

Enfermedad de Kikuchi Fujimoto

Inusitada enfermedad

Kikuchi-Fujimoto disease

An unusual disease

MARÍA ALEJANDRA VILLAMIZAR-JIMÉNEZ, HÉCTOR JULIO AMAYA-SANTIAGO,
ISABEL CRISTINA BOLÍVAR-AGUILAR • FLORIDABLANCA (SANTANDER)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2553>

Resumen

La enfermedad de Kikuchi Fujimoto es autolimitada, de buen pronóstico, de diagnóstico histopatológico, cuya incidencia es mayor en el continente asiático en mujeres, en menores de 40 años y usualmente es un diagnóstico de exclusión. Presentamos el caso de un paciente masculino de 20 años sin antecedentes patológicos, quien consultó por fiebre persistente, adenopatías, síntomas gastrointestinales y pérdida de peso; debutó con pancitopenia, aumento de reactantes de fase aguda, alteración de función hepática y en quien se le practicó biopsia excisional de ganglio, la cual evidenció hallazgos compatibles con la enfermedad de Kikuchi Fujimoto. Se hace manejo sintomático con AINES y se realiza control al mes de egreso, donde no hay evidencia de recurrencia de picos febriles u otros síntomas adicionales. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2553>).

Palabras clave: *linfadenitis necrotizante histiocítica, adulto joven.*

Abstract

Kikuchi-Fujimoto disease is self-limited, has a good prognosis, is diagnosed histopathologically, is more common on the Asian continent, in women and in those under the age of 40, and is usually diagnosed by exclusion. We present the case of a 20-year-old male patient with no significant medical history who consulted due to persistent fever, enlarged lymph nodes, gastrointestinal symptoms and weight loss. He debuted with pancytopenia, elevated acute phase reactants and altered liver function, and underwent an excisional lymph node biopsy, whose findings were compatible with Kikuchi-Fujimoto disease. He was treated symptomatically with NSAIDs and was followed up one month after discharge, at which time there was no evidence of recurrent fever or other additional symptoms. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2553>).

Keywords: *histiocytic necrotizing lymphadenitis, young adult.*

Dra. María Alejandra Villamizar-Jiménez: Estudiante Medicina, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Bucaramanga; Dr. Héctor Julio Amaya-Santiago: Profesor Medicina, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Bucaramanga; Dra. Isabel Cristina Bolívar-Aguilar: Clínica FOSCAL Internacional, Departamento de Patología, Floridablanca (Santander).

Autor de correspondencia: Dra. María Alejandra Villamizar-Jiménez. Floridablanca (Santander). E-Mail: mwillamizar313@unab.edu.co
Recibido: 26/XII/2021 Aceptado: 03/II/2022

Introducción

La linfadenitis necrotizante histiocítica o “enfermedad de Kikuchi Fujimoto” (EKF) fue descrita por primera vez en 1972 en el continente asiático donde tiene mayor prevalencia, se presenta frecuentemente en menores de 40 años, afecta más a mujeres que a hombres con una relación 2:1, de curso benigno y autolimitado, de diagnóstico histopatológico, cuyo tratamiento a elección en pacientes sintomáticos son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aunque algunas veces la enfermedad puede ser tan severa indicándose el uso de glucocorticoides (1, 2).

Presentación del caso

Hombre de 20 años, natural de Barranquilla (Atlántico), residente de Bucaramanga (Santander), estado civil soltero, quien trabaja en una empresa expendedora de pollos,

sin antecedentes patológicos; presenta cuadro clínico de nueve días de evolución caracterizado por tres episodios de deposiciones diarreicas no sanguinolentas con moco, picos febriles no cuantificados acompañados de escalofrío, malestar general, dolor abdominal generalizado, eritema abdominal y pérdida involuntaria de peso de aproximadamente 6 kg sin establecer en cuánto tiempo. Acudió en múltiples ocasiones al servicio de consulta prioritaria donde indicaron manejo sintomático. Extra institucionalmente reconsulta por persistencia síntomas, realizan hemograma con hallazgo de leucopenia, trombocitopenia; coproparasitoscópico normal, radiografía de tórax normal. Consideraron trombocitopenia febril instaurando antibioterapia con piperacilina/tazobactam y vancomicina, realizan hemocultivos, los cuales fueron negativos; perfil de autoinmunidad negativo; AST y ALT elevadas; IgM para dengue negativo tomado en el día nueve

de la enfermedad, AgHBs, Anti-HBc, Anti-HVC no reactivos. Tres días después de haber iniciado la vancomicina, aparece rash macular eritematoso pruriginoso y se remite a nuestra institución para valoración por hematología.

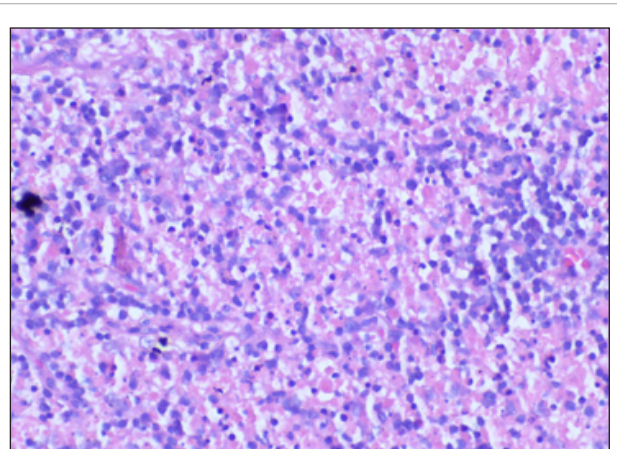
Al examen físico de ingreso en nuestra institución se observa paciente en aceptable estado general, rubicundez facial y máculas eritematosas que comprometen > 90% de la superficie corporal total sin respetar palmas, adenopatía cervical anterior izquierda y submandibular anterior media (< 1 cm), adenopatías inguinales de 2x1 cm en lado izquierdo y adenopatía axilar derecha. Examen cardiopulmonar y neurológico normal. Se indicó biopsia de ganglio axilar derecho (GLAD), ante sospecha de síndrome linfoproliferativo; sin embargo, se observó linfadenitis necrotizante sin evidencia de proceso inflamatorio infeccioso o neoplásico (Figura 1), biopsia de piel por posible linfoma cutáneo, biopsia de médula ósea (Tabla 1) y se solicitó interconsulta por infectología ante sospecha de proceso infeccioso, a su vez se consideró que padecía síndrome de hombre rojo, se suspendió vancomicina y al pasar cuatro días de la suspensión el exantema desaparece parcialmente.

Se realizó interconsulta por infectología quienes consideraron que por el antecedente laboral se expone a gram negativos y enterobacterias; ante no mejoría de fiebre al séptimo día y pensado en infección por enterobacterias se suspende piperacilina/tazobactam y se inicia ceftriaxona; consideraron también posible infección por rickettsia por lo que inician doxiciclina. Indican exámenes complementarios los cuales no sugerían proceso infeccioso activo (Tabla 1). Al cumplir el primer día de ceftriaxona más doxiciclina solo realiza un pico febril, pero se suspende la doxiciclina por intolerancia gastrointestinal. Al día siguiente hizo pico febril, toman hemocultivos y se cambia ceftriaxona a meropenem por posible bacteriemia y toman ecocardiograma transesofágico para descartar endocarditis, el cual fue normal. Posteriormente, el servicio de hematología indica TAC de tórax, abdomen y tejidos blandos del cuello evidenciándose adenopatías cervicales anteriores, axilares e inguinales bilaterales. Dos días después de instaurarse el manejo con meropenem no presenta nuevos picos febriles, hemocultivos al tercer día de incubación negativos por lo que se suspende.

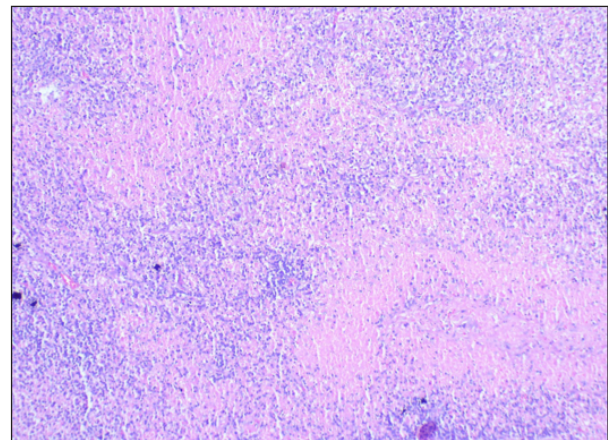
El paciente no presenta nuevos picos febriles por siete días, con mejoría de la pancitopenia y hemodinámicamente estable por lo que fue dado de alta en el día 18 de estancia hospitalaria realizando manejo sintomático con AINES. Se llevó a cabo control un mes después del egreso en la cual el paciente refiere ausencia de fiebre u otros síntomas acompañantes.

Discusión

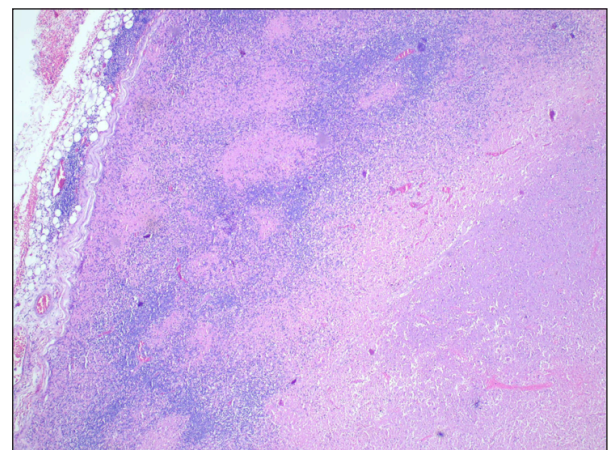
La EKF se presenta frecuentemente en el escenario de una condición subyacente como el lupus eritematoso sistémico por lo que su debut sin enfermedad de base, de presentación en hombres y especialmente en Colombia es rara (2-4). Los síntomas presentados por el paciente incluyen desde los más



A. GLAD 4x:



B. GLAD 10x:



C. GLAD 40x:

Figura 1. Biopsia excisional GLAD.

Figura 1A, 1B, 1C. Coloración hematoxilina eosina, se observan cambios de linfadenitis necrotizante caracterizada por zonas geográficas de necrosis fibrinoide con detritus celulares y frecuente actividad apoptótica. Coloraciones especiales de histoquímica (Ziehl-Neelsen y Gomori) negativas para microorganismos junto estudios de inmunohistoquímica negativos para proceso neoplásico.

Tabla 1. Exámenes complementarios.

Fecha	Examen	Resultado
29/11	Hemograma	Hemoglobina: 13.8 gr/dL; leucocitos 1590/mm ³ ; linfocitos 430/mm ³ ; neutrófilos 1020/mm ³ ; plaquetas: 200 000/mm ³
	LDH	660 UI/L
	AST	96 UI/L
	ALT	74 UI/L
	Ácido láctico	2.32 mmol/L
	Hemocultivos #2	Negativos a los cinco días para crecimiento de algún microorganismo.
	Extendido de sangre periférica	Normocíticos, normocromicos; cantidad de leucocitos normal, número de plaquetas normal, morfología serie blanca y roja normal.
	AgHBs	No reactivo.
	Anti-HVC	No reactivo.
	Anti-HBc totales	Negativos.
	TPT	36.3 segundos (Control diario: 26.8 segundos)
Uroanálisis y urocultivo	Uroanálisis: densidad: 1024, sin proteinuria, sin glucosuria, sin hematuria y urocultivo negativo.	
30/11	VDRL	No reactivo.
1/12	VIH	Negativo.
	Triacilglicéridos	124 mg/dL
	Ferritina	2,552 ng/mL
	IgM CMV	No reactivo.
	IgG CMV	Reactivo.
	IgG <i>Toxoplasma Gondii</i>	Reactivo.
	EBNA IgM	No reactivo.
	EBNA IgG	Reactivo.
2/12	Carga viral CMV	No detectable.
	Leptospira IgM	No reactivo, tomado al día 17 de enfermedad.
	Carga viral DNA VEB	No detectable.
	Carga viral HIV	No detectable.
	Test de Microstrout chagas	Negativo.
	TPT	37.8 segundos (control diario: 26.8 segundos)
	Hemograma	Hemoglobina: 12.8 gr/dL; leucocitos 1280/mm ³ ; Linfocitos 217.6/mm ³ ; neutrófilos 1011 uL; plaquetas: 199 000/mm ³
4/12	Hemograma	Hemoglobina: 13 gr/dL; linfocitos reactivos células de Turk 1%; linfocitos reactivos 18.9 uL; linfocitos 453.6 UL; neutrofilos 1,341.9 uL; plaquetas: 207 000/mm ³
	ANAS	No reactivo.
	VSG	60 mm/1hr
	TPT/CR (corregido)	Prueba compatible con deficiencia de factores.
5/12	Hemograma	Hemoglobina: 13.5 gr/dL; leucocitos 2060/mm ³ ; linfocitos 597.4 uL; neutrófilos 1318.4 uL; plaquetas: 217 000/mm ³ .
	TPT	32.1 segundos (Control diario: 26.8 segundos)
	Cultivo médula ósea	Micobacterias de complejo tuberculoso no detectables en la muestra a seis semanas de incubación.
	Citometría de flujo aspirado de médula ósea	Viabilidad celular limitada, sin alteraciones inmunofenotípicas y 4.44% de linfocitos B policlonales con caracterización normal.
	Cariotipo de médula ósea	Cariotipo cromosómico masculino sin alteración en el número y estructura de los cromosomas, el estudio de citogenética convencional mostró una constitución cromosómica 46XY, sin evidencia de alteraciones estructurales.
	Biopsia médula ósea	Hipo celular con degeneración leve/moderada del intersticio medular y presentación de las tres series hematopoyéticas sin alteraciones morfológicas significativas. Reacción en cadena de la polimerasa para identificación de <i>Mycobacterium</i> no detectables. Cultivo negativo a los 5, 28 y 42 días de incubación.
	Anticuerpos irregulares	Negativo.
	Hemocultivos #2 MSD	Negativos a los cinco días para crecimiento de algún microorganismo.
11/12	Hemograma	Hemoglobina: 12.6 gr/dL; leucocitos 2540/mm ³ ; linfocitos 640/mm ³ ; neutrófilos 1900 uL; plaquetas: 154 000/mm ³ .
14/12	LDH	278 UI/L.

*Abreviaturas: MSD: miembro superior derecho; LDH: lactato deshidrogenasa; AST: aspartato aminotransferasa; AgHBs: hepatitis B, antígeno de superficie; Anti-HVC: hepatitis C anticuerpos; Anti-HBc totales: anticuerpos centrales totales Hepatitis B; CMV: citomegalovirus; EBNA: Epstein Barr antígeno nuclear; VEB: virus Epstein Barr; TPT: tiempo de protrombina; ANAS: anticuerpos antinucleares; VSG: velocidad de sedimentación globular; TPT/CR: tiempo parcial de tromboplastina cruzado.

comunes como la linfadenomegalia y fiebre hasta los menos frecuentes como diarrea y pérdida de peso (4, 5). En cuanto a la ubicación de las linfadenopatías cervicales usualmente son posteriores, las anteriores pueden darse en 3.3% que fue el caso de nuestro paciente (6). En los exámenes hay evidencia desde citopenias, linfocitos atípicos, hasta aumento de la ferritina, AST, ALT y lactato deshidrogenasa (4, 6, 7). El antecedente laboral lo predispone a bacterias gram negativas (*salmonella*, *leptospira*) y otras enterobacterias que pueden desencadenar EFK (2, 8, 9); sin embargo, al paciente no se le documentó proceso infeccioso, de igual manera recibió tratamiento antibiótico efectivo para estas bacterias, hemocultivos negativos, IgM *leptospira* negativo, demás exámenes sin evidencia de infección bacteriana; exámenes serológicos con exposición previa a toxoplasma, CMV, VEB (serologías IgG positivas con IgM negativas); serologías hepatitis y retrovirus negativas; cargas virales para CMV, VEB, VIH no detectadas, descartando infección viral aguda. También se descarta componente autoinmune y neoplásico que desencadene dicha enfermedad dados los exámenes realizados; no obstante, esta enfermedad puede ser de etiología incierta (10).

En cuanto a los diagnósticos diferenciales, se podrían plantear: síndrome de Still, aunque solo cumpliría el criterio mayor de fiebre y la ferritina elevada según los criterios de Fautrel et al. (11), con respecto a los criterios de Yamaguchi et al. (12) cumpliría con la presencia de fiebre; de los menores factor reumatoide y ANAS negativo, alteración en pruebas hepáticas y adenopatías; aún así, no cumpliría con los criterios necesarios para confirmar esta enfermedad. En cuanto al síndrome hemofagocítico el paciente solo cumpliría con tres criterios: fiebre mayor a 38.5°, citopenias y ferritina > 500 ng/mL, de los cinco necesarios para diagnosticarla (13). Se descarta linfadenitis tuberculosa ya que en la biopsia del ganglio no se observó infiltrado sugestivo de enfermedad granulomatosa crónica, coloración Ziehl-Neelsen sin evidencia de bacilos ácido alcoholos resistentes, adicionalmente el paciente no tenía hallazgos en imágenes de tórax de compromiso pulmonar, los cultivos para micobacterias en médula ósea fueron negativos a las seis semanas de incubación (14).

El diagnóstico de EKF frecuentemente se establece por estudio histopatológico de ganglio evidenciándose focos necróticos y necrosis fibrinoide, hallazgos compatibles con

la biopsia del paciente (2, 7, 15). Por último, el pronóstico del paciente es bueno por lo que el tratamiento sería sintomático y se ha visto que de uno a cuatro meses la sintomatología puede remitir, la recurrencia sólo se ha observado en 3-4% de los casos y la mortalidad es baja (2.1%) (2, 15).

En vista a lo anterior, al ser una entidad con sintomatología compatible con otras patologías más prevalentes en nuestra región, es una enfermedad poco sospechada, por lo tanto, el tratamiento puede ser inadecuado, siendo indispensable el conocimiento de esta enfermedad teniéndose en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes con características similares a las presentadas por el paciente sin causa explicable.

Referencias

1. **SM, P.**, 2020. *Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review*.-Pubmed-NCBI. [online] Nebi.nlm.nih.gov. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30407860>> [Accessed 22 March 2020].
2. **Spogis, J., Bösmüller, H. and Horger, M.**, 2019. Kikuchi-Fujimoto-Krankheit. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, **191(10)**, pp.891-894.
3. **Lin, H.** Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2003, **128(5)**, pp.650-653. (5)
4. **Kucukardali, Y., Solmazgul, E., Kunter, E., Oncul, O., Yildirim, S. and Kaplan, M.**, 2006. Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. *Clinical Rheumatology*, **26(1)**, pp.50-54.
5. **Kuo T.** Cutaneous Manifestation of Kikuchi's. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1990;**14(9)**:872-876.
6. **Lin H.** Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2003;**128(5)**:650-653.
7. **Perry, A. and Choi, S.** Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2018, **142(11)**, pp.1341-1346.
8. **Baziboroun M, Bayani M, Kamrani Gh, Saeedi Sh, Sharbatdaran M.** Kikuchi-Fujimoto Disease in an Iranian Woman; a Rare but Important Cause of Lymphadenopathy. *Arch Acad emerg Med*. 2019; **7(1)**: e3.
9. **Cortés JA, et al.** Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. *Infectio* 2016.<http://dx.doi.org/10.22354/in.v2i1i.640>
10. Almeida Esquivel, Yudelky; Piñón García, Karell; Creagh García, Johenis. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, [S.l.], v. 25, n. 1, p. e4563, ene. 2021. ISSN 1561-3194. Disponible en: <<http://revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4563/4453>>.
11. **Fautrel B., Zing E., Golmard J.L., Le Moel G., Bissery A., Rioux C., et al:** Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002; **81**: pp. 194-200
12. **Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T., Kasukawa R., Mizushima Y., Kashiwagi H., et al:** Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; **19**: pp. 424-430
13. **Jordan M, Allen C, Weitzman S, Filipovich A, McClain K.** How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;**118(15)**:4041-4052.
14. **Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn CF.** Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clin Infect Dis* 2011; **53**:555.
15. **Salamat S, Chan J, Jolly K, Powell G, Harrison K, Ahanger S et al.** Kikuchi-Fujimoto Disease and Prognostic Implications. *Head and Neck Pathology*. 2019;**14(1)**:272-275.

