



Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

RESUMEN

La linfadenitis necrotizante histiocítica o enfermedad de Kikuchi (Kikuchi-Fujimoto) es una enfermedad poco frecuente, de causa desconocida y de alivio espontáneo, cuyas principales características son linfadenitis dolorosa localizada (casi siempre cervical), fiebre y síntomas inespecíficos, por lo que puede confundirse fácilmente con otros padecimientos, retrasando el diagnóstico de enfermedades malignas y conducir a tratamientos inadecuados, por lo que consideramos de gran importancia para el médico internista y de cualquier especialidad el conocimiento de la enfermedad, su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: linfadenitis necrotizante histiocítica, linfadenitis benigna, Kikuchi-Fujimoto, enfermedad de Kikuchi.

Diego Sarre-Álvarez¹
María Julia Garza-Zúñiga²
Federico Rodríguez-Weber³
Enrique Díaz-Greene⁴

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Residente de segundo año de Medicina Interna.

³ Jefe de Enseñanza y profesor adjunto de Medicina Interna.

⁴ Profesor titular de Medicina Interna.

Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.
Hospital Ángeles Pedregal, México, DF.

Kikuchi-Fujimoto disease

ABSTRACT

Histiocytic necrotizing lymphadenitis or Kikuchi disease (Kikuchi-Fujimoto) is a rare self-limited of unknown etiology disease, the main features are localized painful lymphadenitis (usually cervical), fever and nonspecific symptoms, so may be confused easily with other diseases, delaying the diagnosis of malignant diseases and lead to inappropriate treatments, thus, we consider of great importance to the internist and any specialty physician, to know the disease, as well as its diagnosis and treatment.

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

Recibido: 3 de noviembre 2014

Aceptado: 14 de abril 2015

Correspondencia: Dr. Federico Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como
Sarre-Álvarez D, Garza-Zúñiga MJ, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Med Int Méx 2015;31:402-413.



Historia

Esta entidad la describió por primera vez en Japón Masahiro Kikuchi, médico con estudios en Medicina Interna, quien dedicó gran parte de su vida a la histopatología, patología y hematología con interés especial en el linfoma y los ganglios linfáticos.¹⁻³

Kikuchi describió una afección en adultos jóvenes, poco frecuente con adenopatías cervicales de características específicas que publicó con el título “Linfadenitis focal que muestra proliferación de histiocitos y células reticulares asociada con desechos nucleares”, que apareció en el Acta Haematologica de Japón en 1972.⁴

El mismo año, Fujimoto describió de manera independiente la linfadenitis cervical necrotizante subaguda⁵ y posteriormente diferentes autores reportaron alrededor de 150 casos de lesiones similares descritas como linfadenitis necrotizante histiocítica (Shimamine y su grupo, 1974), linfadenitis necrotizante (Wakasa y colaboradores, 1975), linfadenitis fagocítica necrotizante (Kikuchi y Uryu, 1977) e hiperplasia pseudolinfoimatosa en ganglios linfáticos (Michaelek, 1977); la lesión descrita podría ser parte de una nueva entidad de causa indeterminada, debido a sus características clínicas y patológicas semejantes, descrita por el mismo Dr. Kikuchi en 1977 y publicada en el artículo titulado “Linfadenitis necrotizante: Posible infección aguda por toxoplasma”⁶ como una linfadenopatía que afecta principalmente a adultos jóvenes, con mayor frecuencia en mujeres y que por lo común afecta el cuello, con menor frecuencia las axilas y rara vez de manera generalizada, con diámetro de 1 a 1.5 cm, poco visible, que no fistuliza y con regresión a su tamaño normal que dura dos a tres meses, acompañada algunas veces de fiebre y una cifra de leucocitos normal o disminuida; además de linfocitos atípicos con histología que muestran a nivel cortical o subcortical una

proliferación histiocítica de células reticulares o linfocitos alterados, asociado con múltiples fagocitos que contienen detritos nucleares y áreas necróticas de diferente tamaño, sin encontrar senos histiocíticos, folículos linfoideos alargados ni infiltrados neutrófilos, con características de reactividad, lo que sugiere como causa probable toxinas, virus o bacterias. En 1982 se reportaron los primeros casos de enfermedad en América y Europa.⁷

Causas y fisiopatología

Desde su primera descripción en 1972 hasta la fecha se ha tratado de explicar la causa y fisiopatología de la enfermedad, que se ha relacionado principalmente con agentes infecciosos y procesos autoinmunitarios. Su principal asociación con agentes infecciosos es por virus, debido a su similitud con una infección subaguda, manifestaciones con pródromos respiratorios, linfocitosis atípica, histología con una fase inicial linfoproliferativa, progresión a una fase necrotizante y una fase de alivio; además de la falta de respuesta a antibióticos.

Entre los virus que se han relacionado con la enfermedad están el virus de Epstein-Barr, parvovirus, herpes virus 6 y 8 para los que se han realizado estudios con PCR y detección de anticuerpos sin obtener resultados concluyentes,⁸⁻¹⁰ con reporte de casos aislados. Con respecto a otros agentes infecciosos, se ha descrito la posible asociación con toxoplasma, *Yersinia enterocolitica*, *Pasteurella multocida*; sin embargo, sólo se han reportado casos aislados y no se han demostrado como desencadenantes de la enfermedad.¹¹

En muchos de los casos reportados se utilizaron las pruebas serológicas como diagnóstico de infecciones, pero estas pruebas pueden ser inespecíficas o mal interpretadas; por ejemplo, en el caso de infección por el virus de Epstein-Barr, en

la que los títulos de marcadores pueden permanecer elevados después de la fase de convalecencia, una elevación de IgG que se puede malinterpretar como enfermedad o elevaciones no significativas de IgM menores a cuatro veces su valor.⁹

Son varias las razones por las que se relaciona con enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, la mayor frecuencia en mujeres, la edad de aparición y la actividad aumentada de linfocitos T. La enfermedad que más se ha tratado de relacionar es el lupus eritematoso sistémico debido a hallazgos como estructuras tubuloreticulares en linfocitos,¹² la similitud de las lesiones cutáneas¹³ y la coexistencia de ambas enfermedades; existen reportes de pacientes con lupus antes, durante o después de la enfermedad de Kikuchi,^{14,15} situación que las ha relacionado como agentes causales la una de la otra, e incluso se hace mención de un síndrome de superposición u "overlap";¹⁶ en la bibliografía existen casos aislados en pacientes con otras enfermedades como granulomatosis con poliangeitis o enfermedad de Wegener.¹⁷

Se postula una respuesta autoinmunitaria no específica a agentes infecciosos, químicos, físicos y neoplásicos en donde uno o más estímulos (aún no identificados por completo) activan la respuesta inmunitaria y gran muerte celular mediada por apoptosis; sin embargo, hasta la fecha no se ha logrado una explicación clara y su verdadera causa se desconoce.

Epidemiología

Es una enfermedad catalogada como rara debido a su baja frecuencia, el mayor número de casos reportados se encuentra en el continente asiático, aunque se reportan casos en todo el mundo; se ha relacionado con HLA II DPA1*1 y DPB1*0202.¹⁸

Afecta a ambos géneros, aunque con mayor frecuencia a mujeres jóvenes; según diferentes

publicaciones, la edad en que se manifiesta con mayor frecuencia es entre 20, 35 y hasta 40 años, con reportes de algunos casos de hasta 63 años, con relación mujer:hombre de 4:1 a 6:1;¹⁸⁻²⁰ aunque las revisiones actuales mencionan que la diferencia disminuye a menor edad de inicio hasta llegar a ser incluso más frecuente en hombres, lo que puede sugerir que las hormonas femeninas se relacionan con la enfermedad, aunque se requieren más estudios al respecto.^{21,22}

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variables, por lo general, tienen una evolución subaguda que va de una a dos semanas y van desde un cuadro típico, como se describió en 1972, con adenomegalia cervical unilateral y fiebre, cuadros que semejan enfermedades, como lupus¹⁴⁻¹⁶ o linfoma,²³ hasta manifestaciones atípicas, como meningitis aséptica,^{24,25} neuritis, uveítis y hepatitis.

La característica principal es la linfadenitis que se manifiesta clínicamente como una masa palpable sugerente de adenomegalia; aunque cuando los ganglios afectados se encuentran en lugares no palpables, como dentro de la caja torácica o abdominal, los datos clínicos son muy variables; por fortuna estos casos no son muy frecuentes.^{26,27}

Linfadenopatías

Las regiones ganglionares afectadas con más frecuencia son cervicales unilaterales en 50 a 98% de los casos, principalmente en el triángulo posterior y después en las axilas, pocas veces son generalizados, los ganglios van de 1 a 4 cm de diámetro, aunque pueden ser mayores, dolorosos, aunque algunas veces no producen dolor o sólo molestia al contacto, por lo que pasan inadvertidos por el paciente, de consistencia suave y móvil a la palpación.



Con poca frecuencia se manifiesta de manera generalizada o en otros lugares, como inguinales, axilares, epítrócleares o en menos de 8% de los casos son internos (mediastino, peritoneales, retroperitoneales). En niños puede ser más frecuente su manifestación bilateral y de consistencia más suave.^{21,22,28}

Síntomas generales

Después de la linfadenopatía, la fiebre es el síntoma más frecuente, se encuentra en 30 a 35% de los casos, y hasta en 82% de los casos en niños, es de bajo grado y con duración de una semana, es raro que se manifieste como fiebre de origen desconocido^{21,23,28} y la cefalea se manifiesta aproximadamente en 17% de los casos.²⁹ La hepatoesplenomegalia y artritis se manifiestan de manera infrecuente.²¹

Pueden existir síntomas acompañantes, como náusea, fatiga, mialgias, pérdida de peso, poliartralgia y epigastralgia, que no siempre se identifican o aparecen de manera fluctuante, por lo que su existencia es difícil de estimar.

Eritema

La piel es el órgano extralinfático que se afecta con más frecuencia, las manifestaciones cutáneas se observan en 10 a 40% de los casos,^{13,22,30} casi siempre acompañan a la fiebre, afectan la piel cabelluda, la cara, el tronco y las extremidades superiores, las lesiones son muy variadas e inespecíficas, pueden existir desde pápulas eritematosas, placas, lesiones induradas hasta úlceras.^{15,17}

Puede haber otras lesiones cutáneas, como vasculitis, eritema malar, úlceras orales, alopecia, fotosensibilidad, pústulas y pápulas o placas similares al lupus, por lo que se les denomina lesiones lipoides o lupus *like*.¹³

Estudios de laboratorio

Las alteraciones no muestran patrones específicos. Los hallazgos en orden de frecuencia de los estudios de laboratorio generales son: elevación de reactantes de fase aguda como VSG que se manifiesta entre 70 y 80% y de proteína C reactiva en 38 a 60%, concentraciones elevadas de DHL en 50 a 80%, leucopenia en 20 a 40% en adultos y aproximadamente la mitad de los pacientes en edad pediátrica, monocitosis en 26% y elevación de transaminasa en 25%; otros datos en los estudios de laboratorio son: linfocitos, rara vez ocurre leucocitosis, trombocitopenia y linfocitos atípicos. En ocasiones se encuentran títulos elevados de autoanticuerpos antinucleares (ANA), entre 7 y 28%;¹³ según la bibliografía, puede existir elevación de anticuerpos antimitocondriales, factor reumatoide, anticuerpos tiroides, aunque son menos frecuentes; en la edad pediátrica es raro encontrarlos.^{23,31}

Estudios de gabinete

No existen imágenes exclusivas de la enfermedad, ni los hallazgos descritos se observan en todos los casos, por lo que es fundamental la correlación clínica. El ultrasonido es de gran utilidad por su accesibilidad, fácil manejo, calidad de imagen, capacidad para evaluar vasculatura y, sobre todo, para la toma de biopsia guiada, su principal desventaja es que es dependiente del operador. Los hallazgos ultrasonográficos son una imagen hipoeocoica redonda u ovalada con flujo hiliar normal, pero sobre todo el aumento de la ecogenicidad perinodal, que se observa en 90% de la variedad necrotizante y 43% de la fase proliferativa; este último es el dato más importante que rara vez se observa en otras adenopatías (Figura 1).³¹

Tomografía

Es raro encontrar afección de un solo ganglio, lo más común es la afectación de 4 a 30 ganglios,

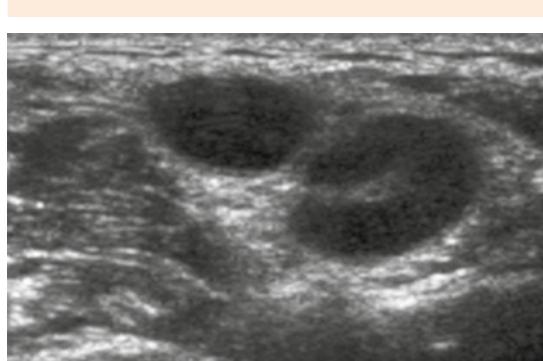


Figura 1. Ultrasonido en escala de grises en enfermedad de Kikuchi. Se observa una imagen ovalada hipoeocoica, con hilos ecogénicos y aumento de la ecogenicidad o reforzamiento perinodal. Tomada de la referencia 31.

que se observan como imágenes con un diámetro menor de 3.5 cm con densidad intermedia entre las estructuras vasculares y los músculos, que refuerzan con contraste de manera homogénea, por lo que puede simular linfoma.³² Debido a que la necrosis de los ganglios por lo general es microscópica, rara vez se puede observar en la tomografía; cuando sobreviene, se observan zonas con menor densidad en el interior del ganglio, si estas zonas menos densas son de gran tamaño pueden verse imágenes en anillo o “ring-shaped” que pueden confundirse con afección ganglionar por tuberculosis o metástasis ganglionar (Figura 2).³³

Son importantes las imágenes que sugieren infiltración perinodal, que ocurre en más de 80% de los casos; estas imágenes pueden ser desde obliteración de la grasa adyacente hasta un aumento difuso de la atenuación y sugieren la enfermedad.

Resonancia magnética

La resonancia magnética no es un estudio muy utilizado en esta enfermedad, se ha descrito para distinguir diferentes padecimientos cuando la to-

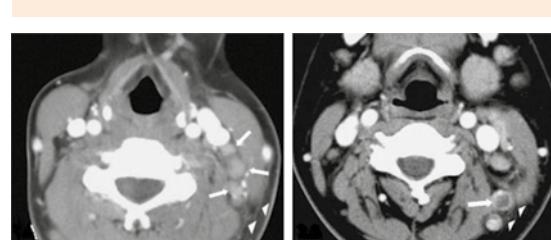


Figura 2. Imagen en anillo o “ring-shaped” en un ganglio a nivel IIB y V; muestra adenomegalia homogénea en nivel III, con obliteración de la grasa perinodal (flechas) y en el espacio superficial adyacente (puntas de flechas).

Tomada de la referencia 33.

mografía no es clara. En T2 las zonas con necrosis se observan de menor intensidad con respecto al resto del ganglio, esta hipointensidad de la zona necrótica es diferente a la señal emitida por zonas necróticas de enfermedades como infiltración ganglionar por metástasis, abscesos, tuberculosis.

Se cree que esta hipointensidad de la zona necrótica se debe a protones inmóviles dentro del material fibrinoide o por gran actividad fagocítica de los histiocitos.³²

La Figura 3 muestra imágenes del mismo paciente, la tomografía (Figura 3A) muestra ganglios aumentados de volumen, con zonas hipodensas (señaladas por flechas) que pueden interpretarse como necrosis por tuberculosis o metástasis ganglionar; sin embargo, al realizar una resonancia magnética en secuencia T2 (Figura 3B), la zona necrótica emite una señal de menor intensidad con respecto a la zona no necrótica del ganglio.^{22,33}

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se hace al encontrar los cambios histopatológicos en la biopsia de ganglio, muchas veces y debido a la falta de conocimiento de la enfermedad se encuentra al analizar biopsias con sospecha

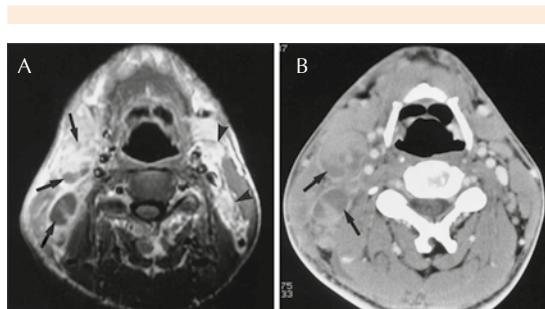


Figura 3. Resonancia magnética en secuencia T2 (imagen derecha), la zona necrótica emite una señal de menor intensidad con respecto a la zona no necrótica del ganglio.

Tomada de la referencia 32.

diagnóstica de otras enfermedades. Aunque la sospecha de la enfermedad sea fuerte debido a antecedentes, datos clínicos y paraclínicos, estamos obligados a realizar biopsia.

Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)

Se utiliza por su facilidad para realizarse de manera extrahospitalaria, se encuentran abundantes histiocitos crecénicos, monocitos, linfocitos plasmocitoides variables; células plasmáticas escasas, sin neutrófilos (Figura 4). En pacientes con datos clínicos típicos, el diagnóstico se confirma en 50% de los casos aproximadamente y, si se realiza un estudio inmunohistoquímico, puede aumentar a más de 80%, aunque para el diagnóstico final se requiere biopsia por escisión.^{34,35}

Biopsia por escisión

En 1995, Kuo publicó la revisión de 79 casos, enfocada al análisis histopatológico e inmunohistoquímico³⁶ en la que comparó y describió la histología de la enfermedad y por primera vez se clasificaron tres variantes o fases histológicas a la microscopia de luz.

Con poco aumento se observan zonas pálidas o eosinofílicas de necrosis, parcheadas, en región

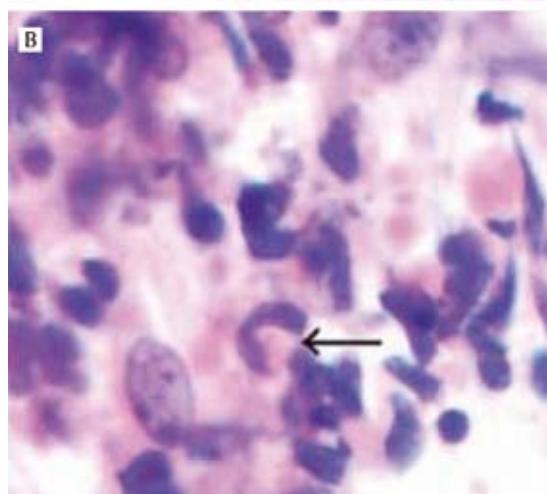
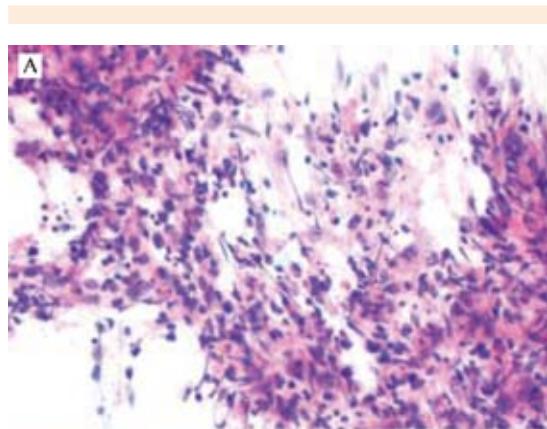


Figura 4. A. Frotis de tejido obtenido por aspiración con aguja fina en donde se observan histiocitos crecénicos, monocitos plasmocitoides y detritos celulares extracelulares (cariorrexis). B. Misma técnica pero con mayor aumento; la flecha señala un histiocito crecénico.

Tomada de la referencia 35.

cortical o paracortical, solitarias o múltiples, y a mayor aumento se observa que están formadas por un centro de detritos celulares o “cariorrexis”, abundantes histiocitos incluyendo histiocitos crecénicos (con núcleo desplazado hacia un extremo) y alrededor del foco necrótico se observan algunas células dendríticas plasmocitoides, inmunoblastos y linfocitos alargados que son de predominio TCD8. Puede haber

vasos trombosados alrededor de la necrosis. El dato característico de la lesión es la ausencia de neutrófilos y una relativa escasez de células plasmáticas.¹⁷

De acuerdo con las características histológicas se distinguen tres fases: proliferativa, necrotizante y xantomatosa.

Proliferativa: se caracteriza por expansión de la paracorteza, abundantes histiocitos y células dendríticas plasmocitoides, con algunos linfocitos y detritos nucleares en cariorrexis. En esta fase no existe necrosis coagulativa. Representa aproximadamente 30% de los casos.

Necrotizante (clásica): con zonas de necrosis coagulativa; en algunas ocasiones existen zonas necróticas y proliferativas. Representa aproximadamente 50% de los casos.

Xantomatosa (resolución): existe predominio de histiocitos espumosos, independientemente de la presencia o ausencia de necrosis. Representa aproximadamente 20% de los casos (Figura 5).

Inmunohistoquímica

La histopatología se consideraba el estudio de elección para el diagnóstico; sin embargo, ésta no siempre es concluyente porque puede mostrar similitudes con otras enfermedades, lo que dificulta el diagnóstico diferencial.

En 1930 surgió una nueva herramienta basada en la combinación de la bioquímica, inmunología y anatomía para identificar los componentes de los tejidos por la interacción de antígenos diana con anticuerpos específicos marcados llamada inmunohistoquímica;³⁷ en 1942 fue el primer estudio realizado en el que se utilizaron anticuerpos marcados para identificar antígenos de neumococo en tejidos infectados.³⁸

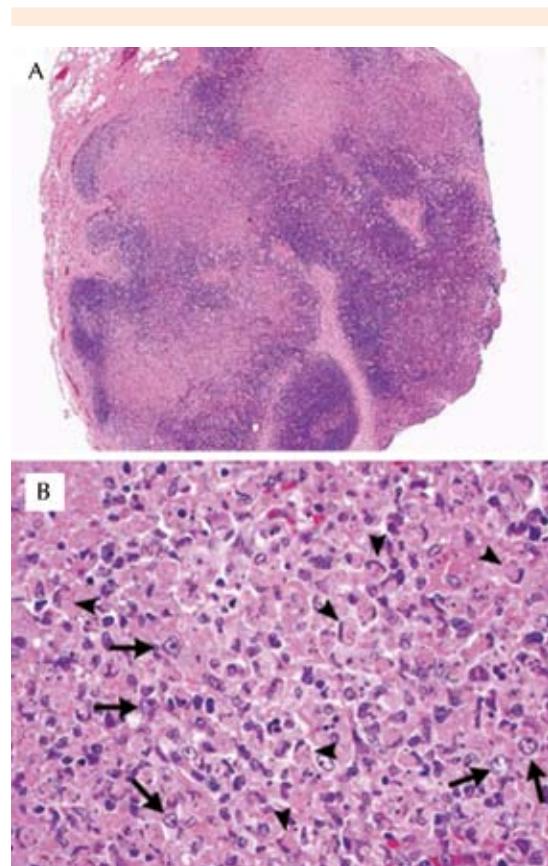


Figura 5. Corte con diferente aumento de un ganglio con enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Imagen de una biopsia de ganglio con enfermedad de Kikuchi en donde se observan lesiones en parche eosinófilicas y expansión de la paracorteza (A), al observar con mayor aumento (B) se observan linfocitos, inmunoblastos (flechas) e histiocitos crecénicos o en cariorrexis con núcleos fragmentados hacia la periferia de la célula en una fase preapoptósica (puntas de flecha). Tomada de la referencia 34.

Durante los últimos 20 años, la inmunohistoquímica se ha convertido en una parte integral de los procedimientos diagnósticos de rutina, sobre todo en los casos difíciles,³⁹ y es decisiva para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kikuchi.⁴⁰



Los hallazgos reportados en el estudio histopatológico de ganglios linfáticos afectados por la enfermedad son:

- Importante proliferación generalizada de histiocitos positivos para CD68 y mieloperoxidasa.
- Los dendritos plasmocitoídes se observan positivos para CD123 (receptor de IL-3), agrupados alrededor de vénulas del endotelio alto y entre los histiocitos.
- Las células reticulares intersticiales en la región subcapsular y perinecrótica son positivas para citoqueratina y citoqueratina de amplio espectro.⁴¹
- Se observa en gran cantidad de linfocitos tipo T, CD3 positivos, incluidos inmunoblastos, a diferencia de la presencia de linfocitos B, CD20 que son prácticamente inexistentes en la zona de necrosis y se observan algunos en la paracorteza.³⁴
- En la enfermedad de Kikuchi se encuentran linfocitos T CD8 y CD4 positivos.
- Los linfocitos e histiocitos tienen una alta tasa de apoptosis.
- Hay pocas células B y *natural killers* (NK).
- Inmunohistoquímica positiva para anticuerpos monoclonales Ki-M1P en enfermedad de Kikuchi y no es linfoma.

Sin embargo, los numerosos monocitos atípicos y células T inmunoblásticas encontradas en la enfermedad de Kikuchi pueden llevar a un diagnóstico erróneo de linfoma, en especial linfoma no Hodgkin (Figura 6).^{34,42}

Diagnóstico diferencial

La adecuada historia clínica y exploración física son esenciales en el abordaje diagnóstico; sin embargo, no siempre son suficientes, por lo que nos debemos de apoyar en auxiliares de gabinete y laboratorio dirigidos a confirmar la sospecha

diagnóstica. Los avances en inmunología, histología y patología han permitido la identificación y clasificación antígeno-molecular de diferentes células a través de la inmunohistoquímica, técnica que hoy día es de gran utilidad y permite realizar el diagnóstico diferencial en la mayoría de los casos.

Se debe tomar en cuenta la edad porque personas de 40 años o más con linfadenopatía tienen 4% de riesgo de tener cáncer y de los menores de 40 años, sólo 0.4%.⁴³

Linfomas

Debido a su similitud clínica e histopatológica, pero sobre todo al pronóstico, el diagnóstico diferencial con linfoma mediante inmunohistoquímica debe realizarse en todo paciente, las consecuencias de un linfoma sin tratamiento pueden ser tan malas como el tratamiento con agentes quimioterápicos en un paciente con enfermedad no maligna.

En el linfoma se pueden ver zonas de necrosis con infiltrado de histiocitos, aunque éstos no son tan abundantes y no se muestran positivos para mieloperoxidasa y CD68 por inmunohistoquímica como los descritos en la necrosis de Kikuchi-Fujimoto, la existencia de linfocitos tipo B, CD20 positivos y de neutrófilos descarta la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto; asimismo, en el linfoma los linfocitos T que predominan son del tipo CD4, las células de Reed-Sternberg se encuentran en el linfoma de Hodgkin y estas últimas no se han descrito en la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.¹⁷

En las siguientes imágenes se muestra cómo la histopatología puede ser muy similar; sin embargo, al momento de utilizar la inmunohistoquímica, la enfermedad de Kikuchi es positiva para CD68 debido a la existencia predominante de histiocitos y negativa a CD20 por la ausencia o mínima presencia de linfocitos B, que predo-

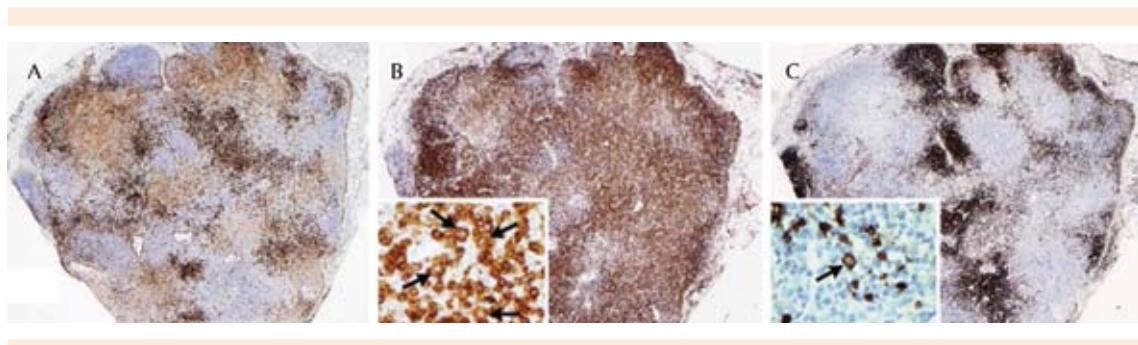


Figura 6. A. Se observan agregados de células dendríticas plasmocitoides CD123 positivas, que se encuentran bordeando la necrosis. B. Linfocitos CD3 positivos del tipo T (inmunoblastos) en la zona de necrosis y paracortical. C. Linfocitos B CD120 positivos, en área paracortical y ausentes en el área necrótica.
Tomada de la referencia 34.

minan en el linfoma no Hodgkin y al compararlo con el linfoma de Hodgkin donde se observa positividad para CD15 y CD30, la existencia de células de Reed-Sternberg y patrón +/- para CD20 (Figuras 7 a 9).

Lupus eritematoso sistémico

En ocasiones es difícil diferenciar estas enfermedades porque es frecuente que se manifiestan las dos en un periodo corto e incluso al mismo tiempo; además, las características histológicas en las lesiones cutáneas y en los ganglios afectados son semejantes.

La existencia de anticuerpos antinucleares orienta hacia lupus aunque no descarta la posibilidad de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto porque éstos se manifiestan en 7% de los casos de la enfermedad.¹³

El exantema de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto puede ser macroscópicamente idéntico al lupus y el estudio histológico muestra en ambas un infiltrado linfocitario, cambios en epidermis con necrosis de queratinocitos y cariorrexis, siendo un dato clave el edema papilar que no se manifiesta en lupus y la hiperplasia folicular es mayor en el lupus.¹³



Figura 7. Imagen de corte de ganglio afectado por enfermedad de Kikuchi en donde se muestra tinción con hematoxilina y eosina (A), nótese la proliferación de histiocitos, que se confirman por inmunohistoquímica positiva para CD68 (B) y negativa para CD20 (C).⁴⁴

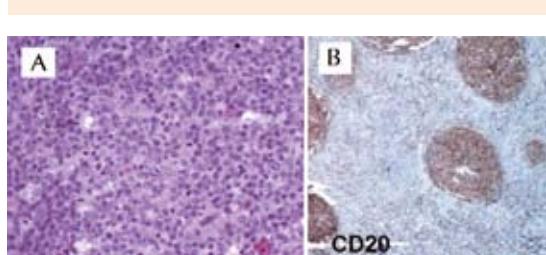


Figura 8. Imagen de corte de ganglio afectado por linfoma no Hodgkin difuso donde se muestra una tinción con hematoxilina y eosina (**A**) con células con múltiples nucléolos periféricos (centroblásticas) mezcladas con células con un solo nucléolo central (immunoblasticas), se confirma la existencia de linfocitos B positivos para marcador CD20 por inmunohistoquímica (**B**).⁴⁵

En la linfadenitis por lupus se pueden observar agregados de restos nucleares degenerados como cuerpos hematoxilínicos (células LE), aunque éstas son difíciles de ver y poco específicas y abundantes células plasmáticas.¹³

Tuberculosis

La tuberculosis es causa frecuente de necrosis ganglionar. Por lo general, los datos clínicos y los hallazgos histológicos son suficientes para diferenciarlas, se han descrito diferencias en imágenes tomográficas como focos necróticos

múltiples con márgenes poco definidos, con mayor índice de atenuación y sin calcificaciones intranodales en la enfermedad de Kikuchi. En términos histológicos, se encuentra linfadenitis con patrón granulomatoso caracterizado por necrosis caseosa, agregados de histiocitos, linfocitos y células gigantes multinucleadas.

Evolución

Por lo general, la enfermedad remite en un lapso de uno a cuatro meses y el riesgo de recurrencia es de menos de 5%.⁴⁴ Se reporta lupus eritematoso sistémico en menos de 20% de los pacientes, aunque esta asociación no es muy clara.²²

Las complicaciones neurológicas se manifiestan en 11% de los casos, éstas incluyen meningitis aséptica, mononeuritis múltiple, hemiparesias, fotofobia y existen casos reportados de meningitis aséptica.^{25,45} Se recomienda seguimiento por la asociación descrita con lupus eritematoso sistémico.

Tratamiento

Una vez descartadas otras enfermedades, el tratamiento en general de la enfermedad es sintomático, con analgésicos, antipiréticos y

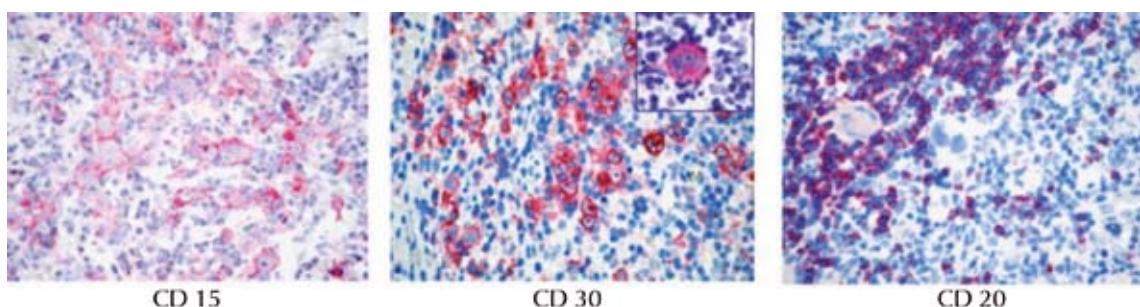


Figura 9. Imagen de corte de ganglio afectado por linfoma de Hodgkin positivo para CD 15 y CD30, típicas de linfoma de Hodgkin, además de la existencia de la célula de Reed-Sternberg, así como tinción +/- para CD20.⁴⁶

antiinflamatorios. Se recomienda la administración de corticoesteroides en pacientes con enfermedad severa, generalizada o en caso de recurrencia.

En algunos casos se ha administrado hidroxicloroquina e inmunoglobulina intravenosa.^{45,46}

REFERENCIAS

1. Feder H, Liu J, Rezuke W. Kikuchi disease in Connecticut. *J Pediatr* 2014;164:196-200.
2. Duskin-Bitan H, Kivity S, Olchovsky D, Schiby G, et al. Kikuchi-Fujimoto disease. *IMAJ* 2010;12:617-621.
3. Nayef A, Ohshima K. Masahiro Kikuchi. *BMJ* 2013;347:7916-7929.
4. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972;35:379-380.
5. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathologic entity. *Naika* 1972;20:920-927.
6. Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H. Necrotizing lymphadenitis: Possible acute toxoplasmic infection. *Virchows Archiv A* 1977;376:247-253.
7. Pileri S, Kikuchi M, Heilbron DR, Lennert K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982;395:257-271.
8. Guimaraes F, Ye-Wei T, Hasserjian R, McClain C, et al. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis: role of parvovirus B-19, Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 8. *Human Pathology* 2013;44:255-259.
9. Hudnall D, Kikuchi-Fujimoto disease. Is Epstein-Barr virus the culprit? *Am J Clin Pathol* 2000;113:761-764.
10. Romero M, Guzmán-Aguilar O, López-Ugalde A, Almeida JS, Cruz-Ortíz H. Kikuchi-Fujimoto disease associated to the epstein-barr virus. A type of rare necrotizing lymphadenitis and its differential diagnosis. *Open Pathol J* 2013;3:186-192.
11. Kuan V, Campios-Smith J, Khan M, Smith S. Kikuchi disease in association with *Pasteurella multocida* infection. *Pediatrics* 2010;125:e679-682.
12. Imamura M, Ueno H, Matsura A, Kamiya H, et al. An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol* 1982;107:292.
13. Mauleon C, Valdivielso-Ramos M, Cabeza R, Rivera T, García I. Kikuchi disease with skin lesions mimicking lupus erythematosus. *J Dermatol Case Rep* 2012;6:82-85.
14. Martínez Vázquez C, Hughes G, Bordon J, Alonso-Alonso J, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1997;90:531-533.
15. Lernia V, Bajocchi G, Piana S. Subacute cutaneous lupus erythematosus onset preceded by Kikuchi-Fujimoto disease. *Dermatol Pract Concept* 2014;4:47-49.
16. Gordon J, Magro C, Lu T, Schneider R, et al. Overlap between systemic lupus erythematosus and Kikuchi Fujimoto disease. *HSS J* 2009;5:169-177.
17. Blake C, Wang E. Kikuchi-Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:289-293.
18. Cardona J, Torres SA. Enfermedad de Kikuchi Fujimoto. Universidad Pontificia Bolivariana, ANACEM 2012;6:113-118.
19. Jaramillo-Ramírez H, Morales MA, Marin ME. Enfermedad de Kikuchi Fujimoto: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2011;27:403-405.
20. Deaver D, Naghashpour M, Sokol L. Kikuchi-Fujimoto disease in the United States: three case reports and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6:e2014001.
21. Yeun T, Kee-Soo H, Kim Y, Lee J, et al. Characteristics of Kikuchi-Fujimoto disease in children compared with adults. *Eur J Pediatr* 2014;173:111-116.
22. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: analysis of 244 cases. *J Clin Rheumatol* 2007;26:50-54.
23. Primrose W, Napier S, Primrose A. Kikuchi-Fujimoto disease (cervical subacute necrotising lymphadenitis): An important benign disease often masquerading as lymphoma. *Ulster Med J* 2009;78:134-136.
24. Yang HD, Lee SI, Son IH, Suk SH. Aseptic meningitis in Kikuchi's disease. *J Clin Neurol* 2005;1:104-106. doi:10.3988/jcn.2005.1.1.104.
25. Se Jun Park. Kikuchi-Fujimoto disease with aseptic meningitis. *Korean J Pediatr* 2009;52.
26. Ramos M, Jiménez L, De Olaiz B. Kikuchi-Fujimoto disease in an atypical. *Arch Bronconeumol* 2009;45:356-360.
27. González-Ballester D, Blanco-Fernández G, Tejero-García M, Márquez-Rojas J, et al. Kikuchi-Fujimoto, abdominal tumor as atypical location. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:450-458.
28. Jamal AB. Kikuchi Fujimoto disease. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2012;5:63-66.
29. Chien-Yu C, Wang-Huei S, Yi-Chun L, Chen-Shuan C, et al. Clinical presentations, laboratory results and outcomes of patients with Kikuchi's disease: emphasis on the association between recurrent Kikuchi's disease and autoimmune diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:366-371.
30. DeFilipp Z. Cutaneous manifestation of Kikuchi-Fujimoto disease in the setting of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *J Gen Intern Med* 2012;27:1220-1222.
31. Yoo JL, Suh SI, Lee YH, Seo HS, et al. Gray scale and power doppler study of biopsy-proven Kikuchi disease. *J Ultrasound Med* 2011;30:957-963.
32. Dong Gyu N, Tae-Sub C, Hong Sik B, Hong Dae K, et al. Kikuchi disease: CT and MR findings. *AJNR* 1997;18:1729-1732.



33. Soon-Young K, Taik-Kun K, Young-Sik K, Ki Yeol L, et al. CT findings in Kikuchi disease: analysis of 96 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1099-1102.
34. Alaka R, Victorine V, Boyer D. Case 38-2013: A 30-year-old man with fever and lymphadenopathy. *N Engl J Med* 2013;369:2333-2343.
35. Hasan M, Zaheer S, Sofi LA, Parvez A. Fine-needle aspiration cytology of Kikuchi Fujimoto disease. *J Cytol* 2009;26:43-45. doi:10.4103/0970-9371.54870.
36. Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995;19:798-809.
37. Snider J. Overview of immunohistochemistry. Thermo Fisher Scientific Inc., 2014. Retrieved 01/05/2014 Disponible en [http://www.piercenet.com /method/overview-immunohistochemistry](http://www.piercenet.com/method/overview-immunohistochemistry)
38. Coons A, Creech H, Jones J, Berliner E. The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by the use of fluorescent antibody. *J Immunol* 1942;45:159-170.
39. Buchwalow B, Böcker W. Diagnostic immunohistochemistry. En: Buchwalow B, Böcker W. Immunohistochemistry: Basics and Methods. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010;109-127.
40. He L, Zhao T, Zhu MG. Immunohistochemical detection of Kikuchi's lymphadenitis; Department of Pathology, First Military Medical University, China; Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2003;23:723-724, 727.
41. Gutiérrez-Castro M, De León-Bojorge B, Cuesta-Mejías T, Baquera-Heredia J, et al. 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 Clín* 2006;441-449.
42. Boone J, Besa E. Kikuchi disease. MedScape. Retrieved 06/02/2015 disponible en <http://www.medscape.com>
43. Fijten G, Blijham G. Unexplained lymphadenopathy in family practice: an evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians, workup. *J Fam Pract* 1988;373-376.
44. Youjun Hu, Kaiyan Yang, John R. Diffuse large B-cell lymphoma, differential diagnosis and molecular stratification. *N AJ Med Sci* 2011;4:67-76.
45. Gonçalves L. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) with CNS involvement in a child. *Pediatr Radiol* 2014;44:234-238.
46. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:18.