

NEUTROPÉNIA CRÓNICA BENIGNA DA INFÂNCIA

Ana Paula AZEVEDO, Cristina GAMELAS, Valdemar TEIXEIRA, Marta CONTREIRAS,
Rita MONTEIRO, Maria Gorete VALE, Fernando DURÃES

RESUMO

O termo neutropénia refere-se à diminuição do número total de neutrófilos circulantes no sangue periférico.

A Neutropénia Crónica Benigna da Infância (NCBI) é caracterizada pela presença de um número total de neutrófilos circulantes (contagem absoluta) inferior a $1,5 \times 10^9/L$, durante um período de tempo superior a seis meses. O diagnóstico é estabelecido quando este quadro laboratorial se apresenta nos dois primeiros anos de vida, sem ter havido história prévia de infecções graves, nem se ter observado alteração da morfologia dos neutrófilos ou hipocelularidade medular. Esta celularidade está normal ou aumentada, podendo, contudo, observar-se uma paragem de maturação dos neutrófilos em algum dos seus estádios. Geralmente, ocorre resolução de todo o processo por volta dos quatro anos de idade. Dado tratar-se de uma situação clínica muito rara, justifica-se uma revisão bibliográfica sobre o tema. Apresenta-se o caso clínico de uma criança de 15 meses de idade, internada por quadro de febre e diarreia associadas a neutropénia, cujo mielograma e os restantes exames laboratoriais efectuados durante o internamento e a evolução clínica foram compatíveis com o diagnóstico de NCBI.

SUMMARY

CHRONIC BENIGN NEUTROPENIA OF CHILDHOOD

The term neutropenia concerns the reduction of the amount of circulating neutrophils in peripheral blood.

The Chronic Benign Neutropenia of Childhood (CBNC) is characterized by the presence of a circulating neutrophils total number (absolute count) below $1,5 \times 10^9/L$, for over a six-month period. The diagnosis is established when the laboratorial changes occur during the first two years of life, without previous history of serious infections, nor neutrophils morphological changes, nor hypocellular bone marrow examination.

The cellularity is normal or increased and a neutrophil maturation arrest at some phase can be observed. Generally, the whole process is solved by the age of four.

Because this is a very rare clinical situation, it justifies a bibliographic revision about the theme. We present the clinical case of a 15 month-old-child, admitted with fever and diarrhea associated with neutropenia. Bone marrow aspiration, other laboratorial exams carried out during hospital internment and presented clinical evolution were consistent with CBNC diagnosis.

A.P.A., C.G., V.T.: Serviço de Patologia Clínica. Hospital de São Francisco Xavier. Lisboa
M.C., R.M., M.G.V., F.D.: Serviço de Pediatria. Hospital de São Francisco Xavier. Lisboa

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

A neutropénia consiste na diminuição de neutrófilos circulantes no sangue periférico¹. A contagem do número total de neutrófilos permite definir a neutropénia, podendo esta ser influenciada por condições hereditárias e adquiridas e variando com a idade, principalmente durante as primeiras semanas após o nascimento^{1,2}.

Nas crianças com idade compreendida entre as duas semanas e um ano de idade o limite inferior do intervalo de referência do número total de neutrófilos é de $1,0 \times 10^9/L$, e após um ano de idade estabiliza em $1,5 \times 10^9/L$, valor que persiste na idade adulta³.

Nas crianças com mais de um ano de idade, a neutropénia define-se como ligeira se o número total de neutrófilos se situar entre $1,0$ e $1,5 \times 10^9/L$, moderada entre $0,5$ e $1,0 \times 10^9/L$ e severa se for inferior a $0,5 \times 10^9/L$ ^{1,2,4}.

São vários os mecanismos etiológicos de uma neutropénia, podendo esta ser classificada como adquirida ou

devida a defeitos intrínsecos^{4,5}. Pode ser devida a uma diminuição de produção de granulócitos, a um *sequestro* celular nos tecidos, à destruição periférica ou a qualquer combinação destas causas. Em muitas situações a classificação das neutropénias depende da evolução clínica, já que as características laboratoriais dos vários tipos se sobrepõem frequentemente, dificultando o diagnóstico diferencial⁴.

Embora habitualmente sejam ligeiros e autolimitados, os tipos de infecções desenvolvidas pelos doentes neutropénicos dependem do grau e cronicidade da neutropénia e da eventual existência de patologias associadas^{3,4}. Os agentes de infecção mais frequentes nestes doentes são *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp.⁴.

A Neutropénia Crónica Benigna da Infância (NCBI), também designada neutropénia autoimune da infância, foi descrita pela primeira vez em 1975 e caracteriza-se por um número total de neutrófilos circulantes inferior a $1,5 \times 10^9/L$, durante um período de tempo superior a seis meses.

Quadro 1 – Resultados de hemogramas (antes do internamento)

Parâmetros	Doente					Referência* 3Sem-1M6M-2A
	1 Mês	6 Meses	7 Meses	8 Meses	11 Meses	
Eritrócitos ($\times 10^{12}/L$)	4,20	3,29	3,81	3,80	4,32	3,00-5,40 3,70-5,30
Hemoglobina (g/dl)	11,0	8,8	10,2	10,4	11,7	10,0-18,0 10,5-13,5
Vol. Glob. Médio (VGM) (fl)	—	82,1	91,9	81,6	85,6	85,0-123,0 70,0-86,0
Conc. Média Hgb Glob (CMHG) (g/L)	333	—	—	—	—	280-370 300-360
Leucócitos ($\times 10^9/L$)	6,7	5,4	8,9	8,0	9,3	5,0-19,0 8,0-16,0
Neutrófilos (%) ($\times 10^9/L$)	18 (1,20)	2 (0,11)	2 (0,18)	1 (0,08)	6 (0,56)	1,5-8,5 1,5-8,5
Linfócitos (%) ($\times 10^9/L$)	68 (4,56)	83 (4,48)	90 (8,01)	91 (7,28)	94 (8,74)	2,0-11,0 4,0-10,5
Monócitos (%) ($\times 10^9/L$)	8 (0,54)	0	3 (0,27)	4 (0,32)	0	0,05-1,1 0-0,8
Eosinófilos (%) ($\times 10^9/L$)	6 (0,40)	15 (0,81)	4 (0,36)	4 (0,32)	0	0,2-1,2 0,05-0,7
Basófilos (%) ($\times 10^9/L$)	0	0	1 (0,09)	0	0	0-0,2 0-0,2
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	495	421	464	308	388	210-650 200-550

* Valores de referência adoptados pelo Serviço de Patologia Clínica do Hospital de São Francisco Xavier

Pela raridade desta entidade clínica, apresenta-se um caso clínico sobre o qual se discute, com base numa revisão bibliográfica.

CASO CLÍNICO

Criança do sexo feminino, 15 meses de idade, caucasiana, recorreu ao Serviço de Urgência Pediátrica do Hospital de São Francisco Xavier em Setembro de 2006, por quadro de febre e diarreia, ficando internada.

Os antecedentes pessoais eram irrelevantes até à nascença (gravidez vigiada, parto de termo, eutócico, Índice de Apgar 8/9), altura em que lhe foi diagnosticada sífilis

congénita, para o que foi medicada com Penicilina Procaína durante 14 dias. O VDRL e FTA-ABS foram negativos seis meses depois. Por volta dos sete meses de idade há a assinalar a ocorrência de três episódios de infecção respiratória e uma infecção urinária, tendo sido tratada em ambulatório. Na sequência destas infecções foram realizados exames complementares de diagnóstico que evidenciaram alterações laboratoriais, a salientar neutropenia (número total de neutrófilos inferior a $0,2 \times 10^9/L$), com valores de hemoglobina e plaquetas dentro dos intervalos de referência (Quadro 1). Até essa altura, a evolução estado-ponderal e psico-motora ocorreu com normalidade. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Quadro 2 – Resultados laboratoriais (internamento e consultas de seguimento)

Parâmetros	Doente					Referência* 6M-2A
	Internamento			Cons.seg.		
	Apirexia (D2)			Mielograma (D9)		
	Dejeções N (D3)					
	D1 Tarde	15 D1 Noite	Meses D3	D8	18 Meses	
Eritrócitos ($\times 10^{12}/L$)	4,36	4,66	4,48	4,79	4,46	3,70-5,30
Hemoglobina (g/dl)	11,4	12,3	11,7	12,6	12,0	10,5-13,5
Vol. Glob. Médio (VGM) (fl)	79,1	79,4	79,2	78,9	79,1	70,0-86,0
Conc. Média Hgb Glob (CMHG) (g/L)	330	332	330	333	340	300-360
Leucócitos ($\times 10^9/L$)	3,5	4,7	5,8	6,8	4,3	8,0-16,0
Neutrófilos (%) ($\times 10^9/L$)	4 (0,14)	3 (0,14)	5 (0,29)	3 (0,20)	20 (0,86)	1,5-8,5
Linfócitos (%) ($10^9/L$)	71 (2,49)	74 (3,48)	79 (4,58)	82 (5,58)	68 (2,92)	4,0-10,5
Monócitos (%) ($\times 10^9/L$)	23 (0,81)	9 (0,42)	11 (0,64)	11 (0,75)	6 (0,26)	0-0,8
Eosinófilos (%) ($\times 10^9/L$)	1 (0,04)	0	4 (0,23)	4 (0,27)	6 (0,26)	0,05-0,7
Basófilos (%) ($\times 10^9/L$)	1 (0,04)	1 (0,05)	1 (0,06)	0	0	0-0,2
Outras Células (%) ($\times 10^9/L$)	—	Bast-7 (0,33)	—	—	—	—
		Linf Act-6 (0,28)				
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	261	271	349	336	152	200-550
Proteína C Reactiva (mg/dl)	1,79	2,18	0,93	0,14	0,47	< 0,3

* Valores de referência adoptados pelo Serviço de Patologia Clínica do Hospital de São Francisco Xavier

Aos 15 meses de idade (dez dias antes do internamento) foi-lhe administrada a vacina VASPR. Uma semana depois iniciou quadro de febre (um pico/dia nos dois primeiros dias) a que se associaram, dois dias depois, recusa alimentar e dejectões diarreicas com agravamento da febre ao 4º dia de doença (4/5 picos diários que cediam mal aos antipiréticos). Recorreu então ao médico assistente que a referenciou à Urgência.

Do exame objectivo à entrada, há a realçar a presença de irritabilidade, mucosas pastosas, obstrução nasal e rinorreia anterior serosa. Após a realização de exames complementares ficou internada com os diagnósticos de Neutropénia e Gastreenterite Aguda.

Durante o internamento realizou hemogramas seriados (Quadro 2) e dos restantes exames laboratoriais efectuados há a salientar o isolamento de *Escherichia coli* (10^3 - 10^4 colónias) em urocultura. As hemoculturas, coproculturas e pesquisa de Rotavírus/Adenovírus nas fezes foram negativas.

O mielograma efectuado ao nono dia de internamento foi compatível com Neutropénia Benigna da Infância, revelando ligeira hiperplasia da série granulocítica, sem alterações qualitativas evidentes e séries eritróide e megacariocítica sem alterações quantitativas ou qualitativas evidentes, não se observando células estranhas à medula, nem parasitas.

A pesquisa de anticorpos anti-neutrófilos foi positiva. A pesquisa de anticorpos anti-citoplasma nos neutrófilos e anticorpos anti-nucleares foi negativa.

Foi efectuado o estudo virológico para CMV, EBV, Parvovírus, Herpes 1 e 2 e para *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*, tendo sido também obtidos resultados negativos.

A criança foi medicada com Piperacilina/Tazobactam e Gentamicina do primeiro ao sexto dia de internamento, antipiréticos em SOS, hidratação endovenosa e oral e dieta antidiarreica.

A evolução clínica foi favorável, tendo ficado apirética ao segundo dia de internamento, com dejectões normais ao terceiro dia. Após onze dias de internamento teve alta com evolução estado-ponderal normal (percentil 50 para o peso e altura), tendo sido referenciada à Consulta de Pediatria para seguimento, com o diagnóstico de Neutropénia Crónica Benigna da Infância e Gastreenterite Aguda.

Três meses após a alta apresentou um episódio febril que resolveu sem complicações nem alterações dos exames laboratoriais (Quadro 2).

Desde essa altura (18 meses de idade) não se registou qualquer intercorrência relevante.

DISCUSSÃO

Nas crianças com NCBI o diagnóstico pode ser difícil, visto que a maioria dos casos não apresenta história familiar de neutropénia nem leucopénia e a história progressiva é pobre ou mesmo negativa⁴. Estes doentes podem apresentar um número total de neutrófilos inferior a $0,2 \times 10^9/L$ durante meses ou anos sem desenvolverem qualquer patologia infecciosa, à semelhança do que acontece em alguns adultos com neutropénia imune^{3,4}.

Trata-se de uma situação clínica muito rara. A incidência na população é de 1/100.000 crianças/ano, aproximadamente, verificando-se um ligeiro predomínio no sexo feminino (3:2) e ausência de influência étnica³.

A idade média de diagnóstico da neutropénia situa-se entre os oito e os 12 meses de idade, com cerca de 90% dos casos detectados antes dos 14 meses. Habitualmente apresenta uma duração média de vinte meses, verificando-se, em 95% dos casos, uma resolução completa e espontânea por volta dos quatro a cinco anos de idade^{3,4}.

Nestes doentes ocorre uma paragem maturativa dos precursores dos neutrófilos ao nível da medula óssea, verificando-se um estado crónico de depleção de neutrófilos maduros. Simultaneamente, verifica-se um aumento compensatório dos outros precursores granulocíticos, nomeadamente monócitos e eosinófilos, condicionando uma contagem normal ou aumentada destas células no sangue periférico. Como os monócitos são células fagocíticas, é compreensível a falta de correlação existente entre o número de neutrófilos e a intercorrência de infecção⁴.

O quadro clínico da NCBI, como este caso ilustra, caracteriza-se por se apresentar nos dois primeiros anos de vida, sem história prévia de infecções graves, mas com presença de febre associada a infecções respiratórias, urinárias, gastrointestinais ou cutâneas ligeiras ou moderadas que respondem bem à antibioterapia. Ocasionalmente, pode observar-se hepatoesplenomegália, mas infecções graves são muito raras. Geralmente não ocorre atraso de crescimento nem doença crónica e o exame objectivo pode revelar, ou não, sinais de infecção local.

A característica laboratorial mais relevante na NCBI consiste na neutropénia, habitualmente com número total de neutrófilos circulantes inferior a $0,5 \times 10^9/L$, associada a eosinofilia ou monocitose moderadas. A neutropénia é um achado ocasional do hemograma efectuado durante o episódio febril e, na altura do diagnóstico, o número total de neutrófilos é habitualmente muito baixo, embora pudesse ter estado normal à nascença⁴.

A medula óssea é normo ou hiperclular, com uma *paragem* na maturação dos neutrófilos, habitualmente no

estadio de metamielocito ou bastonete, que não se correlaciona com a gravidade nem com a duração da neutropénia^{4,6}. Isto sugere que, na maioria dos casos, a neutropénia é devida ao aumento da destruição de neutrófilos na circulação periférica e nos tecidos, resultante da fagocitose dos complexos neutrófilo-anticorpo³.

A demonstração da presença de anticorpos anti-neutrófilos nem sempre é necessária, sobretudo nos casos com evolução benigna, podendo, no entanto, ser importante para a avaliação do prognóstico. Os anticorpos anti-neutrófilos são positivos em cerca de 50 a 70% dos doentes, dependendo da fase da doença em que são pesquisados^{4,7}. Estes anticorpos são IgG e reagem sobretudo contra antígenos específicos dos neutrófilos, sobretudo NA₁ e NA₂, embora possam reagir também contra subpopulações de linfócitos^{3,4,7}. A idade de início da sintomatologia, o curso clínico benigno e a observação do sangue medular são suficientes para efectuar o diagnóstico de NCBI.

Em cerca de metade dos doentes são também detectados complexos imunes circulantes e a pesquisa de anticorpos anti-nucleares pode ser útil para a confirmação do diagnóstico⁴.

Uma eventual etiologia inflamatória da neutropénia é excluída pelo facto dos níveis séricos de ICAM-1, FNT- α e IL-1 β estarem inversamente relacionados com o número total de neutrófilos circulantes³.

É necessário distinguir esta patologia de outras que cursam com neutropénia, mas em que a medula óssea está normocelular e recordar que existem formas de imunodeficiência combinada severa que podem apresentar-se com neutropénia e mielograma com aspecto semelhante à NCBI⁴.

O diagnóstico de NCBI é estabelecido quando se apresenta nos dois primeiros anos de vida, não há história prévia de infecções graves, a morfologia dos neutrófilos é normal, a medula óssea é normal a hiperclular, com uma eventual paragem em determinado estadio maturativo dos neutrófilos, ocorrendo resolução espontânea de todo o processo por volta dos quatro anos de idade⁴.

O tratamento primário desta patologia consiste no controlo das infecções, recorrendo ao uso de antibioterapia parentérica com cobertura para microrganismos Gram positivos e negativos. Se a criança não apresenta infecções

graves, o tratamento é desnecessário, podendo apenas ser considerada antibioterapia *per os* como medida profilática, dado o baixo número de neutrófilos circulantes⁴.

Tratamentos como gamaglobulina em altas doses ou G-CSF têm sido bem sucedidos na elevação das contagens de neutrófilos. Dado que a doença remite espontaneamente e o prognóstico é excelente, mesmo que a criança se mantenha neutropénica o tratamento crónico raramente está indicado⁴.

O quadro clínico é fundamental para o estabelecimento do diagnóstico de NCBI, só podendo este ser feito após um período de dois a três meses sem infecções ou após uma resposta eficaz ao tratamento⁴.

ABREVIATURAS:

- CMHG – Concentração Média de Hemoglobina Globalar
- NA – Neutrophils Antibodies
- FNT- α – Factor de Necrose Tumoral alfa
- ICAM-1 – Intercellular Adhesion Molecule 1
- IL-1 β – Interleucina 1 beta
- VGM – Volume Globular Médio

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

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

BIBLIOGRAFIA

1. VLACHA V, FEKETE G: The clinical significance of Non-malignant Neutropenia in hospitalized children. *Annals Hematol* 2007;86:865-870
2. SEGEL GB, HALTERMAN JS: Neutropenia in Pediatric Practice. *Pediatrics in Review* 2008;29:12-24
3. INOUE S: Autoimmune and Chronic Benign Neutropenia. *E-Medicine* 2007
4. COATES TD, BAECHNER R: White Blood Cells – Leukocytosis and Leukopenia. In: Hoffman R, Benz JR EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE. *Hematol Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone INC. 1995;52:773-780
5. BAIN BJ: Quantitative changes in Blood Cells. In: *Blood Cells – A Practical Guide*. Oxford: Blackwell Science. 3rd Ed 2002;201-4
6. VALIAVEEDAN R, RAO S, MILLER S, BROWN A: Transient Neutropenia of Childhood. *Clin Pediatrics* 1987;26:639-642
7. KAZUHIRO N, TAKAS S, MASAO K: Antineutrophil Antibodies and Autoimmune Neutropenia in Infancy and Early Childhood. *Japanese J Pediatric Hematol* 2004;18:17-22

