



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Doença de Kikuchi-Fujimoto: Caso Clínico na Pediatria

Frederico Saraiva Sarmiento

Orientado por:

Patrícia Costa Reis

FEVEREIRO'2021

RESUMO

A doença de Kikuchi-Fujimoto ou linfadenite histiocítica necrosante é uma patologia de etiologia desconhecida, de muito baixa prevalência, afetando principalmente mulheres jovens asiáticas. É geralmente autolimitada e apresenta-se como linfadenite cervical e febre. Pode também causar exantema e artrite. Sendo uma doença rara e afetando com maior incidência uma população específica, muitas vezes esta patologia não é equacionada no diagnóstico diferencial de linfadenite ou febre sem foco. O objetivo deste trabalho é descrever um caso clínico desta patologia e fazer uma breve revisão sobre o tema.

Apresenta-se o caso de uma criança, do sexo masculino, com 7 anos, previamente saudável, internado por febre prolongada com 13 dias de evolução, astenia, anorexia, emagrecimento, exantema, odinofagia e artralgias. No exame objetivo detetou-se adenomegália cervical, hepatoesplenomegália, exantema salmão evanescente no tronco e membros e poliartrite. O ecocardiograma era normal. Das análises realizadas destaca-se leucocitose e elevação dos parâmetros inflamatórios (39 980 leucócitos/uL; Neutrófilos 80%; Linfócitos 13%; Proteína C reativa 18,3 mg/dL; VS 92mm/h; ferritina 11 122ng/mL). Excluiu-se infecção por *Streptococcus pyogenes*, *Bartonella henselae*, *Mycobacterium tuberculosis*, toxoplasmose, vírus da imunodeficiência humana, Epstein-Barr, citomegalovírus e herpes. Os anticorpos anti-nucleares eram negativos e o estudo do complemento normal. O esfregaço de sangue periférico era normal. Realizou biópsia osteomedular, excluindo doença linfoproliferativa. Realizou biópsia do gânglio cervical, tendo-se detetado linfadenite histiocítica necrosante e histiocítica, compatível com doença de Kikuchi-Fujimoto. Iniciou tratamento com prednisolona (1mg/Kg/dia) com rápida resposta, realizando diminuição progressiva da dose. Após 4 meses de seguimento em consulta de Reumatologia Pediátrica encontra-se assintomático e sem terapêutica.

PALAVRA CHAVE: Doença de Kikuchi-Fujimoto; Linfadenite; Artrite; Exantema.

ABSTRACT

Kikuchi-Fujimoto disease or histiocytic necrotizing lymphadenitis is a rare disease of unknown aetiology, which affects mainly young Asian women. It is usually self-limited and presents as cervical lymphadenitis and fever. It can also cause rash and arthritis. Due to its rarity, this disease is not often considered in the differential diagnosis of patients with lymphadenitis or fever of unknown origin. The main goal of this work is to describe a child with Kikuchi-Fujimoto disease and review characteristics of this disease.

We present a 7 year-old male, previously healthy, admitted to the hospital for a 13-day fever of unknown origin, fatigue, anorexia, weight loss, odynophagia, rash and arthralgias. In the physical examination, it was found a cervical lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, salmon evanescent rash in the torso and limbs and polyarthritis. The echocardiogram was normal. The laboratory tests showed leucocytosis and elevation of the inflammation parameters (39 980 leucocytes/uL; neutrophils 80%, lymphocytes 13%; C-reactive protein 18.3 mg/dL; ESR 92mm/h; ferritin 11 122ng/mL). It was excluded infections due to *Streptococcus pyogenes*, *Bartonella henselae*, *Mycobacterium tuberculosis*, human immunodeficiency virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and herpes simplex virus. The anti-nuclear antibodies were negative, and C3 and C4 were normal. The peripheral blood smear was normal. The osteomedullary biopsy excluded lymphoproliferative disorders. The cervical lymph node biopsy showed histiocytic necrotizing lymphadenitis, compatible with Kikuchi-Fujimoto disease. The patient was treated with prednisolone (1mg/Kg/day). There was a fast response to treatment. Steroids were progressively reduced and stopped. After four months the patient is asymptomatic and without medication.

KEY WORDS: Kikuchi-Fujimoto disease; Lymphadenitis; Arthritis; Rash.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

ÍNDICE

1. Introdução	6
1.1. Conceitos Gerais Sobre a Doença de Kikuchi-Fujimoto	6
1.2. Epidemiologia	7
1.3. Manifestações Clínicas	8
1.4. Diagnóstico Diferencial	9
1.5. Exames Complementares de Diagnóstico	12
1.6. Tratamento	14
1.7. Prognóstico	15
1.8. Doença de Kikuchi-Fujimoto em Idade Pediátrica	16
2. Caso Clínico	18
3. Discussão	24
4. Conclusão	28
5. Agradecimentos	29
6. Bibliografia	30
7. Anexos	36

ABREVIATURAS

AIJ: Artrite Idiopática Juvenil

ALT: Alanina Aminotransferase

ANA: Anticorpos Antinucleares

Anti-dsDNA: Anticorpos Anti-ADN de Dupla Cadeia

ANTI-SSA: Anticorpo Anti-síndrome de Sjogren tipo A

ANTI-SSB: Anticorpo Anti-síndrome de Sjogren tipo B

AST: Aspartato Aminotransferase

C3: Fração 3 do Complemento

C4: Fração 4 do Complemento

CD8: Cluster de Diferenciação 8

CD68: Cluster de Diferenciação 68

CD163: Cluster de Diferenciação 163

CF: Citometria de Fluxo

CH50: Complemento Total

CK: Creatinina Cinase

CMV: Citomegalovírus

DNA: Ácido Desoxirribonucleíco

EBNA: Antígeno Nuclear do Vírus Epstein-Bar

ECG: Eletrocardiograma

EMG: Eletromiografia

HLA: Antígeno Leucocitário Humano

HSV: Vírus Herpes Simplex

IgG: Imunoglobulina G

IgM: Imunoglobulina M

ILRA: International League of Associations for Rheumatology

LDH: Lactato Desidrogenase

MPO: Mieloperoxidase

PCR: Proteína C-Reativa

TNF: *Tumour Necrosis Factor*

VCA: Antígeno da Cápside Viral

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

VS: Velocidade de Sedimentação

WS: *Warthin-Starry*

1. INTRODUÇÃO

Este trabalho tem como objetivo apresentar uma doença por meio de descrição de um caso clínico. A doença que será apresentada é a doença de Kikuchi-Fujimoto que, pela sua raridade, é muitas vezes ignorada num contexto de febre de foco não identificado ou de uma linfadenopatia. Com um maior conhecimento sobre esta patologia é possível realizar um diagnóstico mais atempado, permitindo otimizar a terapêutica.

O trabalho vai ser iniciado com uma breve revisão sobre a doença de Kikuchi com as informações necessárias conhecer para podermos diagnosticar esta doença. Depois disto será descrito um caso clínico de uma criança de 7 anos diagnosticada com esta patologia. Seguir-se-á depois uma discussão sobre o caso clínico integrando os conhecimentos teóricos apresentados na primeira parte do trabalho com a parte clínica explanada na segunda parte do trabalho.

Todas as informações para a realização do trabalho foram obtidas com o consentimento da mãe e o acordo da criança para o relato do caso clínico e a apresentação de imagens.

1.1. Conceitos Gerais Sobre a Doença de Kikuchi-Fujimoto

A doença de Kikuchi-Fujimoto é também conhecida por linfadenite histiocítica necrosante. É uma doença rara, idiopática e, geralmente, benigna e autolimitada. Foi descrita simultaneamente por dois médicos japoneses, Kikuchi e Fujimoto, em 1972.

Apesar da etiologia da doença não estar ainda estabelecida, foram já encontradas associações com doenças infecciosas e imunomediadas, bem como com factores genéticos. Foi descrito um caso de duas gémeas monozigóticas que cresceram separadas em diferentes cidades e que desenvolveram doença de Kikuchi-Fujimoto. Neste caso as duas irmãs partilham o mesmo genoma, mas estavam expostas a diferentes factores ambientais, o que sugere a contribuição da genética para a patogénese desta doença (AMIR et al., 2002). Foram também descritos casos de doença de Kikuchi em familiares que partilharam os mesmos ambientes em intervalos de tempo curtos, geralmente semanas a meses. Estes casos podem apontar tanto para causas

genéticas, como para fatores ambientais. Foram estudados diversos fenótipos do sistema antigénio leucocitário humano que poderiam estar implicados na doença de Kikuchi, encontrando-se associações com os fenótipos HLA-A11 e o HLA-DR12. São necessários mais estudos para esclarecer os factores genéticos que poderão contribuir para esta doença (Tanaka et al., 1999).

Quanto aos factores ambientais, inicialmente especulou-se que a doença poderia ter origem numa infeção por *Yersinia enterocolitica*, *Brucella*, *Bartonella henselae*, *Entamoeba histolytica*, *Mycobacterium szulgai*, ou *Toxoplasma gondii*, entre outros (Tariq et al., 2014). A hipótese é que a infeção funcionasse como estímulo para uma reação imunológica exagerada que levaria à destruição de certos órgãos como nódulos linfáticos. Os defensores desta teoria argumentam também que o carácter autolimitado verificado na doença de Kikuchi, ao invés da progressão da doença para a cronicidade, apontam para um carácter infecioso desta doença. Estas hipóteses foram, na sua maioria, refutadas e atualmente a hipótese mais consensual é que a doença de Kikuchi é uma patologia imunomediada.

A principal doença autoimune relacionada com a doença de Kikuchi é o lúpus eritematoso sistémico. Esta doença deve ser considerada não só no diagnóstico diferencial como também deve ser tida em consideração o seu possível aparecimento anterior, concomitante ou posterior ao diagnóstico da doença de Kikuchi. A relação entre as duas é mais extensamente abordada à frente quando forem abordados os diagnósticos diferenciais da doença de Kikuchi.

Outra patologia auto-imune associada à doença de Kikuchi é a tiroidite de Hashimoto. Esta doença consiste na presença de anticorpos anti-tireoperoxidase e anticorpos anti-tireoglobulina que vão gradualmente levar a inflamação da glândula tiroideia. Esta patologia surge em aproximadamente 4% das crianças e em 7% dos adultos com doença de Kikuchi (Lee et al., 2018).

1.2. Epidemiologia

A prevalência da doença de Kikuchi é difícil de estimar devido à sua raridade e possível infra diagnóstico. Esta doença afeta principalmente mulheres asiáticas na 3.ª década de vida. O rácio de mulheres/homens varia entre 1,1:1 a 9:1 com uma média de

2,6:1. A média de idade dos doentes varia entre 23 e 30 anos de idade (Dumas et al., 2014). Apesar da maior incidência ser na 3ª década de vida, também pode ocorrer em idade pediátrica.

Relativamente à distribuição da doença de Kikuchi por etnia, realça-se que esta doença é muito mais frequente na população asiática. Em países ocidentais como França ou Estados Unidos da América a percentagem de doentes asiáticos chega a 20%, um número claramente superior ao da percentagem de população asiática nestes países (Dumas et al., 2014). A maior prevalência em populações asiáticas, apesar de ainda não ter uma razão conhecida, é atribuída à existência de haplótipos específicos do sistema HLA nesta população.

1.3. Manifestações Clínicas

A apresentação clínica da Doença de Kikuchi-Fujimoto é variável embora haja sintomas que estão presentes na grande maioria dos doentes. O sintoma mais comum é a linfadenopatia. Esta pode-se apresentar como o aumento de um único nódulo linfático mas, em cerca de metade dos casos, verificam-se poliadenopatias. A cadeia de gânglios linfáticos mais vezes afectada é a cervical, em cerca de 90% dos casos, seguindo-se os gânglios axilares em cerca de 40% dos casos (Dumas et al., 2014). Os nódulos afectados normalmente têm um diâmetro inferior a 3 cm podendo, no entanto, chegar até aos 5-6 cm, sendo possível por vezes identificar zonas de necrose macroscopicamente (Kucukardali et al., 2007).

Outros sintomas que podemos encontrar nos doentes com Doença de Kikuchi-Fujimoto são sintomas constitucionais como febre, astenia, anorexia e perda de peso. A astenia encontra-se em 75% dos pacientes enquanto que a anorexia e perda de peso se situam nos 50%. Por sua vez a febre está presente em cerca de 30-75% dos doentes (Dumas et al., 2014).

Existem ainda outros sintomas que, apesar de não tão comuns, podem estar presentes nesta doença: artralgias (34% dos doentes); odinofagia (31% dos doentes) e hepatoesplenomegália (15% dos doentes) (Dumas et al., 2014).

Em cerca de 16-40% dos casos identificam-se lesões cutâneas (Gaman et al., 2018). Estas lesões consistem em exantema macular (23%), papular (17%) ou maculo-

papular (14%), eritema malar (11%) e ulcerações orais (10%) (Atwater et al., 2008). Estes sintomas podem dificultar o diagnóstico diferencial com lúpus eritematoso sistémico, principalmente se a região afectada for a face. Para além da face, também tronco e membros superiores são zonas preferenciais destas lesões que podem aparecer antes ou concomitantemente com as adenopatias (Yen et al., 2004).

As manifestações clínicas da doença de Kikuchi vão depender também do sexo do doente. A presença simultânea de doença de Kikuchi e outra patologia imuno-mediada mostrou ser maior no sexo feminino (9% Vs 2%). Em relação a sintomas constitucionais estes são mais prevalentes em doentes do sexo masculino, nomeadamente a febre (67% Vs 48%) e cefaleias (20% Vs 8,6%). Por outro lado, a febre tem uma duração média superior em doentes do sexo feminino (13 dias Vs 8 dias). O aparecimento de linfadenopatias é semelhante em ambos os sexos, mas a bilateralidade é mais frequente nos homens (46% Vs 31%) (Jung et al., 2017).

1.4. Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da doença de Kikuchi é feito com doenças infecciosas, incluindo tuberculose ganglionar e doença da arranhadela do gato, doenças linfoproliferativas, principalmente linfomas, e doenças imunomediadas como é o caso do lúpus eritematoso sistémico (Bosch & Guilabert, 2006).

Pelo facto da doença de Kikuchi ter sintomas como febre, astenia e anorexia, uma doença infecciosa é sempre um possível diagnóstico. A doença da arranhadela do gato é uma das patologias a ter em consideração no diagnóstico diferencial. Esta doença é causada pela *Bartonella henselae*. A doença instala-se, como o nome indica, após a arranhadela ou mordida de um gato seguida de uma pápula vermelha acastanhada cerca de uma semana depois. Passadas algumas semanas surge então o nódulo aumentado na região de drenagem da arranhadela ou dentada sendo mais comum na região axilar e cervical, como acontece na doença de Kikuchi. Os nódulos podem-se manter aumentados entre semanas a meses. A coloração Warthin-Starry na histologia do nódulo linfático mostra a presença de bacilos e permite o diagnóstico.

A tuberculose ganglionar é uma infeção por *Mycobacterium tuberculosis* que corresponde a 15% de todas as tuberculoses extrapulmonares que, por sua vez,

correspondem a cerca de 14% de todas as tuberculoses. Apresenta-se mais frequentemente como uma linfadenopatia bilateral cervical indolor em conjunto com sintomas constitucionais como febre, suores noturnos e astenia. Para o diagnóstico é fundamental o exame anatomo-patológico do gânglio linfático.

Estima-se que a patologia com que mais vezes a doença de Kikuchi é confundida seja o linfoma. O linfoma apresenta-se como uma linfadenopatia não dolorosa e possível envolvimento sistémico como febre, suores noturnos, perda ponderal, prurido e fadiga. O diagnóstico vai ser conseguido da mesma maneira que a doença de Kikuchi, com uma biópsia do gânglio linfático.

Como já foi referido anteriormente, o diagnóstico diferencial com lúpus eritematoso sistémico pode ser difícil. O lúpus é uma doença autoimune crónica, multisistémica, com apresentação clínica muito variável. A doença é caracterizada pela alternância entre períodos de remissão e de exacerbação. Podemos dividir a sintomatologia em constitucional e de órgão. Do lado da sintomatologia constitucional, o lúpus eritematoso sistémico pode apresentar-se como fadiga, febre e perda de peso. Do ponto de vista de afeção de órgãos, virtualmente qualquer um pode ser afetado. A pele é frequentemente atingida, de uma forma aguda, sub-aguda ou crónica. A lesão mais comum é o exantema malar em asa de borboleta, mas podem surgir também lesões maculares noutras localizações, pápulas e vesículas. Também a fotossensibilidade ou alopecia podem estar presentes. As úlceras orais e nasais são também muito frequentes (Fortuna & Brennan, 2013), bem como os sintomas musculoesqueléticos, sobretudo artralgias e mialgias. Pode também ocorrer anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia e trombocitopenia. Outros sintomas frequentes nesta patologia são os pulmonares que consistem em pleurite e pneumonite, e sintomas cardiovasculares, incluindo endocardite, miocardite, pericardite e arritmias. A nefrite lúpica e o neurolupus são as manifestações mais graves que determinam o prognóstico.

Para o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico utilizam-se os critérios do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2019. O critério obrigatório para o diagnóstico desta doença é a presença de anticorpos antinucleares. Depois deste critério é preciso ainda aliar outros critérios clínicos e imunológicos. Estes critérios estão explanados na figura 3 (Aringer et al., 2019).

Critério de Entrada			
Anticorpos antinucleares (ANA) $\geq 1:80$ em células HEp-2 ou um teste positivo equivalente			
Se ausente, não classificar como LES.			
Se presente, aplicar critérios adicionais			
Critérios Aditivos			
Não contar um critério se houver uma explicação mais provável do que o SLE.			
A ocorrência de um critério em pelo menos uma ocasião é suficiente.			
A classificação do LES requer pelo menos um critério clínico e ≥ 10 pontos.			
Os critérios não precisam ocorrer simultaneamente.			
Dentro de cada domínio, apenas o critério de maior ponderação é contado para a pontuação total.			
Domínios e Critérios Clínicos	Peso	Domínios e Critérios de Imunologia	Peso
Constitucional		Anticorpos Antifosfolipídicos	
Febre	2	Anticorpos anti-cardiolipina OU Anticorpos anti- $\beta 2$ GP1 OU Anticoagulante Lúpico	2
Hematológico		Proteínas do Complemento	
Leucopénia	3	C3 baixo OU C4 baixo	3
Trombocitopénia	4	C3 baixo E C4 baixo	4
Hemólise Autoimune	4		
Neuropsiquiátrico		Anticorpos Específicos para LES	
Delirium	2	Anticorpo anti-dsDNA * OU	6
Psicose	3	Anticorpo anti-Smith	
Convulsão	5		
Mucocutâneo			
Alopécia Não Cicatricial	2		
Úlceras Orais	2		
Lúpus Cutâneo Subagudo ou Discóide	4		
Lúpus Cutâneo Agudo	6		
Seroso			
Derrame Pleural ou Pericárdico	5		
Pericardite Aguda	6		
Musculoesquelético			
Envolvimento Conjuntivo	6		
Renal			
Proteinúria $> 0,5g / 24h$	4		
Biópsia Renal Classe II ou Nefrite Lúpica V	8		
Biópsia Renal Classe III ou Nefrite Lúpica IV	10		
Pontuação Total:			
Classificar como lúpus eritematoso sistémico com uma pontuação de 10 ou mais se o critério de entrada for cumprido.			

Tabela 1 – Critérios de classificação para lúpus eritematoso sistémico (LES).

(Adaptado de 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus)

Clinicamente e morfológicamente as lesões cutâneas destas duas doenças podem ser confundidas. A biópsia cutânea pode nalguns casos facilitar o diagnóstico. Achados como infiltrado perivascular e intersticial de histiócitos CD68 e CD163 positivos, Linfócitos-T CD8 positivos, detritos nucleares, ausência de neutrófilos e queratinócitos necrosados apontam para o diagnóstico de doença de Kikuchi (Gaman et al., 2018) (Atwater et al., 2008).

De realçar, mais uma vez, a associação possível entre estas duas patologias. O lúpus eritematoso sistémico pode aparecer antes, durante ou depois das manifestações da doença de Kikuchi-Fujimoto. Neste momento pensa-se que o aparecimento em simultâneo das duas patologias seja o mais comum (47% dos doentes), seguindo-se o aparecimento inicial de Doença de Kikuchi em 30% dos casos e por fim, o aparecimento em primeiro lugar de lúpus eritematoso sistémico em 23% dos casos (Baenas et al., 2016). Recomenda-se, assim, o seguimento prolongado destes doentes para que seja feito um diagnóstico atempado se surgir outra doença imuno-mediada.

1.5. Exames Complementares de Diagnóstico

Na doença de kikuchi há geralmente uma elevação dos parâmetros inflamatórios, nomeadamente da Proteína C reactiva e da velocidade de sedimentação (56% dos casos) (Dumas et al., 2014). Também deverá ser pedido o hemograma sendo que este poderá revelar linfopenia em 64% dos casos e trombocitopenia em 19% dos casos (Dumas et al., 2014). É recomendado também o estudo da Lactato Desidrogenase que se encontra elevada em 82% dos casos e deverá ser feito também o estudo das aminotransferases que estão alteradas em 24% dos casos (Dumas et al., 2014). Como já foi referido anteriormente e pela proximidade entre a doença de Kikuchi-Fujimoto e o lúpus eritematoso sistémico deverá também ser pedido C3, C4, anticorpos Anti-Nucleares, anticorpos Anti-dsDNA, anti-smith, anti-SSA, anti-SSB, anti-ribonucleoproteínas, anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti B2 glicoproteína (Dumas et al., 2014).

Do ponto de vista imagiológico deve ser pedida uma radiografia de tórax e estudo ecográfico das linfadenopatias. Nódulos múltiplos, aumentados, homogéneos que poderão ou não apresentar infiltração nodal e necrose são os achados mais

frequentes na Doença de Kikuchi Fujimoto (Shim et al., 2017). Deve também ser pedida uma ecografia abdominal para investigar hepatoesplenomegalia e linfadenopatias abdominais (Lelii et al., 2018).

O estudo histológico dos gânglios linfáticos é o exame complementar de diagnóstico mais utilizado, que vai permitir fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias, incluindo doenças linfoproliferativas, metástases ou doenças infecciosas como a tuberculose (Joean et al., 2018). Devido ao carácter benigno e auto-limitado da doença de Kikuchi, um diagnóstico correto e atempado é necessário para evitar procedimentos e tratamentos inapropriados (Williams et al., 2019).

Os achados histológicos mais frequentes são regiões irregulares paracorticais de necrose com abundantes detritos de cariorréxis. Estas regiões podem levar a uma distorção da arquitectura normal do gânglio linfático. Também se vão encontrar histiócitos em abundante quantidade nas regiões marginais das áreas necrosadas. Os focos de cariorréxis vão ser formados predominantemente por histiócitos e monócitos, e em menor quantidade por imunoblastos e linfócitos. Outras características que podemos verificar na doença de Kikuchi é a ausência ou diminuição de neutrófilos e de células plasmáticas, predominância de linfócitos T com diminuição acentuada de linfócitos B e uma predominância de linfócitos T CD8+ em relação a linfócitos T CD4+ (Bosch & Guilabert, 2006). Apesar de não existirem critérios de diagnóstico concretos, a presença destas características são a principal ferramenta para fazer o diagnóstico de doença de Kikuchi.

No caso de existir mais de um nódulo aumentado, recomenda-se uma ecografia dos diversos nódulos para decidir qual deles biopsar. O nódulo escolhido deverá ser o com menor material necrótico para um mais eficaz diagnóstico histológico (Baenas et al., 2016).

Foram propostos critérios de diagnóstico para Doença de Kikuchi com base no exame anatomo-patológico da pele. Este exame pode ser uma boa alternativa à biópsia de gânglio linfático, procedimento mais invasivo do que a biópsia cutânea. Estes critérios diagnósticos baseiam-se em dois critérios major (presença de cariorréxis e ausência de neutrófilos) e quatro critérios minor (presença de dermatite de interface; presença de

células inflamatórias na derme reticular ou tecido adiposo subcutâneo; histiócitos serem as células inflamatórias predominantes e linfócitos-T citotóxicos CD-8 positivos serem os linfócitos predominantes). Para o diagnóstico é necessário estarem presentes dois critérios major e dois critérios minor (Kim et al., 2010).

Critérios de Diagnóstico para Lesões Cutâneas da Doença de Kikuchi

<i>Critérios Major</i>	<i>Critérios Minor</i>
1. Presença de Cariorréxis	1. Presença de Dermatite de Interface
2. Ausência de Neutrófilos	2. Presença de Células Inflamatórias na Derme Reticular ou Tecido Adiposo Subcutâneo
	3. Histiócitos Serem as Células Inflamatórias Predominantes
	4. Linfócitos-T Citotóxicos CD-8 Positivos Serem os Linfócitos Predominantes

Diagnóstico requer a presença de 2 Critérios Major e 2 Critérios Minor

Tabela 2 – Adaptado de: Kim, J. H., Kim, Y. B., In, S. I., Kim, Y. C., & Han, J. H. (2010). *The cutaneous lesions of Kikuchi's disease: A comprehensive analysis of 16 cases based on the clinicopathologic, immunohistochemical, and immunofluorescence studies with an emphasis on the differential diagnosis. Human Pathology, 41(9), 1245–1254. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.02.002>*

1.6. Tratamento

Não existe tratamento específico para esta patologia e não há recomendações científicas quanto à melhor abordagem terapêutica destes doentes (Barbat et al., 2017). O tratamento é, assim, dirigido aos sintomas, sendo utilizados analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios não esteróides (Supari & Ananthamurthy, 2013). O tratamento é ajustado de acordo com a progressão da doença. A corticoterapia é geralmente reservada para doentes com sintomas mais intensos ou prolongados ou em casos de recorrência (Supari & Ananthamurthy, 2013). A hidroxicloroquina também tem sido usada em situações de recorrência da doença de Kikuchi, com bons resultados (Barbat et al., 2017). Há ainda relatos da utilização de imunoglobulina intravenosa nestes doentes (Noursadeghi et al., 2005).

1.7. Prognóstico

A doença de Kikuchi é normalmente uma doença autolimitada com duração entre um e seis meses (Baenas et al., 2016). A maioria dos doentes recupera em cerca de um mês (62%) e raramente se estende por mais de 3 meses. Contudo, alguns doentes desenvolvem complicações graves, incluindo síndrome de ativação macrofágica, que pode levar à morte. Este resulta de uma ativação excessiva de linfócitos e macrófagos, com libertação maciça de citocinas pró-inflamatórias. Os doentes têm geralmente febre, hepatoesplenomegália e alterações hematológicas e hepáticas. As manifestações neurológicas podem estar presentes em cerca de um terço dos doentes e podem apresentar-se como letargia, irritabilidade, desorientação, cefaleia, convulsões ou coma (Ravelli et al., 2015). Destacam-se igualmente as manifestações hemorrágicas que estão presentes em cerca de um quinto dos doentes, incluindo equimoses, purpura ou hemorragias das mucosas (Ravelli et al., 2015). Estas podem dever-se a trombocitopenia ou coagulação intravascular disseminada. Do ponto de vista analítico as alterações mais consistentes são a pancitopenia, hiperferritinémia, hipertrigliceridémia, disfunção hepática e hipoalbuminémia (Ravelli et al., 2015). A hemofagocitose, ou seja, a fagocitose por parte de histiócitos de eritrócitos, leucócitos ou plaquetas, dá o nome a esta síndrome, mas a sua identificação não é necessária para o diagnóstico (Ravelli et al., 2015).

A síndrome de ativação macrofágica pode ser diagnosticada quando estão cumpridos cinco em oito dos seguintes critérios: febre; esplenomegália; pancitopenia; hipertrigliceridémia e/ou hipofibrinogénemia; hemofagocitose na medula óssea, baço ou gânglio linfático; atividade reduzida ou nula de células-NK; hiperferritinémia ou aumento do CD25 solúvel. De entre todas as manifestações clínicas desta síndrome, existem ainda alguns fatores que servem de suporte a estes critérios, entre os quais encontram-se sintomas neurológicos, hiperbilirrubinémia conjugada, transaminases elevadas, hipoalbuminémia e hiponatremia (Gupta & Weitzman, 2010). Outra arma também utilizada no diagnóstico da síndrome de ativação macrofágica é o *HScore*. O *HScore* baseia-se em nove variáveis, três clínicas (imunossupressão conhecida, temperatura corporal elevada e organomegália), cinco biológicas (pancitopenia,

ferritina, triglicéridos, fibrinogénio e transaminases) e uma citológica (hemofagocitose na medula óssea). O resultado deste *score* varia entre 0 e 337 (Fardet et al., 2014).

THE HSCORE	
Parâmetro	Nº de Pontos (Critérios de Pontuação)
Imunossupressão Subjacente Conhecida *	0 (não) ou 18 (sim)
Temperatura (° C)	0 (38,4), 33 (38,4-39,4) ou 49 (39,4)
Organomegalia	0 (não), 23 (hepatomegalia ou esplenomegalia) ou 38 (hepatomegalia e esplenomegalia)
Nº de Citopenias †	0 (1 linhagem), 24 (2 linhagens) ou 34 (3 linhagens)
Ferritina (ng / ml)	0 (<2 000), 35 (2 000-6 000) ou 50 (6 000)
Triglicéridos (mg / dL)	0 (<132,7), 44 (132,7–354) ou 64 (>354)
Fibrinogénio (mg / dL)	0 (>250) ou 30 (<250)
Transaminase Glutâmica Oxaloacética Sérica (UI/litro)	0 (<30) ou 19 (>30)
Características Hemofagocitose no Aspirado de Medula Óssea	0 (não) ou 35 (sim)
* <i>Vírus da imunodeficiência humana positivo ou recebendo terapia imunossupressora de longo prazo (ou seja, glicocorticóides, ciclosporina, azatioprina).</i>	
† <i>Definido como um nível de hemoglobina de 9,2 gm / dl e / ou uma contagem de leucócitos de 5.000 / mm³ e / ou uma contagem de plaquetas 3 de 110.000 / mm³.</i>	

Tabela 3 – Adaptado de: Fardet, L., Galicier, L., Lambotte, O., Marzac, C., Aumont, C., Chahwan, D., Coppo, P., & Hejblum, G. (2014). *Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome. Arthritis & Rheumatology, 66(9), 2613–2620.* <https://doi.org/10.1002/art.38690>

O tratamento desta complicação, pela sua raridade, continua a ser muito variável. O uso de corticosteroides em altas doses em monoterapia já mostrou ser eficaz na remissão desta síndrome em cerca de metade dos doentes. Outras terapêuticas que se mostraram eficazes são a ciclosporina, o etoposide e os fármacos biológicos que controlam a actividade da IL-1, como anakinra e canakinumab, ou da IL-6, como o tocilizumab (Ravelli et al., 2015). Todas estas terapêuticas têm em comum o facto de serem imunossupressoras ajudando a diminuir o estado hiperinflamatório que encontramos nesta síndrome.

1.8. Doença de Kikuchi-Fujimoto em Idade Pediátrica

Esta doença ocorre sobretudo em mulheres na 3.^a década de vida. Contudo, há também casos descritos em idade pediátrica. A idade média dos doentes pediátricos

com doença de Kikuchi-Fujimoto é $13,2 \pm 3,1$ anos (Kang et al., 2016). No que toca às diferenças em relação ao sexo dos doentes, e ao contrário do que se verifica na idade adulta, esta doença é mais prevalente em crianças do sexo masculino (1,4:1). Em indivíduos com idade inferior a 14 anos há um predomínio da doença de Kikuchi-Fujimoto em rapazes (1,6:1), sendo que em indivíduos entre 15-18 anos há um predomínio do sexo feminino (3:1) (Lee et al., 2004).

A febre é o principal sintoma apresentado por doentes em idade pediátrica. Em crianças com síndrome febril prolongada, a doença de Kikuchi pode ser um dos diagnósticos possíveis e que tem de ser estudada para minimizar exames diagnósticos e tratamentos desnecessários (Lee et al., 2004). A Síndrome Hemofagocítica é mais frequente em idade pediátrica, mas de melhor prognóstico (Kim et al., 2003).

2. CASO CLÍNICO

Trata-se de uma criança do sexo masculino, 7 anos de idade, nascido em Portugal, filho de pais Ucranianos, sem história familiar de doenças auto-imunes ou auto-inflamatórias.

ANTECEDENTES PESSOAIS

A gestação foi de termo (38 semanas) e sem complicações. As ecografias obstétricas foram normais e as serologias pré-natais negativas. O parto foi eutócico. O índice de Apgar foi 10/10. O peso à nascença foi de 2 640 g (P3-15) e o comprimento 47,3 cm (P15), e o perímetro cefálico 34,0 cm (P15-50). O rastreio auditivo neonatal, o rastreio de cardiopatia congénita e o teste diagnóstico precoce de hipotiroidismo congénito e doenças metabólicas foram todos normais.

O crescimento foi regular, com o peso no percentil 50 e a estatura no percentil 75. O desenvolvimento psicomotor foi adequado à idade, com marcha autónoma e primeiras palavras antes do primeiro ano. Foi vacinado de acordo com o Programa Nacional de Vacinação. Não fez nenhuma vacina extra-plano. Tem sido seguido regularmente pelo médico de família. Desconhece alergias, medicamentosas ou outras. Não tomava medicamentos até à doença atual. Sem internamentos ou cirurgias no passado. Frequenta o 3.º ano de escolaridade e tem tido bom aproveitamento.

HISTÓRIA DA DOENÇA ACTUAL

Criança de 7 anos, saudável até setembro de 2019 quando constatou o aparecimento de adenopatias cervicais não dolorosas. Realizou nessa altura uma ecografia cervical, que documentou “adenomegalias nas cadeias ganglionares cervicais, a de maior eixo na cadeia cervical posterior direita, de 1,1cm, ovalada e homogénea”.

As adenopatias cervicais mantiveram-se sem outro sintoma acompanhante até fevereiro de 2020 quando surgiu febre diária (com temperatura axilar máxima de 39°C), adinamia, anorexia, odinofagia e exantema eritematoso, não pruriginoso, com atingimento da face, tronco e membros, que agravava com a febre. Ao 3.º dia de

evolução dos sintomas foi observado no Serviço de Urgência do hospital da área de residência, tendo tido alta sob medidas sintomáticas.

Três dias depois recorreu novamente a este Serviço de Urgência por persistência da febre, com intervalos menores de apirexia. Nessa ocasião referia também artralrias na articulação tibiotársica direita e claudicação da marcha. Ao exame objetivo destacava-se exantema macular ténue, mais acentuado com a febre, de aspeto rendilhado, na face e membros e poliartrite. A orofaringe não apresentava hiperémia ou exsudado e não se detetaram organomegálias.

Das análises laboratoriais realizadas destaca-se elevação dos parâmetros inflamatórios, nomeadamente leucocitose (13 300/ul), neutrofilia (80,8%) e elevação da proteína C-reativa (12,3 mg/dl).

O doente nega o consumo de laticínios ou outros produtos não pasteurizados. Tem contacto esporádico com um gato vadio. Não tem contacto com outros animais. Não realizou viagens recentes.

Permaneceu internado, durante uma semana, no hospital da área de residência para esclarecimento etiológico. A febre e o exantema continuaram, com as mesmas características. Progressivamente foi tendo mais queixas de artralrias, em grandes e pequenas articulações.

Realizou radiografia torácica e ecocardiograma, que foram normais.

Realizou estudos analíticos seriados durante o internamento, que revelaram uma elevação sustentada dos parâmetros inflamatórios (leucocitose máxima de 18 400/ul, proteína C-reativa máxima de 18,3 mg/dL, velocidade de sedimentação máxima de 92 mm). A CK era normal, bem como o ácido úrico e a função hepática. O restante estudo etiológico realizado nessa instituição foi negativo, e incluiu: hemocultura negativa, pesquisa de vírus Influenza A/B no exsudado da nasofaringe negativa, Pha direto negativo, monoteste negativo. Os resultados das serologias excluíram doenças recentes e comprovaram doenças no passado a citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, Coxsackie e Echovirus (Citomegalovírus IgM negativa e IgG positiva; vírus Epstein-Barr VCA IgM não reativo e IgG reativo, EBNA IgG reativo; Coxsackie (A7/A9/A16/A24/B) IgM não reativo e IgG reativo e Echovirus 7 IgM não reativo e IgG reativo). Os anticorpos anti-nucleares foram negativos e C3 e C4 normais.

Após uma semana de internamento foi transferido para a Unidade de Infeciologia e Imunodeficiências do Hospital de Santa Maria, para prosseguir o estudo etiológico. Negava cefaleia, alterações neurológicas agudas, queixas visuais e oculares (dor, hiperémia, exsudado ou outras), otalgia, sintomas respiratórios (obstrução nasal, rinorreia, tosse, toracalgia), abdominais (dor, vômitos ou diarreia), queixas do foro geniturinário, perda ponderal ou hipersudorese nocturna. Não tinha antecedentes de aftose oral ou genital. Sem coabitantes doentes.

À admissão na unidade encontrava-se febril (temperatura timpânica 38,2°C). Era visível um exantema maculopapular na face, no tronco e membros. Não apresentava enantema ou queilite. Tinha adenopatias cervicais, mais evidentes à direita, com uma adenopatia de cerca de 1.5-2cm de maior eixo, cervical posterior, elástica, indolor e pouco móvel. Manifestava artrite de ambos os punhos, joelho direito, tibia társica direita e 1.ª articulação metatarso-falângica do pé direito com edema, dor e limitação da mobilidade articular. O restante exame físico não tinha alterações significativas.

Iniciou tratamento com ibuprofeno 10mg/kg/dose de 8 em 8 horas.

EVOLUÇÃO DURANTE O INTERNAMENTO

Nos primeiros dias de internamento manteve febre, com intervalos entre 4 a 6 horas, acompanhada de exantema maculopapular da face, tronco e membros, evanescente e ligeiramente pruriginoso. Houve um agravamento das artralguas, com acometimento das seguintes articulações: ombro direito, punhos bilateralmente, interfalângica proximal do 4.º dedo da mão esquerda, joelho direito, tibiotársica direita e 1.ª articulação tarso-falângica direita.



Imagem 1 – Fotografia ilustrativas do exantema e da artrite que a criança manifestava.

No 2.º dia de internamento realizou uma ecografia abdominal, que revelou “hepatomegália homogénea e esplenomegália moderada de 11.5 cm e (...) algumas formações ganglionares mesentéricas no território ileocólico, a maior com 8 mm de maior eixo”. Durante o internamento realizou avaliações analíticas seriadas (Anexo 1). Destas avaliações é de destacar o valor diminuído de hemoglobina (D1-11,0 / D9-11,6 g/dL), a elevação dos parâmetros inflamatórios com leucocitose (D1-13 160 / D9-39 980/uL), neutrofilia (D1-84,1 / D9-80,2 %), elevação da PCR (D1-10,7 / D9-5,18 mg/dL), elevação da velocidade de sedimentação (D1-51 / D9-53 mm/h), LDH elevada (D1-451 / D9-440 U/L) e ferritina elevada (D1-7215 / D9-1 617 ng/mL). Verificou-se também uma discreta elevação da AST (D1-44 / D9-33U/L) e elevação dos triglicéridos (D1-181 / D9-264 mg/dL). Foi também feita a pesquisa para diversos microrganismos infecciosos: Anti-VIH 1|2: negativo, Salmonelas (TO, TH, AH, BH, Widal): negativo, Brucelose (rosa bengala): negativo, *Bartonella henselae*: IgG/ IgM negativo, toxoplasmose: IgG/ IgM negativo, serologias Coxsackie/Parvovírus/HSV 1 e 2/ Mycoplasma: negativo, IGRA: negativo. Também foram realizadas hemoculturas que se mostraram negativas. Outras análises, como exame sumário da urina, esfregaço de sangue periférico e electroforese de proteínas, não mostraram alterações. Por fim também se verificou que ANAs, anti ds-DNA estavam negativos e C3 e C4 normais.

No 5.º dia de internamento foi realizada uma biópsia excisional do gânglio cervical de maiores dimensões, mielograma e biópsia óssea. O mielograma não documentou alterações patológicas: “medula com hiper celularidade ligeira, com elementos das três séries hematopoiéticas com maturação. Há aumento da relação leuco-eritróide. Não há acentuação da rede de reticulina. Não se observa infiltração por elementos atípicos “.

Neste mesmo dia iniciou corticoterapia sistémica (prednisolona 2 mg/kg/dia no 1.º dia, reduzindo-se depois para 1 mg/kg/dia). Obteve-se uma boa resposta clínica, apresentando apirexia sustentada desde o início da terapêutica e melhoria progressiva do quadro de poliartrite e exantema.

Teve alta após nove dias de internamento, com melhoria clínica. À data de alta encontrava-se apirético, com bom estado geral, sem exantema. Destacava-se ao exame objetivo descamação distal dos dedos e artrite da articulação tibiotársica direita.

Repetiu o ECG e o ecocardiograma que foram novamente normais.

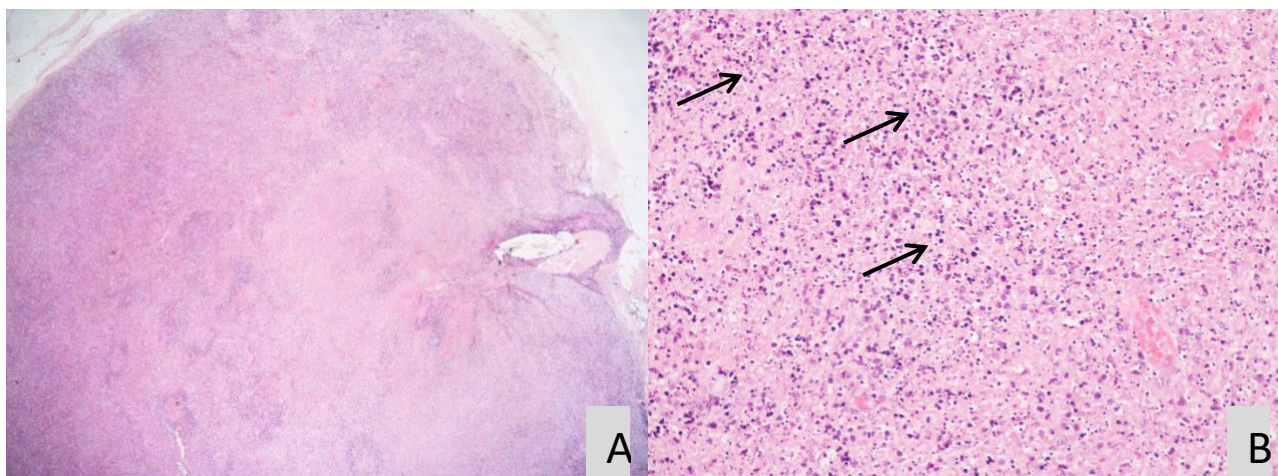


Imagem 2 - Gânglio linfático de arquitetura geral alterada por expansão da paracortical (A – H&E, 20x). Observam-se células linfóides em vários estadios maturativos, células histiocitárias, focos de necrose (B – H&E, 200x) e intensa cariorréxis (B – H&E, 200x, setas).

Fonte: Imagem gentilmente fornecida pela Dra. Catarina Quadros – Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Santa Maria

O exame anatomo-patológico do gânglio linfático revelou: “linfáticos de arquitetura geral alterada por expansão da paracortical, com linfócitos T em vários estadios maturativos, células histiocitárias, focos de necrose e intensa cariorréxis. Não se observam granulomas nem infiltração por neutrófilos. A pesquisa de microrganismos

pelos métodos histoquímicos PAS-D, Grocott e Ziehl-Neelsen foi negativa. A pesquisa de infecção por EBV (EBER) foi negativa.”

Tendo em conta os achados anatomo-patológicos, foi proposto o diagnóstico de doença de Kikuchi- Fujimoto ou linfadenite histiocítica necrosante.

PLANO

O doente teve alta, com indicação para reavaliação em hospital de dia e reavaliação analítica posteriores. Manteve no domicílio a seguinte terapêutica:

- Prednisolona 25 mg 1x/dia, de manhã.
- Esomeprazol 10 mg 1x/dia, em jejum.
- Carbonato de cálcio 1250 mg 1x/dia.
- Colecalciferol 1 gota (667 UI) /dia.

EVOLUÇÃO EM CONSULTA

Em face da melhoria clínica, nomeadamente a ausência de febre e exantema, a melhoria gradual da poliartrite e o aumento ponderal, iniciou uma redução progressiva da corticoterapia, tendo suspendida a mesma quatro meses após o diagnóstico. Aproximadamente um ano após o diagnóstico o doente encontra-se sem medicação, assintomático e sem alterações ao exame objectivo.

3. DISCUSSÃO

Apresentámos um caso de uma criança de 7 anos de idade, previamente saudável, que desenvolveu adenopatias cervicais não dolorosas. Adenopatias são, na sua grande maioria, de etiologia benigna e auto-limitada. Em cerca de metade das crianças saudáveis existem nódulos palpáveis geralmente associados a infecções. Pela sua elevada prevalência e o valor extremamente elevado de benignidade nem sempre é necessário prosseguir com a marcha diagnóstica. Neste caso específico quase todas as características da adenopatia apontavam para a benignidade: a idade do doente, a localização das adenopatias, a inexistência de sintomas acompanhantes e a duração das adenopatias. Como características que poderiam trazer dúvidas sobre a etiologia estavam o tamanho do nódulo (1,1cm de diâmetro) que está próximo do limite de 1cm de diâmetro, limite este normalmente utilizado para distinguir adenopatias benignas de adenopatias suspeitas. Também a história de convivência com um gato vadio, apesar de o doente não referir qualquer arranhão, pode fazer suspeitar de doença da arranhadela do gato (Gaddey & Riegel, 2016).

O médico assistente pediu uma ecografia para melhor investigar as adenomegalias cervicais que a criança apresentava. O resultado da ecografia veio apoiar a etiologia benigna, demonstrando um aumento das cadeias ganglionares cervicais, a de maior eixo na cadeia cervical posterior direita, de 1,1cm, ovalada e homogénea. Como tal a criança não avançou mais na marcha diagnóstica.

Passados cinco meses a criança desenvolveu febre, exantema eritematoso evanescente e poliartrite. Tinha um aumento dos parâmetros inflamatórios (leucocitose, neutrofilia e aumento da PCR). A partir deste momento a suspeita de diagnóstico passa, como já foi referido no capítulo de “diagnósticos diferenciais”, por três grupos principais de patologias: patologia infecciosa, patologia linfoproliferativa ou patologia autoimune ou autoinflamatória. Diversas patologias infecciosas eram compatíveis com esta sintomatologia, pelo que se recorreu à pesquisa de microrganismos em culturas e serologias, que foram negativas. Foi realizada também radiografia torácica que não mostrou alterações e um ecocardiograma que foi normal. Depois de toda esta investigação a uma possível etiologia infecciosa, e com nenhum

resultado a apontar para um diagnóstico concreto foram averiguados os outros grandes grupos de etiologias possíveis.

Para o estudo de uma possível patologia linfoproliferativa foi realizada uma biópsia do nódulo linfático e um mielograma. O mielograma não revelou qualquer alteração patológica. A biópsia do nódulo linfático, por sua vez, também não apontava para uma patologia linfoproliferativa.

Os anticorpos antinucleares revelaram-se negativos que, de acordo com os critérios de 2019 ACR/EULAR, exclui o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico.

Outra patologia que poderia explicar as manifestações clínicas deste doente seria a artrite idiopática juvenil sistémica. Esta caracteriza-se pela presença, em doentes com menos de 16 anos, de artrite durante mais de seis semanas, acompanhada de febre e de outras manifestações clínicas, como exantema, serosite, linfadenopatias ou hepatoesplenomegália (Crayne & Beukelman, 2018). Para o diagnóstico são utilizados os critérios da ILAR. O diagnóstico é clínico e é determinado com uma mono ou poliartrite que coincide ou é precedida de febre com duração mínima de duas semanas, sendo diária durante pelo menos três dias e acompanhada por, pelo menos, um dos quatro sintomas/sinais enumerados anteriormente (Lee & Schneider, 2018). O problema do uso destes critérios é que se estima que apenas um terço dos casos de artrite idiopática juvenil sistémica cumprem estes critérios no momento da apresentação dos doentes (Janow et al., 2016). O doente descrito apresentava febre há mais de duas semanas, exantema salmão evanescente e poliartrite, pelo que o diagnóstico de artrite idiopática juvenil sistémica era uma possibilidade.

O resultado da biópsia do gânglio linfático foi o exame essencial para a obtenção de um diagnóstico final. Esta demonstrou a presença de linfáticos de arquitetura geral alterada por expansão da paracortical, células histiocitárias, focos de necrose e intensa cariorrêxis. Estes são achados característicos da doença de Kikuchi e que permitiram o diagnóstico final. Comparando com a literatura apresentada anteriormente podemos verificar que linfadenopatia é o sintoma mais comum na doença de Kikuchi sendo predominantemente a afeção de diversos gânglios, principalmente na região cervical com diâmetro inferior a 3cm, características que verificamos neste doente (Kucukardali

et al., 2007) (Dumas et al., 2014). Febre, astenia e anorexia surgem em cerca de 30-75% dos doentes com esta patologia e também ocorreram neste doente (Dumas et al., 2014). Menos frequentes são artralgias (34,1%), odinofagia (30,9%) e hepatoesplenomegália (14,8%), mas que neste caso também se verificaram (Dumas et al., 2014). As manifestações cutâneas apresentadas neste caso também são semelhantes ao descrito na literatura para esta patologia (Gaman et al., 2018). A forma mais comum de aparecimento passa por exantema, de aparecimento predominante na face e membros (Atwater et al., 2008) (Yen et al., 2004).

Também os achados nas análises laboratoriais neste caso são compatíveis com a doença de Kikuchi. A elevação de parâmetros inflamatórios como PCR, VS e LDH são as alterações mais comuns nesta patologia (Dumas et al., 2014). Outra alteração que pode estar presente na doença de Kikuchi é o aumento das aminotransferases que se verificou, embora discretamente, neste caso clínico.

A primeira terapêutica instituída foi ibuprofeno. Depois de ser excluída patologia infecciosa e linfoproliferativa foi iniciada corticoterapia. Houve uma resposta rápida e completa à terapêutica.

Outro ponto importante de abordar em relação à doença de Kikuchi-Fujimoto é o prognóstico e seguimento de doentes. Neste caso clínico a doença apresentou-se como autolimitada, tendo a sintomatologia melhorado ao início do tratamento e o doente tendo ficado assintomático mesmo após a redução e suspensão da corticoterapia. Estas características enquadram com o percurso natural da doença que normalmente dura entre 1 e 6 meses.

A principal complicação com que nos devemos preocupar nesta patologia é a síndrome de activação macrofágica. Para avaliação desta síndrome temos várias ferramentas que podemos utilizar, incluindo os critérios diagnósticos definidos em 2004 ou, mais recentemente, o H-score que nos dá a probabilidade de presença desta síndrome (Ravelli et al., 2015). Depois de aplicar estas duas ferramentas podemos verificar que segundo os critérios diagnósticos de 2004 apenas estão presentes 4 de 8 critérios não atingindo os 5 necessários para se chegar a um diagnóstico. É relevante mencionar que um dos critérios (CD25 solúvel) não foi investigado. Segundo o Hscore

verificamos que este equivale a um valor de 214 que nos indica que a probabilidade de estar presente uma síndrome de ativação macrofágica é entre 93-96%. Com estes valores temos uma grande suspeição de presença de síndrome de ativação macrofágica no nosso doente. O tratamento foi o adequado porque, como foi demonstrado anteriormente, o início com corticoterapia em monoterapia é a primeira linha para esta complicação.

Como já foi referido anteriormente, existe uma forte ligação entre doença de Kikuchi e lúpus eritematoso sistémico. Esta doença pode ocorrer depois do aparecimento da doença de Kikuchi em 30% dos casos. É, assim, fundamental um seguimento a longo prazo para esta criança.

4. CONCLUSÃO

A raridade da Doença de Kikuchi-Fujimoto, especialmente no mundo ocidental, leva ao seu subdiagnóstico ou um diagnóstico errado. Para melhor conhecer a doença é necessário ter uma base teórica sobre como esta se apresenta de modo a ser possível reconhecê-la quando um doente com os sintomas típicos se apresentar perante nós.

Pela sua raridade ainda não foi possível realizar estudos aprofundados sobre esta patologia. Este é outra das dificuldades ao falar sobre a doença de Kikuchi, toda a informação que temos vem de pequenos estudos observacionais. Isto vai levar a que não existam certezas sobre diversas características desta doença. Desde a sua etiologia que ainda permanece desconhecida, ao seu diagnóstico que ainda não tem critérios definidos ou até ao facto de não existirem recomendações para o seu tratamento, o que dificultam muitíssimo a abordagem desta doença.

Apesar de não ser a faixa etária mais afetada, existem bastantes casos de doença de Kikuchi-Fujimoto descritos em idade pediátrica. Nesta faixa etária é necessário ter em atenção a maior prevalência de complicações. Dentre destas destaca-se a síndrome de ativação macrofágica, principal complicação, apesar de rara, e possível causa de morte nestes doentes. Estar familiarizado com esta relação é importante para estar atento ao aparecimento desta complicação para um tratamento mais atempado e adequado.

O objetivo final deste trabalho é que consiga passar de maneira acessível e completa as informações inerentes a esta patologia muitas vezes desconhecida, de modo a dar armas aos clínicos para melhor diagnosticarem, tratarem e seguirem doentes com doença de Kikuchi-Fujimoto.

5. AGRADECIMENTOS

À Prof. Doutora Patrícia Costa Reis, minha orientadora, por, numa altura de dificuldade para todos, nunca ter descurado o seu papel de pedagoga. Por ter demonstrado, desde o início deste trabalho, empenho e, principalmente, disponibilidade em ajudar-me sempre que foi requisitada.

À criança que foi descrita neste caso clínico e à sua mãe, por me terem permitido partilhar a sua história e pelo tempo que despenderam para que este trabalho fosse possível.

À Dra. Catarina Quadros, por ter gentilmente cedido imagens essenciais para ilustrar este trabalho.

Aos meus pais, por me terem inculcado valores essenciais como responsabilidade, disciplina e autoconfiança, valores estes essenciais para realizar não só este trabalho como todo o curso académico nesta instituição. Um agradecimento em particular ao meu pai por me ter transmitido o gosto pela medicina e por me ter feito perceber desde cedo o que um médico deveria ser e a nobreza desta profissão.

À minha namorada, por ter sido o pilar emocional necessário em momentos de dúvida. Por me compreender como ninguém e saber sempre como me ajudar. Pela generosidade, atenção e carinho.

Aos meus amigos, por terem estado sempre presentes sem pedir nada em troca. Por nos termos mantidos unidos mesmo quando o tempo escasseava.

Aos meus amigos que acumulavam funções de colegas, por terem sido um poço de desabafo e compreensão. Pelo companheirismo, entajada solidariedade mostrados desde o primeiro dia nesta casa.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, por ter sido uma casa durante 6 anos. Por todas os colegas que se transformaram em amigos, médicos com quem trabalhei e professores com quem aprendi. Por ter moldado quem sou.

6. BIBLIOGRAFIA

- Amir, A. R. A., Amr, S. S., & Sheikh, S. S. (2002). Kikuchi-Fujimoto's disease: Report of familial occurrence in two human leucocyte antigen-identical non-twin sisters. *Journal of Internal Medicine*, 252(1), 79–83. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.01004.x>
- Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J. S., Wofsy, D., Boumpas, D. T., Kamen, D. L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D. D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., ... Johnson, S. R. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 71(9), 1400–1412. <https://doi.org/10.1002/art.40930>
- Armitage, J. O., Gascoyne, R. D., Lunning, M. A., & Cavalli, F. (2017). Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*, 390(10091), 298–310. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32407-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32407-2)
- Asano, S., Akaike, Y., Jinnouchi, H., Muramatsu, T., & Wakasa, H. (1990). Necrotizing lymphadenitis: A review of clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Hematological Oncology*, 8(5), 251–260. <https://doi.org/10.1002/hon.2900080503>
- Atwater, A. R., Longley, B. J., & Aughenbaugh, W. D. (2008). Kikuchi's disease: Case report and systematic review of cutaneous and histopathologic presentations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(1), 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.03.012>
- Aulino, J. M., Kirsch, C. F. E., Burns, J., Busse, P. M., Chakraborty, S., Choudhri, A. F., Conley, D. B., Jones, C. U., Lee, R. K., Luttrull, M. D., Moritani, T., Policeni, B., Ryan, M. E., Shah, L. M., Sharma, A., Shih, R. Y., Subramaniam, R. M., Symko, S. C., & Bykowski, J. (2019). ACR Appropriateness Criteria® Neck Mass-Adenopathy. *Journal of the American College of Radiology*, 16(5), S150–S160. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.02.025>
- Baenas, D., Diehl, F., Haye Salinas, M., Riva, V., Diller, A., & Lemos, P. (2016). Kikuchi-Fujimoto disease and systemic lupus erythematosus. *International Medical Case*

- Reports Journal, Volume 9*, 163–167. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S106396>
- Barbat, B., Jhaj, R., & Khurram, D. (2017a). Fatality in Kikuchi-Fujimoto disease: A rare phenomenon. *World Journal of Clinical Cases*, 5(2), 35. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i2.35>
- Bosch, X., & Guilabert, A. (2006a). Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1(1), 18. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-18>
- Crayne, C. B., & Beukelman, T. (2018). Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatric Clinics of North America*, 65(4), 657–674. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.03.005>
- Dumas, G., Prendki, V., Haroche, J., Amoura, Z., Cacoub, P., Galicier, L., Meyer, O., Rapp, C., Deligny, C., Godeau, B., Aslangul, E., Lambotte, O., Papo, T., Pouchot, J., Hamidou, M., Bachmeyer, C., Hachulla, E., Carmoi, T., Dhote, R., ... Fain, O. (2014). Kikuchi-Fujimoto Disease: Retrospective Study of 91 Cases and Review of the Literature. *Medicine*, 93(24), 372–382. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000220>
- English, R. (2006). Cat-Scratch Disease. *Pediatrics In Review*, 27(4), 123-128.
- Fardet, L., Galicier, L., Lambotte, O., Marzac, C., Aumont, C., Chahwan, D., Coppo, P., & Hejblum, G. (2014). Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, 66(9), 2613–2620. <https://doi.org/10.1002/art.38690>
- Feder, H. M., Liu, J., & Rezuke, W. N. (2014). Kikuchi Disease in Connecticut. *The Journal of Pediatrics*, 164(1), 196-200.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.041>
- Fortuna, G., & Brennan, M. T. (2013). Systemic Lupus Erythematosus. *Dental Clinics of North America*, 57(4), 631–655. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.06.003>
- Fujimori, T., Shioda, K., Sussman, E. B., Miura, M., & Katayama, I. (2008). SUBACUTE NECROTISING LYMPHADENITIS:A Clinicopathologic Study. *Pathology International*, 31(5), 791–797. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1981.tb02804.x>
- Gaddey, H. L., & Riegel, A. M. (2016). *Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis*. 94(11), 8.
- Găman, M., Vlădăreanu, A.-M., Dobrea, C., Onisăi, M., Marinescu, C., Voican, I., Vasile,

- D., Bumbea, H., & Cîșleanu, D. (2018). A Challenging Case of Kikuchi-Fujimoto Disease Associated with Systemic Lupus Erythematosus and Review of the Literature. *Case Reports in Hematology*, 2018, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2018/1791627>
- Gupta, S., & Weitzman, S. (2010). Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Review of Clinical Immunology*, 6(1), 137–154. <https://doi.org/10.1586/eci.09.58>
- Hwang, J.-H., Yoo, W.-H., An, A.-R., & Choi, Y.-J. (2019). Coexistence of systemic lupus erythematosus with Kikuchi-Fujimoto disease involving the salivary gland, initially disguised as lymphoma. *Rheumatology*, 58(3), 550–553. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key353>
- Janow, G., Schanberg, L. E., Setoguchi, S., Hasselblad, V., Mellins, E. D., Schneider, R., Kimura, Y., & CARRA Legacy Registry Investigators. (2016). The Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry: 2010–2013. *The Journal of Rheumatology*, 43(9), 1755–1762. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150997>
- Joan, O., Thiele, T., Raap, M., Schmidt, R. E., & Stoll, M. (2018). Take a second look: It's Kikuchi's disease! A case report and review of literature. *Clinics and Practice*, 8(4). <https://doi.org/10.4081/cp.2018.1095>
- Jung, I. Y., Ann, H. W., Kim, J. J., Lee, S. J., Kim, J., Seong, H., Oh, D. H., Kim, Y. C., Kim, E. J., Jeong, S. J., Ku, N. S., Choi, J. Y., Song, Y. G., & Kim, J. M. (2017). The incidence and clinical characteristics by gender differences in patients with Kikuchi-Fujimoto disease: *Medicine*, 96(11), e6332. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006332>
- Kang, H. M., Kim, J. Y., Choi, E. H., Lee, H. J., Yun, K. W., & Lee, H. (2016). Clinical Characteristics of Severe Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto Disease) in Children. *The Journal of Pediatrics*, 171, 208-212.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.064>
- Kim, J. H., Kim, Y. B., In, S. I., Kim, Y. C., & Han, J. H. (2010). The cutaneous lesions of Kikuchi's disease: A comprehensive analysis of 16 cases based on the clinicopathologic, immunohistochemical, and immunofluorescence studies with an emphasis on the differential diagnosis. *Human Pathology*, 41(9), 1245–1254.

<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.02.002>

- Kim, T. Y., Ha, K.-S., Kim, Y., Lee, J., Lee, K., & Lee, J. (2014). Characteristics of Kikuchi–Fujimoto disease in children compared with adults. *European Journal of Pediatrics*, *173*(1), 111–116. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2131-3>
- Kim, Y. M., Lee, Y. J., Nam, S. O., Park, S. E., Kim, J. Y., & Lee, E. Y. (2003). Hemophagocytic Syndrome Associated with Kikuchi’s Disease. *Journal of Korean Medical Science*, *18*(4), 592. <https://doi.org/10.3346/jkms.2003.18.4.592>
- Kucukardali, Y., Solmazgul, E., Kunter, E., Oncul, O., Yildirim, S., & Kaplan, M. (2007). Kikuchi–Fujimoto Disease: Analysis of 244 cases. *Clinical Rheumatology*, *26*(1), 50–54. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0230-5>
- Kwon, S.-Y., Kim, T.-K., Kim, Y.-S., Lee, K. Y., Lee, N. J., & Seol, H. Y. (2004). *CT Findings in Kikuchi Disease: Analysis of 96 Cases*. 4.
- Lee, E. J., Lee, H. S., Park, J. E., & Hwang, J. S. (2018). Association Kikuchi disease with Hashimoto thyroiditis: A case report and literature review. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, *23*(2), 99–102. <https://doi.org/10.6065/apem.2018.23.2.99>
- Lee, J. J. Y., & Schneider, R. (2018). Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatric Clinics of North America*, *65*(4), 691–709. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.04.005>
- Lee, K.-Y., Yeon, Y.-H., & Lee, B.-C. (2004). Kikuchi-Fujimoto Disease With Prolonged Fever in Children. *PEDIATRICS*, *114*(6), e752–e756. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0485>
- Lee, S., Yoo, J. H., & Lee, S. W. (2012). Kikuchi Disease: Differentiation from Tuberculous Lymphadenitis Based on Patterns of Nodal Necrosis on CT. *American Journal of Neuroradiology*, *33*(1), 135–140. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2724>
- Lelii, M., Senatore, L., Amodeo, I., Pinzani, R., Torretta, S., Fiori, S., Marchisio, P., & Bosis, S. (2018). Kikuchi-Fujimoto disease in children: Two case reports and a review of the literature. *Italian Journal of Pediatrics*, *44*(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0522-9>
- Mansoor, C. A., & Shemin, Z. (2019). Kikuchi-Fujimoto disease with multiple extra-nodal features—A clinical mimic. *Reumatismo*, *71*(2), 105–107. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2019.1130>
- Noursadeghi, M., Aqel, N., Gibson, P., & Pasvol, G. (2006). Successful treatment of

- severe Kikuchi's disease with intravenous immunoglobulin. *Rheumatology*, 45(2), 235–237. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei074>
- Perry, A. M., & Choi, S. M. (2018). Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 142(11), 1341–1346. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0219-RA>
- Poulose, V., Chiam, P., & Poh, W. T. (sem data). *Kikuchi's disease: A Singapore case series*. 4.
- Ravelli, A., Davì, S., Minoia, F., Martini, A., & Cron, R. Q. (2015). Macrophage Activation Syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 29(5), 927–941. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.010>
- Rodriguez-Takeuchi, S. Y., Renjifo, M. E., & Medina, F. J. (2019). Extrapulmonary Tuberculosis: Pathophysiology and Imaging Findings. *RadioGraphics*, 39(7), 2023–2037. <https://doi.org/10.1148/rg.2019190109>
- Ryoo, I., Suh, S., Lee, Y. H., Seo, H. S., & Seol, H. Y. (2015). Comparison of Ultrasonographic Findings of Biopsy-Proven Tuberculous Lymphadenitis and Kikuchi Disease. *Korean Journal of Radiology*, 16(4), 767. <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.4.767>
- Seo, J.-H., Lee, J. S., Lee, E.-J., Lee, J.-H., Kim, J. P., Woo, S. H., Ahn, S.-K., Kwon, O. J., Hwa, J. S., & Park, J. J. (2014). Comparison of clinical features and EBV expression in histiocytic necrotizing lymphadenitis of children and adults. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(5), 748–752. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.02.001>
- Sharma, V., Kumar, M., Rastogi, P., Kumar, R., Sharma, A., & Dhir, V. (2019). Kikuchi–Fujimoto disease with relapsing polychondritis. *Rheumatology*, 58(8), 1512–1512. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key449>
- Shim, E. J., Lee, K. M., Kim, E. J., Kim, H.-G., & Jang, J. H. (2017). CT pattern analysis of necrotizing and nonnecrotizing lymph nodes in Kikuchi disease. *PLOS ONE*, 12(7), e0181169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181169>
- Sierra, M. L. M., Vegas, E., Blanco-González, J. E., González, A., Martínez, P., & Calero, M. A. (1999). Kikuchi's Disease With Multisystemic Involvement and Adverse Reaction to Drugs. *Pediatrics*, 104(2), e24–e24. <https://doi.org/10.1542/peds.104.2.e24>

- Stasiuk, A., Teschke, S., Williams, G. J., & Seftel, M. D. (2011). Kikuchi-Fujimoto disease: Lymphadenopathy in sibs. *Canadian Medical Association Journal*, *183*(1), E58–E60. <https://doi.org/10.1503/cmaj.091347>
- Sun-wing Tong, T. R., Wai-hing Chan, O., & Lee, K. (2001a). Diagnosing Kikuchi Disease on Fine Needle Aspiration Biopsy. *Acta Cytologica*, *45*(6), 953–957. <https://doi.org/10.1159/000328370>
- Sun-wing Tong, T. R., Wai-hing Chan, O., & Lee, K. (2001b). Diagnosing Kikuchi Disease on Fine Needle Aspiration Biopsy. *Acta Cytologica*, *45*(6), 953–957. <https://doi.org/10.1159/000328370>
- Supari, D., & Ananthamurthy, A. (2014). Kikuchi–Fujimoto Disease: A Study of 24 Cases. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, *66*(1), 69–73. <https://doi.org/10.1007/s12070-013-0672-4>
- Tanaka, T., Ohmori, M., Yasunaga, S., Ohshima, K., Kikuchi, M., & Sasazuki, T. (1999). DNA typing of HLA class II genes (HLA-DR, -DQ and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi’s disease): DNA typing of histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Tissue Antigens*, *54*(3), 246–253. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0039.1999.540305.x>
- Tariq, H., Gaduputi, V., Rafiq, A., & Shenoy, R. (2014). The Enigmatic Kikuchi-Fujimoto Disease: A Case Report and Review. *Case Reports in Hematology*, *2014*, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2014/648136>
- Williams, E. E., Patel, N., Guo, H., Hurley, M. Y., & Abate, M. S. (2019). Kikuchi-Fujimoto disease diagnosed by correlating skin and lymph node biopsies. *JAAD Case Reports*, *5*(5), 416–418. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2019.03.009>
- Xu, S., Sun, W., & Liu, J. (2019). Kikuchi-Fujimoto disease: A case report and the evaluation of diagnostic procedures. *BMC Oral Health*, *19*(1), 223. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0920-4>
- Yen, H.-R., Lin, P.-Y., Chuang, W.-Y., Chang, M.-L., & Chiu, C.-H. (2004). Skin manifestations of Kikuchi-Fujimoto disease: Case report and review. *European Journal of Pediatrics*, *163*(4–5), 210–213. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1364-y>

7. ANEXOS

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO DURANTE O INTERNAMENTO

Estudo Analítico

<i>Exames</i>	D1	D2	D3	D4	D5	D7	D9
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	11,0	11,0	11,2	9,5	10,4	11,1	11,6
<i>Leucócitos (/ul)</i>	13 160	14 480	15 250	7 680	10 140	25 870	39 980
<i>Neutrófilos (%)</i>	84,1	84,5	82,8	75,2	81	81,8	80,2
<i>Plaquetas (/ul)</i>	311 000	294 000	303 000	248 000	353 000		891 000
<i>PCR (mg/dl)</i>	10,7		8,45	8,06	5,21		5,18
<i>VS (mm/h)</i>	51	50	30	28	54		53
<i>Ureia (mg/dl)</i>	32						
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	0,46						
<i>Sódio (mmol/l)</i>	135						
<i>Potássio (mmol/l)</i>	4,3						
<i>ALT/AST (U/l)</i>	10/44	12/48	13/44	13/38	39/25		34/33
<i>LDH (U/l)</i>	451		514	427			440
<i>CK (U/l)</i>	21						
<i>Ferritina (ng/ml)</i>	7 215	11 122	8 148	8 644	6 215	2 273	1 617
<i>Fibrinogénio (mg/dl)</i>	296		308	248	254	262	326
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	181	157	153	117	141	188	264

<i>Aldolase (U/l)</i>	15					
<i>Ácido Úrico (mg/dl)</i>	2,4					
<i>Proteínas Totais (g/l)</i>	6,6					
<i>Albumina (g/dl)</i>	3,4					4,1
<i>INR (seg)</i>		1,37				

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO NO SEGUIMENTO EM CONSULTA

Estudo Analítico

<i>Exames</i>	13/03	16/03	20/03	06/05
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	11,0	10,6	10,9	12,50
<i>Leucócitos (/ul)</i>	43 530	30 850	21 420	10 200
<i>Neutrófilos (%)</i>	92	83		65
<i>Plaquetas (/ul)</i>	854000	734000	491000	311000
<i>Ureia (mg/dl)</i>	50	43	36	
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	0,4	0,42	0,37	0,5
<i>Sódio (mmol/l)</i>	135	136		
<i>Potássio (mmol/l)</i>	4,7	3,9		
<i>ALT/AST (U/l)</i>	35/33	26/33		
<i>LDH (U/l)</i>	358	340		
<i>PCR (mg/dl)</i>	3,17	3,25	2,48	0,3
<i>Ferritina (ng/ml)</i>	1434	1200	946	65,9
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	187	289		
<i>VS (mm/h)</i>				15
<i>Ácido Úrico (mg/dl)</i>				2,6