

Doença de Kikuchi- Fujimoto, associada a Síndrome de Sjogren e Tireoidite de Hashimoto: relato de caso

Kikuchi-Fujimoto disease, associated with Sjogren Syndrome and Hashimoto Thyroiditis: a case report

DOI:10.34117/bjdv8n10-208

Recebimento dos originais: 20/09/2022

Aceitação para publicação: 19/10/2022

Thamilys Taveira Teodoro de Moura

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Atenas

Instituição: Centro Universitário Atenas

Endereço: Setor Médico Hospitalar Norte, Q 2, Asa Norte, Brasília - DF

E-mail: thamilysm@gmail.com

Maíra Rocha Machado de Carvalho

Doutora em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília

Instituição: Universidade de Brasília

Endereço: Setor Médico Hospitalar Norte, Q 2, Asa Norte, Brasília – DF

E-mail: mairarochamc@gmail.com

Mariane de Souza Albernaz

Graduada em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Endereço: Setor Médico Hospitalar Norte, Q 2, Asa Norte, Brasília - DF

E-mail: marianesalbernaz@gmail.com

Gabriella Santarém Pereira

Graduada em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Saúde – DF

Instituição: Escola Superior de Ciências da Saúde - DF

Endereço: Setor Médico Hospitalar Norte, Q 2, Asa Norte, Brasília - DF

E-mail: gabriella.santarém@icloud.com

Alanna Oliveira Borges

Graduada em Medicina pela Universidade Evangélica de Anápolis

Instituição: Universidade Evangélica de Anápolis

Endereço: Setor Médico Hospitalar Norte, Q 2, Asa Norte, Brasília - DF

E-mail: alanna.borges@outlook.com

Paula Fernanda Freitas Lima

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Goiás

Instituição: Universidade Federal de Goiás

Endereço: Setor Médico Hospitalar Norte, Q 2, Asa Norte, Brasília - DF

E-mail: paula_fernandafl@hotmail.com

Amanda Graziella Rodrigues Fernandes

Graduada em Medicina pela Faculdade Integradas Pitágoras
Instituição: Faculdades Integradas Pitágoras
Endereço: Setor Médico Hospitalar Norte, Q 2, Asa Norte, Brasília - DF
E-mail: amandagraziella.r@hotmail.com

Bruno Mourão Mikhael

Graduado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto
Central Aparecido dos Santos
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos
Endereço: Setor Médico Hospitalar Norte, Q 2, Asa Norte, Brasília - DF
E-mail: bruno123mikhael@hotmail.com

RESUMO

A Linfadenite Histiocítica Necrosante, conhecida como Doença de Kikuchi-Fujimoto (DFK) é uma doença rara, benigna e de causa indefinida (2). Não há patogênese bem estabelecida, no entanto, pode-se notar reação autoimune induzida por diferentes estímulos antigênicos, além de apoptose mediada por células TCD8(3,5,15). Já a Síndrome de Sjogren(SS) é uma doença autoimune sistêmica, caracterizada principalmente por xerostomia e xerofthalmia devido ao acometimento das glândulas salivares e lacrimais. Por sua vez, também caracterizada por infiltração linfocitária de tecidos, temos a Tireoidite de Hashimoto (TH) (8), uma desordem comum, onde anticorpos antitireoidianos causam disfunção da glândula, podendo cursar com diminuição ou aumento temporário de sua atividade (9).

Palavras chave: Doença de Kikuchi-Fujimoto, Tireoidite de Hashimoto, Síndrome de Sjogren, doença autoimune.

ABSTRACT

Necrotizing Histiocytic Lymphadenitis, known as Kikuchi-Fujimoto Disease (DFK) is a rare, benign disease of undefined cause (2). There is no well-established pathogenesis, however, an autoimmune reaction induced by different antigenic stimuli can be noted, in addition to apoptosis mediated by TCD8 cells (3,5,15). Sjogren's Syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease, mainly characterized by xerostomia and xerophthalmia due to involvement of the salivary and lacrimal glands. In turn, also characterized by lymphocytic infiltration of tissues, we have Hashimoto's Thyroiditis (HT) (8), a common disorder in which antithyroid antibodies cause gland dysfunction, which may lead to a temporary decrease or increase in its activity (9)

Keywords: Kikuchi-Fujimoto Disease, Hashimoto's Thyroiditis, Sjogren's Syndrome, autoimmune disease.

1 INTRODUÇÃO

A Linfadenite Histiocítica Necrosante, conhecida como Doença de Kikuchi-Fujimoto (DFK), foi descrita inicialmente no Japão em 1972(1). É uma doença rara, com incidência de 0,5 a 5% na população, com curso predominantemente benigno e de causa

indefinida (2). A maioria dos estudos demonstram acometimento preferencial de mulheres jovens, com menos de 40 anos, previamente hípidas(2), no entanto, alguns estudos em países da Ásia, demonstram acometimento 1:1 entre os sexos (15). Não há patogênese bem estabelecida, no entanto, pode-se notar reação autoimune induzida por diferentes estímulos antigênicos, como agentes infecciosos da família Herpesviridae, Parvovírus B19, vírus da imunodeficiência humana, Parainfluenza, Hepatite B, vírus da dengue e outros, além de apoptose mediada por células TCD8(3,5,15).

A apresentação de maior prevalência é a linfadenopatia cervical ou supraclavicular. Tem início agudo ou subagudo, com evolução entre duas e três semanas (4). O acometimento extranodal não é comum, mas há descrições de acometimento de rins, adrenais, medula óssea, fígado, trato gastrointestinal, tireóide e paratireóides(3). O diagnóstico é feito através de histopatologia, por biópsia de linfonodo, caracterizada por áreas de necrose habitualmente circunscritas à região paracortical, com detritos nucleares e infiltrados celulares constituídos por histiócitos(2;6).

Há também descrições de associações com doenças autoimunes, sendo a mais frequente Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (5).

Já a Síndrome de Sjogren(SS) é uma doença autoimune sistêmica, caracterizada principalmente por xerostomia e xeroftalmia devido ao acometimento das glândulas salivares e lacrimais. É uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo caracterizada pela infiltração linfocitária focal e progressiva dos tecidos. É considerada uma das doenças reumáticas mais comuns, em todos os grupos étnicos, com maior predileção por mulheres entre a quarta e quintas décadas de vida (7).

Por sua vez, também caracterizada por infiltração linfocitária de tecidos, temos a Tireoidite de Hashimoto (TH) (8). É uma desordem comum, onde anticorpos antitireoidianos causam disfunção da glândula, podendo cursar com diminuição ou aumento temporário de sua atividade (9).

Apresentamos a seguir o caso clínico de uma paciente do sexo feminino, com Doença de Kikuchi- Fujimoto (DFK) associada posteriormente a Tireoidite de Hashimoto e Síndrome de Sjogren.

2 RELATO DE CASO

Paciente, sexo feminino, 20 anos, referiu febre vespertina diária, associada a cefaleia e hiporexia associada a aumento do volume cervical, perda ponderal de aproximadamente 3 kg e sudorese noturna, iniciados há 35 dias. Negou comorbidades

prévias. Ao exame físico, foi perceptível a presença de linfonodomegalia em cadeias cervicais e submandibulares. Exames laboratoriais demonstraram hiperbilirrubinemia sem predomínio de bilirrubina direta ou indireta, discreto aumento de CPK, DHL, enzimas hepáticas, além de anemia e leucopenia. EAS demonstrou piúria, hemoglobinúria e hematúria.

Realizada internação hospitalar, paciente evoluiu com hematúria intermitente, xerostomia, edema facial e monilíase oral, tratada com fluconazol. Tomografia de tórax e abdome com contraste não demonstraram alterações. Considerando os sintomas clínicos e a presença de sintomas B houve suspeita diagnóstica de Linfoma, de forma que optou-se iniciar dexametasona, visando citorredução e alopurinol, para evitar síndrome de lise tumoral. Solicitado Biópsia excisional de linfonodo de cadeia cervical posterior direita, que evidenciou arquitetura alterada, às custas de áreas de necrose paracortical que se estendem até a cápsula; figuras de apoptose associadas a debris eosinofílicos, permeando as áreas de necrose; em contigüidade, numerosos imunoblastos, histiócitos xantomatosos, além de pequenos linfócitos; compatível com linfadenite necrotizante histiocítica (linfadenopatia de kikuchi- fujimoto).

Devido a melhora clínica, recebeu alta hospitalar e considerando os principais diagnósticos diferenciais, dentre eles doença linfoproliferativa e doenças reumatológicas imunomediadas, paciente foi encaminhada aos ambulatórios de Reumatologia e Hematologia para melhor avaliação.

Na primeira avaliação reumatológica, quando interrogada, queixou-se de alopecia e artralgia com duração de 2 dias. Apresentou 1 episódio de episclerite. Solicitados autoanticorpos que evidenciaram: FAN 1/160 padrão nuclear pontilhado fino; AntiRo 367; Coombs direto positivo. Suspeitou-se de lúpus eritematoso sistêmico. No entanto, como paciente não apresentava outros sintomas, optou-se por acompanhamento ambulatorial semestral, sem uso de medicações.

Após 5 anos de seguimento clínico, houve recidiva da queixa de xerostomia, agora associada a xeroftalmia e ressecamento vaginal. Somou-se ao quadro cefaléia, tonturas e astenia com recidiva da febre e linfonodomegalia. Feitos novos exames laboratoriais que conforme quadro 3, evidenciou aumento importante de TSH, associado a positividade de Anti TPO, Anti TGB, além de redução de T4L. Com a suspeita de Síndrome de Sjogren e diagnóstico de tireoidite de Hashimoto, optou-se por iniciar Levotiroxina, prednisona e Hidroxicloroquina. Optou-se por iniciar acompanhamento com a oftalmologia. Mantido seguimento ambulatorial com Reumatologia.

Tabela 1.

LABORATORIO	ADMISSÃO	5° DIA DE INTERNAÇÃO	10° DIA DE INTERNAÇÃO	ALTA HOSPITALAR
Bilirrubinas total - direta - indireta	7,0 - 3,6 - 3,4	0,3 - 0,1 - 0,2	0,3 - 0,1 - 0,2	0,3 - 0,1 - 0,2
Hemoglobina	10,0	9,2	10,9	11,9
Hematócrito	30,3	29,2	33,2	37,1
Leucócitos	2500	1700	4300	5800
CPK	273	147	-	18
DHL	2760	2849	1865	533
TGO	149	121	229	31
TGP	67	78	329	125
Fosfatase Alcalina	-	284	377	309
GGT	-	180	448	340
Creatinina	0,60	0,57	0,57	0,58
Magnésio	2,3	2,3	-	2,5
Sódio	140	142	-	135
Potássio	4,5	4,04	-	4,9
PCR	-	<0,3	-	<0,3

TABELA 2.

LABORATÓRIO	RESULTADOS
TSH	52,3
T4L	0,58
ANTI TPO	positivo
ANTI TBG	positivo

3 DISCUSSÃO

Relatamos um caso de paciente, sexo feminino, previamente hígida, em idade fértil, com diagnóstico de Doença de Kikuchi- Fujimoto(DFK) e posterior associação a Tireoidite de Hashimoto (TH) e Síndrome de seca secundária a provável Síndrome de Sjogren (SS).

A DFK é uma condição clínica incomum, geralmente benigna e autolimitada, com evolução aguda, caracterizada por linfonodomegalia. Acomete preferencialmente as cadeias cervicais posteriores (6). Foi inicialmente descrita por Kikuchi e Fujimoto no Japão, observando-se em literatura maior prevalência em mulheres em idade fértil, de origem asiática (4). No entanto, alguns trabalhos demonstram equivalência entre os sexos (15).

Os achados histológicos das biópsias de linfonodos acometidos sugerem morte celular por apoptose. São eles: linfócitos dentro e ao redor das áreas típicas de necrose, além de fragmentação nuclear. Há também associações aos linfócitos T CD8+ serem as células a sofrerem apoptose, através de diferenciação por colorações (4).

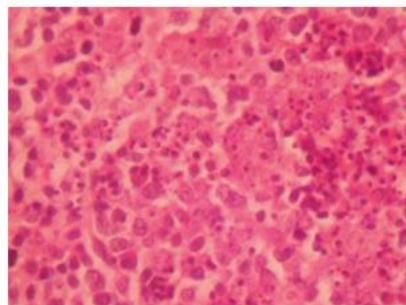


Figura 1. Infiltrado histiocitário com abundantes focos de cariorrexe (HE, 40X).

Fonte: DE OLIVEIRA, Tayná Cristinne Barros et al. Doença de Kikuchi-Fujimoto: relato de caso. *Brasília Med*, v. 49, n. 3, p. 202-205, 2012.

Há hipóteses de que a DFK possa se encaixar em uma síndrome-lúpus-like, devido a semelhanças clínicas, laboratoriais e histopatológicas, no entanto, os resultados de estudos sorológicos testando anticorpos antinucleares e outros parâmetros imunológicos têm sido consistentemente negativos nesses pacientes, não fornecendo suporte para uma natureza autoimune da doença (4).

O sintoma inicial mais prevalente é a febre. No entanto, pode-se encontrar dores articulares, fadiga, rash cutâneo, hepatomegalia e artrite. Há maior associação entre sintomas sistêmicos relevantes ao envolvimento extranodal (2). A linfadenopatia cervical se apresenta em 56 a 98% dos casos. Linfadenomegalia generalizada pode ser encontrada em 1 a 22% dos casos. Envolvimento mediastinal, peritoneal e retroperitoneal são incomuns (4). Leucopenia, anemia e elevação da PCR, são achados laboratoriais comuns (2).

O diagnóstico foi realizado através de histopatologia, onde encontrou-se compatibilidade com com linfadenite necrotizante histiocítica, assim como se determina em literatura (1-5).

Apesar de ser um quadro geralmente autolimitado e benigno, há descrição em literatura de associações de Doença de Kikuchi- Fujimoto (DFK) a diversas doenças autoimunes, sendo a de maior frequência, Lúpus Eritematoso Sistêmico. No entanto, também pode-se associar a Síndrome Antifosfolípide, Polimiosite, Doença de Still, Tiroidite de Hashimoto (TH), Esclerodermia, Doença Pulmonar Intersticial e Síndrome de Sjogren (3,5).

Tais associações podem ocorrer antes, durante, ou depois do quadro de DFK. No relato acima, a paciente abriu quadro de Hipotireoidismo e Síndrome de Sjogren (SS) após 5 anos do primeiro diagnóstico. Eun Joo Lee e colaboradores (9) apresentaram o caso de uma paciente de 11 anos com diagnóstico inicial de DFK e posteriormente de tiroidite. Já Athanasios Saratziotis e colaboradores (10), apresentaram o caso de uma paciente de 19 anos com TH já estabelecida, abrindo o quadro de DFK. Também não encontramos um padrão na associação com Síndrome de Sjogren(SS)(11,12,13).

Além disso, a DFK apresenta-se como um importante diagnóstico diferencial de patologias mais agressivas que necessitam de diagnóstico precoce para instituição de tratamento adequado. Os principais exemplos são as doenças linfoproliferativas, infecciosas, como a tuberculose ganglionar, e Lúpus Eritematoso Sistêmico, que, como visto anteriormente, também pode ser encontrado em associação a esta (5,14).

4 CONCLUSÃO

Após discutir o caso em questão, constata-se que, apesar de rara, a DFK deve ser considerada nos diagnósticos diferenciais dos quadros de linfonodomegalia, visto que seu curso difere de forma importante das demais condições que podem necessitar de tratamento específico e evoluir de maneira mais agressiva.

Também se faz necessário o acompanhamento do paciente e conscientização em relação a procura de atendimento em caso de surgimento de outros sintomas, visto que este é predisposto a outras patologias autoimunes como podemos observar neste relato e em outros disponíveis em literatura.

No caso da paciente referida, os sintomas de xerostomia e xerofthalmia levaram ao diagnóstico provável de Síndrome de Sjogren e o rastreio laboratorial confirmou

Tireoidite de Hashimoto. Ambas as condições necessitam de acompanhamento clínico e instituição de terapêutica específica para evitar complicações e quadros graves.

Por tais motivos, a instituição diagnóstica através da biópsia de linfonodo acometido, se faz extremamente necessária.

REFERÊNCIAS

Cho KJ, Lee SS, Khang SK. Histiocyticnecrotizinglymphadenitis. A clinico-pathologicstudyof 45 cases with in situ hybridization for Epstein-Barrvirusandhepatitis B virus. *J Korean Med Sci.* 1996;11(5):409-14.

Richards MJ. Kikuchi's Disease. UpToDate [cited 2007 Aug, version 15.3]. Available from:<http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?jsessionid=C5D9967BC119B2367198967022B688F4.1102?>

topicKey=~S7j/7LBd.4veB5o&selectedTitle=4~6&source=search_result
CUERVO JL, DANDIN P, CASTIGLIONI T, ORTEGA L, AMARAL D, FAIFMAN R: Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.Presentación de un caso clínico. *ArchArgentPediatr* 2008;106(6);533-551

Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto Disease: a comprehensive review. *Am J ClinPathol.* 2004;122(1):141-52.

GONÇALVES M, SILVA G, BARROS A et al: Doença de Kikuchi-Fujimoto e Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Med Interna* 2009;16(2);112-6

ANTUNES, Inês et al. DILEMAS DE DIAGNÓSTICO DE LINFADENITE NECROTIZANTE. *Acta Medica Portuguesa*, v. 24, 2011.

FREITAS, Tarsila et al. Síndrome de Sjögren: revisão de literatura e acompanhamento de um caso clínico. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 70, n. 2, p. 283-288, 2004.

WHITAKER, Letícia Dall'Oglio. Análise dos anticorpos anti-tireoidianos e hormônios da tireoide em pacientes com Síndrome de Sjogren. *Medicina-Pedra Branca*, 2018.

LEE, Eun Joo et al. AssociationKikuchidiseasewith Hashimoto thyroiditis: a case reportandliterature review. *Annalsofpediatricendocrinology&metabolism*, v. 23, n. 2, p. 99, 2018.

SARATZIOS, Athanasios et al. Hashimoto'sThyroiditisandKikuchi'sDisease: Presentationof a Case and Review oftheLiterature. *Case Reports in Otolaryngology*, v. 2012, 2012

SOY, Mehmet et al. Kikuchi-FujimotodiseasecoexistedwithSjogren'ssyndrome. *Clinicalrheumatology*, v. 26, n. 4, p. 607-608, 2007.

AL-ALLAF, Abdul-Wahab; YAHIA, Yousef. Kikuchi-FujimotodiseaseassociatedwithSjögren'ssyndrome: A Case Report. *Europeanjournalof case reports in internal medicine*, v. 5, n. 5, 2018.

RADFAR, Lida et al. Kikuchi-Fujimotodisease in patientswithSjögren'sSyndrome. 2013.

PINA, Rui; FONSECA, Isabel; SALDANHA, Maria Helena. Doença de Kikuchi-Fujimoto: Uma causa pouco frequente de adenopatias cervicais. 2004.

PERRY, Anamarija M.; CHOI, Sarah M. Kikuchi-Fujimoto disease: a review. *Archives of pathology & laboratory medicine*, v. 142, n. 11, p. 1341-1346, 2018.