

Importancia de la asociación entre enfermedad de Kikuchi y lupus eritematoso sistémico

Sergio Carrasco-Molina, Jorge Álvarez-Troncoso, Ángel Robles-Marhuenda, Francisco Arnalich-Fernández

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido: 20/02/2021

Aceptado: 01/02/2022

En línea: 30/04/2022

Citar como: Carrasco-Molina S, Álvarez-Troncoso J, Robles-Marhuenda Á, Arnalich-Fernández F. Importancia de la asociación entre enfermedad de Kikuchi y lupus eritematoso sistémico. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 9-11. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a4.

Cite this as: Carrasco-Molina S, Álvarez-Troncoso J, Robles-Marhuenda Á, Arnalich-Fernández F. Importance of the association between Kikuchi disease and Systemic Lupus Erythematosus. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (April); 7(1): 9-11. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a4.

Autor para correspondencia: Sergio Carrasco-Molina. sergiocarrascomolina@gmail.com

Palabras clave

- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad de Kikuchi
- Linfadenopatía histiocítica necrotizante
- Adenopatía
- Nefropatía lúpica

Resumen

La linfadenopatía histiocítica necrotizante o enfermedad de Kikuchi (EK) es una entidad clínica que se observa con poca frecuencia y que en ocasiones se asocia con lupus eritematoso sistémico (LES). Se ha considerado que las características histológicas del trastorno son indistinguibles de las de la linfadenitis en sujetos con LES, y los síntomas clínicos de los dos trastornos comparten características comunes. En este artículo se presenta un caso clínico de una mujer con antecedente de EK que, posteriormente, desarrolla LES.

Keywords

- Systemic lupus erythematosus
- Kikuchi's disease
- Necrotizing histiocytic lymphadenopathy
- Adenopathy
- Lupus nephropathy

Abstract

Necrotizing histiocytic lymphadenopathy or Kikuchi's Disease (KD) is a rare clinical entity that is occasionally associated with systemic lupus erythematosus (SLE). The histologic features of the disorder have been considered indistinguishable to lymphadenitis in patients with SLE, and the clinical symptoms of the two disorders share common features. This article presents a clinical case of a woman with a history of KD who later developed SLE.

Puntos destacados

- El diagnóstico de la enfermedad de Kikuchi en los pacientes con lupus eritematoso sistémico con la biopsia ganglionar es esencial ya que supone una diferente evolución clínica, pronóstica y terapéutica, así como la necesidad de nuevos estudios sobre esta asociación.

Es obligado un amplio diagnóstico diferencial por sus similitudes clínicas e histológicas con otras enfermedades más graves. Se ha demostrado que la EK y el lupus eritematoso sistémico (LES) pueden coexistir en un mismo paciente, independientemente del momento en que se haya diagnosticado cada entidad. El caso que comentamos es una muestra de dicha asociación.

Introducción

La enfermedad de Kikuchi (EK) es una enfermedad inflamatoria autolimitada descrita por primera vez en Japón en 1972 por dos patólogos japoneses (Kikuchi y Fujimoto) de forma simultánea e independiente.

Se trata de una enfermedad rara que afecta principalmente a mujeres jóvenes, si bien hay serie de casos que demuestran relación entre hombres y mujeres 1:1¹. Tiene una incidencia difícil de estimar y, después de su descripción en Japón, solo se han publicado casos con series de hasta 276 pacientes en Estados Unidos y Europa².

Se presenta habitualmente con fiebre y adenopatías con características histopatológicas definidas (linfadenitis necrotizante y cariorrexis con ausencia de granulocitos), siendo una enfermedad benigna y de etiología desconocida.

Caso clínico

Antecedentes

Mujer que acude a nuestra consulta en 2008, a los 23 años de edad, con antecedentes de síndrome nefrótico sin confirmación histológica en 1991 con anticuerpos antinucleares (ANA) negativos, con mejoría con tratamiento antiproteínúrico y sintomático. En 1997, fue diagnosticada de una trombopenia inmune primaria con ANA negativos, tratada con corticoterapia oral y resolución del cuadro.

En el año 2003 presentó un cuadro clínico caracterizado por un síndrome febril asociado a adenopatía cervical. Se realizó la prueba de Mantoux, con resultado negativo, radiografía de tórax sin hallazgos significativos, ANA a título 1:1280 con patrón moteado con resto de autoinmunidad negativa y biopsia de la adenopatía, con hallazgos histológicos de linfadenitis histiocítica necrotizante.

El resto de las pruebas complementarias sin hallazgos relevantes, por lo que fue diagnosticada de EK. Presentó buena respuesta terapéutica tras la reintroducción de esteroides orales con resolución clínica.

Enfermedad actual

En 2008 fue derivada a la Unidad de Autoinmunes de nuestro centro: presentaba un cuadro clínico caracterizado por dolores articulares en ambas rodillas y muñecas de predominio matutino de dos semanas de evolución con hipersensibilidad al tacto; dolor a la presión e hinchazón asociado a mialgias generalizadas y presencia de fiebre sin foco.

Exploración física

Adenopatías axilares bilaterales dolorosas, adenopatía submandibular izquierda y cervical derecha. Resto de ganglios sin alteraciones patológicas. Eritema malar y presencia de úlceras orales en paladar duro y mucosa yugal interna bilateral. Resto de la exploración física sin hallazgos significativos.

Pruebas complementarias

En las pruebas complementarias solicitadas en la valoración de 2008 presentaba una radiografía de tórax sin hallazgos significativos. A nivel microbiológico, los hemocultivos y las serologías para virus hepatotropos, VIH, sífilis, Epstein Barr, parvovirus B19, citomegalovirus y otros herpes virus fueron negativos. En el estudio inmunológico se objetivó positividad de ANA a título 1:1280 con patrón moteado, anti-ENA y anti-DNA asociado a hipocomplementemia C3 y C4.

Evolución y diagnóstico

Se clasificó en ese momento como LES de acuerdo con los criterios clasificatorios vigentes en aquel momento ACR 1997, si bien también se llegaría a ese diagnóstico según los criterios actuales EULAR/ACR de 2019. Se trató con hidroxiquina 400 mg y prednisona 20 mg al día en pauta descendente, presentando mejoría clínica.

Posteriormente presentó una nueva recaída en 2010, apareciendo un síndrome febril asociado a adenopatías y eritema malar sin afectación renal; el resto de las pruebas complementarias sin hallazgos significativos. Se instauró tratamiento con prednisona 20 mg al día en pauta descendente y azatioprina, con remisión total del cuadro clínico.

Desde entonces, la paciente ha presentado estabilidad clínica sin nuevos brotes lúpicos (SLEDAI < 3) ni recidivas de EK, pese a la retirada de esteroides y azatioprina. Mantiene el tratamiento crónico con hidroxiquina 200 mg al día con controles oftalmológicos anuales.

Discusión

La asociación entre el LES y otras entidades clínicas supone un reto a la hora de plantear el diagnóstico, ya que puede asociarse a multitud de entidades con un potencial clínico relativamente grave. Por todo ello, es fundamental llegar al diagnóstico clínico preciso y temprano para optimizar el manejo terapéutico.

En cuanto a la asociación del LES con otras enfermedades autoinmunes, es su asociación con la EK el caso más característico. Los dos comparten una predisposición etaria y de género, así como características histológicas. No obstante, los pacientes con EK-LES también muestran diferencias con los pacientes con LES y EK cuando aparecen de forma aislada.

Prácticamente, todos los pacientes con EK-LES presentan linfadenopatías significativas. Aunque se estima que alrededor del 15-50% de los pacientes con LES

presenta linfadenopatías durante el curso de la enfermedad. Se ha objetivado que el 20% de las biopsias de esas linfadenopatías en pacientes con LES presentaban alteraciones histológicas indistinguibles de la EK (estructuras tubulorreticulares en los linfocitos y células endoteliales en los pacientes con LES se ha observado en pacientes con EK)^{3,4}. Sin embargo, en la mayoría de casos no se llega a la biopsia ganglionar, asociando dicha afectación exclusivamente al LES. EK-LES es una enfermedad infradiagnosticada.

	EK	LES	EK + LES
Linfadenopatía	100%	27,9%	100%
Fiebre	39,7%	46,2%	85%
Erupción cutánea	10%	41,9%	42%
Artritis	7%	43,6%	64%
Afectación renal	-	30-50%	10-30%
ANA +	30%	97,7 %	98%

Datos extraídos de Sopeña *et al.*⁵

Tabla 1. Prevalencia de síntomas y anticuerpos antinucleares (ANA +) de los pacientes con enfermedad de Kikuchi (EK), lupus eritematoso sistémico (LES) y en la asociación de EK + LES.

En varios estudios se ha objetivado que los pacientes con EK-LES presentan una mayor frecuencia de fiebre alta prolongada (en EK-LES un 85% frente a un 46,2% en el LES aislado) y un mayor porcentaje de manifestaciones extraganglionares, como la presencia de artritis (64% en EK-LES vs. 43,6% en LES), así como una frecuencia mayor de trastornos neurológicos, pancitopenia y serositis. Se ha objetivado que la frecuencia de aparición de rash cutáneo es prácticamente similar en los pacientes con LES aislado y LES-EK (42%), siendo más habitual que en los pacientes con EK aislado (10%)⁵.

El EK-LES se diferencia también del LES aislado en que presenta una menor frecuencia de nefropatía lúpica (10% en caucásicos y 30% en asiáticos), mientras que en el LES aislado puede aparecer en el 30-50% de los pacientes. Esta diferencia significativa tiene no solo implicaciones diagnósticas sino pronósticas.

Respecto a los hallazgos inmunológicos, un 30% de los pacientes con EK presenta ANA positivos al diagnóstico, sin llegar a cumplir criterios clasificatorios de LES⁵. Sin embargo, en los pacientes con LES y EK-LES, prácticamente la totalidad de los pacientes presenta ANA positivos⁵.

Los tratamientos que han demostrado ser eficientes en la EK son los mismos que se utilizan para el LES: corticoesteroides, hidroxiquina, inmunoglobulinas intravenosas y, en los casos más severos, rituximab. Se ha comprobado que los pacientes con EK-LES, en comparación con los pacientes con EK aislada, necesitan más frecuentemente un tratamiento sistémico con corticoesteroides u otros fármacos inmunosupresores, considerando en muchos casos a la EK aislada un trastorno benigno y autolimitado^{7,8}.

En cuanto a la asociación de EK con otras enfermedades, se han descrito multitud de asociaciones tanto con entidades infecciosas como no infecciosas⁹. Hay casos recientes descritos de EK en el contexto de la infección por SARS-CoV-2^{10,11} así como tras la vacunación contra el SARS-CoV-2¹².

Conclusiones

Los pacientes que asocian EK y LES tienen un perfil clínico más similar al de los pacientes con LES clásico aislado que los pacientes con EK aislada. Sería aconsejable la realización de biopsia ganglionar en los pacientes con LES que presentan adenopatías, ya que la presencia histológica de linfadenitis histiocítica necrotizante no debería excluirse del diagnóstico de EK.

Existe una diferencia en la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes con EK-LES en comparación con el LES aislado, remarcando la menor incidencia de nefropatía lúpica. Se plantea la necesidad de nuevos estudios para analizar y comprender con mayor profundidad dicha asociación.

Bibliografía

1. Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinico-pathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol*. 1995; 19(7): 798-809. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-199507000-00008>.
2. Dumas G, Prendki V, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L, et al. Kikuchi-Fujimoto Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(24): 372-82. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000220>.
3. Kojima M, Motoori T, Asano S, Nakamura S. Histological diversity of reactive and atypical proliferative lymph node lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Pathol Res Pract*. 2007; 203(6): 423-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2007.03.002>.
4. Huang J, Zheng JX, Yang Y, Zhu D. Necrotizing lymphadenitis: A case report and literature review. *Z Rheumatol*. 2021; 80(3): 274-282. doi: <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00929-6>.
5. Sopeña B, Rivera A, Chamorro A, Freire M, Alende V, Seco E, et al. Clinical association between Kikuchi's disease and systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; 47(1): 46-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.01.011>.
6. Kim SK, Kang MS, Yoon BY, Kim DY, Cho SK, Bae SC, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis in the context of systemic lupus erythematosus (SLE): Is histiocytic necrotizing lymphadenitis in SLE associated with skin lesions? *Lupus*. 2011; 20(8): 809-19. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203310397684>.
7. Honda F, Tsuboi H, Toko H, Ohyama A, Takahashi H, Abe S, et al. Recurrent Kikuchi-Fujimoto Disease Successfully Treated by the Concomitant Use of Hydroxychloroquine and Corticosteroids. *Intern Med*. 2017; 56(24): 3373-3377. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9205-17>.
8. Chen Y, Sun J, Zou K, Yang Y, Liu G. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Rheumatol Int*. 2017; 37(7): 1089-1099. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3733-2>.
9. Müller CSL, Vogt T, Becker SL. Kikuchi-Fujimoto Disease Triggered by Systemic Lupus Erythematosus and Mycoplasma pneumoniae Infection-A Report of a Case and a Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*. 2021; 43(3): 202-208. doi: <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001764>.
10. Racette SD, Alexiev BA, Angarone MP, Bhasin A, Lima K, Jennings LJ, et al. Kikuchi-Fujimoto disease presenting in a patient with SARS-CoV-2: a case report. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 740. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06048-0>.
11. Stimson L, Stitson R, Bahhadi-Hardo M, Renaudon-Smith E. COVID-19 associated Kikuchi-Fujimoto disease. *Br J Haematol*. 2021 Mar; 192(5):e124-e126. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.17292>.
12. Soub HA, Ibrahim W, Maslamani MA, A Ali G, Ummer W, Abu-Dayeh A. Kikuchi-Fujimoto disease following SARS CoV2 vaccination: Case report. *IDCases*. 2021; 25: e01253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01253>.