



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KIKUCHI
ASOCIADA A OTRAS PATOLOGÍAS.
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ EN LOS ÚLTIMOS
DIEZ AÑOS**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

PEDIÁTRIA

PRESENTA:

Dra. Yesica Alejandra Ortega Martínez

**TUTOR DE TESIS:
Dra. Rocío Maldonado Velázquez**

ASESORES DE TESIS:

**Dr. Enrique Faugier Fuentes
Dr. Mario Pérezpeña Díazconti**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Febrero 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ

Jefe de Servicio de Reumatología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Profesor titular del Curso Universitario de Reumatología Pediátrica

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES

Médico Adscrito al Servicio de Reumatología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DR. MARIO PEREZPEÑA DIAZCONTI

Jefe de Servicio de Patología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS

En la vida a través de sacrificios y constancia se logran los sueños y las metas. Hoy una de ellas se hace realidad, siendo el comienzo de un nuevo amanecer, lleno de esperanza y anhelos. En este momento quiero dar mi agradecimiento a:

- A la Dra. Rocío Maldonado, Dr. Enrique Faugier y a todo el departamento de Reumatología por su apoyo y disponibilidad siempre que la necesité, pero sobre todo gracias por su amistad.
- A mis maestros y amigos por sus enseñanzas, en especial a Diana y Pamela por estar siempre en las buenas y en las malas.
- A José Manuel por darme la oportunidad de conocerlo y aprender de él en estos últimos meses.
- A todos los niños en especial a Ricardo, Tiare, Ángel Gael, América, María del Carmen, Gumercindo y todos aquellos angelitos con los que conviví durante la residencia y que gracias a ellos aprendí la forma humana de la medicina.

DEDICATORIA

A Dios por regalarme la vida y darme la oportunidad de cumplir mis objetivos.

A Eduardo mi hijo por ser la luz de mi vida.

A mis padres por su apoyo incondicional y por cuidar de mi hijo en mi ausencia.

A mis hermanas Sara y Adriana por ayudarme a superar las adversidades.

ÍNDICE

	Página
Título.....	6
Antecedentes.....	6
Marco teórico.....	8
Planteamiento del problema.....	14
Justificación.....	14
Objetivos.....	14
Metodología.....	15
Descripción de Variables.....	15
Consideraciones éticas	16
Limitaciones del estudio	16
Resultados.....	17
Discusión.....	21
Conclusiones.....	23
Referencias	25
Anexos	28

INTRODUCCION:

La enfermedad de Kikuchi – Fujimoto (Linfadenitis histiocítica necrosante) es una entidad poco frecuente, inicialmente descrita por Kikuchi e independientemente por Fujimoto, Kojima y Yamaguchi en 1972. (1,2)

En 1982 Pileri et al. Reportaron por primera vez la incidencia de la linfadenitis de Kikuchi fuera de Japón, desde entonces se han reportado casos en todo el mundo. (4)

Es mas frecuente en mujeres jóvenes con un rango (hombre: mujer 1:4) con un promedio de edad a los 30 años (rango entre 6 y 75) (7, 11, 13,19). Su localización habitual es en los ganglios linfáticos cervicales, pueden ser indoloros y de forma aislada acompañarse de linfadenopatía difusa, fiebre, escalofríos, mialgias, dolor faríngeo, dolor localizado y lesiones cutáneas dentro de las cuales se han descrito pápulas, placas, nódulos y úlceras, así como úlceras orales en un 40% de los pacientes.(7,9,11,13,17)

La presencia de síntomas sistémicos por lo general tiende a ser más severa en aquellos pacientes con linfadenopatías difusas. (18)

Esta enfermedad no responde a antibióticos, quimioterapia, radiación y resuelve de forma espontánea entre 3 y 6 meses. Aunque pueden presentarse recurrencias. (13, 17,28)

Histológicamente se encuentran presentes focos de necrosis y cariorrexis. Aunque en la terminología descriptiva inicial se refiere como linfadenitis histiocítica necrotizante acompañada de necrosis e inflamación granulomatosa. (1-28)

Los agregados linfociticos contienen células linfoides atípicas, histiocitos, células T “plasmacitoides”. (1-28)

La mayoría de estos cambios histológicos se han reportado en algunas formas de linfoma maligno. Incluso se reportó una serie de 108 casos en la cual se llegó erróneamente al diagnóstico de linfoma maligno (30%). (17, 18,23)

La linfadenitis histiocítica necrosante puede presentarse en 3 formas histológicas que son: tipo proliferativo, tipo necrosante y tipo xantomatoso (vide Infra), y su diagnóstico diferencial se hace con otras linfadenitis necrosantes como la del lupus, linfadenitis reactivas, así como linfomas necrosados. (13, 17,19)

Se ha reportado en la literatura la presencia de linfadenopatías en asociación con infección por Parvovirus, la biopsia de los nódulos ha revelado la presencia de linfadenitis histiocítica necrotizante. Reportes subsecuentes han demostrado la presencia de esta entidad en personas previamente sanas con infección por parvovirus. (14,17)

La etiología de esta enfermedad permanece incierta. Una teoría propone que la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es una forma autolimitada del lupus eritematoso sistémico (LES). Esta fuertemente sustentada por la evidencia de que los cambios histológicos observados en la enfermedad de Kikuchi, son muy similares a aquellos observados en la linfadenitis en pacientes con LES. (5, 6, 8, 10, 11,16) Por lo general tiene un curso benigno, aunque se han reportado casos letales. Es por esto que se necesita de una terapia inmunosupresora agresiva para aquellos pacientes que desarrollan las formas agresivas de Enfermedad de Kikuchi, con el fin de evitar este tipo de casos. (10,21, 24, 26)

Estudios respecto a la infección por Virus de Epstein Barr (VEB) y Herpes virus tipo 6 han demostrado que en la mayoría de los casos de Linfoma de Hodgking estos suelen estar presentes tanto en las células propias del linfoma, así como en las células de Reed Stenberg. A su vez se encuentran presentes en aquellos pacientes con Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. (30)

La presencia de estos favorece a la apoptosis, lo que nos habla de la posibilidad de que se trate de un proceso mediado por citocinas. (29)

En México, no existe un reporte de la incidencia de esta enfermedad en niños, la mayoría de los reportes se encuentran en el continente asiático y son en personas adultas, mucho menos su asociación con linfomas o lupus eritematoso sistémico en pacientes pediátricos. (28)

MARCO TEÓRICO:

La enfermedad de Kikuchi se ha descrito en personas jóvenes menores de 30 años. Predominantemente en mujeres y en poblaciones asiáticas. (1, 2, 3) El rango de edad (4-75 años), solo del 5-10% de los pacientes son menores de 21 años. (20, 23) En nuestro país no existen reportes de caso. (17)

PATOGENESIS

La patogénesis de la enfermedad de Kikuchi permanece desconocida. La presentación clínica y los cambios histológicos sugieren que se trata de una reacción hiperinmune de los linfocitos T activados contra un patógeno no identificado. Aún permanece en duda si la respuesta es potenciada por exposición a un agente infeccioso o si es la manifestación de un defecto intrínseco de la célula T. (13)

Se han asociado numerosos agentes infecciosos incluyendo bacterias (Brucella, Yersinia), parásitos (toxoplasmosis) y virus (VEB, Parvovirus B 19, herpes virus 6) pero ninguno de ellos se ha confirmado. (13, 14) A pesar de todos los estudios que se han llevado a cabo hasta el momento han fracasado en tratar de demostrar la asociación entre virus Herpes y virus Epstein Barr. Además Martínez-Vázquez y cols. Evaluaron 7 biopsias por medio de reacción en cadena de polimerasa para DNA viral (específicamente Virus Herpes Simple tipo 1 y 2, Virus Varicela Zoster, Citomegalovirus, Virus Epstein Barr, Virus Herpes tipo 6 y 8) y no se encontró evidencia de implicación viral. (14,17, 19, 21) Anteriormente estudios sugirieron que la toxoplasmosis pudiese ser la causa de Enfermedad de Kikuchi pero esta teoría se encuentra en desuso. Dorf y Berry escribieron que no debe haber dificultad en distinguir linfadenitis por toxoplasma que aquella en Enfermedad de Kikuchi Fujimoto en los cortes de patología. (23) Por lo que actualmente la teoría más aceptada es de que esta tenga implicación viral.

La importancia de que se involucran mecanismos autoinmunes en la patogénesis de la enfermedad se ha demostrado en aquellos pacientes que han desarrollado enfermedades del tejido conectivo como (LES y Enfermedad de Still) antes o después del desarrollo de la linfadenitis histiocítica necrotizante. La mayoría de los pacientes no desarrollan alguna enfermedad autoinmune a pesar de la presencia de ANA'S, factor reumatoide y Coombs directo positivo. (8, 9, 10, 11, 24, 25, 26)

Adicionalmente a su similitud con el lupus eritematoso sistémico, Kikuchi tiene otras asociaciones interesantes, puede ocurrir en pacientes con lupus preexistente, puede coexistir con el lupus o puede evolucionar a un lupus. Las características clínicas e histopatológicas de la enfermedad de Kikuchi son simuladas por el lupus. Tienen una presentación clínica común con fiebre y linfadenopatías. La linfadenitis necrotizante, no neutrofílica del Kikuchi, no puede distinguirse claramente de aquella observada en el lupus. Sin embargo, mientras la enfermedad linfática es focal en el Kikuchi, es mas extensa en el LES.

El diagnóstico diferencial del Kikuchi en la fase primaria de su evolución también incluye Linfoma no Hodgking de alto grado y Linfoma de Hodgking. En el 2007 se reporto un caso de translocación 12:16 en un paciente con Kikuchi, estas alteraciones cromosómicas se encuentran en la mayoría de los casos, asociadas a procesos linfoproliferativos malignos como Linfoma. (29)

Muchos estudios han demostrado un amplio espectro de respuestas inmunes, que van desde la Artritis Reumatoide, la Enfermedad de Still de aparición en el adulto, polimiositis, enfermedad pulmonar intersticial, esclerodermia, vasculitis, uveítis, tiroiditis y reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, que pueden asociarse con la enfermedad de Kikuchi al momento de su presentación o pueden complicar su evolución. (12, 13, 15)

Surgen varias preguntas, una de las cuales es: ¿La enfermedad de Kikuchi es una forma aguda, leve autolimitada del LES, o es un proceso independiente?

Se sospecha que el LES y la Enfermedad de Kikuchi pueden compartir una reacción hiperinmune dirigida contra diferentes estímulos antigénicos, pero secundariamente divergen hacia dos manifestaciones independientes: una que compromete los ganglios linfáticos con un patrón característico de actividad designada Kikuchi y la otra manifestándose como LES. (9, 10, 11, 22)

Es importante realizar el diagnóstico diferencial ya que el tratamiento como el pronóstico son diferentes sobre todo con los linfomas. El análisis cuidadoso del ganglio linfático así como la histoquímica suelen ser de utilidad. El uso de la citoqueratina OSCAR nos ayuda a resaltar las CIRC (células reticulares intersticiales citoqueratina positivas) que proliferan en mayor cantidad y la distribución en la linfadenitis histiocítica necrosante para poder diferenciar de los ganglios linfáticos necrosados por otras causas como linfomas, linfadenitis lúpica, linfadenitis granulomatosa o por VEB (Virus Epstein Barr). (31, 32)

Se han documentado dos casos letales de enfermedad de Kikuchi (4, 26) aunque por lo general presenta una evolución favorable con desaparición de los síntomas 1 a 6 meses después del inicio de la enfermedad. En el 3% de los pacientes la enfermedad puede recurrir en años. (13, 17, 19, 20, 22)

MANIFESTACIONES CLINICAS

La manifestación clínica más frecuentes de la enfermedad de Kikuchi es la presencia de adenopatía cervical única aunque pueden estar involucradas otras cadenas ganglionares. Las adenopatías múltiples pueden estar presentes en 1.3 a 22.2% de los casos. (3, 6, 8, 22) Puede acompañarse de otra sintomatología como fiebre (30-50%), fatiga, dolor musculoesquelético, sudoración nocturna, pérdida de peso y dolor abdominal o torácico. (3, 13)

Se han descrito lesiones dérmicas como nódulos, pápulas, maculo-pápulas, eritema disseminado o urticaria. En la biopsia de piel se ha observado infiltración dérmica difusa caracterizada por monocitos apoptóticos plasmacitoides de distribución perivascular o perianexos. (6, 13, 16, 20, 24)

La hepatoesplenomegalia se encuentra frecuentemente, se han reportado casos de nefromegalia sobre todo en pacientes adultos y en aquellos con involucro de nódulos linfáticos intraabdominales. (23)

Raramente se han descrito manifestaciones neurológicas, de manera aislada en pacientes con meningitis aséptica, ataxia cerebelosa aguda y secundariamente en obstrucción venosa cervical e hipertensión endocraneana. (10, 23, 17, 21)

Las alteraciones hematológicas más frecuentes en estos pacientes es leucopenia con neutropenia, anemia y la presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica. (7, 18, 19, 23) Un aumento de los reactantes de fase aguda y DHL se han reportado.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la Enfermedad de Kikuchi, se basa en los hallazgos histopatológicos de ganglio linfático. Los cuales se caracterizan por: (1, 2, 3, 25)

1. Necrosis focal de predominio paracortical con abundante cariorrexis
2. Agregados de células mononucleares atípicas alrededor de las zonas de necrosis (monocitos plasmacitoides, histiocitos con núcleos irregulares e inmunoblastos)
3. Ausencia de neutrófilos y disminución de células plasmáticas.
4. Usualmente la capsula del ganglio se encuentra intacta.

Figura 1

Figura 2

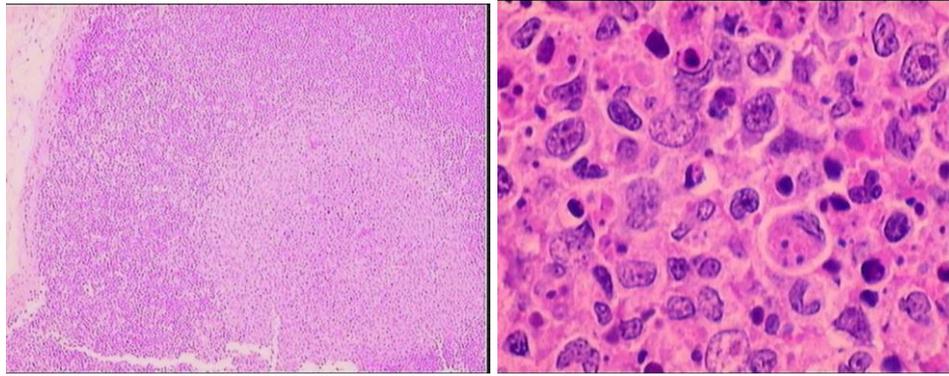


Figura 1: Área subcapsular clara correspondiente a áreas de necrosis

Figura 2: Abundantes cuerpos apoptoicos en el interior de los histiocitos y fuera de ellos

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial histológico de Enfermedad de Kikuchi incluye otras causas de Linfadenitis necrotizante como son infecciosas (Yersinia, toxoplasmosis, enfermedad por arañazo de gato, tuberculosis); autoinmunes (Lupus eritematoso sistémico, Enfermedad de Kawasaki); y enfermedades neoplásicas (Linfoma). (30, 31, 32)

Un estudio inmunofenotípico de sangre periférica, médula ósea y ganglios linfáticos es útil para diferenciar esta entidad con algún proceso linfoproliferativo. Se caracteriza por infiltrados linfocitarios tipo T subtipo CD8, con inversión en la relación CD4/CD8. (13, 17, 18)

TRATAMIENTO

No es necesario algún tratamiento para la enfermedad aunque se han utilizado antiinflamatorios no esteroideos para aliviar los síntomas como la fiebre y las adenomegalias. (13, 16, 17,18, 20, 21)

Se ha sugerido el uso de corticoesteroides para prevenir la muerte pero solo en casos de hiperpirexia, meningitis aséptica y ataxia cerebelosa. Y se reserva este tratamiento para aquellos pacientes con incremento importante de la LDH y títulos elevados de ANAs. (12, 21, 22)

Jang y cols. Sugieren recientemente que aquellos pacientes con enfermedad avanzada se pueden beneficiar del uso de prednisona sistémica con el fin de acelerar la resolución. (21, 29, 31)

PRONOSTICO

En la revisión de Dorfman y Berry de 108 pacientes con enfermedad de Kikuchi-Fujimoto todos los pacientes tuvieron un excelente pronóstico sin desenlaces fatales o transformación maligna. (28)

En la revisión de 9 casos por Pace-Asik y cols. Diciembre del 2008 se muestra una mortalidad sólo del 1% de los casos. (20, 23)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Se desconoce con que frecuencia la Enfermedad de Kikuchi se encuentra de forma aislada y/o asociada a otras patologías, por lo cual es importante establecer esta relación

JUSTIFICACIÓN:

Hasta el momento existe escasa literatura en relación a Enfermedad de Kikuchi ya sea como entidad única o asociada a otras patologías, ni se hace referencia de su importancia en relación con cada una de ellas. Debido a la escasa incidencia en Pediatría es de interés poder determinar su incidencia e identificar factores de asociación para sospecha, diagnóstico temprano y necesidad de descartar otras entidades clínicas ante su presencia. Por tal motivo, consideramos que es fundamental conocer con que frecuencia dicha enfermedad se presenta en nuestra Institución, centro de referencia de población pediátrica.

OBJETIVOS:

General:

Describir la experiencia de 10 años de la Enfermedad de Kikuchi en forma aislada y/o asociada a otras patologías en pacientes pediátricos.

Específicos:

Evaluar el cuadro clínico, la evolución y las comorbilidades asociadas a esta patología.

Determinar la evolución de los pacientes diagnosticados con Enfermedad de Kikuchi.

METODOLOGÍA:

Tipo de estudio: observacional, descriptivo, retrospectivo.

Se revisaron en el archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez, los expedientes de pacientes con diagnóstico de Linfadenitis histiocítica necrotizante (Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto) acompañado de otra patología de forma aislada de enero de 1998 y diciembre del 2008.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con adenopatías y reporte por biopsia de Linfadenitis histiocítica necrotizante.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con adenopatías sin reporte de biopsia.
- Adenopatías con estudio histopatológico diferente a enfermedad de kikuchi.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

Edad:

Edad al momento del diagnóstico expresada en años.

Cuantitativa continua

Género:

Masculino o femenino

Cualitativa nominal dicotómica

Tiempo de evolución:

Tiempo comprendido entre la aparición de la primera manifestación y el momento en que se realizó el diagnóstico, expresado en días.

Cuantitativa continúa

Antecedente infeccioso:

Cualquier evento infeccioso identificado un mes previo a las manifestaciones clínicas

Presente o ausente
Cualitativa nominal dicotómica

Manifestación inicial:

Definida como la sintomatología clínica (adenopatías), con la cual inicia la enfermedad.

Enfermedad asociada:

Definida como la presencia de otra enfermedad en el transcurso de la evolución de la enfermedad de Kikuchi, como enfermedad autoinmune o Linfoma, leucemia.

Presente o ausente
Cualitativa nominal

CONSIDERACIONES ÉTICAS

No requiere de carta de consentimiento informado, ya que es un estudio retrospectivo, que no modifica el diagnóstico, tratamiento o pronóstico de la enfermedad.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Hubo limitación en el número de pacientes incluidos en el estudio debido a falta de realización de biopsia en aquellos pacientes con linfadenopatías.

No fue posible corroborar o excluir causas infecciosas como precipitantes de la enfermedad.

No se realizaron serologías de VEB, Parvovirus B19 y Herpes tipo 6 en todos los pacientes para excluir causas infecciosas.

Falta de estudio histopatológico en adenopatías para establecer diagnóstico.

RESULTADOS:

Se revisaron en el servicio de patología 1500 biopsias realizadas durante el transcurso de 10 años, de las cuales solo a 4 pacientes se les confirmó el diagnóstico de linfadenitis histiocítica necrosante.

Los pacientes analizados en nuestra serie de casos se presentan en la tabla 1. Ninguno contaba con antecedentes de importancia. La sintomatología de los pacientes, así como los hallazgos de cada uno se muestra en la anexo 1.

Pacientes	Valor numérico
Número de Pacientes	4
Rango de edad	2-16 años
Genero	3 Femenino 1 Masculino

Tabla 1: Pacientes con diagnostico de Enfermedad de Kikuchi asociada a Otras patologías

En resumen: La sintomatología tuvo inicio en promedio de 4. 2 meses (rango 22 días- 18 meses). Con linfadenopatía única en 3 de ellos (75%) y sólo uno de los pacientes con linfadenopatías generalizadas (25%), siendo este el síntoma mas común, seguido de dolor a la movilización de los mismos en los 4 pacientes (100%) y fiebre en 3 de los 4 pacientes (75%). Otros de los síntomas comunes fueron astenia y adinamia en 25% (1 de 4) y hepatomegalia en 25% (1 de 4) Uno de ellos con manifestaciones dérmicas a su diagnóstico, caracterizado por eritema malar.

Dentro de los hallazgos histopatológicos en todos los pacientes (100%) se hizo el diagnóstico de linfadenitis histiocítica necrosante, y en la evolución posterior del paciente 4, se llegó al diagnóstico de linfoma anaplásico de células T cuatro meses posteriores al diagnóstico de Enfermedad de Kikuchi, por presentar de nuevo sintomatología caracterizada por astenia, adinamia y la aparición de nuevos conglomerados ganglionares a nivel cervical.

Paciente 1 (Q-2007-199)

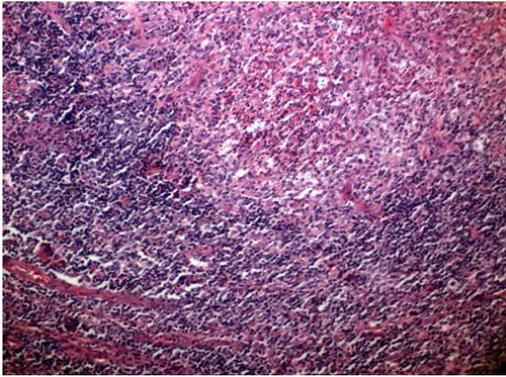


Figura 1.1

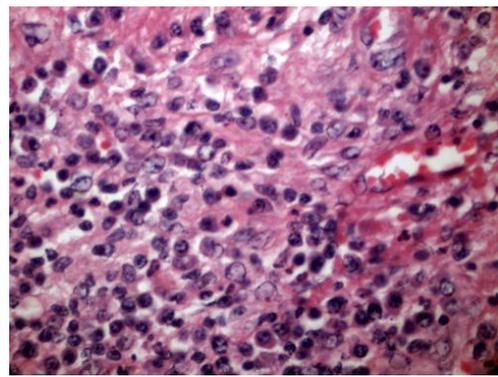


Figura 2.1

Figura 1.1 y 2.1: LINFADENITIS NECROSANTE. Q-2007-199 Descripción microscópica con formación de granulomas con necrosis central y cúmulos de células epitelioides en la periferia, algunas células plasmáticas, ocasionales neutrófilos, polvo nuclear y depósitos de fibrina.

Paciente 2 (Q-2009-04)

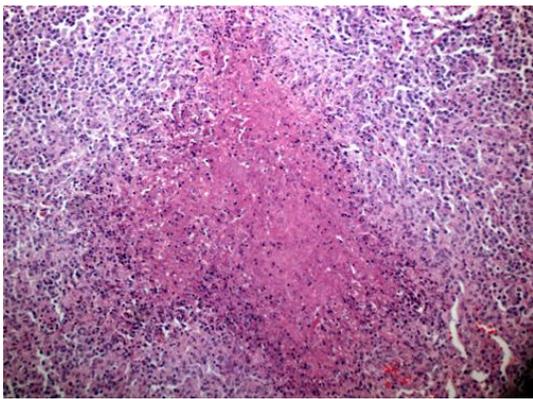


Figura 2.1

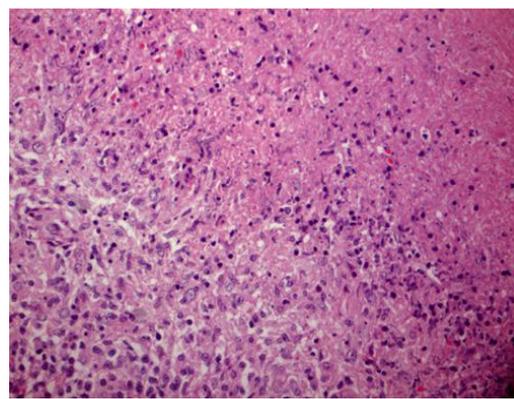


Figura 2.2

Figura 2.1 y 2.2: LINFADENITIS NECROSANTE (Q-2009-4) Ganglios linfáticos con pérdida total de la arquitectura por necrosis extensa con detritus celulares y cariorrexis, focalmente se observa disposición en palizada de linfocitos alrededor de la necrosis, los linfocitos residuales no muestran alteraciones.

Paciente 3 (Q-2005-2277)

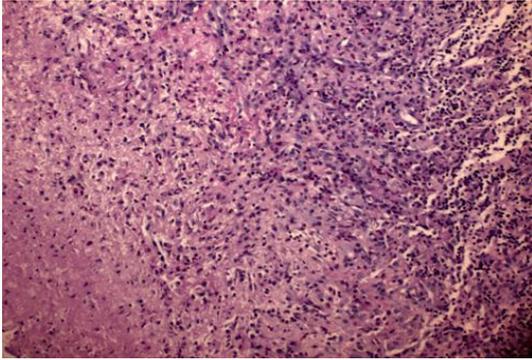


Figura 3.1

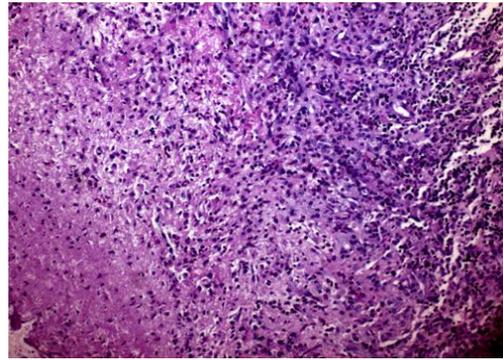


Figura 3.2

Figura 3.1 y 3.2 LINFADENITIS AGUDA NECROSANTE (Q-2005-2277): Los cortes muestran tejido fibroadiposo y remanente de ganglio linfático con necrosis extensa, en uno de los fragmentos se encuentra infiltrado inflamatorio agudo y crónico constituido por linfocitos, histiocitos, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos, tejido de granulación, en tinciones especiales no se observan hongos, bacterias, parásitos, ni células neoplásicas.

Paciente 4 (Q-2009-816)

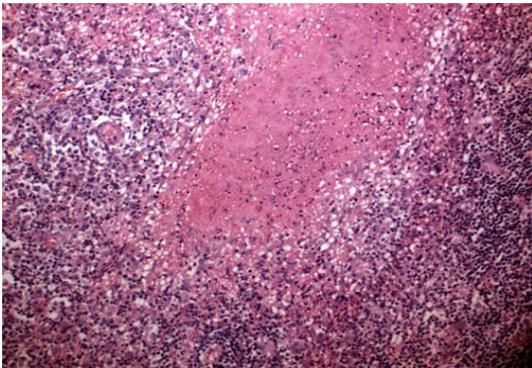


Figura 4.1

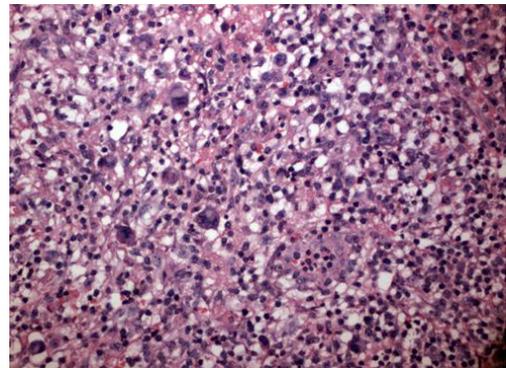


Figura 4.2

Figura 4.1 y 4.2: LINFADENITIS NECROSANTE (Q-2009-816) Ganglios linfáticos con pérdida total de la arquitectura con detritus celulares y cariorréxis, focalmente se observa disposición en palizada de linfocitos alrededor de la necrosis, los linfocitos residuales no muestran alteraciones.

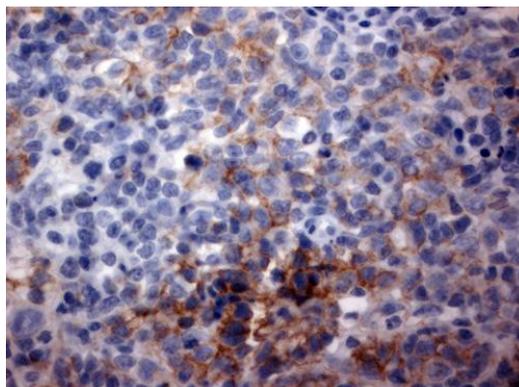


Figura 3.3

Figura 3.3 LINFOMA ANAPLASICO DE CELULAS GRANDES INMUNOFENOTIPO T Ki-1 (CD30) POSITIVO. Los cortes muestran ganglios linfáticos con pérdida de la arquitectura por extensas áreas de necrosis, en las áreas mejor conservadas se observa neoplasia histológicamente maligna de aspecto linfoide, constituida por células grandes de citoplasma eosinófilo y nucléolos aparentes, algunas son binucleadas, otras presentan retracción de los nucléolos y algunas mas son multinucleadas. Hay además hemofagocitosis.

La evolución de los pacientes durante el transcurso de la enfermedad fue:

Paciente	Evolución	Seguimiento	Tratamiento actual Mayo 2009
1	Sano	Enero 2009	Ninguno
2	LES. Infección por tuberculosis en SNC por inmunosupresión	LES Dic 2008 TB Julio 2009	AZA, HCLQ, Prednisona. Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol
3	LES	Hasta Mayo 2006	Finado por complicaciones de LES
4	Linfoma anaplásico de células T	Julio 2009	Recibió primer ciclo de COPADM

COPADM: Ciclofosfamida, Prednisona, Altas dosis de Metrotexate, Vincristina

LES: Lupus eritematoso sistémico

AZA: Azatioprina

HCLQ: Hidroxicloroquina

SNC: Sistema nervioso central

DISCUSIÓN:

Se realizó una revisión en Pub Med, Medline, MESH, Cochrane buscando "Kikuchi disease" desde 1999 hasta 2008 en donde se encontraron 390 artículos de los cuales se seleccionaron únicamente los reportes de caso y aquellos en los cuales se hacía referencia a pacientes pediátricos. Seleccionando 32 artículos para la elaboración de la presente investigación que cumplieron las características para población pediátrica y reporte de casos. Conteniendo evolución y asociación a otras patologías y libres de asociación.

No existen reportes en la literatura en cuanto a la incidencia de la enfermedad en población pediátrica, sólo en pacientes adultos. En nuestros pacientes no podemos definir o establecer dicho parámetro ya que se trata de una muestra muy pequeña y no podemos establecer parámetros comparativos en base a la literatura ya que no hay publicaciones al respecto.

En la población pediátrica reportada en la literatura la edad promedio de presentación fue de 11 años con una relación H:M de 1.4:1 inversamente proporcional a lo observado en la población adulta en donde la edad promedio de presentación fue de 26 años con una relación hombre/mujer de 1:1.7 lo cual no coincide con nuestra serie de casos, con una relación H:M 1:3.

La forma de presentación mas común fue linfadenopatías en un (100%), seguido de fiebre (60%) y fatiga. Las manifestaciones cutáneas se observaron en un (13%) de los pacientes, referidos como nódulos, placas, eritema, eritema malar. Menos frecuentemente artralgias, mialgias, pérdida de peso, hepatomegalia y esplenomegalia. Los resultados obtenidos en nuestros pacientes son similares los hallazgos encontrados en la literatura en donde observamos linfadenopatías y fiebre como síntoma más común en un 75%, seguido de hepatoesplenomegalia y adenopatías generalizadas en un 25%. Solo 25% de nuestros pacientes presento manifestaciones cutáneas.

En esta entidad nosológica los hallazgos histopatológicos de la biopsia son el estándar de oro para el diagnóstico; algunos autores describen histiocitos espumosos y ausencia de focos de necrosis sin reacción granulomatosa, otros al igual que en esta serie de casos consideran la reacción granulomatosa como un hallazgo clave. Los parámetros morfológicos para sostener el diagnóstico de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto son ganglios aumentados de tamaño con áreas de necrosis y abundantes detritus nucleares rodeados de linfocitos, histiocitos y monocitos plasmocitoides; asociando la ausencia de granulocitos. Todos ellos son similares con lo observado en el 100% de nuestros pacientes.

De los casos reportados en la literatura en los pacientes pediátricos, no se ha encontrado asociación a otras entidades clínicas como la reportada en esta serie, ni evolución a algún proceso neoplásico o inmunológico, los cuales se reportan pero en población adulta.

Otro punto a considerar es la evolución de los pacientes a largo plazo. De los 14 pacientes pediátricos reportados en la literatura todos ellos cursaron con una evolución favorable y remisión completa de la enfermedad a 6 meses de seguimiento, con sólo un reporte de desenlace fatal relacionado a infección durante el evento agudo de la enfermedad. Con una marcada diferencia en los hallazgos encontrados en nuestros pacientes en los que sólo el 25% evolucionó favorablemente y tuvo remisión completa de la enfermedad a 4 meses de seguimiento; no siendo así en el 75% restante en los que a un mes de seguimiento el 50% evoluciono a lupus eritematoso sistémico y el 25% restante a linfoma anaplásico de células T. Lo que es de resaltarse ya que en la literatura actual no se ha hecho mención de dicha evolución.

La mortalidad en estos pacientes es menor al 1% en Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en población adulta, en la población pediátrica sólo existe un caso con desenlace fatal en un paciente de 19 meses, quien evolucionó desfavorablemente durante el periodo agudo de la enfermedad.

En nuestra revisión la evolución de uno de ellos hacia la muerte fue secundario a complicaciones que presentó por lupus eritematoso sistémico y no por la enfermedad de Kikuchi per se.

La recurrencia de la enfermedad ha sido reportada en 3-4% de los pacientes, no siendo así en la población pediátrica pero cabe hacer notar su evolución posterior a otras entidades clínicas en pacientes adultos. Hasta el momento no podemos establecer la recurrencia de la enfermedad, debido a que se trata de pacientes recién diagnosticados, aun en seguimiento, sin recaídas. Ya que todos los pacientes en la literatura actual han presentado una evolución favorable a 6 meses de seguimiento. No concordando con nuestra serie de casos.

CONCLUSIONES:

1. La Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto representa una entidad clínico-patológica bien definida, de etiopatógenesis incierta que sigue un curso benigno, raramente presente en el paciente pediátrico. Sin embargo, debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de linfadenopatías sobre todo cervicales.
2. El diagnóstico diferencial de las adenopatías es extenso y un verdadero reto para el clínico.
3. En el paciente pediátrico las causas más comunes son los procesos infecciosos. Al presentarse en un paciente adenomegalia no dolorosa, adherida a planos profundos, es prioritario descartar la presencia de malignidad.
4. Debe realizarse un seguimiento estrecho en todos los pacientes a los cuales se les realiza el diagnóstico de enfermedad de Kikuchi. Ser minucioso en diagnósticos diferenciales, apoyados en serologías virales, anticuerpos, inmunomarcadores, estudios de imagen, entre otros. Debido a la incierta evolución en estos pacientes como lo referido en esta serie. Con el fin de evitar las posibles complicaciones y retraso de los inicios de tratamiento con quimioterapia o inmunosupresores.
5. De acuerdo a la revisión de casos en esta investigación, no se puede concluir si estas patologías son parte del espectro de la enfermedad de Kikuchi, o son entidades independientes o favorecen un desorden inmunológico que desencadene una autoinmunidad o una neoplasia. Situaciones imperativas para determinar los grupos de alto riesgo y continuar con el seguimiento apropiado.

6. En el futuro el dar seguimiento a esta patología con todos los estudios mencionados, con una serie de casos de mayor número de muestras permitirá establecer factores de riesgos y factores de asociación.

7. La evidencia mostrada en la literatura así como en este trabajo sugiere una relación entre ciertas enfermedades como lupus eritematoso sistémico, linfoma y Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto que requiere evaluación futura.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: A clinic – pathological study. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972; 35: 379-80.
2. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinic-pathologic entity. *Naika* 1972; 20: 920-7.
3. Masakatsu I, Matsuura A, Kamiya H, Suzuki T. An Ultrastructural Study of Subacute Necrotizing Lymphadenitis. *Am J Pathol* 1982, 107:292-299.
4. Johon K.C.Chan, Kong-Chiu Wong, Chi-Sing. A Fatal case of multicentric Kikuchi's Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis. *Cancer* 63:1856-1862, 1989.
5. Akemi Seno, Rikako Torigoe, Keisei Shimoe, Joji Tada. Kikuchis disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) with cutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol*.1994;30:504-6
6. Angela Yen, Fearneyhough, Raimer S, Hudnall D. EBV- Associated Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis with cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:342-6
7. Murga Sierra, Vegas E, Blanco-Gonzalez, A Gonzalez, Martinez, M Calero. Kikuchi's disease with multisystemic involvement and adverse reaction to drugs. *Pediatrics* 1999;104(2)
8. Kitsanou M, Andreoupolou E, Bai M, Elisaf M, Drosos A. Extensive lymphadenopathy as the first clinical manifestation in systemic lupus eritematosus. *Lupus* (2000) 9, 140-143.
9. López C, Oliver M, Olavarria R, Sarabia M, Chopite M. Kikuchi-Fujimoto Necrotizing Lymphadenitis Associated with cutaneous Lupus Erythematosus. *Am J Dermatopathol*, Vol.22, No 4, 2000; 328-333.
10. LM Vila, AM Mayor, IE Silverstrini. Therapeutic response and long term follow up in a systemic lupus erythematosus patient presenting with Kikuchi's disease. *Lupus* (2001) 10, 126-128.
11. Jimenez Saenz, Arenas L, Fuentes Solsona, García M, Alvarez Alegret. Enfermedad de Kikuchi – Fujimoto y su asociación en lupus eritematoso sistémico. *Anales de Medicina Interna* (2001) 18:8; 429-431.
12. LE Graham. Kikuchi- Fujimoto disease and peripheral arthritis: a first. *Ann Rheum Dis* 2002; 61;475.
13. Lozano Parras MA, Anguita Alonso P, Cigüenza G. Enfermedad de Kikuchi: a propósito de un caso y revisión de la literatura. *An Med. Interna* (2003) 20:5 247-250.
14. Johonson L, Pasumarthy A, Saravolatz L. Parvovirus B19 Infection presenting with necrotizing lymphadenitis. *Am Journal of Medicine*, 2003;114: 340-341.
15. Douglas M, Bradbury R, Kannangara S. Arthritis as an unusual manifestation of Kikuchi-Fujimoto disease. *Rheumatology* 2003;42:1010-1012.

16. Hung-Rong Yen, Pen-Yi Lin, Wen-Yu-Chuang, Min-Ling Chang, Cheng-Hsun Chiu. Skin manifestations of Kikuchi-Fujimoto disease: case report and review. *Eur J Pediatr* (2004) 163:210-213.
17. Camacho-Badilla Kattia, Cañas-Coto A, Soriano-Fallas A, Carranza-Pontocarrero A, Avila-Agüero M. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en Pediatría. Reporte de un caso y revisión de la literatura. . *Gac Med Méx Vol 141 No.1,2005*.
18. Bosh X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet Encyclopedia*. July 2005.
19. Pallares-TrujilloV, Hdez-Delgado L, Estrada-Moscoso I, Flores-Nava G, Lavalle-Villalobos A. Linfadenitis histiocítica necrosante (Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto). *Bol Med Hosp Infant Mex* (2005)62;136-140
20. Poulouse V, Chiam P, Poh WT. Kikuchi's disease: a Singapore case series. *Singapore Med J* 2005;46(5): 229-232.
21. M. Noursadeghi, N. Aquel, P.Gibson, G. Pasvol. Succesful treatment of severe Kikuchi's disease with intravenous immunoglobulin. *Rheumatology* 2006; 45:235-237.
22. Kucukadaki Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S. Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* (2007) 26:50-54.
23. Gutierrez-Castro, De Leon-Bojorge, Cuesta-Mejias, Baquera-Heredia, Padilla-Rodriguez. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (linfadenitis histiocítica necrosante). Estudio clinopatológico e inmunohistoquimico de 14 casos y su diagnostico diferencial con otras linfadenitis necrosantes reactivas y neoplasicas. *Rev Invest Clin* 2006; 58 (5): 441-449.
24. L. Rakic, J.E. Arrese, A. Thiry, G.EPierard. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis with cutaneous involvement. *J.Eur Acad. Dermatol-Venerol* (1999) 118-122.
25. M.Yilmaz, C.Camci, I.Sari. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) mimicking systemic lupus erythematosus: a review of two cases. *Lupus* (2006) 15, 384-387
26. A. Quintas-Cardama, M.Fraga, S. N.Cozzi. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease: the lupus connection. *Ann Hematol* (2003) 82:186-188.
27. Rao G, Vohra D, Kuruvilla M. Is Kikuchi-Fujimoto disease a manifestation of Systemic lupus erythematosus?. *International Journal of Dermatology* 2006, 45:454-456.
28. Pia Pace, Mindy Ann Black, Rene Michael, Karen Kost. Raising awarness about Kikuchi-Fujimoto Disease among Otorynolaringologists: Is It Linked to Systemic Lupus Erythematosus?. *Journal of Otolaryngology-Head neck Surgery, Vol 37, No 6 (December) 2008: 782-787*.
29. Robertson KE, Forsyth PD, Batstone PJ, Levison DA, Goodland JR. Kikuchi disease displaying a t (2:16) chromosomal translocation. *J. Clin Pathol*.2007 Apr;60 (4): 433-5
30. Krueger GR, Huetter ML, Rojo J, Romero M, Cruz-Ortiz. Human herpesviruses HHV-4(EVB) and HHV-6 in Hodgking's and Kikuchi's diseases and their relation to proliferation and apoptosis. *Anticancer Res*, 2001 May-jun; 21 (3C): 2155-61

31. Kikuchi-Fujimoto disease (Cervical Subacute Necrotising Lymphadenitis): an important benign disease often masquerading as lymphoma. Eye and ear clinic, 2008 Nov;72(11):1632-42. Epub 2008 Sep 11.
32. A clinical Study of hystologic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) in children. PMED 2007 Sep;32(9):711-2

Anexo 1

Paciente	Edad, años	Sexo	Síntomas	Antecedentes	Criterios de LES al diagnóstico	Enfermedad de Kikuchi antes o después del LES	Antecedente infeccioso
1	2	F	Adenopatía axilar derecha	Sana	Ninguno	Antes	Ninguno
2	13	F	Fiebre 18 meses de evolución, dolor abdominal, hepatomegalia, linfadenopatías inguinales.	Sana	ANA Moteado fino 1:320, patrón citoplásmico 1:320 Alteraciones hematológicas: Anemia hemolítica Trombocitopenia Linfopenia. Eritema malar Serositis: Derrame pericardico y pleural derecho.	Antes	Negativo
3	3	M	Fiebre 22 días de evolución, adenopatía cervical izquierda	Sano	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones hematológicas Linfopenia • Ulceras orales • ANA positivos patrón homogéneo • Alt inmunológicas Anti DNA positivo 	Después	Negativo
4	16	F	Fiebre 4 meses de evolución, adenopatía cervical izquierda, pérdida de peso, astenia y adinamia.	Sana	Ninguno	Después	PCR para VEB positivo 384 copias /ml en ADN de leucocitos. Positivo 150 copias/ml de ADN en plasma. Serología para VEB interpretación de seroconversión pasada.

Tabla 1: Pacientes analizados en nuestra serie de casos