

¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

FIEBRE Y ADENOPATÍA CERVICAL INDOLORA EN UN HOMBRE DE 62 AÑOS

Dres Miguel J. Maxit*, Ricardo A. Paz**

RESUMEN CLÍNICO

Un hombre de 62 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 y colecistectomía por colecistitis gangrenosa alitiásica, consultó el 14-8-95 por haber notado un bulto en el cuello. Durante la semana previa había sufrido un cuadro febril con escalofríos y quebrantamiento general, por el cual había sido medicado con amoxicilina. Al examen físico se palpaba una adenomegalia firme, indolora, en el lado izquierdo del cuello y otras similares en el hueco supraclavicular del mismo lado. No tenía antecedentes de contacto con gatos. Una radiografía de tórax fue normal. Los análisis de laboratorio mostraron: hematocrito 47%; blancos 9100/mm³; linfocitos 19%; ESG 8 mm; glucemia 1,65 mg/dl; toxoplasmina IgG negativa.

Se efectuó una biopsia de ganglio cervical de la que se envió una muestra a bacteriología para la búsqueda

de gérmenes comunes y bacilos de Koch.

La descripción histopatológica fue: ganglio hiperplásico con múltiples focos de necrosis (fig. 1 y 2) que se caracterizan por la presencia de gran cantidad de restos nucleares (cariorraxis y cuerpos apoptóticos), con virtual ausencia de polinucleares y muy escasos plasmocitos. No se ve histiocitosis sinusal como en la toxoplasmosis ni presencia de polinucleares como en la enfermedad por arañazo de gato o infecciones por *Yersinia*. Las áreas hiperplásicas muestran acentuada proliferación de células linfocitarias grandes, con actividad mitótica y rasgos morfológicos linfoblastoideos e histiocitarios (fig. 3 y 4).

Los cultivos para gérmenes comunes y Koch fueron negativos al igual que la determinación de FAN y células LE.

¿Cuál es su diagnóstico?

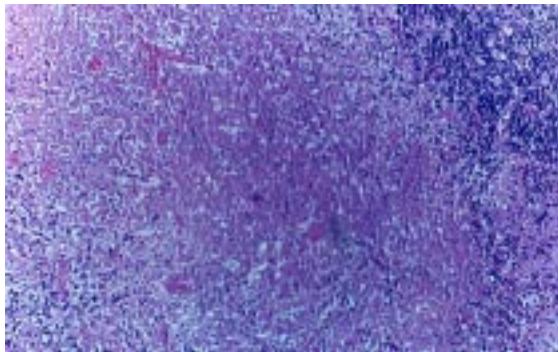


Figura 1. Ganglio con una extensa zona de necrosis. Hematoxilina y eosina X 10.

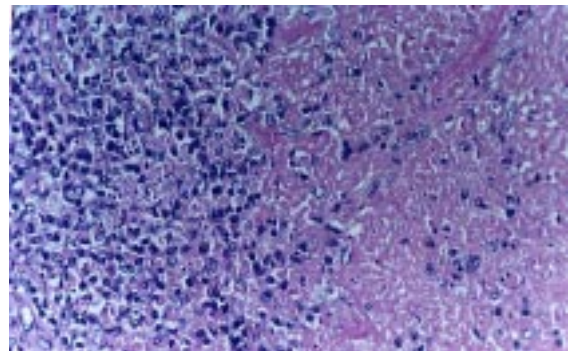


Figura 2. Detalle a mayor aumento. En el borde de la necrosis se observan células con el citoplasma condensado, en apoptosis comenzante y cuerpos apoptóticos. Nótese la ausencia de polinucleares. Hematoxilina y eosina X 40.

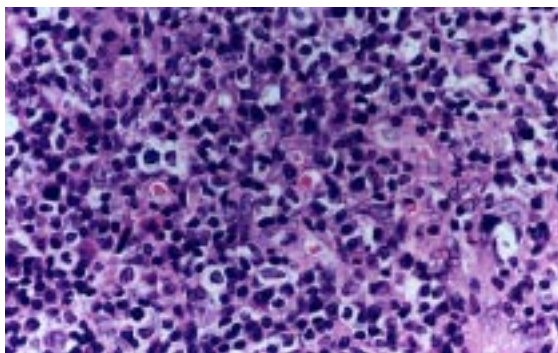


Figura 3. En este campo se observa una acentuada proliferación de células grandes y actividad mitótica. Hematoxilina y eosina X 40.

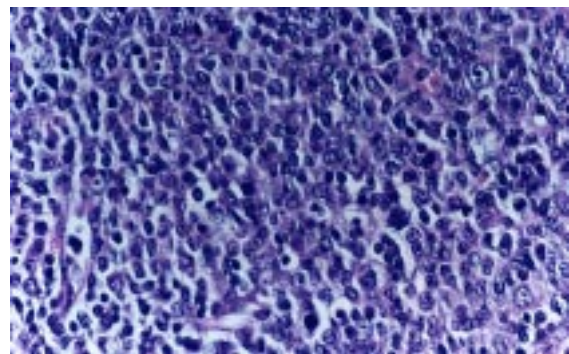


Figura 4. Otra zona en la etapa proliferativa. Zonas como esta son las que pueden provocar el diagnóstico erróneo de linfoma de células grandes. Hematoxilina y eosina X 40.

*Servicio de Clínica Médica

**Servicio de Patología

Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545 (7600) Mar del Plata

El diagnóstico histopatológico de la biopsia fue el de una linfadenitis histiocítica necrotizante, conocida como Enfermedad de Kikuchi - Fujimoto (EKF).

EVOLUCIÓN

El paciente no recibió tratamiento y la evolución fue totalmente satisfactoria, con desaparición de las adenomegalias y los síntomas sistémicos. Ha continuado bajo control clínico durante los últimos cuatro años.

COMENTARIO

Las publicaciones sobre esta enfermedad benigna, autolimitada, de origen desconocido, comienzan, casi invariablemente, haciendo mención de que fue descrita simultáneamente, en el Japón, por Kikuchi y Fujimoto, en 1972^{1,2}. A partir de entonces se vió que era relativamente frecuente en los países orientales, particularmente en Corea, y se describía con un acentuado predominio en mujeres jóvenes, lo cual no ha sido necesariamente observado en otras series publicadas posteriormente³. Sus manifestaciones más frecuente eran la aparición de adenomegalias cervicales acompañadas de síntomas sugerentes de una infección viral como leucopenia y presencia de linfocitos atípicos en la sangre periférica. El pronóstico era bueno, sin tratamiento alguno. Paulatinamente se fueron describiendo casos en el mundo occidental, con características clínicas similares y ha sido descrito como causa de fiebre y adenopatías de origen desconocido⁴. El conocimiento de esta entidad cobra importancia si se tiene en cuenta que puede ser confundida frecuentemente con un linfoma⁵, lo cual ocurriría en un 30 o 40 % de los casos tempranos. Sin embargo, el cuadro histológico es lo suficientemente característico como para hacer el diagnóstico correcto y está someramente descrito en el informe histopatológico de nuestro paciente: ganglio con áreas corticales o paracorticales, únicas o múltiples de necrosis, sin neutrófilos y con gran cantidad de fragmentos nu-

cleares o cariorrexis (restos apoptóticos). La necrosis se produce por el mecanismo de apoptosis lo que explica la falta de reacción inflamatoria polinuclear. La EKF comparte rasgos morfológicos y ha sido asociada con el LES que debe ser descartado siempre. En algunos casos el LES se ha manifestado con posterioridad a la EKF⁶. También ha ocurrido el diagnóstico simultáneo de ambas enfermedades. Esta asociación clínica, débil por cierto, y la similitud de los hallazgos patológicos, llevaron a algunos a postular que la EKF sería una forma frustra y autolimitada del LES.

Los linfocitos más afectados son T, y el compromiso de CD₄ y CD₈ podría variar según el estado evolutivo. Se ven histiocitos y monocitos plasmocitoides. Algunos describen tres fases: proliferativa (fig. 3 y 4), necrotizante (fig. 1 y 2) y xantomatosa³, (fig. 5). Los linfocitos T mueren por citotoxicidad mediada por dos mecanismos, uno basado en la acción de perforinas y otro por células *FAS* o *FAS L* positivas, ambos mecanismos son inductores de apoptosis⁷. Morfológicamente, la apoptosis se manifiesta inicialmente por la disminución del volumen citoplasmático de los linfocitos y condensación de la cromatina (fig. 6) por fragmentación del ADN. Finalmente sobrevienen la cariorrexis y posteriormente la xantomización. Estos estadios pueden coexistir en diferentes zonas del mismo ganglio, como se observa en nuestro caso.

En algunas series de Arabia Saudita y Taiwan³ la frecuencia de la EKF es del 0,5 a casi el 6% de todas las biopsias ganglionares. El cuadro histopatológico presenta similitudes con la adenitis que puede observarse en el lupus eritematoso sistémico³. Se la ha vinculado al uso de drogas como la carbamazepina, infecciones por HTLV 1, parvovirus B19, Epstein - Barr (EBV) toxoplasmosis⁸⁻¹⁰. Otros no han encontrado evidencias de ninguna relación con infecciones virales como HSV 1, HSV 2, CMV, EBV, todo lo cual llevó a postular que la EKF representaría una respuesta inmune exagerada, mediada por linfocitos T, que sería provocada por una variedad de estímulos

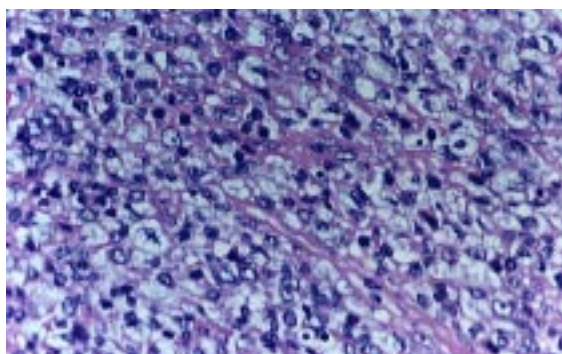


Figura 5. Se observan numerosas células con abundante citoplasma claro, vacuolado que se describen como xantomizadas. Hematoxilina y eosina X 40

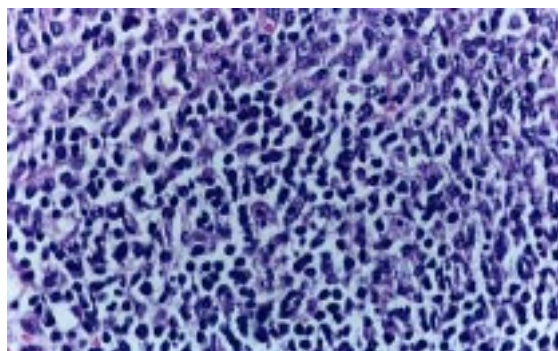


Figura 6. Se observa una gran cantidad de células hiper cromáticas por condensación de la cromatina y pérdida de los detalles nucleares. Es el aspecto que corresponde al comienzo de la apoptosis. Se puede ver la diferencia entre esas células y otras de mayor tamaño, con los detalles nucleares conservados. Hematoxilina y eosina X 40.

inespecíficos e inclusive se la ha observado asociada con la ruptura de una prótesis mamaria de siliconas¹¹. La tasa de recurrencia observada en algunos estudios es del 3 al 4%³.

Los numerosos casos observados a lo largo de años, han permitido conocer mejor esta enfermedad y se sabe ahora que:

- a) Puede comprometer la piel en forma de maculopápulas en el 30% de los casos y se puede confundir histológicamente con el compromiso cutáneo de un linfoma. También puede producir un rash eritematoso⁶.
- b) Se han descrito casos con compromiso hepático, pleuropulmonar y también de otros grupos ganglionares como ser axilares, epitrocleares, mediastinales y abdominales¹³.
- c) Puede presentarse con esplenomegalia y adenopatías generalizadas.
- d) La fiebre es el síntoma primario en el 30 al 50% de los pacientes.
- e) La ESG supera los 60 mm/1ª hora en el 70% de los pacientes.
- f) Se han descrito, por lo menos, dos casos fatales: un niño de 19 meses con severo compromiso ganglionar y pulmonar y un adulto que presentó extensa necrosis de fibras musculares miocárdicas¹².
- g) Puede ser la causa de un síndrome febril prolongado. Se han estudiado casos con síndrome febril recurrente de hasta 10 y 18 meses de duración.
- h) Pueden tener artralgias y signos meníngeos (meningitis aséptica).
- i) La patogenia de la necrosis es por apoptosis^{1,7}.

La información clínica aislada es insuficiente para llegar al diagnóstico. La duración media de la enfermedad es de 3 meses. El paciente presentado es el primero, con este diagnóstico, estudiado en nuestro hospital.

Posteriormente se diagnosticó histológicamente otro caso del que se remitieron los preparados histológicos en consulta. Una biopsia previa, en Buenos Aires, había sido diagnosticada como linfoma. Los preparados nos fueron remitidos desde Rosario por el Prof. H. Alonso y pertenecían a una mujer joven con adenopatías cervicales. La evolución fue a la re-

misión, sin tratamiento. Recientemente observamos un caso cuyo diagnóstico de EKF es probable aunque no se lo pudo certificar porque la biopsia sólo mostró material necrótico con abundantes detritus o cuerpos apoptóticos y ausencia de polinucleares.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972;35:379-80.
- 2) Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathologic entity. *Naika* 1972;20:920-7.
- 3) Tseng-tong Kuo. Kikuchi's Disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) A Clinicopathologic Study of 79 Cases with an Analysis of Histologic Subtypes, Immunohistology, and DNA Ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995;19:798-809.
- 4) Norris A H, Krasinskas A M, Salhany K E, Gluckman S J.- Kikuchi-Fujimoto Disease: A Benign Cause of Fever and Lymphadenopathy. *Am J Med* 1996;171:401-5.
- 5) Menasce L, Banerjee S, Edmondson D, Harris M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi - Fujimoto's disease): continuing diagnostic difficulties. *Histopathology* 1998;33:248-54.
- 6) Martinez Vazquez C, Hughes G, Boedon J, Alonso J, Anibarro García A, Redondo Martinez E, Touza Rey F. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systemic lupus erythematosus. *QJM* 1997;90:531-3.
- 7) Oshima K, Shimazaki K, Kume T, Suzumiya J, Kanda M, Kikuchi M. Perforin and Fas pathways of cytotoxic T - cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Histopathology* 1998;33:471-8.
- 8) Ganga A, Corda D, Gallo Carraba D, Cossu S, Massarelli G, Rosati G. A case of carbamazepine induced lymphadenopathy resembling Kikuchi's disease. *Eur Neurol* 1998;39:247-8.
- 9) Huh J, Chi H, Kim S, Gong G. A study of the viral etiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto's disease). *J Korean Med Sci* 1998;13:27-30.
- 10) Bataille V, Harland C, Behrens J, Cook M, Holden C. Kikuchi's disease in association with HTLV1. *Br J Dermatol* 1997;136:610-2.
- 11) Sever C E, Leith C P, Appenzeller J, Foucar K. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis associated with ruptured silicone breast implant. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:380-5.
- 12) O'Neill D, O'Grady J, Variend S. Child fatality associated with pathological features of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi - Fujimoto's disease). *Pediatr Pathol Lab Med* 1998;18:79-88.
- 13) Bailey E M, Klein NC, Cunha BA. Kikuchi's Disease with liver dysfunction Presenting as Fever of Unknown Origin. *Lancet* October 21, 1989:986.
- 14) Yen A, Fearneyhough P, Raimer S S, Hudnall S D. EBV associated Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis with cutaneous manifestations. *J AM Acad Dermatol* 1997;36:342-6.