

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en una preescolar

(Kikuchi-Fujimoto disease in a preschool)

Norberto Sotelo-Cruz,* Guillermo López-Cervantes,** Benjamín Arroyo-Acosta***

RESUMEN

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF), conocida también como linfadenitis necrotizante histiocítica, fue descrita en 1972; es una enfermedad rara de etiología desconocida que afecta los ganglios linfáticos cervicales, su curso es autolimitado y su evolución benigna; es más frecuente en escolares, adolescentes y adultos jóvenes, se acompaña de fiebre, cefalea y fatiga y debe diferenciarse de los procesos neoplásicos e infecciosos; su diagnóstico es histopatológico y su tratamiento es sintomático. En este reporte se describe la evolución de una niña preescolar cuyo diagnóstico final fue EKF.

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

SUMMARY

The Kikuchi-Fujimoto diseases (KFD), also known as histiocytic necrotizing lymphadenitis was described in 1972 by Kikuchi and Fujimoto. Is a rare disease of unknown etiology that involve main cervical lymph nodes, the evolution is benign and self-limited; during pediatrics ages is most frequently in scholars and adolescents, also in young adults. The signs and symptoms are: fever, headache, fatigue should be differentiated of neoplastic and infections, the diagnoses are by histopathology and the treatment is symptomatic. In this paper we described the evolution and following of a preschooler girl whit KFD.

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

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF), conocida también como linfadenitis histiocítica necrotizante fue descrita por Kikuchi y Fujimoto en 1972;¹⁻³ y desde su descripción hasta el 31 de enero de 2014, PUBMED registró 754 artículos de niños afectados por linfadenitis histiocítica necrotizante identificada también por las siglas EKF; en los EUA se han descrito 88 casos y en los países de América Latina no se conoce con exactitud, pero, consultando las revistas médicas de habla hispana, hay 30 casos registrados en 10 artículos, la mayoría de ellos descritos en adultos jóvenes.⁴⁻¹³

En cuanto a las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, se incluye fiebre, linfadenopatía cervical, cefalea y fatiga, que pueden acompañarse de náusea, vómito, sudoración nocturna, falta de apetito y pérdida de peso; también se han registrado manifestaciones cutáneas tales como eritema facial, erupción acneiforme en adolescentes, edema palpebral, tumefacción labial y úlceras bucales. En los estudios de laboratorio lo más notable es: leucopenia, leucocitosis con neutrofilia, velocidad de sedimentación globular elevada y PCR elevada; en el frotis periférico se identifican linfocitos atípicos. En cuanto al diagnóstico diferencial, éste se debe hacer con enfermedades infecciosas y neoplásicas.³⁻⁹ En este reporte se describe la evolución de una niña preescolar de 3 años, 8 meses de edad, a quien se le diagnosticó el EKF.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Niña de tres años 8 meses de edad, con antecedentes heredofamiliares negativos y con esquema de inmunización completo para su edad; con buen estado de nu-

* Pediatra. Profesor titular «A». Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora.

** Patólogo. Profesor asociado «D». Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora.

*** Oncólogo Pediatra. Centro Internacional de Medicina Avanzada CIMA y Hospital General del IMSS. Hermosillo, Sonora.

trición (peso de 17 kg y talla de 103 cm). El 24 de julio de 2013 su madre la llevó a la consulta ambulatoria del hospital, por cursar una enfermedad catarral desde dos semanas antes: la madre manifestaba que tenía fiebre de 38.0 °C, con una semana de evolución. En la exploración se le encontró crecimiento bilateral de ganglios cervicales –que la madre mencionaba– había crecido de manera progresiva, con buen estado general y afebril; la niña cooperaba con los procedimientos de exploración y, era evidente, a distancia, que tenía tumoraciones cervicales bilaterales; el cráneo, los ojos, los labios y mucosa oral normales; las amígdalas con hipertrofia moderada y sin exudado purulento. En el cuello se palpaban ganglios en las cadenas cervicales bilaterales de 6 x 6 cm, discretamente dolorosos al tacto, de consistencia firme, «ahulada», no «leñosa», con transiluminación negativa a líquido; los ganglios no estaban adheridos a los tejidos subyacentes y no había cambios tróficos en la piel (*Figuras 1 y 2*).

El tórax con movilidad normal y sincrónica; su frecuencia respiratoria era de 20 por minuto, con una frecuencia cardiaca de 110 por minuto; el abdomen era depresible, no doloroso y se palpó el borde del hígado a 5.5/4/4 cm debajo del reborde costal derecho con límites convencionales; el resto de la exploración fue normal y para el día 24 de julio, se habían hecho ya exámenes de laboratorio, esto es: cuatro biometrías hemá-

ticas, examen general de orina, anticuerpos anticitomegalovirus, anticuerpos anti Epstein-Barr, Monotest, PPD y coccidioidina, precipítinas y fijación de complemento a la coccidioidina y radiografía de tórax.

Una vez concluida la evaluación clínica de la niña y, sin tener aún un diagnóstico de presunción, se consideró estudiar el origen de la adenomegalia, pensando en que su origen fuese infeccioso versus proceso linfoproliferativo, por lo que se solicitó fuese valorada por oncológica. Un día después de su ingreso se solicitó frotis de sangre periférica que fue normal y una punciación de biopsia obtenida en el sitio de la adenopatía (con aguja fina), la cual no reveló que su patología fuese maligna (*Cuadros 1 y 2*); también se le hizo una



Figura 2. Acercamiento de ganglios cervicales lado derecho.



Figura 1. Ganglios linfáticos cervicales bilaterales crecidos en la niña preescolar.

Cuadro 1. Biometrías hemáticas registradas en la niña con enfermedad de Kikuchi–Fujimoto.

Fecha:	18/07/13	22/07/13	25/07/13	12/08/13
Concentraciones				
Eritrocitos 10 ⁶ /mm ³	4.5	4.1	3.7	4.0
Hemoglobina G/dL	12.6	11.4	10.6	11.2
Hematocrito %	37.5	33.7	31.1	33.8
V.C.M. fL	83.9	83.2	83.4	84.3
H.C.M. %	28.2	28.1	28.4	27.9
C.M.H.C. g/dL	33.6	33.8	34.1	33.1
V.S.G.	28	30	35	22
Plaquetas 10 ³	374,000	362,000	358,000	325,000
Leucocitos 10 ³ /mm ³	18,200	18,800	30,300	11,500
Neutrófilos %	61	69	75	35
Segmentados %	57	64	60	35
Bandas %	4	5	15	0
Eosinófilos %	2	2	1	2
Basófilos %	0	0	0	0
Monocitos %	11	10	11	12
Linfocitos %	26	19	13	51

biopsia extracavaria de un ganglio linfático cervical, cuyo reporte histopatológico fue de necrosis inespecífica.

Por la duración del crecimiento ganglionar mayor de cuatro semanas, se solicitó una nueva revisión del material de biopsia el 28 de octubre de 2013 y se solicitó valoración histológica por un segundo patólogo. Éste recibió un bloque de parafina con tejido y tres láminas teñidas con hematoxilina-eosina, PAS y «Grocott»; del bloque se hicieron cortes para una histología con tinción de hematoxilina y eosina con la siguiente descripción: en los cortes del tejido se observó necrosis en «parches» que alternaban con zonas proliferativas, tanto en el ganglio linfático como en las áreas circunvecinas (Figura 3). En las áreas proliferativas con infiltrado

de histiocitos, se encontró que algunos de éstos tenían aspecto de «media luna» y había macrófagos de aspecto xántico (Figura 4), por lo que se hizo el diagnóstico de linfadenitis necrozante histiocitaria conocida como «Enfermedad de Kikuchi–Fujimoto».

La niña recibió entre los días 15 y 24 de julio esquemas antimicrobianos por vía bucal, los que a continuación se detallan: amoxicilina y ácido clavulánico 1,200 mg diarios por tres días, ceftibuteno a 9 mg/k/d por tres días, clindamicina 40 mg/k/d por 6 días y, a partir del 26 de agosto, recibió durante cinco días, claritromicina 15 mg/k/d, sin que hubiese algún efecto en el curso de su enfermedad, es decir, desaparición de la fiebre y el crecimiento de los ganglios linfáticos cervicales.

Cuadro 2. Estudios adicionales de laboratorio y gabinete.

Parámetro	Valor	Resultado
Inmunoglobulina G	1165 mg/dL	Normal
Inmunoglobulina A	182.5 mg/dL	Normal
Inmunoglobulina M	253 mg/dL	Normal
Inmunoglobulina E	UI/mL	Normal
Examen general de orina	-	Normal
Anticuerpos Anti-citomegalovirus IgM	0.274 U/mL	Negativo
Anticuerpos Anti-citomegalovirus IgG	106.7 U/mL	Negativo
AC Anti-Epstein-Barr (cápside y nuclear) IgG ,IgM	Anti-EBNA	Negativo
Monotest		Negativo
PPD y coccidioidina	PPD Negativo, Coccidioidina	Débil +
Precipitinias para coccidioidina	2.4 UI/mL	Negativo
Fijación de complemento para coccidioidina	1.7 UI/mL	Negativo
Biopsia de ganglio por aspiración	Negativo a malignidad	Normal
Radiografía de tórax	No ganglios crecido en mediastino	Normal

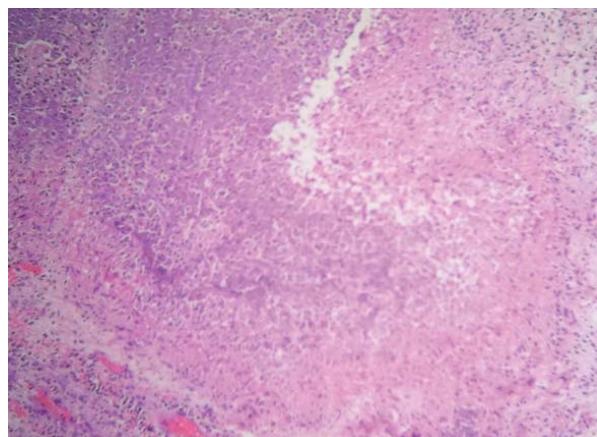


Figura 3. Necrosis que alterna con zonas proliferativas, aspecto cartográfico 40xHE.

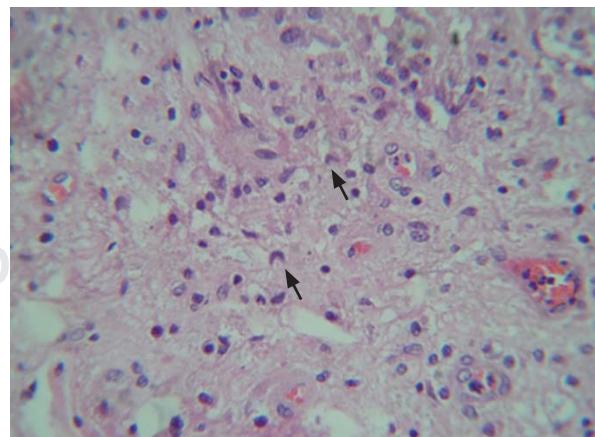


Figura 4. Dentro de la lesión de proliferación se aprecian macrófagos xánticos y células aisladas en media luna (flechas) 600xHE.

DISCUSIÓN

A pesar que no se conoce la etiología de esta enfermedad, se está en busca de agentes infecciosos, pues algunos casos han mostrado una serología positiva a citomegalovirus, parvovirus B19, virus de Epstein-Barr, toxoplasma, *Brucella*, *yersinia enterocolítica* y virus de herpes simple I y 2, sin que alguno pueda mostrarse como su etiología de manera convincente; por otra parte, la apoptosis celular se considera secundaria a la citotoxicidad por linfocitos T y la presencia de histiocitos reactivos e inclusiones túbulo-reticulares identificados con el microscopio electrónico y también en células endoteliales y linfocitos que son similares a las de los enfermos con lupus eritematoso sistémico (LES), además también hay la asociación con antígenos leucocitarios (HLA) relacionados con los genes de clase II, los que sostienen el fundamento de la teoría autoinmune.³

La niña preescolar de este estudio manifestó un cuadro clínico caracterizado por fiebre y adenopatía bilateral, con decaimiento, fatiga y hepatomegalia moderada; con relación a este hallazgo, se menciona que en la EKF no es común encontrar hepatomegalia y esplenomegalia, sin embargo, la respuesta del sistema reticuloendotelial de los niños –los menores de cuatro años– debe alertar al médico ante la probabilidad de que aquél tenga hepatoesplenomegalia moderada.^{14,15}

Aún no hay ningún examen de laboratorio que permita sospechar o diagnosticar esta enfermedad, en este caso, las pruebas relacionadas con agentes infecciosos y los cambios en el patrón de inmunoglobulinas fueron negativos, sólo llamó la atención la leucocitosis con neutrofilia y la elevación de la velocidad de sedimentación globular, lo que se ha descrito en el 5% de los casos, con mayor tendencia a leucopenia y neutropenia en 58% de los enfermos.

El patrón de comportamiento de las cuentas celulares expresadas en la biometría hemática de los niños suele ser variable, aunque comparado el número de casos en niños con los adultos es menor.

Para ayudar al diagnóstico, se han recomendado como útiles los procedimientos de radioimagen, tales como la tomografía computada en combinación con la clínica y se han establecido los hallazgos entre estos procedimientos y otros, como la aspiración en ganglio con aguja fina.¹⁵⁻¹⁷

El diagnóstico diferencial debe hacerse con linfomas, LES en adolescentes y mujeres jóvenes, tuberculosis y mononucleosis infecciosa; estas enfermedades, exceptuando el LES, fueron consideradas en este caso con resultado negativas.^{3,4}

En cuanto al diagnóstico definitivo se considera la biopsia de ganglio linfático, la cual muestra un patrón definido en tres fases: a) proliferación para-cortical y

formación de nódulos, b) necrosis extensa reemplazando la arquitectura del ganglio y c) fase de organización, de reabsorción del material necrótico con restitución del ganglio; no obstante, en el patrón definido para establecer el diagnóstico histológico de EKF siempre se deben considerar otras linfadenopatías necrotizantes como la lúpica, las necrotizantes reactivas y los linfomas necrosados;⁵ otros elementos como los inmunoblastos, linfocitos y neutrófilos aislados se encuentran también en linfomas T y B y en la necrosis granulomatosa; la evolución y celularidad son necesarias para hacer diagnóstico diferencial. Algunos histiocitos de la linfadenitis necrosante expresan además CD68, CD123, MPO y el anticuerpo antiqueratina OSCAR.^{4,15-17}

En cuanto a la evolución de esta enfermedad su evolución es benigna y se resuelve de uno a cuatro meses; el tratamiento es sintomático empleando antitérmicos y antiinflamatorios; sólo cuando es necesario, la EKF debe ser considerada en aquellos enfermos con fiebre o febrícula de más de una semana de evolución y crecimiento ganglionar. En la niña de este caso que nos ocupa, su evolución fue satisfactoria con recuperación completa a las seis semanas.

Referencias

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: a clinicopathological study. *Acta Haematol.* 1972; 35: 379-380.
2. Fujimoto Y, Kojinai Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathological entity. *Intern Med.* 1972; 30: 920-927.
3. Deaver D, Naghashpour M, Sokol L. Kikuchi-Fujimoto Disease in the United States: three case report and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014; 6(1): e2014001, DOI: 108048/MJHID.2014.001.
4. Gutierrez-Castro M, De León-Bojorge B, Cuestas- Mejías T, Baquera-Heredia J, Padilla-Rodríguez A, Ortiz-Hidalgo C. 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(5): 441-449.
5. Cuervo JL, Dandin P, Castiglioni T, Ortega L, Amaral D, Faifman R. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Presentación de un caso clínico. *Arch Arg Pediatr.* 2008; 106(6): 533-551.
6. Suárez- Palencia F, Veliz-Hung Y, Ronda- León M, Galano-Stivens E, Pérez-Castillo R. Linfadenitis histiocítica necrosante en una mujer joven. *MEDISAN.* 2012; 16(10): 1623-1628.
7. Morales-Cadena M, Núñez-Zurita G, Pérez-Blanc N, Ladrón de Guevara-Méndez M. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto presentación de un caso y revisión de la literatura. *An Orl Mex.* 2008; 53(1): 35-39.
8. Rosales-Magallanes GF, Vazquez del Rio E, Sanchez-Cisneros R, Sandoval-García JP. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en una adolescente. *Rev Mex Pediatr.* 2012; 79(2): 129-132.
9. Camacho- Badilla K, Cañas-Coto A, Soriano-Fallas A, Carranza- Portocarreiro A, Avila- Agüero A. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en pediatría. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Gac Med Mex.* 2005; 141(1): 53-56.

10. Pallares-Trujillo VC, Hernandez-Delgado L, Estrada Moscoso I, Flores-Nava G, Lavalle-Villalobos A. Linfadenitis histiocítica necrosante (enfermedad de Kikuchi-Fujimoto). *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005; 62(2): 136-140.
11. Quintana-Quintana M, Flores-Rivera O, Ruiz-Sierra S. Enfermedad de Kikuchi Fujimoto: reporte de un caso. *Med Int Mex.* 2011; 27(1): 93-96.
12. Sepulveda L, Olivares AF, Munjin AP, Moran CN. Linfadenitis necrotizante histiocitaria. Comunicación de 3 casos. *Rev Med Chile.* 2013; 141: 659-663.
13. Rodriguez-Yáñez H, Arredondo-Merino RR, Ortiz de Iturbide MC, Valenzuela-Tamariz J. Linfadenitis histiocítica necrotizante. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2013; 11(4): 188-191.
14. Sotelo-Cruz N. Hepatoesplenomegalia de origen desconocido. *Gac Med Mex.* 1991; 127(4): 321-326.
15. Das DK, Haji BI, Al-Boijan RAA, Sheik ZA, Pathan K, Mannan AASR. Kikuchi-Fujimoto disease in fine needle aspiration smears: A clinical cytology study of 18 pediatrics cases and co-
- rrrelation with 68 adult patients. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012; 55(3): 333-338.
16. Jeong-Han H, Lim GY, Yeo DM, Chung NG. Kikuchi's disease in children: clinical manifestation and imagining features. *J Korean Med Sci.* 2009; 24: 1105-1109.
17. Lee S, Yoo JH, Lee SW. Kikuchi disease: Differentiation from tuberculous lymphadenitis based on patterns nodal necrosis on CT. *AJR Am Neuroradiol.* 2012; 33(1): 135-140.

Correspondencia:
Dr. Norberto Sotelo-Cruz
Departamento de Medicina
y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora.
Av. Colosio entre Reforma
y Francisco Q. Salazar s/n.
Colonia Centro, 83000
E-mail: nsotelo@guaymas.uson.mx