

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XV Número 1, 2013 ISSN: 1817-5996

www.revreumatologia.sld.cu



ESTUDIO DE CASOS

Linfadenitis histiocítica necrotizante asociada a lupus eritematoso sistémico

Histiocytic necrotizing lymphadenitis and systemic lupus erythematosus

Serra Valdés Miguel Ángel*, Laurencio Espinosa Juan Carlos**, Portales Pérez Ramón***, Viera García Marleny*, Aleaga Hernández Yordanka****, Bautista Vargas Mario*****

* Especialista de 2do Grado en Medicina Interna

** Especialista de 1er Grado en Medicina

*** Especialista de 2do Grado en Anatomía Patológica

**** Residentes de la especialidad de Medicina Interna

Servicio de Medicina Interna del Hospital General Docente “Enrique Cabrera”. Facultad de Ciencias Médicas “Enrique Cabrera”. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana. Cuba

RESUMEN

La enfermedad de Kikuchi–Fujimoto o linfadenitis histiocítica necrosante (LHN) sin infiltración granulocítica fue descrita en 1972. Enfermedad rara y benigna. Se caracteriza por crecimiento de ganglios linfáticos cervicales frecuentemente dolorosos, fiebre con sudoraciones nocturnas y malestar general. La etiología de la enfermedad no es clara; se plantea respuesta inmune ante algunas infecciones y autoinmune similar al LES. Presentamos un caso clínico de una mujer de 40 años, mestiza cuyo diagnóstico se corroboró con estudio histológico de uno de los ganglios y su posible asociación en la misma con LES al tener algunos criterios que arrastraba desde hacía 5 años. Se reporta para la comunidad médica y con fines docentes.

Palabras clave: Enfermedad de Kikuchi–Fujimoto, Adenitis histiocítica necrotizante, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica

ABSTRACT

Kikuchi–Fujimoto disease or histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration it was to describe in 1972. It's a Strange and benign disease. It dresses and makes up for a role for growth of lymphatic cervical ganglions frequently painful, fever with night perspiration and general malaise. The etiologic of the illness is not clear; it is outlined immune answer in the presence of someone infect and autoimmune similar to the SLE. We present a clinical case of 40-years, woman half-breed whose diagnosis corroborated with study histological of one of the ganglions and your possible association in the same thing with SLE when having some criterions it dragged from making 5 years. It reports for the medical community and with educational end.

Keywords: Kikuchi–Fujimoto disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis, systemic lupus erythematosus, lupica nephritis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kikuchi–Fujimoto o linfadenitis histiocítica necrosante (LHN) sin infiltración granulocítica, fue descrita en 1972 de forma independiente por dos patólogos japoneses,

Kikuchi y Fujimoto. Enfermedad rara y benigna. Posteriormente se publicaron casos aislados, o series clinicopatológicas similares en otras partes del mundo.¹

La LHN es un proceso que afecta sobre todo a mujeres, habitualmente menores de 40 años, aunque se han descrito casos desde los dos años de edad hasta los 75 años. Ha sido descrita en todos los grupos étnicos. Se caracteriza por crecimiento de ganglios linfáticos cervicales frecuentemente dolorosos, que suelen asociarse con fiebre hasta en el 50% de los casos con sudoraciones nocturnas y leucopenia hasta el 58%. Su curso es autolimitado, desaparece habitualmente entre dos a tres meses, siendo poco frecuentes las recidivas que han sido reportadas en aproximadamente 3 % de los casos. La etiología de la LHN es desconocida. La patogénesis de la enfermedad no es clara. Existe una respuesta inmune de las células T e histiocitos a un agente incitante. Se le ha atribuido un origen autoinmune similar al que ocurre con el Lupus eritematoso sistémico (LES) u origen infeccioso, asociándolo con diversos microorganismos entre los que se encuentran *Yersinia enterocolitica*, *Brucella*, *Toxoplasma* y diversos virus como el virus de Epstein-Barr, herpes virus 6 y 8, virus herpes simple, de la hepatitis B, VIH, HTLV1 y parvovirus B19.¹⁻⁴

Dentro de los diagnósticos diferenciales a considerar se encuentran procesos neoplásicos y reactivos que incluyen linfomas no Hodgkinianos necrosados, linfadenitis lúpica, linfadenitis granulomatosa tuberculosa y necrosis ganglionar inespecífica, la leucemia de células T plasmocitoides, la enfermedad de Kawasaki, la invasión ganglionar por parte de una leucemia aguda mieloblástica e incluso adenocarcinoma metastásico. Es indispensable el estudio histológico del ganglio y otros marcadores dado que, tanto el tratamiento como el pronóstico son diferentes.⁴

Clínicos y anatomopatólogos no están familiarizados aún con esta enfermedad, ya que se trata de una entidad extremadamente rara; y por otra parte se puede presentar en el curso de otras enfermedades auto inmunes como en LES o antecedendo al debut clínico de dicha entidad, al parecer como el caso que nos ocupa.⁵⁻⁸

Debido al escaso reporte en la literatura motivó la presentación de este caso con fines documental para la comunidad médica y docente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer mestiza de 40 años que ingresa en sala de Medicina Interna por presentar fiebres entre 38 y 38,5 °C de más de 15 días de evolución, con malestar general y sudoraciones nocturnas. Ha notado ganglios dolorosos y pequeños en el cuello y las axilas, existiendo uno grande en la derecha. A veces escozor faríngeo. A los 35 años presentó un cuadro de hinchazón generalizada y le diagnosticaron un síndrome nefrótico. Le realizaron biopsia renal e informaron "glomerulonefritis membranosa con focos de esclerosis secundaria de etiología no precisada" en ese momento. Recibió tratamiento con esteroides varios meses y desapareció la

sintomatología, siendo dada de alta posteriormente de consulta sin tratamiento de continuidad.

Desde entonces padece de hipertensión arterial y lleva tratamiento con Enalapril 20 mg diarios con 12,5 mg de hidroclorotiazida. Hace dos años tuvo un cuadro de dolores articulares de rodillas, tobillos, manos y hombros con hinchazón. Desapareció con tratamiento que no recuerda sin dejarle secuelas.

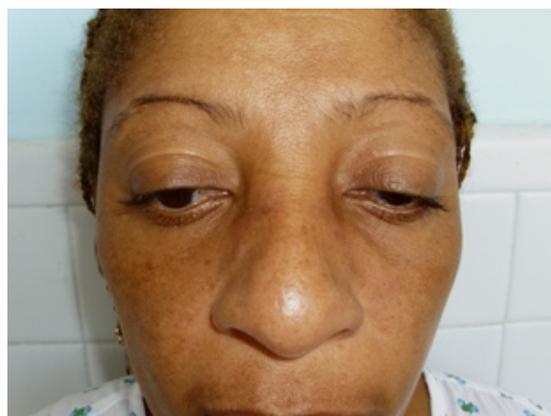
EXAMEN FÍSICO

Mucosas hipocoloreadas

Piel: Hay lesiones despigmentadas y otras papulosas rojas bien enmarcadas en dorso de la nariz y mejillas como alas de mariposa.^{Imagen 1} Algunas en brazos. Refiere que se exacerban a la exposición solar.

Aparato respiratorio: normal. Aparato cardiovascular normal.

Imagen 1 Lesiones despigmentadas y eritematopapulosas en dorso de la nariz y mejillas



Pulso radial 84 x min. Tensión arterial 130-85. Abdomen sin alteraciones.

Hemolinfopoyético: no esplenomegalia clínica. Adenopatías de características inflamatorias pequeñas de < de 1 cm en cadenas laterales y posteriores cervicales y en las axilas. En la axila derecha adenopatía mayor de unos 3 cm con iguales características.

No edemas periféricos ni otro dato de interés.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Hemoglobina 89 gr. /l. Leucograma 4,2 x 10⁹/l: segmentados 58, linfocitos 41, eosinófilos 01. Lámina periférica: normocromía y normocitosis sin otras alteraciones. Velocidad de sedimentación globular (VSG): 100 mm x h. Coagulograma normal, plaquetas 300 x 10⁹/l. Creatinina 114 mmol/l. FGe: 56,6 ml x mto, Glucemia 4,9 mmol/l, TGP. 34 UI, TGO 58 UI, Colesterol y triglicéridos normales, Proteínas totales 79 g/l. Albúmina sérica 38,3 g/l.

Electroforesis de proteínas con hipergammaglobulinemia policlonal. Inmunoglobulinas cuantificadas: IgG 22,76 (VN 6,80-14,45), IgA 1,30 (VN 0,70-374), IgM 2,45 (VN 0,40-2,14). Complemento C3 1,38 (VN 0,75-1,35) y C4 0,01 (VN 0,09-0,36).

- Serología para sífilis no reactiva. VIH: negativo.
- Factor Reumatoideo positivo, Proteína C reactiva positiva, Anticuerpos antinucleares (ANA) y Anticuerpos anti-DNA positivos.
- ANCA negativo.
- Orina: microalbuminuria sin elementos en sedimento. Hemocultivos seriados (4): no crecimiento bacteriano.
- Urocultivo: no crecimiento bacteriano. Exudado nasal y faríngeo: microbiótica normal.
- Radiología del Tórax: área cardiaca normal, no adenopatías mediastinales, no alteraciones pleuropulmonares, ni óseas y partes blandas.

Imagen 2 Biopsia del ganglio axilar



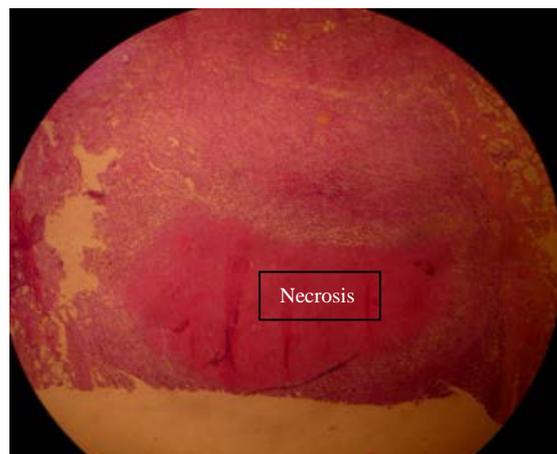
Electrocardiograma: trazado normal.

Ecografía abdominal: no alteraciones de los órganos y vísceras. Ecografía de mama: patrón mamario normal. Ecografía de cuello y axilas: adenopatías pequeñas y una mayor en axila derecha de unos 2,5 cms con foco necrótico.

Citología por aspiración con aguja fina (CAAF) 13C-271: linfadenitis necrotizante tipo Kikuchi/Kikuchi-Like.

Investigar LES, VIH, virus linfotrópicos, linfomas. Se sugiere biopsia por exéresis del ganglio.

Imagen 3: Foco de necrosis rodeada de pared histiocítica. (H/E X 10)

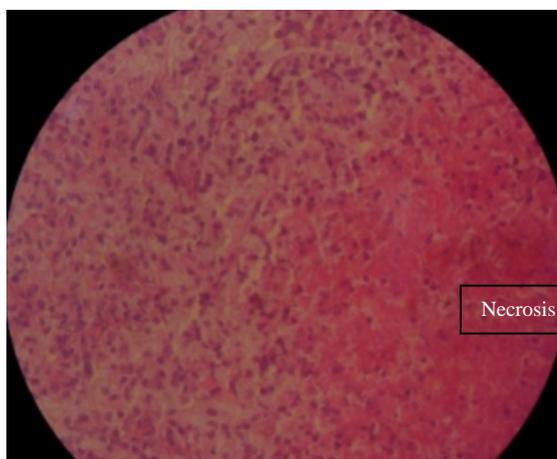


Biopsia del ganglio axilar B13-1345: ^{Imagen 2} Linfadenitis necrotizante histiocítica. Foco necrótico central rodeado de una pared de histiocitos espumosos y linfocitos. ^{Imágenes 3,4,5}

CONCLUSIONES DIAGNÓSTICAS

Linfadenitis histiocítica necrotizante de Kikuchi-Fujimoto y LES. Nefritis lúpica. ERC etapa III. Hipertensión arterial secundaria.

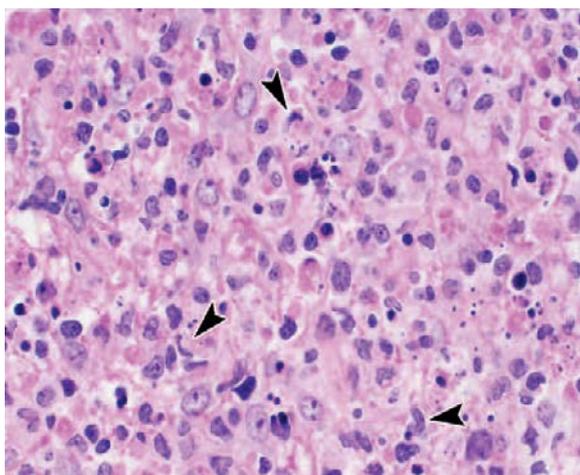
Imagen 4: Pared constituida por células histiocíticas espumosas y linfocitos que rodea a la necrosis (H/E X40)



EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Se utilizó de inicio pulso esteroideo a 1 mg. x kg de Prednisolona por 3 días desapareciendo la fiebre y mejorando el estado general. Luego se redujo progresivamente hasta 7,5 mg diarios continuando una evolución favorable. En interconsulta con Reumatología y Nefrología se determinó asociar Imurán o Azatioprina a 50 mg. diarios y seguimiento al alta por consulta especializada de Reumatología y Nefrología.

Imagen 5: Histiocitos espumosos y linfocitos. Mayor aumento



DISCUSIÓN

La LHN puede presentarse en tres formas histológicas que son: tipo proliferativo, tipo necrosante y tipo xantomatoso, y su diagnóstico diferencial se hace con otras linfadenitis necrosantes como la del lupus eritematoso sistémico, linfadenitis necrosantes reactivas, así como linfomas necrosados, aunque puede presentarse en el LES⁵⁻⁸. Patrones mixtos pueden ser encontrados, principalmente la combinación de proliferativo y necrótico. Histológicamente en los ganglios linfáticos se distinguen áreas focales de necrosis en parches, con infiltrados de histiocitos, dendrocitos plasmocitoides e inmunoblastos, mezclados con restos (detritus) celulares y ausencia característica de neutrófilos. Además, hay participación de las llamadas células reticulares intersticiales citoqueratina positivas (CIRC).

Este cuadro histológico se puede identificar alternando con áreas de hiperplasia folicular y expansión paracortical. La necrosis consiste en depósitos fibrinoides eosinófilos brillantes, que constituyen restos (*detritus*) celulares con numerosas células en apoptosis (fragmentos nucleares) rodeados por cúmulos grandes de macrófagos (histiocitos) de citoplasma claro.

En ocasiones la necrosis tisular está representada sólo por numerosas células en apoptosis (restos de células y polvo nuclear) esparcidas dentro de grandes agregados de histiocitos. Las células apoptóticas (restos celulares) son activamente fagocitadas por los histiocitos, que son células con abundante citoplasma eosinófilo y núcleo periférico comprimido, dando el aspecto de "media luna", que recuerda parcialmente a las células en "anillo de sello". En las áreas de histiocitosis también hay linfocitos pequeños T activados y células plasmáticas. La ausencia de neutrófilos y eosinófilos es una característica distintiva de esta lesión.^{1-4,9-11}

El uso de la inmunohistoquímica nos puede ayudar para hacer evidentes diferencias entre las linfadenitis necrosantes. El

CD123 puede ser de utilidad, al expresarse mayormente en la LHN, y destacar los grupos de dendrocitos plasmocitoides, los cuales proliferan en la LHN, y en los ganglios linfáticos con necrosis por otras causas están ausentes. La coexpresión de CD68 y MPO es sugerente de LHN, pero no exclusiva. Esta coexpresión puede presentarse, aunque en menor proporción, en las necrosis ganglionares por entidades como linfadenitis granulomatosa tuberculosa y linfadenitis lúpica, principalmente.^{1,12,13}

La asociación del LES y la LHN se ha señalado por tiempo como infrecuente; pero se ha visto un ligero incremento en los últimos años con lesiones en la piel. Ambas como base trastornos de autoinmunidad⁶⁻¹⁰ En el caso que reportamos existen criterios más que suficientes para plantear la asociación de ambas entidades. Si recorremos la historia de la paciente y exámenes complementarios que se realizaron existen al menos 4 de los criterios diagnósticos para el LES. Un estudio de casos señala resultados acordes con nuestra paciente donde observaron ANA, anti DNA positivos, descenso de complemento y en algún momento nefritis, más frecuente en negros y mestizos y las edades oscilaron entre 23 y 36 años. Predominaron mujeres con 96,3%.⁶

La presentación clínica de la enfermedad de Kikuchi puede ser similar a linfomas malignos, tuberculosis y lupus eritematoso sistémico. El análisis de laboratorio revela leucopenia y linfopenia sin eosinofilia o basofilia. Índice de sedimentación de eritrocitos elevado, la proteína c reactiva elevada y suero con transaminasas hepáticas y deshidrogenada láctica algo elevadas. Estos resultados comunes los señalan estudios revisados.¹¹⁻¹³

La terapia con esteroides, particularmente prednisolona hace descender enseguida la fiebre y mejora el estado general en la Enfermedad de Kikuchi, aunque algunos señalan que puede remitir espontáneamente en 2 ó 3 meses El tratamiento con inmunosupresores y con cloroquina cuando además se acompaña de lesiones cutáneas importantes de gran magnitud y se asocia con LES.⁹⁻¹³ Nuestro caso tuvo una respuesta satisfactoria hasta el momento con la Prednisolona y el Imurán o Azatioprina.

CONCLUSIONES

Aunque la enfermedad de Kikuchi es una entidad rara, nosotros debemos considerarla en el diagnóstico diferencial en mujer jóvenes con fiebre, sudoraciones nocturnas y linfadenopatías cervicales principalmente. Otros elementos clínicos pueden ser lesiones cutáneas parecidas a la rubeola, malestar general, artralgias, diarreas, ataxia, temblores y meningitis aséptica.^{4,11} El diagnóstico de certeza nos lo da el estudio histopatológico, a pesar de la orientación de exámenes de laboratorio. Otros exámenes son específicos al aparecer en un paciente donde se

plantea también la asociación de LES y cobran valor diagnóstico como en el presente reporte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hutchinson Ch B, Wang E. Kikuchi-Fujimoto Disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:289-93.
2. Vivekanandarajah A, Krishnarasa B, Hurford M, Gupta S. Kikuchi's Disease: A Rare Cause of Fever and Lymphadenopathy. *Clin Med Insights Pathol.* 2012; 5: 7-10. Published online 2012 February 26. doi: 10.4137/CPath.S8685. PMID: PMC3296495
3. Spooner BB, Rahman I, Langford N, Ferner RE Recurrent Kikuchi-Fujimoto disease. *BMJ Case Rep* 2010. doi:10.1136/bcr.11.2009.2469
4. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Kaplan M. Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol.* 2007;26:50-54.
5. Leyral C, Camou F, Perlemoine C, Caubet O, Pellegrin JL, Viallard JF. Pathogenic links between Kikuchi's disease and lupus: a report of three new cases [in French]. *Rev Med Interne.* 2005;26(8):651-5.
6. Cramer J, Schmiedel S, Alegre NG, Schafer H, Burchard GD, Merz H. Necrotizing lymphadenitis: Kikuchi-Fujimoto disease alias lupus lymphadenitis? *Lupus.* 2010;19:89-92.
7. Kim SK, Kang MS, Yoon BY, Kim DY, Cho SK, Bae SC and Her MY. Histiocytic necrotizing lymphadenitis in the context of systemic lupus erythematosus (SLE): Is histiocytic necrotizing lymphadenitis in SLE associated with skin lesions? *Lupus.* 2011;20:809-19.
8. Kampitak T. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease associated with SLE and hemophagocytic syndrome: a case report. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1073-5.
9. Santana A, Lessa B, Galvão L, Lima I, Santiago M. Review Kikuchi-Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2005;24(1):60-3.
10. Mahajan T, Merriman RC, Stone MJ. Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): report of a case with other autoimmune manifestations. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2007;20(2):149-51.
11. Mahmood A, Mir R, Salama SR, Miarrostami RM, Lapidus C, Pujol F. Kikuchi's Disease: An Unusual Presentation and a Therapeutic Challenge. *Yale J Biol Med.* 2006;79(1):27-33.
12. Pilichowska ME, Pinkus JL, Pinkus GS Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease): lesional cells exhibit an immature dendritic cell phenotype. *Am J Clin Pathol.* 2009;131(2):174-82.
13. Myeong SG, Kim Jo-Heon, Chai Lim G, Kim J. Clinicopathological review of immunohistochemically defined Kikuchi-Fujimoto disease-including some interesting cases. *Clinical Rheumatology.* 2012;31(10):1463-9

Los autores refieren no tener conflicto de intereses

Recibido: 4 de marzo del 2013

Aprobado: 20 de abril del 2013

Autor para correspondencia: Dr. Miguel Ángel Serra Valdés E-mail: maserra@infomed.sld.cu

Hospital General Docente "Enrique Cabrera". Calzada de Aldabó y Calle E. Altahabana. Municipio Boyeros. La Habana.