvement. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992;420:275-9.
29. Chan JK, Wong KC, Ng CS. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989;63:1856-62.
30. Tsai MK, Huang HF, Hu RH. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease in transplant recipients: a case report. *Transplant Proc* 1998;30:3137-8.
31. O'Grady J, Variend S. Child fatality associated with pathological features of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *Pediatr Pathol Lab Med* 1998;18:79-88.
32. Menasce LP, Banerjee SS, Edmondson D, Harris M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease): continuing diagnostic difficulties. *Histopathology* 1998;33:248-54.
33. Ohshima K, Shimazaki K, Kume T, Suzumiya J, Kikuchi M. Perforin and Fas pathways of cytotoxic T-cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Histopathology* 1998;33:471-8.
34. Felgar RE, Furth EE, Wasik MA, Salhany KE. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): *in situ* end-labeling, immunohistochemical, and serologic evidence supporting cytotoxic lymphocyte-mediated apoptotic cell death. *Mod Pathol* 1997;10:231-41.

35. Liu Q, Ohshima K, Shinohara T, Kikuchi M. Apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Pathol Int* 1995;45:729-734.
36. Takakuwa T, Ohnuma S, Koizumi H. Involvement of cell-mediated killing in apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *Histopathology* 1996;28:41-48.
37. Medeiros LJ, Kaynor B, Harris NL. Lupus lymphadenitis: report of a case with immunohistologic studies on frozen sections. *Hum Pathol* 1989;20:295-9.
38. Onciu M, Medeiros LJ. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis. *Adv Anat Pathol* 2003;10:204-11.
39. Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 2000;114:709-11.
40. Gutierrez-Castro M, De León-Bojorge B, Cuesta-Mejías T, Baquera-Heredia J. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (linfadenitis histiocítica necrosante). Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de 14 casos y su diagnóstico diferencial con otras linfadenitis necrosantes reactivas y neoplásicas. *Rev Invest Clin* 2006;58:441-9.
41. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004; 122:141-52.