

Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Departamento de Puericultura e Pediatria

**Prevalência, perfil clínico e evolutivo de neutropenias crônicas  
autoimunes em crianças e adolescentes acompanhados em ambulatórios  
terciários de hematologia, imunologia e reumatologia**

Letícia Matushita

**Ribeirão Preto, São Paulo  
2021**

Letícia Matushita

**Prevalência, perfil clínico e evolutivo de neutropenias crônicas autoimunes em crianças e adolescentes acompanhados em ambulatórios terciários de hematologia, imunologia e reumatologia**

**Versão Original**

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

**Orientador:** Luciana Martins de Carvalho

**Departamento de Puericultura e Pediatria:**

Divisão de Reumatologia Pediátrica

**Ribeirão Preto, São Paulo**

**2021**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Matushita, Letícia

**Prevalência, perfil clínico e evolutivo de neutropenias crônicas autoimunes em crianças e adolescentes acompanhados em ambulatórios terciários de hematologia, imunologia e reumatologia.** Ribeirão Preto, 2021. 54 p.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Luciana Martins de Carvalho.

1. Neutropenia crônica. 2. Neutropenia autoimune. 3. Neutropenia idiopática.

---

**Tese de mestrado apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo**

---

**Título:** Prevalência, perfil clínico e evolutivo de neutropenias crônicas autoimunes em crianças e adolescentes acompanhados em ambulatórios terciários de hematologia, imunologia e reumatologia

---

**Nome:** Matushita, Letícia

---

**Aprovado em**

---

**Banca examinadora**

---

Professor:

---

Instituição:

---

Julgamento

---

Professor:

---

Instituição:

---

Julgamento:

---

Professor:

---

Instituição:

---

Julgamento:

---

## **Agradecimentos**

Agradeço a minha família pelo apoio incondicional em toda a minha formação. Em especial, a minha mãe e ao meu irmão, que sempre estiveram ao meu lado.

Um agradecimento especial à minha orientadora, professora doutora Luciana Martins de Carvalho. Agradeço também aos professores Elvis Terceiro Valera, Pécio Roxo Junior e Virginia Paes Leme Ferriani pela colaboração ao longo do projeto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## Resumo

**MATUSHITA, Letícia. Prevalência, perfil clínico e evolutivo de neutropenias crônicas autoimunes em crianças e adolescentes acompanhados em ambulatórios terciários de hematologia, imunologia e reumatologia. 2021. 54f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.**

**Introdução:** A neutropenia crônica (NC), de causa não definida após exaustiva investigação, é vista principalmente em ambulatórios terciários de hematologia, imunologia e reumatologia. Casos de NC sem diagnóstico definitivo, são denominados idiopáticos, porém muitos desses apresentam causa autoimune. Poucos estudos avaliaram a prevalência e evolução clínica de NC autoimune em grupos específicos e sua evolução a longo prazo.

**Objetivo:** Avaliar a prevalência, perfil clínico e evolutivo de pacientes com neutropenia autoimune (NAI) atendidos em ambulatórios terciários de hematologia, imunologia e reumatologia pediátricos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

**Métodos:** Estudo retrospectivo observacional, realizado através de levantamento de dados em prontuários médicos de pacientes menores de 18 anos com NC, acompanhados nos ambulatórios de hematologia, imunologia e reumatologia pediátricos do HCFMRP-USP, no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019. NC foi definida como contagem sérica de neutrófilos abaixo de  $1.500/\text{mm}^3$ , com duração superior a 3 meses, confirmada em três hemogramas em diferentes momentos. NAI foi considerada secundária quando associada a doenças autoimunes ou imunodesregulatórias, e primária, quando nenhuma outra causa tenha sido identificada. Os dados foram categorizados no banco de dados do programa REDCap. Foi realizada uma descrição detalhada dos dados em geral. As variáveis categóricas foram expressas segundo medidas de frequência absoluta e as numéricas segundo média e desvio padrão. Para se fazer as associações entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher. Para as comparações entre grupos, com relação às variáveis contínuas/discretas foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

**Resultados:** Foram avaliados 1039 pacientes, sendo que 217 (20%) apresentavam NC e 21 (2%) foram classificados como portadores de NAI, 57% NAI primária. Dos 21 pacientes com NAI, 62% era do sexo masculino, idade média de início dos sintomas de 38,6 meses, com tempo médio para a conclusão do diagnóstico de 17 meses, 57% apresentavam outras citopenias associadas e 47,6% neutropenias graves. Os pacientes foram atendidos principalmente pelo ambulatório de hematologia (47,6%). Dez pacientes apresentaram infecções graves na evolução, 6 necessitaram de internações em unidade de terapia intensiva. A média do número de infecções/ano foi de 1,2 antes do diagnóstico e de 0,2 após o diagnóstico. 38% dos pacientes tiveram resolução da neutropenia em média em 19,6 meses. Entre as NAI primárias e secundárias, observou-se que o tempo de seguimento ( $p < 0,01$ ), bem como o número de infecções diagnosticadas ( $p = 0,03$ ), foi maior no segundo grupo. Não houve diferenças significativas em relação aos pacientes com NAI resolvidas e não resolvidas e graves e não graves. Nove pacientes preencheram critérios diagnósticos para doenças autoimunes ou imunodeficiências: Síndrome linfoproliferativa autoimune, deficiência de adenosina deaminase 2, Síndrome DiGeorge, imunodeficiência combinada grave e dermatomiosite juvenil, um paciente por diagnóstico e imunodeficiência comum variável e Síndrome Wiskott-Aldrich, dois pacientes por diagnóstico.

**Conclusão:** A prevalência de NC foi considerável no presente estudo sendo 2% dos casos classificados como NAI.

**Palavras-chave:** Neutropenia crônica, neutropenia autoimune, neutropenia idiopática.

## **Abstract**

**MATUSHITA, Letícia. Prevalence, clinical and evolutive profile of chronic autoimmune neutropenias in children and adolescents followed up in tertiary hematology, immunology and rheumatology clinics. 2021. 54f. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.**

**Introduction:** Chronic neutropenia (CN), of undetermined cause an exhaustive investigation, is seen mainly in tertiary outpatient clinics in hematology, immunology and rheumatology. Cases of CN without a definitive diagnosis are called idiopathic, but many of these have an autoimmune cause. Few studies have evaluated the prevalence and clinical course of autoimmune CN in specific groups and its long-term course.

**Objective:** To assess the prevalence, clinical and evolutionary profile of patients with autoimmune neutropenia (AIN) treated in pediatric hematology, immunology and rheumatology outpatients at the Hospital das Clínicas of the Ribeirão Preto Medical School - University of São Paulo (HCFMRP-USP).

**Methods:** Retrospective observational study, conducted through data collection in medical records of patients under 18 years of age with CN, followed up at the pediatric hematology, immunology and rheumatology outpatient clinics of HCFMRP-USP, from May 1, 2018 to 30 April 2019. CN was defined as a serum neutrophil count below 1,500 / mm<sup>3</sup>, lasting more than 3 months, confirmed in three hemograms at different times. AIN was considered secondary when associated with autoimmune or immunoregulatory diseases, and primary when no other cause has been identified. The data were categorized in the REDCap database. A detailed description of the data in general was carried out. Categorical variables were expressed according to absolute frequency measures and numerical variables according to mean and standard deviation. Fisher's exact test was used to make associations between categorical variables. For comparisons between groups, concerning continuous/discrete variables, the Wilcoxon nonparametric test was used. The level of significance was set at 5%.

**Results:** 1039 patients were evaluated, 217 (20%) of whom had CN and 21 (2%) were classified as having AIN, 57% primary AIN. Of the 21 patients with AIN, 62%

were male, with an average age of onset of symptoms of 38.6 months, with a mean time to completion of the diagnosis of 17 months, 57% had other associated cytopenias and 47.6% severe neutropenias. Patients were seen mainly by the hematology outpatient clinic (47.6%). Ten patients had severe infections during the course, 6 required hospitalization in an intensive care unit. The average number of infections / year was 1.2 before diagnosis and 0.2 after diagnosis. 38% of patients had an average resolution of neutropenia in 19.6 months. Among primary and secondary AIN, it was observed that the follow-up time ( $p < 0.01$ ), as well as the number of diagnosed infections ( $p = 0.03$ ), was longer in the second group. There were no significant differences concerning patients with resolved and unresolved and severe and non-severe AIN. Nine patients met diagnostic criteria for autoimmune diseases or immunodeficiencies: Autoimmune lymphoproliferative syndrome, adenosine deaminase 2 deficiency, DiGeorge syndrome, severe combined immunodeficiency and juvenile dermatomyositis, one patient per diagnosis and common variable immunodeficiency and Wiskott-Aldrich syndrome, two patients per diagnosis.

**Conclusion:** The prevalence of CN was considerable in the present study, with 2% of the cases classified as AIN.

**Keywords:** Chronic neutropenia, autoimmune neutropenia, idiopathic neutropenia.

## **Lista de figuras**

Figura 1 – Algoritmo adaptado de Newburger et al. para o diagnóstico clínico de neutropenia adquirida .....	19
Figura 2 – Avaliação das causas de neutropenia crônica dos pacientes neutropênicos menores de 18 anos em acompanhamento no HCFMRP-USP .....	27

## **Lista de tabelas**

Tabela 1 – Classificação da neutropenia de acordo com a contagem de neutrófilos em sangue periférico .....	15
Tabela 2 – Classificação da neutropenia de acordo com a etiologia .....	15
Tabela 3 – Características clínicas e evolutivas de 21 pacientes com neutropenias crônicas autoimunes menores de 18 anos em acompanhamento no HCFMRP-USP no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019 .....	29
Tabela 4 – Comparação entre as neutropenias autoimunes primárias e secundárias em pacientes menores de 18 anos em acompanhamento no HCFMRP-USP no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019 .....	31
Tabela 5 – Comparação entre as neutropenias autoimunes resolvidas e não resolvidas em pacientes menores de 18 anos em acompanhamento no HCFMRP-USP no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019 .....	32
Tabela 6 – Comparação entre as neutropenias autoimunes graves e não graves em pacientes menores de 18 anos em acompanhamento no HCFMRP-USP no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019 .....	33
Tabela 7 – Características clínicas e evolutivas de 9 pacientes com neutropenias crônicas autoimunes secundárias em acompanhamento no HCFMRP-USP no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019 .....	35

## **Lista de siglas**

NAI: Neutropenia autoimune  
NC: Neutropenia crônica  
NI: Neutropenia idiopática  
CAN: Contagem absoluta de neutrófilos  
GB: Glóbulos brancos  
PMN: Polimorfonucleares  
MO: Medula óssea  
QT: Quimioterapia  
ANCA: Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos  
GAT: Teste de aglutinação de granulócitos  
GIFT: Teste de imunofluorescência de granulócitos  
MAIGA: Imobilização de anticorpos monoclonais de antígenos de granulócitos  
G-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos  
IGG: Imunoglobulina G  
IGM: Imunoglobulina M  
HMG: Hemograma  
FAN: Fator antinuclear  
LDH: Lactato desidrogenase  
PTH: Paratormônio  
NGS: Sequenciamento da nova geração  
UTI: Unidade de terapia intensiva  
ICV: Imunodeficiência comum variável  
ALPS: Síndrome linfoproliferativa autoimune  
DADA 2: Deficiência de adenosina deaminase 2  
LMA: Leucemia mielóide aguda  
SMD: Síndrome mielodisplásica  
SCID: Imunodeficiência combinada grave  
DMJ: Dermatomiosite juvenil  
G-CSF: Fator estimulador da colônia de granulócitos  
MLPA: Amplificação multiplex de sondas dependentes de ligação)  
NK: Natural killer  
EBV: Vírus Epstein-Barr

CMV: Citomegalovírus

DNTT: Células T duplo negativas

CPK: Creatinofosfoquinase

### **Lista de símbolos**

?: Porcentagem

<: Menor

>: Maior

## Sumário

1. Introdução .....	14
1.1 Neutropenia .....	14
1.2 Neutropenia autoimune (NAI) .....	16
1.2.1 Anticorpos específicos contra granulócitos .....	16
1.2.2 Classificação NAI .....	17
1.2.3 Diagnóstico da NAI na prática clínica .....	18
1.2.4 NAI em pediatria .....	19
2. Justificativa .....	21
3. Objetivos .....	22
3.1 Objetivo principal .....	22
3.2 Objetivos secundários .....	22
4. Critérios de inclusão e exclusão .....	23
4.1 Critérios de inclusão .....	23
4.2 Critérios de exclusão .....	23
5. Material e método .....	24
6. Análise estatística .....	26
7. Resultados .....	27
8. Discussão .....	38
9. Conclusão .....	43
10. Referências .....	45
11. Anexos .....	49
11.1 Aprovação pelo comitê de ética e pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo .....	50
11.2 Dados categorizados no banco de dados do programa REDCap (plataforma web segura destinada a construção e gestão de pesquisas on-line e banco de dados), incluindo características clínicas, laboratoriais e esquema terapêutico utilizado .....	53

## 1. Introdução

### 1.1 Neutropenia

Citopenia é a redução do número de um determinado grupo de células sanguíneas abaixo dos níveis considerados normais para idade (Teachey e Lambert, 2013). A neutropenia é uma citopenia e foi encontrada em 1% dos hemogramas em um estudo de prevalência realizado em Copenhague na Dinamarca em 370.000 indivíduos incluídos no banco de dados do serviço nacional de saúde (Andersen *et al.*, 2016).

A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) é calculada através da seguinte fórmula:  $CAN =$

$$\text{contagem absoluta GB (glóbulos brancos)} \times \% \frac{PMN \text{ (polimorfonucleares)} + \text{bastões}}{100}, \text{ e}$$

neutropenia é considerada quando a CAN está abaixo do nível considerado normal para idade e raça.

O limite inferior da contagem absoluta de neutrófilos no sangue periférico ao nascimento é de 6.000/mm<sup>3</sup>, de 1.000/mm<sup>3</sup> em crianças entre 2 semanas de vida e 1 ano e de 1.500/mm<sup>3</sup> após 1 ano de vida. Na raça negra, aceita-se 1.200/mm<sup>3</sup> como limite inferior. A neutropenia, queda desses limites, é classificada, de acordo com a contagem absoluta de neutrófilos em sangue periférico, em neutropenia leve, moderada e grave (tabela 1) (Capsoni *et al.*, 2005; Walkovich e Boxer, 2013). O risco aumentado de infecções severas ou oportunistas está associado a CAN inferior a 200 neutrófilos/mm<sup>3</sup>. O grau de risco também está associado à duração da neutropenia, sendo as neutropenias crônicas mais associadas com infecções severas do que as neutropenias transitórias (Newburger, 2016). Infecções graves ocorrem somente em 12-20% das crianças afetadas (Bux *et al.*, 1998).

Tabela 1 – Classificação da neutropenia de acordo com a contagem de neutrófilos em sangue periférico

Neutropenia	Contagem de neutrófilos em sangue periférico (/mm <sup>3</sup> )
Leve	1.000-1.500
Moderada	500-1.000
Grave	< 500

A neutropenia pode ser decorrente da redução na produção, incapacidade de transferência da medula óssea para o sangue periférico, aumento do sequestro periférico (pseudoneutropenia) ou destruição aumentada de neutrófilos. Ela pode ser classificada em congênita e adquirida (tabela 2) (Capsoni *et al.*, 2005).

Tabela 2 – Classificação da neutropenia de acordo com a etiologia

Neutropenia congênita	Neutropenia adquirida
Neutropenia congênita grave (Síndrome de Kostmann)	Neutropenia pós-infecciosa
Síndrome de Shwachman-Diamond-Oski	Neutropenia induzida por drogas
Mielocatexia	Ativação de complemento
Neutropenia cíclica	Neutropenia idiopática
Síndrome Chédiak-Higashi	Hiperesplenismo
Disgenesia reticular	Deficiência nutricional (vitamina B12 ou folato)
Disqueratose congênita	Doenças que afetam a MO (pós QT, anemia aplásica, anemia de Fanconi, síndrome mielodisplásica e leucemia aguda e crônica)
	Neutropenia imune (neonatal isoimune, aloimune, autoimune primária e secundária)
	Aplasia pura de células brancas

MO, medula óssea; QT, quimioterapia

Outra forma de classificação da neutropenia é em aguda e crônica. A neutropenia aguda (ou transitória) é aquela com tempo de duração inferior a 3 meses e a neutropenia crônica (NC) acima de 3 meses, sendo comprovada a neutropenia em, no mínimo, três hemogramas colhidos em três ocasiões distintas. A correção espontânea da neutropenia, mesmo após um evento simples, pode durar de 8 a 12 meses (Boxer e Dale, 2002; Welte e Zeidler, 2009).

## 1.2 Neutropenia autoimune (NAI)

A neutropenia de origem autoimune, anteriormente classificada como idiopática, é uma causa rara, na qual autoanticorpos específicos contra granulócitos são direcionados contra antígenos de membrana da superfície celular de neutrófilos (HNA-1 a, HNA-1 b, HNA-1 c, HNA-2 a, HNA-3 a, HNA-4 a, HNA-5 a) causando sua destruição periférica. Dessa forma, na maioria dos casos, não tem relação com anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) (Capsoni *et al.*, 2005).

Em crianças, NAI crônica e neutropenia idiopática (NI), são termos inseparáveis pela dificuldade diagnóstica. A incidência exata nesse grupo é desconhecida, mas estima-se como sendo de 1:100.000 em crianças com menos de 10 anos de idade. Devido ao curso benigno da doença, há evidências de subnotificação e a média de idade no momento do diagnóstico é de 7 a 9 meses. Não há diferença na incidência entre os sexos feminino e masculino nas crianças. A maioria dos pacientes se recupera por volta dos 4 a 5 anos de idade e em cerca de 90% dos casos a resolução ocorre antes dos 2 anos de duração (Lalezari *et al.*, 1986; Lyall *et al.*, 1992; Bux *et al.*, 1998; Farruggia e Dufour, 2015).

### 1.2.1 Anticorpos específicos contra granulócitos

A detecção de autoanticorpos que causam NAI é difícil devido a natureza lábil dos granulócitos (Cardoso *et al.*, 2013; Lucas *et al.*, 2013; Metcalfe *et al.*, 2013). Nenhum método isolado pode identificar todos os anticorpos antineutrófilos possíveis (Shastri e Logue, 1993). O II Workshop Internacional de Sorologia de Granulócitos sugeriu que no mínimo dois métodos fossem utilizados para detectar anticorpos antineutrófilos, entre eles, o teste de aglutinação de granulócitos (GAT), o teste de imunofluorescência de granulócitos (GIFT) e a imobilização de anticorpos monoclonais de antígenos de granulócitos (MAIGA) (Bux e Chapman, 1997).

O GAT é usado para verificar se uma amostra de soro sensibiliza e, portanto, aglutina os neutrófilos de controle. A principal limitação desse teste é que os neutrófilos tendem a aglutinar espontaneamente (Bux e Chapman, 1997).

O GIFT direto detecta autoanticorpos ligados aos neutrófilos do paciente, usando anticorpos anti-imunoglobulina humana fluorescentes. As dificuldades deste teste incluem obter células suficientes de paciente neutropênico, dependência da

experiência do executor do exame em reconhecer a fluorescência típica dos neutrófilos ativados e a ocorrência de falsos positivos por ligação de complexos imunes ao receptor Fc (Fcy) da imunoglobulina G tipo II ou III e a possível presença de aloanticorpos antineutrófilo. No GIFT indireto, o soro do paciente é colocado em contato com neutrófilos de controle, e os autoanticorpos são detectados usando um antisoro anti-imunoglobulina humana com fluorescência. Neste teste, também pode ocorrer falso positivo devido aos complexos imunes e aloanticorpos antineutrófilo (Nigg, 2013).

O MAIGA utiliza anticorpos monoclonais específicos para capturar antígenos de membrana de neutrófilos que possuem anticorpos humanos ligados, contornando a influência de aloanticorpos e complexos imunes, porém, este teste é laboroso e demorado (Bux e Chapman, 1997).

Qualquer que seja o teste selecionado, muitas vezes é difícil detectar os autoanticorpos antineutrófilos pois podem estar presentes em níveis muito baixo e se ligarem aos alvos com baixa avidéz. Muitas vezes é necessário repetir os testes mais de uma vez para que os resultados possam ser conclusivos (Capsoni *et al.*, 2005). Sendo assim, os testes de anticorpos antineutrófilos têm pouco valor diagnóstico na prática clínica (Newburger, 2016). Dessa forma, muitas vezes, a pesquisa de autoanticorpos antineutrófilos é inviável.

### 1.2.2 Classificação da NAI

A NAI pode ser classificada como primária ou secundária.

Na NAI primária os anticorpos reconhecem os antígenos das membranas dos neutrófilos, localizados principalmente no receptor Fc tipo 3b da imunoglobulina G - receptor FcγIIIb, causando sua destruição periférica (Nigg, 2013; Farruggia e Dufour, 2015).

O padrão ouro para o diagnóstico de NAI primária é a demonstração de autoanticorpos específicos contra neutrófilos, mas de difícil realização pelos motivos citados acima e autoanticorpos negativos não excluem o diagnóstico. A medula óssea é normal. A doença tem um bom prognóstico e a neutropenia geralmente tem melhora espontânea (Celkan e Koc, 2015). As infecções graves e recorrentes são raras e devem ser tratadas com antibióticos intravenosos. O fator estimulador de

colônias de granulócitos (G-CSF) pode ser usado em neutropenia persistente e prolongada (Akhtari *et al.*, 2009).

A NAI secundária é mais comum em adultos e pode estar relacionada a doenças autoimunes sistêmicas (Autrel-Moignet e Lamy, 2014). O diagnóstico é realizado pela associação de manifestações de doença autoimune sistêmica e detecção de anticorpos antineutrófilos. Semelhante à NAI primária, o aspirado e a biópsia de medula óssea devem ser considerados se os anticorpos antineutrófilos forem negativos, apesar de testes repetidos, ou não puderem ser realizados. O tratamento inclui o manejo da doença autoimune subjacente, o uso de fatores de crescimento hematopoiéticos (principalmente G-CSF), antibióticos durante os episódios de infecção e profilaxia em determinadas situações (Bux *et al.*, 1998)

Outra forma de neutropenia imune é a neutropenia neonatal aloimune, que ocorre como resultado da destruição de neutrófilos através da transferência placentária dos anticorpos produzidos pela mãe sensibilizados contra os antígenos HNA 1, HNA 2, HNA 3, HNB 1 e HNC 1 nos neutrófilos da criança. A doença, caracterizada por neutropenia moderada a grave, ocorre em 1-2:1.000 nascidos vivos. A incidência aumenta em 50% nos recém-nascidos de mães hipertensas. Embora na maioria das vezes seja benigna, o exame da medula óssea deve ser realizado em recém nascidos neutropênicos que tenham infecções graves, incluindo infecção bacteriana recorrente ou sepse (Berliner *et al.*, 2004; Boxer, 2012; Walkovich e Boxer, 2013).

### 1.2.3 Diagnóstico de NAI na prática clínica

Newburger *et al.* descreveram um algoritmo (figura 1) para o diagnóstico de neutropenia autoimune na prática clínica, possibilitando o diagnóstico presuntivo, mesmo na ausência dos anticorpos específicos. Ele se baseia na história clínica, história familiar, exames laboratoriais e genéticos, além de uso de medicamentos para avaliar resposta ao tratamento. Dessa forma, neutropenia presente em três hemogramas seriados, na exclusão de outras causas e com aumento de duas vezes no número de neutrófilos após teste terapêutico com corticoide, torna o diagnóstico de neutropenia autoimune altamente sugestivo (Newburger, 2016).

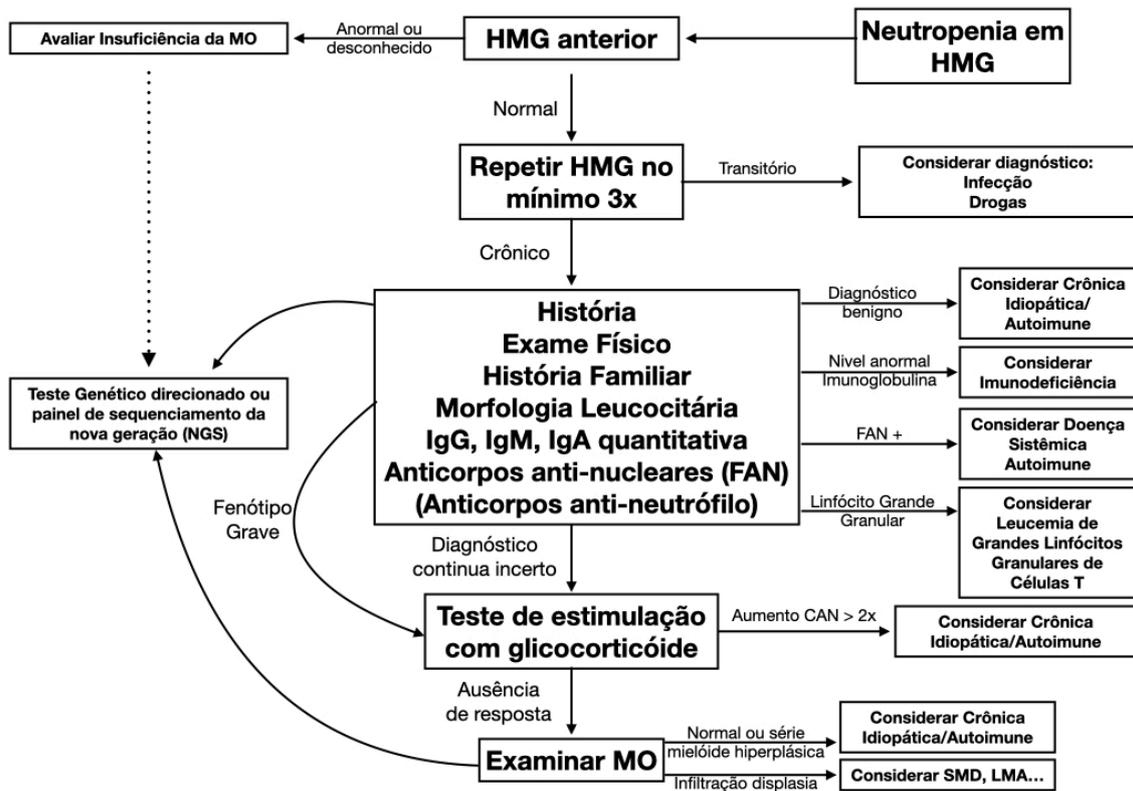


Figura 1 – Algoritmo adaptado de Newburger et al. para o diagnóstico clínico de neutropenia adquirida.

Anticorpos antineutrófilo estão entre parênteses para indicar a limitação dos testes. HMG, hemograma; MO, medula óssea; FAN, anticorpos antinucleares; Ig, imunoglobulinas, A, G e M; CAN, contagem absoluta de neutrófilos; SMD, síndrome mielodisplásica; LMA, leucemia mielóide aguda; NGS, sequenciamento da nova geração. Fenótipo grave indica gravidade, recorrência, ou infecções oportunistas.

#### 1.2.4 NAI em pediatria

Poucos estudos avaliaram a prevalência e evolução clínica de neutropenia crônica autoimune em grupos específicos e sua evolução a longo prazo.

Farruggia et al. avaliaram as características clínicas e evolução de 85 crianças com NI comparados com 336 crianças com NAI (diagnosticada através da presença de anticorpos antineutrófilos). Os dados desse estudo foram coletados através do registro italiano de neutropenia da Associação de Onco-hematologia Pediátrica – AIEOP. Nesse estudo, os pacientes dos dois grupos eram clinicamente semelhantes, e as principais diferenças foram a idade de detecção mais tardia e o tempo maior para recuperação da neutropenia na NI, quando comparada à NAI (Farruggia *et al.*, 2019).

Karapinar et al. avaliaram 1638 pacientes atendidos em ambulatório de hematologia em hospital de referência na Turquia. Excluindo os pacientes com doenças hematológicas, trinta e um (1,8%) pacientes eram neutropênicos crônicos, dos quais, 14 por neutropenia congênita, 15 por NI, 1 por deficiência de vitamina B12 e 1 por infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). O estudo relacionou a alta incidência de neutropenia congênita com as elevadas taxas de casamentos consanguíneos entre os país. Foram comparados os grupos de NI e neutropenia congênita e não foi encontrado diferença na idade, CAN ou infecções no diagnóstico (Karapinar *et al.*, 2016).

Yilmaz et al, realizaram um levantamento retrospectivo de 45 crianças com neutropenia crônica grave no Children's Hospital of Pittsburg entre 2000 e 2004. Foram excluídos os casos de neutropenia por causa hematológica. Dentre os pacientes com neutropenia crônica grave, 2 tiveram o diagnóstico NAI, 3 de neutropenia congênita, 3 de neutropenia familiar, 6 de neutropenia cíclica e 31 de NI. Dentre os pacientes com NI, não houve diferença na ocorrência de infecções ou internações entre os que receberam fator estimulador da colônia de granulócitos (G-CSF) e os que receberam conduta expectante (Yilmaz e Ritchey, 2007).

Na literatura pesquisada não encontramos estudos semelhantes no Brasil.

A idealização desse estudo surgiu da dificuldade de condução de casos de neutropenia, quando descartadas causas neoplásicas e infecções, nos ambulatórios terciários para os quais essas crianças e adolescentes são encaminhadas para investigação – hematologia, reumatologia e imunologia. O melhor conhecimento desses casos, incluindo sua frequência e evolução, permitirá melhor acompanhamento e tratamento desses pacientes, visando reconhecimento mais precoce de possíveis causas autoimunes, primárias ou secundárias.

## **2. Justificativa**

A neutropenia crônica, de causa não definida após exaustiva investigação, é vista principalmente em ambulatórios terciários de hematologia, imunologia e reumatologia. A prevalência e o perfil evolutivo de neutropenia crônica de etiologia autoimune ainda é pouco estudada, principalmente em nosso meio.

A avaliação retrospectiva de crianças que iniciaram acompanhamento nesse hospital por neutropenia, pode esclarecer dúvidas em relação a real prevalência, perfil clínico e evolutivo das de causa autoimune e gerar conhecimento para melhor acompanhamento e tratamento desses pacientes.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo principal**

- Avaliar a prevalência, perfil clínico e evolutivo de pacientes com diagnóstico de neutropenia crônica autoimune com até 18 anos incompletos, atendidos nos ambulatórios das equipes de hematologia, reumatologia e imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo - HCFMRP-USP no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019.

#### **3.2 Objetivos secundários**

- Comparar o perfil clínico e evolutivo entre as neutropenias autoimunes primárias e secundárias.
- Descrever os diagnósticos principais e as características clínicas dos pacientes com neutropenias autoimunes secundárias.

#### **4. Critérios de inclusão e exclusão**

##### **4.1 Critérios de inclusão**

- Pacientes menores de 18 anos, atendidos nos ambulatórios do HCFMRP-USP pelas equipes da hematologia, reumatologia e imunologia, além do ambulatório conjunto das três especialidades, com neutropenia crônica, no período de 01 de maio de 2018 a 30 abril de 2019.

##### **4.2 Critérios de exclusão**

- Pacientes diagnosticados com neoplasia, leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásica, hemofilia, talassemia, anemia falciforme, aplasia de medula óssea, síndromes congênitas e neutropenia induzida por uso de quimioterápicos, imunossupressores ou desordem linfomieloproliferativa.

## 5. Material e método

A revisão de literatura foi realizada no banco de dados *Pubmed*, *Embase* e *Lilacs*. Usando como palavras-chaves neutropenia crônica, neutropenia autoimune e neutropenia idiopática (chronic neutropenia, autoimmune neutropenia and idiopathic neutropenia).

Foi um estudo retrospectivo observacional através de levantamento de dados de prontuários médicos de 1039 pacientes menores de 18 anos, atendidos nos ambulatórios do HCFMRP-USP pelas equipes da hematologia, reumatologia e imunologia, além do ambulatório conjunto das três especialidades (HEMRI) no período de 01 de maio de 2018 a 30 abril de 2019, período correspondente ao primeiro ano de funcionamento do ambulatório conjunto.

Neutropenia crônica foi definida como contagem sérica de neutrófilos abaixo de  $1.500/\text{mm}^3$ , com duração superior a 3 meses, confirmada em três hemogramas coletados em diferentes momentos (Walkovich e Boxer, 2013).

Neutropenia grave foi definida como a contagem sérica de neutrófilos abaixo de  $500/\text{mm}^3$  (Capsoni *et al.*, 2005; Walkovich e Boxer, 2013).

Neutropenia autoimune, foi definida segundo os critérios sugeridos por Newburger *et al* (Newburger, 2016).

Neutropenia autoimune foi considerada secundária quando associada a doenças autoimunes ou imunodesregulatórias, e primária quando nenhuma outra causa genética, infecciosa, inflamatória ou maligna tenha sido identificada (Bux *et al.*, 1998).

A neutropenia foi considerada resolvida quando a contagem absoluta de neutrófilos em sangue periférico se mantém superior a  $1.500/\text{mm}^3$  em 3 amostras por período superior a 3 meses (Fioredda *et al.*, 2020)

Os dados foram categorizados no banco de dados do programa REDCap (plataforma web segura destinada a construção e gestão de pesquisas on-line e banco de dados), incluindo características clínicas, laboratoriais e esquema terapêutico utilizado (anexo 11.2).

A identificação dos possíveis fatores preditivos para estabelecer o diagnóstico de neutropenia autoimune mais precocemente, foi estudada através da análise comparativa entre pacientes com neutropenia crônica de características autoimunes

primária e secundária, neutropenia resolvida e não resolvida e neutropenia grave e moderada/leve.

A aprovação do comitê de ética e pesquisa desse hospital foi concebida no dia 04 de junho de 2018 sob o parecer 2.689.688 com a dispensa do termo de consentimento e assentimento (anexo 11.1).

## **6. Análise estatística**

Foi realizada uma descrição detalhada dos dados em geral.

As variáveis categóricas foram expressas segundo medidas de frequência absoluta e as numéricas segundo média e desvio padrão.

Para se fazer as associações entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher. Para as comparações entre grupos, com relação às variáveis contínuas/discretas foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon.

O nível de significância foi estabelecido em 5%.

## 7. Resultados

Dos 1039 pacientes que foram atendidos nos ambulatórios da hematologia, reumatologia e imunologia no período de estudo, 822 pacientes não apresentaram neutropenia ou apresentaram neutropenia aguda.

Preencheram critérios para neutropenia crônica 217 pacientes (20%). Desses, 196 (90,3%) pacientes apresentavam causas hematológicas que justificavam a neutropenia, entre essas, neoplasia, leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásica, hemofilia, talassemia, anemia falciforme, aplasia de medula óssea, síndromes congênicas e neutropenia induzida por uso de quimioterápicos, imunossupressores ou desordem linfomieloproliferativa.

Foram classificados como neutropenia crônica autoimune, 21/1039 pacientes (2%), entre esses, 57% (12/21), classificados como NAI primária (figura 2).

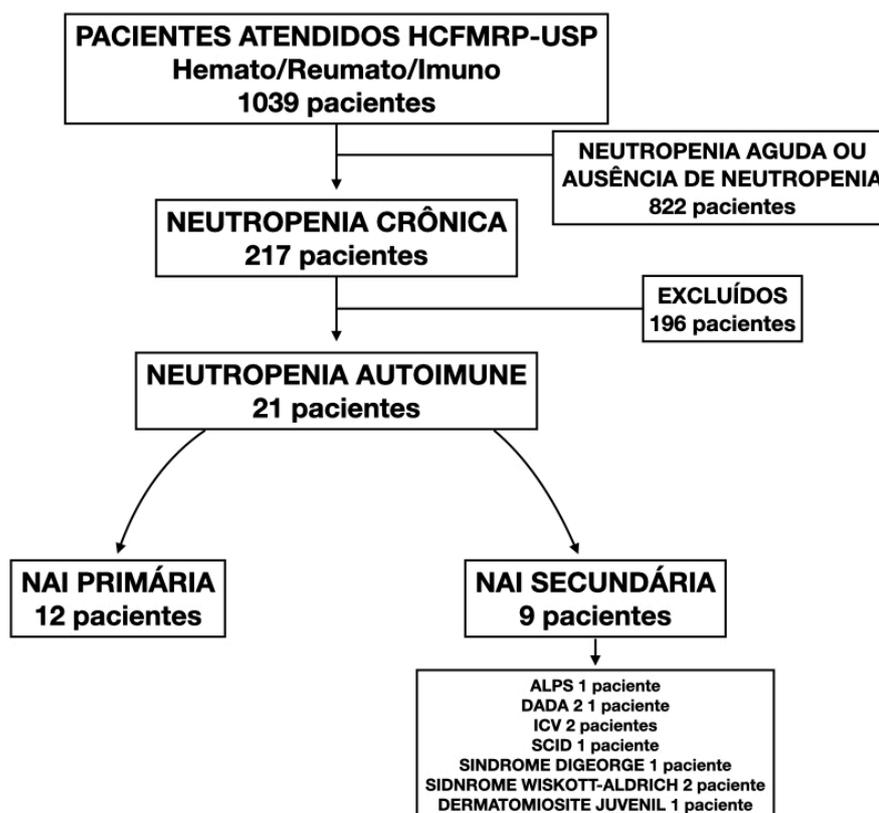


Figura 2 – Avaliação das causas de neutropenia crônica em pacientes neutropênicos menores de 18 anos em acompanhamento no HCFMRP-USP

ALPS: síndrome linfoproliferativa autoimune; DADA 2: deficiência de adenosina deaminase 2; ICV: imunodeficiência comum variável; SCID: imunodeficiência combinada grave; HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

As características clínicas dos pacientes, classificados como portadores de neutropenias crônicas autoimunes, estão descritas na tabela 3. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, a idade média de início dos sintomas foi de 38,6 meses com tempo médio para a conclusão do diagnóstico de 17 meses.

Apresentaram outras citopenias associadas à neutropenia no hemograma, 57% dos pacientes, porém quase metade dos pacientes apresentavam neutropenia isolada. Considerando os ambulatórios para os quais esses pacientes foram encaminhados, o ambulatório de hematologia recebeu o maior número de pacientes, 10 (47,6%), seguido pelos ambulatórios de imunologia, 9 pacientes (42,9%) e reumatologia, 2 pacientes (9,5%).

Doze pacientes (57,1%) realizaram mielograma, todos sem alterações significativas. Nenhuma biópsia de medula óssea foi realizada.

Durante o período de acompanhamento os pacientes tiveram em média 4,2 infecções, sendo as mais frequentes sinusite e pneumonia. Dez pacientes apresentaram infecções graves na evolução, 6 pacientes necessitaram de internações em unidade de terapia intensiva (UTI) e 9 de internações em enfermaria. Destes 10 pacientes, 4 apresentaram neutropenia febril. Quando analisado o número de infecções/ano, a média total foi de 0,7 (0-4), sendo de 1,2 antes do diagnóstico e de 0,2 infecções/ano após o diagnóstico.

Tabela 3 – Características clínicas e evolutivas de 21 pacientes com neutropenias crônicas autoimunes menores de 18 anos em acompanhamento no HCFMRP-USP no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019

<b>Características clínicas</b>	
Sexo masculino n (%)	13 (62)
Branco n (%)	16 (76,1)
História familiar citopenia n (%)	4 (19)
Idade inicio sintomas meses média (mínimo–máximo)	38,6 (1-140)
Tempo diagnóstico meses média (mínimo–máximo)	17,1 (1-66)
Neutropenia grave n (%)	10 (47,6)
Hepatomegalia associada n (%)	4 (19)
Esplenomegalia associada n (%)	3 (14,2)
Outras citopenias associadas n (%)	12 (57,1)
<b>Infecções associadas n (mínima–máxima)</b>	
Total infecções média	4,2 (0-12)
Infecções antes diagnostico média/ano	1,2 (0-4)
Infecções após diagnostico média/ano	0,2 (0-1,4)
<b>Tratamentos realizados n (%)</b>	
G-CSF	5 (23,8)
Corticoide sistêmico	5 (23,8)
Imunoglobulina	5 (23,8)
Micofenolato Mofetil	1 (4,7)
Metotrexato	2 (9,5)
Rituximabe	1 (4,7)
TMO	2 (9,5)
<b>Evolução</b>	
Tempo seguimento meses média (mínimo–máximo)	32,8 (2-120)
Resolução neutropenia n (%)	8 (38)
Tempo médio de resolução da neutropenia em meses (mínimo–máximo)	19,6 (3-60)

n: número de casos; G-CSF, fator estimulador da colônia de granulócitos; TMO: Transplante de medula óssea; HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

Quando os dados clínicos de pacientes com neutropenias autoimunes primárias foram comparados aos de pacientes com causas secundárias, observou-se que o tempo de seguimento ( $p < 0,01$ ), bem como o número de infecções diagnosticadas ( $p = 0,03$ ), foi maior no grupo das secundárias (tabela 4). Não houve diferenças significativas em relação à idade do início dos sintomas, tempo para o diagnóstico definitivo e níveis de valores absolutos de neutrófilos, nos hemogramas seriados, entre os dois grupos. Oito pacientes apresentaram resolução da neutropenia, com tempo médio de 11,5 meses (3-20) nos com diagnóstico de NAI primária e de 27,7 meses (7-60) nos com NAI secundária.

Na comparação entre as neutropenias autoimunes resolvidas e não resolvidas (tabela 5) e entre as graves e não graves (tabela 6), não houve diferenças estatísticas entre as variáveis clínicas analisadas. A média de contagem de neutrófilo no último hemograma do grupo de neutropenias resolvidas foi de 3512,5 (1800-6700) e das não resolvidas 1500 (300-6100).

Oito pacientes (38%) tiveram recuperação dos níveis de neutrófilos no período do estudo, quatro pacientes com NAI primária e quatro com NAI secundária. Dos pacientes com NAI primária, 3 tiveram resolução espontânea e um com uso de corticoide. Dos pacientes com NAI secundária, um respondeu ao uso de corticoide, mas necessitou de outros tratamentos para controle da doença e 3 necessitaram da realização de outros tratamentos.

Tabela 4 – Comparação entre as neutropenias autoimunes primárias e secundárias em pacientes menores de 18 anos em acompanhamento no HCFMRP-USP no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019

Variáveis	Neutropenia autoimune Média (mínima-máxima)		P
	Primária (12)	Secundária (9)	
<b>Idade início dos sintomas (meses)</b>	30,42 (1-167)	49,56 (2-129)	0,25
<b>Tempo para o diagnóstico (meses)</b>	9,25 (2-38)	27,78 (1-66)	0,11
<b>Tempo seguimento (meses)</b>	16,33 (2-41)	54,89 (22-120)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Idade no último atendimento (meses)</b>	51 (12 – 183)	109,78 (36-230)	0,02
<b>Contagem de neutrófilos (/mm<sup>3</sup>) nos hemogramas seriados</b>			
<b>1º hemograma</b>	666,67 (200-1400)	722,22 (200-1200)	0,67
<b>2º hemograma</b>	700 (400-1300)	644,44 (300-1200)	0,44
<b>3º hemograma</b>	841,67 (200-1500)	666,67 (300-1300)	0,25
<b>Último hemograma realizado</b>	2183,33 (600-6700)	2377,78 (300-6100)	0,67
<b>Infecções</b>			
<b>Total</b>	2,25 (0-12)	7 (0-11)	<b>0,03</b>
<b>Infecções/Ano Antes diagnóstico</b>	0,9 (0-4)	1,82 (0-3)	0,07
<b>Depois diagnóstico</b>	0,07 (0-0,5)	0,53 (0-1,4)	<b>0,02</b>

HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Utilizado teste não paramétrico de Wilcoxon.

Tabela 5 – Comparação entre as neutropenias autoimunes resolvidas e não resolvidas em pacientes menores de 18 anos em acompanhamento no HCFMRP-USP no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019

Variáveis	Neutropenia Média (mínima-máxima)		P
	Resolvida (8)	Não resolvida (13)	
<b>Idade início dos sintomas (meses)</b>	22 (1-140)	48,85 (1-167)	0,21
<b>Tempo para o diagnóstico (meses)</b>	14,25 (1-66)	19 (2-59)	0,43
<b>Tempo seguimento (meses)</b>	23,5 (2-41)	38,62 (7-120)	0,46
<b>Idade no último atendimento (meses)</b>	56 (12-182)	88,62 (13-230)	0,39
<b>Infecções</b>			
<b>Total</b>	4,13 (1-10)	4,38 (0-12)	0,97
<b>Infecções/Ano</b>			
<b>Antes diagnóstico</b>	1,54 (0,5-3)	1,15 (0-4)	0,47
<b>Depois diagnóstico</b>	0,47 (0-1,4)	0,14 (0-0,5)	0,26

HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Utilizado teste não paramétrico de Wilcoxon.

Tabela 6 – Comparação entre as neutropenias autoimunes graves e não graves em pacientes menores de 18 anos em acompanhamento no HCFMRP-USP no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019

Variáveis	Neutropenia grave Média (mínima-máxima)		P
	Sim (10)	Não (11)	
<b>Idade início dos sintomas (meses)</b>	33,3 (1-129)	43,45 (1-167)	1
<b>Tempo para o diagnóstico (meses)</b>	20,3 (2-66)	14,36 (1-47)	0,86
<b>Tempo seguimento (meses)</b>	40,8 (2-120)	25,64 (2-52)	0,53
<b>Idade no último atendimento (meses)</b>	77,1 (12-230)	75,36 (12-183)	1
<b>Infecções</b>			
<b>Total</b>	4,3 (0-11)	4,27 (0-12)	0,65
<b>Infecções/Ano Antes diagnóstico</b>	1,16 (0-3)	1,42 (0-4)	0,97
<b>Depois diagnóstico</b>	0,28 (0-0,6)	0,25 (0-1,4)	0,2

HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Utilizado teste não paramétrico de Wilcoxon.

Nove pacientes completaram critérios diagnósticos para doenças autoimunes ou imunodeficiências no período: ALPS (Síndrome linfoproliferativa autoimune), DADA2 (deficiência de adenosina deaminase 2), ICV (imunodeficiência comum variável), SCID (imunodeficiência combinada grave), Síndrome DiGeorge, Síndrome Wiskott-Aldrich e dermatomiosite juvenil). Entre esses casos chamam atenção um caso de ALPS (paciente 1) e DADA 2 (paciente 2) cujo acometimento inicial foram as alterações hematológicas. Nos 2 pacientes com diagnóstico de ICV (pacientes 3 e 4), a idade de início dos sintomas foi mais tardia, 9 anos 2 meses e 10 anos 9 meses, respectivamente, as neutropenias foram graves e as infecções recorrentes foram a principal sintomatologia (tabela 7).

Foi realizado estudo genético em 3 pacientes, uma paciente com diagnóstico de DADA2 (paciente 2) apresentou uma mutação em heterozigose composta no ADA2 gene (NM\_001282225) - exon 3 c.396\_397delp. (His133LeufsTer44) and exon

4 c563T>C p. (Leu188Pro), uma paciente com diagnóstico de SCID (paciente 5) apresentou mutação na JAK3 e um paciente com diagnóstico de Síndrome DiGeorge (paciente 6) apresentou MLPA (Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação) com deleção 22q11.2.

Tabela 7 – Características clínicas e evolutivas de 9 pacientes com neutropenias crônicas autoimunes secundárias em acompanhamento no HCFMRP-USP no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019.

Continua								
Paciente	Sexo	Idade início	Idade diag.	Diag. final	Neut. mm <sup>3</sup> *	Outros Sintomas	Exames**	Tratamento Evolução
1	M	4a 8m	9a 5m	ALPS	200	Adenomegalia Infecções recorrentes EBV Trombocitopenia	<b>Imunofeno****</b> CD4 420 (<p10) CD8 216 (p10-50) CD19 384 (p10-50) NK 36 (<p10) DNTT 4,01%***  <b>IG</b> IgG 1680 (>p97) IgA 284 (>p97) IgM 96,5 (p25-50)  <b>Vit. B12</b> 2171pg/ml	Rituximabe Imunoglobulina Corticoide G-CSF  Assintomático
2	F	5a 10m	6a10m	DADA2	300	Esplenomegalia Trombocitopenia Linfopenias	<b>Imunofeno</b> CD4 55 (<p10) CD8 123 (<p10) CD19 255 (<p10) NK 81 (<p10) DNTT 3,26%  <b>IG</b> IgG 481 (<p3) IgA 40,5 (<p3) IgM 20,3 (<p3)  <b>Atividade ADA2</b> 0,7 mU/g	Imunoglobulina Corticoide Micofenolato M.  Assintomático
3	M	9a 2m	11a 5m	ICV	200	Infecções recorrentes	<b>Imunofeno</b> CD4 324 (<p10) CD8 204 (<p10) CD19 36 (<p10) NK 429 (p50-90)  <b>IG</b> IgG 691 (p3-10) IgA 58,4 (<p3) IgM 36,9 (<p3)	G-CSF Imunoglobulina  Assintomático

Tabela 7 – Características clínicas e evolutivas de 9 pacientes com neutropenias crônicas autoimunes secundárias em acompanhamento no HCFMRP-USP no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019.

Continuação

Paciente	Sexo	Idade início	Idade diag.	Diag. final	Neut. mm <sup>3</sup> *	Outros Sintomas	Exames**	Tratamento Evolução
4	F	10a 9m	13a	ICV	300	Infecções recorrentes	<b>Imunofeno</b> CD4 720 (p10-50) CD8 560 (p10-50) CD19 176 (<p10) NK 32 (<p10)  <b>IG</b> IgG 698 (p3-10) IgA 20,7 (<p3) IgM 69,7 (p10-25)	G-CSF Corticoide  Assintomático
5	F	7m	9m	SCID	300	Infecção grave (PNM) Hepatomegalia Tuberculose disseminada	<b>Imunofeno</b> CD4 0 (<p10) CD8 0 (<p10) CD19 644 (<p10) NK 161 (<p10)  <b>IG</b> IgG 1160 (>p97) IgA 6,6 (<p3) IgM 29,1 (<p3)  <b>Mutação JAK3</b>	Imunoglobulina TMO  Cura
6	M	2a 6m	6a 5m	Síndrome DiGeorge	800	Hipoparatiroidismo primário Infecção grave (PNM)	<b>Imunofeno</b> CD4 945 (<p10) CD8 483 (<p10) CD19 420 (<p10) NK 456 (p50-90)  <b>IG</b> IgG 894 (p75-97) IgA 69,4 (p50-75) IgM 216 (>p97)  <b>PTH</b> < 3 pg/ml <b>MLPA</b> deleção 22q11.2	Assintomático

Tabela 7 – Características clínicas e evolutivas de 9 pacientes com neutropenias crônicas autoimunes secundárias em acompanhamento no HCFMRP-USP no período de 01 de maio de 2018 a 30 de abril de 2019.

Conclusão

Paciente	Sexo	Idade início	Idade diag.	Diag. final	Neut. mm <sup>3</sup> *	Outros Sintomas	Exames**	Tratamento Evolução
7	M	3m	12m	Síndrome Wiskott-Aldrich	600	Infecção grave Hepatomegalia Esplenomegalia Adenomegalia Infecção CMV	<b>Imunofeno</b> CD4 1131 (<p10) CD8 290 (<p10) CD19 986 (p10-50) NK 174 (p10-50)  <b>IG</b> IgG 1590 (>p97) IgA 97,5 (>p97) IgM 37,4 (<p25-50)  <b>Plaqueta 6.000</b>  <b>Ausência de expressão proteína WASP</b>	TMO  Cura
8	M	2m	2m	Síndrome Wiskott-Aldrich	500	Infecção grave Infecção CMV	<b>Imunofeno</b> CD4 1050 (<p10) CD8 1080 (p50-90) CD19 270 (<p10) NK 270 (p10-50)  <b>IG</b> IgG 1290 (>p97) IgA 149 (>p97) IgM 354 (>p97)  <b>Plaqueta 12.000</b>  <b>Ausência de expressão proteína WASP</b>	Imunoglobulina  Assintomático Aguardando TMO
9	F	8a 3m	12a 3m	DMJ	900	Adenomegalia Artrite Fraqueza proximal	<b>IG</b> IgG 1510 (p75-97) IgA 212 (p-75-97) IgM 110 (p50-75)	Corticoide Metotrexato  Assintomático

\*Menor contagem de neutrófilos durante o seguimento \*\* Exames representativos durante a investigação \*\*\*DNTT: double negative T cells – linfócitos T total (CD3+TCR alpha/beta+ CD4 - CD8) \*\*\*\*Imunofenotipagem em cel/μ. Percentis de normalidade baseados em Moraes-Pinto MI et al, 2005. #IG – Dosagem de imunoglobulina (mg/dl). HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo; ALPS: síndrome linfoproliferativa autoimune; DADA 2: deficiência de adenosina deaminase 2; ICV: imunodeficiência comum variável; SCID: imunodeficiência combinada grave; DMJ: Dermatomiosite juvenil; EBV: Vírus Epstein-Barr; CMV: Citomegalovírus; IgE: imunoglobulina E; IgA: imunoglobulina A; IgM: imunoglobulina M; G-CSF, fator estimulador da colônia de granulócitos; PNM: pneumonia; TMO: transplante de medula óssea; MLPA: (Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação); Atividade ADA 2: (ref 26.6-285mU/g); Vit. B12: vitamina b12 (ref: 211-911pg/ml).

## 8. Discussão

A neutropenia de origem autoimune, anteriormente classificada como idiopática, é uma causa rara de neutropenia, na qual autoanticorpos específicos contra granulócitos são direcionados contra antígenos de membrana da superfície celular de neutrófilos causando sua destruição periférica (Capsoni *et al.*, 2005). Os testes de anticorpos antineutrófilo são de difícil realização e têm pouco valor diagnóstico na prática clínica (Newburger, 2016). Portanto, em crianças, NAI crônica e neutropenia idiopática, são termos inseparáveis pela dificuldade diagnóstica (Lalezari *et al.*, 1986; Lyall *et al.*, 1992; Bux *et al.*, 1998; Farruggia e Dufour, 2015).

No presente estudo, a prevalência de neutropenia crônica foi de 20%, sendo 2% de NAI, entre os 1039 pacientes atendidos nos ambulatórios de reumatologia, hematologia e imunologia do HCFMRP. Como os termos neutropenia crônica autoimune e neutropenia idiopática não são bem padronizados, principalmente em estudos mais antigos, a prevalência comparativa entre os estudos fica prejudicada. Karapinar *et al.* avaliaram 1638 pacientes atendidos em ambulatório de hematologia em hospital de referência na Turquia, e trinta e um (1,8%) pacientes eram neutropênicos crônicos sendo 0,9 % com neutropenia idiopática (Karapinar *et al.*, 2016). Andersen *et al.* realizaram um estudo de prevalência em Copenhague na Dinamarca e encontraram 1% de neutropenia em 370.000 indivíduos do banco de dados do serviço nacional de saúde. A prevalência de neutropenia crônica, nesse estudo, foi 0,12%, entre esses, somente 2 casos de neutropenia idiopática crônica (Andersen *et al.*, 2016).

O sexo masculino foi mais prevalente (62%) entre os pacientes diagnosticados com NAI crônica em nosso estudo. Dado divergente da maioria dos estudos que, não mostram diferença na prevalência entre os sexos. Como dito anteriormente, a divergência nas metodologias utilizadas e na classificação das neutropenias pode justificar a diferença de resultados entre os estudos (Bux *et al.*, 1998; Wang *et al.*, 2009).

A idade média do início dos sintomas foi 38,6 meses e o tempo médio para o diagnóstico foi de 17,1 meses, média de idade ao diagnóstico foi 4,6 anos, sendo que houve casos em que foram necessários até 5 anos para o diagnóstico. Outros estudos encontraram média de idade, ao diagnóstico da NAI, mais precoce, entre 7 a 9 meses (Bux *et al.*, 1998; Lalezari *et al.*, 1986; Wang *et al.*, 2009). Yilmaz e

Ritchey, ao analisarem retrospectivamente pacientes com neutropenia crônica, encontraram uma média de idade ao diagnóstico de 15 meses (3 meses a 17 anos), com média de duração de 15 meses (5-36 meses) do quadro, quando a resolução ocorreu. Porém esse estudo só avaliou casos de neutropenia grave (Yilmaz e Ritchey, 2007). Isso nos aponta para a necessidade de estudos direcionados a esse grupo de pacientes, visando detecção de marcadores clínicos para diagnóstico precoce, assim como testes laboratoriais mais acessíveis para avaliação de anticorpos antineutrófilos.

A maioria dos nossos pacientes apresentava apenas alterações hematológicas entre os sintomas clínicos, 57,1% com citopenias associadas. Dessa forma, é justificado o atendimento inicial da maioria dos pacientes pelo ambulatório de hematologia pediátrica. Mas alertamos que 52% dos pacientes foram recebidos pelo imunologista ou reumatologista pediátrico, mostrando a necessidade de reconhecimento e atualização sobre o manejo desse grupo de doenças por esses profissionais.

Sintomas associados às alterações hematológicas no nosso estudo foram principalmente, hepatomegalia (19%) e esplenomegalia (14,2%). Outros sintomas também presentes foram adenomegalia, febre de origem obscura e livedo reticular cutâneo. Geralmente, esses outros sintomas se associam às causas de neutropenias autoimunes secundárias e ajudam no diagnóstico diferencial entre outros possíveis grupos de doenças que podem se apresentar com neutropenia, como as neoplasias e infecções (Farruggia e Dufour, 2015).

Quando classificamos os pacientes com neutropenia crônica autoimune em causas primárias e secundárias, 57% foram primárias. Farruggia et. al., mostraram uma prevalência de NAI primária em 91% e NAI secundária em 9% dos pacientes em análise de banco de dados do registro italiano de neutropenia (Farruggia et al., 2017). A maior frequência de NAI secundária em nosso estudo, pode estar relacionada ao fato de estarmos em hospital terciário, e que muitas neutropenias primárias, leves e transitórias, são acompanhadas em hospitais de menor complexidade.

Tinham história familiar positiva para citopenias 19% dos pacientes. A maioria desses casos estavam relacionados aos erros inatos da imunidade com característica monogênica, 50% dos casos tiveram diagnóstico de NAI crônica secundária. Conseguimos realizar diagnóstico, através de avaliação genética, em 3

pacientes com neutropenia crônica secundária, sendo esses: DADA2 com mutação em heterozigose composta no gene *ADA2*, SCID com mutação no gene *JAK3* e DiGeorge que apresentou MLPA (Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação) com deleção 22q11.2. Porém, nem sempre é possível o diagnóstico genético das neutropenias crônicas, principalmente em redes públicas de saúde. Deve-se suspeitar de doença monogênica em casos de início precoce, com história familiar positiva, estigmas associados e outros sintomas clínicos crônicos ou recorrentes, como infecções graves por agentes atípicos, vasculites e livedos reticulares (Meyts e Aksentijevich, 2018; Furutani *et al.*, 2019).

As infecções estão entre as maiores preocupações em pacientes com neutropenias. No nosso estudo houve, em média, 4,2 infecções por paciente, sendo que um dos pacientes apresentou 12 infecções no período de avaliação. Após o diagnóstico, a média de infecções caiu de 1,2 por ano para 0,2 por ano, reforçando a importância da identificação precoce das causas de neutropenia e a instituição do tratamento específico o mais rápido possível. Kirk *et al.*, identificaram a ocorrência de infecções em 77% dos pacientes com NAI, sendo as mais ocorrentes otite média aguda, infecções cutâneas e pneumonia (Kirk *et al.*, 2020). Farruggia *et al.*, encontraram maior frequência de infecções nos pacientes com NAI de causa secundária (40%) quando comparados com os pacientes de NAI primária (11.8%) (Farruggia *et al.*, 2017). Também encontramos uma frequência de infecção significativamente maior no grupo de pacientes com NAI de causa secundária.

Em relação à evolução dos pacientes, 38% apresentaram resolução da neutropenia. O tempo médio para recuperação dos níveis de neutrófilos foi de 19,6 meses (3 a 60 meses). O tempo de seguimento dos pacientes foi superior no grupo NAI secundária quando comparado à primária, refletindo o menor tempo para resolução dos casos de neutropenia autoimune primária. O período para resolução da neutropenia foi semelhante ao encontrado na literatura. Kirk *et al.*, observaram um tempo médio até a resolução da neutropenia de 18 meses (2 a 85 meses) (Kirk *et al.*, 2020). Dale e Bolyard observaram remissão dos casos de neutropenia, mais frequentemente, entre os 3 a 5 anos de idade com tempo médio de duração de 17 meses (Dale e Bolyard, 2017).

Entre as neutropenias secundárias, imunodeficiências primárias estão entre os principais diagnósticos. Isso alerta para necessidade de se pensar nesse grupo de doenças diante de um paciente com neutropenia crônica, principalmente as

classificadas como graves, de difícil remissão e associadas a outros sintomas. A triagem da resposta imune humoral e celular deve ser realizada nesses pacientes. Geralmente, é esse grupo de pacientes que também necessita de medicamentos imunomoduladores e imunossupressores para controle das citopenias, outro motivo da importância do diagnóstico precoce desses casos. No nosso grupo de pacientes, corticoides e pulso ou reposição de imunoglobulina humana foram as medicações mais prescritas. Guffroy et al. avaliaram 473 pacientes com ICV e encontraram neutropenia crônica em 11 (2,3%) desses pacientes (Guffroy *et al.*, 2017).

No nosso estudo, não conseguimos identificar sinais e sintomas que precocemente diferenciariam os casos de NAI primária e secundária, e que poderiam auxiliar no diagnóstico. Apenas o número de infecções foi significativamente maior no grupo das secundárias, apesar de não ser um marcador, serve como um alerta para o diagnóstico de imunodeficiências primárias. Farruggia et al. ao compararem os casos de NAI primária e secundária, identificaram a monocitose como mais associada à NAI primária e o sexo feminino e a ocorrência de infecções graves à NAI secundária (Farruggia *et al.*, 2017). Yilmaz e Ritchey, quando compararam os casos de neutropenia idiopática grave, que fizeram ou não uso de G-CSF, encontraram associação de infecções severas e história de hospitalizações no grupo que fez uso de G-CSF (Yilmaz e Ritchey, 2007).

Também não foi possível identificar fatores que poderiam se relacionar com o bom prognóstico em relação à resolução da neutropenia e nem a gravidade das neutropenias.

Nosso estudo apresentou limitações, quanto ao número de pacientes avaliados, visto a neutropenia crônica autoimune ser uma manifestação rara, e por ser um estudo retrospectivo. Outro grande desafio foi a caracterização clínica dos pacientes com neutropenia autoimune sem a realização de anticorpos antineutrófilos. Como essa dificuldade é da literatura em geral, realizamos o diagnóstico baseados em critérios clínicos, exclusão de outras causas e resposta ao tratamento (Newburger, 2016).

Apesar das limitações, nosso estudo aborda um assunto muito relevante. Apesar da baixa incidência dos casos de neutropenia autoimune, geralmente eles são preocupantes do ponto de vista clínico, com relação ao diagnóstico, evolução e conduta. A preocupação com o tema, não só neutropenia, mas também com as outras alterações hematológicas associadas às doenças reumáticas e imunológicas,

e principalmente devido à dificuldade de condução desses casos, levou à criação de um ambulatório conjunto das especialidades (onco/hematologia, reumatologia e imunologia) com o objetivo de otimizar o diagnóstico e melhorar o tratamento e sobrevida desses pacientes. Esse estudo auxiliou na identificação do perfil dos pacientes com neutropenia, uma citopenia ainda pouco estudada na literatura, e segundo nosso conhecimento, com nenhum estudo no Brasil.

## 9. Conclusões

- No presente estudo, a prevalência de neutropenia crônica foi de 20%.
  - 2% dos casos classificados como neutropenia autoimune.
  - 57% dos casos foram de causas primárias.
- Em relação ao perfil clínico:
  - Os pacientes eram principalmente do sexo masculino (62%)
  - A média de início dos sintomas foi de 38,6 meses.
  - A maioria apresentava apenas alterações hematológicas entre os sintomas clínicos, com outras citopenias associadas em 57% dos casos e 47,6% neutropenia grave.
  - Os principais sintomas associados foram hepatomegalia (19%) e esplenomegalia (14,2%).
  - 19% tiveram história familiar positiva para citopenias.
  - A média de infecção por paciente foi de 4,2. Após o diagnóstico houve diminuição da média de infecções de 1,2 por ano para 0,2 por ano.
  - Dez pacientes apresentaram infecções graves na evolução, 6 necessitaram de internações em unidade de terapia intensiva.
  - O atendimento ambulatorial foi realizado pelas equipes de hematologia (47,6%), seguido pelos de imunologia (42,9%) e reumatologia (9,5%).
- Em relação à evolução:
  - O tempo médio para o diagnóstico foi de 17,1 meses.
  - 38% dos pacientes apresentaram resolução da neutropenia com tempo médio para recuperação dos níveis de neutrófilos de 19,6 meses.
- Entre os pacientes NAI primárias e secundárias:
  - Tempo de seguimento ( $p < 0,01$ ) e o número de infecções diagnosticadas ( $p = 0,03$ ), foi maior na NAI secundária.

- Entre os pacientes NAI resolvidas e não resolvidas e graves e não graves não houve diferença significativa

- Nove pacientes (42,8%) apresentaram causas secundárias para a NAI:

- 1 paciente com cada diagnóstico: Síndrome linfoproliferativa autoimune, deficiência de adenosina deaminase 2, Síndrome DiGeorge, imunodeficiência combinada grave e dermatomiosite juvenil.
- 2 pacientes com cada diagnóstico: imunodeficiência comum variável e Síndrome Wiskott-Aldrich.

## 10. Referências bibliográficas

AKHTARI, M.; CURTIS, B.; WALLER, E. K. Autoimmune neutropenia in adults. **Autoimmun Rev**, v. 9, n. 1, p. 62-6, Sep 2009. ISSN 1873-0183 (Electronic)

1568-9972 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19293004> >.

ANDERSEN, C. L. et al. Prevalence and clinical significance of neutropenia discovered in routine complete blood cell counts: a longitudinal study. **J Intern Med**, v. 279, n. 6, p. 566-75, Jun 2016. ISSN 1365-2796 (Electronic)

0954-6820 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26791682> >.

AUTREL-MOIGNET, A.; LAMY, T. Autoimmune neutropenia. **Presse Med**, v. 43, n. 4 Pt 2, p. e105-18, Apr 2014. ISSN 2213-0276 (Electronic)

0755-4982 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680423> >.

BERLINER, N.; HORWITZ, M.; LOUGHRAN, T. P., JR. Congenital and acquired neutropenia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 63-79, 2004. ISSN 1520-4391 (Print)

1520-4383 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15561677> >.

BOXER, L.; DALE, D. C. Neutropenia: causes and consequences. **Semin Hematol**, v. 39, n. 2, p. 75-81, Apr 2002. ISSN 0037-1963 (Print)

0037-1963 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11957188> >.

BOXER, L. A. How to approach neutropenia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 2012, p. 174-82, 2012. ISSN 1520-4383 (Electronic)

1520-4383 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233578> >.

BUX, J. et al. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. **Blood**, v. 91, n. 1, p. 181-6, Jan 01 1998. ISSN 0006-4971 (Print)

0006-4971 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9414283> >.

BUX, J.; CHAPMAN, J. Report on the second international granulocyte serology workshop. **Transfusion**, v. 37, n. 9, p. 977-83, Sep 1997. ISSN 0041-1132 (Print)

0041-1132 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308648> >.

CAPSONI, F.; SARZI-PUTTINI, P.; ZANELLA, A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. **Arthritis Res Ther**, v. 7, n. 5, p. 208-14, 2005. ISSN 1478-6362 (Electronic)

1478-6354 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16207350> >.

CARDOSO, S. P. et al. Determination of human neutrophil antigen-1, -3, -4 and -5 allele frequencies in English Caucasoid blood donors using a multiplex fluorescent DNA-based assay. **Vox Sang**, v. 105, n. 1, p. 65-72, Jul 2013. ISSN 1423-0410 (Electronic)

0042-9007 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23398146> >.

CELKAN, T.; KOC, B. S. Approach to the patient with neutropenia in childhood. **Turk Pediatri Ars**, v. 50, n. 3, p. 136-44, Sep 2015. ISSN 1306-0015 (Print). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26568688> >.

DALE, D. C.; BOLYARD, A. A. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. **Curr Opin Hematol**, v. 24, n. 1, p. 46-53, Jan 2017. ISSN 1065-6251 (Print) 1065-6251.

FARRUGGIA, P.; DUFOUR, C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. **Ther Adv Hematol**, v. 6, n. 1, p. 15-24, Feb 2015. ISSN 2040-6207 (Print) 2040-6207.

FARRUGGIA, P. et al. Idiopathic neutropenia of infancy: Data from the Italian Neutropenia Registry. **Am J Hematol**, v. 94, n. 2, p. 216-222, Feb 2019. ISSN 0361-8609.

FARRUGGIA, P. et al. Autoimmune neutropenia of childhood secondary to other autoimmune disorders: Data from the Italian neutropenia registry. **Am J Hematol**, v. 92, n. 9, p. E546-e549, Sep 2017. ISSN 0361-8609.

FIOREDDA, F. et al. Late-onset and long-lasting autoimmune neutropenia: an analysis from the Italian Neutropenia Registry. **Blood Adv**, v. 4, n. 22, p. 5644-5649, Nov 2020. ISSN 2473-9529.

FURUTANI, E.; NEWBURGER, P. E.; SHIMAMURA, A. Neutropenia in the age of genetic testing: Advances and challenges. **Am J Hematol**, v. 94, n. 3, p. 384-393, Mar 2019. ISSN 0361-8609 (Print) 0361-8609.

GUFFROY, A. et al. Neutropenia in Patients with Common Variable Immunodeficiency: a Rare Event Associated with Severe Outcome. **J Clin Immunol**, v. 37, n. 7, p. 715-726, Oct 2017. ISSN 0271-9142.

KARAPINAR, T. H. et al. Chronic Neutropenia in Childhood: Experience From a Single Center. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 38, n. 1, p. e35-8, Jan 2016. ISSN 1077-4114.

KIRK, S. E. et al. The cost of a "benign" condition: Healthcare utilization and infectious outcomes in young children with primary autoimmune neutropenia. **Pediatr Blood Cancer**, v. 67, n. 4, p. e28146, Apr 2020. ISSN 1545-5009.

LALEZARI, P.; KHORSHIDI, M.; PETROSOVA, M. Autoimmune neutropenia of infancy. **J Pediatr**, v. 109, n. 5, p. 764-9, Nov 1986. ISSN 0022-3476 (Print)  
0022-3476 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3534197> >.

LUCAS, G. et al. External quality assessment of human neutrophil antigen (HNA)-specific antibody detection and HNA genotyping from 2000 to 2012. **Vox Sang**, v. 105, n. 3, p. 259-69, Oct 2013. ISSN 1423-0410 (Electronic)  
0042-9007 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23663230> >.

LYALL, E. G.; LUCAS, G. F.; EDEN, O. B. Autoimmune neutropenia of infancy. **J Clin Pathol**, v. 45, n. 5, p. 431-4, May 1992. ISSN 0021-9746 (Print)  
0021-9746 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1597523> >.

METCALFE, P. et al. An International reference reagent for the detection of anti-human neutrophil antigen-1a. **Vox Sang**, v. 104, n. 2, p. 153-8, Feb 2013. ISSN 1423-0410 (Electronic)  
0042-9007 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22998424> >.

MEYTS, I.; AKSENTIJEVICH, I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. **J Clin Immunol**, v. 38, n. 5, p. 569-578, Jul 2018. ISSN 0271-9142 (Print)  
0271-9142.

NEWBURGER, P. E. Autoimmune and other acquired neutropenias. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 2016, n. 1, p. 38-42, Dec 2 2016. ISSN 1520-4391 (Print)  
1520-4383.

NIGG, J. T. Attention deficits and hyperactivity-impulsivity: what have we learned, what next? **Dev Psychopathol**, v. 25, n. 4 Pt 2, p. 1489-503, Nov 2013. ISSN 0954-5794 (Print)  
0954-5794.

SHASTRI, K. A.; LOGUE, G. L. Autoimmune neutropenia. **Blood**, v. 81, n. 8, p. 1984-95, Apr 15 1993. ISSN 0006-4971 (Print)  
0006-4971 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8471760> >.

TEACHEY, D. T.; LAMBERT, M. P. Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. **Pediatr Clin North Am**, v. 60, n. 6, p. 1489-511, Dec 2013. ISSN 1557-8240 (Electronic)

0031-3955 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237984> >.

WALKOVICH, K.; BOXER, L. A. How to approach neutropenia in childhood. **Pediatr Rev**, v. 34, n. 4, p. 173-84, Apr 2013. ISSN 1526-3347 (Electronic)

0191-9601 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547064> >.

WANG, L. Y. et al. Primary autoimmune neutropenia in children in Taiwan. **Transfusion**, v. 49, n. 5, p. 1003-6, May 2009. ISSN 0041-1132.

WELTE, K.; ZEIDLER, C. Severe congenital neutropenia. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 23, n. 2, p. 307-20, Apr 2009. ISSN 1558-1977 (Electronic)

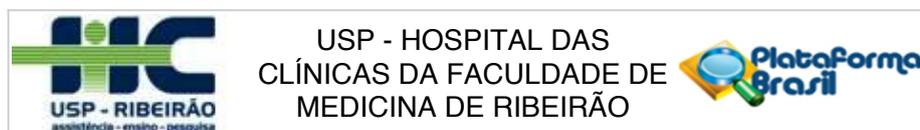
0889-8588 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19327585> >.

YILMAZ, D.; RITCHEY, A. K. Severe neutropenia in children: a single institutional experience. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 29, n. 8, p. 513-8, Aug 2007. ISSN 1077-4114 (Print)  
1077-4114.

## **11. Anexos**

- 11.1 Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
- 11.2 Dados categorizados no banco de dados do programa REDCap (plataforma web segura destinada a construção e gestão de pesquisas on-line e banco de dados), incluindo características clínicas, laboratoriais e esquema terapêutico utilizado

## 11.1 Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Prevalência e perfil evolutivo de neutropenias idiopáticas/autoimunes em crianças e adolescentes neutropênicos em acompanhamento em um serviço terciário.

**Pesquisador:** Luciana Martins de Carvalho

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 90585218.2.0000.5440

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.689.688

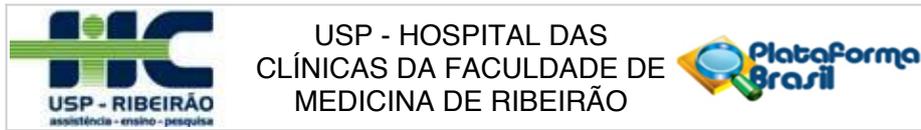
#### Apresentação do Projeto:

A neutropenia, definida como uma contagem sérica de neutrófilos inferior a 1.500/mm<sup>3</sup>, não é um achado incomum em crianças e adultos. Uma das possíveis etiologias, a neutropenia autoimune (AIN), é rara e causada por anticorpos dirigidos contra antígenos específicos de neutrófilos e muitas vezes de difícil caracterização e diagnóstico. A AIN é subdividida em primária, quando anticorpos reconhecem os antígenos nas membranas dos neutrófilos causando sua destruição periférica e, secundária, quando associadas a outras doenças autoimunes sistêmicas. Porém, muitos casos de neutropenia ficam sem diagnóstico definido, sendo denominadas idiopáticas, provavelmente muitas delas, de origem autoimune. Dessa forma, a exata prevalência de neutropenia autoimune primária e a sua evolução ainda é pouco estudada, principalmente em nosso meio. O estudo do perfil evolutivo de crianças que iniciaram acompanhamento nesse hospital por neutropenia poderá ajudar a esclarecer dúvidas em relação a real prevalência, perfil evolutivo e prognóstico das de causa autoimune e gerar conhecimento para melhor acompanhamento e tratamento desses pacientes

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalência, características e perfil evolutivo de pacientes com diagnóstico de neutropenia idiopática/ autoimune com até 18 anos incompletos, atendidos nos ambulatórios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 2.689.688

forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1096932.pdf	29/05/2018 16:57:47		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativadeausenciatermo2.pdf	29/05/2018 16:57:22	Luciana Martins de Carvalho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Citopeniaautoimunecomiteetica2.pdf	29/05/2018 16:54:29	Luciana Martins de Carvalho	Aceito
Cronograma	Cronogramacitopeniasautoimunesetica.pdf	29/05/2018 14:40:50	Luciana Martins de Carvalho	Aceito
Outros	autorizacaoupneutropenia.pdf	29/05/2018 13:49:10	Luciana Martins de Carvalho	Aceito
Outros	autorizacaoarquivomedico.pdf	29/05/2018 13:48:36	Luciana Martins de Carvalho	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoneutropenia.pdf	29/05/2018 13:47:31	Luciana Martins de Carvalho	Aceito
Orçamento	orcamentocitopeniasautoimunesetica.docx	26/03/2018 14:34:11	Luciana Martins de Carvalho	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

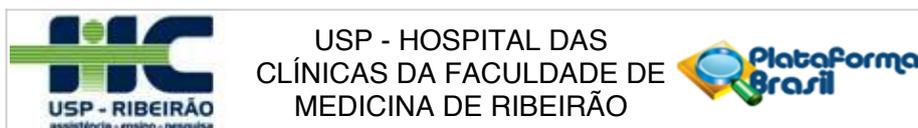
**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 04 de Junho de 2018

Assinado por:  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
 (Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 2.689.688

Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo -HCFMRP-USP no período de junho de 2012 a junho de 2017.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Exposição de dados de prontuários médicos.

Benefícios: Ajudar a estabelecer o perfil dos pacientes com diagnóstico de neutropenia no HCFMRP-USP e gerar conhecimento para melhor acompanhamento e tratamento desses pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva para avaliar a prevalência de neutropenia idiopática/autoimune em 365 pacientes em acompanhamento nos ambulatórios do HCFMRP-USP que tiveram diagnóstico de neutropenia (CID -10: D70) no período de junho de 2012 a junho de 2017. O intervalo escolhido foi para viabilizar a inserção de dados em banco de dados, a princípio por um pesquisador apenas, no período máximo de 1 ano e meio, e aumentar a possibilidade de que uma parte expressiva dos pacientes, com diagnóstico de neutropenia de causa autoimune, esteja ainda em acompanhamento para posterior identificação de autoanticorpos em segundo plano. Neutropenia crônica foi definida como contagem sérica de neutrófilos abaixo de 1500 por mm<sup>3</sup>; em 2 hemogramas seriados com intervalo de 24 semanas entre eles

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Trata-se de um estudo retrospectivo no qual a maioria dos pacientes não acompanham mais no serviço. Não haverá nenhuma identificação de paciente específico sendo os resultados expressos em porcentagens e médias. Também não haverá nenhum contato com os mesmos, pessoal ou por telefone.

**Recomendações:**

não se aplica

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

11.2 Dados categorizados no banco de dados do programa REDCap (plataforma web segura destinada a construção e gestão de pesquisas on-line e banco de dados), incluindo características clínicas, laboratoriais e esquema terapêutico utilizado.

Continua

---

#### Dados demográficos

---

Idade	Tempo diagnóstico
Idade início sintomas	Raça
Tempo seguimento	Ambulatório origem

---

#### Exames laboratoriais

---

1º HMG	Mielograma
2º HMG	Biópsia medula óssea
3º HMG	Célula duplo T negativa
Último neutrófilo	LDH
FAN	Reticulócitos
ANCA	Coombs direto
Auto anticorpos	Vitamina B12
Dosagem de imunoglobulinas	Proteinúria
Imunofenotipagem	Hematúria

11.2 Dados categorizados no banco de dados do programa REDCap (plataforma web segura destinada a construção e gestão de pesquisas on-line e banco de dados), incluindo características clínicas, laboratoriais e esquema terapêutico utilizado. Conclusão

### **Manifestações clínicas**

Dismorfismos faciais	Púrpura
Febre de origem obscura	Hepatomegalia
Rash cutâneo	Esplenomegalia
Perda de peso	Adenomegalia
Artrite	Sangramento ativo
Infecção	Sintoma intestinal

### **Diagnóstico**

Diagnóstico neutropenia	Teste genético
Diagnósticos secundários	História familiar de citopenia

### **Tratamento**

G-CSF	Micofenolato Mofetil
Corticoide	Rituximabe
Imunoglobulina	Metotrexato

### **TMO**

HMG, hemograma; FAN, fator antinuclear; ANCA, anticorpo anti citoplasma de neutrófilo; LDH, desidrogenase láctica; G-CSF, fator estimulador da colônia de granulócitos; TMO, transplantes de medula óssea.