

## Doença de Kikuchi-Fujimoto: relato de caso

Aline Alves Lopes<sup>1</sup>; Jogilmira Macedo Silva Mendes<sup>2</sup>; Alexandre Rolim da Paz<sup>3</sup>; Maria Angelina Cartaxo Filgueiras Fernandes<sup>4</sup>

1: interna, Universidade Federal da Paraíba

2: Hospital Universitário Alcides Carneiro – Universidade Federal de Campina Grande

3: Médico Patologista do Hospital Napoleão Laureano, Professor de Patologia da Universidade Federal da Paraíba

4: Médica Hematologista do Hospital Napoleão Laureano, Professora de Hematologia da Universidade Federal da Paraíba

### Resumo:

A doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF) é uma rara causa de linfadenopatia que faz diagnóstico diferencial com doenças linfoproliferativas, infecciosas e autoimunes. A doença ainda possui etiologia desconhecida, mas acredita-se que seja desencadeada por reações de exacerbação da imunidade. Acomete mais o sexo feminino, é de início agudo e autolimitada. Relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 36 anos, que apresentava febre, perda de peso e anorexia, associada à linfadenopatia mesentérica e axilar detectada por exames de imagem. Foi realizado o estudo histopatológico associado à imunohistoquímica do linfonodo axilar esquerdo, confirmando a doença de Kikuchi-Fujimoto. Instituiu-se corticoterapia devido à gravidade dos sintomas, evoluindo com melhora clínica. Atualmente a paciente encontra-se assintomática, em uso de 20mg/dia de prednisona e permanece em acompanhamento ambulatorial com reumatologista.

Descritores: doença de Kikuchi-Fujimoto; linfadenite histiocítica necrosante; doenças autoimunes; doenças linfoproliferativas; linfadenopatia;

### Abstract:

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) is a rare cause of lymphadenopathy, that makes differential diagnosis with other lymphoproliferative disorders, infectious and autoimmune diseases. The disease has yet unknown etiology, but is believed to be triggered by exacerbation of immune reactions. The patients are young, predominantly women; the course is benign with spontaneous resolution of the lymphadenopathy, or some severe cases can need symptomatic treatment. We report the case of a female patient, 36, who had fever and weight loss, associated to axillary lymphadenopathy detected by

imaging. Histopathology of the left axillary lymph node associated with immunohistochemistry confirmed the diagnosis of Kikuchi-Fujimoto Disease. The treatment was instituted with steroid due to the severity of symptoms, progressing to clinical improvement. Currently the patient is asymptomatic, and 20 milligrams/day of prednisone and remains in outpatient treatment with a rheumatologist.

Descritores em inglês: Kikuchi-Fujimoto disease; histiocytic necrotizing lymphadenitis; autoimmune diseases, lymphoproliferative disorders; lymphadenopathy;

### **Introdução:**

A doença de Kikuchi-Fujimoto ou linfadenite histiocítica necrosante é uma rara causa de linfadenopatia e faz diagnóstico diferencial com doenças linfoproliferativas, infecciosas e autoimunes.<sup>1</sup> Sua primeira descrição foi em 1972, no Japão, quando Kikuchi e Fujimoto descreveram mulheres jovens com febre e linfadenopatia cervical <sup>(1,2)</sup> . É uma doença cuja incidência é de 0,5 a 5%. Predomina em pessoas de origens asiáticas, sexo feminino (4 mulheres para 1 homem) e em pacientes jovens.<sup>(2)</sup>

É uma entidade de etiologia ainda desconhecida, de caráter benigno e geralmente autolimitada. Acredita-se que seja uma reação de exacerbação da imunidade desencadeada por autoimunidade, antígenos ambientais e vírus, como citomegalovírus, Epstein Barr vírus, herpes vírus tipo 6, HTLV 1 e Parvovírus B19.<sup>(2,3,5)</sup>

A doença possui início agudo, durando de 2 a 4 semanas. A apresentação mais comum inclui linfadenopatia cervical associada à febre; com linfonodos de consistência firme, dolorosos ou não à palpação. Outras manifestações descritas são: astenia, mioartralgias, náuseas, sintomas respiratórios e hepatoesplenomegalia.<sup>(4,6)</sup> Mais da metade dos pacientes podem apresentar alterações laboratoriais, como anemia, leucopenia e marcadores inflamatórios aumentados.<sup>(10)</sup>

O diagnóstico é confirmado através da histopatologia do linfonodo<sup>(8)</sup> associado à imunohistoquímica e pela exclusão de doenças cuja apresentação clínica pode ser semelhante, como linfoma e tuberculose ganglionar.<sup>(1,4)</sup> O tratamento é direcionado apenas para os sintomas.<sup>(2)</sup>

Relatamos o caso de uma paciente jovem do sexo feminino com acometimento de linfonodo axilar à esquerda, associado à febre e perda de peso, com diagnóstico da doença de Kikuchi-Fujimoto feito através de estudo histopatológico e imunohistoquímica.

### Caso clínico:

Paciente feminina, 36 anos, procurou serviço médico para avaliação de dor musculoesquelética e realizou ressonância magnética nuclear de quadril, que evidenciou linfonodos aumentados de volume em cadeias ilíacas interna e externa, obturadoras e inguinais à direita, o maior desses linfonodos medindo 20mm, de natureza indeterminada, sugerido avaliar processo neoplásico linfoproliferativo como diagnóstico diferencial.

Procurou hematologista por perda de peso e anorexia. Realizou aspirado e biópsia de medula óssea, cujos resultados foram normais e o petscan realizado evidenciou aumento do metabolismo glicolítico em linfonodos axilares bilaterais. Foi submetida à biópsia do linfonodo axilar esquerdo, cujo histopatológico apresentou proliferação linfoide atípica, extensamente necrótica, com aspectos morfológicos sugestivos de linfoma não-Hodgkin de alto grau.

Foi internada para melhor investigação e os exames da admissão revelaram: Hemácias = 3,2 milhões/mm<sup>3</sup>; Hb = 7,7 g/dL, VCM = 76fl, HCM = 24pg, CHCM = 31%, Ht = 24,6%; leucócitos = 3.400 /mm<sup>3</sup> e ausência de formas jovens, neutrófilos = 85%, linfócitos típicos = 10%, sem atipia linfocitária, monócitos = 3%; plaquetas = 232.000/mm<sup>3</sup>; CPK= 235 (VR = 26-155 U/L), PCR = 8,9mg/L, VHS = 115mm, DHL = 535 mg/dL.

A imunohistoquímica do linfonodo axilar esquerdo apresentou positividade para CD-68 em numerosos histiócitos e em linfócitos T citotóxicos vizinho às áreas necróticas, confirmando o diagnóstico de Doença de Kikuchi-Fujimoto (figuras 1 e 2).

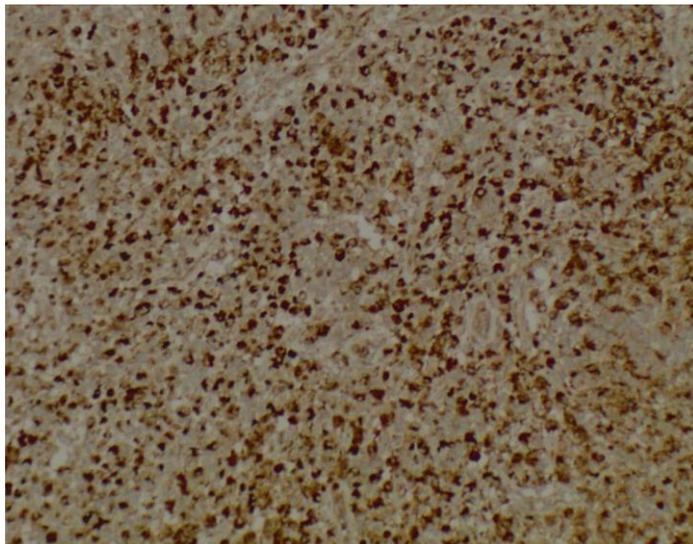


Figura 1: Corte de linfonodo axilar mostrando numerosos histiócitos CD68 positivos em meio a linfócitos e focos necróticos.

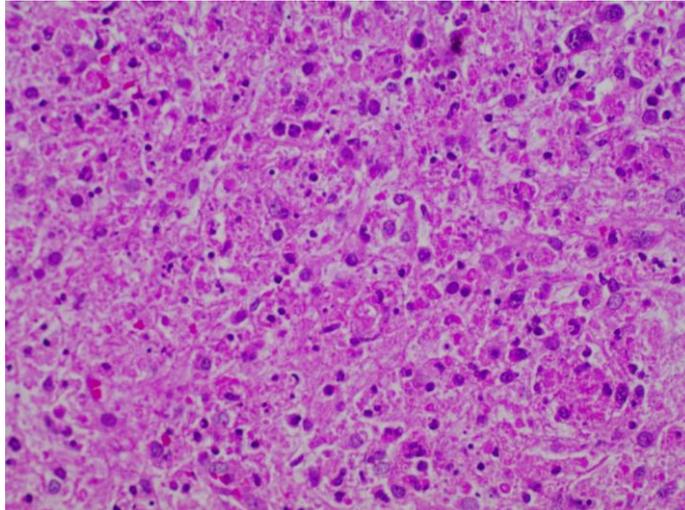


Figura 2: Corte de linfonodo axilar corado em hematoxilina-eosina mostrando numerosos histiócitos parcialmente necróticos. Ausência de granulomas.

Devido à significativa associação entre DKF e doenças autoimunes, o perfil imunológico também foi avaliado (tabela I):

Tabela I: resultados dos autoanticorpos e exames laboratoriais

Anticorpo anti-SM	Não reagente
Anticorpo anti DNA nativo	Não reagente
FAN	núcleo: reagente; nucléolo: não reagente; citoplasma: reagente; aparelho mitótico: reagente; placa metafásica cromossômica: reagente. Padrão: misto do tipo nuclear homogêneo, nuclear pontilhado fino e citoplasmático pontilhado mais denso. Título 1:640, superior a 1:640 e 1:320 (respectivamente)
p-ANCA	Reagente 1:160
c-ANCA	Não reagente
Anticorpo anti-JO-1	Não reagente
Anticorpo anti-RNP	Não reagente
Anticorpo anti SCL-70	Não reagente
HLA-B27	Não detectado
Complemento CH-50	149 u/CAR
Complemento sérico C3	124 mg/dL
Complemento sérico C4	13,2 mg/dL
Anticorpo anti-SSA	Não reagente
Anticorpo anti-SSB	Não reagente
Anticardiolipina IgM	0,6 MPL
Anticardiolipina IgG	4,2 MPL
Fator reumatoide	Não reagente

Beta-2-microglobulina	4,88 mcg/mL
HBsAg	Não reagente
Anti-HCV	Não reagente
Anti-HIV I e II	Não reagente
VDRL	Não reagente
Pesquisa de BAAR	Negativo
Teste tuberculínico	Não reagente
Pesquisa de leishmaniose visceral	Negativa
Imunofixação	Ausência de proteína monoclonal

### Discussão:

A doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF) ocorre tipicamente em mulheres jovens, embora a faixa etária possa variar de 6 a 80 anos.<sup>(1)</sup> O primeiro sintoma é a febre, ocorrendo em quase metade dos casos relatados.<sup>(1,4)</sup>

O linfonodo mais comumente acometido é o cervical posterior<sup>(3)</sup>, entretanto, em menor proporção, outras cadeias também podem ser envolvidas, a exemplo da axilar, mesentérica, mediastinal, inguinal, intraparietária, ilíaca, celíaca e peripancreática.<sup>(3,5,6)</sup>

Existe uma significativa associação entre a DKF e doenças imunológicas<sup>(4,8-10)</sup>, principalmente o lúpus eritematoso sistêmico (LES), e em menor proporção: síndrome de Sjogren, doença de Still, polimiosite, esclerodermia, tireoidite, vasculite e uveíte. Inclusive, alguns autores<sup>(9-10)</sup> sugerem que a DKF poderia ser uma manifestação atípica do LES, dada a elevada prevalência de pacientes que evoluem para esta doença.

Geralmente a DKF apresenta curso clínico autolimitado, com remissão dos sintomas em até 4 meses.<sup>(3)</sup> Recorrência é rara, entretanto, pode existir em 2 a 4% dos casos, podendo surgir nas primeiras semanas após remissão clínica ou demorar até 9 anos para acontecer.<sup>(6)</sup>

Não há tratamento específico para DKF.<sup>(3)</sup> Por ser uma doença autolimitada, a maioria dos pacientes recebe apenas tratamento sintomático; entretanto, pacientes com sintomas mais severos podem ser submetidos à corticoterapia, cuja dose depende da gravidade do quadro clínico.<sup>(6-7,10)</sup>

É importante realizar o seguimento clínico destes pacientes, com o objetivo de detectar precocemente recidiva ou evolução para doença autoimune, além de identificar a doença base que desencadeou a DKF, pois o seu controle reflete na melhora dos sintomas.<sup>(8-10)</sup>

O presente caso trata-se de uma mulher jovem, que embora não apresentasse nenhum linfonodo palpável, possuía linfadenopatia axilar detectada em exames de imagem, associada à febre, emagrecimento, mioartralgias e anemia. Com o auxílio da histopatologia e da imunohistoquímica do linfonodo, foi confirmado o

diagnóstico de DKF subtipo necrosante. Devido à severidade dos sintomas, instituiu-se a pulsoterapia. Atualmente encontra-se assintomática, em uso de 20mg/dia de prednisona. Permanece em acompanhamento ambulatorial com reumatologista, devido à associação com doença autoimune, interrogando-se doença mista do tecido conjuntivo ou LES. Digno de nota, a paciente apresenta uma irmã com diagnóstico de LES.

Embora rara, a DKF deve fazer parte do diagnóstico diferencial de doenças que cursam com linfadenopatia, a exemplo de linfoma, tuberculose, toxoplasmose e LES.<sup>(3,8-10)</sup>

Este trabalho reforça a importância de acurácia no diagnóstico diferencial de DKF com outras doenças, especialmente as linfoproliferativas, cuja apresentação clínica e histopatológica é muito semelhante. A terapia empírica direcionada à essas doenças é agressiva, tóxica e pode comprometer a qualidade de vida de um portador de DKF, cuja evolução é benigna, autolimitada e de prognóstico favorável.

#### Referências:

1. Xavier, RG et al. Doença de Kikuchi-Fujimoto. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v 34, n. 12, dezembro de 2008. Disponível a partir do <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132008001200014&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132008001200014&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 09 de maio de 2014.
2. Pina R, Fonseca I, Saldanha MH. Doença de Kikuchi-Fujimoto: uma causa pouco frequente de adenopatias cervicais. **Medicina Interna**, Vol, 11, n. 04, 2004. Disponível a partir do: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/11858>. Acesso em 11 de maio de 2014.
3. Ioachim HL, Medeiros LJ. Lymph Node Pathology 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. 726p. Chapter 37: Kikuchi Lymphadenopathy.
4. Maltez, Fernando et AL. Doença de Kikuchi-Fujimoto a propósito de um caso clínico. Revista Portuguesa de Doenças Infecto-Contagiosas, vol. 6, n.03, setembro-dezembro 2010. Publicação quadrimestral/ 3ª série. Disponível a partir do: <http://spdinc.org/wp/wp-content/uploads/2011/11/RPDI-VOL.-6-N%C2%BA-3.pdf>. Acesso em 22 de maio de 2014.
5. Charles Blake Hutchinson and Endi Wang. **Kikuchi-Fujimoto Disease**. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: February 2010, Vol. 134, No. 2, pp. 289-293. Disponível a partir do: <http://www.archivesofpathology.org/doi/abs/10.1043/1543-2165-134.2.289>. acesso em 25 de maio de 2014.
6. Reitchert, A; Correia, T.; Freitas, O.; Almeida, T.; Rosado, L. **Doença de Kikuchi Fujimoto**. Acta Med Port. 2005; 18 (3): 231-4.
7. Kuo, TT; **A Clinicopathologic Study of 79 Cases with an Analysis of Histologic Subtypes, Immunohistology, and DNA Ploidy**. American Journal of Surgical Pathology, July, 1995. Disponível a partir do : [http://journals.lww.com/ajsp/abstract/1995/07000/a\\_clinicopathologic\\_study\\_of\\_79\\_cases\\_with\\_an.8.aspx](http://journals.lww.com/ajsp/abstract/1995/07000/a_clinicopathologic_study_of_79_cases_with_an.8.aspx). acesso em 03 de junho de 2014.

8. Richards, MJ; **Kikuchi's Disease**. UpToDate, February, 2014. Disponível a partir do: <http://www.uptodate.com/contents/kikuchi-disease>. Acesso em 03 de junho de 2014.
9. Martins EP, Tanure LA, Sasaki M, Viana RS, Carvalho GT, Nicodemo EL et al. **Doença de Kikuchi-Fujimoto: relato de três casos e revisão da literatura**. Rev Bras de Reumatologia: 43 (1):62-68, jan.-fev.2003. disponível a partir do: [http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&n\\_extAction=lnk&exprSearch=356395&indexSearch=ID](http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&n_extAction=lnk&exprSearch=356395&indexSearch=ID). Acesso em 05 de junho de 2014.
10. Mahajan T, Merriman RC, Stone MJ. **Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): report of a case with other autoimmune manifestations**. Proc (bayl univer med cent). Apr 2007; 20(2): 149-151. Disponível a partir do: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1849878/>. Acesso em 17 de junho de 2014.