

DOENÇA DE KIKUCHI

Uma Causa Rara de Febre, Linfadenopatias e Poliartrite

M. F. MORAES, J. PIMENTA DA GRAÇA, C. ARAÚJO, A. ALVES DE MATOS,
M. J. FORJAZ DE LACERDA, P. ABECASIS

Serviço de Medicina II, Hospital Egas Moniz. Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

Os autores descrevem um caso clínico de Doença de Kikuchi numa doente de raça branca de 29 anos, com febre, poliartrite, adenopatias, anemia, leucopenia com linfocitose relativa, alterações da função hepática e imuno-complexos circulantes. Efectua-se uma revisão da literatura, com ênfase nas mais recentes considerações sobre a etiologia, curso clínico e patogénese desta doença.

SUMMARY

Kikuchi's Disease

This is a case report of a 29 year old white female patient with Kikuchi's disease, presenting fever, polyarthritis, lymph gland enlargement, anemia, leucopenia with a relative lymphocytosis, altered liver function tests and circulating immune-complexes. A literature review is made with emphasis on the etiology, clinical course and pathogenesis of this illness.

INTRODUÇÃO

A Doença de Kikuchi (linfadenite necrosante histiocitária) é uma linfadenite reactiva e benigna, de etiologia desconhecida, descrita pela primeira vez no Japão em 1972^{1,2}. A maioria dos doentes afectados é de origem asiática mas também estão descritos casos nos Estados Unidos da América e Europa^{3,4}. Existe apenas 1 caso publicado em Portugal⁵. Dado o carácter benigno desta afecção, que pode ser confundida com outras situações, nomeadamente com doenças linfoproliferativas⁶, é necessário estar alerta para evitar erros de diagnóstico que podem levar à instituição de terapêuticas desnecessárias ou nocivas. O diagnóstico diferencial faz-se também com lupus eritematoso sistémico (LES), infecções granulomatosas (bacterianas e fúngicas), infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e reacções alérgicas⁷.

Os autores descrevem um caso clínico de Doença de Kikuchi e fazem uma revisão da literatura, com ênfase nas mais recentes considerações sobre a etiologia, curso clínico e patogénese.

CASO CLÍNICO

No mês de Maio de 1993, foi internada no Serviço de Medicina II do Hospital de Egas Moniz, para esclareci-

mento de síndrome febril prolongado e poliartralgias, uma doente de 29 anos, sexo feminino, raça branca, natural de Elvas e empregada de escritório.

Encontrava-se em bom estado de saúde até que, nove semanas antes adoeceu com odinofagia e foi-lhe diagnosticada amigdalite. Duas semanas depois iniciou febre, poliartralgias, mialgias e astenia. A febre era intermitente, vespertina, com temperatura de 39° C, precedida de calafrios e acompanhada de suores nocturnos. Apresentava dor, tumefacção e rigidez matinal (superior a 60 minutos) dos punhos, tibio-társicas, metacarpo-falângicas (MCP) e inter-falângicas proximais (IFP) simétricas e com incapacidade funcional. Fora medicada em ambulatório sucessivamente com piroxicam, cotrimoxazol e eritromicina sem qualquer melhoria. Tinha anorexia e perdera 10 Kg de peso desde o início da doença.

Negava úlceras orais, exantemas, fotossensibilidade cutânea, alopecia ou sintomas de disfunção dos aparelhos respiratório, cardio-vascular, gastrointestinal, genito-urinário ou neurológico. Não havia história de uso de drogas intravenosas, produtos derivados de sangue, promiscuidade sexual, contacto com doentes infecciosos ou viagens para o exterior do País; referia contacto com cães e consumia queijo fresco.

Havia história de amigdalites de repetição, fumava 10 cigarros por dia, não ingeria bebidas alcoólicas e tomava

anticoncepcionais orais. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

O exame físico revelou bom estado geral, TA- 120 / 70 mm Hg, pulso 90 / min, rítmico e temperatura axilar de 38° C. Havia palidez da pele e mucosas e conglomerados de adenopatias (1,5 X 3 cm) nas regiões cervical esquerda e supraclavicular direita, dolorosas, de consistência elástica e móveis sobre os planos superficiais e profundos. Não tinha outras adenopatias. Não havia alterações do aparelho cardiovascular ou respiratório e não se observava hepatoesplenomegalia. Tinha sinais inflamatórios dos punhos e das articulações MCP, IFP e tibio-társicas. O teste de Mantoux com 10 unidades de tuberculina PPD foi positivo (12 mm).

Os exames laboratoriais revelaram anemia (Hb 9,1 g / dl, Htc 29,6 %, VGM 87 fl), leucopenia (leuc $2,8 \times 10^9$ /L com neutrófilos 48,5 %, linfócitos 40,2 %, monócitos 8,3 %, eosinófilos 2,4 % e basófilos 0,6 %), plaquetas 229×10^{12} /L, velocidade de sedimentação 85 mm, proteína C reactiva 26,3 mg /L, AST 49 U /L (1,2X N), ALT 46 U /L (N), γ -GT 230 U /L (3X N) e fosfatase alcalina 144 U /L (N).

Não se identificaram agentes patogénicos em 6 hemoculturas, urocultura ou coprocultura. A pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes foi negativa. A electroforese de proteínas e o doseamento de imunoglobulinas séricas foram normais. As pesquisas de imuno-complexos circulantes (nefelometria) revelaram um nível elevado (5,3 μ g/ml) e a de factor reumatoide era negativa. O título de anti-estreptolisina O foi normal. Os títulos de anticorpos anti-nucleares e do sistema ENA (SSA, SSB, Sm e RNP) eram negativos. O VDRL era não reactivo e o TPHA negativo. Os títulos de anticorpos anti-brucella e anti-ricetsioses (*Rickettsia conorii*, *R. typhi*) e as reacções de Widal e de Weil-Felix foram negativas.

A reacção de Paul-Bunnell e os títulos de anticorpos IgM e IgG para Citomegalovirus (CMV), Toxoplasma, Vírus da Hepatite B, C e Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) 1 e 2 foram negativos.

O mielograma revelou medula normal e a pesquisa de *Leishmania* e exame cultural para *Mycobacterium tuberculosis* em BACTEC e Lowenstein foram negativas.

O electrocardiograma e as radiografias do tórax, punhos, mãos, tibio-társicas, crânio e seios peri-nasais nada revelaram. A ecografia pélvica e o ecocardiograma transtorácico eram normais. A tomografia axial computadorizada toraco-abdominal apenas revelou discreta hepatomegalia homogênea, sem esplenomegalia, adenopatias mediastínicas ou retroperitoneais.

O exame histológico de biópsia de gânglio cervical esquerdo, realizada durante a segunda semana de internamento, revelou apagamento da estrutura habitual pela existência de zonas confluentes de necrose fibrinóide e com numerosos detritos celulares (Fig. 1). Em redor destas zonas, mal delimitadas, não existia qualquer reacção granulomatosa nem infiltrado granulocitário (Fig. 2). Observaram-se, por vezes macrófagos de citoplasma claro com detritos celulares. Não se observaram corpos hematoxilínófilos nem lesões de vasculite. A coloração de Ziehl-Nielsen não revelou bacilos álcool-ácido resis-



Fig 1 – Linfadenite de Kikuchi. Focos confluentes de necrose com detritos (H.e. X 100)

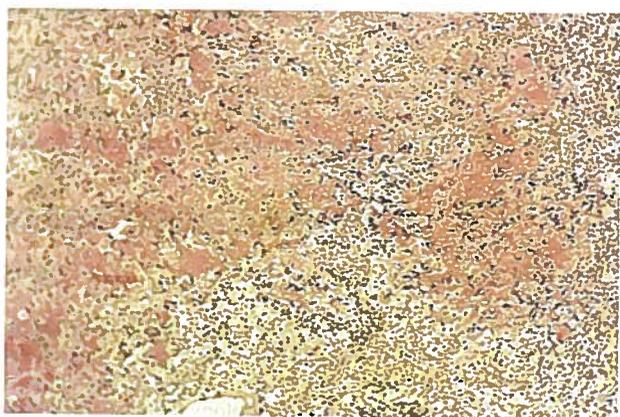


Fig 2 – Pormenor da figura anterior pondo em evidência a ausência de reacção granulomatosa e infiltrado granulocitário em redor das zonas de necrose (H.e. X 200)

tentes. No estudo imunocitoquímico foram utilizados os seguintes anticorpos monoclonais (DAKO): CD3 para células T, CD20 (L26) e cadeias leves κ e λ para células B, MAC 387 para macrófagos, CMV e EBV. Demonstrou-se a existência de uma população linfóide mista com células B positivas para ambas as cadeias leves κ e λ , células T e numerosos macrófagos. Todas as células eram negativas para CMV e EBV.

Em face destes aspectos, e depois de excluída do ponto de vista clinico-laboratorial a possibilidade de se tratar de lupus eritematoso sistémico, foi feito o diagnóstico de linfadenite necrosante histiocitária de Kikuchi.

Foi medicada com naproxen, 500 mg de 12 em 12 horas, com resolução da febre e dos sinais de sinovite.

O seguimento em ambulatório demonstrou progressiva normalização de todos os parâmetros laboratoriais anormais e ao fim de um mês não tinha adenopatias ou sinais de sinovite, embora mantivesse ligeira astenia e poliartralgias fugazes. Tinha recuperado o peso perdido. Nove meses depois a doente encontrava-se assintomática, tinha um exame objectivo normal e não havia quaisquer alterações laboratoriais.

DISCUSSÃO

A Doença de Kikuchi que se traduz histologicamente por uma linfadenite necrosante histiocitária, é uma doença rara, recentemente reconhecida e que ocorre mais frequentemente em mulheres jovens de origem asiática, manifestando-se com febre e adenopatias cervicais. A causa é desconhecida, mas a evolução é benigna e autolimitada em quase todos os casos conhecidos, tendo uma duração média de 3 meses.

Os achados histológicos, apesar de não serem específicos, são a pedra fundamental do diagnóstico. São caracterizados principalmente por zonas de necrose fibrinóide, muitas vezes com marcada cariorrexis, rodeadas por histiocitos e imunoblastos, sem granulomas ou células polimorfonucleadas⁸.

Foi identificada independentemente por Kikuchi e Fujimoto em 1972, inicialmente no Japão, mas cedo se revelou existir uma distribuição mundial. Até 1989 tinham sido descritos 1080 dos quais 80 % no Japão e cerca de 52 casos na Europa⁴. Em 1991 foi descrito um caso em Portugal e mais dois foram objecto de comunicações em Congresso de Medicina Interna^{9,10}.

A maior parte dos casos têm sido descritos por anatomopatologistas em estudos retrospectivos, facto que não é estranho, dado que o diagnóstico é sugerido pela histopatologia. A maioria dos casos diagnosticados são em jovens do sexo feminino sendo a idade média de 27 anos. O maior número de casos, mesmo no Ocidente, ocorre em asiáticos^{11, 13}. A nossa doente era de raça branca não se lhe conhecendo antecedentes asiáticos. Não há evidência de contágio ou agregação de casos. A maioria das vezes a doença apresenta-se com adenopatias cervicais, assimétricas (85 %), mais frequentemente dolorosas, e só posteriormente febre (39 %) e poliartalgias. Nesta doente as manifestações da doença surgiram por ordem inversa, tendo-se apresentado como síndrome febril indeterminado (SFI), o que tem sido descrito algumas vezes¹²⁻¹⁵. A Doença de Kikuchi deve ser considerada em toda a mulher jovem durante a investigação de um SFI associado a adenopatias e particularmente se houver manutenção do estado geral.

Menos bem conhecida é a associação com poliartrite simétrica, pouco descrita na literatura¹⁶. A sintomatologia associada é inespecífica e constituída por anorexia, astenia, perda de peso e suores nocturnos. Não há, em regra, alteração do estado geral, podendo estar presente hepatomegalia (10%) e esplenomegalia (14%)⁸. A velocidade de sedimentação é elevada, por vezes atingindo valores muito altos¹³, há quase sempre leucopenia, linfocitose relativa e anormalidades inespecíficas da função hepática e da electroforese das proteínas séricas. Nunca foram detectados autoanticorpos e as serologias para o EBV, Herpesvirus 6, Parvovirus B19, Yersinia enterocolitica, Toxoplasma e VIH têm sido ocasionalmente positivas.

Na nossa doente foram detectados imunocomplexos circulantes (5 X N), facto não previamente descrito. Dado que não foram detectados quaisquer antigénios ou anticorpos, é difícil dar uma explicação para este caso, embora se suspeite que a doença possa ter uma base imunológica¹⁷.

Como o quadro clínico é inespecífico, o diagnóstico depende da análise histológica ganglionar, com cuidadosa atenção para as características da arquitectura do gânglio e sua composição citológica^{16,18}. A arquitectura é, em geral, bem preservada, com muitos restos necróticos (cariorrexis) rodeados por infiltrados celulares compostos por células histiocitárias, linfócitos T activados, imunoblastos e macrófagos e, caracteristicamente, não há granulomas, polimorfonucleares, bacilos ácido-alcool resistentes ou evidência de infecção por EBV, CMV ou de qualquer outro agente patogénico.

Do ponto de vista anatomo-clínico, o diagnóstico diferencial faz-se principalmente com LES, linfomas, tuberculose, mononucleose infecciosa, toxoplasmose e citomegalovirose¹⁶. O principal problema é a distinção com linfoma, o que tem levado a um diagnóstico errado em 40 % dos casos, com a consequente atitude terapêutica e impacto psicológico negativos^{19,20}. Em geral, e tendo em atenção as características histológicas e imunofenotípicas, essa distinção é possível na maioria dos casos.

Também no LES, e em termos puramente histológicos, a distinção pode ser muito difícil, o que aconteceu nesta doente. É fundamental uma estreita correlação clínico-patológica e foi ela que permitiu fazer o diagnóstico, uma vez que os dados clínicos, a sua evolução e a ausência de autoanticorpos permitiu excluir linfadenite lúpica e fazer o diagnóstico de Doença de Kikuchi. Tem-se especulado sobre a relação entre estas duas doenças, dado o facto de existirem doentes com LES com histologia típica de Doença de Kikuchi⁸ e de doentes com esta patologia que evoluem para LES^{21,22}. Também a ausência de qualquer evidência de agente patogénico identificável, eosinófilos no gânglio ou eosinofilia periférica permitiu excluir, respectivamente qualquer doença infecciosa ou reacção de hipersensibilidade a fármacos.

A etiologia desta doença é desconhecida, mas suspeita-se que haja uma causa viral, sugerida pelo quadro clínico, presença de linfadenite reactiva e a evolução benigna é autolimitada. Alguns casos têm sido descritos em associação com Parvovirus B19, Herpesvirus tipo 6 e EBV, mas outros autores têm demonstrado que não têm qualquer papel etiológico^{23,24}. O grande número de linfócitos CD4 e posterior aparecimento de CD8 e histiocitos, sem neutrófilos no gânglio, apontam para uma reacção de hipersensibilidade do tipo retardado, reflectindo uma reacção hiperimune induzida por linfócitos T sensibilizados por estímulos antigénicos, ainda actualmente desconhecidos. A presença de imunocomplexos circulantes presentes no nosso caso, sugere uma patogénese imunológica.

A doença não responde à terapêutica antibiótica. Tal como tem sido descrito noutros casos²⁵, verificou-se resolução dos sintomas e sinais físicos com naproxen. Tem sido proposta terapêutica com prednisona (0,5 a 1 mg/Kg/dia) para os casos intensamente sintomáticos e com envolvimento visceral ou que não respondem ao naproxen, mas na maioria das situações não é necessária qualquer terapêutica, embora esteja descrito um caso mortal com complicações cardíacas²⁶. Dado que a doença é rara no Ocidente, torna-se necessário evitar a confusão diagnóstica com outras doenças menos benignas, que

possa levar a tratamentos errados e potencialmente perigosos, como por exemplo tuberculostáticos, outros anti-bióticos, ou mesmo citostáticos^{15,17,19,20,23,27}.

BIBLIOGRAFIA

1. KIKUCHI M: Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis (em japonês). *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1979; 35: 379-380
2. FUJIMOTO Y, KOZIMA Y, YAMAGUCHI K: Cervical subacute necrotizing lymphadenitis (em japonês). A new clinicopathological entity. *Naika* 1972; 20: 920-927
3. GARCIA C, GIRDHAR-GOPAL H, DORFMAN D: Kikuchi-Fujimoto disease of the neck. Update. *Ann Otol Rhinol. Laryngol* 1993; 102 (1 Pt 1): 11-5
4. PREE C, PELTE M, DELACRETAZ F, AAPRO M, PUGIN P, MIESCHER P: Histiocytic necrotizing lymphadenitis or Kikuchi's disease. Anatomico-clinical study of 4 cases. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1990; 32: 241-947
5. RABADÃO E, OLIVEIRA J, CUNHA S, CORTE-REAL R, MELIÇO-SILVESTRE A: Kikuchi's disease associated with Epstein-Barr virus infection. *J Infect* 1992; 25(1): 109-10
6. CHAMULAK G, BRYNES R, NATHWANI, B: Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(6): 514-93
7. Kikuchi-Fujimoto Lymphadenopathy. *Lymph Node Pathology*, Second Edition, Harry L. Joachim. J B Lippincott Company, Philadelphia 1994.
8. DORFMAN R, BERRY G: Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on diferencial diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 329-45
9. BAPTISTA A, REIS E, FREIRE E, BAPTISTA P, PAIVA A, ROCHA N, MEIRELES A: Doença de Kikuchi - Um Caso Clínico. *Jornadas de Medicina Interna da Zona Sul - Comunicação* 1993
10. PAULO C, COSTA A, GRENHO F, CAMPOS L, MOURA M, NUNES J, LUIS A: Doença de Kikuchi, A Propósito de um Caso Clínico. *Jornadas de Medicina Interna da Zona Sul - Comunicação* 1993
11. GLEESON M, SODIOLAK M, BARBATHIS C, SALAMA N: Kikuchi's disease, a new cause of cervical lymphadenopathy. *J Laryngol Oto* 1985; 99: 935-939
12. KAPADIA V, ROBINSON B, ANGUS H: Kikuchi's disease presenting as fever of unknown origin. *Lancet* 1989; 1519-20
13. BOWNESS P, DULOIT S: Kikuchi's disease as a cause of fever and cervical lymphadenopathy. *J Infect* 1988; 16: 310-311
14. BAILEY E, KLEIN N, CUNHA B: Kikuchi's disease with liver dysfunction presenting as fever of unknown origin. *Lancet* 1989; 986
15. PEARL D, STRAUCHEN J: Kikuchi's disease as a cause of fever of unknown origin. *N Engl J Med* 1989; 320: 1147-48
16. TSANG W, CHAN J, NG C: Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(3): 19-31
17. IMAMURA M, UENO H, MATSUURA A et al: An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol* 1982; 107: 292-299.0
18. KUNG I, NG W, YUEN R, CHAN J: Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Diagnosis by fine needle aspiration. *Acta-Cytol*, 1990; 34(3): 323-8
19. TURNER R, MARTIN J, DORFMAN R: Necrotizing lymphadenitis, a study of 30 cases. *Am Journ Surg Pathol* 1983; 7: 115- 123
20. SHIRAKUSA T, EIMOTO T, KIKUCHI M : Histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Posgrad Med J* 1988; 64: 107-109
21. LITUIN M, KIRKHAM B, HENDERSON D, MILAZZO S: Histiocytic necrotizing lymphadenitis in systemic lupus erithematosus. *Ann Rheu. Dis* 1992; 51 (6): 805-7
22. TUMIATI B, BELLELLL A, POLTIOLI I, PRANDI S: Kikuchi's disease in systemic lupus erithematosus: an independent or dependent event?. *Clin Rheumatol* 1991; 10(1): 90-3
23. HOFFMANN A, KIRN E, KUERTEN A, SANDER C, KRUEGER G, ABLASHI D: Active human herpesvirus-6 infection associated with Kikuchi-Fujimoto disease and systemic lupus erithematosus. *In Vivo*, 1991; 5(3): 265-9
24. HOLLINGSWORTH H, PEIPER S, WEISS L, RAFFELD M, JAFFE E: An investigation of the viral pathogenesis of Kikuchi-Fujimoto disease. Lack of evidence for EpsteinBar- virus or human herpesvirus type 6 as the causative agents. *Arch Path Lab Med* 1994; 118(9):134-40
25. SMITH K, BECKER G, BUSMANIS I: Recurrent Kikuchi's disease. *Lancet* 1999; 340: 124
26. CHAN J, WONG K, NG C: A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer*, 1989; 63: 1856-1862
27. NIEMAN R: Diagnosis Of Kikuchi disease (letter). *Lancet* 1990; 335: 295