



# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO 004 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO 004 - PÁG.: 1/16 EMISSÃO: 18/05/2020 REVISÃO Nº 01 : 09/10/2023

## 1. INTRODUÇÃO

Define-se como neutropenia a contagem de neutrófilos em sangue periférico abaixo de:

- 1.000 / $\mu$ L em menores de 1 ano.
- 1.500 / $\mu$ L em maiores de 1 ano.

Lembrando que indivíduos de ascendência africana principalmente e judeus iemenitas, etíopes, alguns árabes podem ter valores que se situam entre 1000 a 1500/ $\mu$ L e não classifica-se como alteração patológica. Além disso, cada faixa etária possui valores específicos e devem ser levados em consideração conforme Tabela 1.

**TABELA 1. Valores Normais para Hemograma e Contagem Absoluta de Neutrófilos em Neonatos e Crianças**

Idade	Leucócitos Cél/s/MicroL	Neutrófilos Cél/s/MicroL	% aproximada de neutrófilos
Feto > 30 semanas	<b>7710</b> (intervalo 2720 a 12.700)		23% das células nucleadas, incluindo hemácias nucleadas
Nascimento	<b>18.100</b> (intervalo de 9.000 a 30.000)	<b>11.000</b> (faixa de 6000 a 26.000)	61% dos Leucócitos
24h de vida	<b>18.900</b> (intervalo de 9.000 a 34.000)	<b>11.500</b> (intervalo de 5000 a 21.000)	61% dos Leucócitos
1 semana de vida	<b>12.200</b> (faixa de 5000 a 21.000)	<b>5500</b> (intervalo de 1500 a 10.000)	45% dos Leucócitos
1 mês de vida	<b>10.800</b> (intervalo de 5000 a 19.500)	<b>3800</b> (intervalo de 1000 a 9000)	35% dos Leucócitos
1 ano	<b>11.400</b> (faixa de 6000 a 17.500)	<b>3500</b> (intervalo de 1500 a 8500)	31% dos Leucócitos
10 anos	<b>8100</b> (intervalo de 4500 a 13.500)	<b>4400</b> (intervalo de 1500 a 8000)	54% dos Leucócitos

### 1.1. Etiologia

As causas de Neutropenia são suspeitadas de acordo com a gravidade do quadro clínico do paciente, da presença de sinais de alarme, do tempo de Neutropenia (aguda X crônica) (adquiridas x congênitas), vigência de infecção concomitante ou comorbidades associadas (quadro 1).

Diante do exposto, é importante uma anamnese e exame físico excepcionais para definir possíveis etiologias e traçar estratégias para o diagnóstico e conduta.



# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO **004** PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO **004** - PÁG.: **2/16** EMISSÃO: **18/05/2020** REVISÃO Nº **01** : **09/10/2023**

As causas podem ser, desde reacionais às infecções (mais comum na pediatria), como também, decorrentes de neoplasias, infiltração medular, hemopatias primárias, imunodeficiências, doenças do colágeno, fármacos (quadro 2), autoimunidade, hiperesplenismo e, até mesmo, decorrentes de patologias carenciais (def. de Vitamina B12 e ácido fólico). As mais comuns são infecções, drogas e doenças imunológicas.

## 1.2. Fisiopatologia

A Neutropenia resulta de quatro mecanismos básicos que podem estar associados ou não, dependendo da causa:

- Diminuição da produção,
- Destruição intramedular de precursores mieloides (mielopoiese ineficaz),
- Aumento da marginalização para endotélio vascular (pseudo neutropenia) e/ou
- Aumento da destruição periférica.

## 1.3. Classificação

- AGUDA (até 4 semanas) X CRÔNICA (acima de 4 semanas)
- LEVE (1.000 – 1.500/ $\mu$ L) X MODERADA (500 – 1.000/ $\mu$ L) X GRAVE (< 500/ $\mu$ L)
- CONGÊNITA X ADQUIRIDA (quadro 1)
- ISOLADA X ASSOCIADA A OUTRAS CITOPENIA
- NEUTROPENIA FEBRIL: neutrófilos < 500/ $\mu$ L ou < 1.000 / $\mu$ L com tendência a queda

### Quadro 1. Causas de Neutropenia na Infância

Neutropenias congênitas	Neutropenia adquirida
<ul style="list-style-type: none"><li>• Neutropenias congênitas isoladas</li><li>• Síndrome de Kostmann e neutropenia congênita grave</li><li>• Neutropenia Cíclica</li><li>• Neutropenia familiar benigna</li><li>• Neutropenia associada a insuficiência medular congênita</li><li>• Sd. Swachman-Diamond</li><li>• Anemia Fanconi</li><li>• Disqueratose congênita</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neutropenia como citopenia isolada ou dominante</li><li>• Infecções virais bacterias, fungos, ritcketsias e protozoários</li><li>• Fármacos</li><li>• Imune</li><li>• Neutropenia autoimune primária da infância</li><li>• Neutropenia autoimune secundária</li><li>• Nutrição: anorexia, deficiência de cobre</li><li>• Neutropenia crônica idiopática</li></ul>



# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO 004 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO 004 - PÁG.: 3/16 EMISSÃO: 18/05/2020 REVISÃO Nº 01 : 09/10/2023

<ul style="list-style-type: none"><li>• Neutropenia associada a distúrbios multissistêmicos</li><li>• Sd. De Barth</li><li>• Sd. De Pearson</li><li>• Sd. De Glicogenose Ib</li><li>• Neutropenia associada a defeitos da imunidade adaptativa</li><li>• Imunodeficiência combinada grave (SCID) e disgenesia reticular</li><li>• Hipogamaglobulinemia ligada ao X</li><li>• Sd. Hiper - IgM</li><li>• Sd. WHIM</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neutropenia associada à ativação do complemento</li><li>• Neutropenia como pancitopenia</li><li>• Insuficiência medular adquirida</li><li>• Aplasia de Medula</li><li>• Mielodisplasia</li><li>• Infiltração medular</li><li>• Deficiência nutricional (Vitamina B12, ácido fólico)</li><li>• Hiperesplenismo</li></ul>
---	---

## Quadro 2. Fármacos Associados à Agranulocitose

- Analgésicos e anti-inflamatórios não-esteroides: ácido acetilsalicílico, aminofenazona, benoxaprofeno, diclofenaco, diflonisal, dipirona, fenoprofeno, indometacina, ibuprofeno, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tenoxicam, tolmetina.
- Antipsicóticos, hipnosedativos e antidepressivos: amoxapina, clordiazepóxido, clozapina, diazepam, haloperidol, imipramina, indalpine, meprobamato, mianserina, fenotiazidas, risperidona, tiaprida.
- Antiepilépticos: carbamazepina, etossuximida, fenitoína, trimetadiona, valproato de sódio.
- Antitiroídeos: carbimazol, metimazol, perclorato de potássio, tiocianato de potássio, propiltiouracil.
- Cardiovasculares: ácido acetilsalicílico, aprindina, captopril, flurbiprofeno, furosemida, hidralazina, lisinopril, metildopa, nifedipina, fenindiona, procainamida, propafenona, propranolol, quinidina, espironolactona, diuréticos tiazídicos, ticlopidina.
- Anti-infecciosos: aciclovir, cefalosporinas, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacino, clindamicina, cotrimoxazol, dapsona, etambutol, flucitosina, gentamicina, hidroxicloroquina, isoniazida, levamisole, lincomicina, mebendazol, mepacrina, metronidazol, nitrofurantoína, novobiocina, penicilinas, pirimetamina, quinina, rifampicina, sulfametoxazol, estreptomina, terbinafina, tetraciclina, tiacetazona, tinidazole, vancomicina, zidovudina.
- Outros: acetazolamida, alopurinol, aminoglutetimida, compostos de arsênio, bezafibrato, bronfeniramina, clorfeniramina, cimetidina, colchicina, deferiprona, famotidina, flutamida, sais de ouro, metapirileno, metazolamida, metoclopramida, levodopa, glibenclamida, diuréticos mercuriais, penicilamina, ranitidina, sulfonamidas (maioria), tamoxifeno, tenalidina, ácido retinoico, tripelenamina.





# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO 004 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO 004 - PÁG.: 4/16 EMISSÃO: 18/05/2020 REVISÃO Nº 01 : 09/10/2023

## 2. OBJETIVO

Esse protocolo objetiva estabelecer e auxiliar a investigação e suspeição diagnóstica das principais causas de neutropenia na pediatria, propondo um questionário com informações clínicas, laboratoriais e exame físico objetivo para guiar as condutas iniciais.

## 3. PÚBLICO ALVO

Médicos de todas as unidades assistenciais pediátricas do Complexo Autárquico do HCFMB.

## 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes pediátricos que apresentam neutropenia.

## 5. DIAGNÓSTICO

### 5.1. Diagnóstico Clínico e laboratorial

O paciente pode encontrar-se assintomático e a neutropenia ser apenas um achado de exame (investigação poderá ser feita ambulatorialmente) ou estar associada a infecções, outras citopenias, hepatoesplenomegalia, malformações, linfonodomegalias, febre, déficits pondero estaturais, entre outros.

A principal morbidade da neutropenia é a susceptibilidade a infecções bacterianas e o grau de gravidade infecciosa vai variar de acordo com a causa da neutropenia e se há associação a outra deficiência imune. Por exemplo, a gravidade da neutropenia secundária ao hiperesplenismo está relacionada ao tamanho do baço e raramente é suficiente para resultar em infecção grave.

O risco de infecção começa a aumentar em valores abaixo de 1000/ $\mu$ L (Tabela 2). No entanto, o risco também depende da adequação do pool de reserva de medula de granulócitos e a causa como dito anteriormente.

As infecções fúngicas e parasitárias são pouco comuns na neutropenia isolada, sendo mais encontrada nas pancitopenias graves, como na aplasia de medula óssea (celularidade medular baixa), e em pacientes em uso de terapêutica imunossupressora.

O mais importante é uma boa anamnese, exame físico completo e avaliar se há sinais de alarme (quadro 2), para que assim possa ser estabelecida a linha de investigação diagnóstica da causa e a terapêutica.



# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO 004 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO 004 - PÁG.: 5/16 EMISSÃO: 18/05/2020 REVISÃO Nº 01 : 09/10/2023

Deverá ser avaliado também trata-se de uma **neutropenia aguda** (geralmente decorrente de causas adquiridas – processo infeccioso, neoplásicos, imunes...) ou **crônica**, conforme quadro 4 (geralmente decorrente de causas primárias – síndromes associadas à Imunodeficiência).

## Quadro 3. Sinais de Alarme na Avaliação da Neutropenia na Infância

- Sintomas sugestivos de Neutropenia Crônica (quadro 4)
- Má evolução pondero-estatural
- Anemia
- Trombocitopenia
- Esplenomegalia
- Linfadenopatia
- Dor Óssea
- Malformações
- Padrão infeccioso cíclico
- Padrão infeccioso sugestivo de Imunodeficiência – Infecções de repetição, graves, incomuns e com complicações

## Quadro 4. Antecedentes Patológicos que Sugerem Caráter Crônico da Neutropenia

- Infecções de Cavidade Oral (estomatite, gengivite, periodontite, úlceras)
- Infecções cutâneas (celulites, abscessos cutâneos, furunculose, infecções perianais, úlceras perineais)
- Otite Média Aguda, pneumonias de repetição
- Sepses

## 6. CONDUTAS

Deve-se levar em conta o estado clínico do paciente e não apenas o número absoluto de neutrófilos.

É necessária uma metodologia de investigação frente a uma neutropenia documentada, definindo principalmente algumas questões para determinar o local de avaliação do paciente:

1. É um processo agudo ou crônico?
2. Trata-se de uma neutropenia provavelmente Congênita ou Adquirida?



# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO 004 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO 004 - PÁG.: 6/16 EMISSÃO: 18/05/2020 REVISÃO Nº 01 : 09/10/2023

3. Se presença de processo infeccioso, ele é a causa ou a consequência?

4. É um processo primariamente hematológico ou um sinal de uma patologia secundária não hematológica?

5. Há sinais de alarme que demandem uma investigação e conduta específica?

Para responder essas questões e traçar um plano investigatório e terapêutico, propomos um questionário rápido, conforme anexo 1, com informações de anamnese e exame físico que deverá ser preenchido para todos pacientes com neutropenia que demandarem internação hospitalar.

**SE paciente assintomático, SE não houver na anamnese nenhum dado relevante, sinais de alarme ou de caráter crônico, a avaliação da causa poderá ser realizada ambulatorialmente, em 4 semanas com novo Hemograma, como caso novo do Ambulatório Hematologia Pediátrica – recurso 9655.**

Vale ressaltar que, nos **casos mais comuns** de neutropenia, a propensão do paciente à **infecção pode ter pouca relação com o grau**. A maioria dos casos adquiridos é **transitória** e o monitoramento por 8 a 12 semanas geralmente é a melhor abordagem, se não houver outros fatores clínicos importantes presentes, como os citados anteriormente.

**Se houver algum sinal de infecção, neutropenia grave (<500) ou sinais de alarme, deverão ser solicitados exames para triagem inicial (quadro 05), além de internação hospitalar e antibioticoterapia de amplo espectro.**

De acordo com os sinais e sintomas apresentados, poderão ser necessários exames mais direcionados à investigação da causa (quadro 6), tal como localização de foco infeccioso, quando houver (Culturas, Urina-1, Líquor, Coprograma, Radiografia de tórax e demais exames de imagem, de acordo com a suspeita clínica).

A avaliação da medula óssea, habitualmente, não é necessária em um primeiro momento na pediatria, diante de um paciente com Neutropenia isolada e sem sinais de alarme. Torna-se pertinente quando a Neutropenia se torna crônica e sem etiologia definida ou na presença de sinais de alarme.

O uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) deve ser administrado apenas em pacientes com reserva medular diminuída (síndromes neutropênicas e hereditárias específicas) e na resposta inadequada aos antibióticos em casos associados às infecções.

Não é indicado seu uso como profilaxia de infecções em pacientes sem diagnóstico ou em pacientes no início da antibioticoterapia, mesmo naqueles com quadros clínicos graves assistidos em UTI em fase inicial de tratamento.





# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO 004 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO 004 - PÁG.: 7/16 EMISSÃO: 18/05/2020 REVISÃO Nº 01 : 09/10/2023

## Quadro 5. Triagem Inicial na Neutropenia na Infância

- Hemograma
- Reticulócitos
- PCR
- Hemoculturas (2 periféricas)
- DHL
- VHS
- Sorologias virais
- Eletrólitos
- Uréia e Creatinina
- Ácido Úrico
- Triagem infecciosa de acordo com suspeita clínica

## Quadro 6. Exames Secundários, de Acordo com a Suspeita Etiológica

- Dosagem de Imunoglobulinas Séricas
- Eletroforese de Hemoglobina (HbF)
- Pesquisa de Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilo
- Hemogramas seriados
- Função pancreática
- Dosagem sérica de Vitamina B12 e ácido Fólico
- Triagem Reumatológica- VHS, FAN, FR
- Coombs Direto
- Pesquisa de Auto-anticorpos de acordo com a suspeita clínica
- C3, C4, ANA, Anti-DNA – triagem exclusão de doença vascular do colágeno



# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO 004 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO 004 - PÁG.: 8/16 EMISSÃO: 18/05/2020 REVISÃO Nº 01 : 09/10/2023

**TABELA 2. Relação do Paciente Neutropênico com febre e não imunossuprimido e o Risco de Infecção.**

Contagem absoluta de neutrófilos	Gerenciamento de risco
>1.500 / $\mu$ L	Nenhum
1.000 a 1.500/ $\mu$ L	Sem risco de infecção grave associada à Neutropenia. <b>A febre pode ser controlada ambulatorialmente a depender da clínica e causa.</b>
500 a 999/ $\mu$ L	Algum risco de infecção grave associada à Neutropenia. <b>A febre ocasionalmente pode ser controlada ambulatorialmente a depender da clínica e causa.</b>
200 a 499/ $\mu$ L	Risco significativo de infecção grave associada à Neutropenia. <b>Deverá ser tratado com antibióticos endovenosos de amplo espectro a depender da clínica e focos infecciosos em ambiente Hospitalar.</b>
< 200/ $\mu$ L	Risco muito significativo de infecção grave associada à Neutropenia. <b>Deverá ser tratado com antibióticos endovenosos de amplo espectro a depender da clínica e focos infecciosos em ambiente Hospitalar.</b> Pouco ou nenhum sinal clínico de infecção dependendo do mecanismo fisiopatológico.

## 6.1. Condutas nas Síndromes Neutropênicas Específicas

### 6.1.1. Neutropenia Benigna Familiar

Presença de neutropenia assintomática, de herança autossômica dominante, sem história de infecções graves ou de repetição. Pode haver monocitose discreta compensatória. A documentação de familiar com diminuição do número de neutrófilos periféricos favorece o diagnóstico e não há terapêutica a ser instituída, visto que em situações de infecção ocorre resposta celular adequada. As reservas de medula óssea desses pacientes são normais.

### 6.1.2. Neutropenia Infecciosa

Apenas cerca de 2 a 3% dos neutrófilos do corpo estão circulando no sangue periférico. A grande maioria dos neutrófilos está no pool de reserva da medula óssea e o restante no pool de tecidos e margeados junto ao revestimento dos vasos sanguíneos, sendo assim, as causas de neutropenia extra medular, sem deficiência imune, não refletem a capacidade de proteção contra infecções.





# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO 004 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO 004 - PÁG.: 9/16 EMISSÃO: 18/05/2020 REVISÃO Nº 01 : 09/10/2023

A Neutropenia documentada em vigência de infecção aguda é, na maioria das vezes em pediatria, consequência e não causa. Pode ser de gravidade variada, não sendo incomuns valores menores que 500/ $\mu$ L. Os mecanismos incluem redistribuição, sequestro, agregação e destruição por anticorpos circulantes.

Pode apresentar-se como pancitopenia e a conduta é tratar causa de base com controle da infecção. Pode ser causada por Vírus (VSR, Influenza A e B, Varicela, HIV, Epstein-Barr, Citomegalovírus...), Bactérias (Escherichia Coli, Pseudomonas sp, Staphylococcus aureus, Mycobacterium tuberculosis...), Fungos, Protozoários e Riquetsias. Em casos graves, em que a antibioticoterapia não está resultando na melhora esperada, pode-se lançar mão de G-CSF (fator de crescimento de colônias mielóides) em casos em que não haja dúvida de etiologia neoplásica ou hematológica primária.

### 6.1.3. Neutropenia Autoimune

A neutropenia autoimune (NA) isolada é causa comum de neutropenia grave e persistente na infância, porém de caráter benigno e com bom prognóstico. Geralmente ocorre entre os 5 e os 15 meses de idade, embora o intervalo se estenda de um mês até a idade adulta. A fisiopatologia está relacionada a anticorpos dirigidos a antígenos específicos dos granulócitos ou células T citotóxicas. Pode estar associada a infecções leves, na grande maioria, não estando relacionada gravidade da Neutropenia (comumente abaixo de 250/ $\mu$ L). O indivíduo que possui a patologia não apresenta risco infeccioso aumentado. O risco de infecção não é diferente do risco de uma criança da mesma idade hígida.

A NA pode estar relacionada a outras citopenias imunes (Síndrome de Evans), síndromes associadas à imunodeficiência (Imunodeficiência comum variável, ALPS- Doença Linfoproliferativa Autoimune...) e às Doenças Reumatológicas como Lúpus Eritematoso Sistêmico e Vasculites Imunes. Quando isolada e não associada a outras patologias, a Neutropenia Autoimune tem curso autolimitado com regressão espontânea em 7 a 24 meses em 80% dos casos.

Os anticorpos antineutrófilos mediam destruição de neutrófilos pelo sequestro esplênico de células opsonizadas ou por lise de neutrófilos, mediada por complemento.

A dosagem sérica de anticorpo antineutrófilos auxilia no diagnóstico, porém sua negatividade não o exclui, visto que existe a possibilidade da ligação não imunologicamente mediada de complexos antígeno-anticorpo à membrana do neutrófilo e de falsos negativos. Fato esse que caracteriza as muitas NAs que são classificadas como Neutropenias Crônicas Benignas ou idiopáticas.

A medula óssea encontra-se normo ou hipercelular com redução dos neutrófilos maduros, sem atipias ou displasias consistente com um pool de reserva medular normal. O tratamento na grande maioria das vezes não é necessário, porém em casos graves podem ser usados Corticosteróides e/ou Imunoglobulina Humana, podendo ser necessário nos casos graves de infecção, antibioticoterapia e G-CSF (Presumivelmente, o aumento na produção de células induzida por G-CSF nesse cenário excede o efeito da ligação de anticorpos).



# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO 004 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO 004 - PÁG.: 10/16 EMISSÃO: 18/05/2020 REVISÃO Nº 01 : 09/10/2023

A Neutropenia imune pode ocorrer no período neonatal, podendo durar de semanas até o intervalo de seis meses. A fisiopatologia é semelhante à isoimunização Rh, com sensibilização materna por antígenos dos neutrófilos do feto. O diagnóstico é feito com pesquisa de Anticorpos Antineutrófilos no soro da mãe e do feto.

## 6.1.4. Neutropenia Crônica Benigna ou Idiopática

Trata-se de uma Neutropenia Crônica, adquirida sem morbidade significativa. Tende a ocorrer no final da infância ou na idade adulta e não sofre remissão espontânea. O paciente, na maioria dos casos, é assintomático, sem sinais/sintomas típicos de Neutropenia Crônica, é detectada geralmente de forma ocasional e geralmente vem acompanhado de monocitose. Esses pacientes são capazes de mobilizar neutrófilos para os tecidos, não apresentando, portanto, risco aumentado de infecção e possuem reserva medular normal. O seu diagnóstico é de exclusão, afastando principalmente a Neutropenia Imune e Familiar Benigna.

## 6.1.5. Neutropenia Cíclica

Neutropenia Congênita grave, autossômica dominante com expressão variável do Gene ELA2. A Neutropenia tem caráter cíclico que em 70% apresentam com nadir dos neutrófilos por volta de  $200/\mu\text{L}$  que dura cerca de 3 a 10 dias com elevação da contagem subsequente em intervalos de 21 dias  $\pm$  3. Na fase de queda de Nadir o paciente pode apresentar sintomas de Neutropenia Crônica (infecções de pele, úlceras orais e genitais, otites e pneumonias) e infecções graves, muitas vezes complicam com Sepsis com taxa de óbito de 10%.

Para o diagnóstico, deverá ser documentado o padrão cíclico da série granulocítica através de hemogramas seriados (2 a 3 vezes na semana, durante 6 semanas). Devido às infecções de repetição, esse padrão pode não ser tão simples de ser verificada, sendo necessário o teste de pesquisa molecular da mutação para confirmar o diagnóstico. A característica da medula óssea vai depender do período avaliado, podendo apresentar-se como hipoplasia com parada de maturação em mielócitos na neutropenia importante e como hiperplasia mieloide, fora desse período.

O tratamento dos casos sintomáticos e graves é feito com G-CSF.

## 6.1.6. Síndrome de Kostmann – Agranulocitose Congênita

Doença autossômica recessiva relacionada ao Gene HAX1 e em 60% a mutação associada ao Gene ELA2. Caracterizada por infecções graves piogênicas, muitas vezes letais nos primeiros meses de vida. Dos aspectos hematológicos, vemos anemia comumente associada com Neutropenia  $< 300/\mu\text{L}$ , monocitose e eosinofilia. Na medula óssea, há parada de maturação no estágio de mielócito e ausência de metamielócitos e de células mais maduras como bastonetes e segmentados. Pode haver aumento de promielócitos e, monocitose e eosinofilia compensatória.

O tratamento consiste em Antibióticos, G-CSF e medidas de suporte.





# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO 004 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO 004 - PÁG.: 11/16 EMISSÃO: 18/05/2020 REVISÃO Nº 01 : 09/10/2023

## 6.1.7. Síndrome de Chediak-Higashi

Doença autossômica recessiva relacionada à mutação do gene LYST, com grau variado de neutropenia e com aspectos clínicos bem descritos: albinismo oculocutâneo parcial, suscetibilidade aumentada para infecções do trato respiratório e pele, além de neuropatia. É uma síndrome de muita gravidade, com óbito geralmente aos 10 anos de idade. O mielograma apresenta-se com característica típica, com presença de grânulos azuis-acinzentados nos citoplasmas dos neutrófilos, eosinófilos, basófilos e plaquetas, que também podem ser encontrados em avaliação do esfregaço periférico.

O tratamento proposto é Transplante de Medula Óssea (TMO).

## 6.1.8. Síndrome Shwachman-Diamond

Doença autossômica recessiva, com mutação do Gene SBDS, com bom prognóstico. O quadro clínico se apresenta com neutropenia  $< 1.000/\mu\text{L}$ , infecções (pele, osteomielite e sepses), insuficiência pancreática, condrodysplasia metafisal e, em alguns casos, a plaquetopenia pode estar associada. A medula óssea apresenta-se hipoplásica, na maioria dos casos, e 25% desses pacientes evoluem para aplasia e leucemia.

## 6.1.9. Disqueratose Congênita

Doença recessiva ligada ao X, que envolve o gene que codifica a proteína disquerina (CKD1) ou então de caráter autossômica dominante do gene hTR (gene RNA da telomerase), sendo classificada com uma Doença de Instabilidade Cromossômica com encurtamento do Telômero. O paciente apresenta-se com a tríade clássica de distrofia ungueal, leucoplasia, hiperpigmentação e lesões de pele, podendo haver ainda alterações de mucosa oral e dentição, gastrointestinais, geniturinárias, neurológicas, oftalmológicas e esqueléticas.

Geralmente a apresentação clínica da tríade se manifesta entre os 5 a 10 anos, porém há relatos de início precoce já nos primeiros meses de vida.

A Neutropenia comumente evoluiu para pancitopenia com agravamento progressivo.

O tratamento é feito com Oxametlona, que acentua a produção urinária de Eritropoetina, G-CSF e, nos casos graves, com agravamento da falência medular o TMO é indicado.

Esses pacientes possuem risco aumentado de evolução para malignidade.

## 6.1.10. Disgenesia Reticular

Doença autossômica recessiva ou recessiva ligada ao X, grave e fatal, apresenta-se geralmente no período neonatal, pós infecções virais e bacterianas. Pode cursar com neutropenia, linfopenia e agamaglobulinemia. Na medula óssea, há ausência de células linfóides e mielóides. O tratamento indicado é TMO.





# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO 004 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO 004 - PÁG.: 12/16 EMISSÃO: 18/05/2020 REVISÃO Nº 01 : 09/10/2023

## 7. RESPONSÁVEIS PELA ELABORAÇÃO

7.1. Autores: Renata Dudnick de Lima Mauro, Manuella Pacífico de Freitas Segredo e Débora Garcia Gasperini.

7.2. Revisores: Manuella Pacífico de Freitas Segredo.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrès E, Zimmer J, Affenberger S, Federici L, Alt M, Maloisel F. Idiosyncratic drug -induced agranulocytosis: Update of an old disorder. Eur J Intern Med 2006; 529 -35.

- Braga, J. A. P. et al. Hematologia e Hemoterapia Pediátrica. 1.ed. São Paulo: Soc Bras Ped; 2014.

- Dale DC. Neutropenia cíclica e crônica: uma atualização sobre diagnóstico e tratamento. Clin Adv Hematol Oncol 2011; 9: 868.

- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. Orphanet J Rare Dis 2011; 6:26.

- Farruggia P. Neutropenias imunes da infância e infância. World J Pediatr 2016; 12: 142

- Grupo Cooperativo Brasileiro Síndrome Mielodisplásica em Pediatria. Pacientes Pediátricos Com Citopenias Persistentes - Guia De Investigação. Comitê de Falências Medulares; 2012.

- Kyono W, Coates TD. Uma abordagem prática para distúrbios neutrófilos. Pediatr Clin North Am 2002; 49: 929.

- 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.

- Ribeiro L, Costa E, Cleto E, Barbot J. Uma visão da abordagem da neutropenia. Rev Hosp Ma Pia. 2011; vol 20 (4): 255-261.

- Stuart O, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher D, Lux S. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

- Thomas D Coates, MD. University of Southern California School of Medicine [update 2019; cited 2020 March]. Overview of neutropenia in children and adolescents. (Ed.), Up To Date. Available from: [www.Uptodate/contents/overview-of-neutropenia-in-children-and-adolescents](http://www.Uptodate/contents/overview-of-neutropenia-in-children-and-adolescents).

- Thomas D Coates, MD. University of Southern California School of Medicine. [update 2020; cited 2020 March]. Immune neutropenia. (Ed.), Up To Date. Available from: [www.Uptodate/contents/overview-of-immune-neutropenia](http://www.Uptodate/contents/overview-of-immune-neutropenia)



# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO **004** PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO **004** - PÁG.: **13/16** EMISSÃO: **18/05/2020** REVISÃO Nº **01** : **09/10/2023**

- Thomas D Coates, MD. University of Southern California School of Medicine. [update 2018; cited 2020 March]. Infectious causes of neutropenia. (Ed.), Up To Date. Available from: [www.Uptodate/contents/overview-of-infections-causes-of-neutropenia](http://www.Uptodate/contents/overview-of-infections-causes-of-neutropenia)

- Thomas D Coates, MD. University of Southern California School of Medicine. [update 2018; cited 2020 March]. Congenital neutropenia. (Ed.), Up To Date. Available from: [www.Uptodate/contents/overview-of-congenital-neutropenia](http://www.Uptodate/contents/overview-of-congenital-neutropenia).



# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO 004 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO 004 - PÁG.: 14/16 EMISSÃO: 18/05/2020 REVISÃO Nº 01 : 09/10/2023

## 9. ANEXOS

### ANEXO 1

#### QUESTIONÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DE NEUTROPENIA NA INFÂNCIA ASPECTOS DE HISTÓRIA CLÍNICA, EXAME LABORATORIAL E FÍSICO OBJETIVOS

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

#### ASPECTOS PESSOAIS

1. Possui Hemogramas anteriores? ( ) Sim ( ) Não
2. Outra Citopenia associada?  
( ) Sim Anemia: Hb \_\_\_ VCM \_\_\_ HCM \_\_\_ RDW \_\_\_ / Plaquetas \_\_\_\_\_  
( ) Não
3. Raça Negra? ( ) Sim ( ) Não
4. Padrão cíclico? ( ) Sim ( ) Não
5. Presença de alguma patologia que justifique a Neutropenia? ( ) Sim ( ) Não
6. Uso de algum fármaco que cause Neutropenia? ( ) Sim ( ) Não. Qual? \_\_\_\_\_
7. Contato com alguma substância química? ( ) Sim ( ) Não. Qual? \_\_\_\_\_
8. Viajou para algum lugar recentemente? ( ) Sim ( ) Não. Onde? \_\_\_\_\_

#### ASPECTOS FAMILIARES

1. Neutropenia na família? ( ) Sim ( ) Não.  
Quem? \_\_\_\_\_ (Leucócitos \_\_\_\_\_ Neutrófilos \_\_\_\_\_)
2. Histórico de infecções na família? ( ) Sim ( ) Não.  
Quem? \_\_\_\_\_
3. Doença Autoimune? ( ) Sim ( ) Não. Qual? \_\_\_\_\_  
Quem? \_\_\_\_\_





# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO 004 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO 004 - PÁG.: 15/16 EMISSÃO: 18/05/2020 REVISÃO Nº 01 : 09/10/2023

## ASPECTOS CLÍNICOS ATUAIS

1. Classificação Neutropenia: Crônica \_\_\_\_ semanas / Aguda \_\_\_\_ semanas
2. Sinais de alarme presentes? ( ) Sim ( ) Não Qual? \_\_\_\_\_
3. Processo Infecioso associado Achado Ocasional de exame
4. Possui algum sintoma/sinal de caráter crônico? ( ) Sim ( ) Não Qual? \_\_\_\_\_
5. Malformações? ( ) Sim ( ) Não Quais? \_\_\_\_\_
6. Dor Óssea ou articular? ( ) Sim ( ) Não
7. Aspectos sugestivos de Imunodeficiência? Sim Não
  - 1 ou + infecções bacterianas sistêmicas (Sepses, 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. Qual? \_\_\_\_\_
  - Infecções por agentes comuns, mas com gravidade pouco habitual.

## EXAMES FÍSICO OBJETIVO

1. Má evolução ponderal? ( ) Sim ( ) Não
2. Baixa estatura? ( ) Sim ( ) Não
3. Albinismo? ( ) Sim ( ) Não
4. Distrofia ungueal, leucoplasia mucosa ou alteração da pigmentação cutânea? ( ) Sim ( ) Não
5. Sinais de infecção mucocutânea? ( ) Sim ( ) Não



# PROTOCOLO CLÍNICO DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA

PRC AMB ONCO **004** PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA  
NEUTROPENIA NA CRIANÇA



PRC AMB ONCO **004** - PÁG.: **16/16** EMISSÃO: **18/05/2020** REVISÃO Nº **01** : **09/10/2023**

## 10. TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO ELETRÔNICA E APROVAÇÃO DE DOCUMENTO

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU NÚCLEO DE GESTÃO DA QUALIDADE Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687 - Botucatu - São Paulo - Brasil Tel. (14) 3811-6218 / (14) 3811-6215 - E-mail: qualidade.hcfmb@unesp.br	
<b>TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO ELETRÔNICA E APROVAÇÃO DE DOCUMENTO</b>		
<b>1. IDENTIFICAÇÃO DO DOCUMENTO</b>		
1.1. Título: PRC AMB ONCO 004 – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA NEUTROPENIA NA CRIANÇA		
1.2. Área Responsável: Ambulatório de Oncologia do Hospital Estadual de Botucatu		
1.3. Data da Elaboração: <u>18/05/2020</u> Total de páginas: <u>17</u> Data da Revisão: <u>09/10/2023</u> Número da Revisão: <u>01</u>		
1.4. Autorização de Divulgação Eletrônica do Documento e Consentimento de Exposição de dado pessoal (nome completo) durante a vigência do documento: Eu, como autor e/ou revisor do documento citado, aprovo e autorizo a divulgação eletrônica do mesmo:		
<b>NOME</b>	<b>SETOR</b>	<b>ASSINATURA</b>
Manuella Pacifico de Freitas Segredo	Ambulatório de Oncologia	
<b>2. DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA, APROVAÇÃO DE DOCUMENTO E CONSENTIMENTO DE EXPOSIÇÃO DO NOME COMPLETO (DURANTE O PERÍODO DE VIGÊNCIA DO DOCUMENTO):</b>		
Declaro que estou ciente e aprovo o conteúdo do documento: PRC AMB ONCO 004 – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL E INVESTIGAÇÃO DA NEUTROPENIA NA CRIANÇA. Também autorizo a exposição do meu nome completo.		
Data: <u>28/12/24</u>	Aprovação do Serviço de Oncologia do HCFMB: Dr. Rafael Dezen Gaiolla	
	Assinatura:	
Data: <u>28/12/24</u>	Aprovação Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva	
	Assinatura:	
Elaboração do Termo: Enfª Juliana S. Oliveira, Tatiare Biazon Rossi, Benvenuto, Enfª Cristiane R. Fortaleza		Aprovação Superintendência e Chefe de Gabinete do HC: Prof. Adj. André Luis Balbi e Prof. Dr. José Carlos Trindade Filho.

Aprovação do Serviço de Oncologia do HCFMB | Diretora Clínica: Dr. Rafael Dezen Gaiolla / Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade - Gestão 2023