

NEUTROPENIA

FERNANDA LEITE, JORGE COUTINHO

Serviço de Hematologia Clínica. Hospital Geral de Santo António. Porto

RESUMO

É feita uma revisão teórica sobre a neutropenia nomeadamente no que respeita à sua definição, fisiopatologia, clínica, diagnóstico e terapêutica. São propostos uma classificação fisiopatológica e um esquema de avaliação do doente neutropénico, considerando que a extensão desta última depende da duração e da gravidade da neutropenia. Os factores de crescimento hematopoiético, responsáveis pela proliferação e diferenciação das células hematopoiéticas, vieram revolucionar a terapia das neutropenias.

SUMMARY

Neutropenia

The authors reviewed the subject of neutropenia in what concern its definition, pathophysiology, clinical features, diagnosis and principles of treatment. A new pathophysiological classification of neutropenia and an evaluation of neutropenic patients are proposed. The extent of laboratory evaluation depends greatly on the duration and severity of the neutropenia. The hematopoietic growth factors controlling the growth, development, differentiation and activation of the hematopoietic progenitor cells have revolutionized the treatment of neutropenia.

INTRODUÇÃO

Neutropenia define-se classicamente como uma diminuição do número de neutrófilos circulantes, no sangue periférico obtido por venopunção.

Os termos leucopenia (diminuição do número de leucócitos) e granulocitopenia (diminuição do número de neutrófilos, basófilos e eosinófilos) são frequentemente utilizados como sinónimos de neutropenia.

O número normal dos neutrófilos é função de parâmetros tais como a idade, a raça, o grupo étnico. Nos brancos, caucasianos, o limite inferior de neutrófilos é de $1.5 \times 10^9/l$, sendo nas crianças, entre as 2 semanas e o 1º ano de vida, de $1.0 \times 10^9/l$. Nos indivíduos de raça negra o número normal de neutrófilos é inferior em $0.2-0.6 \times 10^9$ células / l. Cerca de 10% dos indivíduos de raça negra têm neutropenia constitucional¹⁻⁴.

REGULAÇÃO DA MIELOPOIESE E CINÉTICA DOS NEUTRÓFILOS

A mielopoiese inicia-se nas células estaminais da medula óssea que, sofrendo auto-renovação e diferenciação, dão origem aos vários tipos de células sanguíneas. Os mecanismos que determinam se as células estaminais se diferenciam ou se se auto-renovam não são completamente conhecidos. Sabe-se que neles intervêm interleuquinas, factores de crescimento hematopoiéticos (FCH) e o microambiente medular, constituído pelas proteínas da matriz extracelular e outros elementos do estroma da medula óssea. O microambiente indutivo hematopoiético é responsável pela emissão de *sinais* que regulam o comprometimento das células progenitoras¹. As células progenitoras da linha granulocítica-monocítica são as células pluripotentes formadoras de colónias

(pluripotent colony-forming cell-CFC) que podem diferenciar-se em eosinófilos, basófilos ou na linha granulocítica-macrofágica, dependendo, pelo menos em parte, da prevalência do tipo de factores de crescimento hematopoiético (figura 1). Estas células progenitoras podem ser detectadas na medula óssea, sangue periférico e sangue do cordão umbilical. Os factores de crescimento hematopoiéticos são produzidos por várias células como os linfócitos T, células endoteliais, fibroblastos, monócitos-macrófagos, células mesangiais. As interleuquinas (IL)¹⁻¹¹, a eritropoietina (Epo) e os estimuladores de colónias como o GM-CSF, G-CSF, M-CSF, são factores hematopoiéticos bem caracterizados e que actuam numa ou mais linhas celulares e em diferentes etapas da hematopoiese. Alguns destes factores, sendo conhecidos os genes que os codificam, são susceptíveis de ser obtidos por recombinação e encontram-se disponíveis para uso terapêutico (Epo, GM-CSF, G-CSF, IL-3, IL-2). A interleuquina 3 (IL-3) e o GM-CSF estimulam, tal como no ratinho, um largo espectro de células progenitoras humanas: CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-G, CFU-M, CFU-Eo e CFU-Meg. A IL-3 actua aditiva ou sinérgicamente com o G-CSF na indução da formação de colónias granulocíticas. Efeitos sinérgicos também são observados com o G-CSF e o GM-CSF nas culturas a longo prazo dos progenitores mielóides.

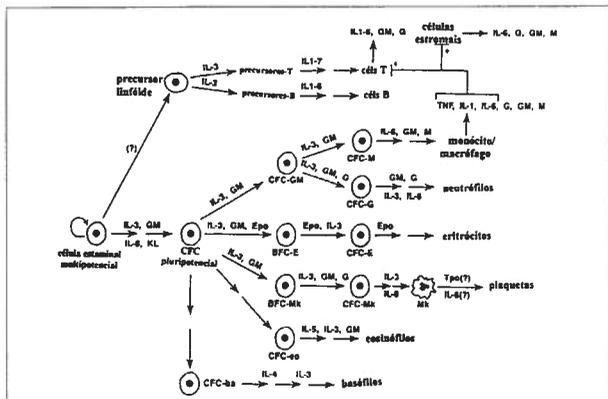


Figura 1- Regulação da Mielopoiese. Esquema da hemolinfopoiese enfatizando a diferenciação das diferentes linhas: monócitos, macrófagos, granulócitos, eritrócitos, plaquetas, assim como os factores da crescimento reguladores. **BFC-E**- célula formadora de "explosão" eritróide; **BFC-Mk**- célula formadora de "explosão" da linha megacariocítica; **céls B**- linfócitos B; **céls T**- linfócitos T; **CFC**- células formadoras de colónias; **CFC-ba**- células formadoras de colónias para os basófilos; **CFC-eo**- células formadoras de colónias para os eosinófilos; **BFC-Mk**- células formadoras de colónias para os granulócitos; **CFC-GM**- células formadoras de colónias para os granulócitos e macrófagos; **CFC-M**- células formadoras de colónias para os monócitos; **G**- factor estimulador da formação de colónias granulocíticas; **GM**- factor estimulador da formação de colónias granulocíticas-macrofágicas; **IL**- interleuquina; **KL**- kit ligand; **M**- factor estimulador da formação de colónias macrofágicas; **TNF**- factor de necrose tumoral.

Em adição aos seus efeitos na diferenciação dos progenitores, os factores de crescimento hematopoiético melhoram as actividades funcionais nas células maduras^{5,6}. O GM-CSF inibe a migração dos polimorfonucleares neutrófilos em meio de agarose, induz a citotoxicidade dependente de anticorpo para as células alvo humanas e aumenta a actividade fagocítica dos neutrófilos. Algumas destas alterações funcionais podem estar relacionadas com o aumento da expressão à superfície destas células de uma família de antigénios que funcionam como moléculas de adesão. O aumento da expressão antigénica é rápida e está associada a uma maior agregação dos neutrófilos. O GM-CSF também induz alterações funcionais nos eosinófilos e nos macrófagos maduros. O G-CSF tem acções sobreponíveis ao GM-CSF sendo um potente estímulo para a produção de superóxido nos neutrófilos.

Na medula óssea as células da linha granulocítica dividem-se em dois compartimentos – o compartimento mitótico, que engloba os mieloblastos, os promielócitos e os mielócitos, e o compartimento maturativo, que engloba os metamielócitos e os granulócitos maduros (figura 2). No compartimento maturativo formam-se, assim, os

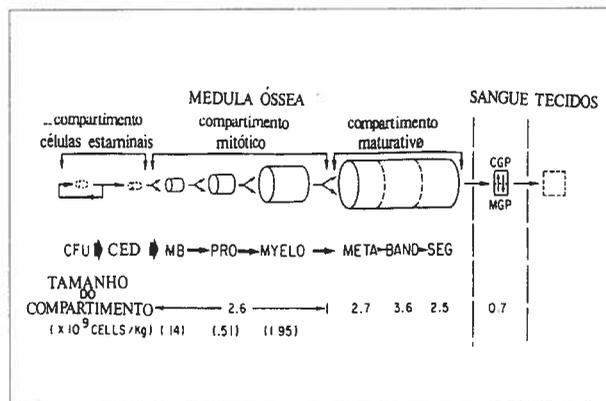


Figura 2- Modelo de Produção e Cinética dos Neutrófilos no Homem- Estão representados os compartimentos medulares e do sangue periférico, mostrando os seus tamanhos relativos. **BAND**- neutrófilos em banda; **CED**- células estaminais com diferenciação; **CFU**- unidades formadoras de colónias; **CGP**- compartimento circulante; **MB**-mieloblastos; **META**- metamielócitos; **MGP**- compartimento marginado; **MYELO**- mielócitos; **PRO**-promielócitos; **SEG**- neutrófilos segmentados. [Adaptado e modificado de Sieff et al⁷]

granulócitos maduros que deixam a medula, de forma ordenada, passando pelo sangue periférico, em direcção aos tecidos. No compartimento mitótico a diferenciação celular é rápida e resulta da divisão celular. Atingido o estado de mielócito a célula sofre diferenciação até ao estado maduro, num processo mais lento e que, para os neutrófilos, medeia 5-7 dias até o seu aparecimento na circulação sanguínea. A passagem destas células pelo sangue periférico dura 6-8 horas. Nos tecidos a semi-

da normal dos neutrófilos é de 2-3 dias. A morte dos neutrófilos ocorre nos tecidos sendo da responsabilidade do sistema retículoendotelial (SRE). Sempre que exista uma situação em que se torna necessário aumentar o nº de neutrófilos nos tecidos (p. ex., uma infecção), todo o processo descrito sofre um encurtamento temporal, com maior ritmo mitótico dos percursoros, com um encurtamento do compartimento maturativo (pode chegar a dois dias), com mais rápida travessia da circulação e com uma menor semivida dos neutrófilos nos tecidos. Na circulação os neutrófilos distribuem-se por dois compartimentos que se encontram em equilíbrio: cerca de metade dos neutrófilos *aderem* às células endoteliais dos pequenos vasos constituindo o compartimento marginado, estando a outra metade em circulação e por esta razão chamado compartimento circulante. O movimento destas células entre os dois compartimentos não tem limitações mas uma vez nos tecidos os neutrófilos não regressam à circulação.

FISIOPATOLOGIA DA NEUTROPENIA

Haverá neutropenia, definida como uma diminuição do número de neutrófilos circulantes, nas seguintes situações (ver Quadro I - Classificação Patofisiológica da Neutropenia) :

1 - Diminuição da produção medular

- redução do tecido mielóide (Anemia Aplástica)
- produção ineficaz de neutrófilos (Leucemia Mielóide Aguda, SMD, Disgenesia Reticular e outras Neutropenias congénitas como Neutropenia Cíclica, Neutropenia Congénita Severa-Síndrome de Kostmann, Neutropenia Crónica Benigna, Neutropenia Crónica Severa, Neutropenias associadas a anormalidades fenotípicas e Neutropenias associadas a anormalidades metabólicas)

- causa imune : Linfocitose T- uma população excessiva de linfócitos T supressores inibe a formação de células granulocítico-macrofágicas

- lesão* do microambiente medular (metastização, fibrose, irradiação)

- uso de drogas mielotóxicas (citostáticos, dipirona, trimetopim, etc.)

2 - Aumento do consumo de neutrófilos ou aumento da destruição periférica

- infecções, doenças auto-imunes, destruição imunológica (induzida por drogas, aloimunização)

3 - Desvio das células do compartimento circulante para o compartimento marginado

(constitucional, esplenomegalia volumosa, hemodiálise); nestes casos a neutropenia é devida a uma anormal distribuição das células, tratando-se, portanto, de pseudo-neutropenia.

Quadro I - Classificação Patofisiológica da Neutropenia

A- DIMINUIÇÃO DA GRANULOPOIESE

1-Neutropenias congénitas

- 1.1-Neutropenia congénita severa (Síndrome de Kostmann)
- 1.2-Disgenesia reticular
- 1.3-Neutropenia cíclica
- 1.4-Neutropenia crónica benigna
- 1.5-Neutropenia crónica severa:
 - 1.5.1-Diminuição da saída da M.O.
 - 1.5.2-Neutropenia associada a Imunoglobulinopatias
 - 1.5.3-Neutropenias associadas a anormalidades fenotípicas (hipoplasia, cartilagem-cabelo, síndrome Shwachmann-Diamond, Disqueratose congénita, síndrome Chédiak-Higashi, síndrome de Fanconi, Osteopetrose)
 - 1.5.4-Neutropenias associadas a alterações metabólicas:
 - 1.5.4.1-hiperglicémia
 - 1.5.4.2-acidose metabólica (isotérica, propiônica, metilmalónica)
 - 1.5.4.3-doença de armazenamento de glicogéneo tipo IB
 - 1.5.4.4-doença de Gaucher

2-Neutropenia hipoplásica induzida por drogas

3-Neutropenia hipoplásica induzida por infecção

4-Substituição do tecido hematopoietico:

- 4.1-malignidade (hematológica ou não)
- 4.2-mielofibrose
- 4.3-radiações ionizantes

5-Alcoolismo

B- MIELOPOIESE INEFICAZ

C- AUMENTO DA DESTRUÇÃO PERIFÉRICA

- 1-Neutropenia neonatal aloimune
- 2-Neutropenia autoimune:
 - idiopática, induzida por drogas, doenças autoimunes.
 - aplasia pura das células brancas
- 3-Esplenismo
- 4-Hemoglobinúria Paroxística Nocturna

D-ALTERAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS NEUTRÓFILOS

- 1-Pseudoneutropenia
- 2-Hemodiálise
- 3-Sequestração esplénica

4 - Diminuição da saída do compartimento de armazenamento medular- destruição medular aumentada dos neutrófilos.

A neutropenia que se verifica em algumas infecções pode ser explicada por vários mecanismos. Vírus que frequentemente causam neutropenia incluem os vírus da

hepatite A, da hepatite B, do sarampo, da rubéola, da varicela. A neutropenia associada à mononucleose infecciosa pode estar relacionada com a destruição acelerada neutrofílica por anticorpos anti-neutrófilos. A sequestração esplénica pode explicar a neutropenia associada à tuberculose, brucelose, febre tifóide. O consumo de neutrófilos no local da infecção (Gram-) ou a lesão das células precursoras hematopoiéticas (infecção por EBV, CMV, HIV, hepatites víricas) também são mecanismos responsáveis pela diminuição do número de neutrófilos circulantes nestas entidades patológicas.

DIAGNÓSTICO

Se o doente apresenta sómente neutropenia, sem qualquer outra anomalia analítica ou clínica, nomeadamente história de infecções, é fundamental saber se se trata de uma neutropenia "verdadeira" ou de uma pseudoneutropenia.

O conceito de pseudoneutropenia é extensivo a situações nas quais existe uma alteração da distribuição dos neutrófilos, havendo uma maior proporção destas células no compartimento marginado relativamente ao compartimento circulante. Portanto, nestes casos, o número total de neutrófilos no organismo é normal, o que justifica a ausência de patologia prévia.

Por outro lado uma falsa neutropenia pode ser devida a um erro de processamento da amostra (amostra mal colhida, mal armazenada ou amostra velha). Este facto acarreta encargos institucionais, nomeadamente para os Hospitais Centrais, não mencionando as preocupações escusadas para o doente. A repetição do hemograma esclarece esta situação.

O diagnóstico de pseudoneutropenia pode fazer-se através de testes clínicos que consistem em aplicar epinefrina ou corticosteróides que contribuem para a desmarginação dos neutrófilos fazendo aumentar o número de neutrófilos circulantes. O teste da epinefrina consiste na aplicação de 0.03 ml/Kg de uma solução a 1/10.000, por via subcutânea. Esta droga provoca desmarginação rápida e pouco duradoura. Deve repetir-se aos 20 minutos após a primeira administração e o teste será considerado positivo se o número de neutrófilos é igual ou maior que o dobro da contagem de base. A administração de 200 mg de hidrocortisona ou de 40 mg de prednisolona, por via intravenosa, provoca, habitualmente, uma elevação do número de neutrófilos circulantes em cerca de $4.0 \times 10^9/l$ ao fim de 5 horas. Os corticosteróides além de provocarem desmarginação, aumentam a saída de neutrófilos da medula óssea e inibem a sua migração para os tecidos.

A história clínica e o exame objectivo do doente con-

tribuem decisivamente para o diagnóstico etiológico da neutropenia.

A história deve focar aspectos como a idade de aparecimento da neutropenia, detecção de infecções da pele e mucosas, avaliação de adeno e hepatosplenomegalia, anormalidades fenotípicas associadas, duração e frequência dos sintomas, história medicamentosa. A história familiar pode mostrar outros indivíduos com infecção recorrente.

Se a neutropenia aparece na infância, sem história prévia, ela é provavelmente congénita:

-Neutropenia Congénita Severa ou Síndrome de Kostmann é uma patologia de transmissão autossómica recessiva. Os doentes apresentam um nº de neutrófilos inferior a $0.2 \times 10^9/l$ e apesar da monocitose e da eosinofilia sofrem de infecções de repetição com febre, ulcerações da pele, estomatites, abscessos peri-rectais que, normalmente, se desenvolvem no 1º mês de vida. As infecções tendem a disseminar-se e é frequente sepsis por *Staphylococcus aureus*, *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa*.

O estudo da medula óssea mostra paragem da maturação da linha mielóide no estadio de promielócito com redução marcada de neutrófilos maduros. O defeito parece existir no receptor do G-CSF ou na via do sinal de transdução que ocorre após a ligação daquele factor de crescimento hematopoiético ao respectivo receptor. A neutropenia severa desta entidade leva a infecções fatais na maioria dos doentes.

-O Síndrome de Schwachmann-Diamond é uma doença multissistémica, transmitida de uma forma autossómica recessiva, acompanhada por neutropenia. O nº de neutrófilos circulantes varia de $0.2-0.4 \times 10^9/l$ e não existe monocitose. A medula óssea mostra hipoplasia mielóide. Os sintomas iniciais do síndrome de Schwachmann-Diamond assemelham-se aos da fibrose cística, nos primeiros anos de vida, mas um teste de suor normal elimina este diagnóstico. Os doentes sofrem de infecções bacterianas de repetição como resultado da neutropenia e da diminuição da motilidade neutrofílica demonstrada em alguns doentes.

-A Disqueratose Congénita é uma doença recessiva ligada ao cromossoma X sendo caracterizada por distrofia ungueal, leucoplasia e hiperpigmentação reticulada da pele. Muitos doentes podem apresentar neutropenia associada a hipoplasia medular, mas a maior parte não tem infecções de repetição e sobrevivem até à idade adulta.

-Neutropenia Crónica Idiopática- sob esta terminologia estão vários síndromes com comprometimento das células estaminais da medula com diferenciação mie-

lóiide. A diminuição ou a produção ineficaz dos neutrófilos são os mecanismos principais responsáveis pela neutropenia presente. Uma hipótese explicativa para este facto reside na diminuição da libertação de factores de crescimento por parte do microambiente medular⁸.

O grau de susceptibilidade às infecções é grosseiramente proporcional à contagem do número de neutrófilos, sendo o risco de infecções graves relativamente baixo.

Os aspirados medulares são extremamente variáveis de doente para doente e no mesmo doente varia com as diferentes alturas em que foram obtidos os esfregaços. Parece haver uma paragem na maturação da linha mielóide no estadio de promielócito: o defeito parece residir no grau de maturação ou na limitação da capacidade proliferativa da medula.

A neutropenia crónica benigna é diagnosticada, habitualmente na infância, como neutropenia de causa imunológica.

Perante o diagnóstico de neutropenia crónica há que determinar seriadamente a contagem dos neutrófilos 2-3 vezes por semana durante 5-6 semanas com a finalidade de averiguar o carácter cíclico da mielopoiese. A **Neutropenia Cíclica** é uma doença rara caracterizada por flutuações regulares (normalmente de 21 dias) do número de neutrófilos, com períodos de agranulocitose de 3-10 dias. em setenta por cento dos casos é congénita com aparecimento na infância e de transmissão autossómica dominante. A forma adquirida tem início na idade adulta e pode associar-se a proliferação clonal de linfócitos grandes granulares (CD8). Os sintomas recorrentes com o nadir da neutropenia: febre, úlceras da orofaringe, faringite, linfadenopatia^{9,10}.

A ingestão medicamentosa é causa frequente de neutropenia, por vezes associada a outras citopenias. A neutropenia associada a certos tipos de drogas é devida a uma sensibilidade à própria droga ou a um dos seus metabólitos. Existem, fundamentalmente, dois grupos de drogas consoante dão origem a uma neutropenia de instalação aguda ou de instalação crónica, contudo podem coexistir vários mecanismos na explicação da neutropenia associada a certas drogas.

No primeiro grupo estão drogas como a aminopirina que pode dar origem, depois de uma exposição intermitente a este fármaco, a uma reacção de hipersensibilidade, mediada imunologicamente, com súbito desaparecimento de neutrófilos no sangue periférico. A droga em causa pode alterar os leucócitos ou complexar-se com eles funcionando como hapteno, tornando-os antigénicos e por isso induzir formação de anticorpo específico. Imunocomplexos circulantes podem revestir os leucócitos e levar à

sua destruição por diferentes mecanismos: lise directa, aglutinação ou sequestração e destruição no baço.

Na outra categoria, os doentes, após algumas semanas de administração da droga, têm diminuição progressiva dos neutrófilos obrigando à suspensão do tratamento. É um efeito dose-dependente evidenciando-se um aspecto hipocelular da medula óssea aquando do surgimento da granulocitopenia. Parece haver comprometimento das células estaminais pluripotenciais da medula óssea. A fenotiazina, drogas anti-tiroideias, hidantoína, sulfonamidas, cloranfenicol são exemplos desta categoria. A clorpromazina inibe a síntese de ácidos nucleicos nas células da medula óssea.

Se há antecedentes de infecção crónica, doença auto-imune ou de neoplasia, a neutropenia será, em princípio, derivada dos processos primitivos.

Ao exame do doente a existência de dados sugestivos de infecção ou neoplasia, a presença de organomegalias (hepatosplenomegalia, etc.), obrigam a uma investigação orientada para o diagnóstico da doença de base, pois ela será a responsável pela neutropenia.

Se o doente apresenta alterações fenotípicas, estas podem ser características de síndromes congénitas associados a neutropenia, como por exemplo, a Disqueratose Congénita.

A extensão da avaliação laboratorial depende da duração e da gravidade da neutropenia.

Nos casos de neutropenia isolada, persistente e não acompanhada de infecções repetidas, a história clínica, o exame objectivo e o estudo morfológico dos leucócitos circulantes, são habitualmente suficientes, não se justificando, sendo normais, qualquer outro estudo. Por outro lado se o doente tem um número de neutrófilos normal, mas tem antecedentes de infecções recorrentes e periódicas, poderemos estar perante uma neutropenia cíclica. Nestes casos impõe-se contar os neutrófilos semanalmente por um período de 5-6 semanas.

A decisão de estudar a medula óssea, através de aspirado e/ou biópsia, tem como objectivo avaliar a celularidade e morfologia deste órgão. É o conjunto de dados morfológicos e imunocitoquímicos que permite concluir da existência de aplasia medular, de processos mielo ou linfoproliferativos, de síndromes mielodisplásicas, de invasão neoplásica ou mielofibrose.

Relativamente às alterações morfológicas dos neutrófilos estas podem dividir-se do seguinte modo :

- 1- alterações e anormalidades nucleares;
- 2- alterações e anormalidades citoplasmáticas;
- 3- anormalidades dos grânulos e inclusões citoplasmáticas associadas a condições hereditárias.

Das alterações nucleares salientam-se o desvio esquerdo - (gravidez, infecção, hipóxia), a hipersegmentação (megaloblastose, ferropenia, uremia, infecção, hipersegmentação hereditária dos neutrófilos) e a hiposegmentação. A anomalia de Pelger-Huet é um exemplo desta última alteração. A mesma anomalia, se adquirida pseudo-Pelger-Huet, ocorre em patologias hematológicas do foro oncológico [síndromes mielodisplásicas (SMD), leucemia mielóide aguda (LMA)].

A anomalia de Chédiak-Higashi, de transmissão autossómica recessiva, caracteriza-se por grânulos gigantes resultantes da fusão entre os grânulos primários, entre si e com os grânulos específicos. Clínicamente são doentes albinos, com pancitopenia, alterações neurológicas e infecções recorrentes. Grânulos gigantes também estão descritos nos SMD e na LMA¹¹.

As culturas de medula óssea, nomeadamente no que respeita à avaliação da capacidade de proliferação e maturação em resposta a factores de crescimento, têm sobretudo utilidade na avaliação da patofisiologia das neutropenias congénitas.

O Quadro II mostra, no estudo dos doentes neutropénicos, a relação entre os testes laboratoriais disponíveis e os respectivos diagnósticos.

CLÍNICA

Em termos clínicos há vários aspectos importantes para o estabelecimento da etiologia da neutropenia: o modo de instalação (agudo ou crónico), a história de drogas, a idade de aparecimento. Em relação ao primeiro aspecto, a neutropenia aguda desenvolve-se normalmente quando existe uma rápida utilização e/ou uma produção desajustada. Se a neutropenia for acompanhada por outras citopenias devemos pensar em doenças infiltrativas da medula óssea, citotoxicidade por drogas, causa infecciosa. A manifestação major de neutropenia é a existência de infecções repetidas mais ou menos graves. A probabilidade de ocorrerem infecções, e a sua gravidade, relacionam-se habitualmente com a duração e a profundidade da neutropenia. Se os neutrófilos são superiores a $1.0 \times 10^9/l$ habitualmente não há clínica infecciosa. Nas neutropenias inferiores a $0.5 \times 10^9/l$ ocorrem infecções repetidas e quando o nº de neutrófilos é inferior a $0.2 \times 10^9/l$ há risco elevado de infecções graves, com significativo aumento da mortalidade. Se existe agranulocitose (nº de neutrófilos próximo de zero), evidenciando-se na medula óssea uma depressão profunda da linha mielóide, a clínica é dominada por febre, prostração, úlceras necróticas nas mucosas e sepsis, com elevada mortalidade perante a falência da antibioterapia

Quadro II - Avaliação do doente com Neutropenia

Teste Laboratorial	Parâmetro Avaliado	Diagnóstico Associado
Estudo do sangue periférico	morfologia das células	Pelger-Huet Chédiak-Higashi Síndrome Mielodisplásico hemopatia maligna megaloblastose
Teste da epinefrina ou da hidrocortisona	reserva medular de granulócitos marginação	Pseudoneutropenia
Determinação seriada dos neutrófilos	carácter cíclico da hematopoiese	Neutropenia cíclica
Estudo imunológico	Anticorpos anti-nucleares doseamento de imunoglobulinas estudo do complemento estudo das populações linfocitárias testes quimiotácticos	Doenças autoimunes. Síndrome de Felty. Hipogamaglobulinemia. Agamaglobulinemia cromossoma X. Disgenesia reticular. Neutropenia com disfunção da quimiotaxia
Pesquisa de anticorpos anti-neutrófilo	anticorpos anti-neutrófilos	Neutropenia alo ou auto-imune
Estudos serológicos e culturais	Documentação de infecção	Infecção bacteriana, fúngica, vírica ou parasitária
Doseamento de ácido fólico e-vit B12	Estado nutricional celularidade e morfologia medular.	Megaloblastose Agranulocitose,
Mielograma e biópsia medular	presença ou não de formas precursoras e sua maturação, relação mielóide/eritróide	Paragem de maturação mielóide. Mielopoiese ineficaz. Invasão neoplásica medular. Mielofibrose. Depleção do compartimento de armazenamento. Hipoplasia medular. Neutropenia crónica ou hereditária. Depleção por consumo periférico
Cobre sérico	Estado nutricional	Neutropenia por deficiência de cobre
Teste de Ham	sensibilidade da membrana eritrocitária ao complemento	Hemoglobinúria Paroxística Nocturna
Análise cromossómica	Anomalias cromossómicas	Síndrome de Fanconi
Microscopia Electrónica	Estudo ultraestrutural	Disgranulopoiese congénita Síndrome do leucócito preguiçoso

Adaptado e modificado de Sieff et al⁷

NOTA - Todos os testes são acessíveis

e/ou a perpetuação da neutropenia.

A neutropenia crónica idiopática sintomática origina infecções por *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas* spp dando origem a piodermite, otite média, pneumonia, abscessos hepáticos ou pulmonares e septicemia. São também comuns as infecções do tracto urinário, inflamação vulvar, perirectal, estomatite ulcerativa. Esta entidade cursa, na maior parte das vezes, assintomaticamente apesar do número de neutrófilos poder ser muito baixo. Perante o diagnóstico de neutropenia crónica há que determinar seriadamente a contagem dos neutrófilos

2-3 vezes / semana durante 5 a 6 semanas com a finalidade de averiguar o carácter cíclico da mielopoiese (diagnóstico de neutropenia cíclica, por exemplo).

Drogas anti-inflamatórias, antibióticos, anti-histamínicos, anti-tiroideus, analgésicos, sedativos, anti-convulsivantes podem estar implicadas no surgimento da neutropenia.

TERAPÊUTICA

Nos casos em que a neutropenia se associa a uma outra situação patológica identificada, seja infecciosa, neoplásica, auto-imune, a neutropenia tenderá a desaparecer com o tratamento eficaz da doença de base. Poderá nestes casos ser necessário, durante o referido tratamento, e se a neutropenia constituir um problema clínico importante, usar factores de crescimento hematopoiético, como o G-CSF e o GM-CSF, na tentativa de reduzir o tempo de recuperação do número de neutrófilos.

Nos doentes com história de ingestão de drogas, que tenham como efeito lateral obrigatório a neutropenia, a suspensão da droga pode reverter este efeito havendo restabelecimento da hematopoiese com aparecimento de monocitose no sangue periférico. Contudo qualquer tipo de droga é susceptível de causar neutropenia. Nestes casos a droga deve ser retirada e o número de neutrófilos deve ser controlado.

Nos doentes com infecção associada a neutropenia grave, o tratamento da infecção torna-se o problema mais importante. É frequente que a investigação etiológica da infecção seja infrutífera, cabendo o recurso à antibioterapia empírica de largo espectro. Também nestes casos poderá estar indicado o uso de FCH para diminuir o tempo e o grau de neutropenia, pois, como vimos, a perpetuação da neutropenia é um factor importante de mortalidade.

Na correcção da neutropenia, os factores de crescimento hematopoiético são agentes terapêuticos potenciais. Vários destes factores foram caracterizados molecularmente¹² e produzidos por tecnologia de DNA recombinante para aplicação na clínica; os seus efeitos biológicos são mediados pela ligação a certos receptores específicos de alta afinidade na superfície das células alvo que incluem células precursoras mielóides.

Encontram-se comercializados entre nós o G-CSF (factor de crescimento para a linha granulocítica) e o GM-CSF (factor de crescimento para as linhas granulocítica e monocítica-macrofágica). O G-CSF dá origem a um aumento do compartimento pós-mitótico medular, com aumento do número de neutrófilos e aumento da celularidade da linha mielóide na medula óssea.

O GM-CSF actua numa fase mais precoce da

mielopoiese, estimulando o compartimento mitótico e abrangendo também a linha monocítica-macrofágica. Tem, sobre os neutrófilos um efeito semelhante ao do G-CSF, mas, além disso, provoca aumento do número de monócitos circulantes. Para ambos os factores de crescimento citados está demonstrado que as células produzidas são funcionalmente normais, podendo até haver um aumento das suas capacidades fisiológicas¹³⁻¹⁵.

A aplicação de qualquer destes factores hematopoiéticos pode acompanhar-se de febre, mialgias (sintomas tipo gripal) e dores ósseas, sendo estes efeitos laterais mais frequentemente observados com o GM-CSF¹. Os sintomas tipo gripal podem ser obviados com a aplicação simultânea de analgésicos, antipiréticos, enquanto que a dor óssea, por vezes intensa, pode ser limitante da continuação da terapêutica com estes fármacos.

Estes dois factores de crescimento têm vindo a ser usados na clínica com frequência crescente e em doses que variam entre 5 e 10 mg/ Kg de peso do doente.

Quer o G-CSF, quer o GM-CSF são eficazes no tratamento das neutropenias congénitas, idiopáticas e cíclica¹⁶⁻²⁰.

Na neutropenia cíclica parece haver evidência de que a oscilação do nº de células acontece por defeito da regulação hematopoiética ao nível da célula estaminal²¹. A administração de G-CSF nestes doentes tem como resultado o aumento do número médio de neutrófilos e a diminuição dos períodos de neutropenia severa na maior parte dos casos²². As variações cíclicas dos neutrófilos circulantes e os níveis de citocinas séricas persistem mas com uma menor periodicidade. Foram descritas respostas anómalas dos progenitores medulares quer ao G-CSF, quer ao GM-CSF, sem que se saiba se é uma anomalia primária ou não²³. A mesma dose de G-CSF administrada duas vezes por dia corrige a neutropenia grave do síndrome de Kostmann, com diminuição da frequência de infecções, do uso de antibióticos e hospitalização.

Nos casos de neutropenia crónica benigna há, caracteristicamente, um grau variável de neutropenia. No entanto a medula óssea apresenta-se "povoada" de neutrófilos que, ultraestruturalmente parecem normais. Nos casos de infecção grave, aliás pouco frequentes nestes doentes, pode conseguir-se uma mobilização dos neutrófilos medulares usando corticosteróides, não estando indicado o uso de factores de crescimento. Se a neutropenia é secundária ao emprego de quimioterapia mielotóxica, o uso de FCH acelera a recuperação medular²⁴⁻²⁶, reduzindo significativamente o período de neutropenia para metade. Desta forma consegue-se uma diminuição do número e da gravidade das infecções, com

consequente redução dos custos em antibioterapia e hospitalização. Por outro lado o uso profilático e protocolo do uso de FCH permite administrar doses mais elevadas de quimioterápicos e o seu uso em intervalos mais curtos, sendo eventualmente possível aumentar o efeito anti-neoplásico da quimioterapia. O GM-CSF e o G-CSF isoladamente ou em combinação com a eritropoietina foram utilizados nos doentes infectados pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) pois a insuficiência medular é frequentemente encontrada nos doentes com déficite imunitário importante ($CD4 < 0.2 \times 10^9/l$). Assim, a neutropenia é um achado hematológico comum nestes pacientes, principalmente quando tratados com zidovudina e/ou no decurso de quimioterapia de um linfoma ou sarcoma de Kaposi. Associações de factores de crescimento e antivíricos mostram boa tolerância, aumento do número de neutrófilos circulantes e em certos casos correcção do déficite funcional dos polimorfonucleares neutrófilos^{27,28}.

A relação entre esta terapêutica e o aparecimento de hematopatologia maligna não está definida pois os casos de leucemia aguda diagnosticados durante o "follow-up" a longo prazo dos doentes com neutropenia congénita não podem ser interpretados sem ter em conta a predisposição desta entidade em desenvolver leucemia²⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. CURNUTTE JT: Disorders of granulocyte function and granulopoiesis. Cap. 24. In: Nathan DG, Osky FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. Vol 1. Philadelphia: W B Saunders Company 1993: 904-977.
2. DJULBEGOVIC B: Leukopenia. Cap. 27. In: Djulbegovic B, ed. Reasoning and decision making in Hematology. New York: Churchill Livingstone 1992: 125-127.
3. DALE DC: Neutropenia. Cap. 86. In: Williams JW, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, eds. Hematology. New York: McGraw-Hill Publishing Company 1991: 807-816.
4. SHAPER AG, LEWIS P: Genetic neutropenia in people of African origin. Lancet 1971; II: 1021-1023.
5. SULLIVAN GW, CARPER HT, MANDELL GL: The effect of three Human Recombinant Hematopoietic Growth Factors (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Interleukin-3) on phagocyte oxidative activity. Blood 1993; vol 81(7): 1863-1870.
6. MANNONI P: Cytokines et Hématopoïèse. Rev Prat (Paris) 1993; vol 43 (5): 553-557.
7. SIEFF CA, NATHAN DG: The anatomy and physiology of Hematopoiesis. Cap.6. In: Nathan DG, Osky FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. Vol 1. Philadelphia: W B Saunders Company 1993: 156-215.
8. GREENBERG PL, MARA B, STEED S, BOXER L: The chronic idiopathic neutropenic syndrome: correlation of clinical features with in vitro parameters of granulocytopenia. Blood 1980; vol55: 915.
9. SHOENFELD Y, MODAN M, BERLINER S et al: The mechanism of benign hereditary neutropenia. Arch Intern Med 1982; vol 142: 797.
10. BOXER LA, TODD III RF: Therapeutic modulation of neutrophil number and function. Cap. 8. Abramson JS and Wheeler JG eds. The neutrophil - (The natural Immune System). Oxford: Oxford University Press Inc. 1993: 263-302
11. VAN SLYCK EJ, REBUCK JW: Pseudo-Chédiak-Higashi anomaly in acute Leukemia. Am J Clin Pathol 1974; 62: 673-678
12. GOLDE DW: Overview of myeloid growth factors. Semin Hematol 1990 27: 1-7
13. METCALF D, BEGLEY CG, JOHNSON GR et al.: Biologic properties in vitro of a recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Blood 1986; 67: 37
14. LOPEZ AF, NICOLA NA, BURGESS AW et al: Activation of granulocyte cytotoxic function by purified mouse colony-stimulating factors. J Immunol 1983; 131: 2983-2988.
15. WEISBART RH, GOLDE DW, CLARK SC, WONG GG, GASSON JC: Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a neutrophil activator. Nature 1985; 314: 361-363.
16. BONILLA MA, GILLIO AP, RUGGEIRO M et al: Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. N Engl J Med 1989; 320: 1574-1580
17. WESTON B, TODD III RF, AXTELL R et al: Severe congenital neutropenia: clinical effects and neutrophil function during treatment with granulocyte colony-stimulating factor. J Lab Clin Med 1991; 117: 282-290
18. JAKUBOWSKI AA, SOUZA L, KELLY F et al.: Effects of human granulocyte colony-stimulating factor in a patient with idiopathic neutropenia. N Engl J Med 1989; 320 : 38-42
19. HAMMOND WP IV, PRICE TH, SOUZA LM, DALE DC: Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. N Engl J Med 1989; 320:1306-1311
20. WRIGTH DG, OETTE DH and MALECH HL: Treatment of cyclic neutropenia with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rh- GM-CSF). Blood 1989; 74 (supple. 1): 863-a
21. DALE DC, HAMMOND WP: Cyclic neutropenia: a clinical review. Blood Rev 1988; 2: 178-85
22. CLARK SC, KAMEN R: The human hematopoietic colony-stimulating factors. Science 1987; 230: 1229-1237
23. TAZI A, HANCE AJ: Granulocyte- Colony Stimulating Factor. Cap. 4. In: Cavailon JM, ed. Les cytokines. Paris: Masson 1993: 39-61
24. LIJESCHKE GJ, BURGESS AW: Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (2). N Engl J Med 1992; 327: 99-106
25. VADHAN-RAJ S, BROXMEYER HE, HITTELMAN WN et al: Abrogating chemotherapy-induced myelosuppression by recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with sarcoma: protection at the progenitor cell level. J Clin Oncol 1992; 10:1266-1277.
26. CRAWFORD J, OZER H, STOLLER R et al: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med 1991; 325: 164-170.
27. LEVINE JD, ALLAN JD, TESSITORE JH et al: Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ameliorates zidovudine -induced neutropenia in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) / AIDS-related complex. Blood 1991; 78 : 3148-3154
28. PLUDA JM, YARCHOAN R, SMITH PD et al: Subcutaneous recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor used as a single agent and in an alternating regimen with azidothymidine in leukopenic patients with severe human immunodeficiency virus infection. Blood 1990; 76: 463-472
29. DALE DC: Hematopoietic Growth Factors in Non-Malignant Cytopenias. In: Lechner K, Gadner H, eds. Haematology Trends' 1993. Proceedings of the educational programme of the XIIth Meeting of the International Society of Haematology. New York : Schattauer 1993: 105-119