



Doença de Kikuchi

Catarina Luis¹, Ana Maia Pita¹, Maria João Brito¹, Lourdes Cuesta², Alexandra Dias¹, Maria do Céu Machado¹

1 - Departamento de Pediatria, Hospital Fernando Fonseca

2 - Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Fernando Fonseca

Resumo

A doença de Kikuchi-Fujimoto é uma doença rara, autolimitada e de origem desconhecida. O quadro clínico manifesta-se mais frequentemente por adenomegalias cervicais, febre e astenia mas a apresentação pode ser variável. Descrevem-se dois casos desta entidade em adolescentes de 14 e 12 anos, do sexo feminino, cujas apresentações clínicas foram distintas. Ambas apresentavam anemia normocítica, leucopenia e elevação da velocidade de sedimentação. O estudo da autoimunidade revelou anticorpos positivos e os achados histológicos da biópsia ganglionar conduziram ao diagnóstico de doença de Kikuchi-Fujimoto.

A doença de Kikuchi-Fujimoto deve ser considerada no diagnóstico diferencial de febre e adenomegalias de etiologia desconhecida. A possível associação com lupus eritematoso sistémico torna necessário o seguimento acompanhamento e vigilância destas doentes a longo prazo.

Palavras-Chave: Doença de Kikuchi-Fujimoto, linfadenite necrosante, febre prolongada, criança

Acta Pediatr Port 2008;39(6):240-2

Kikuchi Disease

Abstract

Kikuchi's disease is rare, self-limiting and of unknown cause. Its most common presentation is cervical lymphadenopathy, fever and lethargy, but the clinical picture is quite variable. We describe two cases of this disease in two female adolescents with 14 and 12 years-old, which presented differently. Both had normocytic anemia, leukopenia and raised erythrocyte sedimentation rate. In both the immunity screen showed positive auto-antibodies and the changes found in the lymph node biopsy led to the diagnosis of Kikuchi's disease.

Kikuchi's disease must be considered on the differential diagnosis of fever and lymphadenopathy of unknown cause. The possible association with Systemic Lupus Erythematosus determines the need for a long-term follow-up of these patients.

Key-Words: Kikuchi-Fujimoto, necrotizing lymphadenitis, prolonged fever, children

Acta Pediatr Port 2008;39(6):240-2

Introdução

A doença de Kikuchi-Fujimoto ou linfadenite necrosante histiocítica é uma entidade rara, benigna e autolimitada. Foi descrita pela primeira vez no Japão, em 1972, por Kikuchi¹ e Fujimoto *et al*² e, em 1980, foi definida como entidade clínica. O primeiro caso europeu foi publicado em 1982³ e o número de casos tem vindo a aumentar em todo o mundo. A doença afecta predominantemente mulheres jovens, sendo rara na idade pediátrica.⁴⁻⁶ Manifesta-se por adenomegalias mais frequentemente localizadas na região cervical, mas podem estar afectadas todas as cadeias ganglionares. Em alguns casos pode associar-se febre e, mais raramente, artralguas, hepatoesplenomegália e exantema cutâneo.⁴⁻¹⁰

O diagnóstico é baseado em achados histológicos típicos de linfadenite necrosante: distorção e perda da arquitectura ganglionar, necrose e extensa cariorrexia cortical e paracortical e infiltrado inflamatório constituído por histiocitos com ausência de neutrófilos e plasmócitos.⁴⁻¹⁰

Caso clínico 1: Adolescente de 14 anos, sexo feminino, origem africana (Angola), sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes. Internada por febre de 38-39°C, com 4 semanas de evolução, sem calafrio, de predomínio vespertino e emagrecimento de 5 Kg. Palpavam-se múltiplas adenomegalias nas regiões cervical, supraclavicular, axilar e inguinal, bilaterais, dolorosas, de consistência mole, não aderentes aos planos profundos.

Apresentava hemoglobina (Hb) 10,5g/dl, hematócrito 31,5%, VGM 76,6fl, leucócitos 2440/ μ l, 1100/ μ l neutrófilos e plaquetas 173000/ μ l, velocidade de sedimentação (VS) 130mm e Proteína C-reativa (PCR) 2,61mg/dl. A ecografia cervical revelou múltiplas adenomegalias, sem sinais sugestivos de necrose, e a ecografia abdominal mostrou uma adenomegália

Recebido: 16.10.2006

Aceite: 23.07.2008

Correspondência:

Catarina Luis
Departamento de Pediatria do Hospital Fernando Fonseca
IC 19
2700 Amadora
Telefone: 214348299
ped@hospital-as.pt

no hilo hepático com 2,18 mm. A tomografia axial computadorizada (TC) toracoabdominal não revelou outras alterações.

A pesquisa de plasmódio, serologias para *Bartonella henselae* e *Bartonella quintana*, *Ehrlichia*, *Toxoplasma gondii*, vírus *Epstein-Barr*, citomegalovírus e vírus da imunodeficiência humana (HIV) 1 e 2 foram negativas. A intradermo-reacção de Mantoux e a pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* no suco gástrico foram também negativas, tal como as hemoculturas, incluindo *Brucella*, coproculturas e mieloculturas, com pesquisa de *Leishmania*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bartonella* e *Polymerase chain reaction* (PCR) para micobactérias atípicas. O mielograma e a biópsia óssea foram normais.

O estudo da autoimunidade mostrou anticorpo antinuclear positivo (1/160), com padrão nucleolar e anticorpo anti-Sm positivo. Pesquisa de factor reumatóide, anticorpos anti-ADN nativo, ANCA e anticorpos anti-SSA, anti-SSB e anti-RNP negativa. O estudo do complemento e imunoglobulinas foram normais.

Na 5ª semana de doença iniciou terapêutica empírica com ceftriaxona e doxicilina (14 dias), e realizou biópsia ganglionar. O exame histológico revelou um gânglio com apagamento da arquitectura ganglionar, necrose e extensa cariorrexis, com áreas onde se visualizavam numerosas células histiocitárias à periferia, detritos nucleares no citoplasma, linfócitos tipo B e T e ausência de neutrófilos. Estes achados foram compatíveis com doença de Kikuchi (Figura 1). Quatro dias após a biópsia ficou apirética, com melhoria gradual do estado geral, recuperação do peso e normalização das alterações analíticas.

Após 26 meses permanece em acompanhamento ambulatorio, assintomática mas com autoanticorpos positivos.

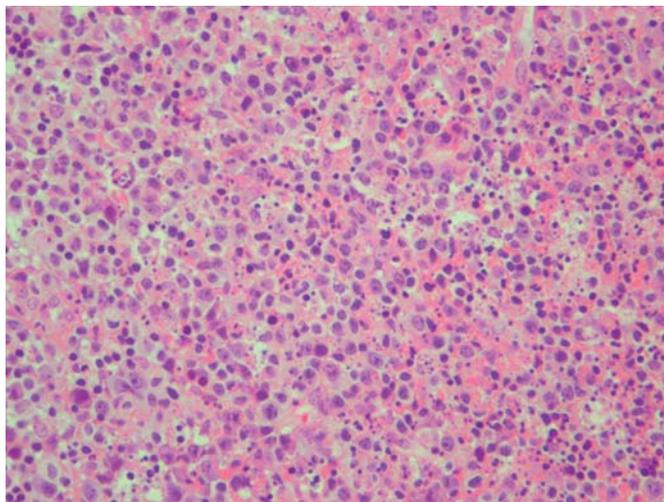


Figura 1 – 1º caso – Imagem histopatológica do gânglio cervical (hemotoxilina-eosina, 40x). Observa-se apagamento da arquitectura ganglionar com necrose e extensa cariorrexis, com áreas na periferia com abundantes células histiocitárias, detritos nucleares no plasma e linfócitos tipo B e T

Caso Clínico 2: Adolescente de 12 anos, sexo feminino, origem africana (Guiné-Bissau), sem antecedentes pessoais e familiares relevantes, com adenomegalias cervicais com aumento progressivo ao longo de 3 semanas. Tinha sido previamente medicada com penicilina G benzatínica e ciprofloxacina, sem melhoria. Palpavam-se adenomegalias cervi-

cais bilaterais a maior submentoniana, com 4 cm de maior diâmetro, de consistência firme, aderente aos planos profundos, dolorosa com sinais inflamatórios e adenomegalias nas regiões axilar, epitroclear e inguinal, de pequenas dimensões, inferiores a 2 cm, indolores, sem sinais inflamatórios. O restante exame objectivo era normal. Foi medicada com flucloroxacilina e clindamicina por suspeita de adenite bacteriana, sem melhoria. Na terceira semana de doença inicia febre de 39°C, sem padrão característico, que manteve durante 17 dias e exantema macular, confluyente, pruriginoso, localizado ao tronco e membros, com períodos de exacerbação, que remitiu espontaneamente após oito dias.

Hemoglobina 13 mg/dl, leucócitos 2600/ μ l, neutrófilos 700/ μ l, plaquetas 160000/ μ l, PCR 0,2 mg/dl, VS 82 mm/h, AST 250 UI/l, ALT 521 UI/l, LDH 527 UI/l e β 2 microglobulina 3,61 mg/dl. Título de antiestreptolisina O (TASO) de 780 unidades de Todd. A TC cervical revelou adenomegalias com áreas sugestivas de necrose e a TC abdominal não mostrou alterações. As serologias para vírus *Epstein-Barr*, citomegalovírus e *Toxoplasma gondii* IgM negativa e IgG positiva e para *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, VIH 1 e 2, vírus da hepatite B e hepatite C foram negativas. A Radiografia de tórax normal e intradermo-reacção de *Mantoux* foram também negativas.

O estudo da auto-imunidade revelou anticorpo antinuclear positivo com padrão mosqueado (título de 1/320). Os anticorpos anti-DNA, anti-Ro, anti-Sm, anti-RNP e factor reumatóide foram negativos. O doseamento das fracções do complemento foi normal.

A biópsia do gânglio sub-mentoniano, efectuada na 5ª semana de doença, revelou extenso infiltrado composto por pequenos linfócitos B, áreas necróticas e escassa cariorrexis, colocando-se a hipótese de doença de Hodgkin. A coloração para mieloperoxidase veio a excluir esta hipótese e confirmou o diagnóstico de doença de Kikuchi. (Figura 2). Na sexta semana de doença ficou apirética e verificou-se regressão das adenomegalias.

Após 22 meses de acompanhamento, permanece assintomática, mas mantém autoanticorpos positivos.

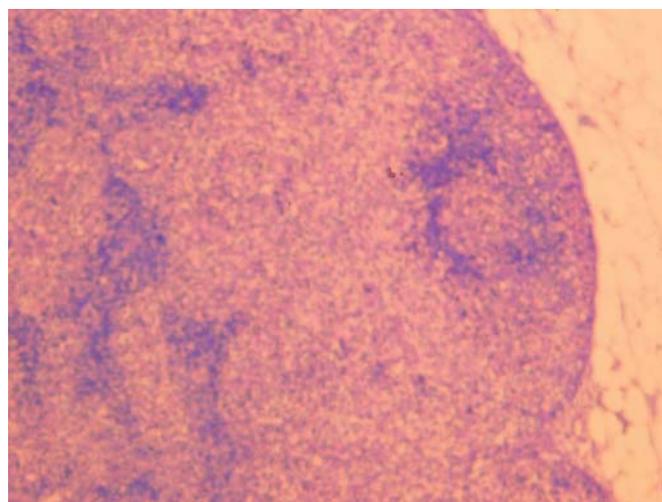


Figura 2 – 2º caso – Imagem histopatológica do gânglio cervical (Giemsa, 10x). Observa-se extensa necrose, alternando com áreas de gânglio preservado

Discussão

A doença de Kikuchi é uma entidade pouco frequente. Afecta predominantemente o sexo feminino e adultos jovens (3ª década de vida). Apesar de rara abaixo dos 10 anos, foi descrita numa criança com 19 meses^{3,5}. A maioria dos casos foi descrito no sudoeste asiático e na literatura há poucos casos descritos na raça negra.

Vários estudos sugerem associação com patologias infecciosas e/ou processos auto-imunes. A sobreposição de patologias infecciosas e auto-imunes faz suspeitar que, em doentes geneticamente predispostos, vários factores possam desencadear uma reacção de hiperestimulação do sistema imunitário⁶.

A apresentação clínica é variável. A linfadenopatia cervical é a manifestação mais frequente (55-97%), podendo afectar todas as cadeias ganglionares; associa-se a febre em 30 a 50% dos casos^{3,5,7}.

O primeiro caso manifestou-se como síndrome febril arrasado e adenomegalias generalizadas numa fase posterior, enquanto que o segundo caso evoluiu de forma típica inicialmente com adenomegalias cervicais, a que se associou febre e alterações cutâneas numa fase mais tardia.

A leucopénia presente em 27 a 58%, é um dos achados classicamente descritos, por vezes associada a neutropénia. A PCR e VS estão elevadas em 72% dos doentes^{4,5}. Pode haver anemia normocítica e normocrómica ligeira e disfunção hepática moderada^{3,4}.

O diagnóstico diferencial inclui várias patologias, uma vez que as adenopatias cervicais são uma situação frequente em pediatria. Habitualmente resultam de uma hiperplasia linfóide reactiva a infecções virais ou bacterianas do aparelho respiratório superior. No entanto, podem indiciar doenças auto-imunes ou tumorais.

A biópsia ganglionar é fundamental para o diagnóstico. Os achados histopatológicos são típicos, com perda da arquitectura ganglionar, áreas irregulares de necrose eosinofílica cortical e paracortical, com abundante cariorrexis, sendo o grau de necrose variável. A imunofenotipagem é útil nos casos duvidosos³⁻⁵.

Não existe terapêutica específica. A doença geralmente é auto-limitada, com duração de 1 a 4 semanas^{4,5,8}. A associação entre apirexia e remoção do gânglio sugere que a biópsia ganglionar pode ter também um papel importante na terapêutica⁷. Embora a evolução habitualmente seja benigna estão descritos casos fatais, com envolvimento multisistémico⁵. Em alguns doentes tem sido descrita a associação com lupus eritematoso sistémico (LES), havendo autores que consideram a doença de Kikuchi uma forma frustrada de lúpus¹⁰. Por este motivo, a vigilância a longo prazo é essencial.

Referências

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Acta Haematol Jpn* 1972; 35:379-80
2. Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathological entity. *Naika* 1972; 20:920-7
3. Bosch X, Guialbert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease. *Am J Clin Pathol* 2004; 122:141-52
4. Lin H, Su C, Huang S. Kikuchi disease in Asian children. *Pediatrics* 2005; 115:92-6
5. Onciu M, Medeiros LJ. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis. *Adv Anat Pathol* 2003; 10:204-11
6. Rivano MT, Falini B, Stein H, Canino S, Ciani C, Gerdes J, et al. Histiocytic necrotizing without lymphadenitis granulocytic infiltration (Kikuchi's lymphadenitis). Morphological and immunohistochemical study of eight cases. *Histopath* 1987; 11:1013-27
7. Lee K, Yeon Y, Lee B. Kikuchi-Fujimoto disease with prolonged fever in children. *Pediatrics* 2004; 114:752-6
8. Wang T, Yang Y, Lin Y, Chiang B. Kikuchi-Fujimoto disease in children: clinical features and disease course. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37:219-24
9. Chuang CH, Yan DC, Chiu CH, Huang YC, Lin PY, Chen CJ, et al. Clinical and laboratory manifestations of Kikuchi's disease in children and differences between patients with and without prolonged fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Jun;24(6):551-4
10. Quintás-Cardana A, Fraga M, Cozzi SN, Caparrini A, Maceiras F, Forteza J. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease: the lupus connection. *Am Hematol* 2003; 82:186-8