

INFORME DE CASO

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y COVID-19. Informe de caso

Dianelí Lorely Reyes Hernández^{1*} , Emanuel Ravelo Iglesias¹ , Daniel Artiles Martínez¹ 

¹Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Dianelí Lorely Reyes Hernández. dianelirh@infomed.sld.cu

Recibido: 25/09/2021 - Aprobado: 06/10/2021

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto se considera una linfadenitis necrosante histiocitaria de infrecuente presentación. Su diagnóstico es anatomopatológico. En el actual contexto global de la pandemia por COVID-19 se registra en esta enfermedad viral desde una condición asintomática hasta una neumonía grave, además de otras presentaciones atípicas.

Información del paciente: mujer blanca, de 34 años de edad, con antecedentes de salud y sin hábitos tóxicos, que presentaba fiebre entre 38 y 39⁰C, una o dos veces al día, sin escalofríos, y que disminuía con la administración de antipiréticos. Después de los primeros 13 días de iniciados los síntomas la fiebre desapareció por seis días y luego reapareció con iguales características; motivo por el que se decidió su ingreso hospitalario. Por varios complementarios realizados se obtuvo el diagnóstico de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.

Conclusiones: el informe de este caso podría anunciar la posible ubicación del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 entre las etiologías de la EKF.

Palabras clave: linfadenitis necrotizante histiocítica; infecciones por coronavirus; Covid-19

ABSTRACT

Introduction: Kikuchi-Fujimoto disease is considered a necrotizing histiocytic lymphadenitis of infrequent presentation. Its diagnosis is anatomopathological. In the current global context of the COVID-19 pandemic, this viral disease ranges from an asymptomatic condition to severe pneumonia, in addition to other atypical presentations.

Patient information: white female, 34 years old, with health history and no toxic habits, who presented with fever between 38 and 39⁰C, once or twice a day, without chills, which decreased with the administration of antipyretics. After the first 13 days of the onset of symptoms, the fever disappeared for six days and then reappeared with the same characteristics; for this reason it was decided to admit her to the hospital. The diagnosis of Kikuchi-Fujimoto disease was obtained after several complementary tests.

Conclusions: the report of this case could announce the possible location of the new SARS-CoV-2 coronavirus among the etiologies of EKF.

Key word: histiocytic necrotizing lymphadenitis; coronavirus infections; Covid-19

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF) se describió en 1972, por Kikuchi y Fujimoto, como una linfadenitis necrosante histiocitaria, con una evolución generalmente benigna, autolimitada y que afectaba predominantemente a mujeres jóvenes del sudeste asiático; la relación mujer/hombre es de 4:1. Sus manifestaciones clínicas son polimorfas, lo que implica realizar el diagnóstico diferencial con procesos infecciosos, autoinmunes y neoplásicos (o ambos). Se ha descrito su asociación con fenómenos autoinmunes, especialmente casos informados en asociación con lupus eritematoso sistémico.⁽¹⁾

Suele presentarse como fiebre y adenopatías, sobre todo cervicales, dolorosas al tacto. La fiebre suele ser intermitente y prolongada, con una duración media de alrededor de 20 días. Otros síntomas asociados son exantema, artralgias, náuseas, vómitos, pérdida de peso y decaimiento; no obstante, su espectro clínico es muy heterogéneo.^(2,3)

El diagnóstico es anatomopatológico, se caracteriza por una linfadenitis necrosante, con ausencia de reacción granulomatosa y cúmulos histiocitarios alrededor de las áreas de necrosis. Se trata de una adenitis linfática con patrón necrotizante apoptótico, con ausencia de reacción exudativa neutrofílica a predominio de una población histiocítica fagocítica rica en cuerpos apoptóticos nucleares.⁽⁴⁾

La evolución es habitualmente benigna, con resolución en pocos meses sin tratamiento específico, lo que contribuye a su infradiagnóstico; no obstante, existen casos descritos de evolución hacia procesos autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, por lo que es necesario un seguimiento evolutivo. Esta enfermedad debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de linfadenopatías y fiebre junto con otras enfermedades tales como tuberculosis, infecciones virales, metástasis ganglionares o linfomas, de modo que la presencia de leucopenia y zonas de necrosis ganglionar (o ambas) visualizadas mediante técnicas de imagen son orientativas, si bien la confirmación definitiva la dará la Anatomía Patológica.⁽⁵⁾

Desde que la Organización Mundial de la Salud declaró en 2020 como pandemia a la infección por SARS-CoV-2 (coronavirus dos del síndrome respiratorio agudo severo) la literatura médica se encuentra en una constante actividad publicitaria de los eventos ocasionados por este nuevo virus en la salud humana. Ya se exponen algunos casos de esta infrecuente EKF asociados a este virus que conduce a una respuesta hiperinmune y, como consecuencia, a un estado hiperinflamatorio, con afectación principalmente pulmonar, pero que también daña a los sistemas digestivo, cardiovascular, neurológico y renal, por lo que le confiere un carácter sistémico a esta enfermedad viral.^(6,7,8)

La forma de presentación de la enfermedad COVID-19 varía desde una infección asintomática o paucisintomática hasta una neumonía con síndrome de distrés respiratorio y puede continuar con sepsis, choque séptico y falla orgánica múltiple. Otras presentaciones incluyen la asociación de neumonía con coagulación intravascular diseminada y fenómenos trombóticos arteriales o

venosos. También se presentan casos de síndrome confusional, convulsivo y encefalitis, así como cuadros cardíacos desde miocarditis hasta arritmias graves. Entre las formas atípicas de su presentación se ha informado, además, conjuntivitis viral aguda, urticaria y pénfigo ampolloso.^(9,10) El objetivo de esta publicación es informar un caso de una paciente a la que se le realiza diagnóstico de EKF a la par de una infección por SARS-CoV-2. No hay referencia de ningún caso anterior con estos diagnósticos publicado en Cuba.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Mujer blanca, de 34 años de edad, con antecedentes de salud y sin hábitos tóxicos. Asiste al Cuerpo de Guardia, al Servicio de Medicina Interna, del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, por síndrome febril prolongado. Presentaba fiebre entre 38 y 39⁰C, una o dos veces al día, sin escalofríos, que disminuía con la administración de antipiréticos. Asociado a este cuadro febril refería pérdida del apetito y pérdida de peso de alrededor de 3kg. Después de los primeros 13 días de iniciados los síntomas la fiebre desapareció por seis días y luego reapareció con iguales características, motivo por el que se decidió su ingreso hospitalario en una Sala de Medicina. Al tercer día del ingreso desapareció la fiebre y surgió un exantema eritematoso ligeramente pruriginoso localizado en ambas piernas, hasta el tercio inferior de ambos muslos (Figura 1). Se constataron, además, pequeñas adenomegalias cervicales, de consistencia blanda, no adheridas a planos profundos y no dolorosas.



Figura 1. Exantema eritematoso fino en ambas piernas

Se le realizaron una radiografía de tórax, un ultrasonido abdominal y de partes blandas del cuello y otros estudios complementarios en sangre (Tabla 1). Se indicaron una citología por aspiración con aguja fina de ganglio cervical (Figura 2), que ofreció el diagnóstico de EKF, y una prueba rápida de antígeno en sangre y un PCR (reacción en cadena de la polimerasa) nasofaríngeo para COVID-19, que resultaron positivos. Con este diagnóstico se comenzó tratamiento con aspirina, 81mg diarios, y tres dosis de interferón alfa 2b por vía intramuscular. A los 10 días de estancia hospitalaria la paciente se encontraba asintomática, se repitió PCR, que resultó negativo y fue dada de alta hospitalaria.

Tabla 1. Resultados de los exámenes complementarios realizados

Complementario	Resultado (intervalo de referencia)*
Hemoglobina	11,5g/dl (12-16)
Hematocrito	35% (37-48)
Leucocitos	3x10 ⁹ g/l
Neutrófilos	36% (40-70)
Linfocitos	64% (22-44)
Plaquetas	240/mm ³ (150-400)
Glucemia	3,5mmol/l (4,21-6,11)
Creatinina	70mmol/l (47,6-113,4)
Urato	335mmol/l (156-357)
Aspartato aminotransferasa	33,8U/l (hasta 46,0)
Alanino aminotransferasa	32,3U/l (hasta 49,0)
Gammaglutamiltranspeptidasa	23U/l (5-32)
Lactato deshidrogenasa (LDH)	480U/l (200-400)
Fosfatasa alcalina	125U/l (100-290)
Complemento C3	0,71g/l (0,75-1,35)
Complemento C4	0,15g/l (0,09-0,36)
Proteínas totales	Proteínas totales 73,1g/l (60-80)
Albúmina	40g/l (35-52)
Ferritina sérica	282,1mg/l (mujer: 11 a 307µg/l)
Factor reumatoideo	14,1 UI/ml (menos de 15UI/ml)
Proteína C reactiva	0,12 mg/l (menos de 10mg/l)
Dímero D	0,12 (menos de 0,5µg/ml)
Lámina periférica	Hematíes: hipocromia XX, anisocitosis, acantocitosis, fenómeno de Roleaux, policromatofilia Leucocitos: leucopenia, linfocitosis, con linfocitos atípicos Plaquetas: normales en número y forma
Conteo de Addis	Proteína 0 (menos de 0,03mg/minuto) Leucocitos 500/minutos (menos de 1 000/minutos) Cilindros 0 (menos de 3/minutos) Hematíes 0 (menos de 1 000/minutos)
Radiografía de tórax	Sin alteraciones
Ultrasonido abdominal	Sin alteraciones
Ultrasonido de cuello	Presencia de adenopatías de aspecto inflamatorio en ambas cadenas cervicales del cuello, la mayor hacia el lado derecho mide una de ellas 21x6,3mm. El resto de las estructuras normales

*Los intervalos de referencia usados en el Hospital "Arnaldo Milián Castro" son para adultos que no están embarazadas y que no tienen otras condiciones médicas que afecten los resultados. Por lo tanto, puede que no sean apropiados para todos los pacientes.



Figura 2. Citología por aspiración con aguja fina. A) agregado de detritus celular con eosinofilia. Muerte celular por apoptosis y ausencia de polimorfonucleares neutrófilos. Necrosis por apoptosis. H/E. 20x10. B) abundante detritu celular en el fondo y cuerpos apoptóticos fagocitados, con ausencia de neutrófilos. H/E. 4x10. C) predominan los macrófagos con cuerpos apoptóticos fagocitados sin otro componente celular significativo. H/E. 4x10

DISCUSIÓN

En la búsqueda de la etiología de la EKF se han relacionado mecanismos infecciosos e inmunológicos basados en el hallazgo de numerosos casos con serologías positivas o presencia de agentes patógenos como toxoplasma, brucella, yersinia, parvovirus B19, HTLV-1, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple tipo 6 y virus de la inmunodeficiencia humana, entre otros. Se revisa la posibilidad de una predisposición genética porque se observan, con más frecuencia, algunos HLA (antígenos de histocompatibilidad o antígeno leucocitario humano) de clase II en estos pacientes. Se han postulado otras teorías que plantean la posibilidad de una reacción hiperinmune frente a diversos agentes, entre ellos algunos virus.^(1,5) El nuevo SARS-CoV-2 es un virus que, al parecer, pudiera respaldar estas teorías pues ya es conocido que tras una etapa inicial de replicación viral en la primera semana de iniciados los síntomas, se continúa con una etapa inflamatoria en la que mecanismos inmunológicos pueden dar lugar a una respuesta hiperinmune con afectación de múltiples órganos además de los pulmones, lo que permite considerarla una enfermedad multisistémica.⁽¹¹⁾ Este podría ser un intento de relación etiológica de la EKF con este virus, asociación que se reporta después de iniciada esta pandemia por algunos autores en otros países y en el presente caso en Cuba. El COVID-19 suele presentarse como una influenza con síntomas respiratorios bajos. La fiebre se encuentra en el 90% de los pacientes. La adinamia, la cefalea y las mialgias son los síntomas comúnmente más informados, aunque también se pueden incluir la odinofagia, la rinorrea y la conjuntivitis. Muchos pacientes tienen síntomas digestivos como náuseas, vómitos o diarrea, al igual que ageusia y anosmia. Otros síntomas pueden ser cefalea, alteración de conciencia, mareos, convulsiones, agitación y signos meníngeos; sin embargo, la enfermedad podría ser asintomática hasta en un 40% de los casos. El examen pulmonar puede mostrar pocas alteraciones en correspondencia con la disnea del paciente. Se pueden encontrar polipnea y reducción de la saturación arterial de oxígeno.⁽¹¹⁾ Pueden aparecer diferentes alteraciones cutáneas como exantema eritematoso, urticaria generalizada, erupción variceliforme, placas eritemo-amarillentas pruriginosas en talones, eritema morbiliforme que respeta zonas acrales, exantema morbiliforme maculopapular generalizado de progresión céfalo-caudal, exantemas que por su distribución recuerdan reacciones medicamentosas flexurales e intertriginosas, lesiones de livedo reticularis en extremidades inferiores, perniosis y placas violáceas de comienzo abrupto, dolorosas en los dedos y las regiones laterales de los pies. Se han descrito fenómenos isquémicos acrales como acrocianosis, púrpura retiforme y gangrena relacionados con un estado hipercoagulable *per se* en los pacientes con infección por SARS-CoV-2.^(12,13) En este caso los síntomas de presentación fueron la fiebre, las adenopatías cervicales y un exantema eritematoso cutáneo que se ha descrito en la EKF y entre los síntomas de COVID-19 la fiebre y las lesiones cutáneas; sin embargo, no hubo manifestaciones respiratorias. Entre los hallazgos de laboratorio en la EKF se citan la presencia de leucopenia o los niveles bajos de leucocitos entre un 67 y un 75% de los pacientes, el no aumento de reactantes de fase aguda y LDH (láctico deshidrogenasa) elevada con transaminasas normales;^(1,5) sin embargo, en la enfermedad de COVID-19, entre las alteraciones de los exámenes de laboratorio, destacan la linfopenia,

la elevación de la proteína C reactiva, el dímero D, LDH, la ferritina y las transaminasas hepáticas con disminución de la albúmina y las plaquetas, fundamentalmente como parte de la respuesta inflamatoria.⁽¹¹⁾ En este caso solo se alteró el conteo de leucocitos manifestado por leucopenia, lo que puede estar en relación a estos procesos, y tuvo un ligero incremento de la LDH y de la proteína C reactiva. El resto de los marcadores inflamatorios se encontraron en límites normales, lo que se corresponde con la evolución satisfactoria de la paciente.

El diagnóstico definitivo de EKF se realiza al observar ganglios linfáticos con hiperplasia paracortical y folicular en los que destacan focos de necrosis paracortical compuestos por histiocitos, linfocitos y células dendríticas plasmocitoides, con restos nucleares y celulares acidófilos. Los histiocitos pueden presentar fagocitosis de restos nucleares cariorrécticos, con núcleo periférico o transformación xantomatosa, y son CD68 positivos y los linfocitos son T (CD3+ y CD45RO+); generalmente no hay presencia de neutrófilos ni eosinófilos.^(1,5) Estos hallazgos estuvieron presentes en este caso. Estas alteraciones pueden ser ocasionadas por uno o varios antígenos no identificados y, al parecer, el COVID-19 podría citarse entre ellos. A su vez el diagnóstico de COVID-19 puede realizarse, entre otras técnicas de laboratorio, en Cuba, por la determinación de la prueba de antígeno en sangre o de RT-PCR en orofaringe, generalmente positivos en los primeros cinco a siete días de iniciados los síntomas, respectivamente.⁽¹⁴⁾ Ambos fueron positivos en el caso que se presenta.

La EKF suele presentar una evolución autolimitada que puede resolverse al cabo de uno a cuatro meses, aunque se ha descrito un índice de recurrencias de entre el 3% y el 4%. No existe un tratamiento específico para esta enfermedad más allá del control de síntomas con analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). No obstante, al considerar el proceso inmunopatogénico, es posible que algunos pacientes que presentan síntomas graves y un curso clínico tórpido (o ambos) se beneficien de la administración de glucocorticoides.⁽⁵⁾ La asociación con COVID-19 requiere de un enfoque terapéutico en el que se considere, a la par, el manejo hasta el momento propuesto para esta infección viral según sus manifestaciones, con limitación para el uso de AINEs y el beneficio que, según los criterios de indicación, representan los esteroides y otros fármacos antiinflamatorios y reguladores de la respuesta de citocinas.⁽¹³⁾ En el caso que se presenta la evolución fue benigna, con resolución de los síntomas en poco tiempo y sin complicaciones, sin síntomas respiratorios y la utilización de la terapéutica según el protocolo de tratamiento establecido en Cuba para estos pacientes. Se trata de una paciente sin recibir la vacunación contra este virus.

El informe de este caso, entre otros que ya se han publicado internacionalmente, podría anunciar la posible ubicación del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 entre las etiologías de la EKF. Conocer la EKF evita realizar pruebas innecesarias y tranquilizar a los pacientes dado su carácter benigno y autolimitado, aunque en su asociación a COVID-19 se desconocen aún todas las implicaciones que puede tener sobre su evolución porque aún está en pleno desarrollo esta pandemia y pueden presentarse otros casos con diferente comportamiento, de ahí la importancia de informar los casos de presentación atípica de esta virosis.

Responsabilidades éticas

Los autores han cumplido con los principios éticos respecto al consentimiento informado y los datos personales de la paciente en el artículo. Este documento obra en poder del autor para correspondencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguado Navarro M, Sagristá González M. Linfadenitis histiocítica necrotizante o enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Med Fam Andal [Internet]. 2018 [citado 18/09/2021];19(2):180-181. Disponible en: https://www.samfyc.es/wp-content/uploads/2019/01/v19n2_10_cartaLinfadenitis.pdf
2. Singh JM, Shermetaro CB. Kikuchi-Fujimoto disease in Michigan: a rare case report and review of the literature. Clin Med Insights Ear Nose Throat [Internet]. 2019 [citado 18/09/2021];12:1179550619828680. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6393831/>. <https://dx.doi.org/10.1177/1179550619828680>
3. Joean O, Thiele T, Raap M, Schmidt RE, Stoll M. Take a second look: it's Kikuchi's disease! A case report and review of literature. Clin Pract [Internet]. 2018 [citado 18/09/2021];8(4):1095. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297864/>. <https://dx.doi.org/10.4081/cp.2018.1095>
4. Almeida Esquivel Y, Piñón García K, Creagh García J. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 Jul-Ago [citado 27/09/2021];25(1):e4563. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942021000100020
5. Lugo López JI, Garduño Mejía JE, Hernández Nava M. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (linfadenitis histiocítica necrosante). Caso clínico más revisión bibliográfica. Rev Mex Cir Bucal Maxilofac [Internet]. 2019 [citado 27/09/2021];15(1):5-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=86141>
6. Jaseb K, Nameh Goshay Fard N, Rezaei N, Sadeghian S, Sadeghian S. COVID-19 in a case with Kikuchi-Fujimoto disease. Clin Case Rep [Internet]. 2021 [citado 18/09/2021];9(3):1279-1282. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7981657/>. <https://dx.doi.org/10.1002/ccr3.3748>
7. 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 [Internet]. 2021 [citado 18/09/2021];21(1):740. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8329643/>. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06048-0>
8. Capó de Paz V, Borrajero Martínez I, Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, de Armas Rodríguez Y, Domínguez Álvarez C. Hallazgos de autopsias de 50 fallecidos con SARS-CoV-2 en Cuba entre abril y septiembre de 2020. Anales de la ACC [Internet]. 2021 [citado 20/09/2021];11(2):e860. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-01062021000200024
9. Comino-Trinidad O, Calvo A, Ojeda A, Mercadal J, Cornellias L, Ferrando C. Coagulación intravascular diseminada como forma de presentación de la enfermedad por coronavirus-19. Caso clínico. Rev Esp Anestesiol Reanim [Internet]. 2021 [citado 21/09/2021];68(1):41-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247485/>. <https://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2020.05.010>

10. Asuar Geisselmann I, Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Morales Calahorro E, Larumbe Milla S. Formas atípicas de presentación de la enfermedad COVID-19 observadas en atención primaria. FMC [Internet]. 2020 [citado 21/09/2021];27(9):469-475. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7682426/>. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fmc.2020.06.002>
11. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. Cuadro Clínico del COVID-19. Rev Méd Clín Las Condes [Internet]. 2021 [citado 21/09/2021];32(1):20-29. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cuadro-clinico-del-covid-19-S0716864020300912>. <http://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.11.004>
12. González González F, Cortés Correa C, Penaranda Contreras E. Manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19: características clínicas y mecanismos fisiopatológicos postulados. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2021 [citado 27/09/2021];112(4):314-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698822/>. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2020.11.013>
13. Sánchez Linares V, Niedo Rosales L, Martínez Cuervo J. Manifestaciones cutáneas de Covid-19. Gac Méd Espirituana [Internet]. 2020 [citado 27/09/2021];22(3):18-26. Disponible en: <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2201/pdf>
14. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Protocolo de manejo clínico de COVID-19: versión 1.6 (Febrero) [Internet]. La Habana: MINSAP; 2021 [citado 27/09/2021]. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-6.pdf>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.