

Présentation à la réunion interuniversitaire

26 mai 2023

Par Anne-Marie Letellier, R4 médecine interne générale

Des adénopathies bien mystérieuses

Déclaration des conflits d'intérêts

- Aucun

Objectifs pédagogiques

- Élaborer le diagnostic différentiel des adénopathies et se familiariser avec la présentation clinique de cette maladie rare
- Se familiariser avec les options thérapeutiques et l'évolution clinique attendue de cette maladie rare

Présentation du cas clinique

F25 ans, caucasienne

ATCD : s/p covid 12/2021

Migraines

ATCD fam : néo rein

⊗ Mx auto-immune, ⊗ néo hémato

HDV : - x 3

Rx : Tylenol PRN

⊗ all

Consultation initiale à l'urgence dans un autre centre hospitalier 08/2022 pour épisode de T°/sueurs nocturnes/ADNP cervicales/érythème pharyngé/rash maculo-papulaire non prurigineux X 2-3 semaines.

Voyage Maine/New Hampshire 08/2022.

Équitation. 3 chats.

Bilan infectieux sans particularité. Dx syndrome viral, Tx Benadryl/Cetirizine

Présentation du cas clinique

Évaluation en MIG 12/2022 pour persistance des symptômes

Depuis évaluation initiale

- Épisodes de T° (ad 39°C) 3-4J q 1 mois
- Sueurs nocturnes importantes
- ADNP cervicales/sus-claviculaires/axillaires/inguinales non-douloureuses intermittentes
- Rash maculo-papuleux non-prurigineux avec atteinte palmaire
- Synovites intermittentes IPP/IPD/chevilles sans raideur matinale
- Fatigue importante
- Inappétence sans perte de poids

⊘ atteinte des muqueuses/Sx ORL/Sx ophtalmo/Sx GI/Sx urinaires

Examen physique

SV normaux

ADNP cervicales ant/post non-douloureuses et mobiles ad 2 cm

ADNP sus-claviculaires et inguinales bilat ad 1 cm

Érythème a/n pharynx

Rash érythémateux léger a/n cuisses bilat

Synovite IPP 10/10, ∅ atteinte unguéale

Cœur : B1/B2 N, ∅ souffle

Poumons : MV N X 2

Abdo : HSM

Formulation de problème

F25 ans, tableau d'ADNP et de fièvre intermittentes X 4 mois
avec rash, synovite et DEG

Hx de voyage et de contact avec des animaux

Diagnostic différentiel

Causes	Exemples
<u>Infectieux</u>	Bactérien (pharyngite à streptocoque, cellulite, tularémie, diphtérie, Mx griffure de chat, Mx Lyme, syphilis, brucellose, leptospirose, fièvre thyphoïde,...) Viral (VIH, EBV, HSV, CMV, rubéole, hépatite B, fièvre dengue, oreillons,...) Mycobactérien (TB, mycobactérie atypique) Fongique (histoplasmosse, coccidioidomycose, cryptococcose) Protozoaire (toxoplasmose, leishmaniose)
<u>Néoplasique</u>	Néo cellules squameuses ORL, atteinte métastatique, lymphome , leucémie
Lymphoprolifératif	HLH, lymphadénopathie angioimmunoblastique avec dysprotéïnémie, Mx lymphoproliférative auto-immune, Mx Rosai-Dorfman
Immunologique	Mx sérique, Mx IgG4
Endocrinien	Insuffisance surrénalienne primaire
Médicamenteux	Allopurinol, atenolol, captopril, carbamazépine, céphalosporines, ethosuximide, imatinib, penicilline, phénytoïne, quinidine, sulfonamides,...
<u>Autres</u>	Sarcoidose, amyloidose, histiocytose, Mx granulomateuses, Mx Castelman , Kawasaki , Kikuchi , LED , PAR , Mx de Still , dermatomyosite, granulomatose éosinophilique avec polyangéite,...

Investigations initiales

GB 12,5 / Hb 125 / VGM 80,1 / plt 320

Créat N, É étendus N

Glucose 6,9

Bilan hépatique N

TSH 1,69

Ferritine 38

LDH 477 (↑)

CRP 128 (↑)

Bilan infectieux

Covid –

Influenza –

EBV IgG +

CMV IgM - / IgG +

Cx gorge –

Cx urine –

HC X 2 –

Sérologie Mx Lyme –

Parvovirus B19 –

Syphilis –

Toxoplasmose –

Anaplasma -

Bartonella –

Malaria frottis -

Bilan auto-immun

FAN –

Kit sérologique/ENA –

Anti-CCP –

FR –

Ac anti-dsDNA –

Cryoglobulines –

C3/C4 N

IgA/IgM/IgG N

EPP N

Bilan néoplasique

TEP scan 12/2022 :

- Polyadénopathies hypermétaboliques principalement a/n supradiaphragmatique (cervicales + axillaires bilat) et plus légèrement a/n rétropéritonéal et médiastinal
- Légère HSM
- Rate et moelle osseuse réactionnelles

Pathologie

Bx ouverte gg cervical aire V gauche : lymphadénopathie nodulaire
nécrosante, EBV –

Compatible avec le diagnostic de...



Maladie de Kikuchi

(Maladie de Kikuchi-Fujimoto
Lymphadénite histiocytaire nécrosante)



Épidémiologie

- Condition rare, bénigne
- Initialement rapporté chez les jeunes femmes d'origine asiatique
 - Ratio H : F \rightarrow 1 : 1,26-4
 - Dans la population pédiatrique, H > F
- Majoritairement < 40 ans (6-80 ans)
- Fréquence variable dans les différents groupes ethniques, mais plus prévalents dans la population asiatique
 - Étude en Corée, 147 Bx d'ADNP cervicale
 - 34,7% pathologie compatible avec Mx de Kikuchi

Présentation clinique

- **ADNP (100%)**
 - Généralement localisée et cervicale, 1-2 cm ferme, sensible et mobile
 - Parfois plus généralisée (axillaire, épithrochléaire, médiastinale, mésentérique, inguinale, iliaque, rétropéritonéale,...)
- **Fièvre (35%)**
 - Bas grade, généralement durée 7 jours (rarement ad 1 mois)
- **Rash non spécifique (10%)**
- **Arthrite (7%)**
 - Polyarthrite symétrique
- **Fatigue (7%)**
- **Hépatosplénomégalie (3%)**
- **Frissons, myalgies, dlr thoracique/abdominale, inappétence, perte de poids, sueurs nocturnes,...**

Présentation clinique

- Sx neurologiques → de plus en plus rapportés
 - Méningite aseptique, méningoencéphalite, Sx cérébelleux (tremblements et ataxie), névrite optique,...
- Thyroïdite, hyperplasie parotides, épanchements pleuraux, hépatite auto-immune, polymyosite, hémophagocytose, neuropathie périphérique,...

Pathogénèse

- Pathogénèse inconnue
- Présentation clinique, évolution et changements histologiques suggestives d'une réponse immune des cellules T et des histiocytes à un agent infectieux
 - EBV, HSV-6, VIH, parvovirus B19, paramyxovirus, parainfluenza, *Yersinia enterocolitica*, toxoplasmose,...
 - COVID? Quelques cas rapportés per-infection ou post-vaccination
 - Possible implication interferon-gamma et IL-6
- Éléments histologiques similaires au LED
 - Condition auto-immune LED-like induite par lymphocytes transformés?

Bilans paracliniques

- FSC généralement normale
 - Lymphopénie ad 43%
 - Lymphocytes atypiques ad 25%
 - Parfois thrombopénie, pancytopénie
- VS/CRP peuvent être augmentés
- Perturbation bilan hépatique non spécifique
- LDH ↑
- Syndrome d'activation des macrophages
 - Ad 30% des patients hospitalisés
 - Associé à une hospitalisation prolongée et utilisation de corticostéroïdes prolongée

Bilans paracliniques

- Bilan auto-immun généralement négatif
 - Développement subséquent de LED décrit

Imageries

- CT-scan
 - Infiltration péri-nodale (81%)
 - Rehaussement homogène a/n ADNP (83%)
- TEP scan
 - Multiples ADNP hypermétaboliques avec quelques adénomégalies
 - Activation splénique

Diagnostic

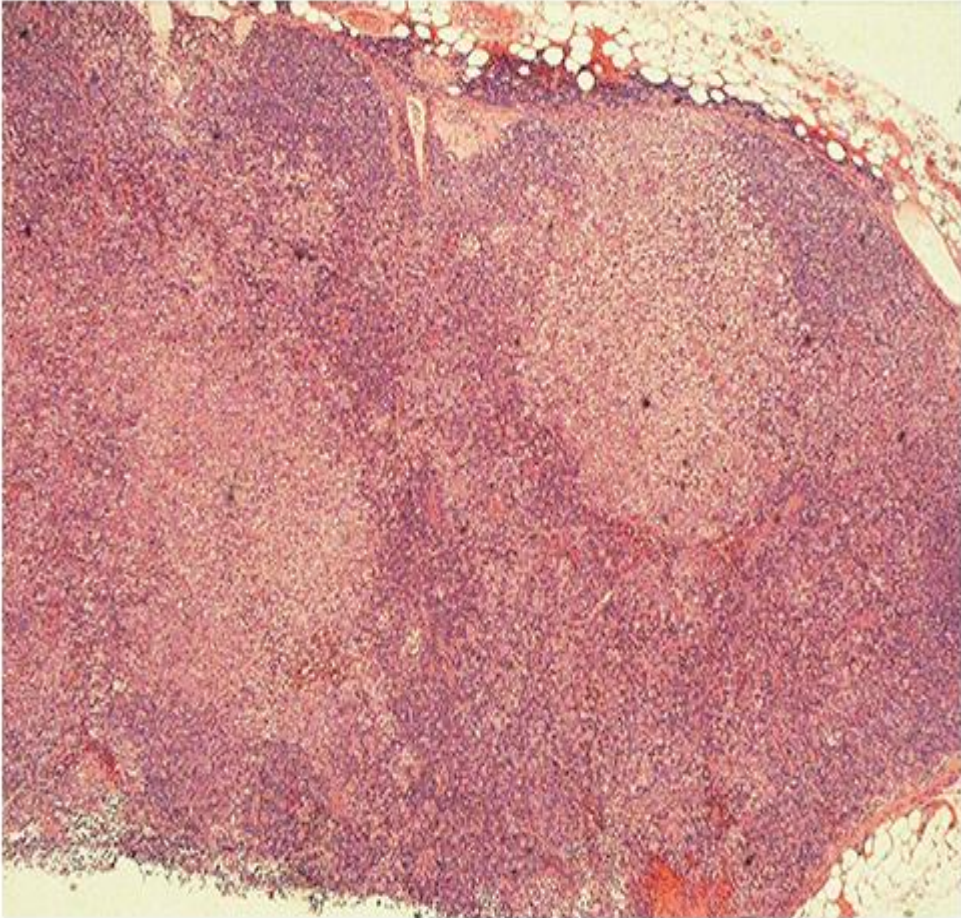
- Bx ADNP
 - Devrait toujours être faite même si condition bénigne et auto-résolutive
 - Bx excisionnelle auparavant recommandée
 - Aspiration à l'aiguille fine écho-guidée possible comme méthode alternative
 - Précision Dx : 95,6% avec Bx au trocart vs 44,7% avec aspiration à l'aiguille fine

Pathologie

- Phase proliférative :
 - Hyperplasie folliculaire et expansion paracorticale par les lymphocytes, cellules B et T et les histiocytes
 - Architecture préservée, infiltration polyclonale et immunohistochimie virale négative → r/o lymphome, r/o virus
- Phase nécrosante :
 - Nécrose sans infiltration neutrophilique, dominance progressive des histiocytes

Peut être difficile à distinguer du LED ou d'atteinte métastatique
nécrosante

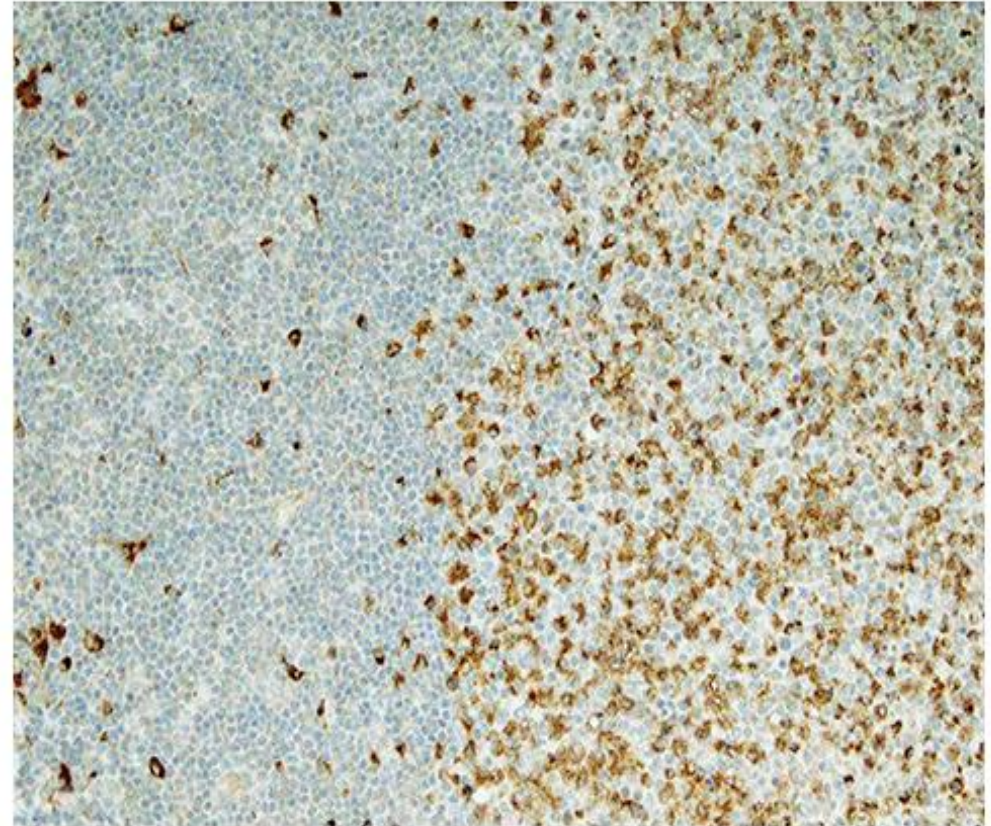
Lymph node from a patient with Kikuchi disease



Haematoxylin & eosin stained lymph node at 40x magnification, showing areas of necrosis.

HO

CD68-stained lymph node from a patient with Kikuchi disease



CD68-stained (monocyte/macrophage marker) lymph node at 200x magnification, showing the interface between residual normal lymph node and necrotic areas.

Traitement

- Pas de traitement efficace démontré à ce jour
- Maladie bénigne généralement auto-résolutive en 1-4 mois
- Tx de support
 - Antipyrétiques
 - AINS
 - Analgésie

Corticostéroïdes

- Utilisation de corticostéroïdes dans certains cas
 - Atteinte extra-nodale, Sx persistants ou sévères
 - Dose 1mg/kg X 1 semaine, puis sevrage de 5-10mg q 3 jours
 - Belle évolution clinique, résolution des Sx et normalisation des bilans paracliniques au suivi 3 mois

Immunoglobulines + corticostéroïdes

- F15 ans, Chine
- Dx Mx Kikuchi (tableau d'ADNP cervicales, fièvre)
- Tx Prednisone 1mg/kg/J
 - Résolution de la fièvre, mais persistance des ADNP
 - Récidive des Sx au sevrage de la Prednisone
- Échec au MMF
- Réponse clinique complète après 2 doses d'IVIG, sevrage des corticostéroïdes en 3 mois
 - Pas de récurrence au suivi ad 8 mois

Hydroxychloroquine

- F42 ans, Japon
- Dx Mx Kikuchi (tableau d'ADNP, fatigue, rash, fièvre)
- Échec Prednisone 25mg PO die → ↑ 50mg PO die
- 4 récurrences lors de tentatives de sevrage de prednisone
- Ajout HCQ 200/400mg die en alternance avec prednisone 35mg PO die
 - Sevrage prednisone ad 10mg PO die
 - Pas de récurrence à 6 mois

Anakinra

- F20 ans, origine hispanique
- Mx de Kikuchi (tableau d'ADNP, fièvre et rash intermittents X 6 semaines)
- Tx de corticostéroïdes débutés (Dose? Durée?)
 - Multiples récurrences
- Anakinra débuté en 2^e ligne de Tx
 - Sevrage des cortico et absence de récurrence X 3 ans sous Anakinra

Évolution

- Mx de Kikuchi généralement auto-résolutive en 1-4 mois
- Risque de récurrence variant de 3-7%
 - Étude chez 108 patients
 - 59/64 (92%) de résolution
 - suivi médian 32 mois
- Récurrence soulève la possibilité d'un lymphome ou Mx auto-immune sous-jacente

Évolution

Summary

Objectives: To evaluate the clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease.

Methods: Between January 2001 and December 2006, all patients with Kikuchi's disease were included in the study. Data were collected on co-morbidities, clinical manifestations, and ultrasound/laboratory findings, and the differences were compared between recurrent disease and non-recurrent disease groups.

Results: The study included 102 patients with a mean age of 26.7 years. Among these patients, three developed systemic lupus erythematosus during the follow-up period, while two cases were later associated with tuberculosis. Eight patients (7.8%) experienced early relapse and 13 (12.7%) showed late recurrence. Patients with recurrent episodes were more likely to have fever and fatigue with extranodal involvement. Compared to the non-recurrent cases, recurrent cases remained symptomatic for a rather longer duration. The positive rate of the fluorescence anti-nuclear antibody (FANA) test was significantly higher in the recurrent disease group compared to the non-recurrent disease group.

Conclusions: Kikuchi's disease took a self-limiting clinical course in most cases, but the recurrence rate found in the present study was higher than that of previous reports. Kikuchi's disease might be a phenotype of diverse disease entities. The prognosis is different according to the underlying cause. The FANA test would be useful in predicting recurrence.

© 2009 Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases.

- Étude coréenne 2001-2006
 - 102 patients
 - Mx de Kikuchi confirmée à la pathologie
 - Suivi minimal de 12 mois
- Objectif : évaluer l'évolution et les facteurs prédictifs de récurrence

Song JY, Lee J, Park DW, et al. Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Dis* 2009; 13:322.

Table 1 Demographic and clinical data of Kikuchi's disease: comparison of epidemiological and clinical features between recurrent and non-recurrent Kikuchi's disease

Enrolled cases	Recurrent cases (N = 21)	Non-recurrent cases (N = 81)	p-Value	Total N = 102 (%)
Age, mean	26.1 ± 7.2	26.9 ± 9.2	0.70	26.7 ± 8.8
Sex (male:female)	5:16	17:64	0.77	22 (21.6):80 (78.4)
Clinical onset ^a			<0.01	
Acute (<2 weeks)	6	54		60 (58.8)
Subacute (≥2 weeks)	15	27		42 (41.2)
Clinical manifestation				
Fever (≥38.0 °C)	19	56	0.05	75 (73.5)
Cough	6	6	0.02	12 (11.8)
Sore throat	3	12	0.95	15 (14.7)
Night sweating	3	6	0.39	9 (8.8)
Weight loss (≥3 kg)	2	4	0.60	6 (5.8)
Fatigue	6	7	0.03	13 (12.7)
Myalgia	3	4	0.15	7 (6.9)
Headache	3	5	0.36	8 (7.8)
Lymph nodes				
Number (S/M) ^b	2/19	9/72	0.83	11 (10.8)/91 (89.2)
Size (cm)	1.90 ± 0.98	1.78 ± 0.99	0.96	1.81 ± 0.99
Generalized ^c	2	2	0.19	4 (3.9)
Tenderness	17	67	0.85	84 (82.4)
Extranodal involvement	6	3	<0.01	9 (8.8)
Comorbidities ^d			0.78	
Thyroiditis	0	5	0.58	5 (4.9)
Tuberculosis	0	2	0.98	2 (2.0)
Systemic lupus erythematosus	3	0	0.01	3 (2.9)
Rheumatoid arthritis	1	0	0.21	1 (1.0)
Behcet's disease	1	0	0.21	2 (2.0)
Recurrence				21 (20.6)
Early (<3 months)	-	-	-	8 (7.8)
Late (≥3 months)	-	-	-	13 (12.7)
Treatment duration (mean days)	34.7 ± 23.3	20.1 ± 13.3	<0.01	23.0 ± 16.8
Symptomatic duration (mean days) ^e	54.6 ± 23.7	35.3 ± 17.5	<0.01	39.1 ± 20.3

^a Acute (<2 weeks of symptoms before visiting any clinics); subacute (≥2 weeks of symptoms before visiting any clinics).

^b Single/multiple.

^c Simultaneous involvement of cervical and axillary (or inguinal) lymph nodes.

^d Except for thyroiditis, these developed later, after the events of Kikuchi's disease, during follow-up periods.

^e Total period with either systemic symptoms or painful lymphadenopathy.

FAN +

- 7/13 (53,8%) dans le groupe avec récurrence
- 7/33 (21,2%) dans le groupe sans récurrence
- 3/21 patients dans le groupe récurrence ont développé un LED au suivi vs aucun dans le groupe sans récurrence

Song JY, Lee J, Park DW, et al. Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Dis* 2009; 13:322.

Évolution de notre cas clinique

- Dernier suivi 02/2023 : nette amélioration des Sx, fatigue résiduelle
- Tx de support avec Tylenol PRN seulement
- TEP scan 04/2023 : quasi disparition des adénopathies, normalisation de la rate

Conclusion

- La maladie de Kikuchi est une maladie rare et généralement d'évolution bénigne
- DDX vaste → beaucoup d'autres pathologies malignes et agressives à r/o!
- ☒ Tx démontré efficace
 - Quelques options disponibles, à considérer dans les cas sévères ou récidivants
- Certains facteurs semblent augmenter le risque de récurrence
 - Mx auto-immune à surveiller



Merci de votre
attention!

Bibliographie

- Up-to-date, Kikuchi disease, 13 avril 2023
- Ruaro B, Sulli A, Alessandri E, et al. Kikuchi-Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: difficult case report and literature review. *Lupus* 2014; 23:939.
- Al Ghadeer HA, AlKadhem SM, AlMajed MS, et al. Kikuchi-Fujimoto Disease Following COVID-19. *Cureus* 2022; 14:e21049.
- Soub HA, Ibrahim W, Maslamani MA, et al. Kikuchi-Fujimoto disease following SARS CoV2 vaccination: Case report. *IDCases* 2021; 25:e01253.
- Park SG, Koo HR, Jang K, et al. Efficacy of Ultrasound-Guided Needle Biopsy in the Diagnosis of Kikuchi-Fujimoto Disease. *Laryngoscope* 2021; 131:E1519.
- Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 2000; 114:709.
- Lin DY, Villegas MS, Tan PL, et al. Severe Kikuchi's disease responsive to immune modulation. *Singapore Med J* 2010; 51:e18.
- Rezai K, Kuchipudi S, Chundi V, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: hydroxychloroquine as a treatment. *Clin Infect Dis* 2004; 39:e124.
- Honda F, Tsuboi H, Toko H, et al. Recurrent Kikuchi-Fujimoto Disease Successfully Treated by the Concomitant Use of Hydroxychloroquine and Corticosteroids. *Intern Med* 2017; 56:3373.
- Hyun M, So IT, Kim HA, et al. Recurrent Kikuchi's Disease Treated by Hydroxychloroquine. *Infect Chemother* 2016; 48:127.
- Faheem B, Kumar V, Ashkar H, et al. Recurrent Kikuchi-Fujimoto Disease Masquerading as Lymphoma Successfully Treated by Anakinra. *Cureus* 2020; 12:e11655.
- Song JY, Lee J, Park DW, et al. Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Dis* 2009; 13:322.