

CASOS CLÍNICOS

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en pediatría. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Kattia Camacho-Badilla,* Alejandro Cañas-Coto,** Alejandra Soriano-Fallas,*** Alfonso Carranza-Portocarrero,****
María L. Avila-Agüero*****

Resumen

Un niño de 10 años de edad fue ingresado al Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Luis Sáenz Herrera" con una masa cervical derecha de aproximadamente cuatro semanas de evolución. Se realizaron pruebas de gabinete y laboratorio que descartaron malignidad, infecciones o procesos inmunológicos. Una biopsia a cielo abierto reportó la presencia de granulomas con necrosis central, abundante cariorrexis, histiocitos, linfocitos y células gigantes multinucleadas, sin neutrófilos. Las tinciones especiales no mostraron ningún microorganismo. En valoraciones posteriores al mes, a los seis y 12 meses el niño continuaba asintomático. Por no tener etiología precisa, no se administró ningún medicamento. Con base en la evolución clínica, los hallazgos de la biopsia y al excluirse causas infecciosas, tumorales e inmunológicas, se concluyó que el paciente presentó una enfermedad de Kikuchi Fujimoto, siendo el primer caso pediátrico reportado en nuestro país.

Palabras clave: enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, linfadenitis necrotizante histiocitaria, linfadenitis cervical

Introducción

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF), también llamada linfadenitis necrotizante histiocitaria, fue descrita en Japón en 1972.^{1,2} Con el paso de los años, casos de la enfermedad han sido reportados en el Occidente.^{3,11} Se trata de una condición de etiopatogenia desconocida; aunque se ha propuesto que puede estar relacionada a mecanismos infecciosos y autoinmunes.³ Entre las entidades infecciosas que se han implicado están la tuberculosis, la enfermedad por arañazo de gato, la sífilis, la tularemia, la brucelosis, la toxoplasmosis e

Summary

A 10 year-old child, with a history of a right cervical mass, is admitted to the Costa Rican National Children's Hospital for workup. The mass appeared approximately 4 weeks before admission. Laboratory tests were performed and malignancy, infection and immunologic causes were ruled out. A biopsy was performed revealing granulomas characterized by central necrosis with abundant karyorrhexis, surrounded by histiocytes, lymphocytes and giant multinucleated cells, without neutrophils. Special stains showed no microorganisms. Once infectious and immunologic causes were excluded, and based on the biopsy's result, treatment was ruled out. Twelve months later, the patient is still asymptomatic; therefore, the diagnosis of a Kikuchi-Fujimoto syndrome was proposed. This report constitutes the first pediatric case diagnosed in our country.

Key words: Kikuchi-Fujimoto disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis, cervical lymphadenopathy

infecciones por *Yersinia enterocolitica*, el virus de Epstein-Barr, el Citomegalovirus y el Herpes virus. Sin embargo, al usar estudios como la reacción en cadena de polimerasa y la hibridación *in situ*, no se ha logrado demostrar relación directa entre estos agentes y la enfermedad. Asimismo, entidades autoinmunes como la enfermedad mixta del tejido conectivo, la enfermedad de Still y el lupus eritematoso sistémico han aparecido previo o posteriormente a la realización del diagnóstico de EKF,^{3,4} sin un patrón temporal que permita su definitiva asociación. El diagnóstico de este desorden se basa en los hallazgos de la biopsia ganglionar.^{6,12-14}

* Médica Residente de Posgrado en Pediatría, Universidad de Costa Rica.

** Médico Residente de Posgrado en Medicina Interna, Universidad de Costa Rica.

*** Médica Residente Posgrado en Pediatría, Universidad de Costa Rica.

**** Pediatra Patólogo - Jefe de Servicio de Patología. Profesor de la Universidad de Costa Rica.

***** Pediatra Infectóloga - Jefa de Servicio de Infectología. Profesora Universidad de Costa Rica y Universidad de Ciencias Médicas.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Kattia Camacho-Badilla. Servicio de Infectología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Apto. 1654-1000 San José, Costa Rica. Tele/Fax: (506) 258-2173. E-mail: katcabo@yahoo.com.

Esta enfermedad clásicamente afecta a mujeres entre los 30 y 40 años, en una relación de 4:1⁵ con respecto a los hombres. Sólo de 5% a 10% son menores de 21 años.^{5,6} A pesar que desde 1982, el reconocimiento de esta enfermedad ha aumentado a nivel mundial,⁷ poco se ha discutido sobre ella a nivel pediátrico.

El objetivo del presente trabajo es reportar el primer caso diagnosticado en el Hospital Nacional de Niños (HNN) "Dr. Carlos Sáenz Herrera" y revisar la literatura pediátrica existente mediante la búsqueda en la base de datos del MEDLINE y del LILACS.

Presentación del caso

Paciente masculino de 10 años de edad, procedente del área rural del país. Sin antecedentes personales patológicos o heredofamiliares de importancia. Con inmunizaciones al día. Fue producto de un embarazo a término, sin complicaciones. Habita junto a otras siete personas, en una casa de madera de dos aposentos, que cuenta con los servicios básicos. Todos los miembros de la familia eran conocidos sanos, sin antecedentes patológicos de interés. El paciente negó haber tenido contacto con perros o gatos, pero sí con excretas de gallinas y murciélagos.

Fue ingresado al HNN, con historia de cuatro semanas de evolución de una masa a nivel cervical derecho, que aumentó considerablemente de tamaño en los últimos ocho días. Asoció fiebre no cuantificada, con ausencia de dolor local, pérdida de peso o deterioro del estado general. Al examen físico se clasificó al niño como eutrófico; peso: 30,5 kg y talla: 131 cm; afebril, sin adenopatías generalizadas, visceromegalias o alteraciones cutáneas. Presentaba en región cervical derecha una masa no supurativa, de 12 x 10 cm de diámetro, de consistencia duroelástica, adherida a planos profundos, sin calor o rubor local. A la palpación impresionó que comprometía la parótida ipsilateral.

Se planteó la sospecha clínica de linfoma, y se ingresó al Servicio de Oncología, para realizar estudios de laboratorio y de gabinete. El hemograma mostró una hemoglobina de 11,6 g/dL, leucocitos en 9.130/mm³, con un diferencial de 56% segmentados, 23% linfocitos y 12% de eosinófilos, plaquetas en 418.000/mm³. La bioquímica sanguínea fue normal y las pruebas serológicas por Citomegalovirus, Epstein-Barr y Toxoplasma fueron positivas sólo para IgG. La intradermorreacción contra tuberculosis, el ELISA contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) y las pruebas febriles resultaron negativas. Tres jugos gástricos, tomados en días consecutivos, fueron negativos por bacilos alcohol ácido resistentes.

De los estudios de gabinete realizados, la radiografía de tórax evidenció adenopatías hiliares bilaterales de predominio izquierdo, con cambios leves de tipo intersticial

en ambos campos pulmonares, no localizados, sin pleure-sía o focos subpleurales. El ultrasonido de abdomen no demostró presencia de adenopatías o visceromegalias. A nivel de tejidos blandos, el ultrasonido reportó la presencia de múltiples adenopatías cervicales derechas, la mayor de 4 cm., sólida y adherida, con compromiso de la parótida derecha, la cual estaba aumentada de tamaño.

Se le realizó biopsia de la masa, extrayéndose cuatro ganglios linfáticos, que al corte mostraron una superficie blanquecina, homogénea, de consistencia duroelástica. Los estudios de los ganglios incluyeron; tinciones con ácido peryódico de Schiff (PAS) y Grocott que fueron negativos por otros hongos. Además se realizaron cultivos por bacterias y micobacterias que fueron negativos. La citometría de flujo de uno de los ganglios dio un valor de linfocitos T cuantificado en 45% (CD₄₊ 26%, CD₈₊ 19%), y de linfocitos B diferenciados del 50%, lo que fue compatible con proceso reactivo. Dos ganglios restantes fueron procesados para microscopía de luz, observándose los siguientes hallazgos histopatológicos: múltiples focos de necrosis de predominio en áreas paracorticales, algunos de aspecto fibrinoide (fibrilar eosinófilo) y otros con cariorrexis abundante (Figura 1); macrófagos epitelioides alrededor de los focos de necrosis, dispuestos en empalizadas; un anillo periférico de linfocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas tipo Langhans rodeando los granulomas necróticos; ausencia de neutrófilos; cápsulas ganglionares intactas (Figura 2).



Figura 1. Ganglio linfático con pérdida de la arquitectura, reemplazado por granulomas con zonas centrales de necrosis: a) centro necrótico eosinofílico, b) centro necrótico con polvo nuclear. Rodeando los centros de necrosis, se observan empalizadas de macrófagos epitelioides; alrededor de los mismos hay anillos periféricos de linfocitos y células plasmáticas. Tinción PAS, 40X.



Figura 2. Centro necrótico con núcleo central de cariorrexis y detritos celulares, rodeado por halo eosinofílico. Más externamente empalizada de macrófagos epitelioides. Nótese la ausencia de neutrófilos. Tinción PAS, 100X

Durante el internamiento la masa disminuyó de tamaño espontáneamente. Por esa razón, se decidió egresar y dar manejo ambulatorio en la consulta externa. Las valoraciones posteriores al mes, a los seis y 12 meses, constataron la disminución de la masa hasta su desaparición.

Debido a la exclusión de causas neoplásicas, infecciosas e inmunológicas, a los hallazgos histopatológicos de los ganglios y a la evolución clínica del paciente, se planteó el diagnóstico EKF.

Discusión

El diagnóstico diferencial de adenopatías es extenso y un verdadero reto para el clínico. En el paciente pediátrico las causas más comunes son los procesos infecciosos.

Sin embargo, al presentarse un paciente con una adenomegalia no dolorosa, adherida a planos profundos, es prioritario descartar la presencia de malignidad. El

Cuadro I. Resumen de casos pediátricos de EKF reportados en la literatura

Sexo	Edad	Historia clínica	Examen físico	Tratamiento	Biopsia	Evolución	Resolución
Masc ⁶	14 a	fiebre, malestar general, odinofagia	Adenopatías generalizadas, hepatomegalia, esplenomegalia	Antifímicos esteroides	Necrosis focal en región paracortical	Buena	6 semanas
Fem ⁷	14 a	Malestar general pérdida de peso	Adenopatía cervical derecha, hepatomegalia, meningitis aséptica concomitante	Ceftriaxone esteroides	Cariorrexis	Buena	2 meses
Fem ¹⁵	14 a	Fatiga, hiporexia, pérdida de peso	Adenopatía cervical, sudoración nocturna, fiebre	Ninguno	Presencia de células plasmocitoides Ausencia de granulocitos	Buena	3 meses
Fem ¹⁶	14 a	Sensación febril	Masa cervical derecha	Ninguno		Buena	2 meses
Masc ⁸	14 a	Masa cervical derecha	Adenopatía cervical derecha	No reportado		Buena	No reportado
Masc ⁹	13 a	Dolor inguinal, claudicación	Masa inguinal izquierda	Ninguno		Buena	1 mes
Fem ¹⁰	12 a	Malestar general, pérdida de peso, fiebre	Adenopatías cervicales, supraclaviculares e inguinales	Ninguno		Buena	1 mes
Masc ⁵	12 a	Fiebre	Adenopatía cervical	Ninguno		Buena	1 mes
Masc ¹⁷	10 a	Fiebre, sudoración nocturna, artralgias	Adenopatías axilares e inguinales, hepatomegalia Esplenomegalia	Ninguno		Buena	9 meses
Masc ¹²	9 a	Sensación febril	Adenopatías generalizadas	Ninguno		Buena	No reportado
Fem ¹¹	7 a	Sensación febril	Adenopatía cervical izquierda	Amoxiciclina +, clavulanato, Oxaciclina Cefotaxime		No reportado	No reportado
Desc ¹⁸	1 a 7 m	Fiebre	No reportado	No reportado		Fallecido	
Masc nuestro reporte	10 a	Sensación febril	Adenopatía cervical	Ninguno		Buena	6 meses

paciente fue ingresado con esta intención, pero la biopsia demostró la ausencia de un proceso neoplásico.

La extensa búsqueda de agentes bacterianos, virales y micóticos dio resultados negativos, así como los estudios destinados a descartar malignidad y enfermedades inmunológicas, con lo cual se logró excluir una gran gama de posibilidades etiológicas.

Como consecuencia de lo anterior se planteó la posibilidad de una EKF. La EKF se manifiesta con una linfadenopatía laterocervical o supraclavicular,^{3,5,7,8,10,11,15,16} indolora o levemente dolorosa; aunque también puede presentarse con compromiso de ganglios inguinales, intratorácicos e intraabdominales,^{6,9,10,12,17} Suele acompañarse de manifestaciones sistémicas tales como fiebre, pérdida de peso, hiporexia, hepatoesplenomegalia y erupciones cutáneas.^{5-7,12,17} Las alteraciones más comunes en los exámenes de laboratorio son la leucopenia con o sin neutropenia, la presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica, el aumento de transaminasas y de la deshidrogenasa láctica, así como aumento en los valores de la velocidad de eritrosedimentación y de la proteína C reactiva.^{3,5,6}

A través de la búsqueda bibliográfica, se logró detectar 11 casos pediátricos (Cuadro I).^{5-12,15-17} En éstos, al igual que en nuestro paciente, la adenopatía fue de predominio cervical, asociada a fiebre como la otra manifestación más común. Es interesante hacer notar, que a diferencia de los reportes en adultos, la EKF es más común en niños que en niñas, presentándose a una edad promedio de 11 años, con un margen de 19 meses a 14 años. De igual manera que en el presente caso, la evolución de casi todos los niños fue buena, con un tiempo de resolución de 1 a 6 meses desde la instauración del cuadro. Sólo uno de los casos reportados en la literatura, tuvo un desenlace fatal,¹⁸ se trataba de un niño de 19 meses al que se le diagnosticó EKF extranodal por los hallazgos de la autopsia. En adultos, la mortalidad ha sido asociada a compromiso meníngeo y cardíaco,⁷ en contraste con los niños, en quienes ambas complicaciones son raramente descritas.⁷

La recurrencia reportada del 3-4% en adultos,^{3,6} no se menciona en los reportes pediátricos.

La EKF no requiere tratamiento específico, puesto que tiende a resolver espontáneamente. En aquellos pacientes que manifiesten dolor, se les puede administrar antiinflamatorios no esteroideos.^{3,6}

En esta entidad nosológica, los hallazgos de la biopsia son el estándar de oro para el diagnóstico; algunos autores describen la presencia de histiocitos espumosos y ausencia de focos de necrosis sin reacción granulomatosa,^{3,12,17} otros, al igual que este caso, consideran a la reacción granulomatosa como un hallazgo clave.⁶ Los parámetros morfológicos para sostener el diagnóstico de la EKF son: ganglios aumentados de tamaño con áreas de necrosis y

abundantes detritos nucleares, rodeados de linfocitos, histiocitos y monocitos plasmocitoides; asociando la ausencia de granulocitos. Todos ellos son hallazgos congruentes con nuestro reporte.^{19,20}

Tomando en cuenta la presentación del caso, el resultado de la biopsia, las patologías descartadas, así como la evolución satisfactoria del mismo, sin terapia medicamentosa, la EKF se estableció como diagnóstico definitivo.

En conclusión, la EKF es una condición raramente presente en el paciente pediátrico, sin embargo debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de linfadenopatías, sobre todo cervicales.

Referencias

1. **Kikuchi M.** Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi.* 1972;35:379-380.
2. **Fujimoto V, Kozima Y, Yamaguchi K.** Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathologic agent. *Naika* 1972; 20:920-7.
3. **Calvo Romero JM.** Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (linfadenitis necrotizante histiocitaria). *Rev Clin Esp* 2002;202(2):9-5.
4. **Calvo I, Andreu E, Roman J, Tio MD, Donat J, Villanueva A.** Enfermedad de Kikuchi o linfadenitis necrotizante histiocitaria. *An Esp Pediatr.* 1995;42:213-214.
5. **Smith HL.** Necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Pediatrics* 1993;91:152.
6. **Murga Sierra ML, Vegas EMD, Blanco González JE, Almudena MD.** Kikuchi's disease with multisystemic involvement and adverse reaction to drugs. *Pediatrics* Vol 104, N2. August 1999. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/2/e24>.
7. **Debley JS, Rozansky DJ, Miller MI, Katz BZ.** Histiocytic necrotizing lymphadenitis with autoimmune phenomena and meningitis in a 14-year-old girl. *Pediatrics.* 1996;98:130-133.
8. **Lotta F, Hernández F, Bruni F, Hernández D, Muci Mendoza R, Wuani H.** Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto simulando histiocitosis maligna. *Rev. Fed. Méd. Venez;* 1(1/2):59-62, ene-jun.1993. LILACS.
9. **Blanco Fernández G, Durán E, Zarallo Cortés I, Nuñez Nuñez R, Blesa Sánchez E.** Enfermedad de Kikuchi Fujimoto en región inguinal. *An Esp Pediatr* 2002;56:193-195.
10. **Tordecilla CJ, Medina FM, Ávila RR, Campbell BM.** Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. *Rev. Chil. Pediatr.* 2002;73:483-488 LILACS.
11. **Azimi P, Grossman M, Nambiar S, Chandra R, Schwartz R, Jantusch B.** Seven-year-old indian girl with fever and cervical lymphadenitis. *Ped Infect Dis J.* 2001;20:464-465.
12. **Somech R, Leider- Trejo L , Assia A, Jurgenson A, Spirer Z.** Kikuchi Fujimoto Disease: a rare presentation in a child and an updated review of the literature. *Acta Paediatr* 91:1402-1403,2002.
13. **Tsang WY, Chan JK.** Fine-needle aspiration cytologic diagnosis of Kikuchi's lymphadenitis. A report of 27 cases. *Am J Clin Pathol.* 1994;102:454-458.
14. **Yoo Jh, Choi JH, Kim YR, Shin WS, Kang MW.** Kikuchi-Fujimoto disease: benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med.* 1997;103:332-332.
15. **Payne JH, Evans M, Gerrard MP.** Kikuchi-Fujimoto disease: a rare but important cause of lymphadenopathy. *Acta Paediatr* 2003;92(2):261-264.
16. **Emir S, Gögüs S, Güler E, Büyükpamukçu M.** Kikuchi Fujimoto Disease (Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis) Confused with Lymphoma in a Child. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:546-548.
17. **Heldenberg D, Amar M, Ben-Arie Y, Luchtman M.** Axillary involvement in pediatric Kikuchi's disease. *Eur J Pediatric Surg.* 1996;6:32-34.
18. **O'Neill D, O'Grady J, Variend S.** Child Fatality associated with pathological features of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *Pediatr Pathol Lab Med.* 1998 Jan-Feb;18(1):78-79.
19. **Sternberg S.** *Diagnostic Surgical Pathology.* En: Antonioli D, Carter D, Mills S, editors. 3rd edition. Lippincott Williams and Wilkins. Vol 1,1999;p.718-719.
20. **Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE, Gluckman SJ.** Kikuchi-Fujimoto disease; a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med.*1996;171:401-4.