

## Cefalea y fiebre: no todo es lo que parece

María Pilar Iranzo-Alcolea<sup>1</sup> , Carmen Ariño-Palao<sup>2</sup> , Grisell Starita-Fajardo<sup>1</sup> , Andrés González-García<sup>1,3,4</sup>   
y Cecilia Suárez-Carantón<sup>1,3</sup> 

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España

<sup>3</sup>Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá (UAH), Alcalá de Henares, España

<sup>4</sup>Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Minoritarias, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España

Recibido: 16/05/2023

Aceptado: 20/07/2023

En línea: 31/08/2023

**Citar como:** Iranzo MP, Ariño C, Starita G, González A, Suárez C. Cefalea y fiebre: no todo es lo que parece. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2023 (agosto); 8(2): 105-107. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a8n2a14>.

**Cite this as:** Iranzo MP, Ariño C, Starita G, González A, Suárez C. Headache and fever: not everything is what it seems. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2023 (August); 8(2): 105-107. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a8n2a14>.

**Autor para correspondencia:** María Pilar Iranzo. [mp.iranzoalcolea@gmail.com](mailto:mp.iranzoalcolea@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto
- ▷ Síndrome hemofagocítico
- ▷ Meningitis aséptica

### Keywords

- ▷ Kikuchi-Fujimoto disease
- ▷ Hemophagocytic syndrome
- ▷ Aseptic meningitis

### Resumen

La Kikuchi-Fujimoto o linfadenitis histiocítica necrotizante es una enfermedad rara, habitualmente benigna y autolimitada. Sin embargo, en ocasiones se asocia a diferentes manifestaciones sistémicas que pueden condicionar una mortalidad significativa si no se identifican y tratan. Presentamos el caso de una paciente adulta con fiebre y adenopatías con diagnóstico histopatológico de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto asociado a síndrome de activación macrofágica y meningitis aséptica. En este caso se realiza también una breve revisión de la literatura sobre esta patología y sus manifestaciones sistémicas asociadas.

### Abstract

*Kikuchi-Fujimoto disease or histiocytic necrotizing lymphadenitis, is an uncommon condition, usually benign and self-limited. However, it is sometimes associated with different systemic manifestations that can lead to significant mortality if they are not identified and treated. We present an adult woman who suffered from fever and adenopathies. She developed hemophagocytic syndrome and aseptic meningitis. The histopathological diagnosis was Kikuchi-Fujimoto disease. A brief review of the literature on this pathology and its associated systemic manifestations are also included in the case.*

### Puntos destacados

- ▷ Destacar este caso como una presentación muy infrecuente de la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.
- ▷ La anatomía patológica es clave para el diagnóstico de esta condición, pero debe acompañarse de la clínica.

## Introducción

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es una condición poco frecuente, de etiopatogenia aún desconocida y habitualmente benigna y autolimitada. Sin embargo, algunas de las complicaciones descritas en relación a esta enfermedad, como pueden ser el síndrome de activación macrofágica o la meningitis aséptica, pueden aumentar sustancialmente la morbimortalidad de la enfermedad.

## Caso clínico

### Antecedentes y enfermedad actual

Mujer de 40 años con antecedente de asma sin tratamiento habitual, que consultó por 2 semanas de fiebre, astenia, cefalea continua que no cedía con analgesia habitual e impedía el descanso nocturno, además de artralgias mi-

gratorias de intensidad variable. Asociaba bultoma laterocervical derecho doloroso que había aumentado progresivamente de tamaño y lesiones cutáneas blanquecinas diseminadas.

Negaba clínica respiratoria o digestiva. No presentaba fotosensibilidad, alopecia ni úlceras mucocutáneas. Nunca había presentado fenómeno de Raynaud, trombosis ni abortos. También negaba relaciones sexuales de riesgo, viajes fuera de España, contacto con animales o picaduras de insectos.

### Exploración física

Durante la exploración, la paciente se encontraba hipotensa, taquicárdica y con febrícula 37,8°C. Presentaba un conglomerado adenopático laterocervical derecho doloroso a la palpación. Asociaba pústulas agrupadas en surco intermamario, pubis y zona dorsal además de un edema de ambos tobillos sin signos flogóticos dolorosos a la movilización. También se destacaba rigidez de nuca sin focalidad neurológica. Resto de exploración anodina.

### Pruebas complementarias

Análiticamente destacaba la elevación de transaminasas tres veces el valor superior de normalidad, lactato deshidrogenasa 1.036 U/L (140-240), proteína C

reactiva 195 mg/dL (0-5) con procalcitonina negativa, ferritina de 17008 ng/mL (15-200) con triglicéridos de 234 mg/dL (25-200) y anemia leve con volumen conservado.

Se realizó frotis en el cual se describía refuerzo de la granulación y vacuolización de la serie mieloide sin otras alteraciones.

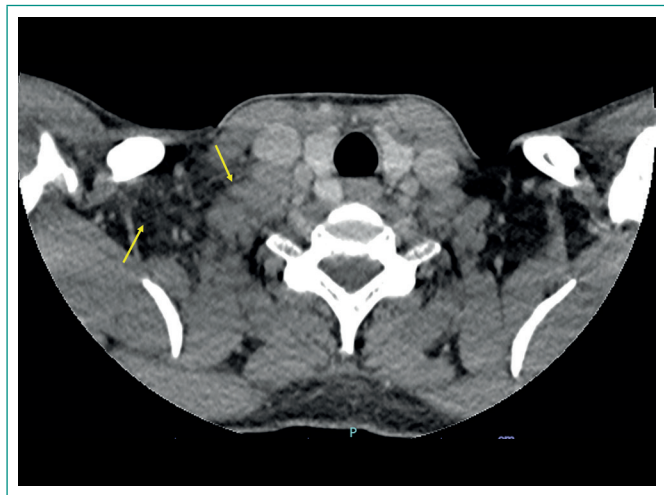
## Evolución

La paciente ingresó en Medicina Interna para un estudio más exhaustivo. Ante cefalea de novo y rigidez de nuca se realizó una tomografía computarizada (TC) de cráneo y posteriormente una punción lumbar. Se obtuvo líquido claro con los siguientes resultados: leucocitos 75 cel/mm<sup>3</sup> (0-3), hematíes 3 cel/mm<sup>3</sup> (0-4), glucorraquia 44 mg/dL (45-80), proteinorraquia 155 mg/dL (20-50). En la citometría se observó líquido hiper celular con predominio casi absoluto de linfocitos, sin células compatibles con proceso linfoproliferativo.

Se inició empíricamente ceftriaxona, vancomicina y aciclovir y se añadieron esteroides hasta descartar meningitis bacteriana.

Sobre el líquido cefalorraquídeo se realizó una tinción de GRAM, que fue negativa, cultivo y PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de los microorganismos más frecuentes (*E. coli* K1, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae* y *pneumoniae*, *cytomegalovirus*, *enterovirus*, *herpes simplex* 1, 2 y 6, *paraechovirus*, *varicela zóster* *Cryptococcus*). Todas las pruebas microbiológicas resultaron negativas; siendo diagnosticada de meningitis aséptica y suspendiéndose los antimicrobianos.

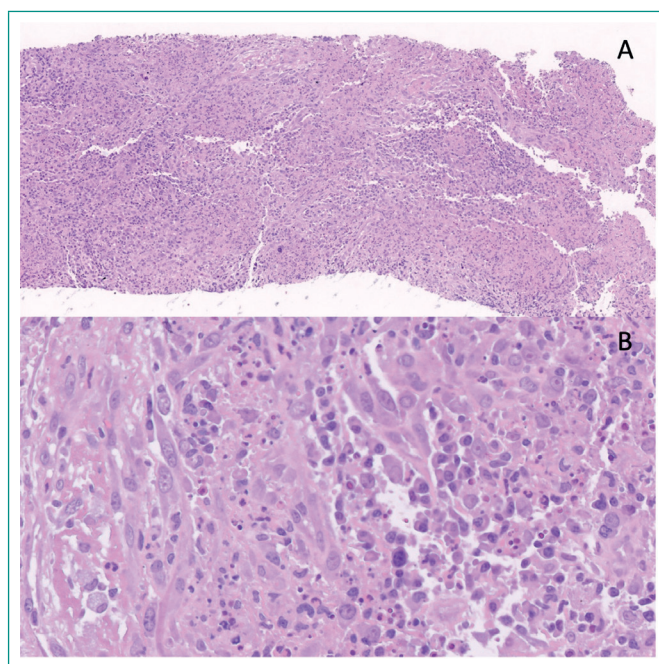
Se realizó TC body en la que se describían adenopatías laterocervicales con extensos cambios inflamatorios y focos de necrosis.



**Figura 1.** Múltiples adenopatías laterocervicales aumentadas de tamaño a expensas de engrosamiento cortical difuso en estaciones IIA, IIB, III y V derechas con llamativa heterogeneidad de su corteza con focos hipodensos sugestivos de necrosis intraganglionar. Desproporcionada trabeculación de la grasa circundante a dichas adenopatías.

Se completó el estudio de autoinmunidad con anticuerpos antinucleares (ANA), antígenos extraíbles del núcleo (ENA), anticuerpos anti-DNA y antifosfolípido, que fue negativo.

El estudio histológico de las adenopatías resultó compatible con linfadenopatía necrotizante no neutrofílica, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto vs. linfadenitis lúpica.



**Figura 2.** Cilindro de ganglio linfático con la arquitectura parcialmente borrada por áreas eosinófilas compuestas por focos de necrosis no neutrofílica y acúmulos de histiocitos (A, HE 10x). A gran aumento (B, HE 40x) se identifican los histiocitos característicos, múltiples células apoptóticas, restos de detritus celular y focal depósito fibrinoide.

Teniendo en cuenta la clínica y los resultados de las pruebas complementarias, la paciente fue diagnosticada de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto con probable síndrome de activación macrofágica incipiente ya que, aunque no cumplía los criterios necesarios para el diagnóstico de certeza; presentaba fiebre, hiperferritinemia, bicitopenia, leve esplenomegalia y triglicéridos en ascenso.

La paciente recibió inicialmente dexametasona 8 mg/ 8h durante 3 días y tras las pruebas microbiológicas negativas, se mantuvo con prednisona 30 mg en pauta descendente durante un mes y medio.

Presentó buena evolución clínica con desaparición del conglomerado adenopático cervical y normalización de todas las alteraciones analíticas. Fue derivada a consultas de Medicina Interna para seguimiento dada la alta incidencia de patología autoinmune concomitante que presenta esta entidad.

## Diagnóstico

Paciente previamente sana, con diagnóstico de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y complicaciones graves asociadas.

## Discusión y conclusiones

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto o linfadenitis histiocítica necrotizante, presenta una baja incidencia afectando mayoritariamente a mujeres menores de 40 años<sup>1</sup>.

De patogenia desconocida, se han propuesto dos teorías en base a los hallazgos histológicos. La primera sugiere una respuesta anómala frente a un agente infeccioso, principalmente viral (virus Epstein-Barr, parvovirus B19<sup>2</sup> o varicela zóster). En ninguno caso se ha encontrado relación causal. La segunda propone un origen autoinmune, una respuesta desproporcionada de linfocitos T frente a diversos antígenos en pacientes predispuestos genéticamente.

## Bibliografía

La presentación clínica más frecuente consiste en fiebre y adenopatías cervicales. Otros síntomas son: astenia, artralgias, hepatoesplenomegalia, vómitos, diarrea y lesiones cutáneas inespecíficas. Las manifestaciones neurológicas son habituales, siendo la meningitis aséptica<sup>3</sup> la más frecuente. Cabe destacar también que puede existir asociación con síndrome hemofagocítico<sup>4</sup>, condicionando tasas de mortalidad intrahospitalarias elevadas.

El diagnóstico de confirmación requiere estudio histológico. La arquitectura ganglionar está preservada, describiéndose hiperplasia folicular linfoide, histiocitos y abundante material necrótico con escasas células dendríticas e inmunoblastos circundantes<sup>1,5</sup>. El diagnóstico diferencial con linfadenitis lúpica es complejo siendo necesario el apoyo en las manifestaciones clínicas.

Suele ser una enfermedad autolimitada, resolviéndose la clínica entre 1 y 4 meses<sup>6</sup>. Habitualmente no precisa tratamiento específico. Sin embargo, en casos graves los glucocorticoides o inmunoglobulinas<sup>7</sup> a dosis altas son de elección.

Por último, debido al riesgo de desarrollo de enfermedades autoinmunes futuras, estos pacientes siempre deben de precisar de seguimiento en consulta extrahospitalaria.

### Financiación

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran carecer de conflicto de intereses.

1. Perry AM, Choi SM. Kikuchi-Fujimoto disease: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142(11): 1341–1346. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0219-RA> (último acceso jul. 2023).
2. Yufu Y, Matsumoto M, Miyamura T, Nishimura J, Nawata H, Ohshima K. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol*. 1997; 96(4): 868–871. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.d01-2099.x> (último acceso jul. 2023).
3. Hashmat M, Iftikhar S, Aemaz Ur Rehman M, Rehman AU, Farooq H, et al. Aseptic meningitis in Kikuchi-Fujimoto disease - Rare manifestation of a rare disease. *eNeurologicalSci*. 2022; 29(100429):100429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2022.100429> (último acceso jul. 2023).
4. Lee SM, Lim YT, Jang KM, Gu MJ, Lee JH, Lee JM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with recurrent Kikuchi-Fujimoto disease. *Yeungnam Univ J Med*. 2021; 38(3): 245–250. doi: <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00654> (último acceso jul. 2023).
5. Atwater AR, Longley BJ, Aughenbaugh WD. Kikuchi's disease: case report and systematic review of cutaneous and histopathologic presentations. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59(1): 130–136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.03.012> (último acceso jul. 2023).
6. Song JY, Lee J, Park DW, Sohn JW, Suh SI, Kim IS, et al. Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(3): 322–326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.06.022> (último acceso jun. 2023).
7. Lin DY, Villegas MS, Tan PL, Wang S, Shek LP. Severe Kikuchi's disease responsive to immune modulation. *Singapore Med J*. 2010; 51(1): e18-21. Accesible en: <http://smj.sma.org.sg/5101/5101cr7.pdf> (último acceso jul. 2023).