

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E DOENÇA DE KIKUCHI-FUJIMOTO: RELATO DE CASO

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND KIKUCHI-FUJIMOTO DISEASE: CASE REPORT

MARIA RAQUEL DA COSTA PINTO*, SIMONE A. DE RIGUEIRINHO FARO*, LEANDRO LAMAS DIAS*, BORIS AFONSO CRUZ**, REJANE PINHEIRO DAMASCENO***, LUIZ SEVERIANO RIBEIRO***, ANA MARIA S.T. SANTIAGO***, CHRISTIANE COTA VIEIRA*** E GILBERTO ANTÔNIO XAVIER JR****

RESUMO

Relata-se caso de paciente jovem que, após o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, desenvolveu linfadenomegalia dolorosa nas regiões cervical, axilar e inguinal, acompanhada por febre, mal-estar, emagrecimento, náuseas e vômitos. A análise histológica de linfonodo cervical evidenciou doença de Kikuchi-Fujimoto. Foi realizada revisão dos aspectos clínico-patológicos da doença de Kikuchi-Fujimoto e da linfadenopatia do lúpus eritematoso sistêmico, assim como discussão sobre a associação destas duas enfermidades, destacando-se possível ligação etiológica entre elas.

Palavras-chave: Doença de Kikuchi-Fujimoto, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Linfadenopatias.

A doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF), ou linfadenite necrosante histiocítica, foi descrita pela primeira vez por Kikuchi e Fujimoto de forma independente, em 1972.¹⁻³ É considerada causa de linfadenomegalia benigna.

*Médico(a) residente do Serviço de Reumatologia do Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP), IPSEMG.

**Ex-residente do Serviço de Reumatologia do HGIP, IPSEMG.

***Médico assistente, preceptor da residência de Reumatologia do HGIP/ IPSEMG.

****Chefe do Serviço de Reumatologia do HGIP, IPSEMG.

Serviço de Reumatologia do Hospital Governador Israel Pinheiro, Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais / IPSEMG. Belo Horizonte.

Endereço para correspondência:

Maria Raquel da Costa Pinto,
Rua Bernardo Guimarães, nº 3080, apto. 401 -
30140-083 Belo Horizonte, MG.
E-mail: mrraquel@terra.com.br

na, que geralmente afeta mulheres jovens e, na maioria dos casos, ocorre remissão espontânea dentro de semanas a alguns meses.¹ Entretanto, recorrências e até mesmo casos fatais já foram relatados.⁴⁻⁸ Os sintomas clínicos mais comuns são adenopatia isolada ou adenopatia com febre, mas pode haver também dor local.¹ Ocasionalmente, encontram-se velocidade de hemossedimentação (VHS) acelerada, leucopenia com linfocitose e aumento de transaminases.^{1-3, 9}

Os achados histológicos são caracterizados por processo necrosante segmentar mais evidente nas áreas paracorticais dos linfonodos, com debris cariorréticos, infiltrado mononuclear e ausência de neutrófilos e plasmócitos.^{1, 9-12} A causa da doença permanece desconhecida; alguns autores acreditam que possa ser o resultado de evento autoimune limitado, induzido por linfócitos transformados, infectados por vírus.¹⁰

Apesar de ser comumente doença única e autolimitada,^{13, 14} em menor frequência ocorre associação entre a DKF e outras doenças, entre elas o lúpus eritematoso sistêmico (LES),^{1, 13, 15-17} que, por sua vez, também apresenta linfadenopatia como apresentação clínica comum.^{12, 13, 15, 16} No LES, o aumento dos linfonodos é normalmente detectado nas regiões cervical, axilar e inguinal, sendo indolor e discreto. A histologia mostra áreas de necrose, corpos hematxilínicos, numerosos granulócitos e plasmócitos, mas em alguns casos pode ser indistinguível da linfadenite de Kikuchi-Fujimoto.^{1, 12, 15}

Descrevemos caso de jovem que desenvolveu a doença de Kikuchi-Fujimoto pouco tempo após ter recebido o diagnóstico de LES.

RELATO DO CASO

JLS, 28 anos, sexo feminino, leucodérmica. Em agosto de 2001, iniciou quadro de artrite em cotovelos, joelhos e articulações interfalangianas proximais da mão direita. Dois meses depois, começou a apresentar dor torácica posterior ventilatório-dependente, procurando, por isso atendimento no nosso serviço. Negava outros sintomas ou doenças prévias. Ao exame físico, apresentava úlcera em mucosa oral, crepitações inspiratórias em base posterior do hemitórax esquerdo e artrite em joelho direito. Os exames complementares mostraram: hemoglobina (Hb): 14 g%; leucócitos: 7500/mm³ (neutrófilos: 4.500/mm³ e linfócitos: 2.250/mm³); plaquetas: 23.3000/mm³; VHS: 55 mm/h; proteína C reativa (PCR) negativa; fator reumatóide negativo; FAN: 1/2.560 (-padrão homogêneo); anticorpo anti-DNA nativo: 1/80; anticorpos anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-RNP e anti-Sm: negativos; anticardiolipina IgG: 8,9 GPL (VR: <10 GPL) e IgM: 6,2 MPL (VR: <10 MPL); pesquisa de anti-

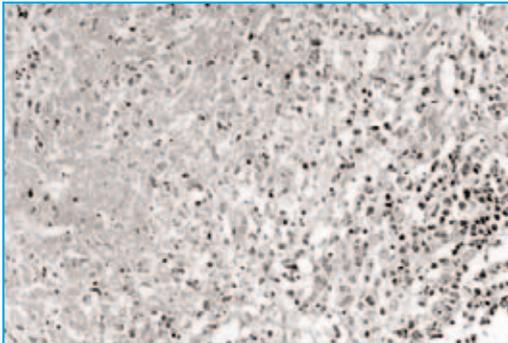
coagulante lúpico negativa; exame de rotina de urina sem alterações; radiografia de tórax com área cardíaca normal e condensações reticulares na base do pulmão esquerdo. Devido a esse quadro de artrite, acometimento pulmonar, úlcera oral, FAN e anticorpo anti-DNA nativo positivos, recebeu o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, segundo os critérios do *American College of Rheumatology*.¹⁸ Foram prescritos prednisona (10 mg/dia), difosfato de cloroquina (250 mg/dia) e diclofenaco de sódio (50 mg, 8/8 h).

Paciente não manteve acompanhamento médico regular e, em novembro do mesmo ano, evoluiu com mal-estar geral, febre diária, prostração, emagrecimento, náuseas, vômitos pós-alimentares e dispnéia leve ao deambular. Notou o aparecimento de nódulos dolorosos na região cervical esquerda. Ao exame, encontrava-se desidratada +/4+, eupnéica em repouso, normotensa (PA: 100/60 mmHg) e com esplenomegalia discreta (baço Boyd I). Havia linfonodos moderadamente aumentados de tamanho, pouco dolorosos, palpáveis nas regiões cervical, axilar e inguinal, bilateralmente. Os exames evidenciaram: leucócitos: 3.930/mm³ (neutrófilos: 3.085/mm³, linfócitos: 522/mm³); Hb: 8,4 g%; reticulócitos: 2,6% (69.000/mm³); plaquetas: 333.000/mm³; PCR: 90 mg/L (VR: <5 mg/L); VHS: 120 mm/h; TGO: 26 U/L (VR: 4-37 U/L); TGP: 15 U/L (VR: 4-32 U/L); ELISA para HIV: negativo; sorologia para rubéola: IgG: >400 UI/mL (VR: >15: positiva) e IgM negativa; sorologia para toxoplasmose: IgG: 43 UI/mL (VR: > 10: positiva) e IgM negativa; desidrogenase láctica (LDH): 1914 U/L (VR: < 480 U/L); ferritina: 964 ng/mL (VR: 9-150 ng/mL); ferro sérico: 19 mcg/dL (VR: 37-170 mcg/dL); ecocardiograma: sem alterações; tomografia computadorizada de tórax e abdome: pequeno derrame pleural esquerdo, pequenos linfonodos mediastinais inespecíficos, esplenomegalia inespecífica, linfonodomegalia retroperitoneal. Após biópsia de nódulo cervical, a análise anatomopatológica do material mostrou cortes com necrose extensa e infiltrado linfocitário, não se observando granulomas; pesquisa negativa para BAAR. Esses achados morfológicos de linfadenite necrosante não granulomatosa sugeriram a possibilidade de doença de Kikuchi-Fujimoto. A lâmina foi enviada para revisão a outro patologista que confirmou o diagnóstico, descrevendo o achado de extensa necrose com numerosos *debris* celulares, circundada por células plasmocitóides e linfócitos em grande número (Figura 1).

A febre cedeu com o uso de naproxeno (250mg, 8/8h), havendo alguma melhora do estado geral. Entretanto, a paciente voltou a apresentar artrite nos punhos, metacarpo-falangianas e tornozelo direito, dor torácica ventilatório-dependente à esquerda, persistindo a linfadenomegalia.

Iniciamos o tratamento com prednisona, na dose de 60 mg/dia (1mg/kg/dia), ocorrendo, então, grande melhora do estado geral, resolução do quadro articular e redução importante da linfadenomegalia. Ao final de dez dias, a dose de prednisona foi reduzida para 40mg/dia e a paciente recebeu alta para controle ambulatorial.

Figura 1 - Corte histológico de linfonodo cervical; área central de necrose com *debris* celulares e infiltração periférica de linfócitos e células plasmocitóides. (HE, 200x)



DISCUSSÃO

A doença de Kikuchi-Fujimoto é uma condição rara, geralmente benigna e autolimitada, com remissão espontânea em algumas semanas.¹ Entretanto, o curso da doença nem sempre é o previsto, tendo em vista alguns relatos de pacientes que apresentaram recidivas^{4,5} e, até mesmo, evoluíram para o óbito.⁶⁻⁸ Além disso, o espectro clínico de associações da DKF é amplo, variando desde linfadenopatia assintomática, febre de origem indeterminada, erupções cutâneas inespecíficas, mialgias e artralgias, adenite mesentérica, até doença de Still do adulto e LES.¹³ Por esse motivo, alguns autores recomendam o acompanhamento dos pacientes ao longo do tempo, para que seja feito o diagnóstico precoce de possível doença auto-imune que possa vir a desenvolver-se.¹⁴

A DKF acomete mais as mulheres, que podem representar até 80% dos casos. Apesar de presente em ampla faixa etária, a maioria dos pacientes tem menos de trinta anos. Foi inicialmente associada com pacientes asiáticos, mas a doença atualmente tem sido relatada em pessoas de todas as raças.^{3,9,19}

Os linfonodos das cadeias cervicais são os mais afetados, mas outros grupos podem estar acometidos. A adenopatia, às vezes, pode ser dolorosa ou sensível à palpação. Até 22% dos pacientes podem apresentar linfadenopatia generalizada, enquanto a hepatoesplenomegalia está presente apenas em pequena porcentagem.^{10,19} Sintomas de vias aéreas superiores podem ocorrer como pródrômo da doença. Apesar de a febre ser sintoma comum, o esta-

do geral do paciente está normalmente preservado. Perda de peso, náuseas, vômitos e sudorese noturna são mais raros.⁶

Cerca de metade dos pacientes apresenta discreta granulocitopenia com linfocitose, podendo existir linfócitos atípicos. Em algumas ocasiões, transaminases, LDH, VHS e PCR estão elevadas^{2,3,9} e, em raros casos, auto-anticorpos - como FAN, anti-DNA e anti-RNP - aparecem transitoriamente durante o curso da doença. Em pequeno número de pacientes, títulos discretamente elevados de anticorpos contra os vírus Epstein-Barr, varicela, rubéola e citomegalovírus e contra toxoplasma e *Yersinia enterocolitica* foram encontrados.⁹

O diagnóstico é baseado na sua aparência histológica característica de linfadenite com hiperplasia focal de células reticulares com *debris* nucleares e fagocitose. Os achados histopatológicos mais específicos incluem áreas segmentares de necrose associadas com proeminente cariorrexe (fragmentação nuclear) e proliferação celular (histiócitos, monócitos plasmocitóides, imunoblastos, macrófagos e pequenos linfócitos) nas áreas corticais e paracorticais.^{1,3,10-12,14-16} Os estudos imuno-histoquímicos mostram que a maioria das células presentes no foco de necrose são linfócitos T e histiócitos.^{2,19} Necrose de coagulação maciça está freqüentemente presente nas áreas lesadas.^{1,3,10-12,14-16} Estruturas túbulo-reticulares são observadas no citoplasma dos linfócitos, as quais também podem ser encontradas em células de pacientes com doenças auto-imunes do tecido conjuntivo, neoplasias e infecções virais. Entretanto, a sua presença especificamente em linfócitos de linfonodos foi relatada apenas em casos de histiocitose X, linfoma e LES.^{10,11} A cápsula do linfonodo permanece intacta, estando ausente infiltração linfocitária perinodal, corpos hematoxilínicos e vasculite.¹¹

Apesar de alguns aspectos clínicos e histopatológicos característicos, a DKF pode ser confundida com algumas outras doenças, sendo importante a realização do diagnóstico diferencial. Apenas o quadro clínico não é capaz de estabelecer o diagnóstico; é necessário o exame anatomicopatológico de material de biópsia excisional. Essa doença deve ser adicionada à lista de causas de febre de origem indeterminada, particularmente no contexto de linfadenopatia.^{3,9,11,19} A afecção mais séria e mais comumente confundida com a DKF é o linfoma. Isso ocorre porque, na primeira, podem estar presentes figuras de mitose, assim como marcante proliferação de imunoblastos e histiócitos, os quais podem ser confundidos com os linfócitos atípicos do linfoma.^{3,5,9,20} Outras condições que fazem parte do diagnóstico diferencial clínico e histológico são as linfadenites por doença da arranhadura do gato, tularemia, infecção por *Yersinia enterocolitica*, mononucleose infec-

ciosa, toxoplasmose, tuberculose, linfogranuloma venéreo e linfadenite vacinal.^{3,9,10}

A linfadenopatia de Kikuchi-Fujimoto também pode ser morfológicamente indistinguível do acometimento linfonodal no LES, devendo-se excluir clinicamente esta doença.⁵ Se a linfadenopatia, acompanhando o LES, apresentar extensa necrose e não houver nenhum outro dado clínico a não ser o aumento dos linfonodos, será difícil a diferenciação das duas doenças. A confirmação clínica dos critérios, diminuição do complemento sérico, presença de anticorpos antinucleares e o achado de corpos hematxilínicos e angíte nos linfonodos podem ajudar no diagnóstico diferencial, indicando lúpus.⁹

Quando está associada ao LES, o diagnóstico da DKF pode preceder, coincidir ou suceder o diagnóstico daquela doença.^{14,16} No caso descrito, a paciente já havia recebido o diagnóstico de LES e estava sem tratamento regular, quando, poucas semanas após, iniciou-se a linfadenopatia. Casos semelhantes foram descritos por Medeiros *et al*⁵ e por Tumati *et al*.¹ Entretanto, encontramos, de forma mais freqüente relatos de pacientes com diagnóstico de DKF que posteriormente desenvolveram LES.^{13,14,16,17,21} Essa é a enfermidade autoimune do tecido conjuntivo, que mais comumente está associada à DKF,¹⁷ ainda que tal associação seja considerada rara.¹⁶

No LES, os linfonodos podem estar acometidos em até 60% dos casos. Na maioria das vezes, os achados clínicos e sorológicos são característicos, tornando desnecessária a realização de biópsia.¹⁵ Esta linfadenopatia pode ser de difícil diferenciação histológica da DKF, pois ambas podem apresentar proeminente necrose.¹⁶ A ausência de número significativo de plasmócitos e neutrófilos, bem como de massas irregulares de material profundamente basofílico (corpos hematxilínicos) no paracórtex e nas paredes dos vasos, além dos demais aspectos já citados, sugerem a doença de Kikuchi-Fujimoto.^{1,3,10-12,14-16} Quando os achados histológicos não são conclusivos - particularmente em casos de linfadenite lúpica sem a presença de corpos hematxilínicos ou granulócitos e com poucos neutrófilos - os estudos imuno-histoquímicos provavelmente também não serão de utilidade, já que os achados em ambas as doenças são indistinguíveis.^{14,15} A biópsia linfonodal com exame por patologista experiente é considerada como procedimento de escolha para a confirmação do diagnóstico de DKF, associada ao LES.¹⁴⁻¹⁶ Quando o esclarecimento do diagnóstico não pode ser feito clínica e/ou histologicamente, os pacientes devem ser acompanhados a longo prazo.¹⁶

A etiologia da DKF, bem como da linfadenite do LES, ainda não foi esclarecida. Segundo Litwin *et al*.¹³ os relatos de pacientes inicialmente diagnosticados como portadores de DKF, que subseqüentemente desenvolvem LES

e doença de Still do adulto, sugerem que essas afecções possam ter fatores causais similares. É possível que uma infecção viral ou outros antígenos em hospedeiro suscetível sejam capazes de induzir alterações imunológicas que resultem no desenvolvimento completo de doenças autoimunes.¹⁴ Imamura¹⁰ considera a DKF como condição auto-imune lupus-like, induzida por forte reação imunológica a um antígeno viral, promovida por linfócitos infectados transformados. Entretanto, estudos sorológicos com pesquisa de FAN e fator reumatóide têm sido, na sua maioria, negativos.^{2,19} Uma infecção viral pode ser um provável fator etiológico, em vista das manifestações clínicas de pródrómo respiratório em alguns pacientes, linfocitose e ausência de resposta a antibióticos.^{2,4,9,22} Contudo, vários estudos falharam em mostrar qualquer relação consistente com agentes infecciosos específicos.^{2,10,16,19}

A resposta favorável ao corticosteroide ocorrida no caso descrito, assim como em relatos prévios, confirma este tratamento como adequado para os casos muito sintomáticos.^{1,4,9,16,23}

Concluindo, a DKF é causa rara de febre de origem indeterminada, que afeta principalmente mulheres jovens, com evolução benigna e autolimitada, na maioria dos casos. No caso da associação com o LES, o diagnóstico pode ser simultâneo ou uma doença ser anterior à outra. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras causas de linfadenite, especificamente doenças infecciosas, neoplásicas e auto-imunes. Suspeita-se de mecanismos patogénicos semelhantes na DKF e no LES; acredita-se que ocorra ativação linfocitária desencadeada por um mesmo fator causal, mas, provavelmente, não existe uma causa única para a DKF. Essa condição, possivelmente representa reação hipérimune a diferentes agentes etiológicos, sejam eles microbianos, químicos, físicos ou neoplásicos.^{4,6,19,21,22}

SUMMARY

The case of a young female patient who, after the diagnosis of systemic lupus erythematosus, developed painful cervical, axillary and inguinal lymphadenopathy, followed by fever, malaise, weight loss, nausea and vomiting is reported. The histology of a cervical node showed Kikuchi-Fujimoto disease. The authors reviewed the clinical and pathological aspects of Kikuchi-Fujimoto disease and lupus lymphadenitis and discussed about the association of these two diseases, pointing out a possible relationship of their etiology.

Keywords: Kikuchi-Fujimoto Disease, Systemic Lupus Erythematosus, Lymphadenopathies.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Tumiati B, Bellelli A, Portioli I, Prandi S. Kikuchi's disease in systemic lupus erythematosus: an independent or dependent event? *Clin Rheumatol* 1991; 10:90-3.
- 2- Dorfman RF. Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 1026-9.
- 3- Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE, Gluckman SJ. Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996; 101:401-5.
- 4- Smith KC, Becker GJ, Busmanis I. Recurrent Kikuchi's disease. *Lancet* 1992; 340:124.
- 5- Blewitt RW, Kumar SN, Abraham JS. Recurrence of Kikuchi's lymphadenitis after 12 years. *J Clin Pathol* 2000; 53:157-8.
- 6- Chan JKC, Wong K-C, NG C-S. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989; 63:1856-62.
- 7- Lin S-H, Ko W-S, Lee H-S, Hwang W-S. Kikuchi's disease associated with lupus-like syndrome – a fatal case. *J Rheumatol* 1992; 19:1995-6.
- 8- O'Neill D, O'Grady J, Variend ST. Child fatality associated with pathological features of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-fujimoto disease). *Pediatr Pathol Lab Med* 1998; 18:79-88.
- 9- Asano S, Akaike Y, Jinnouchi H, Muramatsu T, Wakasa H. Necrotizing lymphadenitis: a review of clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Hematological Oncology* 1990; 8:251-60.
- 10- Imamura M, Ueno H, Matsuura A et al. An ultrastructural study of Subacute Necrotizing Lymphadenitis. *Am J Pathol* 1982; 107:292-9.
- 11- Kutty MK, Anim JT, Sowayan S. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) in Saudi Arabia. *Trop and Geogr Med* 1991; 43:68-75.
- 12- Miliauskas JR. Systemic lupus erythematosus (SLE) lymphadenitis (necrotizing lymphadenitis). *Pathology* 1993; 25:209-11.
- 13- Litwin MD, Kirkham B, Henderson DRF, Milazzo SC. Histiocytic necrotising lymphadenitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:805-7.
- 14- El-Ramahi KM, Karrar A, Ali MA. Kikuchi disease and its association with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994; 3:409-11.
- 15- Medeiros LJ, Kainor B, Harris NL. Lupus lymphdenitis: report of a case with immunohistologic studies on frozen sections. *Hum Pathol* 1989; 20:295-9.
- 16- Martínez-Vázquez C, Hughes G, Bordon J et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fugimoto's disease, associated with SLE. *Q J Med* 1997; 90:531-3.
- 17- Vilá LM, Mayor AM, Silvestrini IE. Therapeutic response and long-term follow-up in a SLE patient presenting with Kikuchi's disease. *Lupus* 2001; 10:126-8.
- 18- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- 19- Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis. A study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 115-23.
- 20- Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:514-23.
- 21- Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: na analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 329-45.
- 22- Unger PD, Rappaport KM, Strauchen JA. Necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). Report of four cases of an unusual pseudolymphomatous lesion and immunologic marker studies. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:1031-4.
- 23- Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 709-11.