

Malaltia de Kikuchi-Fujimoto amb afectació axil·lar

Ana Espinosa¹, Guillem Brullas¹, Laura Escuredo¹, Verónica Celis², Silvia Planas³

¹ Servei de Pediatria, ² Servei d'Oncologia Pediàtrica i ³ Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

RESUM

Introducció. La malaltia de Kikuchi-Fujimoto, o limfadenitis necrosant histiocítica, és una malaltia rara i benigna que sol autolimitar-se.

Cas clínic. Pacient de 12 anys amb febre de llarga durada d'origen desconegut i una adenopatia axil·lar. L'anàlisi de sang no mostrava alteracions específiques de l'origen etiològic del quadre. L'ecografia a la zona axil·lar va evidenciar un conglomerat adenopàtic de 5x7 cm amb signes inflamatoris. Es va fer una tomografia per emissió de positrons - tomografia computada (PET-TC) que mostrava adenopaties supra- i infradiaphragmàtiques hiperactives amb una taxa metabòlica moderada-alta; l'adenopatia axil·lar presentava un centre no metabòlic, suggestiu de necrosi. El diagnòstic definitiu de malaltia de Kikuchi-Fujimoto es va establir mitjançant la biòpsia d'un gangli limfàtic, que també va conduir a la resolució clínica del quadre.

Comentaris. Mitjançant aquest cas s'espera poder millorar la pràctica clínica dels pediatres davant d'un cas de febre amb una adenopatia, en què cal excloure causes més freqüents com malalties infeccioses, inflamàtores, autoimmunitàries o oncològiques, i facilitar-los la comprensió de la malaltia de Kikuchi-Fujimoto, ja que sovint no estan familiaritzats amb el diagnòstic d'aquesta entitat i això condueix a cursos inadequats d'antibiòtics i a un augment del temps fins al diagnòstic definitiu. Cal remarcar que l'extirpació de l'adenopatia sol establir el diagnòstic i resoldre la clínica.

Paraules clau: *Limfadenitis necrosant histiocítica. Malaltia de Kikuchi. Malaltia de Kikuchi-Fujimoto. Limfadenitis. Limfadenopatia. Adenopatia. Febre.*

ENFERMEDAD DE KIKUCHI-FUJIMOTO CON AFECTACIÓN AXILAR

Introducción. La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, o linfadenitis necrotizante histiocítica, es una enfermedad rara y benigna que suele autolimitarse.

Caso clínico. Niño de 12 años con fiebre de larga duración de origen desconocido y una adenopatía axilar. El análisis de sangre no mostraba alteraciones específicas del origen etiológico del cuadro. La ecografía a nivel axilar evidenció un conglomerado adenopático de 5x7 cm con signos inflamatorios. Se realizó una tomografía de positrones - tomografía computarizada (PET-TC) que mostraba adenopatías supra e infradiaphragmáticas hiperacti-

vas con una tasa metabólica moderada-alta; la adenopatía axilar presentaba un centro no metabólico, sugestivo de necrosis. El diagnóstico definitivo de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se estableció mediante la biopsia de un ganglio linfático, que también condujo a la resolución clínica del cuadro.

Comentarios. Mediante este caso, se espera poder mejorar la práctica clínica de los pediatras frente a un caso de fiebre con una adenopatía, donde se tienen que excluir causas más frecuentes como enfermedades infecciosas, inflamatorias, autoinmunes u oncológicas, y facilitarles comprensión de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, ya que a menudo no están familiarizado con el diagnóstico de esta entidad y ello conduce a cursos inadecuados de antibióticos y un aumento del tiempo hasta el diagnóstico definitivo. Remarcar que la extirpación de la adenopatía suele establecer el diagnóstico y resuelve la clínica.

Palabras clave: *Linfadenitis necrotizante histiocítica. Enfermedad de Kikuchi. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Linfadenitis. Linfadenopatia. Adenopatía. Febre.*

KIKUCHI-FUJIMOTO DISEASE WITH AXILLARY INVOLVEMENT

Introduction. Kikuchi-Fujimoto disease, or histiocytic necrotizing lymphadenitis, is a rare and benign self-limited disease.

Case report. 12-year-old child with long-lasting fever of unknown origin and one axillary adenopathy. The blood tests failed to identify the etiological origin of the condition. Axillary ultrasound showed a 5x7 cm adenopathy conglomerate with inflammatory signs. A PET-CT was performed reporting hyperactive supra and infradiaphragmatic adenopathies with a moderate-high metabolic rate; the axillary adenopathy presented a non-metabolic center, suggestive of necrosis. The definitive diagnosis of Kikuchi-Fujimoto disease was established by biopsy of a lymph node, which also led to the clinical resolution of the condition.

Comments. Through this case, we aimed at improving the clinical practice of pediatricians in the presence of a case of fever with an adenopathy, where more frequent causes such as infectious, inflammatory, autoimmune, or oncologic diseases should be excluded; and to provide a better understanding of Kikuchi-Fujimoto disease, as the diagnosis of this entity is often unfamiliar, which leads to inappropriate courses of antibiotics and increased time before final diagnosis. The excision of the adenopathy usually establishes the diagnosis and resolves the symptoms.

Key words: *Necrotizing Lymphadenitis. Histiocytic. Kikuchi Disease. Kikuchi-Fujimoto Disease. Lymphadenitis. Lymphadenopathy. Adenopathy. Fever.*

Correspondència: Guillem Brullas Badell
Pg. Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat
guillem.brullas@sjd.es

Treball rebut: 11.11.2021
Treball acceptat: 28.06.2022

Introducció

La malaltia de Kikuchi-Fujimoto (MKF), també coneguda com a limfadenitis necrosant histiocítica, és una malaltia rara i generalment benigna autolimitada, que es caracteritza per febre lleu prolongada i limfadenopaties cervicals. Aquestes troballes no són específiques i es poden confondre amb una infecció viral, adenitis bacteriana, processos autoimmunitaris o malalties oncològiques; és per això que el diagnòstic correcte té tanta importància. Afecta principalment els adults, però darrerament s'han descrit cada cop més casos d'afectació en infants¹⁻². En aquest article descrivim un cas d'MKF en un nen amb febre d'origen desconegut que posteriorment va desenvolupar una adenopatia axil-lar.

Cas clínic

Un nen de dotze anys, prèviament sa, va ingressar per a estudi després de repetides visites a urgències per



Fig. 1. Imatge de PET on es visualitzen múltiples limfadenopaties hiperactives supradiaphragmàtiques (cervical, axil-la dreta i esquerra, paratraqueal, subcarinal i hilar) i infradiaphragmàtiques (hil hepàtic, periportal, mesentèric i inguinal).

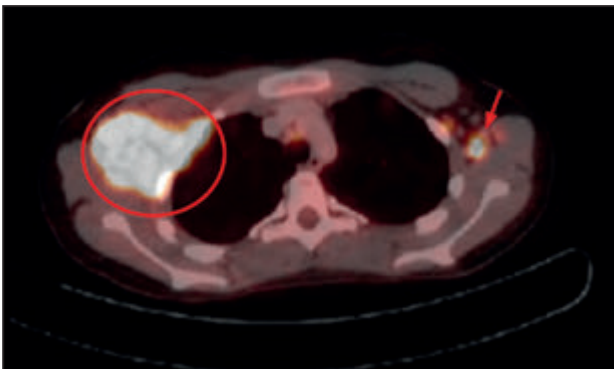


Fig. 2. Imatge de PET-TC on es visualitza captació del traçador en un conglomerat axil-lar dret de 5x7 cm (cercle) i una petita adenopatia axil-lar esquerra (fletxa). El conglomerat axil-lar tenia un valor d'absorció estandarditzat (SUV) màxim de 20. L'adenopatia axil-lar dreta presenta un centre no metabòlic, suggestiu de necrosi.

un quadre de 13 dies de durada de febre; l'examen físic va ser normal. L'anàlisi sanguínia mostrava un hemograma normal, proteïna C reactiva (PCR) no elevada, hemocultius negatius, un augment del lactat deshidrogenasa (LDH) fins a 1.200 UI/L i una limfopènia lleu (1.300/mm³), amb subpoblacions de limfòcits reduïdes, que suggerien un patró reactiu. Es van extreure mostres de sang per a estudi de virus (VHB, VHC, VVZ, VIH, VEB, CMV, parvovirus B19), bacteris atípics (*Mycoplasma*, *Chlamydia*), *Toxoplasma* i tuberculosi, amb resultat negatiu. També es van fer una radiografia de tòrax i una anàlisi d'orina, que van ser normals. Espontàniament, es va quedar afebril el primer dia d'ingrés. Després de 72 hores asimptomàtic, va ser donat d'alta sense un diagnòstic clar, i es va concertar una visita de seguiment, on va persistir amb resolució del quadre.

Va reconsultar dues setmanes després de l'alta per reinici de la febre. Ara, a més, es queixava d'una adenopatia dura i dolorosa a l'axella dreta, d'uns 3-4 cm, sense altres anomalies destacables. La radiografia de tòrax va tornar a no presentar alteracions destacables. L'anàlisi de sang va mostrar un empitjorament de la limfopènia, LDH de 1.200 UI/L i PCR de 47 mg/l. Inicialment es va orientar com un quadre d'adenitis bacteriana, de manera que el pacient va ser ingressat amb cefazolina intravenosa empírica. L'ecografia axil-lar va evidenciar un conglomerat adenopàtic de 5x7 cm amb signes inflamatoris. L'ecografia abdominal no va objectivar altres adenopaties ni organomegàlies. Els primers dies d'ingrés l'adenopatia va presentar una millora en la mida i el dolor, la limfopènia va empitjorar fins a 700/mm³ i l'LDH va augmentar fins a 1.500 UI/l. L'estudi infeccios va tornar a ser negatiu (CMV, VEB, tuberculosi, *Bartonella*, *Toxoplasma*, ecocardiografia, hemocultius i urocultius). Després de 7 dies d'ingrés, es va fer una tomografia per emissió de positrons - tomografia computada (PET-TC), i es va informar com a compatible amb un procés limfoproliferatiu; el pacient presentava diverses adenopaties disseminades hiperactives supra- i infradiaphragmàtiques (Fig. 1), i una taxa metabòlica moderada-alta. L'adenopatia axil-lar presentava un centre no metabòlic, suggestiu de necrosi (Fig. 2). El 12è dia d'ingrés es va extirpar quirúrgicament el conglomerat axil-lar per a estudi, i el quadre febril va remetre. La biòpsia va ser compatible amb una limfadenitis histiocítica necrosant compatible amb MKF. La citometria de flux no va trobar cap alteració fenotípica en la mostra. Amb el diagnòstic d'MKF, el pacient va ser donat d'alta. Actualment està en seguiment pels departaments d'hematologia i reumatologia, i al cap de 3 mesos roman asimptomàtic i sense alteracions ni en sang ni per imatge, i no ha requerit cap tractament addicional.

Discussió

L'MKF té una incidència desconeguda, i ha estat identificada en tots els grups racials, encara que afecta

predominantment persones d'origen asiàtic³. En la bibliografia està descrit que sol tenir lloc en adults al voltant dels 30 anys, però cada cop es veu més en infants¹⁻². L'MKF afecta especialment el sexe femení (3:1), però estudis recents han demostrat que entre la població pediàtrica es dona de manera predominant en nens¹⁻². L'etiologia i la patogènesi de l'MKF encara no estan clares; es creu que hi ha una relació entre el VEB i el VHS2, però encara no s'ha demostrat cap vincle causatiu²⁻⁴.

L'MKF es caracteritza per febre prolongada i limfadenopatia regional; les manifestacions menys freqüents inclouen adenopaties generalitzades, pèrdua de pes, suor nocturna, esplenomegàlia, manifestacions cutànies, artràlgia i afectació neurològica o de la medul·la òssia^{3,5}. La febre sol ser lleu i es pot allargar fins a 25 dies⁶. Els ganglis limfàtics sovint són de localització cervical (91%), encara que també són possibles a les regions axil·lars (6%), o una afectació generalitzada^{1,6}. Les limfadenopaties solen ser sòlides, mòbils i doloroses, però no supuratives; normalment són unilaterals i tenen 1-2 cm de diàmetre, tot i que s'han descrit adenopaties de fins a 8 cm⁷.

Per fer el diagnòstic d'MKF, els pediatres hauran de seguir un enfocament sistemàtic per excloure altres causes de febre persistent amb limfadenopaties, com ara infeccions virals, adenitis bacteriana, causes autoimmunitàries com el lupus eritematós sistèmic (LES) i processos oncològics, especialment limfomes. Donat que els metges sovint no estan familiaritzats amb el diagnòstic d'aquesta entitat, hi ha una taxa de diagnòstic erroni de fins al 40% que condueix a l'administració inadequada de tandes d'antibiòtics, i un augment del temps transcorregut fins a arribar al diagnòstic correcte³. Per al diagnòstic, inicialment serà fonamental fer una història clínica completa i una exploració física correcta. Posteriorment, cal fer un estudi per tècniques complementàries: les proves inicials inclouen una anàlisi de sang completa amb hemograma, recompte leucocitari, VSG, enzims hepàtics, LDH, marcadors inflamatoris, autoanticossos, hemocultiu i cribratge infecciosos (VEB, CMV, VVZ, VHS, VHB, VHC, VIH, adenovirus, parvovirus B19, *Toxoplasma*, *Bartonella*, *Mycoplasma* i tuberculosi). Analíticament, els pacients amb MKF solen presentar neutropènia, limfopènia i elevació de LDH, VSG i PCR^{1,6}. Una radiografia de tòrax i una ecografia d'abdomen i dels ganglis limfàtics poden ser útils en l'estudi inicial, tot i que l'MKF no sol presentar un aspecte característic en les imatges radiològiques. En última instància, si els símptomes persisteixen i no s'ha arribat a un diagnòstic definitiu, caldrà

fer una biòpsia excisional i un estudi histològic del gangli limfàtic. L'estudi anatomopatològic és l'única manera d'establir el diagnòstic de certesa d'MKF; en aquest, mitjançant tincions immunohistoquímiques es podrà identificar una lesió necròtica ben circumscrita amb absència de neutròfils i eosinòfils, amb possibilitat de distingir-hi fins a tres fases diferents de la malaltia amb característiques superposades: limfohistiocítica, necròtica i fagocítica²⁻³. L'extirpació del gangli afectat no només és diagnòstica, sinó també potencialment terapèutica⁵⁻⁶.

Usualment, l'MKF té un curs autolimitat, que sol resoldre en pocs mesos³. La taxa de recurrència és un tema controvertit, i mostra un rang del 3 al 42,4%^{1,5-6}. S'ha reportat que tenir febre durant el primer episodi, un recompte absolut més alt de limfòcits i un historial d'altres malalties sistèmiques autoimmunitàries està associat amb una MKF recurrent, però no hi ha dades suficients per poder-ne predir la recurrència⁵⁻⁶.

El pronòstic global de l'MKF és excel·lent i la majoria dels pacients mostren una resolució espontània al cap de 5 mesos sense gairebé cap seqüela⁵. Tanmateix, alguns pacients pateixen símptomes o complicacions sistèmiques prolongades, i fins i tot s'ha informat la defunció en alguns pacients⁷. El tractament sol ser de suport, i els corticoides i la hidroxicloroquina es reserven per a casos greus o recurrents⁴. Després de la resolució de la malaltia, és essencial fer un seguiment adequat a llarg termini dels pacients amb MKF, donat que fins al 4% dels pacients desenvoluparan malalties autoimmunitàries, com el LES o la síndrome de Sjögren¹.

Bibliografia

1. Kim TY, Ha KS, Kim Y, Lee J, Lee K, Lee J. Characteristics of Kikuchi-Fujimoto disease in children compared with adults. *Eur J Pediatr*. 2014;173(1):111-6.
2. Zou CC, Zhao ZY, Liang L. Childhood Kikuchi-Fujimoto Disease. *Indian J Pediatr*. 2009;76:959-62.
3. Masab M, Surmachevska N, Farooq H. Kikuchi Disease. 2021 Jun 29. StatPearls. A: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.
4. Lin YC, Huang HH, Nong BR, Liu PY, Chen YY, Huang YF, et al. Pediatric Kikuchi-Fujimoto disease: A clinicopathologic study and the therapeutic effects of hydroxychloroquine. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(3):395-401.
5. Selvanathan SN, Suhumaran S, Sahu VK, Chong CY, Tan NWH, Thoon KC. Kikuchi-Fujimoto disease in children. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(3):389-93.
6. Yoo IH, Na H, Bae EY, Han SB, Lee SY, Jeong DC, et al. Recurrent lymphadenopathy in children with Kikuchi-Fujimoto disease. *Eur J Pediatr*. 2014;173(9):1193-9.
7. Barbat B, Hajar R, Khurram D. Fatality in Kikuchi-Fujimoto disease: A rare phenomenon. *World J Clin Cases*. 2017;5(2):35-9.