

Patrícia Cristina Gomes Pinto¹
Sabrine Teixeira Ferraz Grunewald¹

¹Departamento Materno Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

✉ **Patrícia Cristina G. Pinto**

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Av. Eugênio do Nascimento, s/n, Dom Bosco, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36038-330
✉ patriciacgpinto@gmail.com

Submetido: 18/06/2024

Aceito: 16/08/2024

RESUMO

Introdução: O termo neutropenia congênita pode ser usado para definir um grupo heterogêneo de doenças da mielopoiese, permanentes ou intermitentes, que podem ser caracterizadas por uma contagem de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³ (neutropenia grave) ou entre 500 e 1500 células/mm³ (neutropenia leve). Pacientes com neutropenia congênita apresentam risco aumentado de infecções frequentes e graves, que podem levar a morbidade e mortalidade. Assim, seu diagnóstico precoce é essencial para início do tratamento em tempo hábil. **Objetivo:** Relatar um caso de neutropenia congênita grave diagnosticada no primeiro ano de vida, realizando revisão da literatura sobre o tema. **Relato de Caso:** Paciente de sexo masculino acompanhado em unidade hospitalar a partir do terceiro mês de vida por pneumonia, otite média, meningite e sepse, com história de internação prévia por pneumonia e otite, apresentando contagem de neutrófilos persistentemente abaixo de 200 células/mm³. Realizou mielograma e biópsia de medula óssea que revelaram parada de maturação de neutrófilos na fase de promielócitos. Recebeu tratamento com diversos esquemas de antibióticos de amplo espectro, e iniciou fator estimulante de colônia de granulócitos. Após a alta, abandonou o acompanhamento ambulatorial, e retornou para nova internação aos onze meses de vida, com novo diagnóstico de pneumonia, evoluindo para refratariedade ao tratamento e óbito. **Conclusão:** As neutropenias congênitas são doenças raras e com alto potencial de morbimortalidade. Sendo importante que profissionais de saúde estejam atentos a essa hipótese diagnóstica, garantindo um diagnóstico precoce e instituição do tratamento recomendado, o que está associado a diminuição importante da mortalidade.

Palavras-chave: Neutropenia; Transtornos da Insuficiência da Medula Óssea; Síndrome Congênita de Insuficiência da Medula Óssea.

ABSTRACT

Introduction: The term congenital neutropenia can be used to define a heterogeneous group of myelopoiesis disorders, either permanent or intermittent, characterized by a neutrophil count below 500 cells/mm³ (severe neutropenia) or between 500 and 1500 cells/mm³ (mild neutropenia). Patients with congenital neutropenia are at increased risk of frequent and severe infections, which can lead to morbidity and mortality. Thus, early diagnosis is essential to initiate timely treatment. **Objective:** To report a case of severe congenital neutropenia diagnosed in the first year of life, reviewing the literature on the subject. **Case Report:** A male patient was followed up at a hospital unit from the third month of life due to pneumonia, otitis media, meningitis, and sepsis, with a history of previous hospitalization for pneumonia and otitis, presenting a persistent neutrophil count below 200 cells/mm³. Bone marrow aspiration and biopsy revealed a maturation arrest of neutrophils at the promyelocyte stage. The patient received treatment with various broad-spectrum antibiotic regimens and started granulocyte colony-stimulating factor. After discharge, he abandoned outpatient follow-up and was readmitted at eleven months of age with a new diagnosis of pneumonia, which progressed to treatment refractoriness and death. **Conclusion:** Congenital neutropenias are rare diseases with high morbidity and mortality potential. It is crucial that healthcare professionals be aware of this diagnostic possibility, ensuring early diagnosis and the institution of the recommended treatment, which is associated with a significant reduction in mortality.

Keywords: Neutropenia; Bone Marrow Failure Disorders; Congenital Bone Marrow Failure Syndromes.

INTRODUÇÃO

A neutropenia é definida na literatura como contagem absoluta de neutrófilos no sangue periférico menor que 1500 células/mm³ em maiores de um ano de idade e menor que 1000 células/mm³ na criança até o primeiro ano de vida.¹ No recém-nascido, os valores de referência podem variar amplamente ao longo das semanas, mas uma contagem abaixo de 1000 células/mm³ deve chamar a atenção do profissional de saúde.² No diagnóstico diferencial das neutropenias na infância, é preciso considerar diversas etiologias: síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), imunodeficiências primárias (agamaglobulinemia, imunodeficiência comum variável e imunodeficiência combinada severa), síndrome de Shwachman-Diamond, alguns erros inatos do metabolismo, síndrome da hiper IgM, entre outras condições.³ Além disso, alguns medicamentos também podem causar neutropenia, como sulfonamidas, clorpromazina, procainamida, penicilina, cefalosporinas, cimetidina, metimazole, fenitoína, clorpropamida e antirretrovirais.²

O termo neutropenia congênita pode ser usado para definir um grupo heterogêneo de doenças da mielopoiese, permanentes ou intermitentes, que podem ser caracterizadas por uma contagem de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³ (neutropenia grave) ou entre 500 e 1500 células/mm³ (neutropenia leve).⁴ A neutropenia pode levar ao aumento do risco de infecções bacterianas e fúngicas que ameaçam a vida do paciente e podem resultar em sequelas permanentes. O risco para infecções é inversamente proporcional à contagem de neutrófilos, sendo particularmente alto para contagens inferiores a 200 células/mm³.⁴ Para indivíduos com contagens tão baixas de neutrófilos, o termo "agranulocitose" é frequentemente utilizado.¹

Nas neutropenias congênitas, existe prejuízo na produção, diferenciação e sobrevivência dos neutrófilos na medula óssea, além de um risco aumentado de transformação para síndrome mielodisplásica e/ou leucemia mieloide aguda.¹ Além disso, em algumas patologias a neutropenia congênita é acompanhada de manifestações não hematológicas, desregulação do sistema imunitário, transtornos metabólicos e deficiências nutricionais. Essas manifestações clínicas, bem como as alterações genéticas que podem ser detectadas por exames de biologia molecular, quando disponíveis, são usadas para classificar os casos de neutropenia congênita.¹

A raridade dos casos de neutropenia congênita é um problema para seu diagnóstico precoce. Muitos pacientes são diagnosticados já em vigência de um processo infeccioso grave, o que prejudica seu prognóstico.⁵ Dessa forma, é importante melhorar a conscientização de profissionais da saúde sobre essa doença. Por este motivo, objetiva-se com o presente

artigo relatar um caso de uma criança com neutropenia congênita grave e realizar revisão da literatura sobre o tema. Este relato de caso foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF, sob CAAE número 44823414.9.0000.5133, com aprovação para publicação.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, branco, nascido a termo, de parto cesariana, com 39 semanas, peso de 3400g. História de queda do coto umbilical com 14 dias de vida e teste de triagem neonatal (teste do pezinho) sem alterações. Apresentava cicatriz da vacina BCG e não possuía história de reações vacinais. Foi amamentado em seio materno até 30 dias de vida. É o terceiro filho de mãe com 26 anos, portadora de asma, sem intercorrências gestacionais ou uso de medicamentos na gestação. Pais não consanguíneos e dois irmãos saudáveis por parte de mãe.

O paciente foi hospitalizado, em outro serviço, com 45 dias de vida devido à otite média aguda e pneumonia, tendo utilizado antibioticoterapia e recebido concentrado de hemácias. Nesta internação, apresentava neutropenia persistente atribuída ao quadro infeccioso. Recebeu alta sem investigação adicional. No terceiro mês de vida, a criança foi internada no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) devido ao quadro de pneumonia, otite média, sepse e meningite, quando usou ceftazidima, oxacilina e amicacina. Não apresentava lesões de pele, hepatomegalia ou esplenomegalia. Não havia relato de uso de medicações que afetavam a mielopoiese e foram excluídas doenças autoimunes. Nos hemogramas, apresentou anemia (hemoglobina de 7,6g/dl), neutropenia (neutrófilos segmentados abaixo de 200 células/mm³), eosinofilia, monocitose e plaquetose persistentes. As sorologias para sífilis, vírus da imunodeficiência humana (HIV), toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, vírus linfotrópico da célula T humana (HTLV), herpes tipo 1 e 2 e vírus Epstein-Barr foram negativas. O ecocardiograma foi normal. Apresentou hipergamaglobulinemia (2238mg%) e imunofenotipagem de linfócitos normais.

Foi realizado mielograma, com evidência de bloqueio de maturação de promielócitos para mielócitos, sendo considerada a hipótese diagnóstica de neutropenia congênita grave e síndrome de Kostmann. Entretanto, não foi possível a realização de exame de biologia molecular com pesquisa de mutação no gene HAX1, o que impede a confirmação desse diagnóstico.

O lactente usou vários esquemas de antibiótico de amplo espectro como cefepime, vancomicina e meropenem. Foi iniciado ainda o fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), com aumento progressivo da dose até otimização e o paciente recebeu alta hospitalar. Não houve resposta clínica com elevação

a contagem de neutrófilos. Entretanto, não retornou ao acompanhamento ambulatorial, apesar de diversas tentativas de contato. Com 11 meses de vida, iniciou com febre, irritabilidade e crise convulsiva, sendo internado pela terceira vez. Foi, então, diagnosticado com desnutrição, sepse, pneumonia dois terços superiores de campo pleuro-pulmonar à esquerda e otite bilateral crônica supurada. Evoluiu com pneumonia grave de padrão necrotizante, imagem radiológica persistente, sem resposta clínica e óbito. Devido à rápida evolução clínica, e à falta de acompanhamento adequado entre as internações, não se chegou a tentar novo curso de tratamento com G-CSF, nem foi discutida a possibilidade de transplante de células tronco hematopoiéticas.

DISCUSSÃO

No caso relatado, o lactente apresentava quadro de infecções de repetição graves, iniciadas nos primeiros meses de vida, e exames laboratoriais evidenciando neutropenia persistente com neutrófilos $<200/\text{mm}^3$, o que é sugestivo de neutropenia congênita grave. Além disso, estavam presentes outras características laboratoriais, como monocitose, linfocitose, eosinofilia e hipergamaglobulinemia. O mielograma com parada de maturação na série promielocítica para a mielocítica no mielograma chama a atenção para a hipótese diagnóstica de síndrome de Kostmann, não ocorrendo, por exemplo, na neutropenia cíclica.⁶ A presença de crise convulsiva também é uma manifestação clínica que aponta para essa possibilidade. No entanto, esses achados não são específicos, e, para confirmação dessa hipótese, seria necessária pesquisa de mutação genética específica,¹ o que não foi possível.

Nas neutropenias congênitas graves, as infecções são frequentes devido à neutropenia e são a principal causa de mortalidade.⁵ Os agentes mais frequentemente observados nas infecções que cursam com neutropenia são o *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, estreptococos, enterecocos, *Pseudomonas aeruginosa*, os Gram negativos e fungos (cândidas e *Aspergillus*, principalmente em neutropenias prolongadas).⁴ No caso em questão, não foram isolados agentes infecciosos em culturas, apesar de terem sido coletadas, mas chama a atenção a variedade de infecções apresentadas pelo paciente ainda no primeiro ano de vida, bem como sua gravidade, com refratariedade terapêutica e necessidade de hospitalização. Essas são características que devem chamar a atenção dos profissionais de saúde, sugerindo que a criança pode ser portadora de um erro inato da imunidade.⁷

O diagnóstico diferencial das neutropenias congênitas deve ser realizado em relação a outras imunodeficiências, congênitas ou adquiridas, inclusive com a SIDA, que pode cursar com neutropenia e hipergamaglobulinemia em crianças jovens.² É importante ressaltar que existe uma sobreposição

considerável no fenótipo das síndromes de falência medular hereditárias, como síndrome de Shwachman-Diamond, anemia de Blackfan-Diamond e disceratose congênita, por isso, sempre que possível, um diagnóstico molecular deve ser realizado.⁶ No entanto, esse recurso não estava disponível em no serviço de Pediatria do HU-UFJF durante o acompanhamento do paciente.

O mielograma e a biópsia de medula óssea são exames importantes, que podem trazer informações sobre celularidade, proporção entre a série eritroide e granulocítica, maturação de precursores eritroides, mieloides e megacariócitos, bem como revelar a presença de características displásicas.¹ A avaliação da medula óssea também é importante para descartar a presença de células não hematopoiéticas, o que é importante para o diagnóstico diferencial.¹ Assim, apesar de não ter sido possível selar um diagnóstico etiológico para a neutropenia congênita no caso apresentado, os achados do mielograma contribuíram para o raciocínio clínico e a condução do caso.

O tratamento adequado das infecções faz parte do tratamento da doença. O uso de G-CSF está indicado para aumento do número de neutrófilos, intencionando-se manter contagem total de neutrófilos acima de $1.500/\text{mm}^3$, mas nem todos os pacientes apresentam resposta clínica satisfatória.⁵ Atualmente, o tratamento G-CSF é considerado a primeira escolha na neutropenia congênita grave, elevando sua sobrevida para mais de 80% dos casos, embora, ainda hoje, aproximadamente 10% dos pacientes – especialmente aqueles que não respondem ao G-CSF – ainda evoluam para o óbito por causa infecciosa.^{5,8}

É importante que os pacientes sejam regularmente acompanhados para avaliar a resposta clínica ao G-CSF, bem como seus efeitos colaterais, pois há aumento de incidência de leucemia, além de outras doenças como osteoporose, vasculites, glomerulonefrite, hepatomegalia e esplenomegalia.^{3,9} Além disso, a própria neutropenia congênita está associada a risco de evolução para síndrome mielodisplásica e/ou leucemia, destacando a necessidade de acompanhamento dessas crianças.^{5,10} Algumas crianças com neutropenia grave se beneficiam ainda com o uso de antibioticoterapia profilática, o que também foi orientado para esse paciente.⁴ Infelizmente, a evasão do paciente do acompanhamento ambulatorial pode ter prejudicado sua evolução.

O tratamento definitivo para as neutropenias congênitas é realizado por meio do transplante de células tronco hematopoiéticas, estando indicado especialmente para pacientes que não respondem ao uso de G-CSF ou que evoluem para síndrome mielodisplásica e/ou leucemia mieloide aguda.^{5,11} Apesar da indicação, a sobrevida em cinco anos de pacientes que passaram pelo transplante de células tronco hematopoiéticas é de cerca de 80% em estudos europeus.^{5,8} É importante, no entanto, considerar a

possibilidade de complicações como doença do enxerto contra o hospedeiro aguda ou crônica, infecções e aumento do risco de malignidades secundárias após o uso da quimioterapia para condicionamento do transplante.^{8,9} Para o paciente mencionado, o transplante de células tronco hematopoiéticas estaria indicado caso mantivesse a refratariedade a doses otimizadas de G-CSF. No entanto, a interrupção do acompanhamento ambulatorial prejudicou que essa possibilidade fosse mais bem avaliada pela equipe.

CONCLUSÃO

As neutropenias congênitas graves são doenças raras e com importante morbidade e mortalidade. O diagnóstico precoce, ainda que não seja possível estabelecer a etiologia, é importante para que a criança seja adequadamente acompanhada, realize o tratamento com G-CSF e seja monitorada quanto a possíveis complicações. Pacientes que não são adequadamente tratados, ou que não respondem ao G-CSF têm pior prognóstico e maior risco de óbito e/ou complicações por infecções. Dessa forma, é necessário que profissionais de saúde sejam conscientizados sobre as características dessa rara entidade, para que possam garantir a precocidade do diagnóstico e tratamento.

AGRADECIMENTOS

À equipe do Serviço de Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG/Ebserh) pela valiosa orientação no atendimento ao caso.

REFERÊNCIAS

1. Fioredda F, Skokowa J, Tamary H, Spanoudakis M, Farruggia P, Almeida A et al. The European guidelines on diagnosis and management of neutropenia in adults and children: a consensus between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action. *Hemasphere*. 2023; 7(4):e872.
2. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev*. 2008; 29(1):12-23.
3. Al-Jaouni SK. Severe congenital neutropenia. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2010; 11(1):1-9.
4. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoul N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6:26.
5. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17032.
6. Fadeel B, Garwicz D, Carlsson G, Sandstedt B, Nordenskjöld M. Kostmann disease and other forms of severe congenital

neutropenia. *Acta Paediatr*. 2021; 110(11):2912-20.

7. Grumach AS, Goudouris ES. Erros inatos da imunidade: como diagnosticar? *Jornal de Pediatria*. 2021; 97:S84-S90.

8. Dobrewa W, Bielska M, Bałol-Pokora K, Janczar S, Młynarski W. Congenital neutropenia: from lab bench to clinic bedside and back. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2024; 793:108476.

9. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 133:149-62.

10. Touw IP. Congenital neutropenia: disease models guiding new treatment strategies. *Curr Opin Hematol*. 2022;29(1):27-33.

11. Fukano R, Nagatoshi Y, Shinkoda Y, Saito Y, Takahashi D, Hatanaka J et al. Unrelated bone marrow transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen for treatment of Kostmann syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38(9):635-6.