

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de
Pediatria no contexto do 17º Congresso
Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal,
tal como submetido pelo autor

© 2016 pelo autor



NEUTROPENIA

PARA ALÉM DAS DOENÇAS MALIGNAS

Raquel Maia

Unidade de Hematologia Pediátrica

Hospital Dona Estefânia, CHLC-EPE



4 de Novembro de 2016

NEUTROPENIA ...

Definição e Conceitos gerais

- **↓ do nº absoluto de neutrófilos circulantes** (idade e etnia)
 - Tabelas (idade), mas em resumo...
 - **Caucasianos:** $<1.5 \times 10^9/L$ ($1.500/\mu L$)
 - ≤ 12 meses: $<1.0 \times 10^9/L$ ($1.000/\mu L$)
 - Recém-nascido (++ 1ª semana): contagens mais elevadas;
> variabilidade ($24h < 5.000/\mu L$; 1ª semana $<1.500/\mu L$)
 - **Africanos:** podem ter contagens $< 1.500/\mu L$ (sobreposição com “neutropenia ligeira/moderada”); frequência? 3 até 30% ...; tb descrito noutras comunidades (ex: médio oriente).

NEUTROPENIA ...

Definição e Conceitos gerais

- **Gravidade** (caucasianos > 12 meses):
 - Ligeira: $1.0 - 1.5 \times 10^9/L$
 - Moderada: $0.5 - 1.0 \times 10^9/L$
 - Grave: $< 0.5 \times 10^9/L$
- **Duração:**
 - Transitória (“aguda”)
 - Crónica (>3 meses)

NEUTROPENIA ...

Definição e Conceitos gerais

- ✓ **Criança c/ neutropenia – Principais “preocupações”**
 - Este doente tem um risco aumentado de infecção devido à neutropenia?
 - A presença de neutropenia indica uma doença subjacente grave?

NEUTROPENIA ...

Definição e Conceitos gerais

✓ Risco de infecção

- Mecanismo fisiopatológico
- Conceito de reserva medular
- Factores de risco infecção (independentes da neutropenia)

NEUTROPENIA ...

Definição e Conceitos gerais

✓ Risco de infecção...

- A susceptibilidade à infecção varia de acordo com a etiologia (para o mesmo “grau” de neutropenia)
- Estratificação em ligeira/moderada/grave (prediz o risco de infecções ++ para doenças que afectam a produção medular)
- Integridade do restante sistema imunitário
- A maior parte da informação sobre o risco de infecção e neutropenia, refere-se a doentes sob QT ou terapêutica im

Não se pode transpor directamente para todas as situações de neutropenia...

NEUTROPENIA ...

Causas

ADQUIRIDAS

Pós-infecciosas

Induzida por fármacos

Imune: Alo-imune ou Autoimune: Primária ou Secundária – doença autoimune sistêmica/ imunodeficiência primária

Sequestro reticulo-endotelial (Hiperesplenismo)

Infiltração medular

Mielodisplasia

Aplasia medular

Défice vitamina B12/ácido fólico

Esplenomegália

±Macrocitose

++ citopénias
combinadas

CONGÉNITAS

± manifestações extra-hematopoiéticas

NEUTROPENIA ...

Causas, Incidência/Prevalência

- **Incidência? / Prevalência?**
 - Formas agudas e transitórias provavelmente frequentes na idade pediátrica...
 - As formas crónicas são consideradas doenças raras
 - Adquirida autoimune 1/100.000?
 - Congénita 1/1.000.000? (6.2/1.000.000 – Registo Francês IDP)

Provavelmente subestimada...

NEUTROPENIA ...

Causas

Eur J Pediatr (2015) 174:801–807
DOI 10.1007/s00431-014-2465-5

ORIGINAL ARTICLE

Neutropenia in childhood: a 5-year experience at a tertiary center

- Internados ou referenciados à Consulta; 2007-2012
(excluídos: QT, neoplasia hematológica ou pancitopénia)
- **71 crianças; diagnóstico final:**
 - 28% pós infecciosa
 - 27% idiopática crónica
 - 21% autoimune
 - 13% “étnica”
 - 7% congénita

NEUTROPENIA ...

Causas

- **PÓS INFECCIOSA**

- Forma mais comum de neutropenia isolada adquirida (pediatria)
- Redistribuição, destruição acelerada (< nº alteração da produção)
- ++ viral
 - VSR, influenza, varicela, EBV (variável, nos diferentes estudos...)
 - Menos freq. bactérias, parasitas, fungos
- ++ curta duração (transitória)
 - D1-2 de doença, persiste 3 a 8 dias (período de virémia)
- Raramente associada a sobreinfecção bacteriana

NEUTROPENIA ...

Causas

Infectious Etiologies of Transient Neutropenia in Previously Healthy Children

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 31, Number 6, June 2012

- Estudo prospectivo (2 anos); crianças previamente saudáveis (1M – 12A)
- 1º ep de neutropenia isolada (++ moderada/grave); internamento
- Objectivo: identificar as causas infecciosas
- 55 crianças ➔ 55% com agente etiológico identificado
 - Herpes 6 (30%); Enterovirus (23%)
 - Influenza (13%); Parvovirus (10%); EBV (10%)
 - 0 inf bact, excepto 2 ITU E. coli (+ enterov / herpes 6); 0 bacteremia
- ⊙ neutropenia às 8 semanas (aprox 70% resolvido na 2ª semana)

Transient neutropenia in children with febrile illness and associated infectious agents: 2 years' follow-up

- Estudo prospectivo (4 anos); crianças previamente saudáveis (1M – 12A)
- Neutropenia + Febre; internamento
- Objectivo: identificar as causas infecciosas de neutropenia adquirida e evolução
- **84.5% (136/161) neutropénia transitória → 68% com agente etiológico identificado**
 - 47% viral (++ influenza, parvovirus, CMV) – vários com trombocitopénia associada
 - 14,7% bacteriana (bacteremia, ITU, GEA)
 - 6,6% parasitária (leishmania) – citopénias combinadas

NEUTROPENIA ...

Causas

- **INDUZIDA POR FÁRMACOS** ($\neq$ DA ASSOCIADA A QT)
 - ++ adultos (10% na idade pediátrica)
 - Mecanismo nem sempre esclarecido
 - Potencialmente grave
 - Atenção fármacos “comuns”! (AINE, AB, etc.)
 - Terapêutica ++ evicção de fármaco
 - Se persiste neutropenia + complicações associadas – considerar GCS-F

NEUTROPENIA ...

Causas - Imune

- ALOIMUNE NEONATAL

- Alo-anticorpos maternos (IgG) dirigidos contra um antígeno dos neutrófilos do RN/lactente (0,2% das gestações)
- Neutropenia geralmente grave (resolve $\pm$ 7 semanas)
- Manifestações: queda tardia do cordão, infecções cutâneas, febre, pneumonia (++ nas duas primeiras semanas de vida)
 - Agentes ++ habituais no período neonatal
- ++ Terapêutica de suporte / AB (G-CSF infecções graves)

NEUTROPENIA ...

Causas

- **AUTOIMUNE PRIMÁRIA** (NEUTROPENIA CRÓNICA BENIGNA DA INFÂNCIA)
 - Auto-anticorpos específicos contra neutrófilos
 - Incidência? (causa mais freq de neutropenia crónica em crianças < 3-4 anos)
 - Curso ++ benigno e autolimitado
 - Diagnóstico (++) : 5 – 15 meses de vida (mtas vezes incidental); F = M
 - Resolução dentro de 7 – 30 meses

NEUTROPENIA ...

Causas

- **AUTOIMUNE PRIMÁRIA** (NEUTROPENIA CRÓNICA BENIGNA DA INFÂNCIA)
 - (++) Não associada a infecções **graves** recorrentes (mesmo com neutropenia **grave**)

Mas...

- Estilo de vida normal...
- Não necessita da terapêutica específica
 - Raramente necessária terapêutica com G-CSF ($\pm$ cirurgia)

NEUTROPENIA ...

Causas

- **AUTOIMUNE PRIMÁRIA** (NEUTROPENIA CRÓNICA BENIGNA DA INFÂNCIA)
 - Pesquisa de **anticorpos anti-neutrófilo** (+ hist clínica) estabelece diagnóstico:
 - Atenção: falsos negativos (falsos positivos)
 - Pode evitar:
 - Mielograma (medula normo/hiper celular; $\pm$ “STOP” maturativo tardio)
 - Terapêutica desnecessária
 - **Em suma...**

NEUTROPENIA ...

Causas

- **AUTOIMUNE SECUNDÁRIA**
 - Doença autoimune sistémica/ Imunodeficiência /Neoplasia
 - Lupus eritematoso sistémico / Síndrome de Sjögren
 - Síndrome de Hiper IgM
 - Imunodeficiência comum variável
 - ALPS (síndrome linfoproliferativo autoimune)
 - Linfoma / leucemia
 - ...

NEUTROPENIA ...

Causas

- IDIOPÁTICA CRÓNICA

- Diagnóstico de exclusão (⊖ etiologia identificada)
- Crianças mais velhas ou adultos (pode não ter remissão espontânea)
- ++ Não associada a infecções graves ou recorrentes
- Fisiopatologia? Factores imunológicos?
 - Identificação posterior da presença de anticorpos anti-neutrófilo
 - Grupo de doentes com hipoplasia mieloide – inibição imuno-mediada da mielopoiese?

NEUTROPENIA ...

Causas

- CONGÊNITAS – ASPECTOS GERAIS

- Raras (mto), mas potencialmente fatais
- ++ alterações da diferenciação mielocítica
- Risco elevado de infecção graves ($\pm$ associação com outros defeitos da imunidade)
- Grupo heterogêneo / ausência de consenso na classificação
 - Estudo genético ++ impt na distinção (cada vez mais genes conhecidos)
 - Prático: c/ ou s/ alt extra-hematológicas
 - Ex: “Neutropenia congénita grave”
 - < 500/uL; infecções recorrentes e precoces (1º ano de vida); risco de leucemia / mielodisplasia
 - $\neq$ genes / hereditariedade
 - s/ ou c/ alt extra-hematológicas

NEUTROPENIA ...

Causas

- **CONGÊNITA – SEM MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEMATOP.**

Neutropénia congénita grave		ELANE (AD)
Neutropenia congénita grave com mut no receptor do G-CSF	Resistência à terapêutica com G-CSF	CSFR3
Neutropénia cíclica	Oscilação periódica e regular no nº de neut 21 dias (± 4) Fase neutropenica: aftas, estomatite, inf cutâneas c/ adenite; risco de infecções graves	ELANE (AD)

NEUTROPENIA ...

Causas

- **CONGÉNITA – SEM MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEMATOPOÉTICAS E C/ DEFEITO DA IMUNIDADE INTATA/ADAPTATIVA**

Neutropénia congénita grave	Linfopénia	GFI1 (AD)
Neutropenia/Mielodisplasia associada ao X	Monocitopénia	WAS (lig X)
Síndrome WHIM	Linfopénia, trombocitopénia Verrugas Hipogamaglobulinénia Mielocatexis	CXCR4 (AD)

NEUTROPENIA ...

Causas

- **CONGÊNITA – COM MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEMATOP.**

Síndrome de Kostman	Défice cognitivo/Alt. neurológicas	HAX1 (AR)
S. Shwachman-Diamond	Neutrop variável ($\pm$ outras citopénias; evolução para falência); insuficiência pancreática exócrina; disostose metafisária	SDBS (AR)
Neutropénia c/malformação cardíaca e urogenital	Malformações cardíacas/urogenitais Ectasias venosas subcutâneas	G6PC3 (AR)
Síndrome de Barth	Cardiomiopatia Acidose	TAZ (lig X)

NEUTROPENIA ...

Causas

- **CONGÊNITA – COM MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEMATOP.**

Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2	Albinismo oculo-cutâneo parcial	AP3B1 (AR)
Neutropénia com mutação de AP14	Albinismo parcial	AP14 (AR)
Glicogenose tipo 1b	Hepato/esplenomegália Hipoglicémia Acidose	G6PT1(AR)
Síndrome de Cohen	Atraso do desenvolvimento psicomotor Dismorfia facial; Microcefalia Retinopatia progressiva Hiperlaxidão	VPS138 (AR)

NEUTROPENIA ...

Abordagem Diagnóstica

- **ORIENTAÇÕES**

Pediatr Blood Cancer 2011;57:10–17

REVIEW

Congenital and Acquired Neutropenia Consensus Guidelines on Diagnosis From the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)

- **Instrumento de suporte para Pediatras**
- Revisão da Literatura
- Grupo de “peritos”

NEUTROPENIA ...

Abordagem Diagnóstica

- **HISTÓRIA CLÍNICA – ANTECEDENTES FAMILIARES**
 - Ascendência/Etnia
 - Neutropenia / Infecções graves / Mortes precoces / Auto-imunidade
 - Consanguinidade

NEUTROPENIA ...

Abordagem Diagnóstica

- HISTÓRIA CLÍNICA – ANTECEDENTES PESSOAIS
 - Infecções prévias
 - Idade de início
 - Número/Frequência (ciclos?), tipo/localização
 - Terapêutica instituída – tipo, duração e resposta
 - Gengivite/Periodontite/ Aftas
 - Diarreia/estatorreia
 - Manifestações sugestivas de doença autoimune sistêmica
 - Fármacos (produtos erva, ...)
 - Hemogramas prévios (contagens prévias N?)

NEUTROPENIA ...

Abordagem Diagnóstica

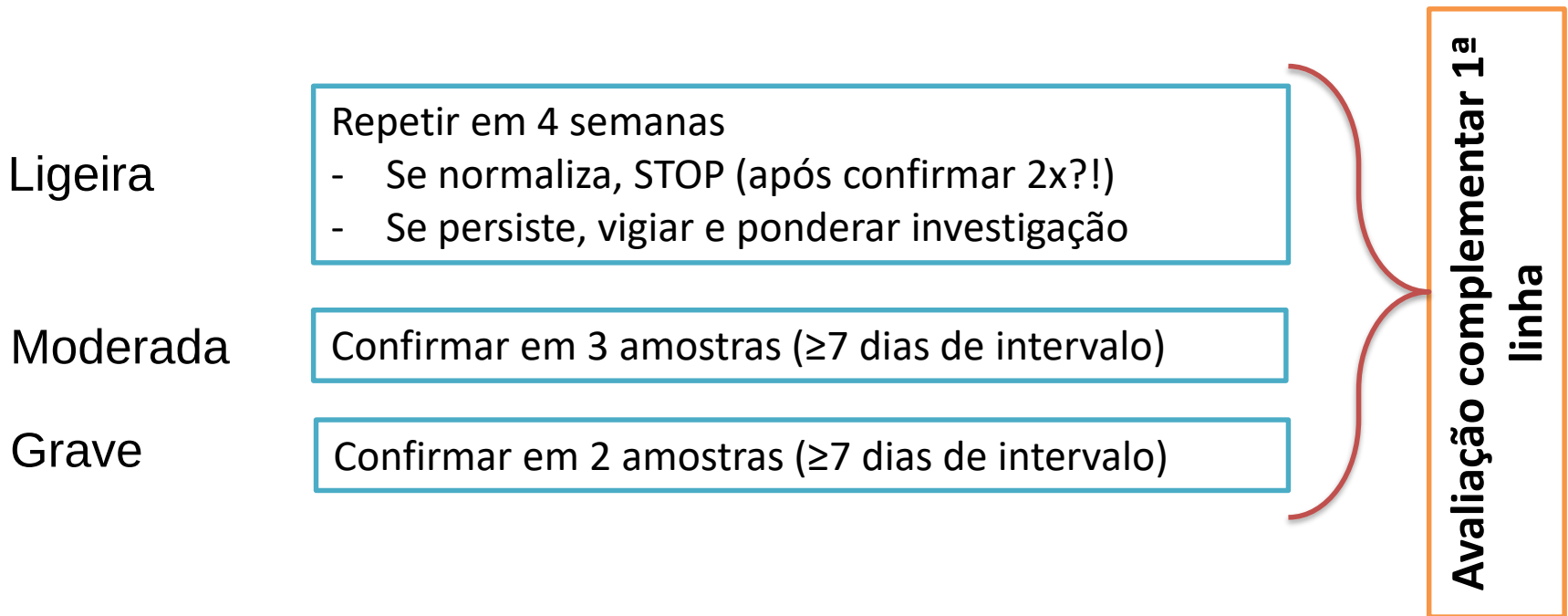
- EXAME OBJECTIVO

- DEP / DPM
- Alterações fenotípicas
- Sinais de infecção (Gengivite/Periodontite; infecção muco-cutânea)
- Adenomegalias / Organomegalias
- ...

NEUTROPENIA ...

Abordagem Diagnóstica

➔ **Confirmação c/ morfologia SP** (⊖ outras citopénias/macrocitose)



Atenção!

- Hist. de fármaco associado + resolução c/ evicção (assumir diagnóstico)
- Etnia + hist e EO “benignos” (+ neutrop pais) – **variante normal** (neutrop. não grave)
- **Infecção grave / hist ou alt EO sugerem etiol – acelerar/dirigir investigação**

NEUTROPENIA ...

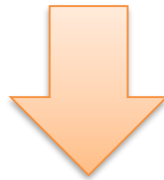
Abordagem Diagnóstica

- EXAMES DE COMPLEMENTARES – “1ª LINHA” (?!) (++) CASO A CASO)
 - Investigação para infecção (viral – serol/PCR; bact)
 - Proteína C reactiva
 - Anticorpos anti-neutrófilo (por citometria de fluxo; ++ indirecto) - até 4 testes em 4-6 meses
 - Função renal e marcadores de lesão hepática
 - Ionograma
 - Gasimetria
 - Doseamento de Imunoglobulinas
 - TAD/TAI
 - ANA

NEUTROPENIA ...

Abordagem Diagnóstica

HC, EO, $\pm$ EXAMES DE “1ª LINHA”



INVESTIGAÇÃO DIRIGIDA / REFERENCIAÇÃO

NEUTROPENIA ...

Abordagem Diagnóstica

✓ EO, HC, $\pm$ EXAMES DE “1ª LINHA”

✓ Infecção recente documentada  avaliação seriada  N (até aprox 6 S) **PÓS-INFECCIOSA**

✓ Pesq. Ac's POSITIVA  **IMUNE**

✓ Suspeita neutropenia cíclica  Estudo gen. ELANE

NEUTROPENIA ...

Abordagem Diagnóstica

✓ EC, EO, $\pm$ EXAMES DE “1ª LINHA” SUGEREM:

✓ **Imunodeficiência**

✓ **Doença auto-imune sistêmica**

✓ **Doença metabólica**

✓ **Etiologia específica**

(ex: alterações fenotípicas ou laboratoriais características)

INVESTIGAÇÃO DIRIGIDA
REFERENCIAÇÃO

NEUTROPENIA ...

Abordagem Diagnóstica

- **MIELOGRAMA $\pm$ BOM**
 - Avaliação inicial inconclusiva
 - Suspeita: síndrome de falência medular /neutropenia congénita grave
- **ESTUDOS GENÉTICOS**
 - Dirigidos
 - “Painéis”

Neutropenia hereditária (painel NGS 22 de genes)

GFI1, ELANE, VPS45, HAX1, JAGN1, G6PC3, WAS, CSF3R, CXCR4, GATA2, RAC2, SBDS, AP3B1, GATA1, LAMTOR2, LYST, RAB27A, SLC37A4, TAZ, USB1, VPS13B, WIPF1

NEUTROPENIA ...

Comentários Finais

NEUTROPÉNIA EM PEDIATRIA = PREOCUPAÇÃO!

**++ Curso benigno
⊘ Intervenção**



**Doenças graves
Raras
Potencial/ fatais**

Abordagem Diagnóstica Adequada

