

## PRESENTACIÓN DE CASO

# Linfadenitis necrotizante en lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Kikuchi Fujimoto

## Necrotizing lymphadenitis in systemic lupus erythematosus and Kikuchi Fujimoto disease

Lizet Paola Moreno Moreno<sup>1</sup>, Juan Martín Gutiérrez<sup>2</sup>, Ana María Uribe<sup>3</sup>

### Resumen

La enfermedad de Kikuchi Fujimoto se caracteriza histológicamente por la presencia de linfadenitis necrotizante, que igualmente se encuentra descrita en Lupus Eritematosos Sistémico, con características clínicas y patológicas comunes que pueden sugerir una posible relación entre estas dos enfermedades. ¿Es la enfermedad de Kikuchi Fujimoto una manifestación del Lupus Eritematoso Sistémico?. A continuación se presenta un caso de una mujer con Lupus Eritematoso Sistémico con linfadenitis necrotizante y linfadenopatía generalizada.

**Palabras clave:** linfadenitis necrotizante, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kikuchi Fujimoto.

### Summary

Kikuchi Fujimoto is histologically characterized by the presence of necrotizing lymphadenitis, which is also described in Lupus Erythematosus with common clinical and pathological features that may suggest a possible relationship between these two diseases. Is Kikuchi Fujimoto disease a manifestation of systemic lupus erythematosus? We report a case of a woman with Systemic Lupus Erythematosus with necrotizing lymphadenitis and lymphadenopathy.

**Key words:** necrotizing lymphadenitis, systemic lupus erythematosus, Kikuchi Fujimoto disease.

### Introducción

La linfadenitis necrotizante puede estar asociada con múltiples condiciones, tales como neoplasias, infecciones y enfermedades inflamatorias<sup>1</sup>. Esta se ha descrito en linfomas tipo hodking y no hodking y en enfermedades infecciosas producidas por *Yersenia Enterocolítica*,

*Toxoplasma Gondii*, Epstein Barr virus, linfogranuloma venéreo y VIH<sup>1</sup>.

La linfadenitis necrotizante histiocítica o enfermedad de Kikuchi Fujimoto (KFD) es extremadamente rara y su distribución es mundial. Se presenta con mayor prevalencia en Asia y principalmente en mujeres jóvenes<sup>2,3</sup>. Su etiología es

1. Residente Medicina Interna Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Reumatólogo. Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
3. Patóloga. Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito. No hubo ningún tipo de financiación. Correspondencia: Lizet Paola Moreno Moreno, Oficina de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Carrera 7 N° 40-62, piso 7, Bogotá, D.C., Colombia. Teléfono: 5946161 Ext. 2340. Correo electrónico: lizet.moreno@javeriana.edu.co

Recibido: 19 de noviembre de 2010  
Aceptado: 06 de mayo de 2011

desconocida y se ha encontrado una asociación entre KFD y Lupus Eritematoso Sistémico (LES), con características clínicas y patológicas comunes, que puede sugerir una posible relación entre estas dos enfermedades<sup>1,4-7</sup>. La enfermedad de Kikuchi Fujimoto es de carácter benigno y autolimitado, con resolución espontánea del cuadro entre 1 a 4 meses<sup>2</sup>.

A continuación se presenta un caso de una mujer con Lupus Eritematoso Sistémico con linfadenitis necrotizante y linfadenopatía generalizada.

### Reporte de caso

Es una mujer de 26 años natural y procedente de Bogotá, Colombia, quien presenta cuadro de 2 meses de evolución de debilidad muscular de predominio proximal, asociado a artralgias simétricas en articulaciones de las manos con rigidez matinal de 30 minutos de duración, y pérdida de 7 kg de peso. Dos semanas antes del ingreso presenta exacerbación de los síntomas, asociado con fiebre de 38°C a 40°C, dolor abdominal difuso, emesis de contenido alimentario en tres ocasiones, epistaxis, hiporexia, astenia y adinamia. Estaba en tratamiento ambulatorio con prednisona 5 mg vía oral. Como antecedente de importancia tiene una tía con diagnóstico de artritis reumatoidea. Al examen físico de ingreso se encuentra con palidez mucocutánea generalizada con tensión arterial de 90/60, frecuencia cardíaca de 96, frecuencia respiratoria 20 con Sat O<sub>2</sub> 91%. Se evidencian múltiples adenopatías cervicales bilaterales, la mayor de 3 cm de diámetro y adenopatía axilar derecha del mismo tamaño. La auscultación cardiopulmonar era normal y presentaba dolor a la palpación en hipocondrio derecho sin signos de irritación peritoneal. Además debilidad proximal de predominio en cintura pélvica y escapular.

Los exámenes iniciales mostraron linfopenia, anemia normocítica, normocromica y trombocitopenia. La velocidad de sedimentación globular estaba aumentada, el complemento C4 y C3 consumido y LDH aumentada (tabla 1). Las pruebas de función hepática se encontraban alteradas con Transaminasas elevadas y las pruebas de función renal fueron normales. Se evidencia

**Tabla 1. Laboratorios.**

Laboratorio	Resultado
Leucocitos	4700
Neutrofilos	4248
Linfocitos	300
Plaquetas	70000
VSG	33
C4	8mg/dl
C3	40 mg/dl
LDH	5098
TGO	383
TGP	134
Creatinina	0,74
BUN	16
Albúmina	1,7 mg/dl
CK total	187 mg /dl

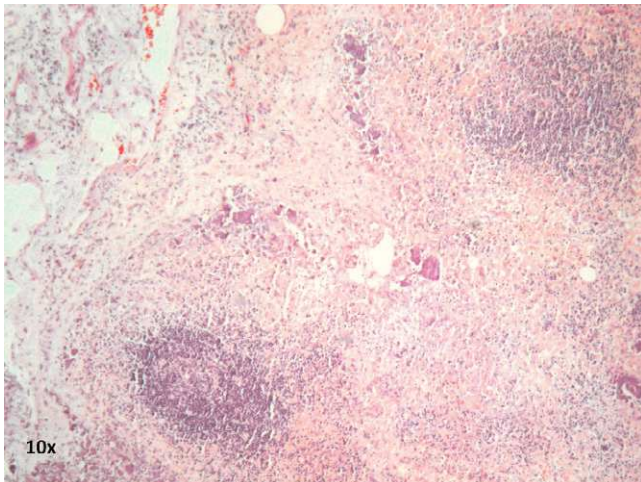
hipoproteinemia, con hipoalbuminemia y elevación de la CK total. La ecografía abdominal muestra adenomegalias retroperitoneales, intratorácicas y periesplénicas. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) de Abdomen (figura 1) evidenciaba un engrosamiento concéntrico vesicular sin otras alteraciones de la vía biliar, con múltiples adenomegalias paraaórtica e intra-aortocavas. La TAC de tórax (figura 2) muestra un marcado engrosamiento de los septos inter e intralobulillares, en algunas áreas del pulmón

**Figura 1.** TAC de abdomen con evidencia de múltiples adenomegalias.

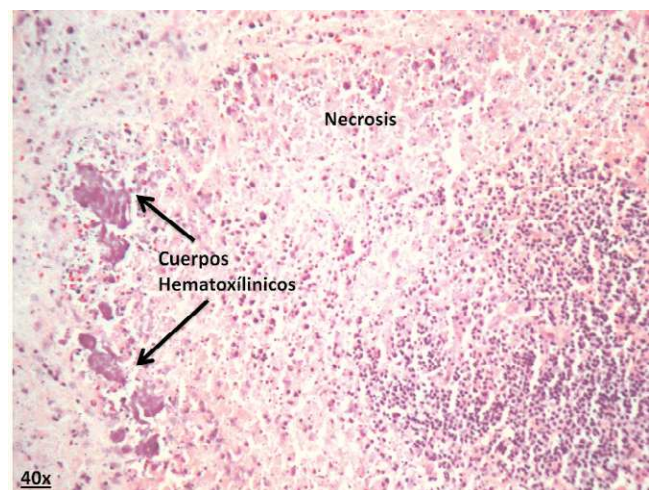
*Figura 2. TAC de tórax con evidencia de múltiples adenomegalias.*

zonas de opacidad en vidrio esmerilado y múltiples nódulos centrolobulillares.

Se realizó biopsia de ganglio linfático cervical, la cual mostró una extensa necrosis del parénquima ganglionar, con mínimos folículos residuales; en la necrosis se identificaron detritos celulares, polivillo nuclear y abundantes cuerpos hematoxilínicos, que corresponden a fragmentos de DNA, con polisacáridos e inmunoglobulinas y que son característicos de la linfadenitis necrotizante asociada al Lupus Eritematoso Sistémico (figuras 3 y 4).



*Figura 3. Ganglio linfático con extensa necrosis y pocos folículos residuales (10 x).*



*Figura 4. Necrosis y cuerpos hematoxilínicos en la biopsia de ganglio (40 x).*

Resultado de ANAS positivos 1/2560 con patrón homogéneo. Se realiza diagnóstico de LES y se inician pulsos de metil prednisolona a 100 mg/día con mejoría de la sintomatología. Los síntomas mejoran rápidamente, sin presentación de nuevos picos febriles, mejoría objetiva de la fuerza de miembros superiores e inferiores y sin nuevos episodios de anemia. A pocos días de iniciar el tratamiento la paciente refiere disminución de la agudeza visual, con hallazgos al examen oftalmológico de exudados algodonosos en retina, compatibles con retinopatía lúpica.

## Discusión

En el caso descrito, las manifestaciones principales fueron fiebre y una linfadenopatía sistémica, por lo que la sospecha inicial fue un linfoma. Posteriormente los estudios realizados, la anemia hemolítica, la trombocitopenia, la retinopatía lúpica, los ANAS elevados y la hipocomplementemia confirmaron el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

La linfadenopatía es un signo común en LES<sup>1,8</sup>. En varias series la prevalencia de linfadenopatía se ha encontrado en rangos de 12 a 59%<sup>1</sup>. El tamaño de los ganglios es de 0,5 hasta 3 a 4 cms y se presenta más frecuentemente a nivel cervical, mesentérico, axilar e inguinal<sup>8,9</sup>. Sin embargo la linfadenopatía generalizada es extremadamente rara en LES<sup>8,9</sup>, y más aún como primera manifestación de esta enfermedad<sup>1,8</sup>. Se ha descrito que cuando se presenta compromiso de tres o más nodos linfoides, las linfadenopatías son generalmente menores de un cm y solo se presentaron mayores a este tamaño en el 4,7% de los pacientes evaluados<sup>10</sup>.

La asociación de Lupus Eritematoso Sistémico con linfadenitis necrotizante histiocítica o enfermedad de Kikuchi Fujimoto (KFD) ha sido sugerida en varias revisiones<sup>1,4,7,9</sup> y pueden ser patológicamente indistinguibles<sup>1</sup>. La etiología de ambas condiciones no es clara<sup>2</sup>. El diagnóstico de KFD se realiza a través de biopsia del nódulo linfoide comprometido, donde se encuentran áreas de necrosis cortical y paracortical, con presencia de cariorex, infiltrados histiocitarios y linfocitos con ausencia de neutrofilos<sup>4</sup>. Los estudios con microscopía electrónica han identificado estructuras reticulares tubulares en el citoplasma de linfocitos e histiocitos en pacientes con KFD<sup>4</sup>. Estas estructuras también han sido vistas en las células endoteliales y linfocitos de pacientes con lupus eritematoso sistémico y otros desordenes autoinmunes<sup>4</sup>.

Las características que pueden ser asociadas con LES y no con KFD son los cuerpos de hematoxilina, que se cree pueden representar núcleos degenerados que han reaccionado con anticuerpos antinucleares, y el fenómeno de azzopardi o incrustación de vasos sanguíneos con material nuclear<sup>4</sup>. Sin embargo en la KFD

recientes estudios han demostrado células CD8 activadas después de infecciones virales, lo cual puede inducir apoptosis de linfocitos CD4 e hipotéticamente, los linfocitos apoptóticos podrían liberar antígenos nucleares y producir una respuesta autoinmune produciendo anticuerpos antinucleares<sup>11</sup>. Adicionalmente en la literatura se encuentra que el inmunofenotipo visto es virtualmente idéntico al de la KFD, incluyendo la presencia de patrón histiocítico, CD 68+ y mieloperoxidasa. Estos dos últimos corresponden a antígenos asociados con histiocitos<sup>4,12</sup>.

Todas las manifestaciones clínicas de la KFD pueden presentarse en el LES y algunos criterios diagnósticos del LES pueden estar presentes en la KFD<sup>13,14</sup>. En una revisión de casos de KFD se han descrito manifestaciones neurológicas, artritis, úlceras orales y se encontró la presencia de leucopenia en el 50% de los casos<sup>11</sup>.

Para explicar las características clínicas y patológicas ultraestructurales se ha planteado como hipótesis un evento común desencadenador, tales como un agente infeccioso o ambiental que puede producir ambos desórdenes<sup>1</sup>. Se sugiere la presencia de similitudes patogénicas resultantes de la sobre reactividad inmunológica contra indeterminados factores etiológicos<sup>12</sup>. Sin embargo en la KFD los resultados de parámetros inmunológicos tales como factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares, son en la mayoría de los casos negativos<sup>4</sup>, encontrándose en una revisión ANAS positivos solamente en el 7% de los casos reportados<sup>3</sup>. Alternativamente se ha planteado que KFD puede ser una linfadenitis necrotizante autoinmune que puede permanecer autolimitada o desarrollarse dentro de un LES y ser una manifestación inusual del mismo<sup>1,7</sup>.

## Conclusión

Nosotros consideramos como hipótesis que la enfermedad de Kikuchi Fujimoto es una linfadenitis necrotizante histiocítica que puede presentarse dentro de un LES o ser una manifestación del mismo, y además que las diferencias presentadas entre estas dos enfermedades pueden ser secundarias a los procesos inmunológicos que pueden desencadenar una variante histológica

del Kikuchi-Fujimoto, con presencia de cuerpos de hematoxilina, correspondiendo a una misma entidad con inmunofenotipo idéntico que puede dar sustento a esta teoría.

### Agradecimientos

Al departamento de Medicina Interna y residentes del Hospital Universitario San Ignacio, especialmente al Dr. Erick Fabián Castaño por su participación en el estudio clínico.

### Referencias

- Eisner MD, Amory J, Mullaney B, Tierney L, Jr., Browner WS. Necrotizing lymphadenitis associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26(1):477-482.
- Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:18.
- Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Kaplan M. Kikuchi-Fujimoto disease: Analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007; 26(1):50-54.
- Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic kikuchi-fujimoto disease: A comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122(1):141-152.
- Santana A, Lessa B, Galrao L, Lima I, Santiago M. Kikuchi-fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: Case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005;24(1):60-63.
- Rao GS, Vohra D, Kuruvilla M. Is Kikuchi-Fujimoto disease a manifestation of systemic lupus erythematosus? *Int J Dermatol* 2006;45(4):454-456.
- 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):149-151.
- Kitsanou M, Andreopoulou E, Bai MK, Elisaf M, Drosos AA. Extensive lymphadenopathy as the first clinical manifestation in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9(2):140-143.
- Litwin MD, Kirkham B, Henderson DR, Milazzo SC. Histiocytic necrotising lymphadenitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):805-807.
- Calguneri M, Ozturk MA, Ozbalkan Z, Akdogan A, Ureten K, Kiraz S, et al. Frequency of lymphadenopathy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res* 2003;31(4):345-349.
- Sousa Ade A, Soares JM, de Sa Santos MH, Martins MP, Salles JM. Kikuchi-fujimoto disease: Three case reports. *Sao Paulo Med J* 2010;128(4):232-235.
- Hrycek A, Cieslik P, Szkrobka W, Pajak J. Kikuchi-fujimoto disease: A case report. *Rheumatol Int* 2005;26(2):179-181.
- Hedia G, Jamel A, Maher A, Hanadi A, Agnes H, Nidhameddine K. Kikuchi-Fujimoto disease associated with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2005;11(6):341-342.
- Gómez C, Eraso RM, Aguirre C, Perez M. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: Presentación de un caso pediátrico. *Biomédica* 2010;30:465.