

# DOENÇA DE KIKUCHI E FUJIMOTO

ANTÓNIO MOREIRA, FERNANDA LOURO, MANUELA MARTINS, ANTÓNIO PAES DUARTE

Serviço de Medicina 2. Hospital de S. José. Lisboa.

## RESUMO

Apresenta-se um caso de Doença de Kikuchi e Fujimoto (DKF) revelado por rash malar, febre, artrite e adenomegalias, sugerindo Lúpus Eritematoso Sistémico (LES). A relação de DKF e LES é complexa e não está esclarecida. São escassos os casos de apresentação tipo lúpus e os achados histopatológicos podem não ser suficientes para afirmar o diagnóstico de DKF de forma categórica. A apresentação clínica, o Lúpus Band Teste com depósitos de IgM na transição derme-epiderme e a presença de anticorpo anticardiolipina reforça o parentesco entre as duas entidades e não permite excluir a evolução para LES, colocando reservas relativamente ao prognóstico.

## SUMMARY

### Kikuchi and Fujimoto's Disease

We present a case of Kikuchi and Fujimoto's disease (KFD), revealed by malar rash, fever, arthritis and lymphadenopathy, suggesting Systemic Lupus Erythematosus (SLE). The relation between KFD and SLE is not yet completely understood and remains complex. There are few cases with a lupus-like presentation and the histopathologic features may be insufficient to confirm the KFD diagnosis definitively. The clinical presentation, the IgM deposits at the dermal-epidermal transition in the Lupus Band Test, and the presence of anticardiolipin antibody emphasises the relationship between these two entities and does not exclude the possibility of evolution to SLE, which makes the prognosis doubtful.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Kikuchi e Fujimoto (DKF) ou Linfadenite Histiocítica Necrosante, foi descrita pela primeira vez em 1972. É caracterizada por adenomegalias cervicais e febre, habitualmente apresenta evolução benigna e autolimitada, simulando várias entidades clínicas.

Descreve-se uma situação clínica caracterizada por rash malar numa mulher jovem, associado a febre, artrite, vasculite e adenomegalias generalizadas, interpretada clinicamente como LES. A doente não apresentava fotossensibilidade ou envolvimento sistémico de órgãos, e a serologia imunológica não era sugestiva de LES. A biópsia ganglionar revelou DKF.

Discute-se a etiopatogenia, o diagnóstico diferencial, a terapêutica e a evolução de uma situação clínica rara que deve ser considerada perante um doente com síndrome febril e adenomegalias.

## CASO CLÍNICO

J. M. F., sexo feminino, 34 anos, raça caucasiana, casada, comerciante de frutas, natural e residente na Lourinhã, internada por síndrome febril, adenomegalias e rash malar.

Dois meses antes do internamento iniciou febre remittente de predomínio vespertino (38-39°C), sem calafrios, sudorese nocturna profusa, emagrecimento não quantificado e notou aparecimento de múltiplos nódulos cervicais. Foi medicada com antipiréticos e antibióticos não especificados, sem melhoria clínica. A situação manteve-se durante 5 a 6 semanas sem ocorrer aumento significativo dos nódulos cervicais, persistindo febre bem tolerada, que não impedia a sua actividade profissional. Duas semanas antes do internamento iniciou poliartralgias das pequenas articulações das mãos, de carácter aditivo e simétrico, com edema e rigidez matinal e, uma semana depois, surgiram lesões maculopapulares eritematosas da

face e pernas, não pruriginosas, que atribuiu a picadas de insectos. Negou outros sintomas nomeadamente anorexia, astenia, mialgias, odinofagia, icterícia, queixas respiratórias, urinárias ou alterações do trânsito intestinal. O inquérito epidemiológico, os antecedentes pessoais e familiares não forneceram dados relevantes.

O exame físico revelou: bom estado geral e de nutrição, temperatura axilar 38,5°C, normotensão e pulso rítmico de 80 p.p.m., mucosas descoradas e dermatose localizada na face, mãos e pernas com aspecto monomorfo, constituída por máculas e pápulas de forma arredondada, milimétricas, com tonalidade eritemato-violácea com predomínio nas regiões periungueais. Algumas lesões, da face e do dorso das mãos, eram confluentes e mal limitadas, apresentando pústulas centrais. Nos dedos das mãos observava-se edema com apagamento das linhas interfalângicas não havendo deformações aparentes ou atrofia muscular (*Figuras 1 e 2*). A



*Fig. 1 - Lesões maculo-papulares da face, eritemato violáceas, algumas confluentes e com pústulas centrais.*

palpação articular e a mobilização activa e passiva eram dolorosas e acompanhadas de impotência funcional, não existindo crepitação. As cadeias ganglionares cervicais, axilares e inguinais, apresentavam pequenas adenomegalias com 1 a 2 cm de diâmetro, não aderentes, de consistência elástica e ligeiramente dolorosas à palpação. No triângulo cervical posterior esquerdo destacava-se adenomegalia de 3 cm de diâmetro com as mesmas características. O restante exame objectivo não fornecia dados relevantes.



*Fig. 2 - Edema dos dedos das mãos com predomínio das máculas purpúricas nas regiões periungueais*

Os exames complementares iniciais revelaram anemia (Hg-10,5g/dl)(vr:11,7-15,5g/dl) normocrómica, normocítica, leucopénia (1.900/mm<sup>3</sup>) (vr:4.500-11.000/mm<sup>3</sup>), com inversão da fórmula leucocitária e presença de células linfomonocitóides (4%), trombocitopénia ligeira (Plt 110.000/mm<sup>3</sup>)(vr:150.000-400.000/mm<sup>3</sup>), velocidade de sedimentação elevada (63 mm1<sup>h</sup>)(3xN), AST-270 u/l(7xN), ALT-269 u/l(7xN), gamaGT-66 u/l(2xN), LDH-1337 u/l(3xN) (*quadro 1*), proteinograma normal, haptoglobina, coombs directo e indirecto negativos, proteinúria (+) e hemoglobinúria (++) ; o doseamento do anticorpo anticardiolipina (ACA) revelou aumento do IgG e IgM (IgG 39,3 - vr<23gpl/ml; IgM 33,1 - vr<11gpl/ml); o Lúpus Band Teste revelou depósitos de IgM na transição derme-epiderme; os títulos de anticorpos ANA, anti-DNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anti-Sm, ANCA "c" e "p", Waller-Rose, RA teste, pesquisa de imunocomplexos e de crioglobulinas foram negativos; o doseamento de fracções do complemento (C3 e C4) era normal. As serologias virais do Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), HSV1; HSV2, Rubéola foram IgM negativas e IgG positivas. SIDA,

#### *Quadro 1 - Evolução laboratorial*

	1º dia internam.	15º dia internam.	40º dia ambulat.
Hemogl. (gr/dl)	10.5	10.8	12.4
Leucócitos (ul)	1.900	3640	4.700
Neutrófilos (%)	44	58	67
Linfócitos (%)	51	37	28.3
Plaquetas (ul)	110.000	201.000	217.000
VS (mm)	63	54	35
AST (U/L)	270	126	25
ALT (U/L)	269	218	30
LDH (U/L)	1346	628	267

toxoplasmose, tuberculose, brucelose, hepatite viral B e C, foram também excluídas. As radiografias do tórax e das articulações não mostraram alterações. A tomografia axial computadorizada toraco-abdomino-pélvica revelou adenomegalias cervicais, axilares e inguinais bilaterais não mostrando adenomegalias noutras localizações ou organomegalias. O mielograma mostrou maturação anômala e inespecífica da serie granulocitária. A biópsia ganglionar evidenciou alteração da arquitetura ganglionar habitual com áreas de necrose contendo detritos nucleares, com ausência de polimorfonucleares neutrófilos. Na periferia das áreas de necrose identificaram-se histiócitos e linfócitos T activados. Estes achados histopatológicos permitiram o diagnóstico de DKF (Figura 3).

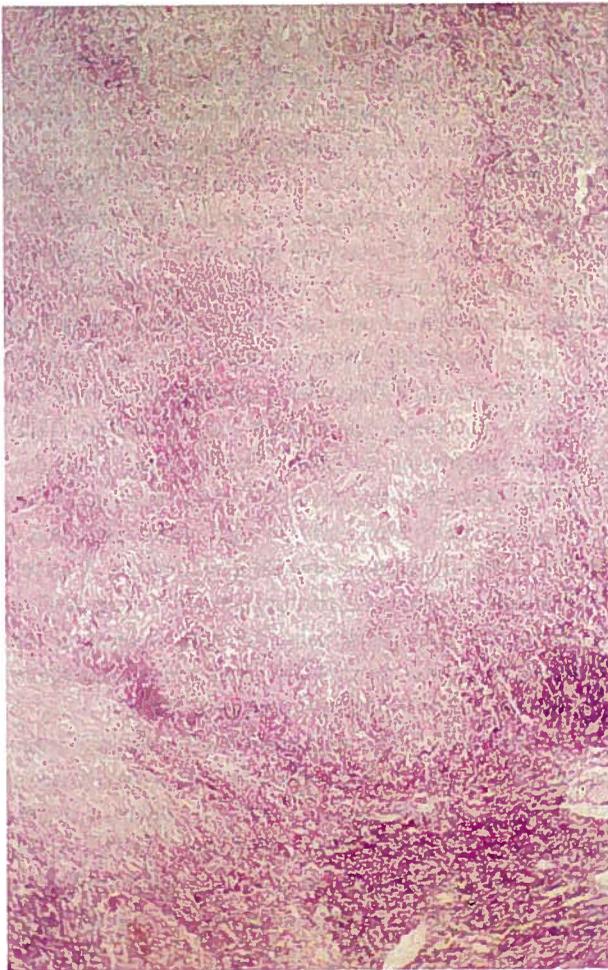


Fig. 3 - Biópsia do glânglio cervical mostrando as alterações características da doença de Kikuchi e Fujimoto. Foco de necrose sem granulócitos neutrófilos rodeado por células histiocitárias (HE 100X)

Optou-se pela atitude de expectativa e de vigilância atendendo ao diagnóstico e à remissão gradual e espontânea da sintomatologia. A apirexia ocorreu ao 8º dia de internamento, as lesões cutâneas e a poliartrite regredi-

ram ao fim de 1 mês e os gânglios não eram palpáveis um mês e meio após internamento. Analiticamente observou-se normalização dos valores (quadro I). A doente não voltou a apresentar alterações clínicas relacionáveis com a DKF, 4 anos após o seu diagnóstico.

## DISCUSSÃO

Perante uma mulher jovem com febre e adenomegalias generalizadas com dois meses de evolução, acompanhada de lesões eritematosas, poliartrite e com as alterações laboratoriais descritas, admitiram-se como diagnósticos mais prováveis LES, infecção viral (síndrome *mononucleose-like*) ou doença linfoproliferativa.

Considerou-se o LES pela elevada incidência em mulheres jovens e pela existência de rash malar, poliartrite, febre e lesões cutâneas exuberantes sugerindo vasculite. As adenomegalias podem existir em 20% dos doentes com LES. A anemia, leucopénia e VS elevada podem associar-se a LES. A presença de Lupus Band Test e ACA positivos eram igualmente compatíveis com a hipótese de LES. Contudo, a ausência de fotossensibilidade cutânea e a negatividade dos marcadores imunológicos tornaram improvável o diagnóstico de LES.

A mononucleose infecciosa ou os síndromes *mono-like* podem ter apresentação clínico-laboratorial semelhante. As adenomegalias são geralmente cervicais posteriores mas podem ser generalizadas. A neutropénia, a linfocitose absoluta e relativa, o aumento do número de monócitos e a presença de linfócitos atípicos (10 a 20%) são frequentes. No entanto, as lesões cutâneas, ocorrem tipicamente na sequência da administração de ampicilina e são tipo exantema. Existe habitualmente amigdalite exsudativa, inflamação faríngea, hepatomegalia e esplenomegalia embora nas infecções por CMV e *Toxoplasma Gondii*, a faringite e a esplenomegalia sejam raras.

A existência de adenomegalias associadas a febre, sudorese nocturna, emagrecimento e LDH elevada, impunham a exclusão de doença linfoproliferativa e conduziram à realização de biópsia ganglionar.

Os aspectos histopatológicos do gânglio linfático, em conjunto com os dados clínicos e laboratoriais, excluíram as entidades clínicas inicialmente consideradas e permitiram o diagnóstico definitivo de DKF.

## CONCLUSÃO

A DKF, é uma situação clínica rara e de curso benigno. Desde a sua descrição em 1972 no Japão, por Kikuchi e Fujimoto, tem sido crescente o número de casos diag-

nosticados. Afecta sobretudo mulheres jovens, sendo habitualmente revelada por adenomegalias cervicais, frequentemente associadas a febre<sup>1</sup>. O 1º caso europeu foi descrito na Alemanha em 1982<sup>2</sup> e em Portugal em 1991<sup>3</sup>.

A causa permanece desconhecida. A associação com agentes infecciosos é controversa mas a negatividade dos estudos serológicos e das pesquisas microbiológicas são a regra<sup>4</sup>. Têm sido descritas associações com o EBV<sup>5</sup>, CMV, *herpes simplex virus* tipo 6<sup>6</sup>, Parvovírus B19<sup>7</sup>, *Toxoplasma Gondii*<sup>8</sup> e *Yersinia*<sup>9</sup>. A 2'-5'-oligoadenilato sintetase induzida pelo alfa interferão aumenta nas infecções virais e na DKF, diminuindo quando estas regredem, o que favorece a hipótese de etiologia viral<sup>10</sup>. A etiologia autoimune tem sido sugerida pela semelhança clínico-laboratorial e histopatológica entre alguns casos de DKF e LES<sup>11,12</sup>. Ainda segundo alguns autores, a DKF poderá representar uma reacção de hipersensibilidade retardada a um antigénio de natureza não identificada<sup>1</sup>.

A doença afecta preferencialmente mulheres (80%) sendo mais frequente na faixa etária dos 20 aos 30 anos. As adenomegalias na região cervical posterior constituem a apresentação inicial mais frequente, sendo habitualmente indolores, unilaterais e associadas a febre; podem envolver outras cadeias ganglionares, serem generalizadas, ou apresentar-se como adenomegalia oculta, não excedendo geralmente os 3 cm. O rash urticariforme generalizado foi descrito em 25% dos doentes e o rash malar, por vezes em asa de borboleta, pode estar presente. Outras manifestações clínicas menos frequentes incluem astenia, emagrecimento, sudação, mialgias, artralguas, náuseas, vómitos, diarreia e hepatoesplenomegalia<sup>13-15</sup>. Das alterações laboratoriais salientam-se neutropénia (50%), associada ou não a linfocitose, podendo apresentar linfócitos atípicos e, mais raramente, trombocitopénia; a leucocitose é rara. A VS está aumentada acima dos 60mm (1ªh) em 70% dos casos. As aminotransferases e LDH podem estar elevadas. A elevação da LDH pode indicar anemia hemolítica<sup>13-15</sup>. O diagnóstico definitivo da DKF é histopatológico. A arquitectura ganglionar encontra-se destruída devido à existência de áreas de necrose, habitualmente circunscrita ao paracortex, com numerosos detritos nucleares, que determinam uma marcada reacção macrofágica, estando os granulócitos neutrófilos tipicamente ausentes. O infiltrado celular na periferia das áreas de necrose é constituído essencialmente por histiócitos, macrófagos e células T activadas<sup>1,16,17</sup>. Estes achados histopatológicos são característicos e possibilitam o diagnóstico.

A proximidade clínica e por vezes histológica e serológica com o LES faz supor que a DKF poderá constituir uma

forma autolimitada de doença autoimune e, nalguns casos, coexistir ou evoluir para LES<sup>11,12</sup>. Tal como o LES, a DKF afecta sobretudo mulheres jovens, podendo cursar com rash eritematoso malar, e apresentar ANA, anti-RNP, anti-DNA positivos e anticoagulante lúpico circulante<sup>13</sup>. Nos casos duvidosos, a regressão espontânea da sintomatologia e a ausência de anticorpo anti-DNA nativo não exclui a possibilidade de evolução para LES, justificando a vigilância regular do doente. Foi descrita a coexistência de LES e DKF num doente com infecção recente a Parvovirus B19, sugerindo que a DKF pode surgir de novo num contexto de LES, provocada por uma infecção por Parvovirus B19. Esta infecção viral pode induzir anticorpos anti-DNA e anti-linfocitários, os quais são frequentemente observados no LES e na DKF<sup>18</sup>. O exame histopatológico permite habitualmente o diagnóstico, embora a diferenciação com a adenite lúpica possa ser difícil. No lúpus observam-se geralmente polimorfonucleares no seio da necrose e a fagocitose dos detritos nucleares não é tão marcada. Os linfócitos são habitualmente de fenótipo B e predominam os plasmócitos em relação aos histiócitos. Contudo, a necrose extensa pode mascarar a hiperplasia linfoide e dificultar a imunomarcação. Os corpos hematoxilílicos, resultantes da despolimerização do DNA e típicos do LES, são por vezes difíceis de distinguir dos detritos nucleares da DKF, dificultando o diagnóstico diferencial entre as duas entidades, reforçando o parentesco nosológico entre DKF e a necrose ganglionar do LES<sup>13</sup>. Foi descrita a associação de DKF com a Doença de Still<sup>19</sup>. Nesta doença, as adenomegalias estão presentes em 60% dos casos mas o exame histopatológico é habitualmente distinto. A febre é intermitente, existindo leucocitose e envolvimento sistémico de órgãos, com poliserosite. A artrite atinge preferencialmente a coluna cervical e o exantema é evanescente, localizando-se sobretudo nas zonas de pressão.

No síndrome febril adenopático de etiologia infecciosa, salienta-se a mononucleose infecciosa e outras situações *mononucleose-like* (CMV, *Toxoplasma gondii*, Adenovirus, Rubéola, Herpes simplex 1 e 2), com as quais se pode confundir, embora os testes serológicos sejam tipicamente negativos na DKF. Foram ainda observadas associações isoladas com *Yersinia*, *Brucella*<sup>20</sup>, *Toxoplasma*<sup>20</sup>. As adenites infecciosas específicas como a tuberculose, ou as adenites com formação de microabscessos, como a doença da arranhadura do gato, a yersinose e a toxoplasmose, põem em geral menos problemas de diagnóstico diferencial, devido à existência de granulomas epitelioides e à presença de polimorfonucleares neutrófilos<sup>13</sup>.

Os linfomas são considerados no diagnóstico diferen-

cial da DKF, sobretudo no estadios iniciais da doença, quando os focos de necrose são ainda limitados e se documentam imunoblastos entre os detritos nucleares. A eventual semelhança clínica ou histopatológica com doença linfoproliferativa é contornada actualmente pela determinação imunofenotípica. A existência de uma população neoplásica monótona, que caracteriza os linfomas, não aparece na DKF. A presença de detritos nucleares entre as células blásticas deve alertar para a DKF<sup>21</sup>. Numa revisão de 30 casos, Turner et al verificaram que 40% dos casos de DKF tinham originalmente sido descritos como linfomas<sup>16</sup>. A DKF pode manifestar-se por febre associada a adenopatia oculta mediastínica<sup>22</sup> ou abdominal<sup>13</sup> dificultando o diagnóstico diferencial.

A evolução da DKF é tipicamente benigna. Os sintomas regredem habitualmente aos 3 meses, de forma espontânea, embora possam persistir ou recorrer. A resolução das adenopatias ocorre até aos 6 meses<sup>16</sup>. Há conhecimento de apenas um caso de evolução fatal<sup>23</sup> atribuída a miocardite, induzida por um excesso de citocinas produzidas pelos histiócitos. A doença não responde a antibioterapia. A terapêutica é sintomática e o naproxeno tem sido utilizado com sucesso nalguns doentes<sup>3,24</sup>. O recurso à corticoterapia é reservado às situações de sintomatologia persistente ou grave.

A raridade da DKF e a forma de apresentação deste caso, mimetizando clinicamente LES, confere-lhe particularidades, que simultaneamente não facilitam o diagnóstico e reforçam a perplexidade de compreender a gênese desta entidade clínica. A expressividade das lesões cutâneas e das restantes manifestações, sugeriram a hipótese diagnóstica de LES, admitindo-se a necessidade de início de corticoterapia, mesmo antes da confirmação serológica. A ausência de critérios de LES e a necessidade de excluir doença linfoproliferativa, levaram à realização de biópsia ganglionar excisional que permitiu o diagnóstico de DKF.

A relação de DKF com LES é complexa e não está esclarecida. Os casos de apresentação tipo Lupus, são escassos e evoluem mais frequentemente para LES<sup>13</sup>. Os achados histopatológicos podem não ser suficientes para afirmar de forma categórica o diagnóstico de DKF e excluir LES. A apresentação clínica deste caso, a presença de ACA positivo e Lúpus Band Teste com presença de IgM na transição derme-epiderme sugerem *ambiente lúpico*, e não permitem excluir a coexistência ou evolução para LES.

## BIBLIOGRAFIA

1. TREILLEUX I, D'AGAY MF, BRYON PA, BERGER F: Étude anatomo-clinique de la lymphadénite nécrasante de Kikuchi. Ann.

- Pathol. 1991; 11, 5-6: 326-333
2. PILERI S, KIKUCHI M, HELBRON D, LENNERT K: Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. Virch. Arch. Pathol. Anat. 1982; 395: 257-271
3. RABADÃO E, OLIVEIRA J, CUNHA S, CORTE-REAL R, MELIÇO-SILVESTRE A: Doença de Kikuchi também em Portugal. Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas 1991; 14: 293-296
4. HOLLINGSWORTH HC, PEIPER SC, WEISS LM, RAFFELD M, JAFFE ES: An Investigation of the viral pathogenesis of Kikuchi-Fujimoto Disease. Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 134-140
5. SUMIYOSHI Y, KIKUCHI M, MINEMATU T, OHSHIMA K, TAKESHITA M, MINAMISHIMA Y: Analysis of herpes virus genomes in Kikuchi's disease. Virchows-Arch. 1994; 424(4): 437-440.
6. SUMIYOSHI Y, KIKUCHI M, OHSHIMA K et al: Human herpes virus 6 genomes in histiocytic necrotizing lymphadenitis and other forms of lymphadenitis. Am. J. Clin. Pathol.: 1993; 99(5): 609-614.
7. MEYER O, KAHN MF, GROSSIN M et al: Parvovirus B-19 Infection can induce histiocytic necrotizing lymphadenitis (kikuchi's disease) associated with systemic lúpus erythematosus. Lúpus. 1991; 1: 37-41.
8. KIKUCHI M, YOSHIZUMI T, NAKAMURA H: Necrotizing lymphadenitis. Possible acute toxoplasmic infection. Virchows-Arch. 1977; 376: 247-253.
9. FELLER AC, LENNERT K, STEIN H, BRUNH HD, WUTHE HH: Immunohistology and etiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis: Report of 3 instructive cases. Histopathology 1983; 7: 825-829.
10. SUMIYOSHI Y, KIKUCHI M, TAKESHITA M, OHSHIMA K, MASUDA Y: Alpha-interferon in kikuchi's disease. Virchows-Arch-B-Cell-Pathol. 1991; 61(3): 201-207.
11. MEYER O, RIBARD P, BELMATOUG N et al: Trois cas de lymphadénite de Kikuchi au cours du lúpus érythémateux systémique. Ann. Med. Interne 1991; 142, 4: 259-264
12. TUMIATI B, BELELLI A, PORTIOLI I, PRANDI S: Kikuchi's disease in systemic lúpus erythematosus: an independent or dependent event? Clin Rheumatol 1991; 10: 90-93.
13. DORFMAN RF, BERRY GJ: Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. Semin Diagn Pathol 1988; 5: 329-345
14. MEYER OC: Kikuchi's disease revisited. Clinical and Experimental Rheumatology 1992; 10: 1-2
15. FRESARD A, LANTHIER K, LUCHT F, BALIQUE JG, DUMOLLARD JM, BOUCHERON S: Adénopathies axillaires révélatrices d'une maladie de Kikuchi. La Presse Médicale 1991; 20, 19: 915
16. TURNER RR, MARTIN J, DORFMAN RF: Necrotizing lymphadenitis: a study of 30 cases. Am-J-Surg-Pathol. 1983; 7: 115-123.
17. 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-Histopathol. 1992; 420(3): 275-279.
18. SOLININKA CA, ANDERSON MJ, LASKIN CA: Anti-DNA and antilymphocyte antibodies during acute infection with human parvovirus B19. J-Rheumatol. 1989; 16: 777-781.
19. LYBERATOS C: Two more cases of Still's disease and kikuchi's. J.Rheumatol. 1990; 17: 568-569.
20. RODRIGUEZ MJ, MARTIN MV, BAEZ JM, GIL JL: Kikuchi-Fujimoto necrotizing lymphadenitis associated with brucellosis. Sangre-Barc. 1992 Jun; 37(3): 201-204.
21. CHAMULAK GA, BRYNES RK, NATHWANI BN: Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. Am-J-Surg-Pathol. 1990 Jun; 14(6): 514-523.
22. PEARL D, STRAUCHEN JA: Kikuchi's disease as a cause of fever of unknown origin. The New England Journal of Medicine 1989; 320: 1147-1148
23. CHAN JC, WONG KC, CHI-SING NG: A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Cancer 1989; 63: 1856-1861
24. CHANG JC, GROSS HM: Utility of Naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. Am J Med. 1984; 76: 597-603.