

Doença de Kikuchi-Fujimoto, uma Causa Rara de Adenopatias

Kikuchi-Fujimoto Disease, a Rare Case of Lymphadenopathies

Rodolfo Gomes¹ , Henrique Pina¹ , Marta Ferreira¹ , Maria Maia¹ , Gonçalo Gerardo¹ , Joana Filipa Oliveira¹ 
Fernando Martos Gonçalves¹ 

Resumo:

A doença de Kikuchi-Fujimoto, ou linfadenite histiocítica necrotizante, é uma doença rara, de etiologia desconhecida, que se caracteriza pela presença de adenopatias cervicais e febre, tendo habitualmente um curso benigno. O diagnóstico é realizado através de exame anatomopatológico, sendo importante o diagnóstico diferencial com patologias infecciosas e linfoproliferativas que são clinicamente semelhantes, mas com prognóstico e terapêutica diametralmente distintos. Para além disso, é importante ter em conta a sua possível associação com doenças autoimunes, nomeadamente o lúpus eritematoso sistémico.

Apresentamos o caso clínico de uma jovem com febre e adenopatias supraclaviculares direitas, internada com suspeita de síndrome linfoproliferativa, cuja biópsia demonstrou a presença desta patologia

Palavras-chave: Linfadenite Histiocítica Necrosante; Linfadenopatia.

Abstract:

Kikuchi-Fujimoto disease, or histiocytic necrotizing lymphadenitis, is a rare disease, of unknown cause. It is characterized by cervical lymphadenopathies and fever, and has usually a benign course. Its diagnosis is based on histopathologic examination, and it is important to distinguish from infectious and lymphoproliferative disorders that are clinically similar but with completely different treatment and prognosis. Besides that, it is important to be aware of its association with autoimmune diseases, namely systemic lupus erythematosus.

We report a clinical case of a young woman with fever and right supraclavicular lymphadenopathies, admitted with the suspicion of a lymphoproliferative syndrome, whose biopsy revealed this condition.

Keywords: Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis; Lymphadenopathy.

Introdução

A doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF), ou linfadenite histiocítica necrotizante, foi pela primeira vez descrita em 1972 no Japão, por Kikuchi e Fujimoto.¹⁻³ É uma doença rara, sendo quatro vezes mais frequente no sexo feminino, com maior incidência entre os 20 e 40 anos.¹⁻⁴ Possui maior prevalência nos países asiáticos, embora tenha distribuição mundial. É uma patologia benigna e autolimitada, caracterizada pela presença de linfadenopatias, habitualmente cervicais, mas que podem atingir qualquer cadeia ganglionar, frequentemente associadas a sintomas constitucionais. Apesar de rara deve ser considerada como diagnóstico diferencial de adenopatia cervical persistente, por apresentar características clínicas semelhantes a doenças linfoproliferativas, infecciosas ou autoimunes, que implicam tratamento e prognósticos francamente diferentes.⁵

Apresentamos o caso clínico de uma jovem com febre e adenopatias supraclaviculares direitas, cuja marcha diagnóstica revelou DKF.

Caso Clínico

Mulher de 22 anos, natural de Angola a viver em Portugal há 5 anos, trabalha em desinfecção/esterilização de equipamentos num laboratório de análises clínicas, sem história médica pessoal ou familiar de relevo, recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital da sua área de residência pela terceira vez em 20 dias por febre, cefaleia e perda ponderal involuntária (5 kg = 9,1% do peso corporal) com um mês de evolução. A cefaleia era frontal bilateral, tipo pulsátil, sem irradiação, agravando durante os picos febris que não tinham padrão identificável e máximo 38,7°C. Sem outra sintomatologia, nomeadamente sudorese nocturna, alterações cutâneas, queixas respiratórias, gastrointestinais ou genitourinárias, artralguas ou mialgias. Sem viagens recentes, contacto com animais ou qualquer contexto epidemiológico, nomeadamente com vários testes RT-PCR para SARS-CoV-2 negativos nas últimas 2 semanas.

Na observação à admissão, destacava-se doente emagrecida, mas com razoável estado geral, febril (temperatura timpânica 38,5°C) e com adenopatias supraclaviculares à direita ligeiramente dolorosas, de consistência elástica e pouco móveis, ~2-3 cm de diâmetro, sem outras adenopatias volumetricamente significativas; sem lesões cutâneas, sinais neurológicos como sinais meníngeos, hepatosplenomegalia ou outras alterações de relevo.

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

Tabela 1: Estudo analítico inicial.

Hemoglobina	7,7 g/dL (12,0-16,0)	Bilirrubina total	0,32 mg/dL (<1,20)	Velocidade de sedimentação	85 mm/h (<25)
Volume globular médio	93 fl (80-100)	Bilirrubina directa	<0,09 mg/dL (≤0,20)	Proteína C reactiva	11,20 mg/dL (<0,50)
Hemoglobina corpuscular média	27 pg (26-34)	Aspartato aminotransferase	43 U/L (<32)	Procalcitonina	0,18 ng/mL (<0,10)
Índice de dispersão eritrocitário	17,3 % (11,6-14,0)	Alanina aminotransferase	28 U/L (<33)	Proteínas totais	6,7 g/dL (6,4-8,3)
Índice reticulocitário	1,95	Fosfatase alcalina	9 U/L (35-105)	Albumina	3,5 g/dL (3,5-5,2)
Leucócitos	7830 / μ L (4000-10000)	γ -glutamyl transferase	41 U/L (6-42)	Hormona tireostimulante	1,02 mU/L (0,27-4,20)
Neutrófilos	5790 / μ L (1800-7000)	Lactato desidrogenase	376 U/L (135-214)	Tiroxina livre	16,1 pmol/L (12,0-22,0)
Linfócitos	1330 / μ L (1000-4000)	Haptoglobina	347 mg/dl (30-200)	<i>Venereal Disease Laboratory Research</i>	Negativo
Plaquetas	263000 / μ L (150000-400000)	Sódio	138 mmol/L (136-145)	Serologia vírus imunodeficiência humana (VIH)	Negativo
Tempo de protrombina	12,5 s (10,6-13,5)	Potássio	3,9 mmol/L (3,5-5,1)	Antigénio superfície do vírus da hepatite B	Negativo
<i>International Normalized Ratio</i> (INR)	1,05 (variável)	Cloro	104 mg/dL (98-107)	Anticorpo superfície do vírus da hepatite B	Negativo
Tempo de tromboplastina activado	26,1 s (21,4-31,2)	Cálcio	8,8 mg/dL (8,6-10,0)	Anticorpo core do vírus da hepatite B	Negativo
Ureia	21 mg/dL (13-43)	Fósforo	2,7 mg/dL (2,5-4,5)	Anticorpo do vírus da hepatite C	Negativo
Creatinina	0,52 mg/dL (0,50-0,90)	Magnésio	2,3 mg/dL (1,6-2,6)	Urina II	Sem alterações

Análiticamente existia anemia normocítica normocrômica com anisopoiquilocitose ligeira e elevação moderada de parâmetros inflamatórios; serologias para o vírus da imunodeficiência humana e vírus hepatotrópicos negativas bem como os restantes parâmetros da avaliação inicial (Tabela 1).

Radiografia torácica com esboço nodular parahilar direito, sem outras alterações pleuroparenquimatosas a salientar.

Para estudo das cefaleias, realizada tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica que não revelou qualquer alteração de significado patológico e ainda punção lombar com líquido cefalorraquidiano límpido e incolor sem sinais patológicos (glicose 57 mg/dL, proteínas 12 mg/dL, leucócitos <5/ μ L). Assim, assumidas cefaleias em relação com quadro febril, dada ausência de lesão estrutural, infecciosa ou inflamatória do sistema nervoso central.

Decidido internamento no Serviço de Medicina Interna para investigação e esclarecimento etiológico, sendo a doença linfoproliferativa e a tuberculose ganglionar as hipóteses colocadas

como mais prováveis; ficou medicada com paracetamol e ibuprofeno como terapêutica sintomática.

Realizada TC tórax, abdómen e pélvis com descrição de múltiplas adenomegalias ou conglomerados adenopáticos envolvendo as cadeias supraclavicular direita, mediastínicas em topografia laterotraqueal e infracarinal e hilares à direita, com ligeiro componente necrótico e intensa captação periférica, de sugestão inflamatória ou infecciosa; apresentava ainda moderado derrame pericárdico associado a alterações perfusionais hepáticas de estase e ectasia das veias supra-hepáticas, traduzindo sobrecarga das cavidades direitas; por fim, imagem anexial direita quística com 30 mm (Fig. 1).

O estudo da anemia evidenciou eletroforese das hemoglobinas sem alterações, ferropenia relativa, défice de ácido fólico e ausência de sinais de hemólise. Fez estudo analítico adicional, do qual se destaca hemoculturas para bactérias (meios aeróbio e anaeróbio) e micobactérias negativas, estudo imunológico básico dirigido para lúpus negativo e



Figura 1: TC torácica evidenciando múltiplas adenomegalias em topografia laterotraqueal e infracarinal e hilares a direita (setas vermelhas) – à esquerda corte coronal e à direita corte axial.

imunofenotipagem de sangue periférico sem características de neoplasia linfóide madura (Fig. 2).

Realizada biópsia excisional de adenopatia supraclavicular direita, cujo estudo histológico revelou estrutura alterada por áreas de necrose, de tamanhos e formas variadas, nas quais se observam detritos nucleares, sem granulócitos neutrófilos, rodeadas por histiócitos e células plasmocitóides e com

hiperplasia folicular reactiva no tecido restante. A pesquisa de microrganismos (incluindo micobactérias), por técnicas histoquímicas, foi negativa e não havia evidência de doença linfoproliferativa. Assim, concluiu-se tratar-se de linfadenopatia reactiva morfológicamente compatível com doença de Kikuchi-Fujimoto (Fig. 2).

Face ao diagnóstico, alterada terapêutica para prednisolona

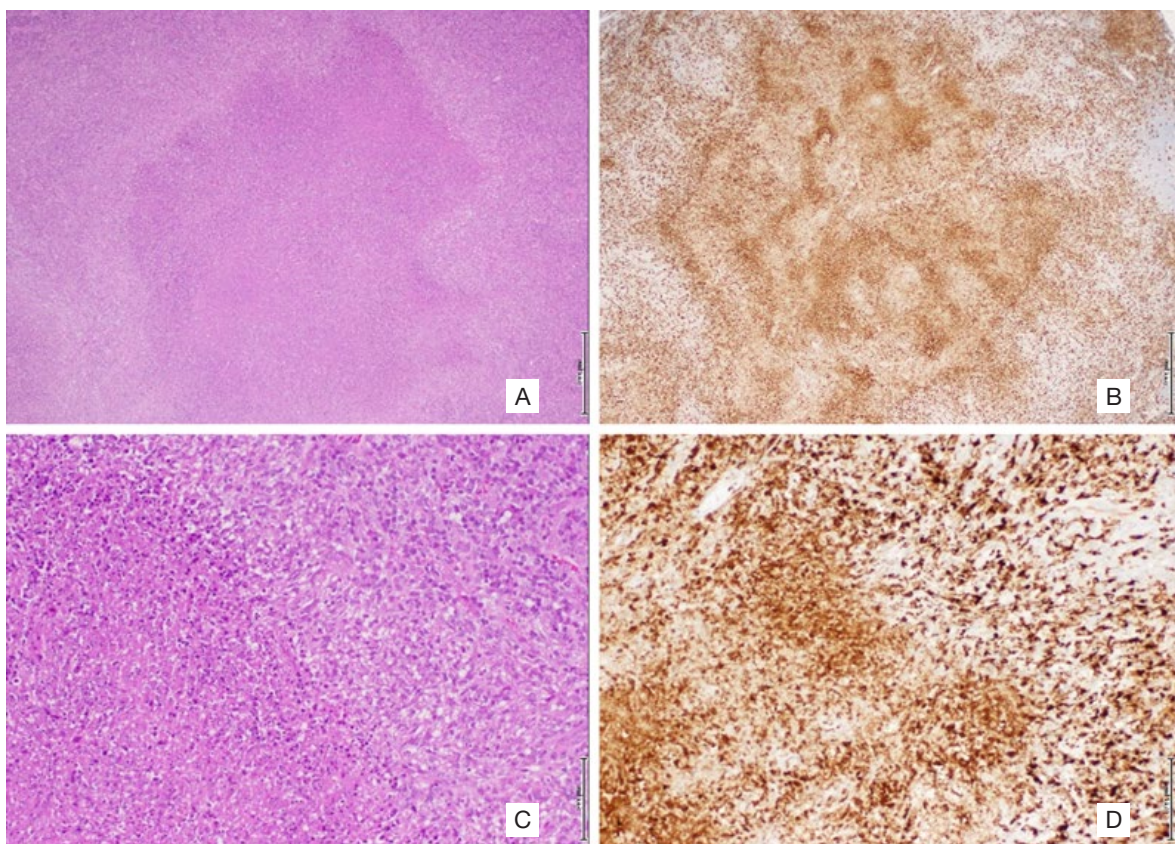


Figura 2: Gânglios linfáticos com doença de Kikuchi-Fujimoto têm estrutura parcialmente preservada com hiperplasia folicular, expansão paracortical e focos de necrose bem circunscrita. Em hematoxilina e eosina numa ampliação 20x (A) e 100x (B) vemos foco de necrose com abundantes detritos nucleares e acumulação de histiócitos na periferia. Os histiócitos são evidenciados com marcação de CD68 por imunohistoquímica em ampliação 20x (C) e 100x (D).^{6,7}

Tabela 2: Estudo analítico adicional.

Ferro	28 µg/dL (33-193)	Electroforese de hemoglobinas	Sem alterações (HbA 97,5%; HbA2 2,5%)	Anticorpo antinuclear	Negativo
Ferritina	137 µg/L (13-150)	Electroforese de proteínas	Sem alterações	Anticorpo anti-ds DNA	Negativo
Transferrina	166 mg/dL (250-380)	Vitamina B12	1442 ng/L (211-911)	C4	36 mg/dL (13-43)
Capacidade total de fixação do ferro	301 µg/dL (250-450)	Ácido fólico	3,2 ng/mL (>5,4)	CH50	52 KU/L (13-43)
Saturação de transferrina	9,3 % (20-40)	Hemoculturas em aerobiose e anaerobiose (2 pares)	Negativas	Enzima conversora da angiotensina	63,5 U/L (13-43)
Esfregaço de sangue periférico	Anisocromia e anisopoiquilocitose ligeiras	Hemoculturas para micobactérias	Negativa	Imunofenotipagem de sangue periférico	Sem células características de neoplasia linfóide

0,5 mg/kg à qual foi adicionada colquicina 0,5 mg bidiário durante a primeira semana para potenciar o seu efeito anti-inflamatório, tendo sido obtida apirexia e resolução completa da sintomatologia; nessa altura, suspendeu-se colquicina e programou-se redução progressiva da prednisolona em 5 mg por semana.

Por ser um exame estático e que frequentemente sobrestima o volume dos derrames, a TC não tem sensibilidade nem especificidade capazes de avaliar adequadamente o impacto hemodinâmico do derrame pericárdico. Assim, complementou-se o estudo com a realização de ecocardiograma transtorácico que revelou boa função sistólica global biventricular, ausência de doença valvular, derrame pericárdico ligeiro a moderado e ausência de qualquer sinal de sobrecarga direita, contrariando os achados da TC. Dada ausência de compromisso hemodinâmico ou alterações electrocardiográficas, bem como doseamento de marcadores de necrose miocárdica persistentemente negativos, optou-se por manter vigilância.

A doente manteve seguimento em consulta de Medicina Interna após a alta hospitalar, tendo sido possível a descontinuação progressiva da terapêutica instituída até à sua suspensão em 8 semanas, com negatificação dos parâmetros inflamatórios e resolução do derrame pericárdico. Actualmente a doente mantém-se assintomática, sem recorrência da sintomatologia e sem qualquer evidência de desenvolvimento de doença autoimune tal como lúpus eritematoso sistémico (LES).

Discussão

A doença de Kikuchi-Fujimoto, também conhecida por linfadenite necrotizante é uma entidade clínica rara, habitualmente benigna e autolimitada de evolução habitualmente subaguda desenvolvendo-se ao longo de 2 a 3 semanas¹; a sua incidência real é estimada entre 0,5% e 5% de todas as adenopatias avaliadas histologicamente.^{5,8}

Apesar de a etiologia permanecer actualmente desconhecida, vários autores defendem que a doença surge como uma reacção hiperimune induzida por diferentes estímulos antigénicos ou processos autoimunes nos quais a apoptose assume um papel importante.^{5,8,9} Têm sido propostos alguns agentes infecciosos (ex.: EBV, CMV, herpes simplex, VIH, hepatite B) como possíveis estímulos antigénicos e têm também sido descritas associações com doenças de foro autoimune (sobretudo LES, mas também polimiosite, doença de Still, tiroidite de Hashimoto e esclerose sistémica).^{1,4,5,8,9}

A apresentação inicial mais frequente caracteriza-se pela presença de adenopatias cervicais posteriores (74% a 90% dos casos), habitualmente de dimensões inferiores a 3 cm de diâmetro, unilaterais, indolores, acompanhadas de febre (30% a 50% dos casos),¹⁻⁵ tal como neste caso clínico; podem ainda ser encontradas em qualquer outra localização mas é raro serem generalizadas (<5% dos casos).^{5,8-11} O envolvimento de locais extra-nodais é pouco comum, mas pode envolver a pele, o fígado e o baço.^{1,5}

Outros sintomas inespecíficos, tais como astenia, perda ponderal, diaforese, mialgias, artralgias, exantema maculopapular, podem estar associados, confundindo-se com outras patologias.^{1-5,7-10}

Os exames laboratoriais são muitas vezes normais, mas pode surgir anemia, trombo-citopenia ligeira, leucopenia, linfocitose atípica, aumento de parâmetros inflamatórios (velocidade de sedimentação e proteína C reactiva), elevação de desidrogenase láctica, citólise hepática, assim como auto-anticorpos positivos (ANA, anti-RNP, anti-DNA e anticoagulante lúpico).^{1,2,4,5,8-10} A nossa doente tinha elevação de parâmetros inflamatórios, no entanto sem qualquer outra alteração analítica de relevo associada a esta condição, inclusivamente o estudo autoimune mantém-se negativo até à data.

O diagnóstico definitivo da DKF é histopatológico,

fazendo-se através da biópsia excisional de um gânglio afectado. Existe destruição da arquitectura ganglionar por necrose focal geralmente paracortical associada a cariorréxis marcada e um infiltrado celular na periferia das áreas de necrose, formado por histiócitos, macrófagos e linfócitos T activados.^{1,2,4-6} Existem três estádios histológicos identificados, que parecem representar estádios da evolução da doença^{1,2,4,5,8-12}: estádio proliferativo (~30% dos casos) em que se observa numerosas células mononucleares e aparente infiltrado inflamatório, sem necrose; o estádio necrotizante (~50% dos casos) caracterizado por extensa necrose com alteração da arquitectura ganglionar e numerosos histiócitos, que foi o verificado no caso da nossa doente; estádio xantomatoso (~20% dos casos), um estádio pós-necrótico organizativo, com predomínio de histiócitos xantomatosos, em que se produz reabsorção de material necrótico e reconstituição da arquitectura normal do gânglio.

Os estudos imunohistoquímicos mostram que a lesão é composta por células T CD8+, células T CD4+, histiócitos CD68+ e mieloperoxidase+, com relativa escassez de células B e células NK.⁵ No nosso caso o estudo imunohistoquímico apresentava forte marcação para CD68, de acordo com as características habituais da DKF.

Apesar da histologia clássica da DKF, muitas vezes o diagnóstico diferencial com outras patologias necrotizantes (ex.: linfadenite lúpica, linfadenites necrotizantes reactivas ou linfomas necrosados) é difícil, por apresentarem características clínicas e histológicas comuns. Como a correcta avaliação anatomopatológica depende da qualidade da amostra e da observação das áreas afectadas do nódulo, a biópsia excisional é a técnica que apresenta a melhor capacidade diagnóstica.^{5,9,10}

Apesar de não ser habitualmente colocada como primeira hipótese diagnóstica, a DKF deve ser tida em conta no diagnóstico diferencial em casos de adenopatias localizadas ou generalizadas por poder ser confundida com outras entidades patológicas graves com tratamentos agressivos, e, neste caso, contraindicados. O linfoma é um diagnóstico diferencial importante, sobretudo nos seus estádios iniciais, em que apresenta semelhanças histopatológicas com a DKF (poucas zonas de necrose e imunoblastos entre os detritos nucleares), podendo em cerca de 30% dos casos ser diagnosticado de forma errada como linfoma,³ que tinha sido a nossa primeira hipótese diagnóstica, tendo em conta a anamnese e o exame objectivo.

A ocorrência de adenopatias no LES não é rara, surgindo em 15% dos casos, sobretudo nas fases de doença activa.^{1,11} Apesar de ter febre e derrame pericárdico ligeiro a moderado, esta doente não apresentava qualquer outro critério clínico nem nenhum critério imunológico para o diagnóstico de LES. Existem características anatomopatológicas importantes para o diagnóstico diferencial entre LES e DKF que podem não estar presentes em todos os doentes com linfadenite associada ao LES. Deste modo, por vezes, o diagnóstico diferencial entre estas duas entidades não pode ser feito apenas com base nas alterações histológicas.¹ Na nossa doente, efectivamente o

exame anatomopatológico do gânglio confirmou o diagnóstico de DKF e, para além disso, as manifestações clínicas e analíticas regrediram com terapêutica sintomática, não tendo ocorrido qualquer recorrência após a sua suspensão, como é típico desta entidade. Tendo em conta a semelhança clínica, laboratorial e histopatológica entre a DKF e o LES, alguns autores consideram que a primeira representa uma síndrome *lupus-like* e outros que a DKF é uma manifestação de LES ou que pode evoluir para esta. Assim, o acompanhamento dos doentes com DKF é de extrema importância, justificando-se vigilância e realização de testes imunológicos periódicos, no sentido de avaliar se esta mantém um processo autolimitado ou se evolui para LES, que possui um prognóstico e uma abordagem terapêutica manifestamente diferentes.^{1,5,8-10,12}

A DKF tem uma evolução benigna e autolimitada na maioria dos casos, com regressão completa dos sintomas em cerca de 3 meses e das adenomegalias até aos 6 meses de evolução apenas com tratamento sintomático.^{1,2} Nos quadros clínicos mais graves ou com persistência sintomática está recomendada a terapêutica com corticóides, com esquemas de baixas doses e de curta duração.¹⁻⁶ No caso descrito, face a pouca melhoria com terapêutica sintomática com anti-inflamatórios não esteróides, optou-se por iniciar colquicina e prednisolona em baixa dose com óptima resposta. Como já referido, o *follow-up* a longo prazo é necessário por possibilidade de recorrência da doença (~3%-5% dos casos) ou desenvolvimento de LES ou outros processos autoimunes.^{1,5,8-10}

O facto desta doença ter uma clínica inespecífica que se assemelha a patologias potencialmente graves demonstra a importância do diagnóstico histopatológico, que permite evitar diagnósticos errados, bem como investigação adicional desnecessária. ■

Declaração de Contribuição

RG, HP – Escrita do artigo, aprovação da versão final a ser publicada
MF, MM – Revisão Bibliográfica, aprovação da versão final a ser publicada

GG – Revisão material histológico, aprovação da versão final a ser publicada

JFO, FMG – Revisão do artigo, aprovação da versão final a ser publicada

Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida

Contributorship Statement

RG, HP – Article writing, approval of the final version to be published
MF, MM – Bibliographic Review, approval of the final version to be published

GG – Histological material review, approval of the final version to be published

JFO, FMG – Review of the article, approval of the final version to be published

All authors approved the final draft

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Rodolfo Gomes - rodolfo.gomes@hbeatrizangelo.pt

Serviço de Medicina Interna, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal
Av. Carlos Teixeira 3, 2674-514 Loures

Recebido / Received: 2021/01/11

Aceite / Accepted: 2022/04/18

Publicado online / Published online: 2023/03/31

REFERÊNCIAS

- Gonçalves M, Silva G, Barros A, Freitas L, Caldeira P, Rodrigues R, et al. Doença de Kikuchi-Fujimoto e Lúpus Eritematoso sistémico. *Rev Soc Port Med Interna*. 2008; 112-16
- Moreira A, Louro F, Martins M, Duarte AP. Doença de Kikuchi e Fujimoto. *Acta Med Port*. 2000;13:43-7.
- Reichert A, Correia T, Freitas O, Almeida, T, Rosado L. Doença de Kikuchi e Fujimoto. *Acta Med Port*. 2005;18:231-4.
- Pina R, Fonseca I, Saldanha M. Doença de Kikuchi-Fujimoto: Uma causa pouco frequente de adenopatias cervicais. *Rev Soc Port Med Interna*. 2004; 11: 187-90.
- Antunes I, Botella A, Marques F, Araújo I, Abreu A, Cardiga R, et al. Dilemas de diagnóstico de linfadenite necrotizante (doença de Kikuchi-Fujimoto). *Acta Med Port*. 2011;24 Suppl 3:681-4.
- Mathew LM, Kapila R, Schwartz RA. Kikuchi-Fujimoto disease: a diagnostic dilemma. *Int J Dermatol*. 2016;55:1069-75. doi: 10.1111/ijd.13314.
- Perry AM, Choi SM. Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:1341-6. doi: 10.5858/arpa.2018-0219-RA.
- Cuervo J, Dandin P, Castiglioni T, Ortega L, Amaral D, Faifman R. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto - Presentación de un caso clínico. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106:533-51.
- Ifeacho S, Aung T, Akisnola M. Kikuchi-Fujimoto Disease: A case report and review of the literature. *Cases J*. 2008; 1:187.
- Xavier R, Sila D, Keiserman M, Lopes M. Kikuchi-Fujimoto disease. *J Bras Pneumol*. 2008; 34:1074-8. doi: 10.1590/s1806-37132008001200014.
- Santana A, Lessa B, Galvão L, Lima I, Santiago M. Kikuchi-Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2005; 24:60-3. doi: 10.1007/s10067-004-0923-6.
- el-Ramahi KM, Karrar A, Ali MA. Kikuchi disease and its association with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1994;3:409-11. doi: 10.1177/096120339400300508.