

BMJ Best Practice

Avaliação da neutropenia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Visão geral	5
Etiologia	5
Emergencies	13
Considerações de urgência	13
Sinais de alarme	13
Diagnóstico	15
Abordagem passo a passo do diagnóstico	15
Visão geral do diagnóstico diferencial	27
Diagnóstico diferencial	30
Diretrizes de diagnóstico	47
Referências	49
Imagens	53
Aviso legal	60

Resumo

- ◊ Os neutrófilos são componentes essenciais dos sistemas hematopoiético e imunológico, e anormalidades quantitativas ou qualitativas dos neutrófilos podem resultar em infecção com risco de vida. A neutropenia é uma contagem baixa de neutrófilos e resulta de redução na produção, utilização acelerada, destruição aumentada ou mudança nos compartimentos. Uma combinação desses mecanismos pode estar presente. As causas podem ser congênitas ou adquiridas. A complicação mais grave da neutropenia é a infecção, que pode ser fatal. A fonte geralmente é a flora endógena do intestino e da mucosa (comumente *Staphylococcus* e organismos Gram-negativos). As infecções fúngicas ocorrem com maior frequência, mas não há aumento do risco de infecção viral ou parasitária. Locais comuns de infecção incluem membranas mucosas (gengivite, estomatite, abscessos perirretais), pele (celulite) e pulmões (pneumonia).[1] [2]

◊ **Classificação :**

Não existe um sistema padrão de classificação para a neutropenia, mas a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) geralmente é usada para classificar a gravidade. A ANC é calculada do seguinte modo:

ANC = leucócitos (microlitro) x porcentagem (células polimorfonucleares + bandas)/100

Uma ANC <1500/microlitro ou <1.5 x 10⁹/L é definida como neutropenia e classificada como leve, moderada, grave ou muito grave:[3]

- Leve: 1000 a 1500/microlitro ou 1 a 1.5 x 10⁹/L
- Moderada: 500 a 999/microlitro ou 0.5 a 0.99 x 10⁹/L
- Grave: 200 a 499/microlitro ou 0.2 a 0.49 x 10⁹/L
- Muito grave: <200/microlitro ou <0.2 x 10⁹/L.

À medida que a ANC fica abaixo de 1000/microlitro ou 1 x 10⁹/L, o risco de infecção aumenta progressivamente. Se a ANC ficar abaixo de 500/microlitro ou 0.5 x 10⁹/L, as infecções podem ocasionar risco de vida. Uma ANC inferior a 200/microlitro (agranulocitose) acarreta em risco de infecções graves, com risco de vida, com suscetibilidade a organismos oportunistas.[3] Contudo, existem algumas doenças, como a neutropenia autoimune, em que uma ANC baixa não confere risco de infecção; as infecções são raras nesses pacientes, apesar da ANC muitas vezes ser <500/microlitro ou <0.5 x 10⁹/L.

A ANC varia de acordo com a idade e a etnicidade. É menor em crianças que em adultos. Crianças <12 meses não são consideradas neutropênicas a menos que a ANC fique abaixo de 1000/microlitro ou 1 x 10⁹/L. Depois dos 10 anos de idade, os valores dos neutrófilos normalmente ultrapassam 1500/microlitro ou 1.5 x 10⁹/L.[4] Pessoas negras, etíopes, judeus iemenitas e algumas populações árabes apresentam valores médios mais baixos.[5] [6] [7] [8] A variação normal em pessoas negras tem um limite menor de 1400/microlitro ou 1.4 x 10⁹/L.

◊ **Causas comuns :**

As infecções são as causas mais comuns de neutropenia em adultos, seguidas por neutropenias induzidas por medicamentos.[9] Na Europa, a incidência de neutropenia induzida por medicamentos na população geral é de 1.6 a 9.2 casos por milhão. A incidência nos EUA é ligeiramente superior, com 2.4 a 15.4 casos por milhão relatados por ano. Doenças adquiridas da medula óssea como as leucemias, os linfomas e a anemia aplásica são causas relativamente comuns de neutropenia em

adultos, assim como são as deficiências nutricionais (vitamina B12, folato, cobre). Outras causas de neutropenia são raras em adultos. A epidemiologia da pseudoneutropenia (má distribuição de neutrófilos) é desconhecida.

Em crianças, a epidemiologia é diferente. A neutropenia autoimune primária na primeira infância é a causa mais comum de neutropenia em crianças com <2 anos de idade.[\[10\]](#) A neutropenia aloimune neonatal (resposta imune a抗ígenos não próprios de membros da mesma espécie) também é uma causa relativamente comum de neutropenia em crianças. Infecções e medicamentos continuam a ser causas comuns em crianças. As causas congênitas são mais raras que as adquiridas, e os dados epidemiológicos são limitados. As doenças mais comuns e importantes que afetam a produção de neutrófilos são a neutropenia congênita grave e a neutropenia cíclica. A imunodeficiência comum variável é a imunodeficiência mais comumente encontrada.

Etiologia

A neutropenia pode ser adquirida ou congênita.

As doenças adquiridas podem ser primárias, surgindo na medula óssea (as leucemias, os linfomas e a anemia aplásica), ou secundárias (causas externas como infecção, efeitos tóxicos, neutropenias imunes, doença inflamatória crônica e deficiência nutricional).

As doenças congênitas geralmente são hereditárias, mas existem formas que são esporádicas. As causas congênitas primárias são as síndromes de falência medular, que produzem insuficiência global da hematopoiese, e as síndromes de neutropenia isolada, que produzem insuficiência seletiva da produção de neutrófilos. As causas congênitas secundárias são as síndromes de imunodeficiência e os erros inatos do metabolismo.

A neutropenia geralmente torna o paciente suscetível a infecções bacterianas e, menos frequentemente, fúngicas, o que pode representar risco de vida. O risco de infecção viral não é elevado. Existem algumas doenças, como as neutropenias imunes, em que a neutropenia não aumenta o risco de infecção.

Infecção

A infecção é a causa mais comum de neutropenia adquirida. A duração geralmente é breve. Bactérias, vírus, patógenos intracelulares obrigatórios e parasitas são causas conhecidas.

- Infecção bacteriana: sepse ou infecção bacteriana por *Salmonella* (tifoide) ou *brucella* são mais comuns.
- Infecção viral: infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatite A, B ou C são causas importantes que devem ser descartadas. Outras causas virais incluem mononucleose infecciosa, eritema infeccioso (parvovírus), gripe (influenza), vírus sincicial respiratório, rubéola, sarampo, varicela e citomegalovírus.
- Patógenos intracelulares obrigatórios: as causas incluem rickettsia e erliquiose granulocítica humana (infecção primária de granulócitos e macrófagos).
- Parasitas: são causas raras, e incluem malária e leishmaniose.

Efeito tóxico

A neutropenia induzida por medicamentos é a segunda causa mais comum de neutropenia adquirida.^[9] A quimioterapia citotóxica produz neutropenia ao destruir as células progenitoras mieloïdes em divisão; esse é um efeito esperado diretamente relacionado ao mecanismo de ação principal do tratamento. A neutropenia de início tardio pode ocorrer com rituximabe, mas o mecanismo de ação não é claro.^[11] No entanto, uma ampla gama de outros medicamentos produz neutropenia como reação adversa. A neutropenia induzida por medicamentos é mais comum em pacientes acima de 60 anos de idade, e as mulheres são mais comumente afetadas que os homens. Os agentes mais propensos a causar neutropenia são medicamentos antitireoidianos, macrolídeos e procainamida. A agranulocitose grave decorrente de reação a medicamento é rara (1-10 pacientes por milhão de população por ano) e mais frequentemente associada a clozapina, medicamentos antitireoidianos (tionamidas) e sulfassalazina.^{[12] [13] [14] [15]}

A neutropenia induzida por medicamentos ocorre por inúmeros mecanismos.

- Destrução de neutrófilos mediada por anticorpos: a droga atua como um hapteno imunogênico (uma molécula pequena que só pode desencadear uma resposta imune quando ligada a um portador maior, como uma proteína). O hapteno estimula a formação de anticorpos, que então medeiam a destruição dos neutrófilos na circulação. Aminopirina, propiltiouracila, penicilina e compostos de ouro são os medicamentos mais comumente associados à formação de haptenos.[\[16\]](#) [\[17\]](#)
- Aceleração da apoptose de neutrófilos: antipsicóticos (por exemplo, clozapina) produzem metabólitos que se ligam ao neutrófilo, causando depleção de glutationa intracelular (um antioxidante), toxicidade e morte celular.[\[18\]](#)
- Lise dos neutrófilos mediada pelo complemento: o medicamento atua como um hapteno imunogênico e estimula a formação de anticorpos. No entanto, em vez de atacar diretamente os neutrófilos, os anticorpos ativam o complemento, e os neutrófilos são destruídos por lise mediada pelo complemento.
- Inibição da hematopoiese: medicamentos como os antibióticos betalactâmicos e alguns anticonvulsivantes (carbamazepina e ácido valproico) inibem as unidades formadoras de colônias de granulócitos e macrófagos na medula óssea. Ticlopidina, sulfassalazina e clorpromazina causam supressão dos precursores mieloides na medula óssea.[\[19\]](#)

A radioterapia pode causar neutropenia pela produção direta de dano por radiação das células-tronco e progenitoras linfoides em divisão.

Doença imune adquirida

As neutropenias imunes primárias são autoimunes ou aloimunes (resposta imune a抗ígenos não próprios de membros da mesma espécie). A neutropenia também pode ocorrer como parte de reação transfusional grave.

- Neutropenia autoimune (AIN) primária na primeira infância: os anticorpos contra抗ígenos neutrofílicos específicos causam sequestro esplênico ou lise pelo complemento dos neutrófilos. A idade média de início é 6 a 12 meses. Embora a neutropenia geralmente seja grave, a infecção bacteriana com risco de vida é rara. A maioria dos pacientes se recupera espontaneamente em aproximadamente 1 a 2 anos.[\[20\]](#)
- Neutropenia autoimune (AIN) em adultos: a etiologia é a mesma que para a AIN primária na primeira infância. Em adultos, a AIN muitas vezes está associada a doenças inflamatórias crônicas como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou síndrome de Sjögren.
- Neutropenia neonatal aloimune (NAIN): anticorpos neutrofílicos específicos do soro da mãe reagem contra os抗ígenos expressos nos neutrófilos fetais herdados do pai; esses anticorpos imunoglobulina G (IgG) entram na circulação fetal, causando destruição de neutrófilos no útero e no período neonatal. Pode ocorrer na primeira gravidez, e futuras gestações podem ser afetadas. Mesmo se a neutropenia for grave, a infecção é rara. A recuperação espontânea geralmente ocorre em aproximadamente 11 semanas (intervalo de 3-28 semanas).

Doença adquirida da medula óssea

Pode ser dividida em 4 tipos principais:

- Linfomas de Hodgkin e não Hodgkin são neoplasias primárias de linfócitos maduros, distinguidos por sua aparência patológica na biópsia. A expansão e a proliferação clonal das células do linfoma diminuem a produção de neutrófilos normais, produzindo neutropenia.

- Síndrome mielodisplásica, leucemia mielogênica aguda e crônica e leucemia linfocítica aguda ou crônica são causadas pela proliferação descontrolada e pela expansão clonal de células progenitoras anormais. Essas doenças afetam as células progenitoras em diferentes estágios do processo de diferenciação, mas todas podem causar neutropenia ao comprometer a produção de neutrófilos normais.
- A anemia aplásica é causada pela destruição autoimune ou tóxica das células-tronco hematopoiéticas, resultando em pancitopenia.
- A metástase de tumores sólidos na medula óssea pode causar neutropenia por infiltração do espaço medular. Qualquer tumor pode provocar metástases na medula óssea, mas os mais comuns são os neuroblastomas em crianças e câncer da mama, próstata e pulmão em adultos. Metástase para a medula óssea é um sinal de prognóstico desfavorável.

Deficiência nutricional

As deficiências nutricionais de B12, folato e cobre podem causar neutropenia, bem como anemia. A neutropenia em pacientes que usam indevidamente bebidas alcoólicas é atribuída a deficiências nutricionais, mais notadamente vitamina B12 e folato; a toxicidade direta da medula óssea induzida por álcool é rara.

- As vitaminas B12 e folato são essenciais para a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e sua deficiência resulta em hematopoiése comprometida. O principal efeito é sobre as células eritroides, causando anemia, mas as células mieloides também são afetadas, causando neutropenia.
- A deficiência de cobre produz anemia e neutropenia por um mecanismo que não é compreendido.

Doença inflamatória

A neutropenia pode ocorrer no contexto de doença inflamatória crônica. Os mecanismos subjacentes variam de acordo com a doença.

- Artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico: o principal mecanismo de neutropenia é inflamatório. A grande infiltração de linfócitos granulares da medula compromete a produção de neutrófilos maduros. Contudo, os pacientes também podem desenvolver neutropenia autoimune (AIN) associada.
- Síndrome de Felty: é uma síndrome de artrite reumatoide, esplenomegalia e neutropenia. O sequestro esplênico e a destruição dos neutrófilos são o principal mecanismo da neutropenia, mas o fator desencadeante é desconhecido.
- Síndrome de Sjögren: foi proposto que o principal mecanismo seja autoimune, similar à AIN.

Má distribuição de neutrófilos (pseudoneutropenia)

Os neutrófilos são distribuídos entre a circulação (grupo circulante) e os tecidos (grupo marginado). A redistribuição ou aglutinação de neutrófilos produz a pseudoneutropenia.^[2]

- Marginação de neutrófilos elevada: a redistribuição de neutrófilos para o grupo marginado pode causar neutropenia aparente no grupo circulante, embora o número total de neutrófilos esteja normal. Essa é uma variante fisiológica de pouco significado patológico.
- A elevada aglutinação de neutrófilos no grupo circulante causa subestimação da contagem de neutrófilos quando uma amostra de sangue é coletada e processada. Isso é mais comumente observado no tratamento com anticoagulantes. O efeito também é observado com paraproteinemia,

mas essa é uma situação complexa, pois suas causas subjacentes também podem produzir neutropenia verdadeira.

- Artefato laboratorial: o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) é amplamente usado para evitar a coagulação das amostras de sangue para hemograma completo. No entanto, se a amostra não for processada em um curto espaço de tempo, o EDTA pode causar aglutinação dos neutrófilos no tubo da amostra, resultando na subestimação da contagem de neutrófilos. A repetição da medição em uma amostra nova revela o erro.

Síndromes de falência medular congênita

Neutropenia congênita grave e síndrome de Kostmann

- As neutropenias congênitas graves são um grupo heterogêneo de distúrbios. O primeiro distúrbio descrito foi a doença de Kostmann, uma síndrome de agranulocitose congênita com herança autossômica recessiva. Muitas neutropenias congênitas graves estão descritas agora, podendo ser autossômicas dominantes, autossômicas recessivas, ligadas ao cromossomo X ou neutropenia esporádica.
- 60% estão relacionadas a mutações no gene da elastase neutrofílica (ELA2). A síndrome de Kostmann é especificamente caracterizada por uma mutação no gene HAX1 e é autossômica recessiva.[\[21\]](#)
- Anormalidades citogenéticas podem se desenvolver durante a evolução da doença, indicando transformação em síndrome mielodisplásica ou leucemia aguda. A anormalidade mais comum é a monossomia 7, responsável por 50% dos casos. Cerca de 12% desenvolverão leucemia aguda.[\[22\]](#) [\[23\]](#) [\[24\]](#)

Anemia de Fanconi

- A anemia de Fanconi geralmente é autossômica recessiva, mas também pode estar ligada ao cromossomo X.
- Mutações em 13 genes foram identificadas. Os genes codificam proteínas que formam um complexo nuclear envolvido na resposta às lesões no DNA. No entanto, o mecanismo preciso pelo qual as mutações produzem falência medular não é conhecido.

Síndrome de Shwachman-Diamond (SSD)

- A SSD é uma doença autossômica recessiva rara que produz disfunção pancreática exócrina, neutropenia (que pode ser intermitente) e anormalidades esqueléticas.[\[25\]](#) Além disso, os neutrófilos remanescentes podem estar disfuncionais, com quimiotaxia e motilidade comprometidas.
- 90% dos pacientes têm o gene SBDS, mas a relação entre a mutação e a falência medular não é compreendida.

Síndrome de Pearson

- Caracterizada por anemia sideroblástica refratária com vacuolização dos precursores da medula óssea, graus variáveis de neutropenia e trombocitopenia e insuficiência pancreática exócrina.[\[26\]](#)
- Uma das mitocondriopatias, causada por mutações do DNA mitocondrial. Grandes deleções de DNA mitocondrial são características dessa doença.[\[27\]](#)

Disceratose congênita

- Caracterizada pela tríade de unhas anormais, erupção cutânea reticulada e leucoplasia. Padrões hereditários autossônicos dominantes e recessivos, ligados ao cromossomo X, foram observados.
- Todos os defeitos genéticos diminuem a função da telomerase. Os telômeros mantêm a estabilidade cromossômica, e a medula óssea é altamente dependente da manutenção telomérica para manter sua alta taxa de proliferação. A perda de telomerase produz falência da medula óssea. Mutações no gene DKC1 são detectadas na forma ligada ao cromossomo X. As mutações no gene TERC estão associadas com a forma autossônica dominante. As mutações no gene NOP10 estão associadas com a forma autossônica recessiva.

Síndrome de Griscelli

- A síndrome de Griscelli é autossônica recessiva e é composta por albinismo, neutropenia, trombocitopenia e linfo-histiocitose hemofagocítica. Podem ocorrer alterações neurológicas, supostamente em decorrência de infiltração linfo-histiocitária cerebral.
- A neutropenia geralmente decorre da fagocitose de neutrófilos na medula óssea pelos fagócitos invasores (síndrome hemofagocítica).
- Há 3 tipos de síndrome de Griscelli. A neutropenia é mais frequentemente associada com a síndrome de Griscelli tipo II, causada por uma mutação no gene RAB27a.

Síndrome de Barth

- Essa doença produz neutropenia e cardiomiopatia.
- Produzida por mutações no gene TAZ que resultam em deficiência de cardiolipina e mitocôndrias anormais.[28]

Síndromes congênitas de neutropenia isolada

Neutropenia cíclica

- Produz um padrão de neutropenia flutuante em que as contagens de neutrófilos têm ciclos de aproximadamente 21 dias, com intervalo de 14 a 36 dias. Os níveis de pico de neutrófilos no ciclo são normais e os nadires alcançam 0 e duram de 3 a 10 dias. A doença geralmente é autossônica dominante com expressão variável, mas casos esporádicos também podem ocorrer.
- A base genética da forma autossônica dominante é desconhecida. Os casos esporádicos estão associados a mutações do gene da elastase neutrofílica (ELA2).[29]

Neutropenia crônica idiopática

- Descreve pacientes com neutropenia crônica para a qual nenhuma causa pode ser encontrada. Geralmente ocorre na terceira infância ou na fase adulta. A produção de neutrófilos é normal, mas a destruição dos linfócitos no grupo circulante é elevada. Por causa da reserva medular e da distribuição adequada de neutrófilos para os tecidos, esses pacientes não desenvolvem infecções recorrentes.
- A etiologia é desconhecida, mas é supostamente autoimune, e aproximadamente 40% dos pacientes têm teste positivo para anticorpos antineutrófilos. Se isso for confirmado, classifica-se a neutropenia crônica idiopática como neutropenia imune em vez de síndrome de neutropenia congênita.

Mielocatexia

- Doença autossônica dominante que se apresenta com neutropenia moderada a grave. A etiologia não é totalmente compreendida e pode envolver maior retenção de neutrófilos na medula óssea.

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Aug 22, 2018.

9

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exonerização de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Os neutrófilos têm uma morfologia distinta com vacúolos citoplasmáticos e núcleos anormais com hipersegmentação e apenas filamentos muito finos conectando os lobos nucleares. A maioria dos pacientes não desenvolve infecções graves.[30]

Síndrome de Cohen

- A síndrome de Cohen consiste em múltiplas anomalias congênitas com retardamento mental. O fenótipo típico pode incluir retardamento psicomotor leve a grave, microcefalia, disposição alegre, feições características, hipotonía e frouxidão articular na infância, obesidade troncular, neutropenia intermitente, distrofia retiniana progressiva e miopia refratária. É uma síndrome autossômica recessiva.
- A neutropenia nesses pacientes não os torna propensos a infecções. Se a neutropenia for diagnosticada no estabelecimento da síndrome de Cohen, não são necessárias investigações adicionais.[31] [32]
- Estão presentes mutações do gene COH1, mas a função normal do gene não foi estabelecida definitivamente. Sugere-se que o produto gênico do COH1 esteja envolvido na classificação e circulação de proteínas dentro da célula, mas não é claro como as características clínicas da síndrome são produzidas.

Síndrome de Hermansky-Pudlak do tipo II

- Caracterizada por albinismo oculocutâneo e defeitos nas plaquetas em decorrência da ausência de corpos densos das plaquetas. É uma doença autossômica recessiva. A neutropenia pode ser grave.
- Causada por mutações que interrompem o complexo adaptador de proteína-3. Esse complexo afeta o tráfego vesicular em melanócitos, plaquetas, linfócitos T citotóxicos e células Natural Killer. A neutropenia está associada com quantidades diminuídas de elastase neutrofílica.[27]

Deficiência de P14

- Consiste em albinismo parcial, baixa estatura e deficiência de células B e de células T citotóxicas. É uma doença autossômica recessiva e pode produzir neutropenia grave com contagem absoluta de neutrófilos (ANC) <500/microlitro ou <0.5 x 10⁹/L.
- São encontradas mutações no gene MAPBIP.[27] As mutações diminuem a estabilidade do ácido ribonucleico (RNA), causando níveis diminuídos de proteínas e função lisossomal aberrante.

Doença da imunodeficiência congênita

Imunodeficiência comum variável

- Uma síndrome autossômica dominante diversa de produção defeituosa de imunoglobulinas G, M ou A (IgG, IgM ou IgA) e disfunção dos linfócitos T.
- Produzida por mutações genéticas do TNFRSF13B, um mediador de alternância de isotipos em células B. O principal efeito é impedir que a produção de IgM seja trocada para IgG, IgA e imunoglobulina E (IgE). Contudo, existem mutações autossômicas recessivas associadas que contribuem para as diversas apresentações da doença.
- A ausência de produção de IgG e o comprometimento da função dos linfócitos T produz neutropenia.[33]

Agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X

- A agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X.

- É causada por uma mutação genética na tirosina quinase de Bruton (BTK). A BTK é essencial para a maturação das células B e as mutações resultam na produção de células B imaturas, que são incapazes de sintetizar anticorpos.
- A ausência de produção de IgG produz neutropenia.[33]

Síndrome de hiper IgM

- Produzida pela incapacidade de alternar a produção de anticorpos de IgM para IgG, IgA e IgE.
- A ausência de produção de IgG produz neutropenia.
- Decorrente de defeitos na sinalização de CD40. O CD40 é um receptor de superfície que permite que as células T sinalizem uma mudança na produção de IgG pelas células B. Mutações do receptor ou de sua cascata de sinalização impedem as células T de sinalizar uma mudança na produção de imunoglobulina (Ig).
- A forma mais comum é a recessiva ligada ao cromossomo X, produzida por uma mutação genética do receptor (CD40L). Existem 4 formas autossômicas recessivas adicionais. Elas são raras e afetam proteínas na via de sinalização do CD40.[33]

Hipoplasia cartilagem-cabelo

- Produz nanismo com membros curtos e imunodeficiência.
- Doença autossômica recessiva produzida por uma mutação do RMRP, uma ribonucleoproteína essencial para o crescimento celular.
- A neutropenia é predominantemente decorrente de defeitos no sistema das células T. Não está claro como a mutação subjacente produz os déficits imunológicos.[33]

Disgenesia reticular

- Produz neutropenia grave decorrente da ausência de células linfoides oriundas da medula óssea.
- A herança é autossômica recessiva. A mutação genética subjacente é desconhecida.[33]

Síndrome de WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia)

- Uma síndrome de verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia (WHIM).
- Produzida pela hipogamaglobulinemia, que causa neutropenia e extensiva infecção por papilomavírus humano (HPV). As contagens de neutrófilos periféricos são baixas desde o nascimento, mas a medula óssea geralmente é hipercelular, com números elevados de neutrófilos maduros. Também se pode observar disfunção das células T.
- Há uma falta seletiva de imunidade ao HPV; a imunidade a todos os outros vírus geralmente é normal.
- A maioria dos pacientes tem mutação heterozigótica do gene CXCR4 (que regula a liberação de neutrófilos oriundos da medula óssea) causando retenção de neutrófilos na medula óssea.[34]

Síndrome de Chediak-Higashi

- Síndrome de albinismo parcial, diátese hemorrágica leve, imunodeficiência grave, neutropenia moderada e defeitos neurológicos progressivos; 85% dos pacientes desenvolverão infiltração linfocitária monoclonal de múltiplos órgãos, causando insuficiência de múltiplos sistemas de órgãos.
- Os granulócitos circulantes têm uma aparência distinta, com grandes grânulos azurófilos em todas as linhagens mieloides; essa aparência é patognomônica.
- A herança é autossômica recessiva com mutações no gene LYST. A perda dessa proteína modifica a regulação normal dos lisossomos secretores, causando função celular imune desregulada e hipopigmentação.

Displasia imuno-óssea de Schimke

- Rara doença autossômica recessiva que se apresenta com problemas clínicos multissistêmicos variáveis. Estes incluem displasia espondiloepifisária, retardo de crescimento, proteinúria e insuficiência renal, linfopenia, neutropenia e outras citopenias e imunidade celular defeituosa.
- Produzida por mutações no regulador dependente de actina associado à matriz relacionado ao SWI/SNF do gene da cromatina, SMARCAL1.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

- Síndrome recessiva ligada ao cromossomo X caracterizada por trombocitopenia com plaquetopenia, deficiência imunológica e eczema.
- Resulta de mutações ativadoras no gene que codifica a proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich, envolvida na regulação do citoesqueleto de actina. A desregulação do citoesqueleto interrompe uma ampla gama de funções dos leucócitos.

Erros inatos do metabolismo

A neutropenia pode estar associada com diversos erros inatos do metabolismo, incluindo doença de depósito de glicogênio tipo 1B, acidúria metilmalônica, doença de Neumann-Pick e doença de Gaucher. O mecanismo preciso da neutropenia nesses pacientes é desconhecido, mas pode ser decorrente de apoptose dos neutrófilos estimulada pela acumulação de metabólitos no citoplasma e produção de energia comprometida.

Considerações de urgência

(Consulte [Diagnóstico diferencial](#) para obter mais detalhes)

Febre e neutropenia

A febre em um paciente neutropênico é uma emergência e deve ser tratada imediatamente. Se o médico não estiver familiarizado com o tratamento da febre neutropênica, deve-se administrar antibióticos de amplo espectro, incluindo cobertura de espécies Gram-negativas, enquanto se aguarda consulta com especialista.[\[35\]](#)

Agranulocitose grave (contagem absoluta de neutrófilos <500/microlitro ou <0.5 x10⁹/L)

A agranulocitose grave requer manejo urgente. Caso se suspeite de um medicamento como causa, ele precisa ser descontinuado imediatamente. Os medicamentos causadores de neutropenia mais comuns são clozapina, medicamentos antitireoidianos (tionamidas) e sulfassalazina.[\[12\]](#) [\[13\]](#) [\[14\]](#) [\[15\]](#) A agranulocitose grave também é observada nas neutropenias congênitas, das quais as mais comuns são neutropenia congênita grave e neutropenia cíclica. Deve ser administrada profilaxia com antibióticos, incluindo cobertura das espécies Gram-negativas. A citocina fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) recombinante de neutrófilos também é usada, especialmente no manejo de neutropenias congênitas. Deve-se procurar consulta com especialista se o médico não estiver familiarizado com o tratamento de agranulocitose.

Sinais de alarme

- Sepse
- Tifoide
- vírus da imunodeficiência humana (HIV)
- Hepatite
- Rickettsia
- Erliquiose granulocítica humana
- Malária
- Leishmaniose
- Induzida por medicamentos
- Quimioterapia citotóxica
- Radioterapia
- Reação transfusional
- Leucemia mielogênica aguda

- Leucemia linfocítica aguda
- Síndrome mielodisplásica
- Leucemia linfocítica crônica (LLC)
- Linfoma de Hodgkin
- Linfoma não Hodgkin
- Infiltração por malignidade secundária
- Anemia aplásica
- Síndromes de falência medular

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A neutropenia geralmente é diagnosticada quando um paciente apresenta febre ou infecções bacterianas recorrentes. Também pode ser diagnosticada em trabalho laboratorial de rotina ou quando o paciente estiver sendo avaliado para outra doença. Caso seja detectada, deve ser confirmada pela repetição de exames com hemograma completo, diferencial e exame manual de esfregaço de sangue periférico.[\[36\]](#) [\[37\]](#)

A abordagem de diagnóstico se diferencia entre adultos e crianças. Em adultos, as causas mais prováveis são infecção, neutropenia induzida por medicamentos ou doença primária adquirida da medula óssea. Em crianças, a causa mais provável é uma neutropenia imune. Infecção e medicamentos continuam a ser causas comuns. Uma abordagem gradual em crianças para detectar doenças congênitas é requerida.

História geral e exame físico em adultos

Adultos geralmente apresentam febre, mal-estar, infecção ou lesões na boca. A neutropenia é mais frequentemente adquirida de causas infecciosas, induzidas por medicamentos, malignas ou autoimunes. Geralmente não há história pessoal ou familiar prévia de neutropenia. A neutropenia imune é rara em adultos e não aumenta o risco de infecção. A pseudoneutropenia só deve ser considerada como diagnóstico em pacientes assintomáticos com biópsia da medula óssea normal.

As características principais da história em adultos incluem as mencionadas a seguir.

- Infecção: deve-se procurar fatores de risco e sintomas característicos de causas infecciosas e sequelas conhecidas.
- Histórico de medicamentos e tratamento: o uso de qualquer medicamento conhecido como causador de neutropenia deve levantar suspeita de reação adversa ao medicamento.[\[1\]](#) [\[36\]](#) [\[38\]](#) [\[39\]](#) Anticoagulantes também podem produzir pseudoneutropenia. A neutropenia é um efeito colateral esperado da quimioterapia ou radioterapia.[\[40\]](#) Sintomas associados de anemia (fadiga, dispneia e tontura), trombocitopenia (sangramento e facilidade para manifestar hematomas), linfonodos edemaciados, sudorese noturna ou perda de peso devem levar à consideração de neoplasia hematológica. Sintomas de anemia e trombocitopenia também podem indicar anemia aplásica adquirida ou síndrome mielodisplásica.
- História nutricional: a ingestão alimentar inadequada pode causar deficiência de vitamina B12, folato ou cobre. Isso é especialmente comum em pacientes que fazem o uso indevido de bebidas alcoólicas.
- História médica: doenças inflamatórias crônicas podem estar presentes (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico [LES], síndrome de Felty, síndrome de Sjögren).

As características principais do exame físico em adultos incluem as mencionadas a seguir.

- Infecção: os sinais importantes são febre, taquicardia e hipotensão. Deve-se procurar sinais característicos de causas infecciosas e sequelas conhecidas.
- Alterações na pele: muitas infecções estão associadas a alterações características da pele. Equimoses ou petéquias decorrentes de trombocitopenia são observadas em neoplasias hematológicas, anemia aplásica e doença mieloproliferativa. Doenças inflamatórias crônicas estão associadas a alterações características da pele e deformidades articulares.
- Linfadenopatia: observada nas neoplasias hematológicas e mononucleose infecciosa.
- Esplenomegalia: observada nas neoplasias hematológicas.

História geral e exame físico em crianças

As crianças geralmente se apresentam com infecções bacterianas recorrentes com ou sem retardamento do crescimento pôndero-estatural. A causa mais provável em crianças <2 anos de idade é a neutropenia autoimune primária na primeira infância. Também deve-se suspeitar de neutropenia aloimune neonatal em neonatos. Infecções e reações adversas a medicamentos também são causas comuns e tornam-se mais importantes em crianças mais velhas. A leucemia linfocítica aguda (LLA) pode se apresentar em crianças <5 anos de idade. As neutropenias congênitas geralmente são diagnosticadas nos primeiros meses de vida. A pseudoneutropenia só deve ser considerada como diagnóstico em pacientes assintomáticos.

As características principais da história em crianças incluem as mencionadas a seguir.

- Histórico familiar: pode haver histórico de neutropenia imune em irmãos ou pais. A maioria das anormalidades congênitas é hereditária. Também pode ser detectada história familiar de leucemia.
- Infecção: deve-se procurar fatores de risco e sintomas característicos de causas infecciosas e sequelas conhecidas.
- Histórico de medicamentos: o uso de qualquer medicamento conhecido como causador de neutropenia deve levantar suspeita de reação adversa ao medicamento.
- Sintomas associados de anemia (fadiga, dispneia e tontura) e trombocitopenia (sangramento e facilidade para manifestar hematomas) devem levar à consideração de LLA.

As características principais do exame físico em crianças incluem as mencionadas a seguir.

- Avaliação de altura e peso.
- Infecção: os sinais importantes são febre, taquicardia e hipotensão. Deve-se procurar sinais característicos de causas infecciosas e sequelas conhecidas.
- Alterações na pele: muitas infecções estão associadas a alterações características da pele. Equimoses ou petéquias em decorrência de trombocitopenia são observadas na LLA.
- Linfadenopatia: observada na LLA.
- Esplenomegalia: observada na LLA.
- Hepatomegalia: observada na doença de depósito de glicogênio.

Neutropenia decorrente de causa infecciosa

Uma variedade de infecções primárias é conhecida por provocar neutropenia. O índice de suspeita de uma infecção específica depende da idade do paciente. Vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite viral ou infecções bacterianas intracelulares obrigatórias são graves e não devem passar despercebidos. A sepse também é uma causa importante e requer reconhecimento imediato e tratamento urgente. O local mais comum de infecção é o pulmão, seguido por infecções da corrente sanguínea, do abdome, do trato urinário, da pele e dos tecidos moles. Causas mais raras de sepse que podem necessitar de exclusão incluem meningite e endocardite bacterianas. Vírus sincicial respiratório, eritema infeccioso, rubéola, sarampo e varicela podem ser diagnosticados clinicamente. Outras infecções apresentam-se com sintomas inespecíficos e requerem conformação por exames apropriados. É importante estar alerta para malária e leishmaniose em pacientes com fatores de risco conhecidos para essas infecções.

Vírus	Infecção	Principais características da história	Principais características do exame físico	Faixa etária afetada
HIV		Fatores de risco: transfusão de sangue infectado por HIV, uso de drogas IV, relações sexuais sem proteção, homens que fazem sexo com homens, lesão percutânea provocada por agulha de seringa e exposição perinatal. Sintomas: febres e sudorese noturna, perda de peso, erupções cutâneas, candidíase ou ulceração oral, diarreia, cefaleias e alterações no estado mental ou na função neuropsiquiátrica.	Perda de peso e/ou emaciação. Linfadenopatia. Alterações da pele: erupções cutâneas e cicatrizes associadas ao HIV (incluindo herpes-zóster), erupções papulares pruriginosas, infecções fúngicas ou sarcoma de Kaposi. Alterações orais: candidíase bucal, leucoplasia pilosa oral, sarcoma de Kaposi e doença periodontal. Hepatosplenomegalia. Verrugas genitais.	Pode afetar qualquer faixa etária.
Hepatite A		Os fatores de risco incluem contato pessoal próximo com pessoa infectada, homens que fazem sexo com homens e exposição a surto de doenças transmitidas por causa alimentar conhecida. Sintomas da fase pré-ictérica (5-7 dias): náuseas, vômitos, dor abdominal, febre, mal-estar, fadiga e cefaleia. Sintomas da fase ictérica: urina escura, fezes acólicas, icterícia e prurido.	Icterícia, hepatomegalia, dor no quadrante superior direito, fezes acólicas (com cor de argila).	Em áreas endêmicas, a maioria dos casos ocorre na primeira infância. Em áreas de baixa prevalência, a maioria dos casos ocorre na fase adulta.
Hepatite B		Fatores de risco: exposição perinatal, múltiplos parceiros性uals, homens que fazem sexo com homens e usuários de drogas injetáveis. Muitas vezes assintomática. Sintomas: febre, calafrios, mal-estar, artralgias e exantema maculopapular ou urticariforme.	Muitas vezes normal. Infecção sintomática aguda produz exantema maculopapular ou urticariforme, hepatomegalia branda e icterícia.	Mais comum em adultos, mas pode afetar qualquer faixa etária.
Hepatite C		Fatores de risco: uso de drogas IV e história de transfusão de sangue. A maioria dos pacientes é assintomática.	Geralmente normal. Icterícia, ascite ou aranhas vasculares indicam doença hepática avançada.	Pode afetar qualquer faixa etária.

Causas virais importantes da neutropenia a descartar (IV, intravenosa; quadrado superior direito)

Criado no BMJ Knowledge Centre

Vírus	Infecção	Principais características da história	Principais características do exame físico	Faixa etária afetada
Eritema infeccioso (Parvovírus)		Sintomas: apresenta-se com erupção cutânea característica com ou sem artralgia.	Aparência característica de "bochecha esbofeteada" acompanhada por erupção eritematosa reticular predominantemente encontrada nos membros. Pode haver artrite, especialmente nas articulações pequenas das mãos, dos punhos, dos joelhos ou dos tornozelos.	Mais comum em crianças em idade escolar, mas pode afetar qualquer faixa etária.
Vírus sincicial respiratório (VSR)		Sintomas: rinite e tosse de qualidade variável, evoluindo para retragações, sibilância audível e respiração ofegante.	Febre baixa, taquipneia, retravações, assincronia toracoabdominal e, em alguns pacientes, sibilos e estertores.	Mais comum em lactentes <1 ano de idade.
Rubéola (Sarampo alemão)		A história da vacinação é importante. Sintomas: pródromo de tosse, coriza, conjuntivite seguida por exantema maculopapular rosa-pink começando na face, se estendendo no sentido céfálico-caudal e durando de 2 a 3 dias antes de desaparecer na mesma ordem.	Erupção cutânea macular rosa-pink. Máculas petequiais no palato mole (manchas de Forschheimer). Linfadenopatia cervical sensível.	Mais comum em crianças.
Sarampo		A história da vacinação é importante. Sintomas: pródromo de tosse, coriza, conjuntivite seguida por exantema maculopapular começando na face, se estendendo no sentido céfálico-caudal e durando de 2 a 3 dias antes de desaparecer na mesma ordem.	Exantema maculopapular. Lesões esbranquiçadas na mucosa bucal eritematosa (manchas de Koplik)	Mais comum em crianças.
Varicela (Catapora)		A história da vacinação é importante. Sintomas: pródromo de mal-estar, prurido e febre seguido por erupção cutânea vesicular começando na face e se estendendo no sentido céfálico-caudal. As lesões aparecem em grupos e ficam crostosas por 7-10 dias.	As lesões são descritas como "gotas de orvalho em uma pétala de rosa", lesões vesiculares preenchidas com fluido claro e cercadas por eritema.	Mais comum em crianças.

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Aug 22, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exonerização de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Outras causas virais de neutropenia na infância

Criado no BMJ Knowledge Centre

Vírus			
Infecção	Principais características da história	Principais características do exame físico	Faixa etária afetada
Mononucleose infecciosa (EBV)	Sintomas: pródromo de mal-estar e fadiga evoluí para febre, faringite e linfadenopatia cervical ou generalizada. Crianças pequenas podem desenvolver infecção subclínica ou leve, com sintomas inespecíficos.	Faringite com linfadenopatia cervical ou generalizada.	Mais comum em crianças e jovens adultos com 10-30 anos de idade.
Gripe (influenza)	Sintomas: febre, cefaleia, mialgia, fadiga com sintomas no trato respiratório superior como faringite e sintomas do trato respiratório inferior de tosse.	Geralmente normal. Os sinais inespecíficos incluem hiperemia orofaríngea e linfadenopatia cervical leve.	Pode afetar qualquer faixa etária. 20% das crianças e 5% dos adultos afetados a cada ano.
Citomegalovírus (CMV)	Geralmente assintomática em indivíduos saudáveis. Pode ocorrer exantema maculopapular a seguir da administração de antibióticos. A infecção sintomática é sinal de imunossupressão subjacente (geralmente devido a HIV ou terapia imunossupressora em receptores de transplante)	Geralmente normal.	Pode afetar qualquer faixa etária.

Outras causas virais de neutropenia em qualquer idade

Criado no BMJ Knowledge Centre

Bactérias			
Infecção	Principais características da história	Principais características do exame físico	Faixa etária afetada
Sepse	Fatores de risco: malignidade subjacente, idade acima de 65 anos, hemodiálise, alcoolismo e diabetes mellitus. Sintomas: calafrios.	Temperatura >38 °C (100.4 °F) ou <36 °C (96.8 °F). Frequência cardíaca >90 bpm. Frequência respiratória >20 respirações/minuto. A fonte da infecção pode ser identificada. Hipotensão, enchimento capilar lentificado. Alteração do nível de consciência.	Mais comum em adultos >65 anos de idade, mas pode afetar qualquer faixa etária.
Tifoide (Salmonella)	Fatores de risco: adensamento populacional em áreas endêmicas, saneamento básico deficiente/água não tratada em áreas endêmicas, higiene pessoal precária em áreas endêmicas, visita a países endêmicos (por exemplo, subcontinente indiano, México). Sintomas: o principal sintoma é a febre.	Afebre é a característica principal. Às vezes ocorre de forma gradual com 5 a 7 dias de incrementos diários em temperatura máxima de 0.5 °C a 1.0 °C, com o pico de febre geralmente ocorrendo à tarde.	Mais comum em crianças <15 anos de idade em áreas endêmicas, mas pode afetar qualquer faixa etária.
Brucelose	Fatores de risco: exposição a animal infectado, consumo de alimentos contaminados em áreas endêmicas ou exposição durante ataque com arma biológica. Sintomas: febre, mal-estar, mialgias e sudorese.	Geralmente normal.	Pode afetar qualquer faixa etária.

Causas bacterianas de neutropenia (bpm, batimentos por minuto)

Criado no BMJ Knowledge Centre

Patógenos intracelulares obrigatórios			
Infecção	Principais características da história	Principais características do exame físico	Faixa etária afetada
Rickettsia	Geralmente há história de exposição a carrapatos. Sintomas: febre, vômitos e cefaleia com ou sem exantema maculopapular que evolui para erupção cutânea petequial.	Geralmente há exantema maculopapular ou erupção cutânea petequial.	Pode afetar qualquer faixa etária.
Erliquiose granulocítica humana	Geralmente há história de exposição a carrapatos. Sintomas: febre alta súbita, cefaleia, mialgia, calafrios, mal-estar. Pode evoluir para náuseas, vômitos, tosse, diarreia, anorexia e confusão.	Geralmente normal.	É mais comum em adultos.
Parasitas			
Infecção	Principais características da história	Principais características do exame físico	Faixa etária afetada
Malária	Histórico de viagem a área endêmica. História de medicamentos: obter informações acerca do uso de profilaxia antimalárica. Sintomas: febre, calafrios, mal-estar, fraqueza, cefaleia, perda de apetite, náuseas, vômitos, diarreia e dores no corpo.	Podem ocorrer febres em intervalos regulares de 48 a 72 horas, mas a maioria dos pacientes não tem padrão de febre característico.	Mais comum em crianças em áreas endêmicas, mas pode afetar qualquer faixa etária.
Leishmaniose	Fatores de risco: alta exposição a flebotomíneos, viagem a área endêmica, imunossupressão devido a outra causa. Sintomas: fadiga, cefaleia, tosse, epistaxe.	Alterações da pele: lesões cutâneas ulcerativas no local da mordida (leishmaniose cutânea localizada), múltiplos nódulos cutâneos não ulcerativos (leishmaniose cutânea difusa), inflamação destrutiva da mucosa (leishmaniose mucosa). Doença visceral: febre prolongada, perda de peso, emaciação, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e hiperpigmentação.	Pode afetar qualquer faixa etária.

Patógenos intracelulares e parasitas conhecidos por causar neutropenia

Criado no BMJ Knowledge Centre

A neutropenia aumenta a susceptibilidade a infecções bacterianas ou fúngicas, que podem ser fatais. Os sinais gerais mais importantes nesses pacientes são febre, taquicardia e hipotensão, pois os sinais comuns de inflamação podem estar ausentes ou ser menos óbvios em indivíduos neutropênicos.

A fonte de infecção secundária geralmente é a flora endógena do intestino e da mucosa, comumente *Staphylococcus* e organismos Gram-negativos. Locais comuns de infecção incluem membranas mucosas (gengivite, úlceras aftosas, estomatite, abscessos perirretuais), pele (celulite), fígado (abscessos hepáticos), trato respiratório superior e pulmões (pneumonia).^{[1] [2]} Também pode ocorrer candidíase oral e infecções fúngicas da pele e das unhas. O risco de infecção viral ou parasitária não é elevado, mas infecções assintomáticas como citomegalovírus (CMV) podem se tornar sintomáticas.

Neutropenia induzida por medicamentos

A neutropenia induzida por medicamentos é mais comum em pacientes acima de 60 anos de idade, e as mulheres são mais comumente afetadas que os homens. Os agentes mais propensos a causar neutropenia são medicamentos antitireoidianos, macrolídeos e procainamida. A agranulocitose grave decorrente de reação ao medicamento é rara e mais frequentemente associada a clozapina, medicamentos antitireoidianos (tionamidas) e sulfassalazina.^{[9] [12] [13] [14] [15]} A neutropenia geralmente ocorre em 1 a 2 dias do início da administração do medicamento e pode aparecer em poucas horas. Geralmente remete em 1 a 3 semanas se o medicamento desencadeante for descontinuado. O início tardio da neutropenia foi descrito após tratamento com rituximabe.^[11]

Medicamento/Tipo químico	Detalhes
Inibidores da ECA	Captopril, enalapril, ramipril.
Agentes antiarrítmicos	Amiodarona, digoxina, procainamida, propafenona, quinidina, tocainida.
Anti-histamínicos	Bronfeniramina, clorfenamina, cimetidina, famotidina, metapirileno, ranitidina, tenalidina, triptelenamina.
Antibióticos	Anfotericina B, antibióticos betalactâmicos, cefalosporinas, cloranfenicol, ciprofloxacino, clindamicina, eritromicina, etambutol, flucitosina, ácido fusídico, gentamicina, imipeném, isoniazida, levamisol, lincomicina, linezolida, macrolídeos, metronidazol, minociclina, nitrofurantoína, norfloxacinio, novobiocina, penicilinas, rifabutina, rifampicina, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas, sulfametoxzazol(trimetoprima, tioacetazona, vancomicina).
Anticoagulantes/agentes antiplaquetários	Cumarinas, dipiridamol, ticlopidina.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, etossuximida, fenitoína, trimetadiona, ácido valproico.
Agentes anti-hipertensivos	Propranolol, hidralazina.
Agentes anti-inflamatórios	Paracetamol, ácido acetilsalicílico (aspirina), diclofenaco, diflunisal, dipirona, fenoprofeno, sais de ouro, ibuprofeno, flurbiprofeno, indometacina, mesalazina, naproxeno, penicilamina, fenilbutazona, fenacetina, piroxicam, sulindaco, sulfassalazina, tolmetina.
Agentes antiparasitários	Amodiaquina, cloroguanina, cloroquina, dapsona, hidroxicloroquina, mebendazol, mepacrina, pirimetamina, quinina, tinidazol.
Agentes antitireoidianos	Carbimazol, metimásol, perclorato de potássio, tiocianato de potássio, propiltiouracila.
Agentes antivirais/antifúngicos	Abacavir, aciclovir, levamisol, terbinafina, zidovudina.
Quimioterapia citotóxica	Todos os agentes.
Diuréticos	Acetazolamida, furosemida, diuréticos mercuriais, espironolactona, diuréticos tiazídicos.
Agentes dopaminérgicos	Metildopa, levodopa.
Metais pesados	Ouro, arsênico, mercúrio.
Agentes hipoglicêmicos	Clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida.
Agentes oftalmológicos	Dobesilato de cálcio, metazolamida.
Agentes psicotrópicos/antidepressivos	Amoxapina, amitriptilina, benzodiazepínicos, clordiazepóxido, clorpromazina, clomipramina, clozapina, desipramina, doxepina, fluoxetina, haloperidol, imipramina, indalpina, levomepromazina, meprobamato, mianserina, olanzapina, fenotiazinas, risperidona, tiaprida, ziprasidona.
Agentes reumatológicos	Alopurinol, colchicina, penicilamina.
Diversos	Acetilcisteína, aminoglutetimida, bezafibrato, deferiprona, glicocorticoides, metoclopramida, nifedipino, omeprazol, riluzol, tamoxifeno, vesnarinona.

Medicamentos e substâncias químicas associados à neutropenia (enzima conversora da angiotensina, enzima conversora da angiotensina [ECA])
Criado no BMJ Knowledge Centre com base nas informações do autor

Neutropenia congênita

As doenças congênitas mais comumente encontradas são neutropenia congênita grave e neutropenia cíclica.

- Neutropenia congênita grave: na maioria dos pacientes, suspeita-se do diagnóstico por causa do início precoce de infecções bacterianas graves no primeiro ano de vida e de uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) <200/microlitro ou <0.2 x 10⁹/L. O primeiro sintoma pode ser a ocorrência de onfalite (infecção do coto umbilical) logo após o nascimento. Também são comuns otite média, pneumonite, infecções do trato respiratório superior e abscessos da pele ou do fígado. Estomatite aftosa e hiperplasia gengival frequentes ocorrem e podem causar perda precoce de dentes permanentes.
- Neutropenia cíclica: caracterizada por um ciclo de neutropenia que se repete a cada 21 dias. Os neutrófilos estão normais durante os picos. Durante o nadir, os pacientes têm manifestações clínicas de neutropenia, incluindo mal-estar, febre, úlceras mucosas, adenopatia cervical e abscessos da axila ou da virilha.^[2] É comum história familiar, mas ocorrem casos esporádicos. Os pacientes geralmente

são saudáveis ao nascimento, mas logo começam a ter infecções intermitentes, principalmente do trato respiratório. Comparada com a neutropenia congênita grave, os pacientes geralmente são mais velhos no momento do diagnóstico e sofrem infecções menos graves. O diagnóstico geralmente é feito na infância, mas pode se apresentar em adultos. A apresentação adulta rara geralmente está associada a doenças clonais dos linfócitos T, doença de Crohn, gravidez ou exposição a radiação e certos medicamentos.^[41]

Alterações da pele e características dismórficas são observadas em algumas das neutropenias congênitas mais raras e podem estar aparentes durante o exame físico. As alterações da pele observadas nas neutropenias congênitas incluem manchas café com leite (anemia de Fanconi), erupções cutâneas eczematosas graves (síndrome de Shwachman-Diamond) e alterações semelhantes à esclerodermia (disceratose congênita). Polegares hipoplásicos são observados na anemia de Fanconi. Baixa estatura, disostose metafisária e displasia epifisária são observadas na síndrome de Shwachman-Diamond. Alterações nas unhas são observadas com a disceratose congênita.

Exames diagnósticos em adultos

Investigações gerais e tentativa terapêutica

- A neutropenia é confirmada pela repetição de exames com hemograma completo, diferencial e exame manual de esfregaço de sangue periférico. Pode haver linfocitose ou monocitose em algumas condições. Serão detectadas anormalidades hematológicas características que podem orientar o diagnóstico.
- Na neutropenia induzida por medicamentos, a descontinuação de medicamentos causadores conhecidos causará a remissão da neutropenia em 1 a 3 semanas. Nenhum exame adicional é necessário, mas outras causas podem precisar ser descartadas nesse momento se houver um índice forte de suspeita.

Suspeita de infecção primária

- Pacientes com suspeita de sepse requerem avaliação minuciosa para determinar a fonte da infecção e para distinguir o choque séptico de outras formas de choque. O reconhecimento e o diagnóstico precoces são essenciais porque o tratamento precoce está associado a benefícios significativos no desfecho em curto e longo prazos. Culturas de sangue, urina e escarro identificarão o organismo causador. É necessária radiografia torácica para detectar sinais de infecção pulmonar, a causa mais comum. A creatinina pode ser usada como indicador da gravidade da sepse. Pode ser necessária tomografia computadorizada (TC) do tórax ou abdome para detectar derrames ou abscessos. Pode-se usar punção lombar para descartar meningite se houver suspeita desse diagnóstico.
- A tifoide (*Salmonella*) é diagnosticada com uso de hemoculturas. Hemoculturas devem ser obtidas em todos os pacientes com características suspeitas de infecção.
- A brucelose é diagnosticada com uso de sorologia de anticorpos e deve ser testada se houver sinais de infecção.
- O rastreamento viral normalmente inclui vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite A, B e C, citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein-Barr (EBV) e deve ser realizado em todos os pacientes. O parvovírus também será rastreado se as características clínicas normais estiverem ausentes.
- Infecção por rickettsias e erliquiose granulocítica humana são diagnosticadas pela sorologia de anticorpos, mas estes só aparecem após 7 a 10 dias de infecção. Esses exames só serão necessários se houver suspeita de diagnóstico com base nas características clínicas. Se houver suspeita dessas doenças, o tratamento deverá ser iniciado de modo presuntivo.

- Se houver suspeita de malária com base nos fatores de risco e na história clínica, a microscopia de eritrócitos será necessária e irá detectar formas assexuadas intracelulares dos parasitas.
- A leishmaniose cutânea é diagnosticada por microscopia ou reação em cadeia da polimerase de raspagens da pele. A leishmaniose visceral é diagnosticada com uso de sorologia de anticorpos. Esses exames só serão necessários se os fatores de risco e os achados clínicos sugerirem o diagnóstico.

Suspeita de deficiências nutricionais

- Devem ser medidos os níveis séricos de B12, folato e cobre nos pacientes.
- A deficiência de B12 e de folato geralmente produzirá uma anemia associada.
- Se os níveis de vitamina B12 e folato estiverem normais em pacientes que fazem uso indevido de bebidas alcoólicas, considere a biópsia de medula óssea para descartar toxicidade da medula óssea relacionada ao álcool.

Suspeita de doença primária adquirida da medula óssea

- São doenças graves que requerem diagnóstico e tratamento imediatos.
- O hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue irão revelar uma variedade de anormalidades hematológicas dependendo da doença subjacente e são necessários em todos os pacientes.
- Deve ser solicitada velocidade de hemossedimentação (VHS) se houver suspeita de linfoma, pois ela é elevada nesses pacientes e está relacionada ao prognóstico.
- Os eletrólitos séricos são necessários em todos os pacientes. Hipercalcemia e hiperfosfatemia podem estar presentes em neoplasias hematológicas.
- Os perfis renal e hepático são investigações basais essenciais.
- Ácido úrico sérico e desidrogenase lática: podem estar elevados nas neoplasias hematológicas. Os níveis de ácido úrico refletem a carga do tumor.
- O perfil de coagulação (tempo de protrombina [TP], tempo de tromboplastina parcial [TTP], fibrinogênio, dímeros D) será necessário se houver sintomas associados de sangramento excessivo.
- Citometria de fluxo: fornece diagnóstico definitivo de leucemia linfocítica crônica (LLC). Deve ser realizada antes da biópsia da medula óssea, pois pacientes com LLC não necessitam deste procedimento.
- Biópsia de linfonodos: fornece diagnóstico definitivo de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. Podem ser adicionados estudos imuno-histoquímicos para distinguir esses linfomas.
- Aspiração da medula óssea: fornece um diagnóstico definitivo de anemia aplásica.
- Biópsia da medula óssea: para o diagnóstico definitivo de leucemia aguda (leucemia mielogênica aguda e LLA), síndrome mielodisplásica, anemia aplásica e metástases na medula óssea. Também é usada para estadiar linfomas. A biópsia da medula óssea é necessária em todos os pacientes em que a LLC tenha sido descartada.
- Testes adicionais de fenotipagem são usados para confirmar os diagnósticos e para localizar doadores compatíveis para transplante de células-tronco.

Suspeita de neutropenia imune

- Anticorpos antineutrófilos são diagnósticos. A repetição de medições muitas vezes é necessária para a obtenção de um resultado positivo.

Doença inflamatória crônica

- Os anticorpos antineutrófilos podem estar presentes se esses pacientes desenvolverem neutropenia. A repetição de medições muitas vezes é necessária para a obtenção de um resultado positivo.
- A biópsia da medula óssea apresenta grande infiltração de linfócitos granulares, mas não é necessária para avaliar a neutropenia decorrente de doença inflamatória crônica. Se as características clínicas da doença adquirida primária da medula óssea estiverem presentes, a biópsia da medula óssea pode ser realizada para excluir essas condições.
- Exames para a doença subjacente raramente são necessários, pois o diagnóstico geralmente está estabelecido.
- Se necessário, os principais testes diagnósticos são fator reumatoide ou anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico (artrite reumatoide e síndrome de Felty), fatores antinucleares ou anticorpos antiácido desoxirribonucleico (anti-DNA) de fita dupla (lúpus eritematoso sistêmico [LES]) e anticorpos anti 60kDa Ro e La (síndrome de Sjögren) para diagnosticar as doenças subjacentes.

Suspeita de pseudoneutropenia

- É necessário diferencial manual para justificar desvios laboratoriais produzidos pela aglutinação elevada ou o protelamento excessivo antes do processamento da amostra.
- A pseudoneutropenia decorrente de marginação elevada é um diagnóstico de exclusão em pacientes assintomáticos.

Exames diagnósticos em crianças

A estratégia de diagnóstico em crianças é diferente da em adultos. A causa mais provável é neutropenia imune adquirida (seja neutropenia autoimune primária na primeira infância, ou neutropenia aloimune neonatal). Se esta for descartada, deve-se testar para neutropenias congênitas e neoplasias hematológicas. Características clínicas sugestivas de uma causa infecciosa devem suscitar investigação de infecção. Qualquer medicamento potencialmente causador deve ser descontinuado.

As investigações iniciais incluem o seguinte:

- Hemograma completo: como em adultos, a neutropenia precisa ser confirmada. O diferencial pode revelar blastos (leucemia aguda) ou aparências específicas de neutrófilos observadas em causas congênitas de neutropenia. Crianças com neutropenia imune podem ter monocitose compensatória acompanhando neutropenia grave.
- Anticorpos antineutrófilos: são necessários para detectar neutropenia imune. É especialmente provável se um lactente previamente saudável tiver o primeiro episódio de neutropenia na idade de 6 meses ou mais, ou se houver história familiar de neutropenia autoimune. Se o teste for positivo, a biópsia da medula óssea não será necessária. Se o teste for negativo, precisa ser repetido, pois diversas medições muitas vezes são necessárias para a obtenção de um resultado positivo. O ensaio utiliza anticorpos não ligados livres a fim de que o teste seja negativo se a maioria dos anticorpos aderir à célula.
- A contagem absoluta de neutrófilos (ANC) é usada para diagnosticar neutropenia congênita grave. A biópsia da medula óssea não é necessária para o diagnóstico, mas sim para monitorar transformações malignas.
- As medições seriadas do hemograma completo são usadas para diagnosticar neutropenia cíclica. Não é necessária biópsia da medula óssea.
- Biópsia da medula óssea e teste genético: se o teste de anticorpos antineutrófilos for negativo, e não houver suspeita de neutropenia congênita ou cíclica, deve-se considerar biópsia da medula óssea e

teste genético para descartar leucemia linfocítica aguda (LLA) ou doenças congênitas mais raras. As causas congênitas de neutropenia geralmente se apresentarão com infecções recorrentes ou graves até o primeiro ano de vida, e mais presentes nos primeiros 6 meses. A LLA tente a afetar crianças mais velhas, com pico de incidência na idade de 5 anos.

- Imunoglobulinas séricas: se o teste de antineutrófilos for negativo, e não houver suspeita de neutropenia congênita ou cíclica, as imunoglobulinas séricas devem ser medidas para detectar síndromes de imunodeficiência congênitas.
- Diagnóstico da infecção: muitos vírus infantis podem ser diagnosticados clinicamente (vírus sincicial respiratório, rubéola, sarampo, varicela). Se os sintomas forem inespecíficos, a abordagem de diagnóstico será a mesma que para os adultos. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a hepatite são infecções importantes a descartar.
- Os resultados sobre o valor preditivo dos biomarcadores séricos (incluindo proteína C-reativa, procalcitonina e interleucina-6) em crianças e pessoas jovens com câncer são inconsistentes.^[42] Os dados atuais não dão suporte ao uso desses exames.

Os subsequentes testes diagnósticos dirigidos para doenças congênitas incluem os seguintes.

- Neutropenia congênita grave: o diagnóstico é feito por contagens seriadas apresentando ANC persistentemente abaixo de 200/microlitro ou $0.2 \times 10^9/L$. Os anticorpos antineutrófilos devem ser testados para confirmar que a neutropenia não é mediada imunologicamente. Outras anormalidades hematológicas podem incluir anemia e trombocitose leves. Podem ocorrer monocitose e eosinofilia do sangue periférico. O exame da medula óssea apresenta "interrupção da maturidade" dos precursores de neutrófilos no estágio promielocítico/mielocítico e pode demonstrar números aumentados de eosinófilos e monócitos. A celularidade geralmente está normal ou ligeiramente diminuída e a citogenética geralmente está normal.
- Neutropenia cíclica: o diagnóstico é feito pela medição repetida do hemograma completo 3 vezes por semana por 6 semanas. O hemograma completo revelará ciclagem característica da contagem de neutrófilos entre o limite normal e 0, repetindo-se aproximadamente a cada 21 dias. A biópsia da medula óssea não é necessária para fazer o diagnóstico. Se for realizada nos primeiros dias de neutropenia grave, a medula não apresentará desenvolvimento além do estágio promielocítico, mas retornará ao normal conforme a contagem de neutrófilos aumentar.^[36]
- O diagnóstico das causas congênitas mais raras muitas vezes requer biópsia e citogenética da medula óssea. O diagnóstico de anemia de Fanconi é feito pela observação da quebra cromossômica elevada comparada com controles normais após exposição a diepoxibutano ou mitomicina-c. A disceratose congênita é de suspeita clínica, mas por causa das alterações características das unhas pode não aparecer até a segunda década de vida, e pode ser incorretamente diagnosticada como anemia aplásica adquirida. Se for tratada como anemia aplásica adquirida com transplante de células-tronco hematopoéticas alógénicas, as alterações características das unhas podem ser incorretamente diagnosticadas como doença do enxerto contra o hospedeiro. O diagnóstico é confirmado por citogenética. A síndrome de Griscelli pode ser diagnosticada por observação microscópica da deposição de melanócitos na haste capilar.
- A neutropenia idiopática crônica é um diagnóstico de exclusão e não aumenta o risco de infecção. A mielocatexia não aumenta o risco de infecção e é diagnosticada a partir da morfologia característica dos neutrófilos. A síndrome de Cohen pode ser diagnosticada clinicamente e confirmada por citogenética. A neutropenia que ocorre como parte dessa síndrome não aumenta o risco de infecção e não requer investigações adicionais. A doença de Hermansky-Pudlak de tipo 2 e a deficiência de P14 produzem albinismo e são diagnosticadas com uso de citogenética.

- As doenças de imunodeficiência devem ser rastreadas com o uso de um estudo de imunoglobulinas. Algumas são sugeridas por características clínicas típicas. A confirmação do diagnóstico envolve as aparências características dos neutrófilos, ou citogenética.
- Os erros inatos do metabolismo podem ser diagnosticados com uso de algoritmos de rastreamento do quadro clínico, como os desenvolvidos pelo American College of Medical Genetics.[43]

Síndromes de falência medular congênitas			
Síndrome	Características clínicas específicas	Investigações e genética	Hereditariedade
Neutropenia congênita grave e síndrome de Kostmann	A síndrome de Kostmann pode estar associada a anormalidades neurológicas	Diagnosticada pela ANC persistente <200/microL ou $0.2 \times 10^9/L$. Abiópsia da medula óssea apresenta interrupção da maturidade de precursores de neutrófilos no estágio promielocítico/mielocítico. Mutações do gene ELA2 são observadas em 60% dos casos. Outras mutações genéticas incluem GFI1, PRDM5 e PFAAP5. A mutação HAX1 é a síndrome de Kostmann.	Autossômica dominante, autossômica recessiva, recessiva ou esporádica ligada ao cromossomo X.
Anemia de Fanconi	Manchas café com leite, deformidades esqueléticas (polegares hipoplásicos), anormalidades renais (incluindo rim em forma de ferradura), anormalidades cardíacas ou gastrointestinais.	O diagnóstico é feito pela observação da quebra cromossômica elevada comparada com controles normais após exposição a diepoxybutano ou mitomicina-c. Foram identificadas mutações em 13 genes até o momento.	Autossômica recessivo ou recessiva ligada ao cromossomo X.
Síndrome de Swachman-Diamond	Disfunção pancreática exócrina, neutropenia e anormalidades esqueléticas (disostose metafisária, displasia epifisária). Erução cutânea eczematosa grave, baixa estatura e defeitos tubulares renais.	Também são observadas anormalidades da função hepática. Causada pelo gene SBD5.	Autossômica recessiva.
Síndrome de Pearson	Insuficiência pancreática exócrina.	Uma das mitocondriopatias. Caracterizada pela anemia sideroblástica refratária. Abiópsia da medula óssea é diagnóstico, apresentando vacuolização dos precursores da medula óssea. Decorrente da exclusão do DNA mitocondrial.	Desconhecido: a doença é extremamente rara.
Disceratose congênita	Tríade característica de unhas anormais, erupção cutânea reticulada e leucoplasia. Cabelo espesso, olhos e boca secos, alterações cutâneas semelhantes à esclerodermia, osteopenia, hiperidrose e anormalidades genitourinárias também podem ser observados.	As principais mutações são DKK1 (forma ligada ao cromossomo X), TERC (forma autossômica dominante) e NOT10 (forma autossômica recessiva). Pode ser incorretamente diagnosticada como anemia aplásica idiopática ou doença do enxerto contra o hospedeiro a seguir de transporte de célula-tronco para anemia aplásica presumida.	Recessiva ligada ao cromossomo X, autossômica dominante ou autossômica recessiva.
Síndrome de Griscelli	Albinismo e neutropenia. Também podem ocorrer alterações neurológicas.	Depósito de melanócitos observado na haste capilar. A neutropenia ocorre com a síndrome de tipo II, causada pela mutação RAB27a.	Autossômica recessiva.
Síndrome de Barth	Cardiomiopatia.	Mutação do gene TAZ.	Recessiva ligada ao cromossomo X.

Síndromes de falência medular congênita (ANC, contagem absoluta de neutrófilos)

Criado no BMJ Knowledge Centre

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Aug 22, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Neutropenias isoladas congénitas			
Síndrome	Características clínicas específicas	Investigações e genética	Hereditariedade
Neutropenia cíclica	Nenhuma.	A contagem de neutrófilos flutua entre o intervalo normal e 0 aproximadamente a cada 21 dias. A mutação responsável pela forma autossômica dominante é desconhecida. A forma esporádica é causada por uma mutação do ELA2.	Autossômica dominante ou esporádica.
Neutropenia idiopática crônica	Diagnóstico de exclusão. Os pacientes não estão suscetíveis à infecção.	A etiologia é desconhecida. Atualmente é classificada como neutropenia congênita, mas sugere-se que a etiologia seja autoimune.	Desconhecida.
Mielocatexia	A maioria dos pacientes não está suscetível à infecção.	Os neutrófilos têm morfologia distinta, com vacúolos citoplasmáticos e núcleos anormais com hiposegmentação e apenas filamentos muito finos conectando os lobos nucleares. A causa genética é desconhecida.	Autossômica dominante.
Síndrome de Cohen	Retardo psicomotor leve a grave, microcefalia, disposição alegre, feições características, hipotonia e frouxidão articular na infância, obesidade troncular, neutropenia intermitente, distrofia retinal progressiva e miopia refratária. Os pacientes não estão suscetíveis à infecção.	Causada por mutação do gene COH1. Se a neutropenia ocorrer no contexto da síndrome de Cohen, não serão necessárias investigações adicionais.	Autossômica recessiva.
Síndrome de Hermansky-Pudlak Tipo II	Albinismo oculocutâneo e defeitos nas plaquetas	Causada por mutações que interrompem o complexo adaptador de proteína-3.	Autossômica recessiva.
Deficiência de P14	Albinismo parcial, baixa estatura e deficiência de células B e de células T citotóxicas	Causada por mutação do gene MAPBIP.	Autossômica recessiva.

Neutropenias isoladas congénitas

Criado no BMJ Knowledge Centre

Doenças da imunodeficiência variável			
Síndrome	Características clínicas específicas	Investigações e genética	Hereditariedade
Imunodeficiência comum variável	Nenhuma.	A produção de IgG, IgM ou IgA pode estar defeituosa. Produzida por mutações genéticas do TNFRSF13B.	Autossômica dominante.
Agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X	Nenhuma.	Reduz predominantemente a produção da IgG. Causada por mutação genética no BTK.	Recessiva ligada ao cromossomo X.
Síndrome de hiper IgM	Nenhuma.	A IgM é aumentada com perda de IgG, IgE e IgA. O CD40L produz a forma recessiva ligada ao cromossomo X. Quatro outras formas autossômicas recessivas são conhecidas.	Recessiva ligada ao cromossomo X ou autossômica recessiva.
Hipoplasia cartilagem-cabelo	Nanismo com membros curtos.	Causada por mutação genética do RMRP.	Autossômica recessiva.
Disgenesia reticular	Nenhuma.	Medula óssea acelular. A causa genética é desconhecida.	Autossômica recessiva.
Síndrome de WHIM	Verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia.	A produção de IgG é defeituosa. Os pacientes têm infecção por HPV. Causada por mutação do gene CXCR4.	Autossômica dominante.
Síndrome de Chediak-Higashi	Albinismo parcial, diatese hemorrágica leve e defeitos neurológicos progressivos.	Os granulócitos circulantes têm aparência distinta, com grandes grânulos azurófilos em todas as linhagens mieloides. Causada por mutações do gene LYST.	Autossômica recessiva.
Displasia imuno-óssea de Schimke	Displasia espondiloepifisária, retardos de crescimento, proteinúria e insuficiência renal.	Produz uma variedade de citopenias. A imunidade celular está prejudicada. Causada por mutações do SMARCAL1.	Autossômica recessiva.
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Hematomas e eczema grave.	Abiópsia da medula óssea apresentará displasia trilinear com granulocitopose reduzida. Resulta de mutações ativadoras no gene que codifica a proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich.	Recessiva ligada ao cromossomo X.

Doenças de imunodeficiência congênita (lg, imunoglobulina)

Criado no BMJ Knowledge Centre

Visão geral do diagnóstico diferencial

Comum

Sepse

Tifoide

Brucelose

vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Hepatite

Gripe (influenza)

Mononucleose infecciosa

Vírus sincicial respiratório

Eritema infeccioso

Rickettsia

Induzida por medicamentos

Quimioterapia citotóxica

Radioterapia

Neutropenia imune

Leucemia mielogênica aguda

Leucemia linfocítica aguda

Síndrome mielodisplásica

Leucemia linfocítica crônica (LLC)

Linfoma de Hodgkin

Linfoma não Hodgkin

Infiltração por malignidade secundária

Comum

Anemia aplásica

Deficiência de vitamina B12/folato

Abuso de álcool

Incomum

Citomegalovírus

Rubéola

Sarampo

Varicela

Erliquiose granulocítica humana

Malária

Leishmaniose

Reação transfusional

Deficiência de cobre

Artrite reumatoide

Lúpus eritematoso sistêmico

Síndrome de Sjögren

Síndrome de Felty

Marginação de neutrófilos elevada

Desvio laboratorial

Síndromes de falência medular

Síndromes de neutropenia isolada

Síndromes de imunodeficiência

Incomum

Erros inatos do metabolismo

DIAGNOSIS

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Aug 22, 2018.

29

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa [declaração de exonerarão de responsabilidade](#). © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Diagnóstico diferencial

Comum

◊ Sepse

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, calafrios	hipotensão, taquicardia, enchimento capilar lentificado, taquipneia, confusão mental aguda, débito urinário reduzido, hipotermia	<ul style="list-style-type: none"> »Hemograma completo: contagem de leucócitos <4000/microlitro ou $<4 \times 10^9/L$ »culturas de sangue, urina e escarro: positivas para organismos causadores »creatinina: elevada na sepse grave »radiografia torácica: pode mostrar derrame pleural, condensação ou anormalidades cardíacas 	<ul style="list-style-type: none"> »punção lombar: contagem de leucócitos elevada e identificação do organismo causador nos pacientes com meningite »TC de tórax ou abdome: derrame ou abscesso

◊ Tifoide

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, viagem a área endêmica, febre gradual com picos à tarde, cefaleia frontal incômoda, dor abdominal, diarreia ou constipação, tosse, mal-estar, calafrios	anorexia, hepatomegalia, esplenomegalia, manchas rosadas	<ul style="list-style-type: none"> »culturas de sangue, urina e escarro: positivas para o organismo causador Salmonella 	<ul style="list-style-type: none"> »cultura de medula óssea: positivas para o organismo causador Salmonella Deve ser considerada se a antibioticoterapia tiver sido iniciada antes da coleta da amostra.

◊ Brucelose

História	Exame	1º exame	Outros exames
exposição a animal ou alimento infectado, ataque com arma biológica, febre, mal-estar, mialgias, sudorese	geralmente normais	<ul style="list-style-type: none"> »sorologia de anticorpos: título positivo 	<ul style="list-style-type: none"> »hemocultura: identificação do organismo causador Não é útil no diagnóstico inicial, pois é necessária repetição semanal da

Comum

◊ Brucelose

História	Exame	1º exame	Outros exames
			cultura para identificar o organismo.

◊ vírus da imunodeficiência humana (HIV)

História	Exame	1º exame	Outros exames
transfusão de sangue infectado por HIV, uso de drogas intravenosas, relação sexual desprotegida, lesão percutânea provocada por agulha de seringa, exposição perinatal, febres e sudorese noturna, perda de peso, erupções cutâneas, candidíase ou ulceração oral, diarreia, cefaleias, alterações no estado mental ou na função neuropsiquiátrica	perda de peso e/ou emaciação, linfadenopatia, erupções cutâneas e cicatrizes associadas ao HIV, erupções papulares pruriginosas, infecções fúngicas, sarcoma de Kaposi, candidíase oral, leucoplasia pilosa oral, doença periodontal, hepatoesplenomegalia, verrugas genitais	» HIV sérico por ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA): positiva » teste rápido para sorologia de HIV: positiva Utilizado no local de atendimento por pessoal devidamente treinado. Podem ocorrer falsos-negativos antes de os anticorpos anti-HIV aparecerem. Um resultado positivo deve ser confirmado com um segundo teste rápido.	» antígeno sérico p24: positiva a proteína p24 é detectável durante uma infecção aguda, e novamente durante os estágios mais avançados da infecção. Ele é usado como um exame suplementar durante o período da janela imunológica. » Western-blot sérico: positiva Usado como teste confirmatório se o teste rápido ou o método ELISA for positivo.

◊ Hepatite

História	Exame	1º exame	Outros exames
exposição perinatal, transmissão direta por fluido corporal, exposição a surto de origem alimentar (na hepatite A), náuseas, vômitos, dor abdominal, febre, mal-estar, fadiga e cefaleia, urina escura, fezes acólicas (com cor de argila), icterícia, prurido; a	icterícia, hepatomegalia, dor no quadrante superior direito, fezes acólicas, maculopapulares ou erupção cutânea do tipo urticária (na hepatite B); geralmente normal na hepatite C	» aminotransferases séricas: elevado » imunoglobulina M (IgM) + imunoglobulina G (IgG) séricas contra vírus da hepatite A: positivas na infecção por hepatite A A IgM é mais útil na infecção aguda.	

Comum

◊ Hepatite

História	Exame	1º exame	Outros exames
hepatite C geralmente é assintomática		<p>»IgM + IgG séricas contra o antígeno do núcleo do vírus da hepatite B: positivas na infecção por hepatite B A IgM é mais útil na infecção aguda.</p> <p>»antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) sérico: positivas na infecção por hepatite B</p> <p>»IgM + IgG séricas contra vírus da hepatite C: positivas na infecção por hepatite C A IgM é mais útil na infecção aguda.</p>	

◊ Gripe (influenza)

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, cefaleia, mialgia, fadiga com sintomas no trato respiratório superior como faringite e sintomas do trato respiratório inferior de tosse	geralmente normal; pode haver hiperemia orofaríngea e linfadenopatia cervical leve	» nenhum exame inicial: diagnóstico clínico	<p>»cultura viral: detecção do vírus da gripe (influenza) ou antígeno viral Os espécimes aceitáveis incluem swab nasofaríngeo, lavagem nasal, lavagem brônquica, aspirado nasal e escarro.</p> <p>»coloração para anticorpo por imunofluorescência direta: detecção do vírus da gripe (influenza) Os espécimes aceitáveis incluem</p>

Comum

◊ Gripe (influenza)

História	Exame	1º exame	Outros exames
			<p>swab nasofaríngeo, lavagem nasal, lavagem brônquica, aspirado nasal e escarro.</p> <p>»sorologia: aumento de 4 vezes ou mais no título de anticorpos nas amostras de fase aguda para as de fase convalescente</p>

◊ Mononucleose infecciosa

História	Exame	1º exame	Outros exames
um pródromo de mal-estar e fadiga evolui para febre, faringite e linfadenopatia cervical ou generalizada	faringite com linfadenopatia cervical ou generalizada	<p>»anticorpos heterófilos: positiva</p> <p>»Anticorpos específicos para o vírus de Epstein-Barr (antígeno do capsídeo viral [VCA] -IgM, VCA-IgG, antígeno precoce, antígeno nuclear de Epstein-Barr): positiva</p>	<p>»reação em cadeia da polimerase em tempo real: DNA do vírus Epstein-Barr detectado</p> <p>Reservada para pacientes em que a sorologia for indeterminada.</p>

◊ Vírus sincicial respiratório

História	Exame	1º exame	Outros exames
rinite e tosse de qualidade variável, evoluindo para retracções, sibilância audível e respiração ofegante	febre baixa, taquipneia, retracções, assincronia toracoabdominal, sibilos, estertores	» nenhum exame inicial: diagnóstico clínico	» detecção de antígeno por ensaio rápido de imunoadsorção enzimática (ELISA): detecção positiva do antígeno viral

Comum

◊ Eritema infeccioso

História	Exame	1º exame	Outros exames
erupção cutânea característica com ou sem artralgia	aparência de "bochecha esbofeteada" seguida de erupção eritematosa reticular nos membros; artrite das mãos, punhos, joelhos ou tornozelos	» nenhum exame inicial: diagnóstico clínico	» anticorpos antiparvovírus B19: positiva Usado para descartar o parvovírus quando as características clínicas normais estiverem ausentes.

◊ Rickettsia

História	Exame	1º exame	Outros exames
exposição a carapatos, febre, vômitos, cefaleia, exantema maculopapular que evolui para erupção cutânea petequial	exantema maculopapular ou erupção cutânea petequial	» ureia e eletrólitos séricos: sódio elevado, ureia elevada » teste de anticorpo imunofluorescente indireto: título positivo Um resultado positivo não aparecerá até 7 a 10 dias de infecção.	

◊ Induzida por medicamentos

História	Exame	1º exame	Outros exames
exposição a medicamento conhecido por provocar neutropenia	pode estar normal ou apresentar taquicardia, hipotensão, febre	» tentativa terapêutica de supressão do medicamento: remissão da neutropenia	

◊ Quimioterapia citotóxica

História	Exame	1º exame	Outros exames
exposição a quimioterapia	pode estar normal ou apresentar taquicardia, hipotensão, febre	» tentativa terapêutica de supressão da quimioterapia: remissão da neutropenia	

Comum**◊ Radioterapia**

História	Exame	1º exame	Outros exames
exposição a radioterapia	pode estar normal ou apresentar taquicardia, hipotensão, febre	» tentativa terapêutica de descontinuação da radioterapia: remissão da neutropenia	

◊ Neutropenia imune

História	Exame	1º exame	Outros exames
neutropenia detectada incidentalmente durante avaliação de doença febril, infecções frequentes do trato respiratório superior, pode haver história familiar de neutropenia imune	os achados são da infecção de apresentação: geralmente úlceras aftosas, gengivite, impetigo ou otite média	» anticorpos antineutrófilos: positiva Se o teste for negativo, deve ser repetido, pois muitas vezes são necessários diversos testes para a obtenção de um resultado positivo.	

◊ Leucemia mielogênica aguda

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, calafrios, fadiga, fraqueza, infecção, anorexia, sudorese noturna, dispneia, sensibilidade óssea, epistaxe, sangramento gengival, hiperplasia gengival	febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, petequias, palidez, sangramento gengival	» hemograma completo com diferencial com revisão de esfregaço periférico: ≥20% de blastos Também pode ser observado na trombocitopenia, anemia e neutropenia.	» biópsia da medula óssea: ≥20% de blastos A citogenética deve ser realizada na biópsia da medula óssea.

◊ Leucemia linfocítica aguda

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, calafrios, fadiga, fraqueza, infecção, anorexia, sudorese	febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia,	» hemograma completo com diferencial com	» biópsia da medula óssea: ≥20% de blastos

Comum

◊ Leucemia linfocítica aguda

História	Exame	1º exame	Outros exames
noturna, dispneia, sensibilidade óssea, epistaxe, sangramento gengival, hiperplasia gengival	petéquias, palidez, sangramento gengival	revisão de esfregaço periférico: ≥20% de blastos Também pode ser observado na trombocitopenia, anemia e neutropenia.	A citogenética deve ser realizada na biópsia da medula óssea.

◊ Síndrome mielodisplásica

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, calafrios, fadiga, fraqueza, infecção, anorexia, sudorese noturna, dispneia, facilidade para manifestar hematomas	febre, petéquias, palidez, taquicardia	» hemograma completo com diferencial com revisão de esfregaço periférico: anemia, trombocitopenia ou neutropenia	» biópsia da medula óssea: características displásicas A citogenética deve ser realizada na biópsia da medula óssea.

◊ Leucemia linfocítica crônica (LLC)

História	Exame	1º exame	Outros exames
febres, sudorese noturna, linfadenopatia, fadiga, fraqueza, saciedade precoce	febre, linfadenopatia, esplenomegalia	» hemograma completo com diferencial e análise de esfregaço periférico: aparência característica das células de leucemia linfoide crônica (LLC) - linfócitos de aparência madura com cromatina densa	» citometria de fluxo de sangue periférico: positiva para CD19, CD20 (geralmente fraco), CD21, CD23, CD24, CD5; negativa para ciclina D1, CD10, CD22, CD79b

◊ Linfoma de Hodgkin

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, calafrios, sudorese noturna, prurido, perda de peso, linfadenopatia	febre, linfadenopatia, esplenomegalia	» biópsia de linfonodos: células de Reed-Sternberg com expressão de CD15 e CD30	

Comum**◊ Linfoma de Hodgkin**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		A aspiração com agulha fina não é adequada. A excisão completa dos linfonodos deve ser realizada.	

◊ Linfoma não Hodgkin

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, sudorese noturna, perda de peso, saciedade precoce, fadiga, fraqueza, linfadenopatia	febre, linfadenopatia, esplenomegalia	» biópsia de linfonodos: a imuno-histoquímica e a citometria de fluxo determinam qual o subtipo de linfoma não Hodgkin (LNH) A aspiração com agulha fina não é adequada. A excisão completa dos linfonodos deve ser realizada.	

◊ Infiltração por malignidade secundária

História	Exame	1º exame	Outros exames
sudorese noturna, febre, perda de peso, fadiga, formação fácil de hematomas ou sangramento, dispneia	exame anormal de pulmão (se houver câncer de pulmão), massa mamária (se houver câncer da mama), hematomas ou petéquias, caquexia	» biópsia da medula óssea: infiltração do espaço medular por células malignas Forneça a história ao patologista para que as colorações apropriadas possam ser solicitadas, caso haja suspeita de malignidade metastática.	

Comum

◊ Anemia aplásica

História	Exame	1º exame	Outros exames
infecção recorrente, fadiga, palidez, dispneia por esforço, sangramento ou facilidade para manifestar hematomas, hemoglobinúria paroxística noturna, terapia com cloranfenicol	palidez, equimoses, taquicardia, sinais de infecção	» biópsia da medula óssea: hipocelular com diminuição em todos os elementos, sem infiltração por fibrose ou células malignas	

◊ Deficiência de vitamina B12/folato

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, fadiga, fraqueza, infecções recorrentes, palidez, sintomas neurológicos ou neuropsiquiátricos	sinais de infecção, sinais tardios de deficiência: queilite, glossite da língua, palidez, equimoses	» esfregaço de sangue periférico: megalócitos, células polimorfonucleares hipersegmentadas » vitamina B12 e folato séricos: níveis reduzidos de vitamina B12 e folato	

◊ Abuso de álcool

História	Exame	1º exame	Outros exames
consumo de bebidas alcoólicas, fadiga, fraqueza, infecção recorrente	geralmente nada digno de nota, pode apresentar sinais de infecção	» níveis séricos de vitamina B12 e folato: baixa A neutropenia geralmente é decorrente da deficiência de vitamina B12 ou folato. » nível sérico de cobre: baixa O álcool pode causar ou agravar a deficiência de cobre.	» biópsia da medula óssea: precursores mieloides reduzidos em decorrência de toxicidade da medula óssea induzida por bebidas alcoólicas Indicada se o status nutricional for descartado como causa. Se a ingestão de bebidas alcoólicas for interrompida, pode haver remissão em dias ou semanas.

Incomum**◊ Citomegalovírus**

História	Exame	1º exame	Outros exames
geralmente assintomática, pode ocorrer exantema maculopapular após a administração de antibióticos; a doença sintomática é sinal de imunossupressão subjacente	geralmente normais	» IgM + IgG séricas anticitomegalovírus: positiva A IgM é mais útil durante a infecção aguda.	» antigenemia pp65: células positivas para pp65 detectadas O teste quantifica o número de células positivas para pp65/150,000-200,000 células.

◊ Rubéola

História	Exame	1º exame	Outros exames
um pródromo de febre, cefaleia e sintomas no trato respiratório superior, seguidos por erupção cutânea macular rósea começando na face, se estendendo no sentido cefálico-caudal e durando de 2 a 3 dias antes de desaparecer na mesma ordem	erupção cutânea macular róseo, máculas petequiais no palato mole (manchas de Forschheimer), linfadenopatia cervical sensível à palpação	» nenhum exame inicial: diagnóstico clínico	» anticorpos IgM antirrubéola: positiva na infecção aguda

◊ Sarampo

História	Exame	1º exame	Outros exames
um pródromo de tosse, coriza e conjuntivite, seguido por exantema maculopapular começando na face, se estendendo no sentido cefálico-caudal e durando de 2 a 3 dias antes de desaparecer na mesma ordem	exantema maculopapular, lesões esbranquiçadas na mucosa bucal eritematosa (manchas de Koplik)	» nenhum exame inicial: diagnóstico clínico	» sorologia IgM específica para sarampo: positiva na infecção aguda

Incomum**◊ Varicela**

História	Exame	1º exame	Outros exames
pródromo de mal-estar, prurido e febre, seguido por erupção cutânea vesicular começando na face e se estendendo no sentido cefálico-caudal; as lesões aparecem em grupos e ficam crostosas em 7 a 10 dias	lesões vesiculares preenchidas com fluido claro e circundadas por eritema ("gotas de orvalho em uma pétala de rosa")	» nenhum exame inicial: diagnóstico clínico	» reação em cadeia da polimerase: detecção de ácido desoxirribonucleico (DNA) do varicela-zóster » teste de anticorpo fluorescente direto: positivo para anticorpos contra a varicela

◊ Erliquiose granulocítica humana

História	Exame	1º exame	Outros exames
exposição a carrapatos, febre alta súbita, cefaleia, mialgia, calafrios, mal-estar; pode evoluir para náuseas, vômitos, tosse, diarreia, anorexia, confusão	geralmente normais	» esfregaço de sangue periférico com coloração de Wright: positiva » teste de anticorpo imunofluorescente indireto: título positivo Um resultado positivo não aparecerá até 7 a 10 dias de infecção.	

◊ Malária

História	Exame	1º exame	Outros exames
viagem a área endêmica, febre, calafrios, mal-estar, fraqueza, cefaleia, perda de apetite, náuseas, vômitos, diarreia e dores no corpo	alguns pacientes têm febre em intervalos regulares de 48 a 72 horas	» esfregaço de sangue periférico com coloração de Giemsa: detecção de formas assexuadas dos parasitas dentro dos eritrócitos	» Reação em cadeia da polimerase do sangue: detecção de parasitas em níveis muito baixos

◊ Leishmaniose

História	Exame	1º exame	Outros exames
alta exposição a flebotomíneos, viagem	doença cutânea: lesões cutâneas	» exame microscópico de	

Incomum

◊ Leishmaniose

História	Exame	1º exame	Outros exames
a área endêmica, imunossupressão, fadiga, cefaleia, tosse, epistaxe	ulcerativas no local da mordida, múltiplos nódulos cutâneos não ulcerativos, inflamação destrutiva da mucosa; doença visceral: febre prolongada, perda de peso, emaciação, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, hiperpigmentação	<p>aspirados teciduais, esfregaços de biopsia, exame baciloscópico do raspado intradérmico (baciloscopia) ou raspagens da pele: forma amastigota da espécie de Leishmania em macrófagos ou monócitos</p> <p>Usados na doença cutânea ativa.</p> <p>»cultura de aspirado de sangue ou de tecido: formas promastigotas da espécie de Leishmania em meio de cultura</p> <p>Usada nas doenças cutânea ou visceral ativas.</p> <p>»intradermorreação para leishmaniose: induração ≥ 5 mm</p> <p>Usada na cura da doença cutânea.</p> <p>»teste de anticorpo fluorescente indireto: positiva</p> <p>Usado na doença visceral; pode ser usado para confirmar recidiva.</p> <p>»testes de anticorpos anti-Leishmania (rK39, ensaio de imunoadsorção enzimática [ELISA]): positiva</p> <p>Usados na doença visceral; não podem ser</p>	

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Aug 22, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Incomum**◊ Leishmaniose**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		usados para confirmar recidiva.	

◊ Reação transfusional

História	Exame	1º exame	Outros exames
transfusão recente ou em curso de sangue ou hemoderivados, geralmente sintomas leves de febre, hipotensão, sibilância, ansiedade	geralmente nada digno de nota	<ul style="list-style-type: none"> »inspeção do plasma em amostra de sangue venoso centrifugada e anticoagulada: transparente ou vermelho rosado nas primeiras horas de hemoglobinemia »inspeção da urina centrifugada: vermelho transparente na hemoglobinemia 	<ul style="list-style-type: none"> »tipagem ABO: discrepância em relação ao sangue usado para transfusão »teste direto de antiglobulina (Coombs): IgG anti-A, anti-B ou anti-AB detectada nos eritrócitos circulantes

◊ Deficiência de cobre

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, fadiga, fraqueza, infecções recorrentes, palidez, lesões da pele, edema, crescimento retardado, queda de cabelos, anorexia, diarreia e dermatite	sinais de infecção, palidez cutânea, dermatite, sinais neurológicos	» nível sérico de cobre: baixa	<ul style="list-style-type: none"> »biópsia da medula óssea: características displásicas As características displásicas remitem com suplementação de cobre.

◊ Artrite reumatoide

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, fadiga, infecção recorrente, dor e edema nas articulações	febre, sinais de infecção, nódulos reumatoideos, deformidades articulares características	<ul style="list-style-type: none"> »anticorpos antineutrófilos: positiva Pode ter de ser repetido para obtenção de um resultado positivo. Se um 	<ul style="list-style-type: none"> »fator reumatoide: positiva »anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico: positiva

Incomum**◊ Artrite reumatoide**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		resultado negativo for detectado no primeiro teste, ele deve ser repetido.	

◊ Lúpus eritematoso sistêmico

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, fadiga, infecção recorrente	febre, sinais de infecção, rash malar (em asa de borboleta), rash discoide, rash fotossensível	»anticorpos antineutrófilos: positiva Pode ter de ser repetido para obtenção de um resultado positivo. Se um resultado negativo for detectado no primeiro teste, ele deve ser repetido.	»fator antinuclear, ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla, antígeno Smith: positiva

◊ Síndrome de Sjögren

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, fadiga, infecção recorrente, olhos secos, boca seca	sinais de infecção, cárie dentária	»anticorpos antineutrófilos: positiva Pode ter de ser repetido para obtenção de um resultado positivo. Se um resultado negativo for detectado no primeiro teste, ele deve ser repetido.	»teste de Schirmer: positiva Mede as lágrimas quantitativamente. »anticorpos anti-60kD ro e anti-la: positiva

Incomum**◊ Síndrome de Felty**

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, fadiga, infecção recorrente	febre, sinais de infecção, esplenomegalia, nódulos reumatoïdes, deformidades articulares características	» anticorpos antineutrófilos: positiva Pode ter de ser repetido para obtenção de um resultado positivo. Se um resultado negativo for detectado no primeiro teste, ele deve ser repetido.	» fator reumatoide: positiva » anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico: positiva

◊ Marginação de neutrófilos elevada

História	Exame	1º exame	Outros exames
neutropenia incidental detectada durante investigação de doença não relacionada	normal	» repetição de hemograma completo com diferencial e análise de esfregaço periférico: neutropenia A pseudoneutropenia é um diagnóstico de exclusão em pacientes assintomáticos.	» biópsia da medula óssea: normal Se a biópsia obtida para a investigação de outra doença for normal, a pseudoneutropenia é o diagnóstico de exclusão.

◊ Desvio laboratorial

História	Exame	1º exame	Outros exames
amostra coletada muito antes da análise, tratamento anticoagulante, paraproteinemia	normal	» hemograma completo com diferencial e análise de esfregaço periférico: o exame manual revela o desvio	

Incomum**◊ Síndromes de falência medular**

História	Exame	1º exame	Outros exames
infecção recorrente logo após o nascimento, febre, anormalidades dos órgãos, baixa estatura, alterações neurológicas com síndrome de Kostmann	sinais de infecção	<p>»hemograma completo com diferencial e análise de esfregaço periférico: neutropenia, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) persistentemente $<200/\text{microlitro}$ ou $<0.2 \times 10^9/\text{L}$ é diagnóstica de neutropenia congênita grave</p> <p>As síndromes de falência medular incluem neutropenia congênita grave/ síndrome de Kostmann, anemia de Fanconi, síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Pearson, disceratose congênita, síndrome de Griscelli e síndrome de Barth.</p>	<p>»imunoglobulinas: variável</p> <p>»biópsia da medula óssea: variável dependendo da doença subjacente</p> <p>»teste de fragilidade com diepoxibutano ou mitomicina-c: positiva Detecta anemia de Fanconi.</p> <p>»teste genético: mutações genéticas características detectadas</p> <p>»exame microscópico da haste capilar: depósito de melanócitos Observado na síndrome de Griscelli.</p>

◊ Síndromes de neutropenia isolada

História	Exame	1º exame	Outros exames
fadiga, lesões na boca, febre; a síndrome de Chediak-Higashi produz albinismo parcial, diátese hemorrágica, declínio neurológico progressivo	febre, lesões na boca; a síndrome de Chediak-Higashi produz albinismo parcial, déficits neurológicos	<p>»hemograma completo com diferencial e análise de esfregaço periférico: neutropenia, vacuolização de neutrófilos na mielocatexia</p> <p>As síndromes de neutropenia congênita isolada incluem neutropenia cíclica, neutropenia idiopática crônica (um diagnóstico</p>	<p>»biópsia da medula óssea: variável dependendo da doença subjacente</p> <p>»teste genético: mutações genéticas características detectadas</p>

Incomum**◊ Síndromes de neutropenia isolada**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>de exclusão), mielocatexia, síndrome de Cohen, síndrome de Hermansky-Pudlak tipo II e deficiência de P14.</p> <p>»hemograma completo seriado 3 vezes por semana por 6 semanas: na neutropenia cíclica, a contagem de neutrófilos tem um ciclo entre o limite normal e 0 aproximadamente a cada 21 dias</p>	

◊ Síndromes de imunodeficiência

História	Exame	1º exame	Outros exames
infecção recorrente	sinais de infecção	<p>»imunoglobulinas séricas: padrão variável dependendo da doença subjacente</p> <p>As síndromes de imunodeficiência congênita incluem imunodeficiência comum variável, agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, síndrome de hiper IgM, hipoplasia cartilagem-cabelo, disgenesia reticular, síndrome de WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia), síndrome de Chediak-Higashi, displasia imuno-óssea</p>	<p>»teste genético: mutações genéticas características detectadas</p>

Incomum**◊ Síndromes de imunodeficiência**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		de Schimke e síndrome de Wiskott-Aldrich.	

◊ Erros inatos do metabolismo

História	Exame	1º exame	Outros exames
retardo do crescimento pôndero-estatural, diarreia, anormalidades nos órgãos, baixa estatura, letargia	pode estar normal; atraso no desenvolvimento, descompensação desproporcional, odor anormal, hepatoesplenomegalia, coma, convulsões, hiper ou hipotonia, ataxia, cardiomegalia, arritmias	» rastreio de quadro clínico para o erro inato do metabolismo apropriado: identificação da doença subjacente	

Diretrizes de diagnóstico**Europa****Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer**

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence
Última publicação em: 2012

América do Norte**Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy**

Publicado por: American Society of Clinical Oncology; Infectious Diseases Society of America
Última publicação em: 2018

Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer

Publicado por: Infectious Diseases Society of America
Última publicação em: 2011

Oceania

Use of risk stratification to guide ambulatory management of neutropenic fever**Publicado por:** Royal Australasian College of Physicians**Última publicação em:** 2011

Artigos principais

- Berliner N, Horwitz M, Loughran TP Jr. Congenital and acquired neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004;63-79. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. Ann Intern Med. 2007 May 1;146(9):657-65. [Resumo](#)
- Schwartzberg LS. Neutropenia: etiology and pathogenesis. Clin Cornerstone. 2006;8 (Suppl 5):S5-11. [Resumo](#)
- James RM, Kinsey SE. The investigation and management of chronic neutropenia in children. Arch Dis Child. 2006 Oct;91(10):852-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Newburger PE. Disorders of neutrophil number and function. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006:104-10. [Resumo](#)
- Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, et al. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. BMC Med. 2012 Jan 18;10:6. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Dale DC. Neutropenia and neutrophilia. In: Lichtman MA, ed. Williams hematology. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006.
2. Lichtman MA. Classification and clinical manifestations of neutrophil disorders: overview. In: Lichtman MA, ed. Williams hematology. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006.
3. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. Semin Hematol. 2013 Jul;50(3):198-206. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Dallman PR. Reference ranges for leukocyte counts in children. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1998.
5. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. Ann Intern Med. 2007 Apr 3;146(7):486-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Orfanakis NG, Ostlund RE, Bishop CR, et al. Normal blood leukocyte concentration values. Am J Clin Pathol. 1970 May;53(5):647-51. [Resumo](#)
7. Reed WW, Diehl LF. Leukopenia, neutropenia, and reduced hemoglobin levels in healthy American blacks. Arch Intern Med. 1991 Mar;151(3):501-5. [Resumo](#)

8. Shoenfeld Y, Alkan ML, Asaly A, et al. Benign familial leukopenia and neutropenia in different ethnic groups. *Eur J Haematol.* 1988 Sep;41(3):273-7. [Resumo](#)
9. Andres E, Federici L, Weitten T, et al. Recognition and management of drug-induced blood cytopenias: the example of drug-induced acute neutropenia and agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2008 Jul;7(4):481-9. [Resumo](#)
10. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP Jr. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:63-79. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Wolach O, Bairey O, Lahav M, et al. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2010 Sep;89(5):308-18. [Resumo](#)
12. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007 May 1;146(9):657-65. [Resumo](#)
13. Theophile H, Begaud B, Martin K., et al. Incidence of agranulocytosis in Southwest France. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(6):563-5. [Resumo](#)
14. van der Klaauw MM, Goudsmit R, Halie MR, et al. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 1999 Feb 22;159(4):369-74. [Resumo](#)
15. Andres E, Maloisel F, Kurtz JE, et al. Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2002 Aug;13(5):324-8. [Resumo](#)
16. Salama A, Schutz B, Kiefel V, et al. Immune-mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites: mode of sensitization and heterogeneity of antibodies. *Br J Haematol.* 1989 Jun;72(2):127-32. [Resumo](#)
17. Murphy MF, Chapman JF, Metcalfe P, et al. Antibiotic-induced neutropenia. *Lancet.* 1985 Dec 7;2(8467):1306-7. [Resumo](#)
18. Bhatt V, Saleem A. Review: Drug-induced neutropenia - pathophysiology, clinical features, and management. *Ann Clin Lab Sci.* 2004 Spring;34(2):131-7. [Resumo](#)
19. Schwartzberg LS. Neutropenia: etiology and pathogenesis. *Clin Cornerstone.* 2006;8 (Suppl 5):S5-11. [Resumo](#)
20. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):208-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet.* 2007 Jan;39(1):86-92. [Resumo](#)
22. Bonilla MA, Dale D, Zeidler C, et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol.* 1994 Dec;88(4):723-30. [Resumo](#)

23. Freedman MH. Safety of long-term administration of granulocyte colony-stimulating factor for severe chronic neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 1997 May;4(3):217-24. [Resumo](#)
24. Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol.* 2006 Jul;43(3):189-95. [Resumo](#)
25. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome: An inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty marrow microenvironment. *Blood.* 1999 Nov 1;94(9):3048-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr.* 1979 Dec;95(6):976-84. [Resumo](#)
27. Boxer LA, Newberger PE. A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Oct 15;49(5):609-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. van Raam BJ, Kuijpers TW. Mitochondrial defects lie at the basis of neutropenia in Barth syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2009 Jan;16(1):14-9. [Resumo](#)
29. Ancliff PJ. Congenital neutropenia. *Blood Rev.* 2003 Dec;17(4):209-16. [Resumo](#)
30. Aprikyan AA, Liles WC, Park JR, et al. Myelokathexis, a congenital disorder of severe neutropenia characterized by accelerated apoptosis and defective expression of bcl-x in neutrophil precursors. *Blood.* 2000 Jan 1;95(1):320-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Kivitie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet.* 2001 Aug 1;102(2):125-35. [Resumo](#)
32. Taban M, Memoracion-Peralta DS, Wang H, et al. Cohen syndrome: report of nine cases and review of the literature, with emphasis on ophthalmic features. *J AAPOS.* 2007 Oct;11(5):431-7. [Resumo](#)
33. Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J. Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. *Semin Hematol.* 2002 Apr;39(2):107-12. [Resumo](#)
34. Gorlin RJ, Gelb B, Diaz GA, et al. WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: clinical, hematological, and molecular studies. *Am J Med Genet.* 2000 Apr 24;91(5):368-76. [Resumo](#)
35. Paul M, Yahav D, Bivas A, et al. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10; (11):CD005197. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. James RM, Kinsey SE. The investigation and management of chronic neutropenia in children. *Arch Dis Child.* 2006 Oct;91(10):852-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Newburger PE. Disorders of neutrophil number and function. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:104-10. [Resumo](#)

38. Zeidler C, Welte K. Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Semin Hematol.* 2002 Apr;39(2):82-8. [Resumo](#)
39. Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2008 Jan;15(1):15-21. [Resumo](#)
40. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018 May 10;36(14):1443-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Link DC, Wun T. Myeloid disorders. In: Kahn MJ, Gregory SA, eds. American Society of Hematology Self-Assessment Program. 3rd ed. Washington, DC: American Society of Hematology; 2007.
42. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, et al. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med.* 2012 Jan 18;10:6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. American College of Medical Genetics. Newborn screening ACT sheets and algorithms. August 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)

Imagens

Vírus	Principais características da história	Principais características do exame físico	Faixa etária afetada
HIV	Fatores de risco: transfusão de sangue infectado por HIV, uso de drogas IV, relações sexuais sem proteção, homens que fazem sexo com homens, lesão percutânea provocada por agulha de seringa e exposição perinatal. Sintomas: febres e sudorese noturna, perda de peso, erupções cutâneas, candidíase ou ulceração oral, diarreia, cefaleias e alterações no estado mental ou na função neuropsiquiátrica.	Perda de peso e/ou emaciação. Linfadenopatia. Alterações da pele: erupções cutâneas e cicatrizes associadas ao HIV (incluindo herpes-zóster), erupções papulares pruriginosas, infecções fúngicas ou sarcoma de Kaposi. Alterações orais: candidíase bucal, leucoplasia pilosa oral, sarcoma de Kaposi e doença periodontal. Hepatosplenomegalia. Verrugas genitais.	Pode afetar qualquer faixa etária.
Hepatite A	Os fatores de risco incluem contato pessoal próximo com pessoa infectada, homens que fazem sexo com homens e exposição a surto de doenças transmitidas por causa alimentar conhecida. Sintomas da fase pré-ictérica (5-7 dias): náuseas, vômitos, dor abdominal, febre, mal-estar, fadiga e cefaleia. Sintomas da fase ictérica: urina escura, fezes acólicas, icterícia e prurido.	Icterícia, hepatomegalia, dor no quadrante superior direito, fezes acólicas (com cor de argila).	Em áreas endêmicas, a maioria dos casos ocorre na primeira infância. Em áreas de baixa prevalência, a maioria dos casos ocorre na fase adulta.
Hepatite B	Fatores de risco: exposição perinatal, múltiplos parceiros性ual, homens que fazem sexo com homens e usuários de drogas injetáveis. Muitas vezes assintomática. Sintomas: febre, calafrios, mal-estar, artralgias e exantema maculopapular ou urticariforme.	Muitas vezes normal. Infecção sintomática aguda produz exantema maculopapular ou urticariforme, hepatomegalia branda e icterícia.	Mais comum em adultos, mas pode afetar qualquer faixa etária.
Hepatite C	Fatores de risco: uso de drogas IV e história de transfusão de sangue. A maioria dos pacientes é assintomática.	Geralmente normal. Icterícia, ascite ou aranhas vasculares indicam doença hepática avançada.	Pode afetar qualquer faixa etária.

Figura 1: Causas virais importantes da neutropenia a descartar (IV, intravenosa; quadrante superior direito)

Criado no BMJ Knowledge Centre

Vírus	Infecção	Principais características da história	Principais características do exame físico	Faixa etária afetada
Eritema infeccioso (Parvovírus)	Sintomas: apresenta-se com erupção cutânea característica com ou sem artralgia.	Aparência característica de "bochecha esbofeteada" acompanhada por erupção eritematosa reticular predominantemente encontrada nos membros. Pode haver artrite, especialmente nas articulações pequenas das mãos, dos punhos, dos joelhos ou dos tornozelos.	Mais comum em crianças em idade escolar, mas pode afetar qualquer faixa etária.	
Vírus sincicial respiratório (VSR)	Sintomas: rinite e tosse de qualidade variável, evoluindo para retrações, sibilância audível e respiração ofegante.	Febre baixa, taquipneia, retrações, assincronia toracabdominal e, em alguns pacientes, sibilos e estertores.	Mais comum em lactentes <1 ano de idade.	
Rubéola (Sarampo alemão)	A história da vacinação é importante. Sintomas: pródromo de tosse, coriza, conjuntivite seguida por exantema maculopapular rosa-pink começando na face, se estendendo no sentido céfálico-caudal e durando de 2 a 3 dias antes de desaparecer na mesma ordem.	Erupção cutânea macular rosa-pink. Mâculas petequiais no palato mole (manchas de Forsheimer). Linfadenopatia cervical sensível.	Mais comum em crianças.	
Sarampo	A história da vacinação é importante. Sintomas: pródromo de tosse, coriza, conjuntivite seguida por exantema maculopapular começando na face, se estendendo no sentido céfálico-caudal e durando de 2 a 3 dias antes de desaparecer na mesma ordem.	Exantema maculopapular. Lesões esbranquiçadas na mucosa bucal eritematosa (manchas de Koplik)	Mais comum em crianças.	
Varicela (Catapora)	A história da vacinação é importante. Sintomas: pródromo de mal-estar, prurido e febre seguido por erupção cutânea vesicular começando na face e se estendendo no sentido céfálico-caudal. As lesões aparecem em grupos e ficam crostosas por 7-10 dias.	As lesões são descritas como "gotas de orvalho em uma pétala de rosa", lesões vesiculares preenchidas com fluido claro e cercadas por eritema.	Mais comum em crianças.	

Figura 2: Outras causas virais de neutropenia na infância

Criado no BMJ Knowledge Centre

Vírus	Infecção	Principais características da história	Principais características do exame físico	Faixa etária afetada
Mononucleose infecciosa (EBV)	Sintomas: pródromo de mal-estar e fadiga evoluí para febre, faringite e linfadenopatia cervical ou generalizada. Crianças pequenas podem desenvolver infecção subclínica ou leve, com sintomas inespecíficos.	Faringite com linfadenopatia cervical ou generalizada.	Mais comum em crianças e jovens adultos com 10-30 anos de idade.	
Gripe (Influenza)	Sintomas: febre, cefaleia, mialgia, fadiga com sintomas no trato respiratório superior como faringite e sintomas do trato respiratório inferior de tosse.	Geralmente normal. Os sinais inespecíficos incluem hiperemia orofaríngea e linfadenopatia cervical leve.	Pode afetar qualquer faixa etária. 20% das crianças e 5% dos adultos afetados a cada ano.	
Citomegalovírus (CMV)	Geralmente assintomática em indivíduos saudáveis. Pode ocorrer exantema maculopapular a seguir da administração de antibióticos. A infecção sintomática é sinal de imunossupressão subjacente (geralmente devido a HIV ou terapia imunossupressora em receptores de transplante)	Geralmente normal.	Pode afetar qualquer faixa etária.	

Figura 3: Outras causas virais de neutropenia em qualquer idade

Criado no BMJ Knowledge Centre

Bactérias				
Infecção	Principais características da história	Principais características do exame físico	Faixa etária afetada	
Sepse	Fatores de risco: malignidade subjacente, idade acima de 65 anos, hemodiálise, alcoolismo e diabetes mellitus. Sintomas: calafrios.	Temperatura >38 °C (100.4 °F) ou <36 °C (96.8 °F). Frequência cardíaca >90 bpm. Frequência respiratória >20 respirações/minuto. A fonte da infecção pode ser identificada. Hipotensão, encharcamento capilar identificado. Alteração do nível de consciência.	Mais comum em adultos >65 anos de idade, mas pode afetar qualquer faixa etária.	
Tifoide (Salmonella)	Fatores de risco: adensamento populacional em áreas endêmicas, saneamento básico deficiente/água não tratada em áreas endêmicas, higiene pessoal precária em áreas endêmicas, visita a países endêmicos (por exemplo, subcontinente indiano, México). Sintomas: o principal sintoma é a febre.	Afebre é a característica principal. Às vezes ocorre de forma gradual com 5 a 7 dias de incrementos diárias em temperatura máxima de 0.5 °C a 1.0 °C, com o pico de febre geralmente ocorrendo à tarde.	Mais comum em crianças <15 anos de idade em áreas endêmicas, mas pode afetar qualquer faixa etária.	
Brucelose	Fatores de risco: exposição a animal infectado, consumo de alimentos contaminados em áreas endêmicas ou exposição durante ataque com arma biológica. Sintomas: febre, mal-estar, mialgias e sudorese.	Geralmente normal.	Pode afetar qualquer faixa etária.	

Figura 4: Causas bacterianas de neutropenia (bpm, batimentos por minuto)

Criado no BMJ Knowledge Centre

Patógenos intracelulares obrigatórios				
Infecção	Principais características da história	Principais características do exame físico	Faixa etária afetada	
Rickettsia	Geralmente há história de exposição a carrapatos. Sintomas: febre, vômitos e cefaleia com ou sem exantema maculopapular que evolui para erupção cutânea petequial.	Geralmente há exantema maculopapular ou erupção cutânea petequial.	Pode afetar qualquer faixa etária.	
Erliquiose granulocítica humana	Geralmente há história de exposição a carrapatos. Sintomas: febre alta súbita, cefaleia, mialgia, calafrios, mal-estar. Pode evoluir para náuseas, vômitos, tosse, diarreia, anorexia e confusão.	Geralmente normal.	É mais comum em adultos.	
Parasitas				
Infecção	Principais características da história	Principais características do exame físico	Faixa etária afetada	
Malária	Histórico de viagem a área endêmica. História de medicamentos: obter informações acerca do uso de profilaxia antimalárica. Sintomas: febre, calafrios, mal-estar, fraqueza, cefaleia, perda de apetite, náuseas, vômitos, diarreia e dores no corpo.	Podem ocorrer febres em intervalos regulares de 48 a 72 horas, mas a maioria dos pacientes não tem padrão de febre característico.	Mais comum em crianças em áreas endêmicas, mas pode afetar qualquer faixa etária.	
Leishmaniose	Fatores de risco: alta exposição a flebotomíneos, viagem a área endêmica, imunossupressão devido a outra causa. Sintomas: fadiga, cefaleia, tosse, epistaxe.	Alterações da pele: lesões cutâneas ulcerativas no local da mordida (leishmaniose cutânea localizada), múltiplos nódulos cutâneos não ulcerativos (leishmaniose cutânea difusa), inflamação destrutiva da mucosa (leishmaniose mucosa). Doença visceral: febre prolongada, perda de peso, emaciação, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e hiperpigmentação.	Pode afetar qualquer faixa etária.	

Figura 5: Patógenos intracelulares e parasitas conhecidos por causar neutropenia

Criado no BMJ Knowledge Centre

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Aug 22, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exonerização de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Medicamento/Tipo químico	Detalhes
Inibidores da ECA	Captopril, enalapril, ramipril.
Agentes antiarrítmicos	Amiodarona, digoxina, procainamida, propafenona, quinidina, tocainida.
Anti-histamínicos	Bronfeniramina, clorfenamina, cimetidina, famotidina, metapirileno, ranitidina, tripeleamina.
Antibióticos	Anfotericina B, antibióticos betalactâmicos, cefalosporinas, cloranfenicol, ciprofloxacino, clindamicina, eritromicina, etambutol, flucitosina, ácido fusídico, gentamicina, imipeném, isoniazida, levamisol, lincomicina, linezolid, macrolídeos, metronidazol, minociclina, nitrofurantoína, norfloxacino, novobiocina, penicilinas, rifabutina, rifampicina, estreptomicina, sulfonamidas, tetracíclicas, sulfametoxazol(trimetoprima, tioacetazona, vancomicina).
Anticoagulantes/agentes antiplaquetários	Cumarinas, dipiridamol, ticlopidina.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, etossuximida, fenitoína, trimetadiona, ácido valproico.
Agentes anti-hipertensivos	Propranolol, hidralazina.
Agentes anti-inflamatórios	Paracetamol, ácido acetilsalicílico (aspirina), diclofenaco, diflunisal, dipirona, fenoprofeno, sais de ouro, ibuprofeno, flurbiprofeno, indometacina, mesalazina, naproxeno, penicilamina, fenilbutazona, fenacetina, piroxicam, sulindaco, sulfassalazina, tolmetina.
Agentes antiparasitários	Amodiaquina, cloroguanina, cloroquina, dapsona, hidroxicloroquina, mebendazol, mepacrina, pirimetamina, quinina, tinidazol.
Agentes antitireoidianos	Carbimazol, metimisol, perclorato de potássio, tiocianato de potássio, propiltiouracila.
Agentes antivirais/antifúngicos	Abacavir, aciclovir, levamisol, terbinafina, zidovudina.
Quimioterapia citotóxica	Todos os agentes.
Diuréticos	Acetazolamida, furosemida, diuréticos mercuriais, espironolactona, diuréticos tiazídicos.
Agentes dopaminérgicos	Metildopa, levodopa.
Metais pesados	Ouro, arsênico, mercúrio.
Agentes hipoglicêmicos	Clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida.
Agentes oftalmológicos	Dobesilato de cálcio, metazolamida.
Agentes psicotrópicos/antidepressivos	Amoxapina, amitriptilina, benzodiazepínicos, clordiazepóxido, clorpromazina, clomipramina, clozapina, desipramina, doxepina, fluoxetina, haloperidol, imipramina, indalpina, levomepromazina, meprobamato, mianserina, olanzapina, fenotiazinas, risperidona, tiaprida, ziprasidona.
Agentes reumatológicos	Alopurinol, colchicina, penicilamina.
Diversos	Aceticisteína, aminoglutetimida, bezafibrato, deferiprona, glicocorticoides, metoclopramida, nifedipino, omeprazol, riluzol, tamoxifeno, vesnarinona.

Figura 6: Medicamentos e substâncias químicas associados à neutropenia (enzima conversora da angiotensina, enzima conversora da angiotensina [ECA])

Criado no BMJ Knowledge Centre com base nas informações do autor

Síndromes de falência medular congénitas			
Síndrome	Características clínicas específicas	Investigações e genética	Hereditariedade
Neutropenia congénita grave e síndrome de Kostmann	A síndrome de Kostmann pode estar associada a anormalidades neurológicas	Diagnosticada pela ANC persistente <200/microL ou $0.2 \times 10^9/L$. A biópsia da medula óssea apresenta interrupção da maturidade de precursores de neutrófilos no estágio promielocítico/mielocítico. Mutações do gene ELA2 são observadas em 60% dos casos. Outras mutações genéticas incluem GFI1, PRDM5 e PFAAP5. A mutação HAX1 é a síndrome de Kostmann.	Autossômica dominante, autossômica recessiva, recessiva ou esporádica ligada ao cromossomo X.
Anemia de Fanconi	Manchas café com leite, deformidades esqueléticas (polegares hipoplásicos), anormalidades renais (incluindo rim em forma de ferradura), anormalidades cardíacas ou gastrointestinais.	O diagnóstico é feito pela observação da quebra cromossómica elevada comparada com controles normais após exposição a diepoxibutano ou mitomicina-c. Foram identificadas mutações em 13 genes até o momento.	Autossômica recessivo ou recessiva ligada ao cromossomo X.
Síndrome de Swachman-Diamond	Disfunção pancreática exócrina, neutropenia e anormalidades esqueléticas (disostose metafisária, displasia epifisária). Erupção cutânea eczematosa grave, baixa estatura e defeitos tubulares renais.	Também são observadas anormalidades da função hepática. Causada pelo gene SBDS.	Autossômica recessiva.
Síndrome de Pearson	Insuficiência pancreática exócrina.	Uma das mitocondriopatias. Caracterizada pela anemia sideroblástica refratária. A biópsia da medula óssea é diagnóstico, apresentando vacuolização dos precursores da medula óssea. Decorrente da exclusão do DNA mitocondrial.	Desconhecido: a doença é extremamente rara.
Disceratose congênita	Tríade característica de unhas anormais, erupção cutânea reticulada e leucoplasia. Cabelo esparsos, olhos e boca secos, alterações cutâneas semelhantes à esclerodermia, osteopenia, hiperidrose e anormalidades geniturinárias também podem ser observados.	As principais mutações são DKK1 (forma ligada ao cromossomo X), TERC (forma autossômica dominante) e NOT10 (forma autossômica recessiva). Pode ser incorretamente diagnosticada como anemia aplásica idiopática ou doença do enxerto contra o hospedeiro a seguir de transporte de célula-tronco para anemia aplásica presumida.	Recessiva ligada ao cromossomo X, autossômica dominante ou autossômica recessiva.
Síndrome de Griscelli	Albinismo e neutropenia. Também podem ocorrer alterações neurológicas.	Depósito de melanócitos observado na haste capilar. A neutropenia ocorre com a síndrome de tipo II, causada pela mutação RAB27a.	Autossômica recessiva.
Síndrome de Barth	Cardiomiotipatia.	Mutação do gene TAZ.	Recessiva ligada ao cromossomo X.

Figura 7: Síndromes de falência medular congénita (ANC, contagem absoluta de neutrófilos)

Criado no BMJ Knowledge Centre

Neutropenias isoladas congênitas

Síndrome	Características clínicas específicas	Investigações e genética	Hereditariedade
Neutropenia cíclica	Nenhuma.	A contagem de neutrófilos flutua entre o intervalo normal e 0 aproximadamente a cada 21 dias. A mutação responsável pela forma autossômica dominante é desconhecida. A forma esporádica é causada por uma mutação do ELA2.	Autossômica dominante ou esporádica.
Neutropenia idiopática crônica	Diagnóstico de exclusão. Os pacientes não estão suscetíveis à infecção.	A etiologia é desconhecida. Atualmente é classificada como neutropenia congênita, mas sugere-se que a etiologia seja autoimune.	Desconhecida.
Mielocatexia	A maioria dos pacientes não está suscetível à infecção.	Os neutrófilos têm morfologia distinta, com vacúolos citoplasmáticos e núcleos anormais com hipersegmentação e apenas filamentos muito finos conectando os lobos nucleares. A causa genética é desconhecida.	Autossômica dominante.
Síndrome de Cohen	Retardo psicomotor leve a grave, microcefalia, disposição alegre, feições características, hipotonia e frouxidão articular na infância, obesidade troncular, neutropenia intermitente, distrofia retinal progressiva e miopia refratária. Os pacientes não estão suscetíveis à infecção.	Causada por mutação do gene COH1. Se a neutropenia ocorrer no contexto da síndrome de Cohen, não serão necessárias investigações adicionais.	Autossômica recessiva.
Síndrome de Hermansky-Pudlak Tipo II	Albinismo oculocutâneo e defeitos nas plaquetas	Causada por mutações que interrompem o complexo adaptador de proteína-3.	Autossômica recessiva.
Deficiência de P14	Albinismo parcial, baixa estatura e deficiência de células B e de células T citotóxicas	Causada por mutação do gene MAPBIP.	Autossômica recessiva.

Figura 8: Neutropenias isoladas congênitas

Criado no BMJ Knowledge Centre

Doenças da imunodeficiência variável			
Síndrome	Características clínicas específicas	Investigações e genética	Hereditariedade
Imunodeficiência comum variável	Nenhuma.	A produção de IgG, IgM ou IgA pode estar defeituosa. Produzida por mutações genéticas do TNFRSF13B.	Autossômica dominante.
Agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X	Nenhuma.	Reduz predominantemente a produção da IgG. Causada por mutação genética no BTK.	Recessiva ligada ao cromossomo X.
Síndrome de hiper IgM	Nenhuma.	A IgM é aumentada com perda de IgG, IgE e IgA. O CD40L produz a forma recessiva ligada ao cromossomo X. Quatro outras formas autossômicas recessivas são conhecidas.	Recessiva ligada ao cromossomo X ou autossômica recessiva.
Hipoplasia cartilagem-cabelo	Nanismo com membros curtos.	Causada por mutação genética do RMRP.	Autossômica recessiva.
Disgenesia reticular	Nenhuma.	Medula óssea acelular. A causa genética é desconhecida.	Autossômica recessiva.
Síndrome de WHIM	Verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia.	A produção de IgG é defeituosa. Os pacientes têm infecção por HPV. Causada por mutação do gene CXCR4.	Autossômica dominante.
Síndrome de Chediak-Higashi	Albinismo parcial, diátese hemorrágica leve e defeitos neurológicos progressivos.	Os granulócitos circulantes têm aparência distinta, com grandes grânulos azurófilos em todas as linhagens mieloides. Causada por mutações do gene LYST.	Autossômica recessiva.
Displasia imuno-óssea de Schimke	Displasia espondiloepifísária, retardos de crescimento, proteinúria e insuficiência renal.	Produz uma variedade de citopenias. A imunidade celular está prejudicada. Causada por mutações do SMARCAL1.	Autossômica recessiva.
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Hematomas e eczema grave.	Abiópsia da medula óssea apresentará displasia trilinear com granulocitopose reduzida. Resulta de mutações ativadoras no gene que codifica a proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich.	Recessiva ligada ao cromossomo X.

Figura 9: Doenças de imunodeficiência congênita (Ig, imunoglobulina)

Criado no BMJ Knowledge Centre

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contra-indicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contra-indicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Deve-se verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice		
	Numerais de 5 dígitos	10,000
	Numerais de 4 dígitos	1000
	Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ
BMA House
Tavistock Square
London
WC1H 9JR
UK

DISCLAIMER

Colaboradores:

// Autores:

Edward Copelan, MD, FACP

Chairman

Department of Hematologic Oncology and Blood Disorders, Levine Cancer Institute, Carolinas HealthCare System, Charlotte, NC

DIVULGAÇÕES: EC declares that he has no competing interests.

Belinda Avalos, MD

Vice-Chair

Department of Hematologic Oncology and Blood Disorders, Levine Cancer Institute, Carolinas HealthCare System, Charlotte, NC

DIVULGAÇÕES: BA declares that she has no competing interests.

Reed Friend, MD

Fellow

Hematologic Oncology and Blood Disorders, Levine Cancer Institute, Carolinas HealthCare System, Charlotte, NC

DIVULGAÇÕES: RF has been reimbursed by Amgen and Takeda Oncology for serving on the speakers' bureau for carfilzomib, xgeva, and ixazomib.

// Reconhecimentos:

Dr Edward Copelan, Dr Belinda Avalos, and Dr Reed Friend would like to gratefully acknowledge Dr Lisa Sproat, the previous contributor to this topic. LS declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Sally E. Kinsey, MD, FRCP, FRCPath, FRCPCH

Professor of Paediatric Haematology

University of Leeds and Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, St. James's University Hospital, Leeds, UK

DIVULGAÇÕES: SEK is a medical advisory board member of the Severe Chronic Neutropenia International Registry (not remunerated) and is an author of references cited in the topic including data from the registry. SEK has been in receipt of educational grants from Chugai Pharma.

Laurence A. Boxer, MD

Professor

Pediatric Hematology/Oncology, Associate Chair, Department of Pediatrics and Communicable Diseases, Henry and Mala Dorfman Family Professorship, Pediatric Hematology/Oncology, Ann Arbor, MI

DIVULGAÇÕES: LAB is an author of references cited in this topic. LAB declares that he has no competing interests.

Cornelia Zeidler, MD

SCNIR

DCC Europe, Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik, Hannover, Germany

DIVULGAÇÕES: Not disclosed.