

Linfadenitis necrotizante no granulocítica (enfermedad de Kikuchi). Análisis morfológico de tres casos con especial atención al diagnóstico diferencial.

M. VEIGA-GONZÁLEZ, M. F. FRESNO-FORCELLEDO, M.J. PÉREZ DEL RÍO, A. TRIVIÑO-LÓPEZ*, J.R. RIERA-VELASCO** Y A. HERRERO-ZAPATERO.

Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de Asturias. *Hospital Carmen y Severo Ochoa. Cangas del Narcea, Asturias.
**Hospital Valle del Nalón. Langreo. Asturias.

SUMMARY

Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). Morphological analysis of three cases with special attention to differential diagnosis.

We report clinicopathological and immunohistochemical findings of three cases of necrotizing lymphadenitis, a self-limited disease of unknown etiology that shows a broad morphological spectre and an indolent course that may be mistaken with malignant lymphoma. We try to find morphologic and immunohistochemical markers to differentiate these diseases. All of the cases were young females with subacute cervical lymphadenitis. Formalin-fixed nodes were studied with CD20 (L-26), CD45RO (UCHL-1), Lisozyme, CD68 (Kp-1), Ki67 (Mib-1), CD30 (Ki-1/BerH-2) and BCL2 (clon 124). Our more characteristic morphological features have been areas of carioretic and apoptotic necrosis and various types of histiocytic cells (with a predominance of histiocytes that have phagocited necrotic debris), without neutrophils, Reed-Sternberg cells or anaplastic cells. Lisozyme and Kp-1 have stained the vast majority of cells, while BCL-2 and Ki-1 were negative. The main features that characterize this disease and rule out a lymphomatous proliferation are extensive histiocytes without atypia phagocytizing necrotic debris and with negativity for BCL-2 and Ki-1. Lack of neutrophils rule out other types of lymphadenitis.

Key words: Kikuchi's disease. Necrotizing lymphadenitis. Kikuchi's lymphadenitis. Apoptosis. bcl-2.

INTRODUCCION

La linfadenitis necrotizante no granulocítica fue descrita en la literatura japonesa en 1972 por Kikuchi como "linfadenitis con hiperplasia focal de células reticulares con restos necróticos nucleares y fagocitos" (1). Casi simultáneamente, Fujimoto, describió la misma entidad como "linfadenitis necrotizante subaguda cervical" (2). Está considerada actualmente como una entidad bien definida dentro de las linfadenitis necrotizantes, de distribución mundial, con mayor incidencia en la raza amarilla, no siendo rara en Europa o América, donde comenzó a ser descrita a partir de 1982,

primero por Pireli (que le añadió el término "sin infiltración granulocítica") (3) y posteriormente recogida por otros autores (4-11). En España se describió por primera vez en el año 1985 por Rozman Moragas (12) y posteriormente se han comunicado varios casos aislados, relacionados con procesos dermatológicos (13), brucelosis (14), lesiones hepáticas (15) o hipertrofia linfoide cervical (16).

El cuadro descrito corresponde clínicamente a una condición benigna reactiva autolimitada que produce linfadenopatía en pacientes característicamente jóvenes y del sexo femenino. Cursa con agrandamiento persistente de uno o pocos ganglios cervicales, de forma indolora, con o sin fiebre o leucopenia. La enfermedad se resuelve por sí sola en unos meses (media 160 días) (3), aunque se han descrito unos pocos casos de evolución fatal (17) o de evolución a LES (18). Dada la

Correspondencia: M. Veiga-González. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Covadonga (Hospital Central de Asturias). c/ Julián Clavería s/n. 33006 Oviedo.



Figura 1. Areas pálidas corticales que corresponden a focos confluentes de necrosis.

inespecificidad de la clínica, el diagnóstico se basa en el estudio histológico, que presenta características distintas aunque, en ocasiones, remedan procesos linfoproliferativos malignos, por lo que es primordial hacer este diagnóstico diferencial (19).

MATERIAL Y METODOS

Los casos de este estudio incluyen pacientes de departamentos de O.R.L., Cirugía y Hematología del Hospital Central de Asturias y consultas del Hospital de Cangas de Narcea y Valle del Nalón. Todos los casos se remitían con el diagnóstico clínico de sospecha de linfoma. De los cinco casos de linfadenitis necrotizantes considerados en un principio se excluyeron dos al aplicar estrictamente las características de la enfermedad de Kikuchi, confirmándose posteriormente que corres-

pondían a una linfadenitis granulocítica relacionada con la toma de Amoxicilina y a una infección tuberculosa.

Todos los casos se estudiaron histológica e inmunohistoquímicamente en material parafinado fijado en formol y B-5 y marcado con los siguientes anticuerpos monoclonales con técnica de Avidina-Biotina: CD20 (clon L-26, DAKO corporation, concentración 1:300); CD45RO (clon UCHL-1, DAKO 1:200); Lisozima (DAKO 1:500, tratamiento con tripsina); CD68 (clon KP-1, DAKO 1:50); Ki67 (clon Mib-1, INMUNOTEC 1:50, tratamiento con microondas 20'); CD30 (ki-1, clon BerH-2, DAKO 1:20, tratamiento con tripsina) y BCL-2 (clon 124, DAKO 1:50, tratamiento con microondas 10').

La tripsina y el tratamiento con microondas (asociado con el sistema buffer-citrato) se utilizaron para aumentar la antigenicidad.

RESULTADOS

Datos clínicos.

Los tres pacientes incluidos en el estudio definitivo eran mujeres jóvenes (10-27 a) de raza caucásica y nacionalidad española. No se refirieron antecedentes personales de viajes a países orientales o de infecciones prodrómicas, ni toma de medicamentos. La clínica fue de linfadenopatía cervical, solitaria en los dos primeros pacientes y de tres ganglios en el tercero (laterocervical derecho de 4 cm, supraclavicular de 2 cm y laterocervical izquierdo de 0,5 cm de diámetro), siendo asintomáticas y subagudas en todos los casos, sin adherencias ni signos inflamatorios focales; tampoco se relataban síntomas acompañantes otorrinolaringeos, dermatológicos o hepatoesplenomegalia. Sin embargo, se constató fiebre y leucopenia en el tercer caso, con una disminución de linfocitos B periféricos y un aumento de linfocitos T a expensas de la subpoblación CD8.

Hallazgos anatomopatológicos (tabla I).

El tamaño de los ganglios osciló entre 0,3 y 1,5 cm., sin objetivarse necrosis o fibrosis macroscópicamente.

Histológicamente se observaban áreas de necrosis, multifocal y confluyente en un caso y difusa,

Tabla I: Hallazgos histológicos.

CASO	NECROSIS			HISTIOCITOS				C. PLASMOCIT.		PMN	LINF	DF	TFV
	Extensión	Cariorexis	Coagulativa	Fagocíticos	No fagocíticos	Espumosos	A.Sello	Monocit.	Inmublast.				
1	Difusa	+++	+	+++	+	-	+	-	+	-	+	-	-
2	Multifocal	+++	+	+++	+	-	+	++	++	-	++	-	-
3	Difusa	+++	-	+++	-	-	++	+	++	-	+	+	+

PMN: polimorfonucleares neutrófilos; LINF: linfocitos; DF: depósitos de fibrina; TFV: tejido fibrovascular de regeneración.

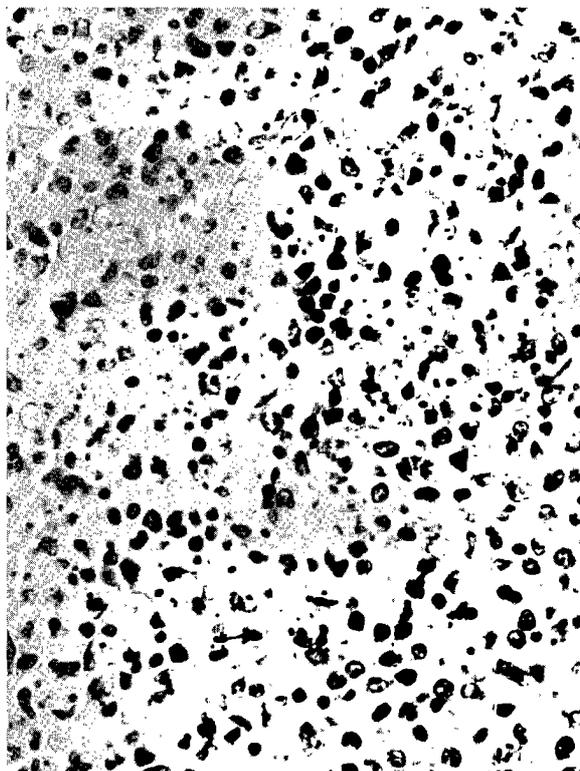


Figura 2. Característico infiltrado polimorfo de células mononucleares sobre un fondo de restos nucleares cariorréticos apoptóticos.

afectando a más del 50% de la superficie del ganglio, en los dos casos restantes. Estas zonas presentaban tamaño y forma variable, localizándose en la cortical y paracortical, con un aspecto pálido y bordes difusos pero bien delimitados (fig. 1). En su vecindad se observaban folículos linfoides residuales, sin hiperplasia reactiva centrofolicular.

Las áreas necróticas presentaban un importante componente cariorrético de restos nucleares basófilos y polvillo granular eosinófilo, (asociados con depósitos de fibrina en un caso). Se reconocía necrosis completa coagulativa en el centro de alguno de los focos en dos pacientes, pero no necrosis caseosa (fig. 2).

Entre los restos cariorréticos y sobre todo rodeándolos y constituyendo una transición con el resto de la corteza ganglionar se observaban abundantes células

histiocitarias con actividad fagocítica (que constituirían el elemento celular más frecuente). Estos macrófagos presentaban un citoplasma amplio relleno de polvillo nuclear e incluso células completas de núcleo picnótico atrapadas en su interior.

Asimismo se reconocían histiocitos no fagocíticos con citoplasma amplio y pálido, un núcleo reniforme o irregular de cromatina fina, sin nucleolo y disposición preferentemente central, aunque en ocasiones estaba desplazado hacia la periferia (constituyendo los llamados *Histiocitos Crescentes*) (fig. 3).

Se identificaron escasos histiocitos en anillo de sello, con citoplasma globular homogéneo y núcleo comprimido periférico. No se observaron histiocitos espumosos.

Mezclados con estos macrófagos encontramos células de hábito plasmocitoide, que no poseían verdadera diferenciación plasmática. Las que poseían mayor grado de maduración eran de tamaño medio (dos o tres veces un linfocito), con núcleo redondo de cromatina grosera, nucléolo ausente o mínimo y escaso citoplasma levemente eosinófilo, formando una pequeña corona alrededor del núcleo; estos elementos han sido denominados Células Monocitoides y se agrupan característicamente en pequeñas colecciones o racimos en las áreas cercanas al centro de la necrosis (fig. 4). En nuestro estudio se encontró un caso con abundantes elementos de esta estirpe, otro con un número moderado y un tercero sin representación.

Hallamos frecuentes inmunoblastos, que mostraban un gran tamaño, citoplasma amplio y anfófilo y nucleolo/s prominente/s y linfocitos maduros pequeños sin atipias, dispersos entre el resto de los elementos descritos.

En ningún caso se observaron polimorfonucleares neutrofilos ni eosinófilos; tampoco plasmáticas maduras bien definidas.

Al estudiar la presencia del tejido fibrovascular que Tsang interpreta como de regeneración e indicador de una Fase de Organización de los focos cariorréticos, hallamos que estaba presente, en una pequeña proporción, en sólo uno de los tres casos, el tercero, el que presentaba afectación de varios ganglios.

Tabla II. Inmunohistoquímica.

Caso	L-26		UCHL-1		Ki-1		Ki-67 (Mib1)		Lisozima		KP-1		BCL-2	
	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P
1	-	++	-	+	-	+	+	-	+++	++	+++	++	-	++
2	-	+	++	+	-	-	+++	++	+++	++	+++	+	-	+++
3	-	+	+++	++	-	+	+++	+	+++	+	++	+	-	+

C: Zona cariorrética; P: Zona paracortical.

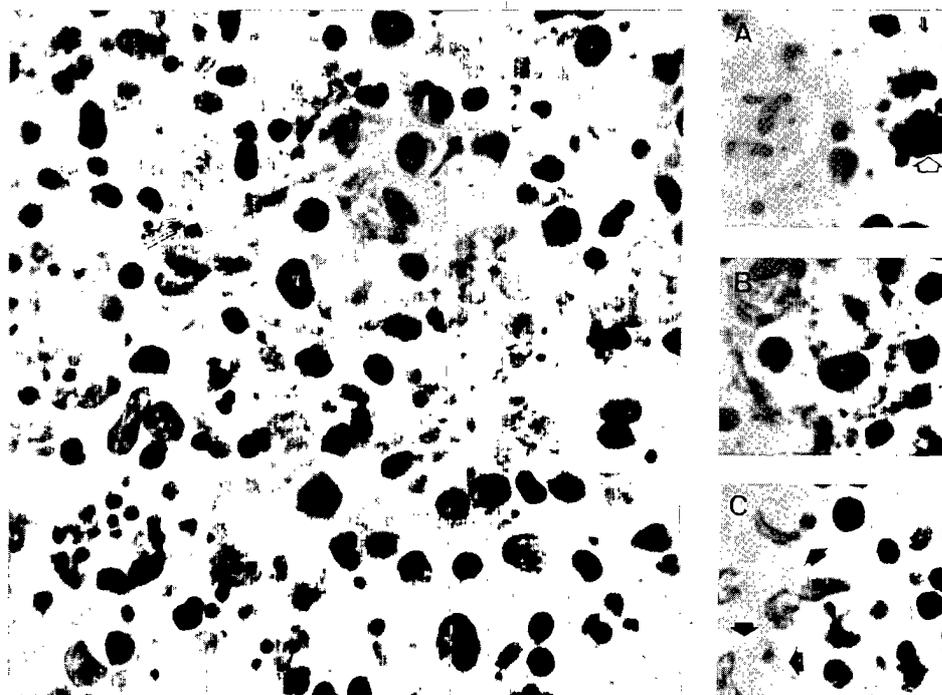


Figura 3. Distintos tipos de células macrofágicas acompañadas de linfocitos maduros y restos de material nuclear cariorrético. Detalle: A). Histiocitos fagocitando "polvillo" nuclear de linfocitos lisados e incluso un núcleo completo (flecha). B). Histiocitos no fagocíticos. C). Histiocitos crescentes (flechas).

ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO (tabla II).

Se estudiaron marcadores en las células de la periferia de zonas cariorréticas y de la zona paracortical adyacente.

Destacó la gran positividad y prevalencia de marcadores del sistema mononuclear fagocítico: Lisozima y Kp-1 sobre todo en la primera zona y, en menor medida, en la segunda (fig. 5). Las células monocitoides e inmunoblásticas de la zona cariorrética presentaron positividad para el marcador pan-T (UCHL-1) al igual que los linfocitos más periféricos, con un claro predominio T sobre B. El factor de proliferación Ki-67 (Mib-1) fue intensamente positivo en dos de los casos. El BCL-2 fue negativo como era de esperar ante el elevado índice de cariorrexis y apoptosis. El Ki-1, antígeno de activación asociado con la célula de Reed-Stenberg y con linfomas anaplásicos de célula grande fue negativo en todas las estirpes celulares.

DISCUSION

La linfadenitis necrotizante de Kikuchi es un tipo reconocido de linfadenopatía benigna, de distribución mundial, que puede remedar histológicamente un linfoma maligno. Nuestro propósito principal es remarcar la ocurrencia de esta enfermedad en nuestro medio y plantear el diagnóstico diferencial con procesos malignos y otras linfadenopatías específicas.

La anatomía patológica es distintiva: los ganglios presentan áreas focales de necrosis paracorticales bien

definidas, a veces extensas y confluentes. Esta necrosis tiene la característica de presentar abundantes restos nucleares cariorréticos y una población celular polimorfa junto con depósitos de fibrina. Sólo en casos muy extensos o agudizados los focos contienen áreas de necrosis coagulativa completa, y ésta no es un requisito para el diagnóstico. El hallazgo más característico y constante es la apoptosis asociada con restos de células destruídas junto con intensa actividad fagocítica.

La importancia de esta fagocitosis ha sido discutida por algunos autores (19) para los que, aunque ésta existe en todos los casos, es mucho más evidente la cariolisis y los restos dispuestos entre las células, sin haber sido fagocitados. Sin embargo, en nuestro estudio los histiocitos fagocíticos han sido la estirpe celular más frecuente y la característica más importante.

Se observan asimismo, en menor medida, células monocitoides, inmunoblastos, linfocitos transformados y linfocitos pequeños. Un criterio diagnóstico básico es la ausencia de polimorfonucleares neutrófilos y células plasmáticas (20-22).

El espectro morfológico es amplio. Recientemente se ha subdividido en tres subtipos histológicos: necrotizante, proliferativo y xantomatoso, según el componente predominante (22b); en un extremo está una cariorrexis apenas manifiesta y un marcado infiltrado inflamatorio (patrón proliferativo, que plantea diagnósticos diferenciales con otras linfadenitis agudas como la enfermedad por arañazo de gato, la fiebre tifoidea, TBC, tularemia, sífilis primaria o linfogranuloma venéreo); en el otro extremo tenemos una necrosis exten-

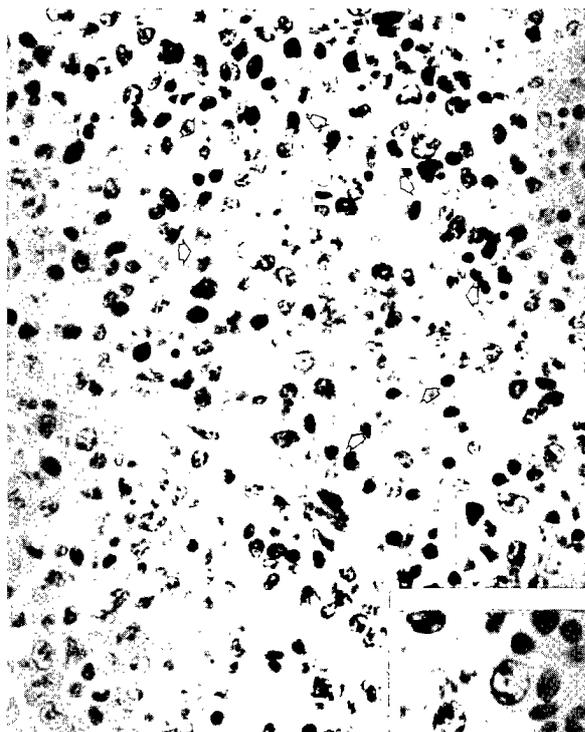


Figura 4. Acúmulo de monocitos plasmocitoides (flechas). Detalle: Los monocitos plasmocitoides presentan un núcleo de tamaño medio y cromatina gruesa, nucleolo ausente o mínimo y escaso citoplasma eosinófilo limitado a una pequeña corona perinuclear.

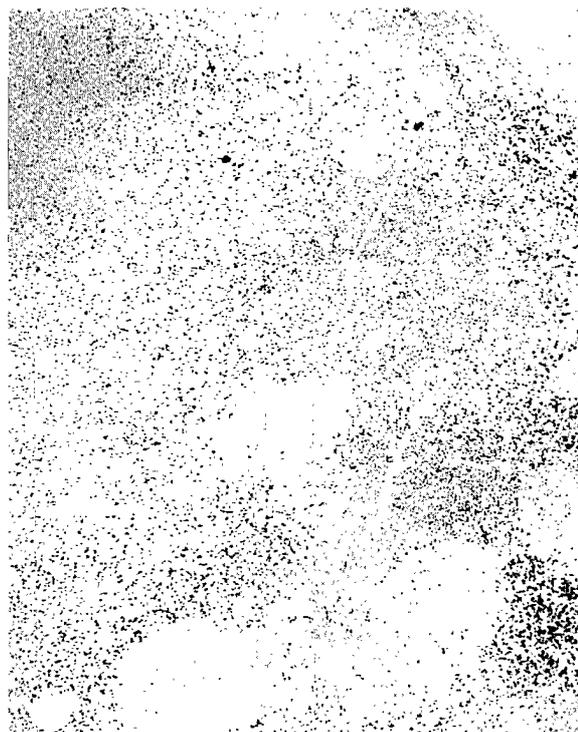


Figura 5. Tinción inmunohistoquímica para Lisozima que demuestra abundantes células histiocitarias rodeando los focos de necrosis y de forma aislada en el interior de éstos.

sa y una celularidad irregular que lleva a diagnosticar erróneamente estos casos como linfomas necróticos de alto grado y Enfermedad de Hodgkin (patrón necrotizante) (19,23,24). Sin embargo, aunque el curso puede ser largo, no han sido registrados cambios malignos asociados. Sí se ha descrito afectación extranodal benigna en piel y médula ósea (3,25,26).

Los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son los siguientes: (tablas III y IV).

Linfadenitis bacterianas. Estas presentan polimorfonucleares en el infiltrado, que suele formar abscesos. La Linfadenitis Necrotizante de Kikuchi es por definición “no granulocítica” y los focos de necrosis e inflamación no constituyen abscesos ni granulomas; además no se objetivan folículos reactivos patentes.

Linfadenitis por toxoplasma. Presenta de forma característica hiperplasia folicular e histiocitosis sinusal y nidos de células epitelioides que característicamente se observan en los centros germinales.

Lupus eritematoso sistémico (principal diagnóstico diferencial). La necrosis es extensa e irregular, tanto cerca de la cápsula como del hilio, pero cuando es focal puede afectar exclusivamente la zona paracortical

y plantear entonces diagnóstico diferencial. Aunque el infiltrado es polimorfo como en el Kikuchi y presenta también histiocitos, inmunoblastos y células linfoides sobre una necrosis cariorrética, existe menos actividad fagocítica de restos nucleares. Además, la presencia común de neutrófilos en el LES, así como los cuerpos hematoxilínicos, la vasculitis y la atrofia folicular, son otros hallazgos que no se observan en la linfadenitis necrotizante de Kikuchi (21).

Linfomas No Hodgkin. La linfadenitis de Kikuchi plantea diagnóstico diferencial con este tipo de tumores porque, en ocasiones, la irregularidad nuclear y la escasa cantidad de citoplasma de algunos histiocitos hace que éstos semejen células hendidas centrofoliculares. Asimismo, las llamadas células plasmocitoides y los inmunoblastos añaden la apariencia de un linfoma mixto. Sin embargo, se hace patente la condición benigna del Kikuchi por los siguientes hechos: el reemplazamiento del ganglio es incompleto, focal o confluyente; la proliferación celular es marcadamente polimorfa y de apariencia reactiva, sin cambios citológicos malignos; aunque los histiocitos pueden presentar márgenes nucleares irregulares, la cromatina es laxa; y el citoplasma es amplio, a diferencia de las células hendidas, que muestran cromatina

Tabla III. Diagnóstico diferencial con otras linfadenitis.

	L. KIKUCHI	L. BACTER.	L. TOXOPLASM.	LUPUS E.	L. PEUDOLINFOM.
Infiltrado	polimorfo sin neutrófilos	Monomorfo Neutrófilos	Polimorfo Neutrófilos	Polimorfo Neutrófilos	Polimorfo
Folículos LINF	Folículos residuales		Hiperplasia folicular	Atrofia folicular	
Atipia celular	No	No	No	No	Inmunobl. atíp.
Otros			Células epitelioides	Cuerpos hematxilín.	Eritrofagocit. Cél. pironinofíl.

densa y escaso citoplasma; el material carioliótico se encuentra tanto intra como extracelular y los histiocitos no adoptan el patrón en "cielo estrellado"; las mitosis, aunque presentes en un número bajo, no son tan numerosas como en linfomas de intermedio y alto grado (con más de 50 por diez campos de gran aumento) (19). El marcaje inmunohistoquímico con Lisozima y KP-1 demuestra el origen histiocitario de las células del Kikuchi, y la negatividad para L-26 descarta el origen centrocítico-centroblástico. La falta de expresión del oncogén inhibidor de la muerte celular, BCL-2, demostrada por la negatividad de este marcador, informa de la gran actividad apoptótica que tiene lugar en los centros cariorréticos del Kikuchi. Esto es lo contrario de lo que sucede en linfomas centrofoliculares, donde el BCL-2 es positivo, reflejando la "eternidad" de las células tumorales y la ausencia de muerte programada.

Enfermedad de Hodgkin. El diagnóstico diferencial se plantea por la existencia de un infiltrado

polimorfo que presenta células grandes entremezcladas, las cuales pueden semejar células de Reed-Sternberg. En el Kikuchi, sin embargo, se observan estos hechos: el infiltrado no contiene eosinófilos, plasmáticas ni neutrófilos; las células grandes no cumplen los requisitos de células binucleadas de Reed Sternberg o mononucleadas de Hodgkin, al carecer de nucléolo patente y de la relación núcleo-citoplasmática aumentada. En el estudio inmunohistoquímico con el marcador Ki-1 (CD30), éste resulta negativo en las células histiocíticas de la linfadenitis necrotizante, en contraste con las de Reed-Sternberg, donde es positivo.

Con estos hechos se demuestra que esta enfermedad está muy bien definida histopatológicamente, con características diferenciadoras claves que la separan de otras linfadenitis reactivas y de procesos linfoproliferativos malignos. Sin embargo, no está bien definida la etiología, que permanece desconocida, aunque se asume que se trata de una enfermedad infecciosa vírica o una alteración de la inmunidad celular con hi-

Tabla IV: Diagnóstico diferencial con procesos linfoproliferativos malignos.

	LINFADENITIS KIKUCHI	LINFOMAS NO HODGKIN	ENFERMEDAD DE HODGKIN
Infiltrado Cel.	Polimorfo sin neutrófilos	Monomorfo	Polimorfo con neutrófilos, CP y eosinófilos.
Arquitectura	Focal / Multifocal	Difuso / Nodular	Difuso / Nodular
Atipia celular	NO	Sí	Sí (células R-S)
Mitosis por 10CGA	< 10 mitosis	>10 mitosis	
Lisozima/KP-1	+++	+-	+
BCL-2	-	+++ (L. Centrofolic.)	+-
Ki-1	-	+++ (Linfoma Ki-1+) - (Resto)	+++ (células R-S)

persensibilidad retardada frente a algunos antígenos, ya que los cambios principales ocurren en las zonas T paracorticales de los ganglios. No se ha comprobado la implicación del *Toxoplasma* sugerida por Kikuchi (27) o de otros agentes como el virus de la Rubeola (28), VEB (29), Paramixovirus (39), Parainfluenza (31), VHS-6 (4,32), ni la de agentes no víricos como la *Yersinia* Enterocolítica (4) o *Brucella* (14). La descripción de casos familiares y recurrentes apoya la etiología inmunoinfecciosa (33).

En conclusión, el diagnóstico de esta enfermedad se basa en el estudio anatómo-patológico, al no existir pruebas serológicas del agente o condición causal. La principal característica histopatológica, según se desprende de nuestro estudio, es la actividad fagocítica y apoptótica de las áreas necróticas, junto con la ausencia de polimorfonucleares neutrófilos. Con el apoyo de los resultados inmunohistoquímicos (sobre todo la positividad de Lisozima y UCHL-1 y la negatividad de Ki-1 y BCL-2) el diagnóstico de esta enfermedad reactiva autolimitada evitará la realización de terapias agresivas e innecesarias.

RESUMEN

Estudiamos clínica e inmunohistoquímicamente tres casos de linfadenitis necrotizante no granulocítica, enfermedad de etiología desconocida y curso benigno que presenta un espectro morfológico amplio y una clínica indolente, que puede ser confundida con linfoma maligno, por lo que incidimos en la búsqueda de marcadores morfológicos e inmunohistoquímicos diferenciadores. Los tres casos corresponden a linfadenopatía cervical indolora subaguda en mujeres jóvenes. El material se procesó con técnicas de rutina y se realizaron los siguientes marcadores: CD20 (L-26); CD45RO (UCHL-1); Lisozima; CD68 (Kp-1); Ki-67 (Mib-1); CD30 (Ki-1/BerH-2) y BCL2 (clon 124). Nuestros hallazgos morfológicos más característicos han sido focos de necrosis cariorrética con apoptosis y distintos tipos de células macrofágicas (entre las que predominan los histiocitos que fagocitan los restos necróticos), así como ausencia de neutrófilos y de células de Reed-Sternberg o células anaplásicas. Las tinciones con Lisozima y Kp-1 resultaron ampliamente positivas, mientras que BCL-2 y Ki-1 fueron negativos.

Los principales factores que definen esta enfermedad y descartan un linfoma son la extensa fagocitación de los restos necróticos, la falta de atipia celular y la negatividad de BCL-2 y Ki-1. La ausencia de neutrófilos excluye otras linfadenopatías benignas.

Palabras clave: Enfermedad de Kikuchi. Linfadenitis necrotizante. Linfadenitis de Kikuchi. Apoptosis. bcl-2.

BIBLIOGRAFIA

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and fagocytes. A clinico pathological study (in japanese). *Acta Haematol Jpn* 1972; 35: 379-380.
2. Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis (in japanese). *Intern Med* 1972; 30: 926-927.
3. Pireli S, Kikuchi M, Helbron D, Lennert K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1982; 395: 257-71.
4. Feller AC, Lennert K, Stein H, Bruhn HD, White HH. Immunohistology and aetiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Report of three instructive cases. *Histopathology* 1983; 7: 825-39.
5. Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis. A study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 115-123.
6. Ali MH, Horton LWL. Necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration (Kikuchi Disease). *J Clin Pathol* 1985; 38: 1252-1257.
7. Evans CS, Goldman RL, Klein HZ et al. Kikuchi's necrotizing lymphadenitis. *West J Med* 1985; 143: 346-8.
8. Papadimitriou CS, Papacharalampous NX. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 107-8.
9. Ma DDF, Hollis RR, Delbridge L. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's Disease). *Aust NZJ Med* 1986; 16: 711-3.
10. Rivano MT, Falini B, Stein H et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration (Kikuchi's Lymphadenitis). Morphological and immunohistochemical study of 8 cases. *Histopathology* 1987; 11: 1013-27.
11. Unger PD, Kappaport KM, Struchen JA. Necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's Disease). Report of 4 cases of an unusual pseudolymphomatous lesion and immunologic marker studies. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 1031-34.
12. Rozman C, Moragas A. Linfadenitis necrotizante de Kikuchi, una nueva entidad clinicopatológica. *Med Clin (Barc)* 1985; 85: 670-672.
13. Olalla Gallo MA, Castrodeza Sanz R, Aragoneses Fraile H, Mateos Otero JJ, Jimeno Carruez A. Kikuchi Disease: presentation of a case with severe cutaneous affliction (letter). *An Med Internal* 1992; 9: 358-9.
14. Rodriguez Martorell J, Martín MV, Baez JM, Gil JL. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis associated with Brucellosis. *Sangre* 1992; 37: 201-4.
15. Toral Revuelta JR, Martínez Ruiz M, Llobell Seguí G, Peralba Vaño JI et al. Pseudo metastatic hepatic lesions and Kikuchi necrotizing lymphadenitis. *An Med Internal* 1993; 10: 346-8.
16. Calvo Penadés I, Andreu Alapont E, Román Ivorra J et al. Enfermedad de Kikuchi o linfadenitis necrotizante histiocitaria. Nota clínica. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 213-214.
17. Rudin C, Werlin R, Rutishauser M et al. Mesenterial histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Helv Pediat Acta* 1987; 42: 35-40.

18. Hoffman A, Kirn E, Kuerten A et al. Active Human Herpesvirus-6 (HHV-6) infection associated with Kikuchi-Fujimoto Disease and Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *In vivo* 1991; 5: 265-270.
19. Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 514-23.
20. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis in differential diagnosis. *Sem Diag Pathol* 1988; 5: 329-345.
21. Stanfeld AG. Inflammatory and reactive disorders by Stanfeld AG. in "Lymph node biopsy interpretation." Churchill Livingstone 1985; 87-88.
22. Tsang WYW, Chan JKC, NG CS. Kikuchi's lymphadenitis. A morphological analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 219-31.
- 22b. Kuo TT. Kikuchi's Disease (Histiocytic necrotizing lymphadenitis): a clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 798-809.
23. Treilleno I. Etude anatomo clinique de la lymphadénite necrosante de Kikuchi. A propos de 11 observations. *Ann Pathol* 1991; 11: 326-333.
24. Chan JKC, Saw D. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). A clinicopathologic study of 9 cases. *Pathology* 1986; 18: 22-28.
25. Kuo TT. Cutaneous manifestations of Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 872-6.
26. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Ohshima K et al. A case of histiocytic necrotizing lymphadenitis with bone marrow and skin involvement. *Virchows Arch (A)* 1992; 420: 275-9.
27. Kikuchi M, Joshizumi T, Nakamura H. Necrotizing lymphadenitis. Possible acute toxoplasmic infection. *Virchows Arch (A)* 1977; 376: 247-253.
28. Kikuchi M, Takeshita M, Okamura H et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (in Japanese). *Pathol C Med* 1983; 1: 1631-8.
29. Takada K, Iwanaga M, Osato T et al. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus in subacute necrotizing lymphadenitis. *J Clin Exp Med (Igaku No Ayumi)* 1980; 112: 194-6.
30. Imamura M, Ueno H, Matsuura A et al. Subacute necrotizing lymphadenitis in Hokkaidou. *J Jpn Soc Res (Suppl)* 1981; 20: 23-30.
31. Sakuma H, Kojima M, Abe T. Elevated viral titer and tubuloreticular structure in peripheral blood lymphocytes in subacute necrotizing lymphadenitis. *J Jpn Soc Res* 1983; 23: 1-8.
32. Minamishima Y. Human herpes virus 6 and its infections. *Pathol Clin Med* 1990; 8: 417-20.
33. Shigeyuki A, Yasushi A, Muramatsuo T et al. Necrotizing lymphadenitis: a clinicopathological and immunohistochemical study of four familial cases and five recurrent cases. *Virchows Arch A Anat Pathol* 1991; 418: 215-223.