

PRESENTACIÓN DE CASO

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: presentación de un caso pediátrico

Carolina Gómez¹, Ruth María Eraso², Carlos A. Aguirre³, María del Pilar Pérez⁴

¹ Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Servicio de Reumatología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia y Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

³ Servicio de Infectología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

⁴ Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Instituciones donde se reporta el caso clínico:

Hospital Pablo Tobón Uribe y Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, o linfadenitis necrosante histiocítica, es una afección benigna, poco frecuente, generalmente de resolución espontánea, en un periodo de seis meses. La presentación clínica característica incluye linfadenopatía cervical, leucopenia y síndrome febril prolongado. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres asiáticas jóvenes y existen pocas descripciones de esta enfermedad en la población pediátrica.

Frecuentemente simula linfadenitis tuberculosa, linfoma maligno, lupus eritematoso sistémico y muchas otras condiciones benignas y malignas. La etiología es desconocida; sin embargo, se ha sugerido un origen viral o autoinmunitario. Los hallazgos de laboratorio generalmente son inespecíficos, siendo los más frecuentes la leucopenia, el aumento de la sedimentación globular, la anemia y la presencia de anticuerpos antinucleares.

En vista de lo inespecífico de las manifestaciones clínicas y de laboratorio, el hallazgo histológico es lo que permite definir el diagnóstico. El diagnóstico temprano es importante, entre otras razones para evitar el uso inapropiado de antibióticos.

Se describe el caso de una paciente de 10 años, con síndrome febril prolongado y adenopatías cervicales secundarias a enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.

Palabras clave: linfadenitis necrosante histiocítica, enfermedades linfáticas, herpesvirus humano 4, lupus eritematoso sistémico, fiebre.

Kikuchi-Fujimoto disease: pediatric case presentation

Kikuchi-Fujimoto disease or histiocytic necrotizing lymphadenitis is a rare, benign condition, usually self-limited to a six-month period. Classic clinical presentation is characterized by cervical lymphadenopathy, leukopenia and prolonged fever. It affects principally young, Asiatic adult women, although a few cases in the pediatric population have been reported. This disease frequently mimics tuberculous lymphadenitis, malign lymphoma, systemic lupus erythematosus and other benign and malignant conditions. The etiology is unknown, although a viral or autoimmune pathogenesis has been suggested. Laboratory investigations are usually unremarkable, and the most frequent findings are leukopenia, elevated erythrocyte sedimentation rate, anemia and positive antinuclear antibodies. To make an accurate diagnosis, histopathological studies are required. To avoid the use of antibiotics (which have no effect), early diagnosis is necessary. Herein the case of a 10 years old girl is described that presented with high, prolonged fever and marked cervical lymphadenopathy secondary to Kikuchi-Fujimoto disease.

Key words: Histiocytic necrotizing lymphadenitis, lymphatic diseases, herpesvirus 4, human; lupus erythematosus, systemic; fever.

Correspondencia:

Carolina Gómez, Carrera 80ª N° 34-36, apartamento 506, Medellín, Colombia

Teléfono: (034) 250 4742; fax: (034) 416 6232; celular: (313) 678 9933

carogldm@hotmail.com

Recibido: 29/10/09; aceptado: 10/06/10

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, o linfadenitis necrosante histiocítica, es una afección benigna, poco frecuente, que se resuelve en la mayoría de los casos en un plazo aproximado de seis meses (1). Fue descrita por primera vez en Japón en 1972, en forma independiente, por M. Kikuchi (2) y Y. Fujimoto, *et al.* (3).

La presentación clínica característica de esta enfermedad incluye linfadenopatía, predominantemente cervical, leucopenia y síndrome febril prolongado (4). Se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes de origen asiático y, aunque puede afectar individuos de todas las edades, existen pocas descripciones de esta enfermedad en la población pediátrica (5).

Sus manifestaciones clínicas son polimorfas, por lo que se plantean diversos diagnósticos diferenciales en su abordaje, especialmente los procesos infecciosos, autoinmunitarios y neoplásicos, al simular enfermedades como la linfadenitis tuberculosa y el linfoma maligno, entre otras.

La etiología es desconocida; sin embargo, se ha planteado un origen viral o autoinmunitario. Hay descripciones de asociación con fenómenos autoinmunitarios, especialmente con lupus eritematoso sistémico (6) y tiroiditis de Hashimoto. Se ha investigado su relación con varios agentes infecciosos, entre ellos, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, los virus herpes humano 6 y 8, el virus de la inmunodeficiencia humana, el parvovirus B19, el paramixovirus, el de parainfluenza, el virus de la hepatitis B, *Yersinia enterocolitica*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* y *Toxoplasma gondii* (7-9). Sin embargo, ninguno de estos agentes ha demostrado claramente ser la causa de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.

Usualmente se presenta como una linfadenopatía cervical de predominio en la cadena cervical posterior, la cual puede ser dolorosa y acompañarse de fiebre y de síntomas de la vías aéreas superiores (10). Aunque la afección extraganglionar es infrecuente, se han informado otras manifestaciones, como hepatitis, úlceras orales, linfadenopatía axilar y mesentérica, esplenomegalia, crecimiento de la glándula parótida, exantema, artralgias, mialgias, meningitis aséptica, hemofagocitosis, enfermedad pulmonar intersticial y compromiso ocular (11,12).

Entre los hallazgos de laboratorio más frecuentes, se pueden anotar: leucopenia, aumento de la sedimentación globular, anemia y presencia de anticuerpos antinucleares (1). Sin embargo, como las manifestaciones clínicas y de laboratorio son tan inespecíficas, para hacer el diagnóstico definitivo se requiere del estudio histopatológico. En la biopsia ganglionar se encuentran, en forma característica, zonas de necrosis sin caseificación, sin reacción granulomatosa ni infiltración por neutrófilos, con

acumulación de histiocitos e inmunoblastos a su alrededor, en la zona paracortical (13).

A continuación se presenta la descripción clínica de una niña afectada por esta enfermedad.

Presentación del caso

Se trata de una niña de 10 años de edad, procedente del área urbana de Medellín (Colombia), estudiante de secundaria, de raza negra, que consultó por un cuadro clínico de un mes de evolución, consistente en fiebre alta, hasta 40°C, intermitente, asociada a cefalea, adinamia y múltiples adenopatías cervicales dolorosas. En la revisión por sistemas, negaba otros síntomas. Había recibido tratamiento con acetaminofén, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y amoxicilina, sin mejoría.

Entre sus antecedentes se encontró que a los 4 años de edad había presentado un síndrome febril que duró tres meses y cedió sin dejar secuelas. En ese momento se le practicaron múltiples exámenes, incluso un aspirado de médula ósea, sin encontrarse la causa.

Al ingreso hospitalario debido a la enfermedad actual, se encontraba en aceptables condiciones generales, hidratada, con una temperatura de 40,3°C y múltiples adenopatías cervicales izquierdas dolorosas, entre las cuales predominaba una de 2 cm x 3 cm, móvil, indurada, sin cambios en la piel (figura 1). No se encontraron otras adenomegalias ni visceromegalias. El resto del examen físico era normal. Se hospitalizó con diagnóstico de adenitis cervical y se inició tratamiento antiinflamatorio.

En los exámenes iniciales de laboratorio se encontró: leucopenia, 3,3 leucocitos x 10⁹/L;



Figura 1. Conglomerado de adenopatías en región supraclavicular izquierda

neutrófilos, 36%; linfocitos, 36%; plaquetas, 230.000/mm³; hemoglobina, 10,3 g/dl; hematocrito, 33%; velocidad de sedimentación globular, 102 mm por hora; proteína C reactiva, 5,7 mg/dl; perfiles hepático y renal, normales, y uroanálisis, negativo. En la ecografía del cuello se evidenciaron múltiples adenopatías cervicales izquierdas en el recorrido de la cadena yugular, las mayores de 1,8 cm x 1,0 cm y de 1,9 cm x 1,2 cm.

Luego de 48 horas de tratamiento con antiinflamatorios, persistía con fiebre alta y no había cambio en las adenopatías. Se decidió dar tratamiento antibiótico con clindamicina, ante la sospecha de adenitis con abscesos, con lo cual se logró una leve disminución del tamaño de las adenopatías y del dolor; sin embargo, la fiebre persistió en forma casi continua, con cifras de temperatura promedio entre 38,5°C y 39°C. El antibiótico se suministró durante 14 días.

Los resultados de los exámenes de laboratorio practicados como parte del estudio etiológico del síndrome febril, demostraron: anticuerpos IgM e IgG contra citomegalovirus, dengue y *Toxoplasma gondii*, negativos; anticuerpos IgG contra rubéola, positivos; IgM contra rubéola, negativa; IgM contra el virus de Epstein-Barr, negativa; anticuerpos contra VIH 1 y 2, negativos; fibrinógeno, 620 mg/dl; ferritina, 505 ng/ml; anticuerpos antinucleares y factor reumatoide, negativos; VDRL, no reactivo; prueba de tuberculina por técnica de Mantoux, 0 mm; tres baciloscopias, negativas; dos series de hemocultivos, negativos, y ecocardiografía sin vegetaciones.

Se practicó una biopsia de ganglio linfático en la cual se observaron zonas coalescentes de necrosis sin caseificación, que afectaban el 80% del parénquima, indicativa de linfadenitis necrosante (figura 2).

Luego de 20 días de hospitalización, se evidenció disminución del tamaño de los ganglios y la fiebre ya no era diaria sino intermitente. No se aclaró la causa de la fiebre pero, dada la estabilidad de la paciente y su buen estado general, se decidió darle de alta con evaluación por consulta externa y revisión de las coloraciones especiales del material de la biopsia de ganglio.

Un mes después se evaluó nuevamente la paciente, quien refirió que había continuado con fiebre, casi a diario, desde su egreso hospitalario, con aumento del tamaño de las adenopatías cervicales. El informe de las coloraciones especiales de la biopsia

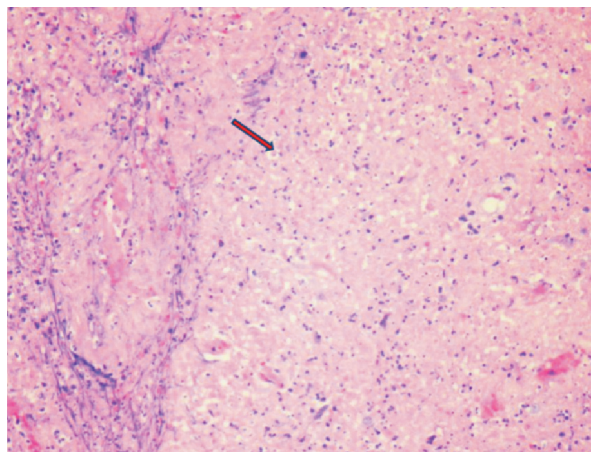


Figura 2. Esta microfotografía ilustra una zona de necrosis, con trombosis vascular circundante. Obsérvese la ausencia de polimorfonucleares neutrófilos. Hematoxilina y eosina, 40X.

y la inmunohistoquímica indicaron linfadenitis necrosante de tipo Kikuchi (figura 3).

Se inició terapia con prednisona, a razón de 0,3 mg/kg al día, obteniéndose una respuesta rápida, pero transitoria, con desaparición de la fiebre y disminución del tamaño de las adenopatías a la semana del inicio del esteroide, pero con recurrencia 10 días después. Se encontró persistencia de la leucopenia (3,9 leucocitos x 10⁹/L) e hipergammaglobulinemia, por lo que se aumentó la dosis diaria de prednisona a 0,5 mg/kg. La paciente requirió de aumento progresivo en la dosis diaria de esteroides hasta 1 mg/kg para lograr obtener el control de la fiebre y la disminución del tamaño de las adenopatías. El control total de la enfermedad se obtuvo al mes, con la adición de azatioprina al tratamiento. Desapareció definitivamente la fiebre, se resolvieron las adenopatías (figura 4) y la leucopenia, y se normalizaron los reactantes de fase aguda.

Discusión

La enfermedad Kikuchi-Fujimoto es una linfadenitis necrosante originalmente descrita en el Japón y, aunque sigue siendo más prevalente en el continente asiático, actualmente se encuentran reportes provenientes de todo el mundo; sin embargo, su incidencia real se desconoce y los reportes en niños son escasos (14).

Como lo muestra el presente caso clínico, el síndrome febril prolongado es una de las principales manifestaciones de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, el cual, junto con la leucopenia, la elevación de la sedimentación globular y las

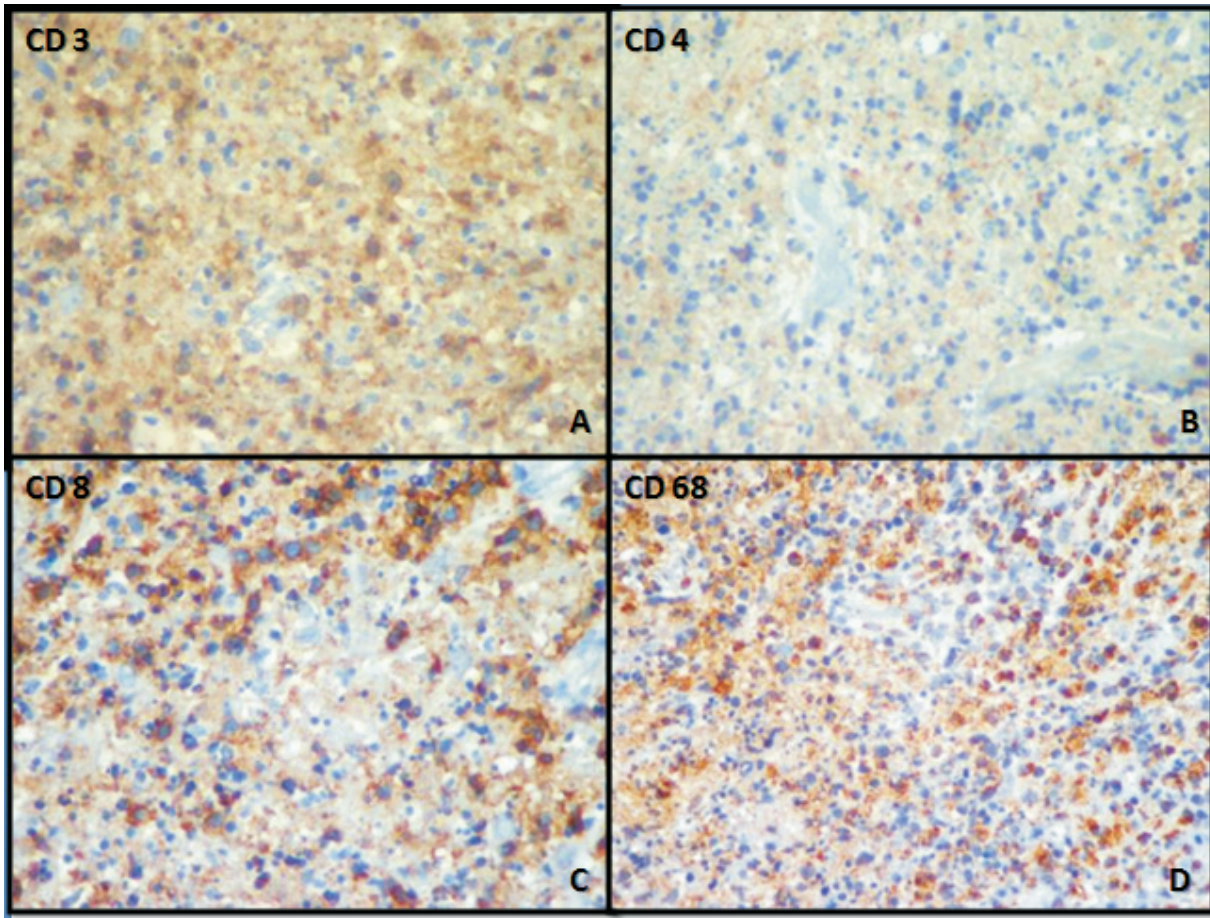


Figura 3. Esta fotografía ilustra el inmunofenotipo de los linfocitos en esta lesión: CD3+ (LT), con predominio de CD8 y el fondo de abundantes histiocitos CD68+.

linfadenopatías como ocurrieron en nuestra paciente, caracterizan los hallazgos típicos de esta enfermedad, para la cual el estudio histopatológico no debe retardarse. En nuestro caso, el diagnóstico de enfermedad de Kickuchi-Fujimoto estuvo orientado por el estudio histopatológico del ganglio linfático.

No es claro si el antecedente del episodio febril en esta paciente, cuyo origen no se pudo determinar, esté relacionado con la enfermedad actual, ya que la fiebre no se asoció a adenopatías. Además, la recurrencia de la enfermedad de Kickuchi-Fujimoto se ha descrito sólo en 3% a 4% de los casos (15,16).

El hallazgo de linfadenitis necrosante puede ocurrir en una variedad de enfermedades infecciosas, inflamatorias y neoplásicas. En la paciente los estudios llevados a cabo permitieron descartar razonablemente una causa infecciosa de las linfadenopatías.

De las enfermedades inflamatorias, el lupus eritematoso sistémico ha sido la más frecuentemente asociada a la enfermedad de Kickuchi-Fujimoto y su diagnóstico diferencial representa un reto. La ausencia de otras manifestaciones clínicas características del lupus eritematoso sistémico, asociada a unos anticuerpos antinucleares negativos, hacían poco probable este diagnóstico en nuestra paciente. Sin embargo, la relación entre estas dos enfermedades es compleja y no está completamente entendida; incluso, se debate si la enfermedad de Kickuchi-Fujimoto es una manifestación atípica del lupus eritematoso sistémico (17). Algunos informes sugieren que el lupus eritematoso sistémico puede presentarse antes, al mismo tiempo o después de la resolución de los síntomas de la enfermedad de Kickuchi-Fujimoto (18,19).

En la serie de Kucukardali, *et al.*, de 244 pacientes con enfermedad de Kickuchi-Fujimoto, 126 (51%)

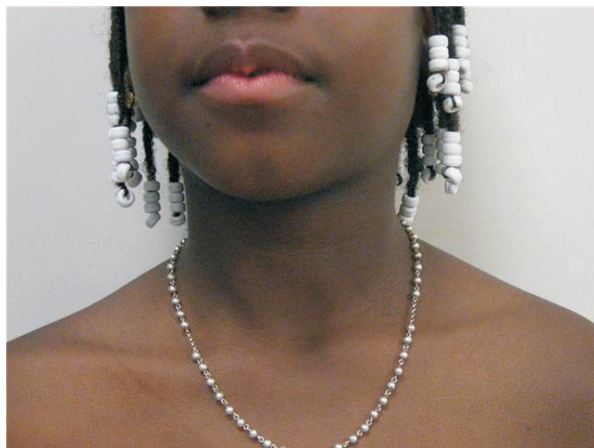


Figura 4. Resolución completa de las adenopatías cervicales, luego de recibir el tratamiento inmunosupresor

tenían enfermedades asociadas, de las cuales, la principal fue el lupus eritematoso sistémico que se presentó en 32 casos (13%) (1). De éstos, 18 (56%) tuvieron ambas enfermedades de forma simultánea, cuatro (12%) tenían un diagnóstico previo de lupus eritematoso sistémico, seis (19%) desarrollaron lupus eritematoso sistémico posteriormente y cuatro (12%) tenían un lupus incompleto. La principal diferencia entre estas dos condiciones es el pronóstico, ya que la mayoría de casos de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto no requiere tratamiento específico y se resuelve espontáneamente en el transcurso de uno a cuatro meses.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y el lupus eritematoso sistémico pueden compartir diversas manifestaciones clínicas, como linfadenopatías, lesiones cutáneas eritematosas, fiebre inexplicada, artralgias y pérdida de peso. Además, en ambas enfermedades se puede encontrar leucopenia y trombocitopenia.

Las linfadenopatías son una manifestación común en el lupus eritematoso sistémico. Dubois y Tuffanelli, en una serie de 520 pacientes con lupus, observaron adenopatías en 59% de los casos (20); las localizaciones más frecuentes fueron axilar (42%) y cervical (24%). Las adenopatías cervicales fueron una manifestación inicial en 2% de los pacientes con lupus. Los ganglios generalmente son indoloros y de tamaño discreto, aunque en algunos pacientes por sus dimensiones se puede sospechar linfoma. Las linfadenopatías son más comunes en niños con lupus eritematoso sistémico que en adultos y son más prominentes en pacientes de raza negra. Meislin y Rothfield reportaron

linfadenopatías o hepatoesplenomegalia en 69% de los niños en comparación con 35% de los adultos (21).

El hallazgo más común en las adenopatías de los pacientes con lupus eritematoso sistémico es una hiperplasia reactiva difusa (22,23). Sin embargo, los hallazgos histológicos en lupus son diversos; se describen grados variables de necrosis de coagulación e hiperplasia folicular linfoide con plasmocitosis. En las áreas necróticas y en los sinusoides, se pueden encontrar cuerpos amorfos, extracelulares, de 5 a 12 μm de diámetro, que se tiñen intensamente con hematoxilina. Estos cuerpos "hematoxilínicos" contienen agregados de ADN, inmunoglobulinas y polisacáridos que, cuando están presentes, se consideran característicos de la linfadenitis por lupus; sin embargo, son un hallazgo infrecuente (24). También, se han descrito hallazgos histológicos de enfermedad de Castleman multicéntrica y hallazgos similares a la displasia de zona T con folículos hiperplásicos e hiperplasia folicular inespecífica (25). Varios autores hacen énfasis en la diversidad histológica de los hallazgos en las adenopatías de pacientes con lupus eritematoso sistémico y la dificultad en el diagnóstico diferencial con varios trastornos de proliferación de linfocitos benignos y malignos (24,25).

El diagnóstico de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se basa en los cambios histológicos característicos. La biopsia muestra obliteración parcial de la arquitectura folicular normal por lesiones necrosantes focales corticales y paracorticales. Estas lesiones están formadas por un área central con cariorrexis y detritos nucleares, sin polimorfonucleares neutrófilos, rodeada por inmunoblastos (linfocitos activados) e histiocitos con núcleos desplazados a la periferia. A pesar de la necrosis extensa, los neutrófilos y los granulomas de forma característica están ausentes (16,26).

Para hacer el diagnóstico de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, se deben cumplir los siguientes criterios:

- 1) necrosis eosinofílica en la corteza y paracorteza, en áreas irregulares,
- 2) fragmentos pronunciados de material nuclear alrededor del área de necrosis,
- 3) ausencia de granulocitos y plasmocitos,
- 4) agrupaciones de células T plasmocitoides o monocitos plasmocitoides y

5) numerosos inmunoblastos (plasmocitos transformados, principalmente del fenotipo de la célula T) (27).

En la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se describen tres fases. Las lesiones tempranas (de proliferación) muestran necrosis mínima y escasa fagocitosis, y están formadas por agregados de linfocitos medianos o grandes, con abundantes inmunoblastos, histiocitos y dendrocitos plasmocitoides. En estos casos, se presenta mayor dificultad con el diagnóstico histopatológico, ya que puede confundirse con linfomas de alto grado. En un segundo estadio (de tipo necrosante), o fase histológica clásica, hay apoptosis de células individuales, con necrosis confluyente, ausencia de neutrófilos y abundantes histiocitos (28). Finalmente, en la fase de resolución, o xantomatosa, hay repoblación por linfocitos e histiocitos con citoplasmas espumosos, durante la resolución de la necrosis.

Si se comparan los hallazgos histológicos de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y el lupus eritematoso sistémico, se describe que la hiperplasia folicular y las células plasmáticas interfoliculares son más prominentes en el lupus. Otros hallazgos a favor de lupus eritematoso sistémico son: vasculitis por fuera de las áreas de necrosis, células plasmáticas abundantes y células T citotóxicas (CD8) escasas, agregados de material nuclear degradado en la pared de los vasos (fenómeno de Azzopardi) y, como ya se mencionó, los cuerpos hematoxilínicos, que se consideran específicos del lupus eritematoso sistémico (29). Las siguientes características, al contrario, favorecen el diagnóstico de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: predominio de células T CD8, ausencia de neutrófilos y una relativa escasez de células plasmáticas. Estas diferencias no siempre están presentes y pueden ser sutiles, por lo cual la diferenciación histológica no siempre es posible e, incluso, algunos autores han sugerido que la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto puede ser una forma frustra o una manifestación del lupus eritematoso sistémico. Desde el punto de vista clínico práctico, se considera que no se debe hacer un diagnóstico de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en pacientes con títulos elevados de anticuerpos antinucleares, antiDNA_n, anti-Sm y niveles disminuidos de complemento (30).

La linfadenitis infecciosa aguda y la linfadenitis granulomatosa supurada son los principales diagnósticos diferenciales, pero la necrosis

supurativa y los granulomas con necrosis y neutrófilos que se encuentran característicamente en éstas, no se observan en la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Los histiocitos epitelioides, las células gigantes y la formación de granulomas, son característicos de la tuberculosis. La ausencia de hiperplasia folicular ayuda a descartar la mononucleosis infecciosa y la linfadenopatía asociada a infección por VIH. La presencia o la ausencia de esplenomegalia ayudan en el enfoque etiológico del paciente con linfadenitis cervical necrosante.

El análisis por inmunohistoquímica en la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto confirma la presencia de células linfoides, de histiocitos que expresan simultáneamente CD 68 y mieloperoxidasa (dendrocitos plasmocitoides CD13+) e inmunoblastos mezclados con restos celulares y ausencia característica de neutrófilos. Las células linfoides, incluyendo los inmunoblastos, son de fenotipo T, con una mezcla variable de CD4+ y CD8+, con un predominio de las células T citotóxicas, que es clave para la diferenciación con el linfoma.

En la mayoría de los pacientes, la enfermedad se resuelve en el transcurso de seis meses y no se requiere terapia específica (1). En la serie de Kucukardali, que incluyó 244 casos, el 64% mejoró de forma espontánea sin ningún tratamiento, mientras que 39 pacientes (16%) requirieron terapia con esteroides. Los 44 pacientes restantes (18%) recibieron tratamientos diversos, incluyendo: antibióticos, paracetamol, AINE, metotrexato, hidroxiclороquina, ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina, etc. (1). De acuerdo con la literatura, los pacientes con síntomas persistentes e intensos deben ser tratados con corticosteroides, con los cuales generalmente se observa una respuesta adecuada (31).

En nuestra paciente el síndrome febril tuvo una duración de dos meses y medio, lo que llevó a la decisión de iniciar esteroides en dosis moderadas, a pesar de lo cual persistió febril, por lo que fue necesario aumentar la dosis a 1 mg/kg al día. En vista de la necesidad de dosis altas, se decidió asociar azatioprina, considerando su efecto ahorrador de esteroides, con la cual fue posible hacer un desmonte gradual hasta suspenderlos y mantener la remisión durante los 14 meses que van de seguimiento. En casos muy sintomáticos y que requieren altas dosis de esteroides, la asociación de inmunosupresores con un bajo nivel de toxicidad, como la azatioprina, puede ser una medida apropiada para disminuir sus efectos adversos. Debe hacerse un seguimiento regular de

los pacientes para descartar la presencia de lupus eritematoso sistémico.

Debido a la heterogénea gama de enfermedades que pueden simular la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, su reconocimiento temprano es esencial, ya que dada su benignidad se evitarían los múltiples tratamientos a los que se exponen estos enfermos, especialmente el uso inapropiado de antibióticos (32), pudiendo minimizarse el daño potencial de éstos y limitándose los estudios innecesarios. Otro aspecto importante para resaltar es la necesidad de seguimiento de los pacientes a largo plazo, dada la compleja relación que existe con otras enfermedades, especialmente el lupus eritematoso sistémico.

Conflicto de intereses

Durante la realización de este artículo, ninguno de los autores tuvo vinculación con alguna actividad que pudiera tener conflictos de interés.

Financiación

No se recibieron recursos de ninguna entidad nacional o internacional.

Referencias

1. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Kaplan Kaplan M. Kikuchi-Fujimoto disease: Analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol*. 2007;26:50-4.
2. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi*. 1972;35:379-80.
3. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathologic agent. *Naika*. 1972;30:920-7.
4. Lee KY, Yeon YH, Lee BC. Kikuchi-Fujimoto disease with prolonged fever in children. *Pediatrics*. 2004;114:752-6.
5. Famularo G, Giustiniani MC, Marasco A, Minisola G, Nicotra GC, De Simone C. Kikuchi Fujimoto lymphadenitis: Case report and literature review. *Am J Hematol*. 2003;74:60-3.
6. Kampitak T. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease associated with SLE and hemophagocytic syndrome: A case report. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1073-5.
7. Cunha BA, Mickail N, Durie N, Pherez FM, Strollo S. Fever of unknown origin (FUO) caused by Kikuchi's disease mimicking lymphoma Heart Lung. 2009;38:450-6.
8. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Minematu T. Analysis of herpesvirus genomes in Kikuchi's disease. *Virchows Arch*. 1994;424:437-40.
9. Zhang WP, Wang JH, Wang WQ, Wang Z, Chen XQ, Li YF, et al. An association between parvovirus B19 and Kikuchi-Fujimoto disease. *Viral Immunol*. 2007;20:421-8.
10. Payne JH, Evans M, Gerrard MP. Kikuchi-Fujimoto disease: a rare but important cause of lymphadenopathy. *Acta Paediatr*. 2003;92:261-4.
11. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:1-3.
12. Lazzareschi I, Barone G, Ruggiero A, Liotti L, Maurizi P, Larocca LM, et al. Paediatric Kikuchi-Fujimoto disease: A benign cause of fever and lymphadenopathy. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:119-23.
13. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease. A comprehensive review. *Am J Clin Pathol*. 2004;122:141-52.
14. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Siakantaris MP, Levidou G, Yiakoumis X, Floudas C, et al. Kikuchi's lymphadenopathy: A relatively rare but important cause of lymphadenopathy in Greece, potentially associated with the antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int*. 2010;30:925-32.
15. García CE, Girdhar-Gopal HV, Dorfman DM. Kikuchi-Fujimoto disease of the neck. Update. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993;102:11-5.
16. Kuo Tseng-tong. A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:798-809.
17. Cramer JP, Schmiedel S, Alegre NG, Schäfer H, Burchard GD, Merz H. Necrotizing lymphadenitis: Kikuchi-Fujimoto disease alias lupus lymphadenitis? *Lupus*. 2010;19:89-92.
18. Martínez C, Hughes G, Bordon J, Alonso J, Anibarro A, Redondo E, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systemic lupus erythematosus. *QJM*. 1997;90:531-3.
19. 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;24:60-3.
20. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA*. 1964;190:1014-111.
21. Meislin AG, Rothfield N. Systemic lupus erythematosus in childhood. Analysis of 42 cases, with comparative data on 200 adult cases followed concurrently. *Pediatrics*. 1968;42:37-49.
22. Shiokawa S, Yasuda M, Kikuchi M, Yoshikawa Y, Nobunaga M. Mixed connective tissue disease associated with lupus lymphadenitis. *J Rheumatol*. 1993;120:147-50.
23. Medeiros LJ, Kaynor B, Harris NL. Lupus lymphadenitis: Report of a case with immunohistologic studies on frozen sections. *Hum Pathol*. 1989;120:295-9.
24. Kojima M, Motoori T, Asano S, Nakamura S. Histological diversity of reactive and atypical proliferative lymph node lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Pathol Res Pract*. 2007;203:423-31.
25. Kojima M, Nakamura S, Morishita Y, Itoh H, Yoshida K, Ohno Y, et al. Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: A clinicopathological and immunohistological study of 21 cases. *Pathol Int*. 2000;50:304-12.
26. Tsang W, Chan J. Kikuchi's lymphadenitis: A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:219-31.
27. Lin HC, Su CY, Huang CC, Hwang CF, Chien CY. Kikuchi's disease: A review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:650-3.

28. **Gutiérrez M, De León B, Cuesta T, Baquera J, Padilla A, Hidalgo C.** Enfermedad de Kikuchi Fujimoto. Estudio clinicopatológico e inmunohistoquímico de 14 casos y su diagnóstico diferencial con otras linfadenitis necrosantes reactivas y neoplásicas. *Rev Invest Clin.* 2006;58:441-9.
29. **Hutchinson Ch B, Wang E.** Kikuchi-Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:289-93.
30. **Pileri SA, Pileri A, Yasukawa K, Kuo Tseng-tong, Sullivan K.** The karma of Kikuchi's disease. *Clin Immunol.* 2005;114:27-9.
31. **Al-Nazer MA, Al-Hadad AM, Al-Aithan SA, Al-Salem AH, Al-Faraj AA, Al-Saeed HH.** Kikuchi-Fujimoto disease. *Saudi Med J.* 2002;23:405-8.
32. **Dorfman RF, Berry GJ.** Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol.* 1988;5:329-45.