

Enfermedad de Kikuchi Fujimoto: Evaluación diagnóstica y tratamiento

Kikuchi Fujimoto disease: Diagnostic evaluation and treatment

Angela Lastenia Figueroa Córdova
Médico general, Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos,
drafigueroa@hotmail.es,
<https://orcid.org/0000-0002-6470-8281>

Michelle Nathaly Vega Sandoval
Médico general, Hospital General Guasmo Sur,
michellevega023@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-4079-8208>

Gladys Cleotilde Castillo Soto
Magister en Seguridad y Salud Ocupacional, Hospital General Teófilo Dávila,
cleito_castillo@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-5648-4014>

Melissa Nicole Méndez Valarezo
Magister en Seguridad y Salud Ocupacional, Sociedad Nacional de Galápagos,
melisa_5848@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-1979-7091>

Guayaquil - Ecuador
<http://www.jah-journal.com/index.php/jah>
Journal of American health
Enero - Junio vol. 6. Num. 1 – 2023

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-CompartirIgual
4.0 Internacional.

RECIBIDO: 13 DE MAYO 2022
ACEPTADO: 10 DE NOVIEMBRE 2022
PUBLICADO: 4 DE ENERO 2023



Scan this QR code with your smart phone or mobile device to read more papers

RESUMEN

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es un trastorno raro y autolimitado de etiología desconocida que se caracteriza por linfadenopatía cervical y fiebre. La fisiopatología sigue sin estar clara y puede ser desencadenada por un agente infeccioso que conduzca a un proceso autoinmune autolimitado. No existen pruebas de laboratorio confirmatorias y se requiere una biopsia de ganglio linfático para diferenciar la enfermedad de otras afecciones graves. Se recopiló la literatura posible desde el año 2004 hasta el 2022 realizando una búsqueda médica sobre la enfermedad de Kikuchi Fujimoto (KFD) en inglés. Se incluyeron publicaciones en revistas médicas autorizadas incluyendo artículos/tesis originales y de revisión, editoriales, informes de casos y comunicaciones breves.

Palabras clave: linfadenitis histiocítica necrotizante, linfoma maligno, lupus eritematoso sistémico,

ABSTRACT

Kikuchi-Fujimoto disease is a rare, self-limiting disorder of unknown etiology characterized by cervical lymphadenopathy and fever. The pathophysiology remains unclear and it may be triggered by an infectious agent leading to a self-limiting autoimmune process. There are no confirmatory laboratory tests and a lymph node biopsy is required to differentiate the disease from other serious conditions. Possible literature was collected from the year 2004 to 2022 by conducting a medical search on Kikuchi Fujimoto disease (KFD) in English. Publications in authoritative medical journals including original and review articles/theses, editorials, case reports, and short communications were included.

Keywords: histiocytic necrotizing lymphadenitis, malignant lymphoma, systemic lupus erythematosus,

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kikuchi Fujimoto (EKF) es una condición poco común, cosmopolita, benigna y autolimitada con mayor prevalencia japonesa y asiática (1). La mayoría de los pacientes de EKF son personas jóvenes que buscan tratamiento debido a que tienen linfadenopatía cervical dolorosa aguda, fiebre baja y sudores nocturnos (2). La necrosis coagulativa con abundantes restos de cariorresis en las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos afectados es el rasgo histológico característico de la KFD. El diagnóstico de KFD es crucial ya que puede confundirse con linfoma maligno y LES (3).

La EKF fue presentada por primera vez en 1972 por el Dr. Masahiro Kikuchi y por Fujimoto como linfadenitis con proliferación reticular, histiocitos y abundante detritus nuclear. Es una rara condición benigna de los ganglios linfáticos y la mayoría de los médicos y patólogos no están familiarizados con ella (2). Es una enfermedad autolimitada (dentro de 1 a 4 meses), sin embargo, los pacientes deben ser seguidos regularmente ya que puede reaparecer o progresar a LES. Los analgésicos y antipiréticos ayudan a mejorar los síntomas (3).

La enfermedad de Kikuchi Fujimoto es una condición idiopática, extremadamente rara, más o menos mundial y, a menudo, infradiagnosticada; afecta predominantemente a los ganglios linfáticos cervicales posteriores. Parece ser más frecuente en individuos japoneses y asiáticos. Tiene un pronóstico excelente con poco riesgo de fatalidad. Las características histopatológicas apoyan que su causa sea viral (4). El reconocimiento temprano de la enfermedad es de suma importancia para evitar investigaciones extensas y costosas relacionadas con el linfoma maligno y otros trastornos relacionados. Para evitar diagnósticos erróneos, el conocimiento de esta enfermedad es necesario tanto para el clínico como para el patólogo (5). La EKF debe considerarse en pacientes jóvenes con biopsia ganglionar que muestra necrosis y cariorrexis (6).

Con el fin de determinar el significado clínico de la enfermedad de Kikuchi Fujimoto (linfadenitis necrotizante histiocítica) y revisar la literatura disponible sobre esta condición, seleccionamos los trabajos de investigación de Medicina en idioma inglés y español publicados entre los años 2004 a 2022.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Scielo. Se incluyeron estudios de revisión narrativa o sistemática sobre enfermedad de Kikuchi Fujimoto. No se aplicaron restricciones de idioma. Se excluyeron los artículos sobre análisis de datos, documentos históricos, cartas a los editores y cursos de instrucción. Se proyectó un total de 65 artículos, de los cuales se seleccionaron 27 textos completos. De estos, 17 artículos no eran elegibles (no contenían descripción sobre diagnóstico o tratamiento) y, por lo tanto, se excluyeron. Lo que resultó en un total de 10 estudios incluidos.

RESULTADOS

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es una entidad rara caracterizada por linfadenopatía necrotizante subaguda y frecuentemente asociada con fiebre (1). Los adultos jóvenes de ascendencia asiática son los más afectados, pero se ha informado en todo el mundo. A pesar de muchos estudios en la literatura, la causa de la KFD sigue siendo incierta. Histológicamente, la KFD se caracteriza por la expansión de los ganglios linfáticos paracorticales con áreas de necrosis parcheadas y bien delimitadas que muestran abundantes restos nucleares cariorrecticos y ausencia de neutrófilos y eosinófilos (2,3).

Se han reconocido tres patrones histológicos en evolución: proliferativo, necrosante y xantomatoso. Por inmunohistoquímica, los histiocitos en KFD son positivos para mieloperoxidasa. Hay un marcado predominio de células T en las lesiones (en su mayoría células CD8 positivas) con muy pocas células B. El diagnóstico diferencial de KFD incluye linfadenitis infecciosa, linfadenopatía autoinmune (principalmente lupus eritematoso sistémico) y linfoma (2). Los médicos y patólogos están poco familiarizados con esta entidad, lo que con frecuencia genera importantes desafíos diagnósticos (3,4,5).

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, también conocida como linfadenitis necrotizante histiocítica, es una condición relativamente rara caracterizada por linfadenopatía regional necrotizante subaguda (1,4,5). Esta es una enfermedad benigna y autolimitada, frecuentemente asociada con fiebre leve y ocasionalmente con otros síntomas sistémicos. A pesar de muchos estudios en la literatura, la etiología y la patogenia de la KFD siguen siendo desconocidas. Los médicos, así como muchos patólogos, no están familiarizados con esta entidad, lo que puede plantear importantes desafíos diagnósticos, ya que puede confundirse fácilmente con otras linfadenopatías benignas o linfadenitis infecciosa, así como con linfomas. Aquí, proporcionamos una revisión de los aspectos clínicos e histopatológicos de esta entidad.

Epidemiología

Es una enfermedad extremadamente poco común pero cosmopolita con mayor prevalencia japonesa y asiática. Sin embargo, también se han notificado casos esporádicos en Europa. En la mujer asiática, la enfermedad de Kikuchi es una causa rara y benigna de linfadenopatía cervical. La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se describió por primera vez en pacientes japoneses y tiene una mayor prevalencia entre los asiáticos (1,2-5). Pileri et al describieron la primera serie de casos fuera de Asia, con una cohorte predominantemente europea. Desde entonces, la EKF se ha informado en todo el mundo en una variedad de orígenes étnicos. Suele afectar a adultos jóvenes (menores de 40 años), pero puede ocurrir en cualquier grupo de edad. La mayoría de los informes muestran predominio femenino; sin embargo, algunos estudios de países asiáticos sugieren que la proporción entre hombres y mujeres es más cercana a 1:1. Un estudio actual sobre pacientes con KFD realizado en Taiwán informa que la edad promedio es de 21 años (6). La afectación cardíaca, hepática y pulmonar eleva la morbilidad. El LES es otra fatalidad asociada con la enfermedad de Kikuchi Fujimoto (7).

Etiología y patogenia

Muchos estudios en la literatura han tratado de dilucidar la causa de la enfermedad, pero en la actualidad sigue sin estar clara. Las 2 teorías más comunes exploradas en la literatura son infecciosas y autoinmunes. El cuadro clínico es similar al de la infección viral y, al igual que la infección viral, la enfermedad no responde a los antibióticos (2,4,5). Además, las características

histopatológicas (es decir, expansión paracortical, proliferación inmunoblástica, necrosis en la paracorteza, predominio de células T y linfocitos atípicos/reactivos circulantes en la sangre periférica) son similares a las que se observan en las infecciones virales (6,7).

Se han propuesto numerosos virus como posibles agentes etiológicos, incluido el virus de Epstein-Barr; virus del herpes simple; virus de la varicela zoster; herpesvirus humanos 6, 7 y 8; parvovirus B19; paramixovirus; virus de la parainfluenza; rubéola; citomegalovirus; virus de la hepatitis B; virus de inmunodeficiencia humana; virus linfotrópico T humano tipo 1; y virus del dengue (5). Sin embargo, ningún estudio en la literatura ha demostrado definitivamente una relación causal entre un virus y KFD o partículas virales identificadas ultraestructuralmente. Otros agentes infecciosos estudiados incluyen *Brucella*, *Bartonella henselae*, *Yersinia enterocolitica*, *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica* y *Mycobacterium szulgai* (7,8).

Se ha postulado que la EKF representa una respuesta inmune exuberante mediada por células T a una variedad de antígenos en personas genéticamente susceptibles. En comparación con la población general, estos pacientes tienen con mayor frecuencia alelos de clase II del antígeno leucocitario humano (HLA), específicamente HLA-DPA1 y HLA-DPB1. Estos alelos son más frecuentes en los asiáticos y son extremadamente raros o están ausentes en los blancos, lo que puede explicar la aparición más común de esta entidad entre los asiáticos (5,6).

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto también se ha descrito en asociación con una serie de enfermedades sistémicas, más comúnmente enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Still, etc (1-3). El citoplasma de los linfocitos e histiocitos estimulados de pacientes con EKF contiene estructuras reticulares tubulares que, por microscopía electrónica, tienen similitud con las estructuras que se han descrito en las células endoteliales y los linfocitos de pacientes con LES y otros trastornos autoinmunes (7).

Varios informes de casos han descrito EKF en asociación con diferentes condiciones patológicas (meningitis, estado epiléptico, enfermedades pulmonares intersticiales, miocarditis, insuficiencia renal aguda, síndrome hemofagocítico, y anemia de células falciformes) y neoplasias malignas (mama, estómago y cavidad bucal), así como en pacientes portadoras de marcapasos e implantes mamarios, lo que sugiere que estos cuerpos extraños podrían representar factores desencadenantes del desarrollo de la enfermedad (8).

Características histopatológicas e inmunohistoquímica

Histológicamente, los ganglios linfáticos suelen tener una arquitectura parcialmente conservada con hiperplasia folicular. La paracorteza está expandida y muestra áreas de necrosis parcheadas y bien delimitadas (1,2). Los focos necróticos muestran abundantes restos nucleares cariorrepticos y una gran acumulación de histiocitos en el borde de la necrosis. Ocasionalmente, solo hay células apoptóticas aisladas dispersas en grandes láminas de histiocitos, mezcladas con desechos celulares y polvo nuclear. En los focos necróticos son frecuentes los llamados histiocitos semilunares (5). Entre los histiocitos, hay linfocitos pequeños dispersos, células T activadas y algunas células plasmáticas. Los neutrófilos y los eosinófilos están notoriamente ausentes, una pista importante en el diagnóstico de esta entidad (7). En el borde de las áreas necróticas, hay grupos de células dendríticas plasmocitoides, así como inmunoblastos (8). Además, con frecuencia se pueden ver vasos trombosados en la periferia de la necrosis.

Se han propuesto tres patrones histológicos evolutivos de EKF: proliferativo, necrosante y xantomatoso. El patrón proliferativo inicial se caracteriza por una paracorteza expandida con láminas de histiocitos y células dendríticas plasmocitoides, mezcladas con linfocitos pequeños y restos nucleares carioréxicos (7). La fase necrótica se caracteriza por la presencia de necrosis. En la fase xantomatosa predominan los histiocitos espumosos en las lesiones, independientemente de la presencia o ausencia de necrosis (8).

El diagnóstico de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se realiza predominantemente sobre la base de la evaluación morfológica. Como en muchos trastornos benignos y malignos de los ganglios linfáticos, el reconocimiento de patrones de baja potencia es fundamental en esta enfermedad (5,6). La tinción inmunohistoquímica a veces es útil, especialmente en casos con tejido limitado (es decir, biopsias centrales o biopsias pequeñas), donde a menudo es difícil apreciar un patrón de afectación de los ganglios linfáticos. Los histiocitos en KFD son positivos para lisozima, mieloperoxidasa, CD68, CD163 y CD4. Los linfocitos en las lesiones son en su mayoría células T positivas para CD3, lo que demuestra un predominio de CD8 en comparación con CD4, con muy pocas células B positivas para CD20. Las células dendríticas plasmocitoides se resaltan con CD123 (7,8,9)

Características clínicas

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es autolimitada con curso agudo a subagudo, evolucionando durante varias semanas. Los pacientes presentan con mayor frecuencia linfadenopatía cervical posterior (60% a 90% de los casos), frecuentemente con afectación concomitante de los ganglios linfáticos axilares y/o supraclaviculares (1,2). Los ganglios linfáticos afectados son sensibles y dolorosos. Rara vez se informa linfadenopatía generalizada (1% a 22% de los casos) (8).

La linfadenopatía se relaciona con mayor frecuencia con fiebre (35 a 77 % de los casos); otros síntomas poco frecuentes incluyen pérdida de peso, náuseas y vómitos, debilidad, dolor de cabeza, artralgia, sudores nocturnos, síntomas de las vías respiratorias superiores y dolor de garganta (5). La hepatomegalia y la esplenomegalia ocurren raramente (menos del 5% de los casos). La enfermedad ocurre con poca frecuencia en localizaciones extraganglionares, con mayor frecuencia en la piel y ocasionalmente en la médula ósea y el hígado. La afectación cutánea afecta principalmente a la cara y parte superior del cuerpo, manifestándose como erupciones, nódulos, pápulas eritematosas, lesiones eritematosas induradas, eritema multiforme y lesiones maculopapulares eritematosas (8,9,10).

Lo más común es que los pacientes tengan resultados de laboratorio normales. En algunos casos, hay anemia leve, velocidad de sedimentación globular levemente elevada y proteína C reactiva elevada. Otros hallazgos incluyen leucopenia (especialmente granulocitopenia; 20% a 58% de los casos) y leucocitosis (2% a 5% de los casos), con linfocitos atípicos en la sangre periférica informados hasta en un tercio de los pacientes. Otras anomalías de laboratorio observadas en algunos de estos pacientes incluyen lactato deshidrogenasa sérica elevada y aminotransferasas elevadas (8).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye linfadenitis infecciosa de diferentes etiologías, linfadenopatía autoinmune (principalmente linfadenopatía por LES) y linfoma no Hodgkin. Múltiples agentes infecciosos pueden causar linfadenitis necrotizante, que puede simular KFD. En la linfadenitis necrosante de la tuberculosis, la histoplasmosis, la lepra y la enfermedad por arañazo de gato,

hay proliferación de histiocitos epitelioides con formación de granulomas, así como células gigantes dispersas (9). En los casos de linfadenitis necrotizante sifilítica, suele haber una infiltración perivascular de células plasmáticas prominente.

En la linfadenitis causada por *Y. enterocolítica*, hay eosinófilos prominentes, mientras que en las infecciones bacterianas suele haber abundantes neutrófilos. Además, se observan neutrófilos e inclusiones virales en casos de linfadenitis necrosante por herpes simple. Las tinciones especiales y las tinciones inmunohistoquímicas a veces son útiles para identificar los agentes infecciosos (4). Suele ser necesaria la correlación con estudios serológicos y moleculares para confirmar el diagnóstico. Ocasionalmente, la linfadenitis por mononucleosis infecciosa puede entrar en el diagnóstico diferencial de la EKF (8). La mononucleosis infecciosa por lo general muestra hiperplasia folicular marcada y expansión paracortical con aumento de inmunoblastos y células dispersas tipo Hodgkin y Reed-Sternberg. También se observan con frecuencia apoptosis unicelular y focos de necrosis (9,10).

La linfadenopatía por lupus eritematoso sistémico es el diagnóstico diferencial más difícil de resolver y, en algunos casos, es histológica e inmunohistoquímicamente indistinguible de la EKF. La linfadenopatía por lupus eritematoso sistémico muestra necrosis paracortical focal o confluyente, rodeada de histiocitos cargados de lípidos. Dentro de los focos necróticos existen numerosas células apoptóticas (1). De manera similar a EKF, hay una ausencia de neutrófilos y eosinófilos. En un subconjunto de casos, se observan cuerpos de hematoxilina, compuestos por agregados de ADN nuclear, polisacáridos e inmunoglobulina. Los cuerpos de hematoxilina son la característica histológica más específica de la linfadenopatía por LES. Además, los vasos sanguíneos que muestran el fenómeno de Azzopardi (material nuclear que se tiñe con hematoxilina) a veces se pueden ver en las áreas de necrosis (4-7). Dada la similitud histológica de la linfadenopatía por LES con la EKF, es prudente incluir siempre al LES en el diagnóstico diferencial para alertar a los médicos de que se necesita una correlación clínica y de laboratorio para distinguir entre estas 2 entidades (9,10).

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se puede confundir fácilmente con un linfoma. La proliferación de inmunoblastos y células dendríticas plasmocitoides en los bordes de los focos necróticos, así como la obliteración de los senos paranasales, pueden imitar la participación del linfoma no Hodgkin de células T y células B (3). Las tinciones inmunohistoquímicas son útiles en casos difíciles. Los linfomas de células B son fáciles de eliminar debido a que hay muy pocas células B en las áreas involucradas. Los linfomas de células T pueden plantear un desafío de diagnóstico más difícil porque la mayoría de las células linfoides en las lesiones son células T (5,6). La positividad de los histiocitos para la mieloperoxidasa es una pista útil. Sin embargo, la positividad para mieloperoxidasa a veces puede malinterpretarse como sarcoma mielóide. En la EKF, ninguna tinción inmunohistoquímica sustituye a una sección teñida con hematoxilina y eosina de buen tamaño y bien fijada (10).

Método de diagnóstico

En pacientes con la enfermedad de Kikuchi Fujimoto, una biopsia por escisión de los ganglios linfáticos afectados es la investigación de elección. La necrosis coagulativa con abundantes restos de cariorresis en las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos afectados es el rasgo histológico característico de la EKF (1,2,5). Se informa que otras investigaciones de referencia no se han visto afectadas. Sin embargo, los resultados de laboratorio de algunos casos de EKF han informado anemia, poco aumento de la VSG e incluso leucopenia. Un tercio de las personas

con EKF han mostrado linfocitos atípicos en sus frotis de sangre periférica. Predominantemente, las células T (células T CD8+) se encuentran en EKF. Sin embargo, los neutrófilos se encuentran ausentes y las escasas células plasmáticas pueden o no estar presentes (9).

Según Kuo, las características histopatológicas se pueden clasificar en tres etapas: proliferativa, necrotizante y xantomatosa. La etapa proliferativa expresa varios histiocitos, monocitos plasmocitoides y células linfoides que contienen fragmentos nucleares carioreticos y restos apoptóticos eosinofílicos. La etapa necrosante muestra un grado de necrosis coagulativa, mientras que la etapa xantomatosa está predominantemente llena de histiocitos espumosos (10).

Hay que tener en cuenta que en los individuos con EKF es común el componente inmunoblástico reactivo atípico y puede confundirse con linfoma. Los antígenos asociados a histiocitos (lisozima, mieloperoxidasa y CD68) también son expresados por histiocitos en KFD. El diagnóstico de EKF es especialmente difícil en biopsias pequeñas o con aguja gruesa, donde no se puede apreciar bien el patrón de afectación (9). Varias biopsias con núcleo de aguja pequeña de un ganglio linfático cervical estaban completamente borradas por un infiltrado linfocitocitario atípico que a gran aumento mostró láminas de células atípicas grandes con núcleos irregulares, nucléolos focalmente prominentes y citoplasma moderadamente abundante. Además, estaban presentes cuerpos apoptóticos frecuentes, así como un área más grande de necrosis. El diagnóstico diferencial en un caso como este es sin duda el linfoma no Hodgkin de células grandes, tanto de células B como T (10).

La tinción inmunohistoquímica fue extremadamente útil para aclarar el diagnóstico de EKF, ya que la mayoría de las células eran histiocitos positivos para CD68 que coexpresaban mieloperoxidasa. Además, se observaron grupos de células dendríticas plasmocitoides, resaltadas por CD123 (5,8). La mayoría de los linfocitos pequeños en el fondo eran células T positivas para CD8, mientras que las células B eran muy limitadas. Sin embargo, en muchos casos, el diagnóstico de EKF no se puede hacer con certeza en una muestra pequeña; en caso de duda, se debe solicitar una biopsia más grande. Una biopsia incisional o escisional generosa es una muestra óptima para el diagnóstico de EKF (10).

Tratamiento y pronóstico

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es una enfermedad autolimitada que generalmente se resuelve en unos pocos meses. Tiene una baja tasa de recurrencia del 3% al 4% y solo se han informado varios casos fatales. El tratamiento tiene como objetivo el alivio de los síntomas (reposo, analgésicos y antipiréticos), ya que no existe una terapia específica para estos pacientes. Los pacientes con enfermedad recidivante o con un curso clínico más grave podrían beneficiarse de la terapia con corticosteroides (10).

DISCUSIÓN

La enfermedad KF generalmente afecta a los adultos jóvenes. La mediana de edad de nuestros pacientes fue de 31 años, lo que concuerda con otras series de casos notificadas (9). La enfermedad KF es más común en mujeres asiáticas.

La etiología exacta de la enfermedad de Kikuchi aún se desconoce. La literatura reciente se inclina por causas virales o autoinmunes. Sin embargo, el papel de los virus (virus de Epstein-Barr y otros) en la patogenia de la enfermedad de Kikuchi es controvertido y pasa desapercibido

(8). Por otro lado, Unger y colaboradores están a favor de la etiología viral, ya que la KFD manifiesta ciertas características virales, es decir, linfocitosis atípica, ciertas características histológicas, pródromos respiratorios similares a los de la gripe y ausencia de respuesta a la terapia con antibióticos. También, la enfermedad de Kikuchi ha sido reportada en pacientes con SIDA (10).

Al igual que el lupus eritematoso sistémico (LES), los linfocitos e histiocitos en los pacientes con enfermedad de Kikuchi muestran estructuras reticulares tubulares en su citoplasma en microscopía electrónica. Se ha opinado que, en individuos genéticamente susceptibles, la KFD puede pertenecer a una exuberante respuesta inmune mediada por células T provocada por una variedad de estímulos (8,9). Si bien es necesario estudiar y enfatizar el curso de la muerte celular en la KFD, Ohshima y sus colaboradores señalaron que la muerte celular apoptótica podría estar involucrada en la patogenia de la patología. Con respecto a este estudio, las células T CD8 en proliferación pueden matar o morir en el proceso apoptótico de esta enfermedad utilizando las vías Fas y perforina (10).

Imamura et al, plantearon la hipótesis de que la enfermedad puede representar un trastorno autoinmune similar al LES autolimitado desencadenado por virus y otros agentes infecciosos (7). Sin embargo, a diferencia de los pacientes con LES, las pruebas serológicas (como el factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares y los anticuerpos contra el ADN de doble cadena) han sido consistentemente negativas en los pacientes con EKF. A pesar de la serología negativa en KFD, existe un grado de superposición clínica y morfológica entre ambas patologías que requiere una consideración especial. En un estudio de Dumas et al, que incluyó a 91 pacientes con KFD, 11 pacientes (12%) tenían antecedentes de LES. Es probable que estos casos representen linfadenitis lúpica, ya que los 2 trastornos son histológicamente indistinguibles en algunos casos (10).

La mayoría de los pacientes tienen linfadenopatía cervical y fiebre, que es la presentación más común de la enfermedad de EKF (2). El diagnóstico diferencial de estos síntomas es extenso e incluye TB, enfermedades virales agudas como mononucleosis infecciosa y SIDA, linfoma, cáncer metastásico y enfermedad autoinmune (8). Se cree que una respuesta hiperinmune de los linfocitos T a un agente no identificado es la causa subyacente de la enfermedad de KF. Los pacientes son examinados para detectar diferentes agentes infecciosos, pero hasta el momento no se ha identificado una causa única.

Se informa citopenia leve y marcadores inflamatorios elevados en pacientes con enfermedad de KF. Se ha documentado una asociación con enfermedades autoinmunes, específicamente lupus eritematoso sistémico (LES). Las características clínicas de ambas enfermedades tienen similitudes, pero las pruebas serológicas para LES muestran resultados inconsistentes (10).

El diagnóstico de la enfermedad de KF se confirma mediante el examen histológico de los ganglios linfáticos afectados. La enfermedad KF tiene características distintas en la histopatología, pero a veces se confunde con un linfoma maligno o LES (9,10).

Se informa que la recurrencia es del 3% al 4% y la muerte es extremadamente rara. La mayoría de los pacientes, según se informa en diferentes series de casos, se recuperan con atención de apoyo, pero algunos necesitan esteroides e inmunosupresores. Erfanian Taghvaei et al. comunicaron un caso de recurrencia de la enfermedad de KF en una paciente de 32 años. Blewitt et al. también informaron un caso con recurrencia de la enfermedad KF 12 años

después del episodio inicial (10). El paciente fue manejado de forma conservadora sin ningún medicamento y se logró una recuperación completa.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto plantea importantes desafíos de diagnóstico para patólogos y médicos. Los patólogos deben estar familiarizados con esta entidad para evitar un diagnóstico erróneo de linfoma, que podría conducir a una terapia agresiva e innecesaria. La biopsia de ganglio linfático por escisión es la muestra óptima para el diagnóstico de la enfermedad; sin embargo, las tinciones inmunohistoquímicas pueden ser útiles en casos con material limitado. Desde el punto de vista clínico, uno de los diagnósticos diferenciales más importantes es el lupus eritematoso sistémico que debe descartarse en todo paciente diagnosticado de EKF.

La enfermedad de Kikuchi parece ser más frecuente en individuos japoneses y asiáticos. KFD tiene un pronóstico excelente con poco riesgo de fatalidad. Las características histopatológicas apoyan que su causa sea viral. El reconocimiento temprano de la enfermedad de Kikuchi es de suma importancia para evitar investigaciones extensas y costosas relacionadas con el linfoma maligno y otros trastornos relacionados. Para evitar diagnósticos erróneos, el conocimiento de esta enfermedad es necesario tanto para el clínico como para el patólogo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jamal AB. Kikuchi fujimoto disease. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2012;5:63-6. doi: 10.4137/CMAMD.S9895. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22837646; PMCID: PMC3399407.
2. Perry AM, Choi SM. Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Nov;142(11):1341-1346. doi: 10.5858/arpa.2018-0219-RA.
3. Hutchinson CB, Wang E. Kikuchi-Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Feb;134(2):289-93. doi: 10.5858/134.2.289.
4. Viallard JF, Parrens M, Lazaro E, Caubet O, Pellegrin JL. Lymphadénite histiocytaire nécrosante ou maladie de Kikuchi-Fujimoto [Subacute necrotizing lymphadenitis or Kikuchi-Fujimoto disease]. *Presse Med*. 2007 Nov;36(11 Pt 2):1683-93. French. doi: 10.1016/j.lpm.2007.06.004.
5. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol*. 2004 Jul;122(1):141-52. doi: 10.1309/YF08-1L4T-KYWV-YVPQ.
6. Jamal AB. Kikuchi fujimoto disease. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2012;5:63-6. doi: 10.4137/CMAMD.S9895.
7. Pepe F, Disma S, Teodoro C, Pepe P, Magro G. Kikuchi-Fujimoto disease: a clinicopathologic update. *Pathologica*. 2016 Sep;108(3):120-129. PMID: 28195263.
8. Masab M, Surmachevska N, Farooq H. Enfermedad de Kikuchi. [Actualizado el 27 de junio de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430830/?report=classic>
9. Hutchinson CB, Wang E. Kikuchi-Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Feb;134(2):289-93. doi: 10.5858/134.2.289. PMID: 20121621.

10. Mohamad AA, Zahid M, Khan AA, Alani B, Khalil M, Saeed A, Elzouki AN. Kikuchi-Fujimoto Disease: Review of 11 Cases Diagnosed Over 10 Years at a Tertiary Care Hospital in Doha, Qatar. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020 Apr 10;7(6):001598. doi: 10.12890/2020_001598.