



Instituto Estadual de Hematologia
"Arthur de Siqueira Cavalcanti"

Serviço de Hematologia
Triagem Clínica

LEUCOPENIAS

1997 – Revisão - 2001

Vera Marra
Laura Maria Campelo M. de Abreu
Maria Tereza Machado de Paula
Sérgio Oliveira

I - INTRODUÇÃO

A leucopenia é uma das principais causas de encaminhamento de pacientes e indivíduos sadios ao hematologista. Em grande parte destes casos, a leucopenia não passa de uma manifestação hematológica de alguma situação clínica, como a gripe comum (causa mais freqüente) ou até mesmo não constituem leucopenias verdadeiras, como é o caso das chamadas "leucopenias raciais". Contudo, em alguns casos, o encaminhamento é adequado, uma vez que as principais causas clínicas foram afastadas, restando ao hematologista, a investigação das chamadas "causas hematológicas" de leucopenia.

As cifras normais de leucócitos variam consideravelmente entre os autores. Segundo o Comitê de Padronização em Hematologia¹, os valores oscilam entre 4.4 a 11.3 X 10⁹/L, com mediana de 7.8 X 10⁹/L. Estes resultados são baseados em análise de 636 adultos sadios (homens e mulheres), realizada em aparelho Coulter modelo S-plus IV, com intervalo de confiança de 95%. A distribuição entre os diferentes tipos de leucócitos encontra-se na tabela 1. Como se vê, a variação é muito ampla, mas admite-se que cada indivíduo apresente um valor leucocitário basal (VLB), em torno do qual, podem ocorrer discretas flutuações em diferentes situações fisiológicas, como a faixa etária, intervalos pós-prandiais, exercícios físicos, stress emocional, etc.

Admite-se portanto que o valor normal é aquele que o indivíduo apresenta em condições normais. É sobre este valor que se deve encarar as possíveis variações patológicas ou fisiológicas, e que costuma ser o mesmo ao longo dos anos.

Entre os fatores naturais que interferem no VLB, destaca-se a variação racial, que em nosso meio é significativa, visto a nossa conhecida miscigenação racial. Já está bem estabelecido que os valores considerados normais são diferentes para caucasóides, negros e outras etnias (veja tabela 2). Desta forma, em nosso meio, o VLB deve ser norteado por parâmetros próprios. Na ausência de valores formalmente estabelecidos e divulgados, cabe ao médico-internista e ao hematologista, uma conclusão para cada caso de *persi*.

Infelizmente é muito comum que não se conheça o VLB dos indivíduos, uma vez que é raro que haja exames pretéritos realizadas em condições normais, exceto nos casos de exames periódicos, pré-admissionais, prática valiosa, porém excepcional em nosso meio.

Do ponto-de-vista prático, caso desconheçamos o VLB do indivíduo que supostamente tenha desenvolvido leucopenia, admitimos como "patológica", toda leucopenia que após ampla investigação, nenhuma causa reativa possa ser apontada que a justifique.

A neutropenia costuma ser a principal responsável pela leucopenia, mas esta pode também ser devida, mais raramente, à linfopenia. Chamamos atenção para o fato de que quando nos referimos à neutropenia ou linfopenia, estamos nos reportando aos valores absolutos e não aos valores relativos. Consideramos neutropenia, valores inferiores a 1,5 X 10⁹/L.

TABELA 1: VALORES LEUCOCITÁRIOS DIFERENCIAIS NORMAIS^{1,2}:

LEUCOMETRIA	%	4.000/mm ³	11.000/mm ³
Eosinófilos	01-06	40	660
Basófilos	00-0,5	00	55
Bastões	04-08	160	880
Segmentados	40-70	1.600	7.700
Linfócitos	25-40	1.000	4.400
Monócitos	04-08	160	880

TABELA 2: VARIAÇÃO DOS VALORES LEUCOCITÁRIOS PELA ETNIA E FAIXA ETÁRIA³:

POPULAÇÃO	LEUCOMETRIA	NEUTRÓFILOS
Crianças Brancas (9 - 12 meses)	5.4 - 24.20 x 10 ⁹ /L	1,06 - 10,89 x 10 ⁹ /L
Crianças Negras (9 - 12 meses)	4.10 - 14.30 x 10 ⁹ /L	1,21 - 6,73 x 10 ⁹ /L
Adultos Brancos Americanos	4.55 - 10.10 x 10 ⁹ /L	2,05 - 6,80 x 10 ⁹ /L
Adultos Negros Americanos	3.60 - 10.20 x 10 ⁹ /L	1,30 - 7,40 x 10 ⁹ /L
Adultos Negros Africanos	2.58 - 9.07 x 10 ⁹ /L	0,77 - 4.131x 10 ⁹ /L

II - GRANULOPOESE

A medula óssea (MO) dispõe de três compartimentos para a produção de células sangüíneas. O "Compartimento de Células indiferenciadas e pluripotentes (Stem Cell)", O "Compartimento Mitótico" e o "Compartimento Maturativo de Estoque" (veja figura 1).

O compartimento mais imaturo é também o menos volumoso, sendo dividido em :

- 1) Stem cell Pluripotente
- 2) Stem cell Condicionada.

Como o nome sugere, o primeiro compartimento é constituído por células muito imaturas e sem diferenciação, enquanto que o compartimento de células condicionadas é formado por células já direcionadas para uma determinada linhagem celular, sendo os representantes mais imaturos de cada linhagem.

O "Compartimento Mitótico" é constituído por células que têm capacidade de divisão, e portanto sua característica morfológica é a presença de nucléolo. No setor granulocítico, estas células correspondem ao Mieloblasto, Promielócito e Mielócito, que se encontram representadas na seguinte proporção respectivamente, 0,9%, 3,3% e 12,7%.

Finalmente o "Compartimento Maturativo de Estoque" é constituído por células que já não dispõem de capacidade mitótica, sofrendo apenas alterações maturativas, até alcançarem o *status* de células adultas. Deste setor, as células são então distribuídas para dois sítios que se encontram em permanente equilíbrio, dependendo das necessidades fisiológicas. Estes sítios são:

- 1) Pool Periférico (sangue); 2) Pool Marginal (paredes de capilares e vênulas).

O mecanismo, que na MO, regula a liberação das células maduras e a retenção das células jovens, é complexo e ainda não está completamente elucidado pelos pesquisadores.

FIGURA1: ESQUEMA REPRESENTATIVO DOS COMPARTIMENTOS DA MEDULA ÓSSEA:

STEM CELL PLURIPOTENTE	COMPARTIMENTO	POOL PERIFÉRICO
STEM CELL CONDICIONADA	MATURATIVO	POOL MARGINAL

III - CAUSAS DE LEUCOPENIAS

A dificuldade de estabelecer a leucometria basal normal do paciente representa o fator mais relevante na investigação rotineira de leucopenia. Do ponto de vista prático, caso desconheçamos o VLB do indivíduo que supostamente tenha desenvolvido leucopenia, admitimos como "constitucional" toda leucopenia moderada, para a qual, após ampla investigação, não se possa apontar nenhuma causa reativa que possa vir a identificá-la. No entanto as leucopenias severas (leucometria < 3.000/mm³), ainda que assintomáticas e com investigação negativa, merecem maiores cuidados devendo ser objeto de estudos mais detalhados. As principais causas de leucopenia secundária são as seguintes:

INFECCIOSAS	VIRAIS	Gripe, Mononucleose, Hepatite, CMV, Sarampo Rubéola, Dengue, HIV, Febre Amarela
	BACTERIANAS	Tuberculose, Febre Tifóide, Septicemia Brucelose.
	OUTRAS	Histoplasmose, Sífilis, Rickettsioses, Psitacose, Malária, Calazar
ESPLENO MEGALIAS	Hepatopatia Crônica, Hepatopatia Alcoólica, Esquistosomose, Esplenomegalia Congestiva Doença de Gaucher , Síndrome de Felty	
IMUNO LÓGICAS	LES, Artrite Reumatóide, Periarterite Nodosa, Outras Colagenoses Choque Anafilático, DHA1 e Sarcoidose	
OUTRAS	Desnutrição, Carência de Cobre, Hipervitaminose A, Agranulocitose, Hipopituitarismo e Agamaglobulinemia.	
AGENTES LEUCOPENIZANTES	REGULARES	Colchicina, Irradiação, Citostáticos e Benzeno
	OCASIONAIS	Analgésicos, Antibióticos Anticonvulsivantes, Sais de Ouro, Tranqüilizantes, Antitiroídianos, Diuréticos, Hipoglicemiantes, Antimaláricos, Anti – histamínicos, Tuberculostáticos, Sulfonamidas, Barbitúricos.
ALTERAÇÕES DA MEDULA ÓSSEA	INFILTRAÇÃO	Metástase, Linfoma, e Necrose MO
	DEFICIÊNCIAS	Ferro, Vitamina B12, Vitamina B6 e Ácido Fólico
	ALTERAÇÃO DO PARÊNQUIMA	Leucemias, Síndrome Mielodisplásica, Síndrome de Fanconi, Hemoglobinúria Paroxística Noturna, Anemia Aplástica Idiopática, Neutropenia Cíclica Familiar, Hipoplasia Crônica, Agranulocitose Infantil

IV- FALSAS LEUCOPENIAS

Chamamos de **Falsa Leucopenia**, o valor leucocitário abaixo daqueles mínimos tolerados, cuja contagem foi afetada por artefatos técnicos, ou que os valores de referência não sejam adequados ao indivíduo, quer por questões étnicas ou etárias, como comprovado pela tabela 2.

De todos os artefatos técnicos, a utilização de diferentes métodos para a contagem de leucócitos é talvez o mais significativo. O método manual, que habitualmente apresenta um alto índice de variação (6,5% a 15%), vem se tornando gradativamente obsoleto pelo avanço progressivo dos aparelhos contadores de células, cujo índice é de apenas 1% a 3%, já que contam um número superior de células, e vêm sendo obtidos com custos cada vez mais baixos, tornando-os acessíveis a grande parcela dos laboratórios. As principais causas de erros por artefato técnico são mostradas no quadro 1:

QUADRO1: CAUSAS DE ERRO POR ARTEFATO DE TÉCNICA:

MANUSEIO	APARELHO	SANGUE
Diluição Homogeneização Aglutinação plaquetária (trombo incipiente)	Distribuição Enumeração Ajustes Estatísticos (automáticos)	Crioaglutininas Crioibrinogênio Células nucleadas (eritroblastos)

V - LEUCOPENIAS OCUPACIONAIS

Por sua importância não apenas trabalhista, mas, sobretudo, social, as LEUCOPENIAS OCUPACIONAIS merecem papel de destaque entre as demais.

De todas as causas de não-aptidão e de afastamento do trabalho, a leucopenia ocupacional é uma das causas mais freqüentes, principalmente nos trabalhos que envolverem substâncias químicas, que podem ser ingeridas, manuseadas e/ou inaladas, ou agentes físicos, como a radiação ionizante.

Há muitos anos já se comprovou o efeito aplasante e cancerígeno de certas substâncias químicas e seus derivados. Como profilaxia desses e de outros danos e como forma de proteger os indivíduos das conseqüências de seus trabalhos, foram criadas "normas trabalhistas" especiais para trabalhos, conceituados como "de risco".

Por sua importância epidemiológica, os trabalhadores que se expõem ao BENZENO e/ou a qualquer de seus derivados são subordinados à normatização específica, na qual a intoxicação ocupacional (BENZENISMO) é tratada de forma preventiva, médica e trabalhista.

O benzenismo é um estado (agudo ou crônico) de intoxicação pelo benzeno que leva a alterações de diversos sistemas e tecidos (pele, SNC, aparelho respiratório, sistema imunológico, genético, hematopoiético, etc.) das quais podem ocorrer em associação ou isoladamente. A ação do benzeno sobre tecido hematopoiético pode provocar inúmeras alterações, tendo como elemento alvo, a *stem cell*, o estroma da medula e sobretudo os cromossomas. Na medula óssea, podem ocorrer alterações quantitativas (hipocelularidade global ou isolada, aplasia) e/ou qualitativas, como alterações de células primitivas (ALIP), mielodisplasia, micromegacariocitose, etc. Contudo, o efeito deletério mais temido que o benzeno provoca sobre a medula óssea é a LEUCEMIZAÇÃO. Esse efeito parece ser mediado pela alteração cromossomial provocada pelo benzeno, que dá origem a um clone de *stem cell* defeituoso, com dificuldades de seguir a sua maturação normal. A leucemia mielóide

aguda é o tipo mais comum, mas outras formas também podem ocorrer. Habitualmente, a leucemização ocorre após longo período de latência (em média cinco anos) e, mais raramente, durante fase de exposição ao benzeno. A tradução periférica mais precoce costuma ser a presença de pontilhado basófilo nas hemácias, macrocitose, neutropenia e linfopenia (veja tabela 3).

TABELA 3: AÇÃO DO BENZENO SOBRE O TECIDO HEMOPOÉTICO:

QUADRO CLÍNICO	QUADRO LABORATORIAL	QUADRO MEDULAR	ELEMENTO ALVO
GRAUS VARIADOS	GRAUS VARIADOS	CELULARIDADE	STEM CELL
Gengivites	Leucopenia	Hipocelularidade	Alteração na:
Infecções	Macrocitose	(global, ou isolada)	Maturação,
Anemia	Pontilhado Basófilo	Aplasia,	Diferenciação,
Equimoses	Hipossegmentação	MORFOLOGIA	Cromossomas
Petéquias	neutrófila	Atípicas células primitivas	ESTROMA
Sangramentos	Anemia	Alterações Mielodisplásicas	Lesão no micro-
	Plaquetopenia	(micromegacariócitos)	ambiente
	Macroplaquetas	Eosinofilia,	
	Leucemia (LMA)	Plasmocitose	
		ESTROMA	
		Hemorragia, necrose	

VI - INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DAS LEUCOPENIAS OCUPACIONAIS

No diagnóstico das leucopenias geradas pela exposição ao benzeno, seis pontos devem ser considerados:

1. INVESTIGAÇÃO CLÍNICA: Deve-se investigar não apenas a história da doença atual, mas também a história ocupacional atual e pregressa, o uso de medicamentos possivelmente aplasiantes, além os de hábitos sociais e de lazer do indivíduo. Para isso, a utilização de um interrogatório metuculoso é insubstituível. É importante frisar que um número significativo de indivíduos que procuram o hematologista apresentam-se extremamente ansiosos, por temerem a perda do emprego ou por outras razões de ordem social ou até mesmo política. Essa ansiedade pode vir a comprometer as informações.

A hepatite viral, sobretudo a do tipo C, a gripe comum e o alcoolismo são as causas mais freqüentes de leucopenia secundária em nosso meio. Na prática, após a investigação clínica exaustiva para se identificar a etiologia da leucopenia, faz-se um teste empírico com ácido Fólico, por 1 a 2 meses, já que a carência desse elemento é uma freqüente causa de leucopenia.

O uso de medicamentos também deve ser considerado, por causa da elevada freqüência com que ocorre. Entre os medicamentos mais utilizados, ressaltamos os anti-inflamatórios e os analgésicos, considerados inócuos pela maioria dos pacientes. Algumas enfermidades responsáveis por leucopenias devem ser pesquisadas. As mais comuns são as de natureza imunológica,

como o Lúpus Eritematoso Sistêmico. Outras doenças podem representar grande constrangimento para os pacientes, que freqüentemente se negam a realizar alguns exames, como a pesquisa de HIV. Os exames a serem solicitados, encontram-se na tabela 4.

TABELA 4: INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DAS LEUCOPENIAS OCUPACIONAIS:

EXAMES OBRIGATÓRIOS	Confirmação da leucopenia	3 amostras com intervalos de 15 dias (exceto nos casos com série histórica)
	Avaliação das demais séries	Hemograma, Reticulócitos, VHS
	Avaliação das Doenças Inflamatórias e Metabólicas	Glicemia de jejum, Uréia, Ferrocínica Provas de Função Hepática, Creatinina, Ácido úrico
	Investigação Sorológica	HIV, Hepatite (A/B/C), Brucelose, CMV, Rubéola Sífilis Toxoplasmose Mononucleose, Brucelose
	Pesquisa de Doenças Imunológicas	FAN, Provas de Função Reumática, Fator Reumatóide, Célula LE, dosagem de IgG, IgA, IgM, Estudo Imunohematológico
	Outros	T3,T4,TSH, PPD, RX tórax, Teste de Ham, Teste da Sacarose EPF(Kato-Katz), Ultrasonografia abdominal
EXAMES EVENTUAIS	Gota Espessa, US de Tiróide, Biópsia Hepática, Biópsia de Reto, Biópsia Ganglionar	
EXAMES ESPECIAIS	Mielograma	
	Biópsia de Medula ósea	
	Cariotipagem Cromossomial	

2. VALOR LEUCOCITÁRIO BASAL (VLB): A investigação clínica de leucopenia ocupacional quase sempre não atinge uma conclusão, uma vez que é excepcional que as empresas e/ou os trabalhadores disponham de seus exames pré-admissionais. Caso esse exame tenha sido realizado, é praticamente impossível saber se houve ou não queda do número dos leucócitos, mediada por algum agente mielotóxico.

Caso o paciente disponha de exames antigos, é muito importante considerar a origem e a metodologia dos mesmos, para que assim possa haver um julgamento adequado do suposto VLB..

3. VALOR LEUCOCITÁRIO MÉDIO DE PERIÓDICOS (VLP): Os hemogramas seriados fornecem alguns subsídios para a avaliação da leucometria basal, porém não a substituem, uma vez que demonstram apenas valores alcançados após a exposição ao elemento ocupacional. É importante ainda se salientar que a

variedade de laboratórios utilizados para as diferentes análises constitui outro elemento complicador da análise.

4. ALTERAÇÕES PRECOSES DA INTOXICAÇÃO MEDULAR: Esse é o ponto mais importante para o diagnóstico e o prognóstico do benzenismo, mas infelizmente ainda não dispomos de um marcador biológico específico para estabelecer com segurança a intoxicação química da MO. A Inversão Neutrófilo / Linfócito é uma alteração que precede as neutropenias secundárias à lesão medular por elementos químicos e físicos, assim como a presença de pontilhado basófilo, a hipossegmentação neutrofílica, a elevação do VCM e a linfopenia. Por esse motivo, devem ser valorizados como achados precoces de intoxicação medular.

Devemos destacar também, a determinação do score da Fosfatase Alcalina Leucocitária (FAL)⁴ no sangue periférico, a punção medular para pesquisa de sinais mielodisplásicos e a cariotipagem cromossomal. Desses, apenas a FAL é um exame não-invasivo e facilmente aceito pelo paciente. Contudo, seus resultados estão ainda sujeitos a trabalhos mais conclusivos.

5. INDICADORES BIOLÓGICOS DA INTOXICAÇÃO POR BENZENO: Até o momento, não há em nosso meio, um indicador biológico seguro para avaliar a intoxicação ocupacional de benzeno (baixas concentrações). Esse representa o maior impecílio para que se faça algum juízo denexo causal. Quase todos os indicadores apresentam vários fatores que interferem nos resultados.

A investigação quanto às concentrações de benzeno no local de trabalho do paciente pode representar um valioso indicador de intoxicação, sobretudo quando acompanhado de registros de outros casos na mesma empresa. Contudo, essa investigação não é uma atribuição do hematologista clínico, cabendo ao médico do trabalho e aos órgãos normativos e de perícia.

6. PROCEDIMENTOS ADMINISTRATIVOS E PERICIAIS: A leucopenia gerada pela exposição ao benzeno ainda é polêmico, objeto de debates, estudos clínicos, circulares, normas técnicas, portarias, pareceres jurídicos, e, ainda assim permite inúmeras abordagens, de natureza médica, trabalhista, social ou política. A dificuldade de estabelecer o nexocausal e técnico, associado à falta de exames pré-admissionais, talvez seja o fator mais relevante para essa situação.

As resoluções e suas revisões periódicas^{5,6,7,8} as soluções apontadas pelos órgãos competentes e a mobilização de sindicatos e trabalhadores vêm, ao longo dos anos, fazendo com que se perceba a enorme abrangência do problema, e, por conseguinte os flancos permanentemente abertos que os tornam gradualmente inoperantes, omissos ou falhos.

A mais recente Norma Técnica⁹ do INSS sobre Intoxicação Ocupacional pelo Benzeno foi aprovada em agosto de 1998 e foi fruto de um amplo estudo realizado em parceria com todos os segmentos pertinentes da sociedade, como representantes das Perícias Médicas, da Reabilitação Profissional e da Procuradoria Estadual do INSS, da Delegacia Regional do Trabalho de São Paulo, do Ministério do Trabalho e do Fundacentro/MTb, da Confederação Nacional das Indústrias, da Universidade de Campinas e da Associação

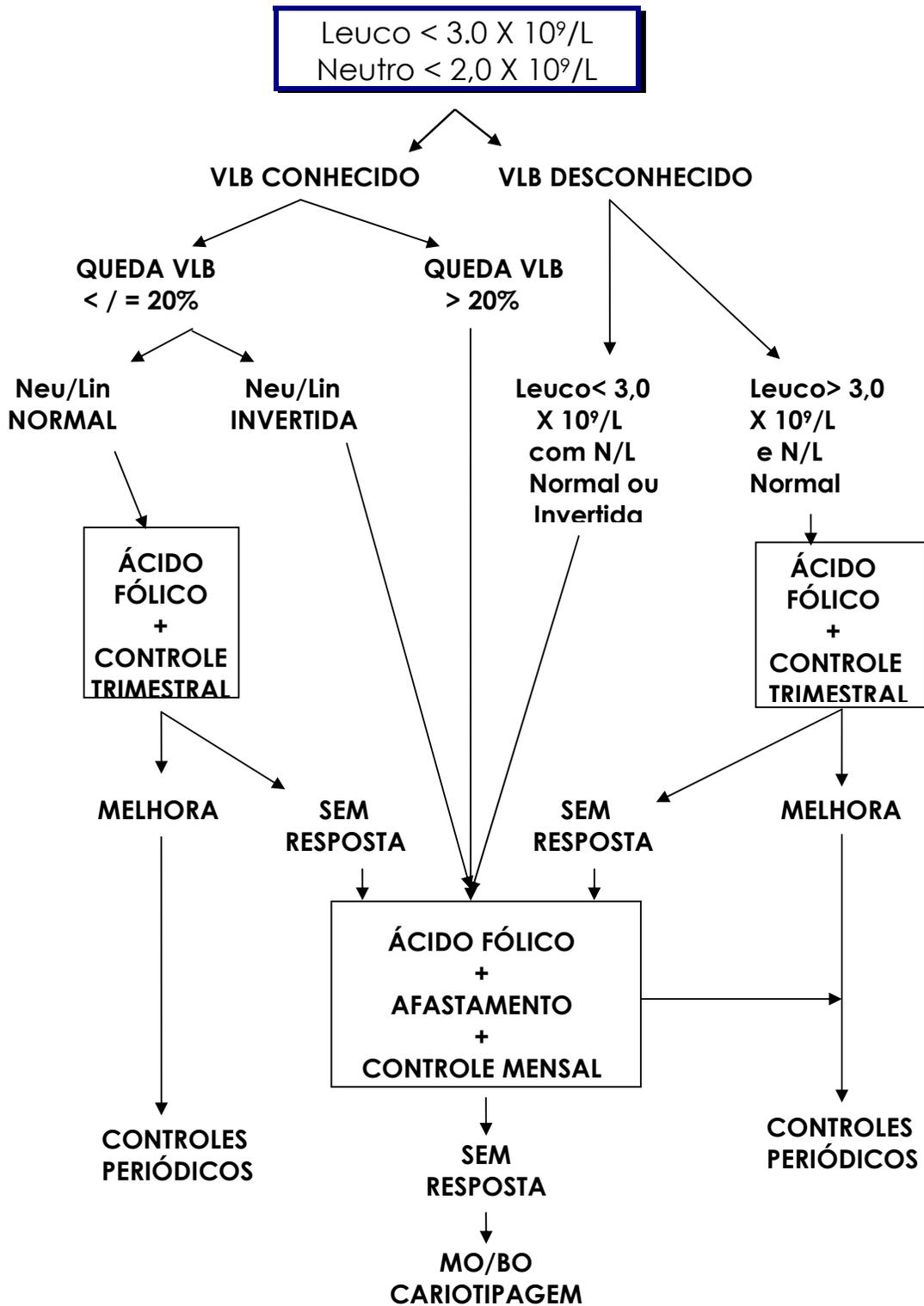
Brasileira de Medicina do Trabalho. Além desses, foi também submetida à Comissão Nacional Permanente do Benzeno e à Comissão Tripartite Paritária Permanente. Essa norma se fundamenta na Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991 e no Decreto nº 2.172, de 05 de março de 1997, e é assinada pelo Diretor do Seguro Social do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS).

Ainda que tratando de um assunto complexo e dinâmico, o documento contempla as diferentes vertentes do problema, abordando-o não apenas quanto à atualização dos aspectos técnicos, mas sobretudo, reconhecendo a pertinência da atuação de todos os agentes envolvidos no mesmo, tais como o próprio segurado, as empresas, as instituições públicas e os sindicatos.

Na primeira seção é feita uma ampla atualização de conceitos clínicos e toxicológicos bem como são sugeridas as atribuições de todos os agentes envolvidos no problema. A segunda seção é constituída pela norma técnica de avaliação da incapacidade laborativa dos segurados onde, pela primeira vez, objetiva-se esclarecer que leucopenia não é sinônimo de incapacidade laborativa. São alinhados de forma normativa e clara, os parâmetros que norteiam o afastamento, a concessão do benefício auxílio-doença (acidentário ou previdenciário), o encaminhamento ao programa de reabilitação profissional, e o eventual retorno desse.

Essa norma representa sem dúvida, um avanço na condução dos casos suspeitos de leucopenia pelo benzeno, uma vez que deixa explícito o papel dos peritos, no estabelecimento donexo causal e técnico e na conclusão médico-pericial para que seja definida a situação de segurado. No entanto implica em que todos os órgãos envolvidos desempenhem suas funções, a contento e em tempo hábil, visto que se trata de matéria da mais alta relevância social e com grande número de casos a serem analisados.

VII - ALGORITMO



VIII – BIBLIOGRAFIA

1. Williams, WJ; Beutler, E; Erslev, AJ; Lichtman, Hematology, McGraw-Hill, inc, 4th edition, 1990.
2. Bain BJ; England, JM: Normal haematological values: sex differences in neutrophil counts. Br J Med. 1: 306, 1975.
3. Shaper, AG; Lewis, P: Genetic neutropenia in people of african origin. Lancet 2:1.021, 1971.
4. Khristeva, V & Meshkov, T: Granulocyte alkaline phosphatase: a biomarker of chronic benzene exposure. Probl Khig; 19: 88 - 96, 1974.
5. BRASIL. Ministério do Trabalho. Portaria nº 3214, de 8 de junho de 1978.
6. BRASIL. Ministério da Previdência Social. INSS Benzenismo: Norma Técnica sobre intoxicação ao benzeno - Brasília:, 1993.
7. BRASIL. Ministério do Trabalho, Secretaria de Segurança e Medicina do trabalho do Ministério do Trabalho: Instruções normativas nº 1e nº 2 de 20 de dezembro de 1995.
8. BRASIL. Ministério do Trabalho. Acordo e Legislação sobre Benzeno São Paulo: Fundacentro, 1996.
9. BRASIL. Ministério do Trabalho . INSS. Norma Técnica sobre intoxicação ocupacional pelo benzeno, de 05 de agosto de 1998.

