



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

Doença de Kikuchi-Fujimoto antes do diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico juvenil



Sofia S. Martins^a, Izabel M. Buscatti^a, Pricilla S. Freire^a, Erica G. Cavalcante^a,
Adriana M. Sallum^a, Lucia M.A. Campos^a e Clovis A. Silva^{a,b,*}

^a Unidade de Reumatologia Pediátrica, Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Divisão de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 27 de setembro de 2012

Aceito em 21 de março de 2013

On-line em 6 de julho de 2014

Palavras-chave:

Doença de Kikuchi-Fujimoto

Lúpus eritematoso sistêmico juvenil

Linfadenite

Superposição

Vírus do herpes simples tipo 1

e tipo 2

R E S U M O

A doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF) é uma linfadenite necrosante histiocítica autolimitante de origem desconhecida. É digno de nota que a DKF era apenas pouco frequentemente comunicada em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), com rara ocorrência em pacientes com LES juvenil (LESJ). Até onde vai nosso conhecimento, ainda não foi estudada a prevalência de DKF na população pediátrica lúpica. Assim, em um período de 29 anos consecutivos, 5.682 pacientes foram acompanhados em nossa instituição e 289 (5%) satisfaziam os critérios de classificação do American College of Rheumatology para LES; um sofria DKF isolado (0,03%) e apenas um padecia de DKF associada a diagnósticos de LESJ; este caso foi descrito no presente artigo. Uma jovem com 12 anos de idade apresentava-se com febre alta, fadiga e linfadenopatia cervical e axilar. Os anticorpos antinucleares (ANA) estavam negativos, com imunologia positiva para IgM e IgG antivírus do herpes simples tipos 1 e 2. As imagens obtidas por tomografia por emissão de pósitrons com flúor-18-fluoro-desoxi-glicose/tomografia computadorizada (PET/TC) demonstraram linfadenopatia difusa. A biópsia dos linfonodos axilares demonstrou linfadenite necrosante com presença de histiócitos, sem doença linfoproliferativa, compatível com DKF. Transcorridos 30 dias, a paciente apresentou regressão espontânea, não havendo necessidade de tratamento. Nove meses depois, a paciente exibia erupção malar, fotossensibilidade, úlceras orais, linfopenia e ANA 1:320 (padrão nuclear homogêneo). Nessa ocasião, a aplicação do Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) (Índice de Atividade de Doença/LES 2000) teve um escore igual a 10, e a jovem foi tratada com prednisona (1,0 mg/kg/dia) e hidroxiquina, demonstrando melhora progressiva dos sinais e sintomas. Em conclusão, DKF é doença benigna e rara em nossa população lúpica pediátrica. Também queremos enfatizar a relevância do diagnóstico de doenças autoimunes durante o acompanhamento de pacientes com DKF.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mails: clovis.silva@icr.usp.br, clovisaasilva@gmail.com (C.A. Silva).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.03.003>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Kikuchi-Fujimoto disease prior to childhood-systemic lupus erythematosus diagnosis

A B S T R A C T

Keywords:

Kikuchi Fujimoto disease
Childhood systemic lupus erythematosus
Lymphadenitis
Overlap
Herpes simplex virus type 1 and type 2

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) is a self-limiting histiocytic necrotizing lymphadenitis of unknown origin. Of note, KFD was infrequently reported in adult systemic lupus erythematosus (SLE), with rare occurrence in childhood-SLE (C-SLE) patients. To our knowledge, the prevalence of KFD in the paediatric lupus population was not studied. Therefore, in a period of 29 consecutive years, 5,682 patients were followed at our institution and 289 (5%) met the American College of Rheumatology classification criteria for SLE, one had isolated KFD (0.03) and only one had KFD associated to C-SLE diagnoses, which case was reported herein. A 12 year-old female patient had high fever, fatigue and cervical and axillary lymphadenopathy. The antinuclear antibodies (ANA) were negative, with positive IgM and IgG herpes simplex virus type 1 and type 2 serologies. Fluorine-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging demonstrated diffuse lymphadenopathy. The axillary lymph node biopsy showed necrotizing lymphadenitis with histiocytes, without lymphoproliferative disease, compatible with KFD. After 30 days, she presented spontaneous regression and no therapy was required. Nine months later, she developed malar rash, photosensitivity, oral ulcers, lymphopenia and ANA 1:320 (homogeneous nuclear pattern). At that moment the *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) score was 10 and she was treated with prednisone (1.0 mg/kg/day) and hidroxychloroquine showing progressive improvement of hers signs and symptoms. In conclusion, KFD is a benign and rare disease in our paediatric lupus population. We also would like to reinforce the relevance of autoimmune diseases diagnosis during the follow-up of patients with KFD.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A doença de Kikuchi ou de Kikuchi-Fujimoto (DKF) é uma linfadenite necrosante histiocítica autolimitante de origem desconhecida.¹⁻⁶ As manifestações clínicas mais comuns dessa doença são uma linfadenopatia dolorosa difusa, simultaneamente com febre e fadiga. Esse transtorno sistêmico pode estar associado com doenças infecciosas, neoplasias e doenças reumáticas autoimunes, especialmente lúpus eritematoso sistêmico (LES).⁴

É de se destacar que DKF tem sido relatada pouco frequentemente em casos de LES adulto,¹⁻⁶ com raros casos de LES juvenil (LESJ).⁷⁻⁹ No entanto, até onde vai nosso conhecimento, a prevalência de DKF na população lúpica pediátrica ainda não foi estudada.

Assim, de janeiro de 1983 até maio de 2012, 5.682 pacientes foram acompanhados em nossa Unidade de Reumatologia Pediátrica e 289 (5%) deles satisfaziam os critérios de classificação do American College of Rheumatology (ACR) para LES.¹⁰ Da população total, dois padeciam de DKF (0,03%). Desses pacientes com DKF, em apenas um essa doença estava associada com LESJ (0,02% da população total, 0,3% da população com LESJ); esse caso está descrito no presente artigo.

Relato de caso

Paciente do gênero feminino, com 12 anos de idade, exibia febre alta diária (acima de 39°C), com fadiga e aumento

ganglionar cervical e axilar (diâmetro de 1,0-2,0 cm, fibroelásticos) doloroso. Naquela ocasião, os achados laboratoriais revelavam hemoglobina = 11,2 g/dL, contagem de leucócitos = 4.700/mm³ (80% de neutrófilos, 15% de linfócitos e 5% de monócitos) e plaquetas = 198.000/mm³; e proteína C reativa (PCR) = 224,8 mg/dL (variação normal < 5,0) e velocidade de hemossedimentação (VHS) = 57 mm/1^a hora. Anticorpos antinucleares (ANA) negativos, C3 = 135 mg/dL (variação normal, 79-152) e C4 = 23 mg/dL (variação normal, 16-38). A urinalise revelou cilindros granulares e imunologia positiva para IgM e IgG antívirus do herpes simplex tipos 1 e 2. Outros estudos imunológicos (vírus da hepatite A, hepatite B, hepatite C, Epstein-Barr, citomegalovírus e HIV) estavam negativos. A tomografia por emissão de pósitrons com flúor-18-fluoro-desoxi-glicose/tomografia computadorizada (PET/TC) demonstrou linfadenopatia difusa com um grande conglomerado de linfonodos na cavidade abdominal, com envolvimento das regiões peri-hepática, peripancreática e ilíaca direita (4 cm de diâmetro), muitos linfonodos axilares bilaterais (1,6 cm de diâmetro) e um linfonodo cervical isolado (1 cm de diâmetro). A biópsia dos linfonodos axilares revelou linfadenite necrosante com histiócitos sem doença linfoproliferativa – achados compatíveis com DKF. Transcorridos 30 dias, a paciente apresentou regressão espontânea, não havendo necessidade de tratamento. Também não foi observada recorrência de DKF. Nove meses depois, a paciente exibia erupção malar, fotossensibilidade, úlceras orais, alopecia e artralgia nos joelhos. Apresentava apenas nodos linfáticos cervicais (1 cm de diâmetro) sem inchaço ou dor. Os achados laboratoriais revelaram

hemoglobina = 13,1 g/dL, contagem de leucócitos = 7.100/mm³ (77% de neutrófilos, 16% de linfócitos, 1% de eosinófilos e 6% de monócitos) e plaquetas = 264.000/mm³. PCR = 5,4 mg/dL, VHS = 35 mm/1^a hora, C3 = 154 mg/dL e C4 = 24 mg/dL. As provas imunológicas demonstraram anticorpos antinucleares (ANA) = 1:320 (padrão nuclear homogêneo), positivo para anticorpos anti-Ro e negativo para anti-DNA de duplo filamento (anti-dsDNA), anti-Sm, anti-RNP, IgG e IgM anticardiolipina e anticorpos anti-La. Na urinálise, leucócitos = 20.000/ml e eritrócitos = 2.000/mL, ureia = 26 mg/dL, creatinina = 0,81 mg/dL e proteinúria = 0,057 g/24h. Portanto, foi possível confirmar o diagnóstico de LESJ, em conformidade com os critérios de classificação do ACR.¹⁰ Nessa ocasião, o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) (Índice de Atividade de Doença para Lúpus Eritematoso Sistêmico 2000) = 10, e a paciente foi tratada com prednisona (1,0 mg/kg/dia) e sulfato de hidroxiquina (6,0 mg/kg/dia), com melhora progressiva de seus sinais e sintomas.

Discussão

DKF foi pouco frequentemente descrita em nosso serviço de reumatologia pediátrica, e a linfadenite histiocítica necrosante foi raramente diagnosticada na população de LESJ, particularmente antes do diagnóstico de lúpus.

Essa doença ocorre mais comumente em mulheres jovens^{2,4,5,7,11} e as principais manifestações clínicas da DKF em populações pediátricas e adultas são uma linfadenopatia cervical, habitualmente dolorosa, além de febre e sintomas constitucionais,^{1,2,4,6,7} conforme foi observado em nossa paciente. Curiosamente, em casos de DKF geralmente a linfadenopatia cervical é unilateral (79%) e a ocorrência de linfadenomegalia generalizada (5%), evidenciada no presente caso, apenas raramente é relatada.⁴

É importante citar que o diagnóstico foi confirmado pela biópsia de nodos linfáticos, demonstrando linfadenite histiocítica necrosante.³⁻⁶ A biópsia também se faz necessária para que seja avaliada a possibilidade de comorbidades, especialmente doenças infecciosas, linfoproliferativas, autoimunes e hematofagocíticas.⁴ No presente caso, as infecções por herpes vírus tipo 1 e tipo 2 podem ter deflagrado DKF; contudo, não repetimos os estudos imunológicos virais confirmando a infecção primária. Além disso, outro estudo não observou qualquer associação dessa infecção com DKF.¹²

Praticamente não há alteração nos exames laboratoriais por ocasião do diagnóstico de DKF, exceto pelos níveis elevados de VHS e PCR,¹¹ o que também foi observado no presente caso. Um ponto relevante avaliado em nossa paciente foi o resultado das imagens por PET/TC. Nossa paciente sofria de adenopatia difusa, não observada no exame físico. Com efeito, essa combinação de técnicas de imagem demonstra alta sensibilidade/especificidade para adenomegalia oculta,¹³ podendo ajudar na identificação do envolvimento do sistema reticulo-endotelial. Ademais, a combinação de PET e TC pode vir a ser um promissor instrumento diagnóstico não invasivo, sobretudo em crianças com febre de origem desconhecida. Esse exame radiológico permite localizar mais precisamente a área de inflamação.¹⁴

A ocorrência de DKF tem sido apenas raramente comunicada em associação com doenças autoimunes, especialmente LES, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome antifosfolípido, tireoidite, polimiosite, esclerodermia, hepatite autoimune e doença de Still⁴ e, raramente, com LESJ.⁷⁻⁹ DKF foi relatada em 4%⁷ a 13%⁴ na população com LES. Mais importante ainda: DKF ocorreu principalmente por ocasião do diagnóstico de LES,⁴ o que contrasta com o presente caso. Além disso, por ocasião do diagnóstico de DKF, nossa paciente estava negativa para autoanticorpos, o que sugere uma condição diferente de LESJ. Por outro lado, outros autores sugerem que DKF e LES exibam superposição das manifestações, com os mesmos achados histológicos e mecanismos autoimunes.⁹ Ademais, frequentemente nossos pacientes com LESJ ativo exibiam adenopatia, principalmente no início da doença.^{15,16}

É importante enfatizar que a maioria dos casos isolados de DKF são autolimitantes, com bons desfechos e sem necessidade de tratamento, conforme ficou demonstrado no presente caso. Na verdade, os sinais e sintomas de DKF podem regredir em um prazo de seis meses, dispensando qualquer tipo de tratamento.⁷

Em conclusão, DKF foi uma doença benigna e rara, em associação com a população pediátrica lúpica. Nosso estudo enfatiza a relevância do diagnóstico para doenças autoimunes durante o acompanhamento de pacientes com DKF.

Financiamento

Este estudo foi patrocinado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – bolsas 2008/58238-4 para CAS e 2011/12471-2 para CAS), pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ – bolsa 302724/2011-7 para CAS), pela Federico Foundation para CAS e pelo Núcleo de Apoio à Pesquisa “Saúde da Criança e do Adolescente” da USP (NAP-CriAd).

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Song JY, Lee J, Park DW, Sohn JW, Suh SI, Kim IS, et al. Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Dis.* 2009;13:322-6.
2. Cheng CY, Sheng WH, Lo YC, Chung CS, Chen YC, Chang SC. Clinical presentations, laboratory results and outcomes of patients with Kikuchi's disease: emphasis on the association between recurrent Kikuchi's disease and autoimmune diseases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43:366-71.
3. Cramer J, Schmiedel S, Alegre NG, Schäfer H, Burchard GD, Merz H. Necrotizing lymphadenitis: Kikuchi-Fujimoto disease alias lupus lymphadenitis? *Lupus.* 2010;19:89-92.
4. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Kaplan M. Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol.* 2007;26:50-4.

5. Londhey VA, Buche AS, Kini SH, Rajadhyaksha GC. Kikuchi-Fujimoto disease and systemic lupus erythematosus – a rare association. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:642-3.
6. Khanna D, Shrivastava A, Malur PR, Kangle R. Necrotizing lymphadenitis in systemic lupus erythematosus: is it Kikuchi-Fujimoto disease? *J Clin Rheumatol*. 2010;16:123-4.
7. Poulouse V, Chiam P, Poh WT. Kikuchi's disease: a Singapore case series. *Singapore Med J*. 2005;46:229-32.
8. Jun-Fen F, Chun-Lin W, Li L, Dayan C, Guan-Ping D, Fang H. Kikuchi-Fujimoto disease manifesting as recurrent thrombocytopenia and Mobitz type II atrioventricular block in a 7-year-old girl: a case report and analysis of 138 Chinese childhood Kikuchi-Fujimoto cases with 10 years of follow-up in 97 patients. *Acta Paediatr*. 2007;96:1844-7.
9. Ogata S, Bando Y, Saito N, Katsuoka K, Ishii M. Kikuchi-Fujimoto disease developed into autoimmune disease: a report of two cases. *Mod Rheumatol*. 2010;20:301-5.
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
11. Sousa A, Soares JM, Sá Santos MH, Martins MP, Salles JM. Kikuchi-Fujimoto disease: three case reports. *Sao Paulo Med J*. 2010;128:232-5.
12. Martinez-Vazquez C, Potel C, Angulo M, Gonzalez-Carrero J, Alvarez M, Tenorio A, et al. Nosocomial Kikuchi's disease: a search for herpesvirus sequences in lymph node tissues using PCR. *Infection*. 2001;29:143-7.
13. Agrawal KL, Mittal BR, Manohar K, Bhattacharya A, Kumar S, Singh SK. A seldom case of primary urethral malignant melanoma and breast cancer detected by (18)F-FDG PET/CT. *Hell J Nucl Med*. 2012;15:157-8.
14. Jasper N, Däbritz J, Frosch M, Loeffler M, Weckesser M, Foell D. Diagnostic value of [(18)F]-FDG PET/CT in children with fever of unknown origin or unexplained signs of inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:136-45.
15. Neto NS, Bonfiglioli KR, Milanez FM, de Macêdo PA, Levy-Neto M. Lymphadenopathy and systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50:96-101.
16. Guissa VR, Trudes G, Jesus AA, Aikawa NE, Romiti R, Silva CA. Lupus erythematosus panniculitis in children and adolescents. *Acta Reumatol Port*. 2012;37:82-5.