

Uma visão da abordagem da neutropenia

Luís Ribeiro¹, Emília Costa¹, Esmeralda Cleto¹, José Barbot¹

RESUMO

A documentação de neutropenia numa criança pode ser feita em contextos muito variados, que vão desde o achado ocasional até à infecção de gravidade extrema. Por outro lado, os diagnósticos etiológicos são muito diversos, podendo ser de natureza congénita ou adquirida, aguda ou crónica e primária ou secundária. Esta diversidade dificulta a sua abordagem, que deve ser feita de uma forma o mais possível protocolada mas ao mesmo tempo versátil. No presente texto, os autores procuram estruturar um raciocínio diagnóstico contemplando estas duas vertentes. Na parte final são abordadas algumas patologias que incidindo em idade pediátrica podem cursar com neutropenias mais ou menos importantes.

Palavras-chave: neutropenia, adquirida, congénita, criança.

Nascer e Crescer 2011; 20(4): 255-261

DEFINIÇÃO

Contagem do número absoluto de neutrófilos no sangue periférico inferior a dois desvios padrão da média para a idade (Tabela 1).^(1,2)

A contagem normal de neutrófilos também varia de acordo com o grupo étnico, estimando-se que pelo menos 3 a 5% das crianças de ascendência africana têm valores que se situam entre 1000 a 1500/ μL .⁽³⁾

Relativamente ao tempo de evolução a neutropenia classifica-se como aguda (alguns dias) ou crónica (meses a anos). Em função do número de neutrófilos (> 1 ano de idade) considera-se ligeira (1000 - 1500/ μL), moderada (500 - 1000/ μL) e grave (< 500/ μL).⁽³⁾

PATOFISIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

O sistema fagocítico pode ser considerado como constituído por dois grupos de células principais: granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e fagócitos mononucleares (monócitos e macrófagos tecidulares). Estas células são produzidas na medula óssea por um processo que se designa por mielopoiese. A mielopoiese é um processo complexo, dinâmico e altamente regulado, que requer factores de crescimento hematopoiéticos específicos e um microambiente medular próprio.⁽⁴⁾

O neutrófilo é um dos produtos finais da mielopoiese. Este processo está programado para responder, de forma rápida e versátil, a qualquer stress infeccioso ou inflamatório no sentido

Tabela 1 – Contagem normal de leucócitos (adapt. Ref. 2)

Idade	Leucócitos*			Neutrófilos*			Linfócitos*			Monócitos*		Eosinófilos*	
	Média	(-2DP,+2DP)	%	Média	(-2DP,+2DP)	%	Média	(-2DP,+2DP)	%	Média	%	Média	%
Nascimento	18.1	9.0 – 30.0	61	11.0	6.0 – 26.0	61	5.5	2.0 – 11.0	31	1.1	6	0.4	2
12 horas	22.8	13.0 – 38.0	68	15.5	6.0 – 28.0	68	5.5	2.0 – 11.0	24	1.2	5	0.5	2
24 horas	18.9	9.4 – 34.0	61	11.5	5.0 – 21.0	61	5.8	2.0 – 11.5	31	1.1	6	0.5	2
1 semana	12.2	5.0 – 21.0	45	5.5	1.5 – 10.0	45	5.0	2.0 – 17.0	41	1.1	9	0.5	4
2 semanas	11.4	5.0 – 20.0	40	4.5	1.0 – 9.5	40	5.5	2.0 – 17.0	48	1.0	9	0.4	3
1 mês	10.8	5.0 – 19.5	35	3.8	1.0 – 8.5	35	6.0	2.5 – 16.5	56	0.7	7	0.3	3
6 meses	11.9	6.0 – 17.5	32	3.8	1.0 – 8.5	32	7.3	4.0 – 13.5	61	0.6	5	0.3	3
1 ano	11.4	6.0 – 17.5	31	3.5	1.5 – 8.5	31	7.0	4.0 – 10.5	61	0.6	5	0.3	3
2 anos	10.6	6.0 – 17.0	33	3.5	1.5 – 8.5	33	6.3	3.0 – 9.5	59	0.5	5	0.3	3
4 anos	9.1	5.5 – 15.5	42	3.8	1.5 – 8.5	42	4.5	2.0 – 8.0	50	0.5	5	0.3	3
6 anos	8.5	5.0 – 14.5	51	4.3	1.5 – 8.0	51	3.5	1.5 – 7.0	42	0.4	5	0.2	3
8 anos	8.3	4.5 – 13.5	53	4.4	1.5 – 8.0	53	3.3	1.5 – 6.8	39	0.4	4	0.2	2
10 anos	8.1	4.5 – 13.5	54	4.4	1.5 – 8.5	54	3.1	1.5 – 6.5	38	0.4	4	0.2	2
16 anos	7.8	4.5 – 13.0	57	4.4	1.8 – 8.0	57	2.8	1.2 – 5.2	35	0.4	5	0.2	3
21 anos	7.4	4.5 – 11.0	59	4.4	1.8 – 7.7	59	2.5	1.0 – 4.8	34	0.3	4	0.2	3

* valores apresentados em $10^9/\mu\text{L}$, intervalos de confiança de 95% ou percentagem

¹ U. Hematologia Pediátrica, CH Porto

de produzir grandes quantidades de neutrófilos. A homeostasia da resposta imune exige assim um balanço regulado entre a produção, maturação e apoptose de neutrófilos. Esta regulação é efectuada por citocinas, a mais importante das quais o factor estimulação de colónias granulocíticas (G-CSF).⁽⁵⁾

Os neutrófilos distribuem-se no organismo em três compartimentos: medular, vascular e tecidual (Figura 1). Os mecanismos que controlam a sua libertação da medula óssea são apenas parcialmente conhecidos. Os neutrófilos permanecem em circulação em média 6 horas, podendo migrar para diversos tecidos como o pulmão, a cavidade oral, o tracto gastrointestinal, o fígado e o baço. O seu tempo de semi-vida nos tecidos não é conhecido, mas acredita-se que seja curto. O tempo médio de maturação medular de um neutrófilo é de 10 dias. O leucograma de sangue periférico apenas evidencia o número de neutrófilos circulantes, o que corresponde a uma pequena fracção do número total de neutrófilos corporais.^(6,7)

A neutropenia pode ocorrer através de quatro mecanismos fisiopatológicos básicos: diminuição da produção, libertação anómala da medula óssea (mielopoiese ineficaz), aumento da marginalização (pseudoneutropenia) ou aumento da destruição periférica.⁽⁷⁾

O esclarecimento de cada um destes mecanismos requer estudos leucocinéticos e da mielopoiese apenas disponíveis em laboratórios de investigação. Por isso, uma classificação baseada no carácter congénito ou adquirido da situação com posteriores raciocínios de natureza fisiopatológica permite uma abordagem mais prática para o diagnóstico diferencial (Quadro I).^(4,6)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A principal morbidade da neutropenia é a susceptibilidade a infecções bacterianas. O risco de infecção varia de acordo com a etiologia, gravidade e duração da neutropenia, assim como da

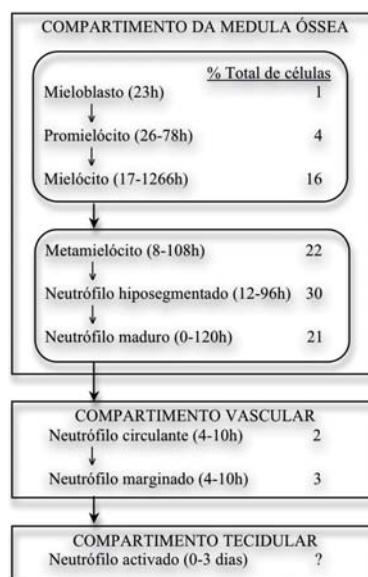


Figura 1 – Mielopoiese (adapt. Ref. 7)

existência de outros défices imunitários associados. A presença de monocitose poderá fornecer alguma protecção contra infecções piogénicas em doentes com neutropenia crónica grave. Contudo parece tratar-se apenas de uma protecção marginal dado que os monócitos, comparativamente com os neutrófilos, demoram mais tempo a ser recrutados para os locais inflamatórios e são menos eficientes na fagocitose de bactérias.^(4,8)

A flora bacteriana endógena é a principal responsável pelas infecções, sendo os agentes mais frequentes o *Staphylococcus aureus* e as bactérias gram negativas. As infecções fúngicas, víricas e parasitárias são uma complicação pouco comum da neu-

Quadro I – Classificação das neutropenias (adapt. Ref. 6)

Neutropenias congénitas	Neutropenias adquiridas
<p><i>Neutropenias congénitas isoladas</i></p> <p>Síndrome de Kostmann e neutropenia congénita grave</p> <p>Neutropenia cíclica</p> <p>Neutropenia benigna familiar</p> <p><i>Neutropenia no contexto de síndromes de insuficiência medular congénita (síndrome de Shwachman-Diamond, anemia de Fanconi, disqueratose congénita, etc.)</i></p> <p><i>Neutropenia congénita como parte de distúrbio multissistémico</i></p> <p>Síndrome de Barth</p> <p>Síndrome de Pearson</p> <p>Glicogenose tipo Ib</p> <p><i>Neutropenia congénita em associação com defeitos da imunidade adaptativa</i></p> <p>Imunodeficiência combinada grave (SCID) e disgenesia reticular</p> <p>Hipogamaglobulinemia ligada ao X</p> <p>Síndrome de Hiper-IgM</p> <p>Síndrome de WHIM e mielocataxe</p>	<p><i>Neutropenia como citopenia isolada ou dominante</i></p> <p>Infecções: vírus, bactérias, fungos, rickettsias e protozoários</p> <p>Fármacos</p> <p>Imune</p> <p> Neutropenia autoimune primária da infância</p> <p> Neutropenia autoimune secundária</p> <p>Nutrição: anorexia nervosa, défice de cobre</p> <p>Neutropenia crónica idiopática</p> <p>Neutropenia associada a activação de complemento</p> <p><i>Neutropenia como parte de pancitopenia</i></p> <p>Insuficiência medular adquirida (anemia aplásica, infiltração medular, etc.)</p> <p>Deficiência nutricional (défice de vitamina B12 e ácido fólico)</p> <p>Sequestração esplénica</p>

tropenia isolada, contrariamente ao que se verifica nas pancitopenias graves associadas à aplasia medular, como por exemplo as observadas após quimioterapia ou transplante de medula óssea, e na anemia aplásica.^(4,8)

Uma história clínica com referência às manifestações referidas no Quadro II é fortemente sugestiva do carácter crónico da situação. Os sinais locais clássicos de inflamação e infecção podem ser menos evidentes em doentes neutropénicos devido à escassez de neutrófilos na mediação da resposta inflamatória.^(4,8)

Quadro II – Antecedentes patológicos sugerindo o carácter crónico de uma neutropenia

Infecções da cavidade oral (estomatite, gengivite, periodontite)
Infecções cutâneas (celulite, abscessos cutâneos, furunculites, infecções perianais)
Otite média aguda, pneumonia
Sépsis

AValiação DO DOENTE COM NEUTROPENIA

A metodologia de investigação de uma criança com neutropenia nunca poderá passar pela exclusão, um a um, dos inúmeros diagnósticos diferenciais possíveis (Quadro I). Algum tipo de sequência de procedimentos terá de ser seguida tendo em conta factores de ordem clínica, analítica e epidemiológica assim como do grau de invasividade dos exames auxiliares.

Face à documentação de uma neutropenia numa criança existem algumas questões que se devem colocar. Primeiro, perceber se o processo é congénito ou adquirido, assim como agudo ou crónico. Segundo, se o contexto infeccioso em que muitas vezes é documentada a neutropenia é dela causa ou consequência. Terceiro, se se trata de um processo primariamente hematológico ou, em alternativa, a primeira manifestação de uma doença ainda oculta e não hematológica. Finalmente, se existem sinais de alarme que condicionem medidas assertivas tanto em termos de investigação etiológica como de intervenção terapêutica.

Para procurar resposta a estas questões é aconselhável o registo sistemático de elementos fornecidos pela história clínica, pelo exame objectivo, assim como pela análise de estudos analíticos remotos do doente e familiares próximos (Apêndice A).

Os factores determinantes da celeridade e extensão da avaliação laboratorial deverão ser a duração e gravidade da neutropenia, assim como a presença, ou ausência, de sinais de alarme (Quadro III).^(4,9,10)

O local da sua avaliação deverá ser determinado pelo estado clínico da criança e não necessariamente pelo número absoluto de neutrófilos que apresenta. Se a criança estiver clinicamente bem a avaliação inicial poderá ser efectuada em ambulatório.⁽⁹⁾ Na suspeita de infecção bacteriana deverá ser efectuada avaliação imediata e iniciada antibioterapia de largo espectro em regime de internamento.^(4,9)

Se o doente apresenta uma neutropenia isolada, está assintomático, sem qualquer achado relevante na história clínica e exame objectivo, e sem nenhum sinal de alarme deverá ser efectuada uma reavaliação clínica e analítica 3 ou 4 semanas depois.^(4,10) Entretanto, qualquer medicação susceptível que causar neutropenia deverá, se possível, ser descontinuada (Quadro IV).^(4,9) O receio de uma doença neoplásica, que frequentemente é manifestada pelos pais, e que de alguma forma pode constrianger o próprio médico, deve ser contrariado explicando-lhes que a normalidade do restante quadro hematológico assim como a ausência de sinais e sintomas de alarme, tais como trombocitopenia, anemia, hepatoesplenomegalia, dor óssea ou adenopatia significativa, tornam essa hipótese diagnóstica extremamente remota.⁽⁷⁾

Se a neutropenia persistir e a criança permanecer clinicamente assintomática poderá ser efectuada uma primeira avaliação laboratorial adicional.⁽³⁾ As prioridades deverão, tanto quanto possível, obedecer a uma lógica determinada por factores de ordem de frequência e invasividade. Deverá ser dada particular atenção à pesquisa de anticorpos anti-neutrófilo sobretudo se a idade for compatível com o grupo etário de maior incidência de neutropenia autoimune. Um resultado negativo não deve significar o abandono deste diagnóstico diferencial, e a presença em número significativo de neutrófilos hiposegmentados pode ser importante no sentido de nele continuar a insistir. Um conjunto de estudos adicionais, de carácter não invasivo, poderá ser solicitado na procura de diagnósticos alternativos de probabilidade mais ou menos remota (Quadro V).

O exame da medula óssea habitualmente não é necessário numa criança com neutropenia aguda isolada e que não apresente nenhum sinal de alarme.⁽⁷⁾ Contudo, mesmo que clinicamente a situação se continue a revelar benigna, a não resolução da neutropenia na ausência de um diagnóstico etiológico irá, em alguma altura, obrigar à avaliação da medula óssea (biópsia, aspirado e cariótipo de metáfases espontâneas). Esta avaliação poderá fornecer informação importante sobre alguns diagnósticos mais graves tais como um síndrome de insuficiência medular (celularidade), um processo de natureza clonal (percentagem de células blásticas, morfologia da mielopoiese e alterações no cariótipo) ou uma neutropenia congénita crónica (padrão de maturação da mielopoiese).

Uma atitude conservadora e de expectativa deixa de fazer sentido numa criança com neutropenia persistente com sinais de alarme ou com sinais/sintomas informativos em termos de diagnóstico etiológico. Nestes casos impõe-se desde início uma atitude mais interventiva e, eventualmente mais dirigida a diagnósticos etiológicos particulares, que deverá ser analisada caso a caso. Trata-se de uma fase da investigação obrigatoriamente versátil e de metodologia difícil de protocolar. Seguem-se alguns exemplos.⁽¹⁰⁾

Na presença de uma história clínica compatível com síndrome de má absorção deverá ser excluído o síndrome de Shwachman-Diamond através de estudos de função pancreática e posterior estudo molecular. Se existir um padrão infeccioso sugestivo de imunodeficiência deverá ser dada prioridade à rea-

lização de estudos da imunidade. Face a uma neutropenia que se revele intermitente, associada ou não a um padrão infeccioso cíclico, poderá justificar-se a realização de um hemoleucograma bissemanal durante 6 semanas para exclusão de neutropenia cíclica. Numa situação em que existe sugestão de carência nutricional ou de eritropoiese megaloblástica deve proceder-se ao doseamento de ácido fólico e vitamina B12.

ALGUNS SÍNDROMES NEUTROPÉNICOS ESPECÍFICOS

Na criança as neutropenias de carácter adquirido e transitório são as mais frequentes. Na sua etiologia estão factores extrínsecos à medula que deverão ser identificados. Relativamente às neutropenias de carácter hereditário, elas podem ser ligeiras e sem nenhum tipo de morbidade (neutropenia benigna familiar) ou em alternativa de gravidade severa condicionando uma alta morbidade e mortalidade (síndrome de Kostmann e neutropenia congénita grave).

Neutropenia infecciosa

Frequentemente, a neutropenia é encontrada no decurso da avaliação de uma infecção aguda, sendo na maioria dos casos secundária à própria infecção e não causa da mesma.⁽⁷⁾ As infecções víricas são na idade pediátrica a principal causa de neutropenia aguda.^(3,10) Ela ocorre habitualmente nas primeiras 24-48 horas de doença e pode persistir entre três a oito dias, correspondendo ao período de virémia.⁽¹⁰⁾ Dos agentes etiológicos salientam-se os vírus sincicial respiratório, influenza, Epstein-Barr, hepatite, roséola, varicela zoster, rubéola e sarampo. Infecções causadas por bactérias, fungos, protozoários e rickettsias podem estar também associadas a neutropenia.⁽¹⁰⁾

Neutropenia induzida por fármacos

Os fármacos são uma causa rara de neutropenia em idade pediátrica quando comparada com a população adulta. Embora a lista seja extensa e nem sempre fácil estabelecer uma relação causa-efeito, devem ser sempre pesquisados na anamnese do doente (Quadro IV). Os mais frequentemente associados a neutropenia são os antibióticos (beta-lactâmicos e cotrimoxazol), anti-tiroideos, anti-plaquetários, anti-inflamatórios não-esteroides, neurolépticos e anti-epilépticos.^(6,11)

Neutropenia autoimune

A neutropenia autoimune primária é uma causa comum de neutropenia grave e persistente na criança, com uma incidência anual de 1:100000.⁽¹²⁾ A apresentação típica ocorre entre os cinco e 15 meses de idade, com uma contagem média de neutrófilos entre 150-250/ μ L e monocitose num terço dos doentes.^(13,14) Caracteristicamente a neutropenia é detectada em contexto de um episódio infeccioso autolimitado, e em 95% das crianças regride de forma espontânea em 7 a 24 meses.⁽¹⁰⁾ As crianças afectadas revelam uma susceptibilidade infecciosa que não é diferente da de outra criança da mesma idade, uma vez que a capacidade de incrementar e mobilizar neutrófilos está preservada.^(3,4) Como tal, o risco infeccioso não é proporcional à gravidade da neutropenia.^(3,4) É por isso que face a uma neutropenia grave a documentação

do seu carácter autoimune tem um forte impacto uma vez que permite legitimar atitudes liberais que vão preservar a qualidade de vida da criança e da família. Esta importância colide, no entanto, com a dificuldade de dispor de um teste diagnóstico que seja sensível, específico e de execução fácil. A literatura internacional recomenda a pesquisa de anticorpos anti-neutrófilo através da execução simultânea de duas técnicas, aglutinação e imunofluorescência, disponibilizadas por um número restrito de laboratórios.⁽¹³⁾ A sensibilidade de cada um destes testes é referida como não completa. Mesmo quando realizados em simultâneo é aconselhável, em caso de negatividade a sua repetição em tempos diferentes.⁽¹³⁾ De referir ainda a possibilidade da ligação não imunologicamente mediada de complexos antigénio-anticorpo à membrana do neutrófilo que poderá levar a um resultado falsamente positivo.^(13,14) A presença de uma percentagem significativa de neutrófilos hiposegmentados no sangue periférico, ao apontar no sentido de uma libertação medular precoce, pode sugerir o diagnóstico. As neutropenias autoimunes secundárias, apesar de minoritárias, existem em idade pediátrica, pelo que patologia do foro autoimune, linfoproliferativo ou de défice imunitário devem ser ponderadas nas situações menos típicas, em termos etários e assim como de evolução.⁽¹⁴⁾

Neutropenia crónica idiopática

De referir que, embora seja uma entidade de contornos mal definidos, a neutropenia crónica idiopática apresenta uma prevalência estimada de 1.67%, o que a coloca entre os diagnósticos mais frequentes no âmbito de situações de neutropenia.⁽¹⁵⁾ Caracteriza-se pela presença de uma neutropenia crónica ligeira, detectada frequentemente de forma ocasional, aparentemente de carácter adquirido e que cursa sem morbidade significativa.⁽¹⁵⁾ Tal como acontece com outras alterações hematológicas ligeiras provoca dúvidas e constrangimentos quer do ponto de vista de diagnóstico quer de seguimento. Isto porque acaba por ser um diagnóstico de exclusão, em que os diagnósticos a excluir são potencialmente graves e exigem um estudo analítico extenso. Por outro lado, existe alguma sobreposição diagnóstica com a neutropenia autoimune primária e a neutropenia benigna familiar.⁽³⁾ O facto de se poder acompanhar de anemia ligeira (14% dos casos) e/ou trombocitopenia ligeira (10% dos casos) só vem a complicar esta questão.⁽¹⁵⁾

Neutropenia benigna familiar

A neutropenia benigna familiar caracteriza-se pela presença de neutropenia ligeira sem susceptibilidade aumentada a infecções, sendo na maioria dos casos de transmissão autossómica dominante. A documentação de neutropenia num dos progenitores esclarece a situação e legitima a alta clínica.⁽⁴⁾

Síndrome de Kostmann e neutropenia congénita grave

Estes diagnósticos constituem o principal temor face à documentação de uma neutropenia grave num lactente, sobretudo na presença de manifestações clínicas sugestivas de neutropenia crónica (Quadro II). Trata-se de situações com padrões de hereditariedade diversos, algumas delas esclarecidas do ponto

Quadro III – Sinais de alarme na avaliação da criança com neutropenia

Sintomas sugestivos de neutropenia crónica
Má evolução estatura-ponderal
Anemia
Trombocitopenia
Esplenomegalia
Linfadenopatia moderada
Dor óssea ou tumefacção articular
Dismorfias
Padrão infeccioso cíclico
Padrão infeccioso sugestivo de imunodeficiência

Quadro IV – Fármacos associados a agranulocitose (adapt. Ref. 11)

Analgésicos e anti-inflamatórios não-esteroides: ácido acetilsalicílico, aminofenazona, benoxapofeno, diclofenac, diflonisal, dipirona, fenoprofeno, indometacina, ibuprofeno, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tenoxicam, tolmetina

Anti-psicóticos, hipnosedativos e antidepressivos: amoxapina, clorodiazepóxido, clozapina, diazepam, haloperidol, imipramina, indalpina, meprobamato, mianserina, fenotiazidas, respiridona, tiaprida

Anti-epilépticos: carbamazepina, etossuximida, fenitoína, trimetadiona, valproato de sódio

Anti-tiroideus: carbimazol, metimazol, perclorato de potássio, tiocianato de potássio, propiltiouracilo

Cardiovasculares: ácido acetilsalicílico, aprindina, captopril, flurbiprofeno, furosemida, hidralazina, lisinopril, metildopa, nifedipina, fenindiona, procainamida, propafenona, propranolol, quinidina, espirolactona, diuréticos tiazídicos, ticlopidina

Anti-infecciosos: aciclovir, cefalosporinas, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacina, clindamicina, cotrimoxazol, dapsona, etambutol, flucitosina, gentamicina, hidroxicloquina, isoniazida, levamisole, lincomicina, mebendazole, mepacrina, metronidazole, nitrofurantoina, novobiocina, penicilinas, pirimetamina, quinina, rifampicina, sulfametoxazol, estreptomina, terbinafina, tetraciclina, tiacetazona, tinidazole, vancomicina, zidovudina

Outros: acetazolamida, alopurinol, aminoglutetimida, compostos de arsénico, bezafibrato, bronfeniramina, clorfeniramina, cimetidina, colchicina, diferiprona, famotidina, flutamida, sais de ouro, metapirileno, metazolamida, metoclopramida, levodopa, glibenclamida, diuréticos mercuriais, penicilamina, ranitidina, sulfonamidas (maioria), tamoxifeno, tenalidina, ácido retinoico, tripelenamina

Quadro V – Testes indicados na investigação inicial da criança com neutropenia

Hemoleucograma com reticulócitos
Morfologia leucocitária com contagem do número de neutrófilos hiposegmentados
Pesquisa de anticorpos anti-neutrófilo
Serologias víricas
Anticorpos anti-nucleares
Prova de coombs directa
Doseamento de imunoglobulinas (Ig A, G e M)
Doseamento de HbF

de vista fisiopatológico tanto a nível dos genes mutados como da fisiologia das proteínas que segregam. O síndrome de Kostmann segue um padrão de transmissão autossómico recessivo sendo causado por uma mutação no gene HAX1. Outros síndromes de neutropenia congénita grave podem ser transmitidos de forma autossómica dominante ou resultar de mutações esporádicas, em que em cerca de 60% dos casos existe uma associação a mutações do gene ELA2. Estes síndromes caracterizam-se por contagens de neutrófilos persistentemente abaixo de 200/ μ L associada a infecções recorrentes e graves durante os primeiros meses de vida. A alta morbidade infecciosa e mortalidade que precocemente vitimavam crianças com esta patologia foram de alguma forma atenuadas pelo aparecimento de terapêuticas com factores estimulantes da granulopoiese (G-CSF). Em contrapartida começou-se a verificar que muitas destas crianças vinham a desenvolver mais tarde patologia maligna, nomeadamente mielodisplasias e leucemias mieloblásticas. Este facto instalou uma controvérsia ainda não completamente esclarecida sobre se este risco acrescido de malignidade resulta desta terapêutica administrada de forma crónica ou, em alternativa, da história natural da doença uma vez minorado o risco infeccioso.⁽¹⁶⁾

Neutropenia cíclica

Esta entidade clínica caracterizada por neutropenia grave, de carácter cíclico, com uma periodicidade de 21 ± 3 dias e que pode ser acompanhada de manifestações infecciosas importantes.⁽³⁾ A maioria da literatura recomenda numa fase relativamente precoce da investigação de uma neutropenia persistente ou flutuante a realização de leucogramas seriados de modo bissemanal durante seis semanas.^(3,4,6,10) Esta recomendação colide, de alguma maneira, com o grau de invasividade que lhe é inerente assim como da baixa prevalência da doença (1:1000000).^(3,10) De referir que se trata de uma doença de hereditariedade autossómica dominante ou esporádica, cujo gene já foi identificado, pelo que existe a possibilidade do diagnóstico ser feito a nível genético.⁽¹⁶⁾ Por outro lado, nos casos familiares a investigação pode ser feita através do estudo dos progenitores.

CONCLUSÃO

Em resumo diríamos que a neutropenia em idade pediátrica é uma situação relativamente frequente, de etiologias múltiplas, e cuja morbidade nem sempre se correlaciona com a sua gravidade em termos numéricos. Estes factores condicionam que a sua abordagem, tanto em termos diagnósticos como em termos de intervenção profiláctica e terapêutica, nem sempre sejam fáceis de decidir. Se existem situações em que se torna óbvia a necessidade de atitudes interventivas e urgentes, em muitas outras se torna legítima uma atitude de expectativa que dê prioridade à qualidade de vida da criança e da família. Nestas últimas situações uma pedagogia bem sucedida junto dos pais, no sentido de lhes fazer entender as questões em aberto e ao mesmo tempo que os tranquilize, pode ser decisiva no sentido de otimizar os cuidados prestados a essa criança.

Apêndice A – Elementos chave da história clínica e exame objectivo da criança com neutropenia

Antecedentes Familiares (pai, mãe e irmãos)

Neutropenia?

Não Sim (quem? _____; Leucócitos _____x10³/μL; Neutrófilos _____x10³/μL)

Infecções recorrentes?

Não Sim (quem? _____)

Doença autoimune?

Não Sim (quem? _____; qual? _____)

História de morte inexplicável de irmão?

Não Sim

Antecedentes Pessoais

Raça negra?

Não Sim

Alguma doença subjacente que possa justificar a neutropenia? (ver quadro I)

Não Sim (qual? _____)

Algum fármaco poderá justificar a neutropenia? (ver quadro IV)

Não Sim (qual? _____)

Hemogramas anteriores? Não Sim

Evidência de neutropenia: Esporádica Crónica

Evidência de alterações morfológicas do esfregaço de sangue periférico? (qual? _____)

Evidência de anemia

Evidência de trombocitopenia

História da doença actual

Neutropenia encontrada em contexto de:

Infecção activa Infecção recente (tempo de evolução ____)

Achado ocasional Investigação de morbilidade infecciosa

Existem sintomas sugestivos de neutropenia crónica? (ver quadro II)

Não Sim (quais? _____)

As infecções apresentam algum padrão cíclico?

Não Sim

Apresenta alguma dos seguintes padrões infecciosos sugestivo de imunodeficiência? Não Sim (qual?)

1 ou + infecções bacterianas sistémicas (sépsis, meningite)

2 ou + infecções bacterianas documentadas ou respiratórias graves no período de 1 ano (celulite, otite média aguda supurada, pneumonia, linfadenite)

Infecções graves em locais pouco habituais (abscesso hepático, cerebral)

Infecções por agentes pouco habituais (*Aspergillus*, *Serratia marcescens*, *Nocardia*, *Burkholderia cepacia*)

Infecções por agentes comuns mas com gravidade pouco habitual

Apresenta dor óssea ou articular?

Não Sim

Existe evidência de esteatorreia?

Não Sim

Exame objectivo

Má evolução ponderal?

Não Sim

Baixa estatura?

Não Sim

Dismorfias?

Não Sim (quais? _____)

Albinismo?

Não Sim

Distrofia ungueal, leucoplasia mucosa ou alteração da pigmentação cutânea?

Não Sim

Sinais de infecção mucocutânea?

Não Sim

Adenopatias?

Não Sim

Hepatomegalia?

Não Sim

Esplenomegalia?

Não Sim

AN APPROACH TO NEUTROPENIA: A POINT OF VIEW

ABSTRACT

Neutropenia in a child can be diagnosed in quite varied contexts, ranging from the occasional finding to the extreme serious infection. Additionally etiology may be congenital or acquired, acute or chronic and primary or secondary. This diversity raises difficulties in the strategy of management, that should be protocol but also flexible. In this paper, the authors aim to structure a diagnostic approach considering these two aspects. The final section addresses some pathologies that may cause neutropenia in the pediatric population with more or less severity.

Keywords: neutropenia, acquired, congenital, child.

Nascer e Crescer 2011; 20(4): 255-261

BIBLIOGRAFIA

1. Boxer LA. Leucopenia. In: Kliegman RM, Berhman RF, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p.909-15.
2. Dallman PR. Blood and blood-forming tissues. In: Rudolph AM, editors. Rudolph's pediatrics. 16th ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1977. p.1178.
3. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev* 2008; 29:12-24.
4. Dinauer MC. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.923-1010.
5. Berliner N. Lessons from congenital neutropenia: 50 years of progress in understanding myelopoiesis. *Blood* 2008; 111:5427-32.
6. Laurence A, Chowdary P, Ancliff P. Disorders of granulopoiesis and granulocyte function. In Arceci RJ, Han IM, Owen PS, editors. *Pediatric Hematology*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p.305-39.
7. Kyono W, Coates TD. A practical approach to neutrophil disorders. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49:929-71.
8. Stevens RF. Disorders of granulopoiesis and granulocyte function. In Lileyman JS, Hann IM, Blanchette VS, editors. *Pediatric Hematology*. 2nd ed. London: Harcourt Brace and Company; 1999. p.331-53.
9. James RM, Kinsey SE. The investigation and management of chronic neutropenia in children. *Arch Dis Child* 2006; 91:852-8.
10. Boxer LA. Neutrophil abnormalities. *Pediatr Rev* 2003; 24:52-62.
11. Andrès E, Zimmer J, Affenberger S, Federici L, Alt M, Maloïsel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Update of an old disorder. *Eur J Intern Med* 2006; 529-35.
12. Lyall EGH, Lucas GF, Eden OB. Autoimmune neutropenia of infancy. *J Clin Pathol* 1992; 45:431-4.
13. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998; 91:181-6.
14. Resing-Ehl A, Ehl S. Autoimmune neutropenia. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association* 2008; 2:248-54.
15. Papadaki HA. Chronic idiopathic neutropenia: clinical and pathophysiological aspects. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association* 2008; 2:255-61.
16. Boxer LA, Newburger PE. A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49:609-14.

CORRESPONDÊNCIA

Luís Ribeiro
luismartinsribeiro@gmail.com