

# BMJ Best Practice

## Avaliação da pancitopenia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Jun 22, 2018

# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Visão geral</b>	<b>4</b>
Etiologia	4
<b>Emergencies</b>	<b>8</b>
Considerações de urgência	8
Sinais de alarme	9
<b>Diagnóstico</b>	<b>10</b>
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Visão geral do diagnóstico diferencial	15
Diagnóstico diferencial	18
Diretrizes de diagnóstico	43
<b>Referências</b>	<b>44</b>
<b>Imagens</b>	<b>47</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>49</b>

## Resumo

- ◊ A pancitopenia corresponde a uma redução do número de eritrócitos, leucócitos e plaquetas no sangue periférico abaixo dos limites inferiores da faixa normal ajustada à idade para pessoas saudáveis. Portanto, ela é a combinação de anemia, leucopenia e trombocitopenia. Ela pode resultar de uma redução da produção de células sanguíneas, falência da medula óssea, ou de sua destruição mediada imunologicamente ou sequestro não mediado imunologicamente na periferia. O diagnóstico é feito com base nos resultados de um hemograma completo automatizado, mas, como a etiologia da pancitopenia varia significativamente, uma avaliação diagnóstica detalhada é necessária em cada caso.

## Etiologia

A pancitopenia pode ocorrer devido à redução da produção ou falência da medula óssea, distúrbios clonais da hematopoiese, sequestro ou destruição não mediados imunologicamente elevados, ou uma destruição mediada imunologicamente das células sanguíneas.

Classification	Congenital/inherited	Acquired	Acquired
Mechanism	Decreased bone marrow production	Decreased bone marrow production	Increased destruction/sequestration
Common	Gaucher's disease (marrow infiltration, splenomegaly)  Fanconi's anaemia (bone marrow failure)	Cytotoxic chemotherapy  Radiotherapy  Megaloblastic anaemia  Bone marrow infiltration  Myelodysplasia  Myelofibrosis  Idiopathic aplastic anaemia	Liver disease  Portal hypertension
		Connective tissue disorders (rheumatoid arthritis, SLE)  Acute viral infections (CMV, EBV, HIV)  HIV disease  Mycobacterial infection	
Uncommon	Various childhood, metabolic, and complex multisystem disorders and inherited bone marrow failure syndromes (e.g., dyskeratosis congenita, congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, Shwachman syndrome)	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria  Anorexia nervosa  Transfusion-associated GVHD  Heavy-metal poisoning  Infection (parvovirus B19 infection, HHV6 or CMV in transplant recipients, legionnaires' disease)	Hypersplenism secondary to myelo/lymphoproliferative disorders  Haemophagocytic syndromes  Drug-induced immune pancytopenia  Evans syndrome with tricytopenia  Infection (brucellosis, visceral leishmaniasis)

*Tabela de etiologias para pancitopenia (LES: lúpus eritematoso sistêmico, CMV: citomegalovírus, EBV: vírus Epstein-Barr, DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro)*

*Do acervo de Jeff K. Davies*

## Produção reduzida na medula óssea

Após o nascimento, a medula óssea é o local onde eritrócitos, leucócitos e plaquetas imaturas são produzidos. Quando as células são criadas, elas são liberadas na circulação periférica. Para que esse processo ocorra, é necessário que haja uma atividade adequada de células-tronco hematopoiéticas juntamente com um ambiente estromal funcionante da medula óssea. Além disso, a alta taxa de proliferação da medula requer um estado nutricional adequado, particularmente de vitamina B12 e ácido fólico, além de vestígios de outros elementos.

- A quimioterapia é uma causa comum de pancitopenia transitória e raramente constitui um dilema de diagnóstico. Em geral, remite em 1 a 2 semanas. É importante observar que alguns indivíduos podem ter defeitos proliferativos conhecidos ou desconhecidos ou farmacogenética específica, o que pode

predispô-lo a pancitopenia mais grave e de maior duração. Alguns esquemas terapêuticos estão associados a períodos significativamente mais longos de pancitopenia. As causas mais comuns de pancitopenia transitória em todas as faixas etárias são a quimioterapia citotóxica e a radioterapia e, em crianças, as doenças virais inespecíficas.

- Embora a maioria dos casos de anemia megaloblástica cause uma anemia macrocítica sem leucopenia ou trombocitopenia, uma anemia megaloblástica grave pode resultar em pancitopenia. A anemia megaloblástica resulta mais comumente da deficiência de vitamina B12 (por exemplo, anemia perniciosa, uma condição autoimune na qual autoanticorpos interferem na função do fator intrínseco, necessário para a absorção da vitamina B12 no trato gastrointestinal). Menos comum, a deficiência de vitamina B12 pode decorrer de dieta alimentar deficiente (em veganos) ou má absorção intestinal.
- A deficiência de ácido fólico, quase sempre de origem alimentar, também resulta em anemia megaloblástica.
- A infiltração da medula óssea é uma causa comum de pancitopenia e, geralmente, resulta de doença maligna. Em geral, o infiltrado é celular e pode ser de origem hematológica (por exemplo, leucemia linfoide e mieloide aguda, mieloma, linfoma não Hodgkin, leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica crônica e mielofibrose) ou neoplasias não hematológicas (por exemplo, mama, pulmão, rim, próstata e tireoide). Em crianças, a pancitopenia pode ser causada por neuroblastoma, rabdomiossarcoma, sarcoma de Ewing e retinoblastoma.
- Doenças de armazenamento lisossomal (por exemplo, doença de Gaucher) podem infiltrar a medula, resultando em pancitopenia. O infiltrado pode ser majoritariamente uma fibrose reticulínica, que também está associada a condições malignas. Pacientes com doença de Gaucher podem apresentar esplenomegalia maciça e hiperesplenismo funcional, em associação com infiltração na medula óssea.
- Causas mais raras de pancitopenia decorrentes de uma menor produção de células sanguíneas pela medula óssea incluem anorexia nervosa, doença do enxerto contra o hospedeiro associada a transfusões em pacientes imunossuprimidos e envenenamento por metais pesados (por exemplo, arsênico).<sup>[1]</sup> Infecções como as causadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) também foram associadas à pancitopenia secundária à subprodução medular, bem como a infecção pelo parvovírus em indivíduos com fatores predisponentes específicos (anemia hemolítica; principalmente anemia falciforme).

## Distúrbios clonais de hematopoiese

A mielodisplasia (síndrome mielodisplásica [SMD]) é um distúrbio clonal comum adquirido de células hematopoiéticas, caracterizado por hematopoiese ineficaz e displásica e uma propensão à evolução para leucemia mieloide aguda. A medula óssea pode ser hipercelular ou hipocelular. Em ambos os casos, é comum vir acompanhada de pancitopenia do sangue periférico. Em associação com a produção reduzida ou inadequada de células sanguíneas na medula, algumas vezes há um mecanismo mediado imunologicamente que contribui para a pancitopenia do sangue periférico na SMD.

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio clonal adquirido raro (1-2 casos por milhão de habitantes) das células hematopoiéticas, causado por mutação somática do gene fosfatidilinositol glicano A ligado ao cromossomo X, que resulta em expressão deficiente de proteínas ancoradas por glicosilfosfatidilinositol.<sup>[2]</sup> A HPN é clinicamente caracterizada por trombose e hemólise intravascular, e a evolução com pancitopenia é comum (ela provavelmente surge da combinação de produção reduzida na medula óssea, secundária a defeitos adquiridos em células-tronco hematopoiéticas, com a destruição de células). Há uma sobreposição de características clínicas e laboratoriais entre pacientes com HPN e anemia aplásica idiopática (AAI).

## Falência medular

As síndromes de falências medulares hereditárias e congênitas se manifestam mais frequentemente na infância, embora diagnósticos em idade adulta estejam aumentando em função da conscientização e dos exames mais detalhados.

- A anemia de Fanconi é principalmente uma doença autossômica recessiva (uma rara herança ligada ao cromossomo X foi descrita) na qual várias proteínas disfuncionais resultam em hematopoiese reduzida e falência da medula óssea.<sup>[3]</sup> Além disso, a anemia de Fanconi apresenta várias características como baixa estatura, hiperpigmentação, anormalidades do esqueleto, maior incidência de tumores sólidos e leucemia e uma sensibilidade celular aumentada a agentes que danificam o ácido desoxirribonucleico (DNA).<sup>[4] [5] [6]</sup>
- A disceratose congênita (DC) é decorrente de lesões genéticas que comprometem a integridade de telômeros, resultando em perda da autorrenovação e regeneração das células.<sup>[7]</sup> Mutações em genes associados à biologia de telômeros podem ser identificadas em aproximadamente 50% dos pacientes com características clínicas de DC clássica.<sup>[8] [9]</sup> A DC clássica é definida por distrofia das unhas, leucoplasia das mucosas e alterações na pigmentação da pele, todas com variações de gravidade desde virtualmente não existente a grave.<sup>[6]</sup> Outras anormalidades incluem falência da medula óssea, calvície e cabelos grisalhos prematuros, estenoses uretrais, produção excessiva de lágrimas e fibrose pulmonar.<sup>[10]</sup>
- A anemia aplásica idiopática (AAI) é uma doença adquirida rara (2-6 casos por milhão de habitantes). O diagnóstico de AAI requer a presença de pancitopenia em conjunto com celularidade reduzida da medula óssea sem infiltração ou fibrose.<sup>[11]</sup> A AAI é, portanto, diagnosticada por exclusão e deve ser cuidadosamente diferenciada de outras síndromes de falência da medula óssea congênitas e hereditárias.<sup>[12]</sup> Alguns pacientes têm história prévia de infecção viral, hepatite ou exposição a drogas. A AAI grave (em que a neutropenia e trombocitopenia são mais profundas) é uma condição que representa risco de vida.
- Outras citopenias de célula única hereditárias raras, como anemia de Diamond-Blackfan (ADB), síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) e trombocitopenia amegacariocítica (AMT), podem evoluir para pancitopenia.<sup>[6]</sup>

## Destrução ou sequestro elevados

A maioria dos casos de pancitopenia acompanhados por produção adequada de células sanguíneas pela medula óssea são resultantes de maior sequestro de células sanguíneas no baço. Doenças que resultam em pancitopenia por hiperesplenismo funcional incluem:

- Doença hepática (com hipertensão portal associada) causada por cirrose hepática alcoólica, infecção crônica por hepatite B ou C, hepatite autoimune, ou hipertensão portal idiopática.
- Doenças mieloproliferativas (por exemplo, a leucemia mieloide crônica pode apresentar esplenomegalia maciça, resultando em pancitopenia apesar de uma produção adequada de células sanguíneas na medula óssea). Essas doenças raramente ocorrem em crianças.
- Infecções agudas e crônicas que resultam em hiperesplenismo (por exemplo, brucelose e leishmaniose visceral). Considerações sobre exposição e histórico de viagens recentes são relevantes.
- Síndromes hemofagocíticas (um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizado por maior atividade de histiócitos ou macrófagos na medula óssea e em outros órgãos). Hepatomegalia e esplenomegalia são características clínicas comuns. Síndromes hemofagocíticas podem ser classificadas como

primárias (nas quais a síndrome hemofagocítica domina as características clínicas da doença, como ocorre na linfo-histiocite hemofagocítica) ou podem ser reativas a doenças sistêmicas com uma gama de outras características clínicas (por exemplo, linfoma de células T).

## Destrução de células sanguíneas mediada imunologicamente

A pancitopenia imune induzida por medicamento ocorre quando há a geração de anticorpos com reatividade cruzada para medicamentos e células hematopoiéticas. Isso geralmente está associado a quinina, sulfonamidas e rifampicina.

A pancitopenia imune pode ser observada em até 20% dos pacientes com síndrome de Evans (classicamente, a combinação de trombocitopenia autoimune e anemia hemolítica), mais comum em crianças que em adultos.<sup>[13]</sup> Um número significativo de pessoas com síndrome de Evans apresenta síndrome linfoproliferativa autoimune subjacente.

A síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA) é uma doença hereditária resultante de mutações que inibem a apoptose na regulação da resposta imune. Há relatos de casos leves, o que sugere que a incidência é significativamente subestimada. A SLPA é caracterizada por uma linfoproliferação geralmente benigna (linfadenopatia e esplenomegalia) e autoimunidade, na maioria das vezes direcionada às células da linhagem mieloide (eritrócitos, granulócitos e plaquetas),<sup>[14]</sup> embora outros alvos sejam menos comumente envolvidos (por exemplo, hepatite autoimune).

## Pancitopenia por combinação

Várias condições associadas à pancitopenia resultam de uma combinação da redução de produção da medula óssea e aumento da destruição ou sequestro de células sanguíneas. Eles incluem:

- Doenças do tecido conjuntivo (mais comumente artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico)
- Infecção por citomegalovírus (CMV) agudo
- Infecção micobacteriana
- Mononucleose infecciosa
- O vírus da imunodeficiência humana (HIV) também tem sido associado à pancitopenia secundária à subprodução de células sanguíneas
- A síndrome de Felty (artrite reumatoide, esplenomegalia e neutropenia) também pode ser associada à pancitopenia.

# Considerações de urgência

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

A menos que a causa subjacente já esteja aparente (e sendo tratada de forma adequada), a presença de pancitopenia sempre deve ser investigada por um hematologista. A presença de pancitopenia grave (anemia sintomática, leucócitos  $<0.5 \times 10^9/L$  [ $<500/\text{microlitro}$ ] e plaquetas  $<20 \times 10^9/L$  [ $<20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) requer investigação urgente (em 24-48 horas).

## Leucemia mieloide aguda

Ocorre em todas as faixas etárias, mas predominantemente em adultos mais velhos. Anormalidades citogenéticas são importantes para estabelecer o prognóstico e afetam o tratamento dos pacientes. A história clínica, aliada à maioria dos sinais e sintomas, geralmente reflete a falência da medula óssea. Os sinais e sintomas incluem fadiga, dispneia, tontura, sangramento, hematomas frequentes e infecções recorrentes. A maioria dos pacientes é tratada com regimes de consolidação e quimioterapia de indução. O transplante de células-tronco hematopoiéticas também é benéfico em pacientes específicos. Em todos os casos de pancitopenia grave (anemia sintomática, leucócitos  $<0.5 \times 10^9/L$  [ $<500/\text{microlitro}$ ] e plaquetas  $<20 \times 10^9/L$  [ $<20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]), uma investigação é obrigatória em 24 a 48 horas. Talvez seja necessário iniciar uma terapia de suporte com transfusão de eritrócitos e plaquetas, além de antibióticos de amplo espectro, para tratar anemia, sangramento e/ou infecção antes que a causa subjacente seja apurada.

## Leucemia linfoide aguda

Esta é a leucemia aguda mais comum na infância, mas também ocorre em adultos. A história clínica, aliada à maioria dos sinais e sintomas, geralmente reflete a falência da medula óssea. Os sinais e sintomas incluem fadiga, dispneia, tontura, sangramento, hematomas frequentes e infecções recorrentes. Exames físicos podem revelar palidez, equimoses e linfadenopatia. Sintomas e/ou sinais neurológicos podem ocorrer se houver envolvimento do sistema nervoso central. O tratamento usa esquemas de quimioterapia com doses intensas de vários agentes nas fases de indução, consolidação e manutenção. Em todos os casos de pancitopenia grave (anemia sintomática, leucócitos  $<0.5 \times 10^9/L$  [ $<500/\text{microlitro}$ ] e plaquetas  $<20 \times 10^9/L$  [ $<20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]), uma investigação é obrigatória em 24 a 48 horas. Talvez seja necessário iniciar uma terapia de suporte com transfusão de eritrócitos e plaquetas, além de antibióticos de amplo espectro, para tratar anemia, sangramento e/ou infecção antes que a causa subjacente seja apurada.

## Anemia aplásica idiopática

Esta condição rara, que afeta todas as faixas etárias, é caracterizada por pancitopenia com hematopoiese reduzida ou ausente na medula óssea na ausência de infiltrado maligno ou fibrose. A anemia aplásica grave (SAA) é definida, com base nos critérios modificados de Camitta, por celularidade da medula óssea  $<25\%$  associada a pelo menos 2 dos 3 seguintes critérios:[\[15\]](#) [\[16\]](#) [\[17\]](#)

- neutrófilos  $<0.5 \times 10^9/L$  ( $<500/\text{microlitro}$ ) (anemia aplásica muito grave [VSAA]  $<0.2 \times 10^9/L$  [ $<200/\text{microlitro}$ ])
- plaquetas  $<20 \times 10^9/L$  ( $<20 \times 10^3/\text{microlitro}$ )
- contagem de reticulócitos  $<20 \times 10^9/L$  ( $<20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ).

A história clínica, aliada à maioria dos sinais e sintomas, geralmente reflete a falência da medula óssea. Os sinais e sintomas incluem fadiga, dispneia, tontura, sangramento, hematomas frequentes e infecções recorrentes. Em todos os casos de pancitopenia grave (anemia sintomática e achados conforme descrito

acima), é obrigatório proceder a investigação nas 24 a 48 horas seguintes. Talvez seja necessário iniciar uma terapia de suporte com transfusão de eritrócitos e plaquetas, além de antibióticos de amplo espectro, para tratar anemia, sangramento e/ou infecção antes que a causa subjacente seja apurada.

## Sinais de alarme

- Infiltração da medula óssea por neoplasia não hematológica
- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia linfocítica aguda (LLA)
- Linfoma não Hodgkin
- Leucemia de células pilosas
- Leucemia linfocítica crônica
- Mieloma múltiplo
- Mielofibrose
- Mielodisplasia
- Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)
- Anemia aplásica idiopática
- Leucemia mieloide crônica

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A menos que a causa subjacente já esteja aparente (e sendo tratada de forma adequada), a presença de pancitopenia sempre deve ser investigada por um hematologista. A presença de pancitopenia grave (anemia sintomática, leucócitos  $<0.5 \times 10^9/L$  [ $<500/\text{microlitro}$ ] e plaquetas  $<20 \times 10^9/L$  [ $<20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) requer investigação urgente (em 24-48 horas). Uma história completa e exame físico são sempre necessários, preferencialmente conduzidos por um hematologista. Um hemograma completo e exame de esfregaço de sangue periférico efetuado por um hematologista são essenciais. Exame da medula óssea por aspirado com biópsia também é quase sempre necessário.[18]

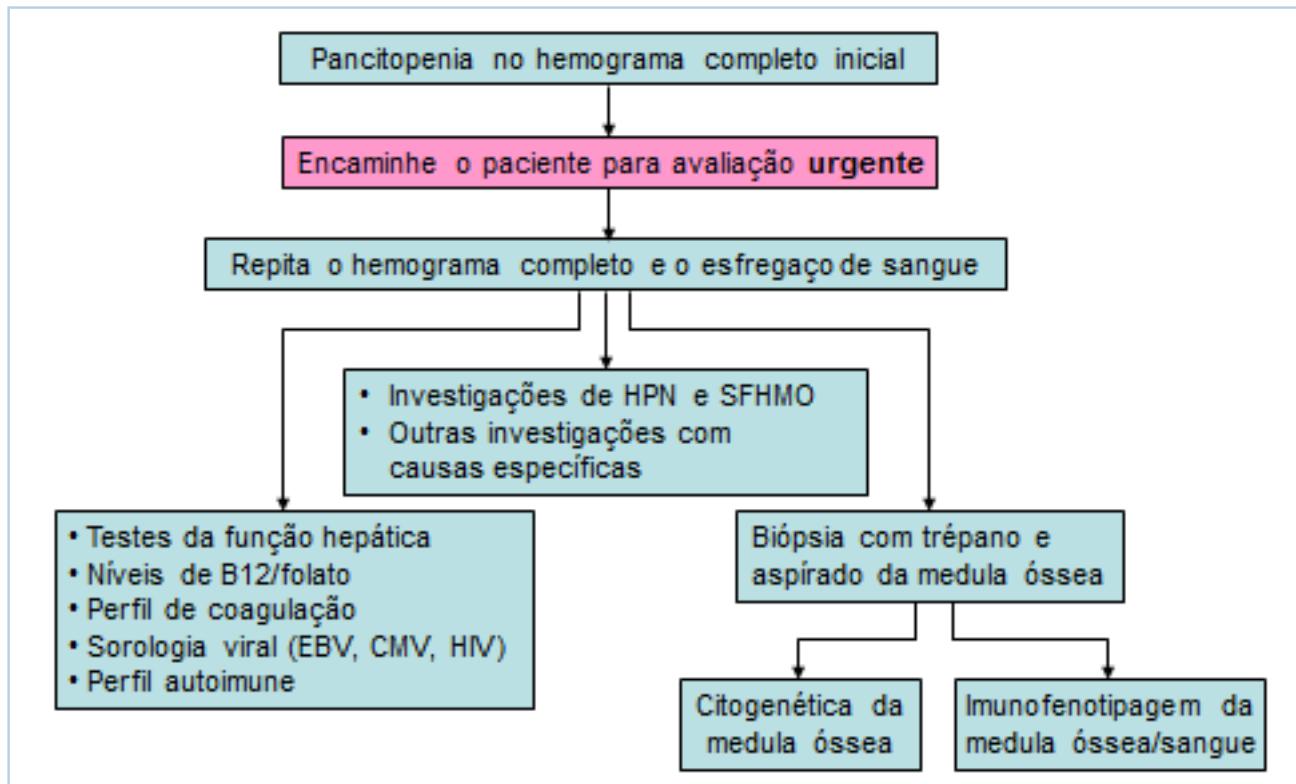


Diagrama de fluxo para avaliação de pancitopenia. Abreviações: HPN, hemoglobinúria paroxística noturna; SFHMO, síndromes de falências medulares hereditárias

Do acervo de Jeff K. Davies

## História

As causas de pancitopenia são diversas e as causas prováveis de pancitopenia variam entre crianças e adultos. Atenção específica deve ser concentrada no paciente e na história familiar. Qualquer história prévia de pancitopenia, anemia aplásica, síndromes de falências medulares hereditárias, perda fetal precoce, história de câncer, distúrbios metabólicos, doenças hepáticas ou doenças do tecido conjuntivo é relevante.

As causas mais comuns de pancitopenia transitória em todas as faixas etárias são a quimioterapia citotóxica e a radioterapia. Os sintomas e sinais de pancitopenia estão relacionados a linhagens de células sanguíneas afetadas (eritrócitos, leucócitos e plaquetas). A pancitopenia leve é frequentemente assintomática e detectada incidentalmente, quando se pede um hemograma completo por algum outro motivo, particularmente em combinação com doenças virais inespecíficas em crianças. Sangramento

espontâneo das mucosas (gengivas, trato gastrointestinal), petequias e púrpura com hematomas frequentes secundários a trombocitopenia são geralmente os primeiros sintomas desenvolvidos diretamente relacionados com a pancitopenia mais grave. Esses sintomas são frequentemente acompanhados de anemia sintomática (fadiga, dispneia, edema dependente, dor torácica em pacientes com doença isquêmica) e infecção bacteriana secundárias a neutropenia (febre, mucosite, abscessos, calafrios).

Em crianças com bicitopenia ou pancitopenia autoimune (síndrome de Evans), sugere-se fortemente uma investigação diagnóstica para síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA) porque um número significativo de pessoas com síndrome de Evans apresenta SLPA subjacente.<sup>[14] [19]</sup> Embora linfadenopatia e esplenomegalia sejam comuns, elas podem ser sutis. Os critérios diagnósticos definitivos aceitos atualmente para SLPA são esplenomegalia e/ou linfadenopatia por >6 meses e células T duplamente negativas elevadas, bem como apoptose do linfócito defeituosa ou mutação patológica conhecida da linha germinativa relacionada a SLPA. Além dos critérios necessários, um diagnóstico provável requer citopenias autoimunes, uma história familiar de linfoproliferação benigna, imuno-histoquímica consistente ou qualquer elevação no sFASL (ligante FAS solúvel) plasmático, interleucina-10 ou vitamina B12.<sup>[20]</sup>

## Exame físico

Um exame físico detalhado é necessário, preferencialmente conduzido por um hematologista. Perda de peso e/ou anorexia são prenúncios de infecção subjacente (seja precedente à pancitopenia ou decorrente dela) ou malignidade. Sangramento espontâneo das mucosas (gengivas, trato gastrointestinal), petequias e púrpura com hematomas frequentes secundários a trombocitopenia são geralmente os primeiros sinais desenvolvidos diretamente relacionados com a pancitopenia mais grave. Esses sinais são frequentemente acompanhados por linfadenopatia (infecção subjacente, mononucleose, distúrbio linfoproliferativo e malignidade). O desconforto abdominal é uma característica comum de esplenomegalia e condições associadas. Dor óssea disseminada e perda de altura sugerem mieloma, dor articular sugere lúpus eritematoso sistêmico (LES) e faringite sugere mononucleose.

Os pontos de referência a seguir para sistemas de órgãos específicos e condições associadas podem ser úteis para orientar o exame.

### Exame oftalmológico

- Hemorragia retiniana (trombocitopenia)
- Infiltrados leucêmicos (leucemia aguda)
- Icterícia da esclerótica (hemoglobinúria paroxística noturna [HPN], hepatite, cirrose)
- Epífora (disceratose congênita)

### Exame oral

- Hemorragia ou petequias orais (trombocitopenia)
- Estomatite ou queilite (neutropenia, deficiência de vitamina B12)
- Hiperplasia gengival (leucemia)
- Candidíase oral ou exsudato faríngeo (neutropenia, infecções por vírus da família do herpes)

### Exame cardiovascular

- Taquicardia, edema, insuficiência cardíaca congestiva (todos sinais de anemia sintomática)
- Evidência de cirurgia cardíaca prévia (doença cardíaca associada a síndromes congênitas)

### Exame respiratório

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 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](http://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.

- Baqueteamento digital (câncer de pulmão)
- Taquipneia (sinal de anemia sintomática)

#### Exame abdominal

- Sensibilidade no quadrante superior direito (hepatite)
- Linfadenopatia (infecção, distúrbio linfoproliferativo, infecção por vírus da imunodeficiência humana [HIV])
- Sinais de doença hepática crônica
- Esplenomegalia (infecção, distúrbios mieloproliferativos e linfoproliferativos)

#### Exame da pele

- Erupção cutânea malar (lúpus eritematoso sistêmico [LES])
- Púrpura/hematomas (trombocitopenia)
- Pigmentação reticular, unhas displásicas (disceratose congênita)
- Áreas hipopigmentadas
- Hiperpigmentação, manchas "café com leite" (anemia de Fanconi)

#### Exame musculoesquelético

- Baixa estatura (anemia de Fanconi, outras síndromes congênitas)
- Edema/sinovite (LES)
- Polegares anormais (por exemplo, anemia de Fanconi)

#### Sinais associados à infecção por HIV

- Erupção cutânea morbiliforme nas fases iniciais da infecção
- Sarcoma de Kaposi seguido por nódulos ulcerados

Síndromes de falências medulares hereditárias podem apresentar anormalidades ósseas, renais ou congênitas características, ou anormalidades pulmonares ou cutâneas. Pesquisar por essas anormalidades não deve fazer parte da investigação inicial, mas se encontradas em imagens obtidas por outros motivos, a síndrome de falência medular hereditária deve ser investigada como possível etiologia da pancitopenia.

## Laboratório

Um hemograma completo e exame de esfregaço de sangue periférico efetuado por um hematologista são essenciais. Uma bateria padrão de testes de avaliação pode incluir:

- Contagem de reticulócitos séricos
- Sorologia hepática e testes séricos da função hepática
- Perfil de coagulação sérico, tempo de sangramento, fibrinogênio e dímero D
- Teste de antiglobulina sérica (Coombs) direto
- Dosagem de vitamina B12 e folato séricos
- Testes séricos para vírus da imunodeficiência humana (HIV) e ácido nucleico.

Testes específicos apontam para diagnósticos nas seguintes condições:

- Anemia de Fanconi: teste de diepoxibutano (DEB) para quebra cromossômica em linfócitos de sangue periférico
- Distúrbios linfoproliferativos: imunofenotipagem, citogenética, biópsia dos linfonodos

- Mieloma múltiplo: imunoelétroforese
- Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN): imunofenotipagem do sangue periférico para deficiência de moléculas fosfatidilinositol-glicano vinculadas a células do sangue periférico (por exemplo, CD16, CD55, CD59)
- Infecção por citomegalovírus: imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) séricas
- Epstein-Barr: monospot sérico, antígeno do capsídeo viral (ACV) e anticorpo nuclear de Epstein-Barr (EBNA)
- Leishmaniose e outras infecções raras: hemocultura e cultura da medula óssea, ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) sérico
- Distúrbios metabólicos e genéticos raros: glicocerebrosídeos de leucócitos

Exames específicos adicionais incluem:

- Antígeno prostático específico sérico em casos de suspeita de malignidade da próstata.
- comprimento do telômero
- Análise genética envolvendo testes para distúrbios individuais baseados em suspeita clínica ou painéis mais recentes (muitos atualmente em desenvolvimento) para avaliar mutações e deleções.

O exame da medula óssea é quase sempre indicado em casos de pancitopenia a menos que a causa esteja aparente (por exemplo, doença hepática estabelecida com hipertensão portal). O exame da medula óssea consiste em aspirado e biópsia por trefina, os quais produzem informações complementares nesses casos. O diagnóstico diferencial de pancitopenia pode ser amplamente classificado com base na celularidade da medula óssea (celularidade reduzida indica produção diminuída de células sanguíneas e celularidade normal/elevada indica produção ineficiente ou destruição/sequestro elevados de células sanguíneas).

Especificamente, o aspirado da medula óssea permite o exame de:

- Citologia (alteração megaloblástica, alterações displásicas, infiltrados anormais de células, hemofagocitose e infecção [por exemplo, corpos Leishman-Donovan])
- Imunofenotipagem (leucemias agudas e crônicas, distúrbios linfoproliferativos)
- Citogenética (mielodisplasia [SMD], leucemias agudas e crônicas, distúrbios linfoproliferativos).

A biópsia da medula óssea por trefina permite exame específico da celularidade:

- Normal ou elevada na SMD, leucemia aguda e crônica, mieloma com plasmócitos, infiltração carcinomatosa na medula, condições de destruição/sequestro periféricos, doença precoce por HIV e anemia megaloblástica
- Diminuída após quimioterapia, infecção/sepsis aguda, doença por HIV avançada, síndrome mielodisplásica hipoplásica, síndrome de falência medular hereditária/congênita, anemia aplásica idiopática, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e HPN.

A biópsia por trefina também permite exame histológico e avaliação de:

- Infiltração celular
- Blastos
- Características da SMD (por exemplo, localização anormal de precursores imaturos)
- Coloração reticular (fibrose).

No mundo desenvolvido, foi proposto que a etiologia mais provável do novo episódio de pancitopenia, quando investigada com avaliação da medula óssea, é leucemia linfoide aguda em crianças e leucemia

mieloide aguda/síndrome mielodisplásica em adultos.[\[21\]](#) Em outras partes do mundo, hiperesplenismo e infecção são as etiologias mais frequentes da pancitopenia.[\[22\]](#)

## Radiologia

Ultrassonografia abdominal ou tomografia computadorizada (TC) do abdome são indicadas para avaliar a presença de esplenomegalia. A radiografia torácica pode revelar massas tumorais responsáveis pela pancitopenia (por exemplo, carcinoma, timoma). Nos casos em que há suspeita de infiltração metastática da medula óssea, ultrassonografia da tireoide ou imagens da mama também podem ser apropriadas. Síndromes de falências medulares hereditárias podem apresentar anormalidades ósseas, renais ou pulmonares características. Pesquisar por essas anormalidades não deve fazer parte da investigação inicial, mas se encontradas em imagens obtidas por outros motivos, a síndrome de falência medular hereditária deve ser investigada como possível etiologia da pancitopenia.

# Visão geral do diagnóstico diferencial

## Comum

Quimioterapia

Radioterapia

Deficiência de vitamina B12

Deficiência de ácido fólico

Infiltração da medula óssea por neoplasia não hematológica

Linfoma não Hodgkin

Leucemia de células pilosas

Leucemia linfocítica crônica

Mielodisplasia

Cirrose

Hepatite soronegativa

Hepatite B

Hepatite C

Hepatite autoimune

vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Infecção por citomegalovírus

Infecção micobacteriana

## Incomum

Leucemia mieloide aguda

Leucemia linfocítica aguda (LLA)

Mieloma múltiplo

## Incomum

Mielofibrose

Doenças do armazenamento lisossomal

Anorexia nervosa

Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

Intoxicação por metais pesados (arsênico)

Infecção por parvovírus em anemia falciforme (e outras anemias hemolíticas)

Disceratose congênita (DC):

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

Anemia aplásica idiopática

Anemia de Fanconi

Outras citopenias hereditárias raras (anemia de Diamond-Blackfan [ADB], síndrome de Shwachman-Diamond [SSD] e trombocitopenia amegacariocítica [AMT])

Hipertensão portal idiopática

Leucemia mieloide crônica

Brucelose

Leishmaniose

Síndromes hemofagocíticas

Pancitopenia imune induzida por medicamentos

Síndrome de Evans com neutropenia associada

Síndrome linfoproliferativa autoimune

Lúpus eritematoso sistêmico

Artrite reumatoide

Mononucleose infecciosa

## Incomum

Síndrome de Felty

DIAGNOSIS

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 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.bmj.com](http://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

### ◊ Quimioterapia

História	Exame	1º exame	Outros exames
pancitopenia transitória associada a agentes quimioterápicos	náuseas e vômitos, queda dos cabelos, hematomas frequentes, sangramento, palidez, febre, calafrios	» <b>sangue periférico:</b> anisocitose, poiquilocitose, pontilhado basofílico » <b>aspirado de medula óssea:</b> hipoplasia variável » <b>biópsia da medula óssea:</b> hipoplasia, megaloblastose	

### ◊ Radioterapia

História	Exame	1º exame	Outros exames
pancitopenia transitória associada à radioterapia	náuseas e vômitos, queda dos cabelos, hematomas frequentes, sangramento, palidez, febre, calafrios	» <b>sangue periférico:</b> anisocitose, poiquilocitose, pontilhado basofílico » <b>aspirado de medula óssea:</b> hipoplasia variável » <b>biópsia da medula óssea:</b> hipoplasia, megaloblastose	

### ◊ Deficiência de vitamina B12

História	Exame	1º exame	Outros exames
pode haver história de distúrbios autoimunes, dieta vegana, gastrectomia parcial ou total, ressecção ileal ou doença celíaca; surgimento gradual de fadiga	glossite e estomatite angular, hematomas frequentes ou sangramento espontâneo (raro), perda sensorial periférica, distúrbios do equilíbrio e distúrbio da marcha	» <b>esfregaço periférico:</b> eritrócitos macrocíticos ovais, eritrócitos de tamanho e forma irregulares (anisocitose e poiquilocitose), granulócitos hipersegmentados (>5 lobos) Volume médio de eritrócitos geralmente normal	

## Comum

## ◊ Deficiência de vitamina B12

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>na apresentação em função da anisocitose macroscópica.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» <b>contagem de reticulócitos séricos:</b> geralmente baixa</li> <li>» <b>vitamina B12 sérica:</b> baixa na deficiência de B12</li> <li>» <b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelular, eritroblastos megaloblásticos, metamielócitos gigantes</li> <li>» <b>lactato desidrogenase (LDH) sérico:</b> moderadamente elevada</li> <li>» <b>bilirrubina sérica:</b> moderadamente elevada, geralmente indireta</li> </ul>	

## ◊ Deficiência de ácido fólico

História	Exame	1º exame	Outros exames
pode haver história de dieta pobre em vegetais, ressecção ileal, gestação com hiperêmese, surgimento gradual de fadiga	glossite e estomatite angular, hematomas frequentes ou sangramento espontâneo (raro), perda sensorial periférica, distúrbios do equilíbrio e distúrbio da marcha	<ul style="list-style-type: none"> <li>» <b>esfregaço periférico:</b> eritrócitos macrocíticos ovais, eritrócitos de tamanho e forma irregulares (anisocitose e poiquilocitose), granulócitos hipersegmentados (&gt;5 lobos)</li> <li>Volume médio de eritrócitos geralmente normal</li> </ul> <p>na apresentação em função da anisocitose macroscópica.</p>	

## Comum

## ◊ Deficiência de ácido fólico

História	Exame	1° exame	Outros exames
		<ul style="list-style-type: none"> <li>» <b>contagem de reticulócitos séricos:</b> geralmente baixa</li> <li>» <b>folato de eritrócito sérico:</b> baixo na deficiência de folato</li> <li>» <b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelular, eritroblastos megaloblásticos, metamielócitos gigantes</li> <li>» <b>lactato desidrogenase (LDH) sérico:</b> moderadamente elevada</li> <li>» <b>bilirrubina sérica:</b> moderadamente elevada, geralmente indireta</li> </ul>	

## ◊ Infiltração da medula óssea por neoplasia não hematológica

História	Exame	1° exame	Outros exames
pode haver história de melanoma metastático ou malignidade de mama, próstata, pulmão, tireoide, rim e trato gastrointestinal em adultos; neuroblastoma, rhabdomiossarcoma, sarcoma de Ewing, retinoblastoma em crianças; perda de peso, anorexia, fadiga	caquexia, baqueteamento digital, nódulo na mama, linfadenopatia, próstata irregular e aumentada, massa abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>» <b>esfregaço periférico:</b> formas de células leucoeritroblásticas</li> <li>» <b>aspirado de medula óssea:</b> aglomerados de células tumorais O aspirado pode ser seco (sem diagnóstico) ou normal mesmo quando a infiltração é detectável na biópsia por trefina.<sup>[23]</sup></li> <li>» <b>Radiografia torácica:</b> massa (câncer de pulmão)</li> <li>» <b>testes séricos da função hepática:</b> alanina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» <b>tomografia computadorizada (TC) do abdome:</b> pode revelar massa abdominal ou renal</li> <li>» <b>antígeno sérico específico da próstata:</b> elevado em câncer de próstata</li> <li>» <b>ultrassonografia da tireoide:</b> massa irregular ou nódulo</li> <li>» <b>imagens da mama:</b> massa ou calcificações</li> </ul>

## Comum

## ◊ Infiltração da medula óssea por neoplasia não hematológica

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>aminotransferase e aspartato aminotransferase elevadas (metástases hepáticas)</p> <p>» <b>perfil de coagulação sérica:</b> prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial</p> <p>» <b>fibrinogênio sérico e dímero D:</b> fibrinogênio reduzido e dímero D elevado (indicativo de coagulação intravascular disseminada crônica)</p> <p>Comum em adenocarcinoma secretor de mucina (por exemplo, próstata)</p>	

## ◊ Linfoma não Hodgkin

História	Exame	1º exame	Outros exames
surgimento gradual de fadiga, perda de peso, linfadenopatia, febre, calafrios, dificuldade respiratória, distensão abdominal	caquexia, linfadenopatia, hepatosplenomegalia	<p>» <b>esfregaço periférico:</b> variável, pode apresentar células de linfoma em circulação</p> <p>» <b>aspirado de medula óssea:</b> proporção elevada de células linfoides</p> <p>» <b>imunofenotipagem (do sangue periférico ou medula óssea):</b> população clonal de células linfoides</p> <p>» <b>biópsia de linfonodos:</b> distúrbio linfoproliferativo</p>	

## Comum

## ◊ Leucemia de células pilosas

História	Exame	1º exame	Outros exames
surgimento gradual de fadiga, perda de peso, linfadenopatia, febre, calafrios, dificuldade respiratória, distensão abdominal	caquexia, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia	<p>»<b>esfregaço periférico</b>: presença de células pilosas A ausência de monócitos sugere leucemia das células pilosas, as células linfoides em circulação podem apresentar morfologia característica.[26]</p> <p>»<b>aspirado de medula óssea</b>: proporção elevada de células linfoides</p> <p>»<b>imunofenotipagem (do sangue periférico ou medula óssea)</b>: população clonal de células linfoides</p>	

## ◊ Leucemia linfocítica crônica

História	Exame	1º exame	Outros exames
surgimento gradual de fadiga, perda de peso, linfadenopatia, febre, calafrios, dificuldade respiratória, distensão abdominal	caquexia, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia	<p>»<b>esfregaço periférico</b>: células de leucemia em circulação</p> <p>»<b>aspirado de medula óssea</b>: proporção elevada de células linfoides</p> <p>»<b>imunofenotipagem (do sangue periférico ou medula óssea)</b>: população clonal de células linfoides</p>	<p>»<b>biópsia de linfonodos</b>: distúrbio linfoproliferativo</p>

## Comum

## ◊ Mielodisplasia

História	Exame	1º exame	Outros exames
apresentação incidental comum, surgimento gradual de fadiga, dispneia, infecções recorrentes, hematomas frequentes, sangramento espontâneo das mucosas, plenitude abdominal	palidez, edema, púrpura ou petéquias	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> pode conter eritrócitos irregulares ou macrocíticos, granulócitos displásicos, as plaquetas podem ser grandes e hipogranulares</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos séricos:</b> geralmente baixa, pode ser normal ou elevada</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> geralmente hipercelular, raramente hipocelular (mielodisplasia hipocelular [SMD]), alterações displásicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>citogenética:</b> o resultado pode ser anormal Anormalidades citogenéticas podem ser detectadas em 40% a 70% de novos casos de SMD e 95% de casos secundários de SMD.[27]</li> </ul>

## ◊ Cirrose

História	Exame	1º exame	Outros exames
doença hepática secundária a hepatite alcoólica, autoimune ou viral	palidez, icterícia da esclerótica, distensão abdominal, ascite, hepatoesplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> macrócitos, células-alvo, estomatócitos, acantócitos</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> elevada ou normal</li> <li>»<b>testes séricos da função hepática:</b> elevado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelular, hiperplasia eritroide</li> </ul>

## ◊ Hepatite soronegativa

História	Exame	1º exame	Outros exames
nenhuma história prévia	palidez, icterícia	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> macrócitos, células-alvo, estomatócitos, acantócitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelular, hiperplasia eritroide</li> </ul>

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 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](http://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.

## Comum

## ◊ Hepatite soronegativa

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> elevada ou normal</li> <li>»<b>testes séricos da função hepática:</b> elevado</li> <li>»<b>sorologia para hepatites vírais:</b> ausência de anticorpos do vírus da hepatite B ou C</li> </ul>	

## ◊ Hepatite B

História	Exame	1º exame	Outros exames
uso de substâncias por via intravenosa	palidez, icterícia, dor abdominal, ascite, hepatoesplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> macróцитos, células-alvo, estomatócitos, acantócitos</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> elevada ou normal</li> <li>»<b>testes séricos da função hepática:</b> elevado</li> <li>»<b>antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) sérico:</b> positiva</li> </ul>	» <b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelular, hiperplasia eritroide

## ◊ Hepatite C

História	Exame	1º exame	Outros exames
uso de substâncias por via intravenosa ou transfusão, fadiga, mialgia, artralgia	palidez, icterícia, ascite, hemangioma em aranha	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> macróцитos, células-alvo, estomatócitos, acantócitos</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> elevada ou normal</li> </ul>	» <b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelular, hiperplasia eritroide

**Comum****◊ Hepatite C**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>testes séricos da função hepática:</b> elevado</li> <li>»<b>vírus anti-hepatite C (HCV) sérico:</b> presença de anticorpos HCV</li> </ul>	

**◊ Hepatite autoimune**

História	Exame	1º exame	Outros exames
fadiga, mal-estar, anorexia, náuseas, prurido	palidez, icterícia, ascite, hepatoesplenomegalia, encefalopatia	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> macróцитos, células-alvo, estomatócitos, acantócitos</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> elevada ou normal</li> <li>»<b>testes séricos da função hepática:</b> elevado</li> <li>»<b>rastreamento de autoanticorpos:</b> positiva</li> </ul>	» <b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelular, hiperplasia eritroide

**◊ vírus da imunodeficiência humana (HIV)**

História	Exame	1º exame	Outros exames
doença por HIV ou fatores de risco, doença semelhante à gripe (influenza) (soroconversão aguda), fadiga, hematomas frequentes, sangramento espontâneo, febre, calafrios (doença crônica por HIV)	caquexia, linfadenopatia generalizada, lesões na pele associadas ao HIV (leucoplasia pilosa oral, molusco contagioso, sarcoma de Kaposi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> linfócitos atípicos (soroconversão aguda), "rouleaux", neutrofilia displásica</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> reduzida</li> <li>»<b>sorologia do HIV:</b> positiva</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelular (soroconversão aguda), hipocelular, diseritropoese</li> </ul>	» <b>eletroforese de proteínas:</b> hipergamaglobulinemia policlonal

**Comum****◊ Infecção por citomegalovírus**

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, mal-estar, artralgia, linfadenopatia sensível à palpação, faringite	febre, linfadenopatia sensível à palpação generalizada, exsudatos faríngeos, esplenomegalia leve, desconforto abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> linfócitos atípicos, esferócitos se houver hemólise coexistente</li> <li>»<b>imunoglobulina M (IgM) e G (IgG) específicas a citomegalovírus (CMV):</b> positiva</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> celularidade geralmente elevada, hemofagocitose pode ser proeminente</li> <li>»<b>biópsia da medula óssea por trefina:</b> celularidade geralmente elevada</li> </ul>	

**◊ Infecção micobacteriana**

História	Exame	1º exame	Outros exames
doença por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou outra imunossupressão crônica, febre, perda de peso, lesões na pele, tosse	caquexia, linfadenopatia	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> "rouleaux"</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> reduzida</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> celularidade reduzida, hemofagocitose</li> <li>»<b>biópsia da medula óssea por trefina:</b> celularidade reduzida, granulomas, fibrose</li> <li>»<b>cultura de medula óssea:</b> positivas para organismo</li> </ul>	

## Incomum

## ◊ Leucemia mieloide aguda

História	Exame	1º exame	Outros exames
mais comum em idosos (mas poderia ocorrer em qualquer idade); surgimento rápido de fadiga, dispneia, febre, calafrios	linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, sangramento das mucosas	<p>»<b>esfregaço periférico:</b> blastos no esfregaço sanguíneo, presença de bastonetes de Auer</p> <p>»<b>tempo de protrombina (TP) sérica, tempo de tromboplastina parcial (TTP), fibrinogênio, dímero D:</b> pode ser anormal; suspeita de coagulação intravascular disseminada</p> <p>»<b>aspiração da medula óssea:</b> geralmente hipercelular com blastos, raramente hipocelular</p> <p>Leucemia promielocítica aguda, que mais comumente se apresenta com pancitopenia.<a href="#">[24]</a></p> <p>O diagnóstico de leucemia aguda pode ser feito com menos que 20% de blastos na medula óssea na eritroleucemia ou ao detectar uma anormalidade cromossômica característica.<a href="#">[25]</a></p> <p>Raramente, a medula óssea é hipocelular. A imunofenotipagem é essencial para diferenciar a leucemia aguda hipoplásica da anemia aplásica.</p>	

**Incomum****◊ Leucemia mieloide aguda**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>biópsia da medula óssea:</b> presença de blastos, infiltração, bastonetes de Auer</li> <li>»<b>imunofenotipagem:</b> detecção de população clonal de blastos</li> <li>»<b>citogenética:</b> identificação ou anormalidades cromossômicas não aleatórias</li> </ul>	

**◊ Leucemia linfocítica aguda (LLA)**

História	Exame	1º exame	Outros exames
surgimento rápido de fadiga, dispneia, febre, calafrios	febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, infiltração da gengiva, palidez, petequias, púrpura, papiledema, rigidez da nuca e meningismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> blastos podem ou não estar presentes</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelular com blastos, ocasionalmente hipocelular (leucemia linfocítica aguda [LLA] infantil)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>imunofenotipagem (do sangue periférico ou medula óssea):</b> detecção de população clonal de blastos</li> <li>»<b>citogenética:</b> identificação de anormalidades cromossômicas não aleatórias</li> </ul>

**◊ Mieloma múltiplo**

História	Exame	1º exame	Outros exames
surgimento gradual de fadiga, perda de peso, febre, calafrios, dorsalgia, constipação (devido à hipercalcemia), dor óssea	palidez, colapso vertebral; menos comumente síndrome de hiperviscosidade (púrpura, defeitos visuais, confusão, neuropatia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> "rouleaux", plasmócitos em circulação raramente presentes</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> infiltrado de plasmócitos, plasmócitos anormais, plasmoblastos</li> <li>»<b>imunofenotipagem (do sangue periférico ou medula óssea):</b> plasmócitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>radiografia de esqueleto:</b> lesões líticas e/ou osteopenia</li> </ul>

**Incomum****◊ Mieloma múltiplo**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>exibem restrição de expressão de cadeia leve kappa ou lambda</p> <p>»<b>eletroforese de proteínas séricas e urinárias:</b> proteína sérica monoclonal e proteínas Bence Jones urinárias (cadeias leves) detectadas</p>	

**◊ Mielofibrose**

História	Exame	1º exame	Outros exames
surgimento gradual de fadiga, perda de peso, febre, sudorese noturna, desconforto do quadrante superior esquerdo	caquexia, palidez, esplenomegalia, hepatomegalia	<p>»<b>esfregaço periférico:</b> leucoeritroblástico, eritrócitos em forma de gota</p> <p>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelular e fibrótico, frequentemente "medula seca" e sem diagnóstico</p>	<p>»<b>folato de eritrócito e sérico:</b> geralmente reduzido</p> <p>»<b>vitamina B12 sérica:</b> geralmente elevado</p>

**◊ Doenças do armazenamento lisossomal**

História	Exame	1º exame	Outros exames
surgimento gradual de fadiga, febre, calafrios, dor óssea, desconforto abdominal, fraturas, hematomas espontâneos ou sangramento das mucosas	palidez, esplenomegalia ou hepatoesplenomegalia, púrpura e petéquias	<p>»<b>atividade da glicocerebrosidase nos leucócitos:</b> reduzidos ou ausentes</p> <p>»<b>esfregaço periférico:</b> pancitopenia</p> <p>»<b>contagem de reticulócitos:</b> pode ser alta, normal ou reduzida</p> <p>»<b>aspirado de medula óssea:</b> pode revelar células de Gaucher</p>	<p>»<b>tempo de sangramento:</b> prolongado</p>

## Incomum

## ◊ Anorexia nervosa

História	Exame	1º exame	Outros exames
pode haver história prévia de transtornos alimentares, imagem corporal distorcida e comportamento de autoflagelação, amenorreia	índice de massa corporal reduzido, inchaço da parótida, lanugem, bradicardia, hipotensão	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> acantócitos de células vermelhas, poiquilocitose e pontilhado basofílico</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> baixa</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipocelular, células hematopoiéticas reduzidas, podem apresentar transformação gelatinosa</li> <li>»<b>biópsia da medula óssea por trefina:</b> hipocelular sem infiltração ou fibrose</li> <li>»<b>teste de diepoxibutano (DEB):</b> normal</li> </ul>	

## ◊ Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

História	Exame	1º exame	Outros exames
transfusão de produto celular não irradiado em pacientes imunocomprometidos, fadiga, hematomas espontâneos e/ou sangramento das mucosas, febre, diarreia	erupção cutânea (particularmente mãos e pés), icterícia, palidez, púrpura, petequias	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> nenhuma característica específica</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> baixa</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipocelular, células hematopoiéticas reduzidas, macrófagos elevados, eritrofagocitose</li> <li>»<b>biópsia da medula óssea por trefina:</b> hipocelular sem infiltração ou fibrose, macrófagos elevados</li> </ul>	

**Incomum****◊ Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>biópsia de pele, fígado, trato gastrointestinal superior:</b> aparências características de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda</li> <li>»<b>tipagem de antígeno leucocitário humano (HLA) de linfócitos do sangue periférico:</b> quimerismo Teste diagnóstico definitivo.</li> </ul>	

**◊ Intoxicação por metais pesados (arsênico)**

História	Exame	1º exame	Outros exames
exposição ambiental (madeira, produção de vidros, indústria de semicondutores, fundição, pesticidas), cefaleias, dores abdominais	palidez, icterícia, sinais de hipertensão portal podem estar presentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> pontilhado basofílico</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipocelular sem infiltrado ou fibrose, células hematopoiéticas reduzidas, diseritropoese</li> <li>»<b>biópsia da medula óssea por trefina:</b> hipocelular sem infiltração ou fibrose, diseritropoese</li> <li>»<b>teste de diepoxibutano (DEB):</b> normal</li> <li>»<b>rastreamento para clone de hemoglobinúria paroxística noturna:</b> negativo</li> <li>»<b>nível de arsênico (soro, urina, cabelo, unhas):</b> elevado</li> </ul>	

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 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](http://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.

## Incomum

## ◊ Intoxicação por metais pesados (arsênico)

História	Exame	1º exame	Outros exames
		Os níveis de soro e urina são apenas indicativos de exposição recente. Os níveis de arsênico no cabelo e nas unhas são indicativos de exposição acima de 6 a 9 meses.	

## ◊ Infecção por parvovírus em anemia falciforme (e outras anemias hemolíticas)

História	Exame	1º exame	Outros exames
fraqueza e letargia secundárias à crise aplásica associada	palidez, erupção cutânea	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>Hemograma completo:</b> queda na concentração de hemoglobina &gt;30 por cento secundária à interrupção completa da eritropoiese</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> redução ou ausência de reticulócitos mensuráveis</li> <li>»<b>biópsia da medula óssea:</b> notável para aplasia grave</li> </ul>	

## ◊ Disceratose congênita (DC):

História	Exame	1º exame	Outros exames
surgimento na terceira ou quarta década da vida, fadiga, hematomas espontâneos e sangramento das mucosas, febre, calafrios (menos comum),	atrofia das unhas e pele, dutos lacrimais bloqueados, estenose no meato uretral, pigmentação da pele reticulada, palidez, púrpura, petéquias	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> eritrócitos geralmente macrocíticos</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> baixa ou ausente</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipocelular, células</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>estudos genéticos:</b> podem identificar 1 de várias mutações genéticas</li> <li>A disceratose congênita é geneticamente heterogênea e, em muitos casos, a</li> </ul>

## Incomum

## ◊ Disceratose congênita (DC):

História	Exame	1º exame	Outros exames
lacrimejamento crônico, dificuldade em urinar		<p>hematopoiéticas reduzidas, diseritropoese comum</p> <p>»<b>biópsia da medula óssea por trefina:</b> hipocelular sem infiltração ou fibrose</p> <p>»<b>teste de diepoxibutano (DEB):</b> normal (linfócitos do sangue periférico)</p> <p>»<b>rastreamento para clone de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN):</b> pode estar presente</p> <p>O ensaio mais sensível para detecção de um clone de HPN é a citometria de fluxo de expressão de granulócitos de moléculas vinculadas ao fosfatidilinositol glicano (PIG) e não é afetado por transfusão de eritrócitos.</p> <p>»<b>imunofenotipagem do sangue periférico e/ou medula óssea:</b> normal</p> <p>»<b>citogenética da medula óssea e/ou sangue:</b> anormalidades clonais presentes em alguns pacientes</p>	<p>lesão genética não foi identificada. A aplasia ocorre somente nas formas ligadas ao cromossomo X e nas recessivas autossômicas da DC. Em famílias nas quais a lesão genética é conhecida, o rastreamento de possíveis doadores de células-tronco hematopoiéticas é útil.[12]</p> <p>»<b>comprimento do telômero:</b> anormalmente curto, comprimento em linfócitos e granulócitos &lt;1 percentil para a idade</p>

## Incomum

## ◊ Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

História	Exame	1º exame	Outros exames
trombose venosa prévia, fadiga, dor abdominal intermitente e urina escura, sangue nas fezes	palidez, icterícia, hipertensão portal	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> policromasia</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> reticulocitose relativa</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipocelular, células hematopoiéticas reduzidas, mastócitos podem estar elevados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>teste de diepoxibutano (DEB):</b> normal</li> <li>»<b>rastreamento para clone de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN):</b> positiva O ensaio mais sensível para detecção de um clone de HPN é a citometria de fluxo de expressão de granulócitos de moléculas vinculadas ao fosfatidilinositol glicano (PIG) e não é afetado por transfusão de eritrócitos [28]</li> </ul>

## ◊ Anemia aplásica idiopática

História	Exame	1º exame	Outros exames
história de hepatite A, B ou C, exposição a drogas, surgimento rápido de fadiga, febre, calafrios, hematomas espontâneos, sangramento das mucosas	palidez, edema, púrpura, petequias, estomatite	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> eritrócitos normocíticos ou ligeiramente macrocíticos, nenhum precursor imaturo presente</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos séricos:</b> baixa ou ausente</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipocelular, diseritropoese leve</li> <li>»<b>biópsia da medula óssea por trefina:</b> hipocelular sem fibrose ou infiltrado</li> <li>»<b>teste de diepoxibutano (DEB; linfócitos do sangue periférico):</b> normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>teste genético:</b> pode identificar anormalidade genética Se disponível, pode-se realizar uma avaliação completa de todas as causas genéticas das síndromes de falência medular hereditárias.</li> </ul>

**Incomum****◊ Anemia aplásica idiopática**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>Teste de DEB para identificação de quebra cromossômica deve ser executado em todos os pacientes com menos de 50 anos para excluir anemia de Fanconi e em todos os pacientes que estão sendo considerados para transplante de células-tronco hematopoiéticas.[29]</p> <p>»<b>rastreamento de clone de hemoglobinúria paroxística noturna (sangue periférico, medula óssea):</b> detectável em até 30% dos pacientes</p> <p>»<b>imunofenotipagem da medula óssea, sangue periférico:</b> normal</p> <p>»<b>citogenética da medula óssea, sangue periférico:</b> clones anormais presentes em uma minoria de pacientes</p>	

**◊ anemia de Fanconi**

História	Exame	1º exame	Outros exames
trombocitopenia, leucopenia anterior à pancitopenia, anormalidades cardíacas ou geniturinárias anteriores, fadiga, hematomas espontâneos e	baixa estatura, anormalidades estruturais dos membros superiores e inferiores, olhos, orelhas, gônadas, hiperpigmentação, manchas "café	<p>»<b>esfregaço periférico:</b> eritrócitos geralmente macrocíticos</p> <p>»<b>contagem de reticulócitos:</b> baixa ou ausente</p>	<p>»<b>teste genético:</b> pode identificar anormalidade genética</p>

**Incomum****◊ anemia de Fanconi**

História	Exame	1º exame	Outros exames
sangramento das mucosas, febre, calafrios, pode ter uma longa história de achados anormais	com leite", púrpura, petéquias	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> diseritropoese hipocelular</li> <li>»<b>teste de diepoxibutano (DEB; linfócitos do sangue periférico):</b> quebra cromossômica elevada</li> </ul>	

**◊ Outras citopenias hereditárias raras (anemia de Diamond-Blackfan [ADB], síndrome de Shwachman-Diamond [SSD] e trombocitopenia amegacariocítica [AMT])**

História	Exame	1º exame	Outros exames
Anemia e/ou trombocitopenia, leucopenia anterior à pancitopenia, anomalias congênitas anteriores características de qualquer uma dessas síndromes (por exemplo, cardíacas, geniturinárias esqueléticas, orofaciais); fadiga, hematomas espontâneos e sangramento das mucosas, febre, calafrios; podem apresentar uma longa história de achados anormais em citopenias de célula única	baixa estatura, anormalidades estruturais características dos membros superiores e inferiores, olhos e orelhas; palidez, púrpura, petéquias	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> eritrócitos geralmente macrocíticos</li> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> baixa ou ausente</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> diseritropoese hipocelular</li> <li>»<b>hemoglobina do feto e atividade de adenosina desaminase de eritrócitos (HbF, eADA; DBA):</b> elevado</li> <li>»<b>enzimas pancreáticas:</b> anormais (principalmente, elastase fecal; SSD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>teste genético:</b> pode identificar anormalidade genética</li> <li>Painéis que abrangem todas as síndromes conhecidas estão sendo desenvolvidos e aperfeiçoados para avaliar mutações e deleções.</li> </ul>

**◊ Hipertensão portal idiopática**

História	Exame	1º exame	Outros exames
sangramento gastrointestinal, secundário a varizes esofágicas, sem história de doença hepática	palidez, ascite, esplenomegalia, hepatomegalia, edema	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> nenhuma característica específica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelular, hiperplasia eritroide</li> <li>»<b>biópsia da medula óssea por trefina:</b></li> </ul>

**Incomum****◊ Hipertensão portal idiopática**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>contagem de reticulócitos:</b> elevada ou normal</li> <li>»<b>testes séricos da função hepática:</b> normal ou com discreta elevação</li> </ul>	hipercelular, hiperplasia eritroide

**◊ Leucemia mieloide crônica**

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, calafrios, mal-estar, perda de peso, anorexia	esplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> células mieloides maduras, basófilos, eosinófilos elevados</li> <li>»<b>citogenética:</b> cromossomo Filadélfia positivo</li> <li>»<b>biópsia da medula óssea:</b> hiperplasia de granulócitos</li> </ul>	

**◊ Brucelose**

História	Exame	1º exame	Outros exames
viagem a áreas endêmicas, inclusive Mediterrâneo, Golfo Pérsico, Ásia Central e partes da América Central e do Sul; febre, mialgia	esplenomegalia, hepatomegalia, palidez, púrpura, petéquias	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> nenhuma característica específica</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelularidade de todas as linhagens, hematofagocitose</li> <li>»<b>culturas da medula óssea e sangue:</b> positivas para organismo</li> </ul>	

## Incomum

## ◊ Leishmaniose

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, linfadenopatia, descoloração da pele	linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia, palidez, púrpura, petequias	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> "rouleaux"; organismos raramente observados em esfregaços do sangue periférico</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelularidade de todas as linhagens; organismos podem ser observados em macrófagos (corpos Leishman-Donovan)</li> <li>»<b>biópsia da medula óssea por trefina:</b> hipercelularidade de todas as linhagens, hematofagocitose, pequena granulomatose</li> <li>»<b>testes baseados em reação em cadeia da polimerase ou imunocromatográficos no sangue periférico ou aspirado da medula óssea:</b> positivas para organismo</li> </ul>	

## ◊ Síndromes hemofagocíticas

História	Exame	1º exame	Outros exames
podem ser primárias (por exemplo, linfo-histiocitose hemofagocítica) ou secundárias a um distúrbio sistêmico (por exemplo, linfoma de células T), mal-estar, fadiga, erupção cutânea eritematosa, desconforto abdominal	febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, achados neurológicos em distúrbios familiares (por exemplo, irritabilidade, rigidez da nuca, hipotonía, hipertonia, convulsões, paralissias do nervo craniano, ataxia, hemiplegia, quadriplegia, cegueira, coma)	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> nenhuma característica específica</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelularidade de todas as linhagens, hematofagocitose</li> <li>»<b>culturas da medula óssea e</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>triagem autoimune:</b> fatores antinucleares (FAN) e anti-ds DNA positivos</li> <li>FAN e anti-ds DNA positivos em casos relacionados a lúpus eritematoso sistêmico.[30]</li> <li>»<b>ferritina sérica:</b> 22,470 picomoles/L</li> </ul>

**Incomum****◊ Síndromes hemofagocíticas**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p><b>sangue:</b> positivas para organismo</p> <p>»<b>teste genético molecular:</b> cariótipo específico presente</p> <p>5 subtipos do distúrbio (FHL1 a FHL5) estão descritos; quatro genes foram identificados e caracterizados: FHL1 (gene desconhecido), PRF1 (FHL2), UNC13D (FHL3) e STX11 (FHL4).[32]</p>	<p>(&gt;10,000 microgramas/L ou 10,000 ng/mL)</p> <p>Um nível de ferritina acima de 22,470 picomoles/L (10,000 microgramas/L ou 10,000 ng/mL) é 90% sensível e 96% específico para linfo-histiocitose hemofagocítica em crianças.[31]</p>

**◊ Pancitopenia imune induzida por medicamentos**

História	Exame	1º exame	Outros exames
ingestão de medicamentos (por exemplo, fenacetina, ácido para-amino-salicílico, rifampicina, sulfonamidas), surgimento rápido de fadiga, hematomas frequentes, sangramento espontâneo	palidez, púrpura, petequias, raramente esplenomegalia leve, icterícia leve	<p>»<b>anticorpos específicos de plaquetas:</b> positiva</p> <p>»<b>esfregaço periférico:</b> nenhuma característica específica</p> <p>»<b>contagem de reticulócitos:</b> elevado</p> <p>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipercelular</p>	

## Incomum

## ◊ Pancitopenia imune induzida por medicamentos

História	Exame	1º exame	Outros exames
		» <b>biópsia da medula óssea por trefina:</b> hipercelular	

## ◊ Síndrome de Evans com neutropenia associada

História	Exame	1º exame	Outros exames
fadiga, urina escura, icterícia, hematomas frequentes, sangramento espontâneo das mucosas	palidez, púrpura, petequias; linfadenopatia e hepatoesplenomegalia, que podem ser sutis com uma duração de >6 meses	» <b>esfregaço periférico:</b> policromasia, esferócitos » <b>contagem de reticulócitos:</b> elevado » <b>teste de anticglobulina direto:</b> positiva » <b>plaquetas, anticorpos neutrofílicos específicos:</b> positiva » <b>aspirado de medula óssea:</b> normal ou hipercelularidade de todas as linhagens » <b>biópsia da medula óssea por trefina:</b> normal ou hipercelularidade de todas as linhagens	» <b>testes adicionais para síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA):</b> pode haver células T duplamente negativas elevadas; apoptose defeituosa dos linfócitos; mutação da linha germinativa relacionada a SLPA ou resultados positivos de outros ensaios funcionais Um número significativo de pessoas com síndrome de Evans apresenta SLPA subjacente.

## ◊ Síndrome linfoproliferativa autoimune

História	Exame	1º exame	Outros exames
bicitopenia ou pancitopenia, outros órgãos (por exemplo, o fígado) podem causar os sintomas, pode ser uma história familiar; em crianças com bicitopenia ou pancitopenia autoimune (síndrome de Evans), sugere-se fortemente uma investigação	esplenomegalia e/ou linfadenopatia por >6 meses, que podem ser sutis	» <b>análise das células T:</b> células T duplamente negativas elevadas » <b>apoptose dos linfócitos:</b> pode ser defeituosa » <b>análise genética:</b> pode ser detectada mutação da linha germinativa relacionada a SLPA	

**Incomum****◊ Síndrome linfoproliferativa autoimune**

História	Exame	1º exame	Outros exames
diagnóstica para síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA) <a href="#">[14]</a> <a href="#">[19]</a>			

**◊ Lúpus eritematoso sistêmico**

História	Exame	1º exame	Outros exames
doença do tecido conjuntivo estabelecida, dor nas articulações, inchaço, fadiga, hematomas frequentes	sinovite, deformidade nas articulações, erupção cutânea malar, esplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> "rouleaux"</li> <li>»<b>triagem autoimune:</b> fator antinuclear (FAN) e antiácido desoxirribonucleico (anti-DNA) positivos</li> <li>»<b>ultrassonografia de abdome:</b> esplenomegalia</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipocelular, alterações displásicas, hematofagocitose</li> <li>»<b>biópsia da medula óssea por trefina:</b> hipocelular, agregados linfoides benignos</li> </ul>	

**◊ Artrite reumatoide**

História	Exame	1º exame	Outros exames
doença do tecido conjuntivo estabelecida, dor nas articulações, inchaço, fadiga, hematomas frequentes	sinovite, deformidade nas articulações	<ul style="list-style-type: none"> <li>»<b>esfregaço periférico:</b> "rouleaux"</li> <li>»<b>triagem autoimune:</b> fator reumatoide positivo</li> <li>»<b>aspirado de medula óssea:</b> hipocelular, alterações displásicas, hematofagocitose</li> <li>»<b>biópsia da medula óssea por trefina:</b> hipocelular, agregados linfoides benignos</li> </ul>	

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 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](http://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****◊ Artrite reumatoide**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		» <b>ultrassonografia de abdome:</b> esplenomegalia	

**◊ Mononucleose infecciosa**

História	Exame	1º exame	Outros exames
mal-estar, cefaleia, febre baixa	amigdalite, faringite, linfadenopatia cervical, sensibilidade nodal	» <b>monospot sérico:</b> positiva » <b>esfregaço periférico:</b> linfócitos atípicos » <b>anticorpo nuclear de Epstein-Barr:</b> presente » <b>sorologia do sangue (níveis de imunoglobulina M [IgM] e G [IgG] específicos) para antígeno do capsídeo viral:</b> positiva	

**◊ Síndrome de Felty**

História	Exame	1º exame	Outros exames
artrite reumatoide geralmente precede outros achados e pode ter longa duração (duração >10 anos)	esplenomegalia	» <b>biópsia da medula óssea:</b> hiperplasia mieloide com excesso de formas imaturas » <b>triagem autoimune:</b> fator reumatoide positivo » <b>ultrassonografia de abdome:</b> esplenomegalia	

# Diretrizes de diagnóstico

## Europa

### Diagnosis and management of aplastic anaemia

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:** 2015 (amended 2017)

## Internacional

### The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:** 2016

## Artigos principais

- Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al; British Society for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2016 Jan;172(2):187-207. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2391-405. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Saha KC. Diagnosis of arsenicosis. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2003 Jan;38(1):255-72. [Resumo](#)
2. Parker C, Omine M, Richards S, et al; International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005 Dec 1;106(12):3699-709. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Gregory JJ Jr, Wagner JE, Verlander PC, et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Feb 27;98(5):2532-7. [Resumo](#)
4. Chessells JM. Pitfalls in the diagnosis of childhood leukaemia. *Br J Haematol.* 2001 Sep;114(3):506-11. [Resumo](#)
5. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood.* 2000 Dec 15;96(13):4064-70. [Resumo](#)
6. Khincha PP, Savage SA. Neonatal manifestations of inherited bone marrow failure syndromes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Feb;21(1):57-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med.* 2009 Dec 10;361(24):2353-65. [Resumo](#)
8. Mason PJ, Bessler M. The genetics of dyskeratosis congenita. *Cancer Genet.* 2011 Dec;204(12):635-45. [Resumo](#)
9. Keller RB, Gagne KE, Usmani GN, et al. Ctc1 mutations in a patient with dyskeratosis congenita. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Aug;59(2):311-4. [Resumo](#)
10. Kirwan M, Dokal I. Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces. *Clin Genet.* 2008 Feb;73(2):103-12. [Resumo](#)
11. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, et al. Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anemia. *Exp Hematol.* 1987 Dec;15(11):1134-9. [Resumo](#)

12. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, et al. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):2680-5. [Resumo](#)
13. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009 Jan;46(1 Suppl 2):S2-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol*. 2006 Jan;132(2):125-37. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Camitta BM, Rappeport JM, Parkman R, et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 1975 Mar;45(3):355-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol*. 1988 Oct;70(2):177-82. [Resumo](#)
17. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al; British Society for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016 Jan;172(2):187-207. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Weinzierl EP, Arber DA. The differential diagnosis and bone marrow evaluation of new-onset pancytopenia. *Am J Clin Pathol*. 2013 Jan;139(1):9-29. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Seif AE, Manno CS, Sheen C, et al. Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study. *Blood*. 2010 Mar 18;115(11):2142-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 2010 Oct 7;116(14):e35-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Weinzierl EP, Arber DA. Bone marrow evaluation in new-onset pancytopenia. *Hum Pathol*. 2013 Jun;44(6):1154-64. [Resumo](#)
22. Jain A, Naniwadekar M. An etiological reappraisal of pancytopenia - largest series reported to date from a single tertiary care teaching hospital. *BMC Hematol*. 2013 Nov 6;13(1):10. [Resumo](#)
23. Savage RA, Hoffman GC, Shaker K. Diagnostic problems involved in detection of metastatic neoplasms by bone marrow aspirate compared with needle biopsy. *Am J. Clin Pathol*. 1978 Oct;70(4):623-7. [Resumo](#)
24. Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 2004 Feb 15;103(4):1237-43. [Resumo](#)
25. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. [Texto completo](#) [Resumo](#)

26. Janckila AJ, Wallace JH, Yam LT. Generalized monocyte deficiency in leukaemic reticuloendotheliosis. Scand J Haematol. 1982 Aug;29(2):153-60. [Resumo](#)
27. Bernasconi P, Boni M, Cavigliano PM, et al. Clinical relevance of cytogenetics in myelodysplastic syndromes. Ann N Y Acad Sci. 2006 Nov;1089:395-410. [Resumo](#)
28. Richards SJ, Barnett D. The role of flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the clinical laboratory. Clin Lab Med. 2007 Sep;27(3):577-90. [Resumo](#)
29. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group. Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. Blood. 1987 Dec;70(6):1718-21. [Resumo](#)
30. Pereira RM, Velloso ER, Menezes, et al. Bone marrow findings in systemic lupus erythematosus patients with peripheral cytopenias. Clin Rheum. 1998;17(3):219-22. [Resumo](#)
31. CE Allen, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2008 Jun;50(6):1227-35. [Resumo](#)
32. Sieni E, Cetica V, Hackmann Y, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: when rare diseases shed light on immune system functioning. Front Immunol. 2014 Apr 16;5:167. [Texto completo](#) [Resumo](#)

# Imagens

Classification	Congenital/inherited	Acquired	Acquired
Mechanism	Decreased bone marrow production	Decreased bone marrow production	Increased destruction/sequestration
Common	Gaucher's disease (marrow infiltration, splenomegaly)	Cytotoxic chemotherapy	Liver disease
	Fanconi's anaemia (bone marrow failure)	Radiotherapy	Portal hypertension
		Megaloblastic anaemia	
		Bone marrow infiltration	
		Myelodysplasia	
		Myelofibrosis	
		Idiopathic aplastic anaemia	
		Connective tissue disorders (rheumatoid arthritis, SLE)	
		Acute viral infections (CMV, EBV, HIV)	
		HIV disease	
Uncommon	Various childhood, metabolic, and complex multisystem disorders and inherited bone marrow failure syndromes (e.g., dyskeratosis congenita, congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, Shwachman syndrome)	Mycobacterial infection	
		Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	Hypersplenism secondary to myelo/lymphoproliferative disorders
		Anorexia nervosa	Haemophagocytic syndromes
		Transfusion-associated GVHD	Drug-induced immune pancytopenia
		Heavy-metal poisoning	Evans syndrome with tricytopenia
		Infection (parvovirus B19 infection, HHV6 or CMV in transplant recipients, legionnaires' disease)	Infection (brucellosis, visceral leishmaniasis)

Figura 1: Tabela de etiologias para pancitopenia (LES: lúpus eritematoso sistêmico, CMV: citomegalovírus, EBV: vírus Epstein-Barr, DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro)

Do acervo de Jeff K. Davies

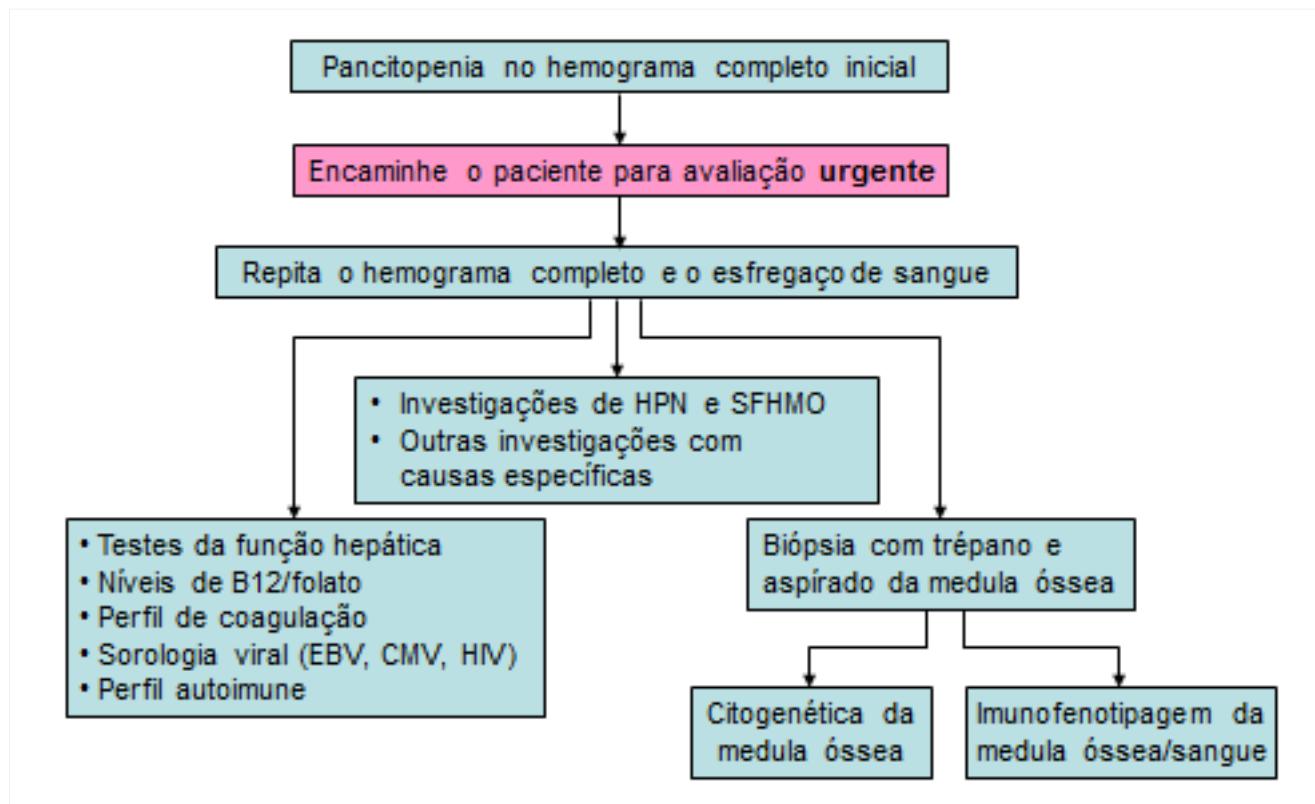


Figura 2: Diagrama de fluxo para avaliação de pancitopenia. Abreviações: HPN, hemoglobinúria paroxística noturna; SFHMO, síndromes de falências medulares hereditárias

Do acervo de Jeff K. Davies

## 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
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

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

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

49

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](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneración de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

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](mailto:support@bmj.com)

BMJ  
BMA House  
Tavistock Square  
London  
WC1H 9JR  
UK

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Jeffrey M. Lipton, MD, PhD**

Director, Hematology/Oncology and Stem Cell Transplantation

Steven and Alexandra Cohen Children's Medical Center of New York, Professor of Pediatric and Molecular Medicine, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, New Hyde Park, NY

DIVULGAÇÕES: JML declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Jeffrey M. Lipton would like to gratefully acknowledge Dr Jeff K. Davies and Dr Eva C. Guinan, the previous contributors to this monograph. JKD and ECG declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Stella Davies, MD, PhD**

Professor and Division Director

Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH

DIVULGAÇÕES: SD declares that she has no competing interests.

#### **Drew Provan, BSc, MBChB**

Consultant Hematologist

Department of Hematology, The Royal London Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: DP was medical director at GlaxoSmithKline 2005-2006.

#### **Alfred P. Gillio, MD**

Director

Bone Marrow Failure Clinic, Tomorrows Children's Institute, Hackensack University Medical Center,

Hackensack, NJ

DIVULGAÇÕES: APG declares that he has no competing interests.