





# Adenomegalia dolorosa: doença de Kikuchi entre os diagnósticos diferenciais

Painful adenomegaly: Kikuchi disease among differential diagnoses

Dagna Karen Oliveira<sup>1</sup> , Kenny Regina Lehmann<sup>1</sup> , Raquel Laís Kreuz<sup>1</sup> , Frederico Ramalho Romero<sup>2</sup> 

## RESUMO

A doença de Kikuchi-Fujimoto ou linfadenite histiocítica necrosante, de curso benigno, é prevalente em mulheres jovens, e associada à febre e leucopenia. Estudos recentes têm demonstrado que sua etiologia ainda é incerta, sendo uma doença rara, com incidência de 0,5 a 5% de todas as adenopatias analisadas histologicamente. O diagnóstico diferencial por imunohistoquímica foi decisivo, descartando outras hipóteses diagnósticas como: linfoma, tuberculose ganglionar e lúpus eritematoso sistêmico. Este relato de caso mostra as características da apresentação da doença em uma mulher, caucasiana e todas as etapas da investigação, destacando a importância dos diagnósticos diferenciais em adenopatias dolorosas e as dificuldades quando avaliamos portadores de doenças raras.

**Palavras-chave:** Doença de Kikuchi; Linfadenite Necrosante Histiocítica; Adenite.

## ABSTRACT

Kikuchi-Fujimoto disease or benign necrotizing histiocytic lymphadenitis is prevalent in young women and associated with fever and leukopenia. Recent studies have shown that its etiology is still uncertain, being a rare disease, with an incidence of 0.5 to 5% of all histologically analyzed adenopathies. Differential diagnosis by immunohistochemistry was decisive, ruling out other diagnostic hypotheses such as lymphoma, ganglion tuberculosis, and systemic lupus erythematosus. This case report shows the characteristics of the presentation of the disease in a Caucasian woman and all stages of the investigation, highlighting the importance of differential diagnoses in painful adenopathies and the difficulties when evaluating rare-disease patients.

**Keywords:** Kikuchi Disease; Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis; Adenitis.

1. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Toledo (PR), Brasil.
2. Setor de Ciências da Saúde, Centro Universitário Assis Gurgacz, Cascavel (PR), Brasil.

✉ Dagna Karen Oliveira. Universidade Federal do Paraná - Campus Toledo. Rodovia PR 182, S/N, Km 320/321, Caixa Postal - 2028. CEP: 85919-899. Toledo (PR), Brasil. dagnaoliveira2015@gmail.com. Recebido em: 18/09/2019 Aprovado em: 06/12/2019



## INTRODUÇÃO

A “Doença de Kikuchi-Fujimoto” (DKF), também denominada por “linfadenite histiocítica necrosante”, foi analisada e descrita no Japão, no ano de 1972, em mulheres jovens com febre e linfadenopatia cervical, por Kikuchi e Fujimoto<sup>1</sup>. Estudos recentes têm demonstrado que sua origem ainda é indeterminada, sendo uma doença rara, com incidência de 0,5 a 5% de todas as adenopatias analisadas histologicamente<sup>2</sup>, de curso usualmente benigno, com maior prevalência em mulheres (na razão mulheres: homens de 4:1), jovens, entre segunda e terceira década de vida e de origem asiática<sup>3</sup>.

Há hipóteses de que a patogênese seja uma reação hiperimune induzida por distintos estímulos antigênicos ou por processo autoimune em que a apoptose efetua papel importante<sup>3</sup>. A linfadenopatia dolorosa cervical é a manifestação clínica mais frequente, acompanhada de febre e leucopenia. Esse transtorno orgânico pode estar relacionado com doenças infecciosas, neoplasias e doenças reumáticas autoimunes, em particular o lúpus eritematoso sistêmico<sup>4</sup>.

Distúrbio prevalente em mulheres de até 40 anos, de início súbito com evolução nas primeiras três semanas, acometendo principalmente a região cervical ou supraclavicular<sup>5</sup>. O diagnóstico diferencial de adenopatias se dá através do estudo histológico que pode diferenciar outras hipóteses diagnósticas de linfonodomegalias como: linfoma, tuberculose ganglionar, neoplasias e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Seu tratamento é primordialmente sintomático, com resultados satisfatórios, consistindo no emprego de drogas anti-inflamatórias não esteroidais e, em caso de continuidade dos distúrbios, corticosteroides<sup>6</sup>. Deste modo, o diagnóstico precoce da DKF é de grande valia, visto que o tratamento adequado pode ofertar uma melhor qualidade de vida ao paciente.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 32 anos, caucasiana, de descendência alemã, natural e procedente de Toledo-Paraná, casada, nutricionista. Procurou serviço médico com queixa de linfadenomegalia cervical dolorosa e episódios de sudorese noturna

há dois meses. Consultou com vários especialistas, dentista inclusive, não encontradas justificativas para o quadro, encaminhada ao hematologista.

A paciente com histórico pessoal de epilepsia, diagnosticada há cerca de um ano, em uso de Oxcarbazepina, duas tentativas de inseminação artificial sem sucesso. Sem história de gestações e abortos. Adepta de alimentação saudável e balanceada, realizava caminhadas três vezes na semana, negou etilismo e tabagismo. A irmã também com história de epilepsia.

No exame físico, apresentava-se corada, hidratada, com aumento de volume importante em região cervical esquerda, além de linfonodos palpáveis em cadeias submandibular, cervical anterior esquerda, axilar esquerda, inguinal direita, e supraclavicular esquerda, onde os linfonodos encontravam-se endurecidos e aderidos a musculatura, com difícil palpação devido ao edema local, sem manifestações cutâneas ou visceromegalias.

Os exames complementares revelaram: hemoglobina de: 15,5 g/dL, hematócrito de: 46,5%, volume corpuscular médio de: 88,9 fL, leucócitos de: 3900/mm<sup>3</sup>, neutrófilos de: 1989/mm<sup>3</sup>, plaquetas de: 133.000/mm<sup>3</sup>. Sorologias para Zika vírus, Vírus da Imunodeficiência humana (HIV), Citomegalovírus (CMV), Epstein Baar Vírus (EBV), e Mononucleose negativas; Toxoplasmose IgM negativo e IgG 40. HBsAg: não reagente, anti-HBs: 533 UI/L, HCV: não reagente, Fator anti-Núcleo (FAN) negativo; lactato desidrogenase (LDH): 403, gama-GT: 28 UI/L, creatinina: 0,62 mg/dL, proteína C reativa: 8,3 mg/L, transaminase oxalacética: 21,6 UI/L, Ureia: 19 mg/dL e, velocidade de hemossedimentação (VHS): 21 mm. A ultrassonografia das glândulas salivares demonstrou múltiplos linfonodos de dimensões aumentadas localizados na região cervical anterior esquerda, sem perda das características habituais. A tomografia computadorizada cervical evidenciou a presença de múltiplas linfonodomegalias em cadeias cervicais bilateralmente e cadeia supraclavicular esquerda. A tomografia de tórax mostrou opacidades em aspecto de vidro fosco em segmentos basilares anteriores e segmento basal lateral do lobo pulmonar inferior direito e a tomografia de abdome superior e pelve não apresentaram alterações relevantes.

Foi realizada linfadenectomia diagnóstica de linfonodo cervical nível V à esquerda, com resultado anatomopatológico evidenciando proliferação linfóide

de atípica, extensamente necrótica com pequena quantidade de neutrófilos e restos nucleares, pesquisa de BAAR e fungos negativa, aspectos morfológicos que podem estar presentes em linfoma de Hodgkin. Material encaminhado para complementação da análise com exame imuno-histoquímico.

Evoluiu com dores persistentes em ombro direito limitando movimento do braço, punho esquerdo, articulação dos dedos da mão e joelhos, com artrite em punho esquerdo e 2ª metacarpofalangeana e 2ª interfalangeana direitas, levando a hipótese de manifestações articulares de linfoma ou doença autoimune.

Encaminhada para avaliação com reumatologista. Dosagem anticorpos anti-CCP (peptídeo citrulinado cíclico) negativo, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) P e C negativos; Ultrassonografia (US) de Mão e Punho Direitos demonstrou sinovite radiocarpal dorsal, grau 2. Tenossinovite do 5º compartimento dorsal (extensor próprio do 5º Dedo). Sinovite volar da 2ª Metacarpofalangeana, grau um em três, com positividade ao Power Doppler. US de mão e punho esquerdos com sinovite radiocarpal dorsal, grau dois, com sinal positivo ao estudo com Power Doppler; sinovite radiocarpal volar grau dois, com fluxo grau dois ao Power Doppler. Tenossinovite do 1º compartimento dorsal (abdutor longo e extensor curto do polegar) e do 6º compartimento (extensor ulnar do carpo). Sinovite volar da 2ª metacarpofalangeana, grau um em três, sem positividade ao Doppler. Sinovite volar da 3ª Interfalangeana proximal, grau um em três, sem positividade ao Power Doppler. Tenossinovite do aparelho flexor volar do 4º dedo.

Medicada com analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais inicialmente e prednisona 10 mg/dia na sequência, com melhora das artralguas e artrites.

A análise anatomopatológica com exame imuno-histoquímico retornou após este período e mostrou o painel da Tabela 1, associado aos aspectos histológicos, de linfadenite necrotizante não supurativa (Figura 1). Esses achados correlacionados com os dados clínicos e laboratoriais de estadiamento definiram o diagnóstico de Doença de Kikuchi-Fujimoto e presença de artrites crônicas secundárias.

Após uma semana utilizando Prednisona 10 mg ao dia apresentou melhora significativa, regressão completa das artrites e das linfonomegalias,

persistindo apenas artralgia em mãos, sem sinais de artrite. Queda do VHS de 21 para 4 mm.

Segue em acompanhamento com Reumatologista.

Em conformidade com a carta circular nº 166/2018-CONEP/SECNS/MS, esse relato de caso foi aprovado pelo CEP/HC/UFPR no parecer substanciado número 3.575.812.

## DISCUSSÃO

A patologia de Kikuchi-Fujimoto é caracterizada pelo comprometimento de linfonodos cervicais em nove de cada dez casos, podendo estar associada à hepatoesplenomegalia<sup>6,7</sup>. Embora prevalente em mulheres asiáticas, é pouco comum no nosso meio, podendo acometer outras etnias como descrita nesse caso<sup>8</sup>. A DKF pode ocorrer isoladamente ou simultaneamente ao diagnóstico de doenças reumáticas sistêmicas, seus sintomas mais frequentes são febre, astenia, perda de peso, erupção cutânea e artralgia<sup>9</sup>. Os exames laboratoriais, também evidenciam alterações de linfopenia e aumento de proteínas de fase aguda em mais de 50% dos casos<sup>6,7</sup>. O relato descrito reafirma essas manifestações sintomáticas e clínicas da DFK.

Estudos recentes sugerem significativa associação entre a DFK e doenças imunológicas, principalmente o lúpus eritematoso sistêmico, podendo este ainda se manifestar mais tardiamente, não necessariamente concomitantemente ao diagnóstico de DFK<sup>3</sup>.

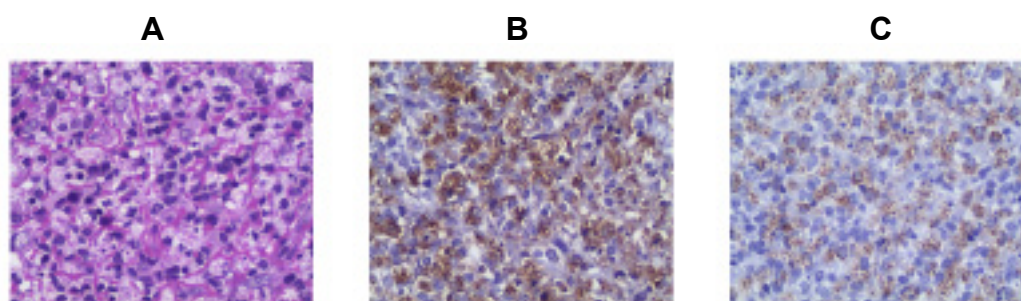
A etiologia dessa doença ainda não está definida, podendo ser decorrente de resposta hiperimune ou autoimune provocada por infecções de diversos agentes infecciosos, tais como HIV, herpes vírus tipos 6 e 8, Epstein-Barr Vírus, Yersinia e toxoplasma<sup>6</sup>.

No presente caso, a principal queixa que levou a paciente a procurar assistência médica foi a presença de linfadenopatia cervical dolorosa a palpação, sendo um desafio diagnóstico na prática clínica, uma vez que, pode ser originada por várias patologias, especialmente infecciosas, linfoproliferativas e autoimunes, todas afastadas através das sorologias e estudos de imagem realizados. Foi indispensável o estudo anatomopatológico com imuno-histoquímica para o diagnóstico definitivo, que na DFK apresenta linfadenite histiocítica necrosante e numerosos histiócitos CD68 positivos<sup>10</sup>.

**Tabela 1**

Exame imuno-histoquímico

Reagentes		
marcador (anticorpo)	clone	expressão
AE1/AE3	<i>AE1/AE3</i>	negativa
CD10	<i>56C6</i>	negativa (controle interno positivo)
CD15	<i>Carb-3</i>	positiva em histiócitos
CD20 (pan B)	<i>L26</i>	positiva em linfócitos foliculares
CD23	<i>DAK-CD23</i>	positiva em células dendríticas foliculares e varios linfocitos pequenos
CD3 (pan T)	<i>Polyclonal rabbit</i>	positiva em numerosos linfócitos interfoliculares
CD30, Ki-1	<i>Ber-H2</i>	positiva em algumas células
CD4	<i>4B12</i>	positiva em numerosos linfócitos interfoliculares
CD68	<i>KP1</i>	positiva em histiócitos (figura 1B)
CD8	<i>C8/144B</i>	positiva em vários linfócitos pequenos
EBV (Epstein Barr Virus)	<i>CS.1-4</i>	negativa
Ki-67	<i>MIB-1</i>	positiva em centros germinativos e
Micobacteria (BCG)	<i>policlonal</i>	negativa
MPO (mieloperoxidase)	<i>Polyclonal rabbit</i>	positiva em histiócitos (figura 1C)
PAX-5	<i>DAK-Pax5</i>	positiva em linfócitos foliculares
TdT	<i>EP266</i>	negativa
Toxoplasma	<i>Polyclonal rabbit</i>	negativa (impregnação inespecífica)



**Figura 1:** Cortes histológicos de linfonodo cervical A) Coloração Hematoxilina Eosina (HE) com hiperplasia linfoide atípica, focos de necrose. B) Marcação com imunohistoquímica CD68 evidenciando Histiócitos. C) Mieloperoxidase também evidenciando Histiócitos.

Não há tratamento específico para DKF<sup>3,6</sup>. O tratamento é sintomático, incluindo corticoterapia, cuja dose depende da gravidade do quadro clínico<sup>3</sup>.

O acompanhamento da paciente se faz necessário, com objetivo de detectar precocemente recidiva ou avanço para doença autoimune. Destacamos a importância do diagnóstico diferencial de DKF com outras doenças linfoproliferativas, por

suas manifestações clínicas semelhantes, e alteração do prognóstico no caso de demora no diagnóstico em alguns casos.

É válido ressaltar que a corticoterapia pode elevar os níveis de açúcar e colesterol no sangue, além da diminuição da defesa imunológica do organismo, devendo esses efeitos colaterais serem esclarecidos para a paciente durante a prescrição me-

dicamentosa, uma vez que impactará diretamente na qualidade de vida do paciente. À vista disso é indispensável que casos como este sejam divulgados para que a DKF seja colocada entre os inúmeros diagnósticos diferenciais das linfadenopatias dolorosas, destacando a importância da avaliação anátomo patológica.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## FONTE DE FINANCIAMENTO

Financiamento Próprio.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr Carlos Floriano de Moraes, Patologista do Serviço de Anatomia Patológica, Laboratório APC, bem como a Dra Carla Elisa Scherer, Hematologista no Instituto do Câncer (I-CAN) em Toledo e Dr Leonardo Schmidt, Reumatologista da Clínica de Reumatologia Toledo e a Patologista e Professora da UFPR Campus Toledo, Dra Carolina Kosako Tanzawa.

## REFERÊNCIAS

1. Reichert A, Correia T, Freitas O, Almeida T, Rosado R. Doença de Kikuchi e Fujimoto. *Acta Méd Port* 2005; 18(3):231-4.
2. Infante MJ, Lovillo C, Santaella IO, Checa RM, González MR. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto como causa de linfadenopatías. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(1):83-5
3. Lopes AA, Mendes JMS, Paz AR. Doença de Kikuchi-Fujimoto: relato de caso. 2014. 7 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Ciências de Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014. [Acesso em: 07 Junho. 2019]. Disponível em: <http://www.ccm.ufpb.br/ccm/contents/documentos/biblioteca-1/tccs/tccs-2014/tcc-aline-alves-lobes.pdf>.
4. Xavier RG, Silva DR, Keiserman MW, Lopes MFT. Doença de Kikuchi-Fujimoto. *J. bras. pneumol.* [Internet]. 2008 Dec [cited 2019 June 19] ; 34( 12 ): 1074-1078. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132008001200014&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132008001200014&lng=en).
5. Martins SS, Buscatti IIM, Freire PS, Cavalcante EG, Sallum AM, Campos LMA. et al . Doença de Kikuchi-Fujimoto antes do diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico juvenil. *Rev. Bras. Reumatol.* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 June 19] ; 54( 5 ): 400-403. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042014000500400&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042014000500400&lng=en).
6. Pina R, Fonseca I, Saldanha MH. Doença de Kikuchi-Fujimoto: Uma causa pouco frequente de adenopatias cervicais: Casos Clínicos. *Fmuc Medicina - Artigo em Revistas Nacionais, Coimbra*, p.187-190, 1 out. 2004 [Acesso em: 19 maio 2018].,
7. Disponível em: [file:///C:/Users/user/Downloads/Doença de Kikuchi-Fujimoto.pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/Doença%20de%20Kikuchi-Fujimoto.pdf).
8. Oliveira JS, Galdino GS. Doença de Kikuchi-Fujimoto: apresentação de um caso. *Revista de Medicina da Ufc, [s.l.]*, v. 57, n. 2, p.53-56, 24 ago. 2017. *Revista de Medicina da UFC*.
9. Sousa A. A., Soares J. M. A., Santos M. H. S., Martins M. P. R., Salles J. M. P. Doença de Kikuchi-Fujimoto: três relatos de caso. *São Paulo Med. J.* [Internet]. Julho de 2010 [aceso em: 14 de ago. 2019]; 128 (4): 232-235. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802010000400011&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802010000400011&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802010000400011>.
10. Martins Sofia S., Buscatti Izabel M., Freire Pricilla S., Cavalcante Erica G., Sallum Adriana M., Campos Lucia M.A. et al . Doença de Kikuchi-Fujimoto antes do diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico juvenil. *Rev. Bras. Reumatol.* [Internet]. 201 Oct [cite 201 Se 07] 54( 5 ): 400-403. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042014000500400-&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042014000500400-&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.03.003>.
11. Antunes I, Botella A, Marques F, Araújo I, Abreu A, Cardiga R, et al. Dilemas de diagnóstico de linfadenite necrotizante, *Acta Med Port*. 2011; 24(Supl. 3): 681-4.

