

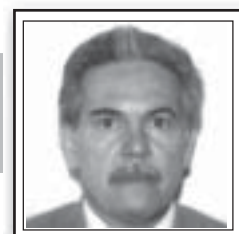
Capítulo 3

Neutropenias

06

Sociedad Argentina de Pediatría • Secretaría de Educación Continua

Neutropenias



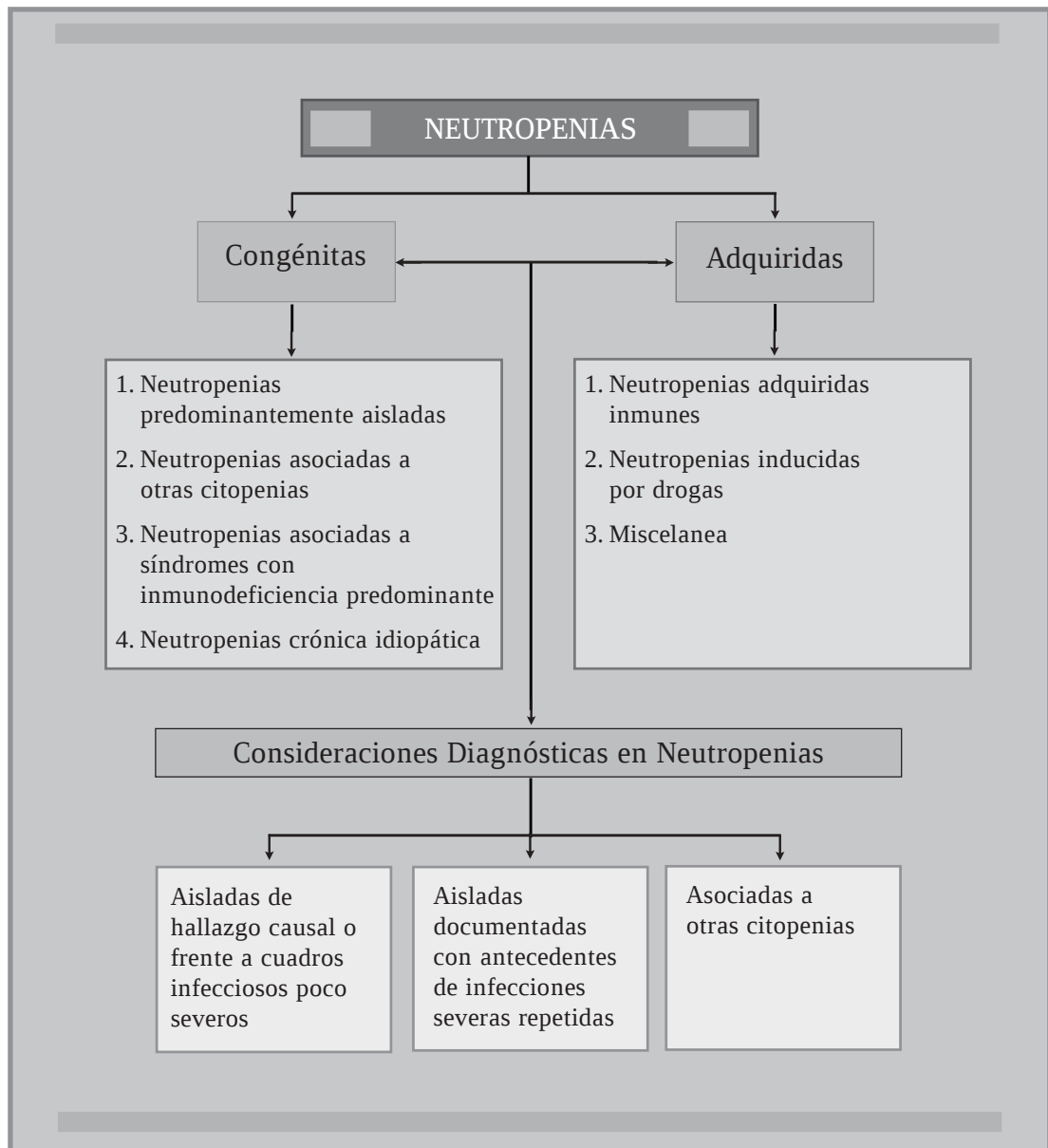
Dr. Armando Oscar Picón

Médico Pediatra. Jefe de la Sección Hematología y Oncología Pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Nacional "Prof. Dr. Alejandro Posadas". Coordinador pediátrico de la Carrera de Especialista en Hematología de la Universidad de Buenos Aires y la Sociedad Argentina de Hematología.

Objetivos

- ☐ Definir neutropenias.
- ☐ Identificar los diferentes mecanismos que llevan a la neutropenia.
- ☐ Clasificar fisiopatológicamente las neutropenias.
- ☐ Enumerar las principales características clínicas de las neutropenias congénitas, hereditarias y adquiridas.
- ☐ Describir algunos algoritmos diagnósticos basados en las características clínicas y los antecedentes familiares.
- ☐ Conocer las diferentes alternativas terapéuticas de los diferentes cuadros.

Esquema de contenidos



Introducción

Los neutrófilos o leucocitos polimorfonucleares forman parte junto con los monocitos, del grupo de los llamados fagocitos circulantes, y cumplen un rol fundamental en la respuesta inmune primaria necesaria para la presentación de los antígenos al sistema inmune.

Las neutropenias constituyen un grupo muy heterogéneo de desórdenes caracterizados por una alteración cuantitativa de los neutrófilos de origen tanto genético como adquirido, en donde la reducción del número de neutrófilos circulantes predispone a los pacientes a desarrollar infecciones habitualmente de origen bacteriano, cuya severidad está relacionada a la magnitud de la neutropenia.

De acuerdo a la **cifra de neutrófilos** y de utilidad para la orientación diagnóstica, la conducta terapéutica y el pronóstico, las neutropenias pueden ser divididas en:

☐ Leves	1.500-1.000	neutrófilos/mm³
☐ Moderadas	999-500	neutrófilos/mm³
☐ Severas	499-0	neutrófilos/mm³

Las leves no requieren habitualmente de intervenciones terapéuticas y suelen revertir espontáneamente, siendo las severas las que tienen el riesgo de desarrollar infecciones potencialmente fatales y por lo tanto requieren de intervenciones diagnósticas y terapéuticas rápidas.

Varios son los **mecanismos** que llevan a la neutropenia:

- ☐ disminución en la producción,
- ☐ aumento de la destrucción,
- ☐ secuestro,
- ☐ una combinación de ellos.

Las formas **adquiridas** por causas ajenas a defectos de la mielopoyesis son las más frecuentes durante la infancia, como son la neutropenia autoinmune o las neutropenias transitorias asociadas a cuadros infecciosos virales o bacterianos.

Debido a la poca severidad de las infecciones que las provocan y la rápida recuperación de valores normales, poca es la atención que se ha dedicado a su estudio, siendo detectadas la mayor parte de las veces por un hemograma pedido en la evaluación de un cuadro febril, recuperando valores normales con la resolución del cuadro infeccioso y no requiriendo profundizar los estudios hematológicos.

Con respecto a las formas **adquiridas secundarias**, la reversibilidad de la misma, como así también la evolución y pronóstico, dependerá de la enfermedad primaria responsable de la neutropenia (leucemia, enfermedad autoinmune sistémica, enfermedad infecciosa, etc.).

Aún cuando son poco frecuentes, debido a su severidad, la investigación clínica y de laboratorio se ha centrado en el estudio de las **neutropenias congénitas**, con el fin de determinar los eventos moleculares desencadenantes de estas enfermedades, definir la fisiopatología, evolución clínica y establecer recursos terapéuticos adecuados a cada caso en particular. Con estos objetivos en el año 1994 se creó el Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa. Para ser incluidos los pacientes debían tener documentados 3 recuentos absolutos de neutrófilos menores a 500/mm³ en los últimos tres meses. Hasta

el año 2002, se llevan incluidos más de 1000 pacientes, lo cual ha permitido sacar importantes conclusiones respecto a la utilidad y persistencia de la respuesta en el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) como el filgrastim, el riesgo acumulativo de mielodisplasia (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA), y un registro de los efectos adversos a largo plazo de este tipo de enfermedades crónicas y su tratamiento, como ser hepatomegalia, osteoporosis, vasculitis, etc. También se observó que el uso prolongado de los factores estimulantes de colonias granulocíticas, no parece afectar el curso de futuros embarazos ni del parto.

En la actualidad, habiendo descubierto los eventos moleculares responsables de la mayoría de los cuadros clínicos y ante la evidencia de que buena parte de ellos son respondedores a los estímulos de los factores estimulantes de colonias granulocíticas, la prolongación de la sobrevida de estos pacientes abre un amplio panorama de inquietudes por explorar, como son la posibilidad del desarrollo de neoplasias hematopoyéticas como leucemias y linfomas, la observación de efectos adversos tardíos de los tratamientos utilizados, tales como el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o el rol que cumple el uso crónico de factores estimulantes de colonias en el desarrollo de síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda.

Clasificación

Siendo, un grupo tan heterogéneo de enfermedades, las podemos clasificar fisiopatológicamente por la ubicación de la alteración que lleva a la neutropenia, en:

- ❑ **Neutropenias causadas por defectos intrínsecos de los precursores mieloides.**
- ❑ **Neutropenias causadas por factores extrínsecos a la mielopoyesis.**

– Tabla 1 –

Clasificación de Neutropenias

A. Neutropenias causadas por defectos intrínsecos de los precursores mieloides (Neutropenias congénitas)
❑ Disgenesia reticular. ❑ Neutropenia asociada a disfunción de los linfocitos T y B. ❑ Neutropenia cíclica. ❑ Neutropenia congénita severa. ❑ Mielocatexis. ❑ Síndrome de Shwachman-Diamond. ❑ Hipoplasia cartílago-pelo. ❑ Disqueratosis congénita. ❑ Neutropenia crónica idiopática.
B. Neutropenias causadas por factores extrínsecos a la mielopoyesis (Neutropenias adquiridas)
❑ Neutropenia asociada a disturbios metabólicos. ❑ Reemplazo de la médula ósea. ❑ Infección. ❑ Neutropenia neonatal alloinmune. ❑ Neutropenia autoinmune. ❑ Secuestro retículoendotelial. ❑ Neutropenia inducida por drogas.

Las denominadas **neutropenias congénitas** pueden agruparse en:

1. Desórdenes con neutropenia predominante aislada.
2. Neutropenias predominantemente asociadas a otras citopenias.
3. Neutropenia acompañante a síndromes hereditarios con inmunodeficiencia predominante.

- Tabla 2 -
Neutropenias congénitas

1. Desórdenes con neutropenia predominante aislada

- ☐ Neutropenia crónica severa.
- ☐ Síndrome de Kostmann.
- ☐ Neutropenia cíclica.
- ☐ Neutropenia idiopática.
- ☐ Mielocatexis.
- ☐ Glucogenosis Tipo 1b.
- ☐ Síndrome de Barth.
- ☐ Síndrome de Chediak-Higashi.
- ☐ Disgenesia reticular.

2. Desórdenes con neutropenia asociada a otras citopenias

- ☐ Síndrome de Shwachman-Diamond.
- ☐ Disqueratosis congénita.
- ☐ Trombocitopenia congénita amegacariocítica.
- ☐ Anemia de Fanconi.

3. Desórdenes con neutropenia acompañante a síndromes hereditarios con inmunodeficiencia predominante

- ☐ Agamaglobulinemia ligada al cromosoma X.
- ☐ Hipogamaglobulinemia.
- ☐ Inmunodeficiencia común variable.
- ☐ Síndrome de hiperinmunoglobulinemia M.
- ☐ Síndrome linfoproliferativo autoinmune.
- ☐ Linfocitosis hemofagocítica.
- ☐ Síndrome de Griscelli.

Definiciones

Existe un grupo muy heterogéneo de cuadros clínicos en donde la neutropenia cumple un rol de importancia variable, desde ser la alteración fundamental, determinante de las manifestaciones clínicas como en el Síndrome de Kostmann (neutropenia congénita severa) hasta la de ser un acompañante poco relevante como en las neutropenias idiopáticas o inmunes asociadas a cuadros infecciosos virales.

Dentro de este tan amplio espectro, muchos nombres se han utilizado para denominarlas. Algunas definiciones reúnen a varias enfermedades como es la neutropenia crónica severa que incluye a la neutropenia congénita severa (con la cual comparte el acrónimo NCS) a la neutropenia cíclica y a la neutropenia idiopática.

Neutropenia: Las neutropenias se incluyen dentro de los desórdenes cuantitativos de los granulocitos y se definen como una disminución en el número absoluto de neutrófilos circulantes, por debajo de los valores considerados como límite inferior de lo normal para la edad, raza y sexo. Este límite es de 1.000 neutrófilos/mm³ para los niños menores de 1 año y de 1.500 neutrófilos/mm³ en niños mayores y adultos.

– Tabla 3 –
Recuentos leucocitarios normales

Edad	Total de leucocitos		Neutrófilos ^b			Linfocitos			Monocitos		Eosinófilos	
	Media	(Rango)	Media	(Rango)	%	Media	(Rango)	%	Media	%	Media	%
Nacimiento	18,1	(9,0-30,0)	11,0	(6,0-26,0)	61	5,5	(2,0-11,0)	31	1,1	6	0,4	2
12 h	22,8	(13,0-38,0)	15,5	(6,0-28,0)	68	5,5	(2,0-11,0)	24	1,2	5	0,5	2
24 h	18,9	(9,4-34,0)	11,5	(5,0-21,0)	61	5,8	(2,0-11,5)	31	1,1	6	0,5	2
1 semana	12,2	(5,0-21,0)	5,5	(1,5-10,0)	45	5,0	(2,0-17,0)	41	1,1	9	0,5	4
2 semanas	11,4	(5,0-20,0)	4,5	(1,0-9,5)	40	5,5	(2,0-17,0)	48	1,0	9	0,4	3
1 mes	10,8	(5,0-19,5)	3,8	(1,0-9,0)	35	6,0	(2,5-16,5)	56	0,7	7	0,3	3
6 meses	11,9	(6,0-17,5)	3,8	(1,0-8,5)	32	7,3	(4,0-13,5)	61	0,6	5	0,3	3
1 año	11,4	(6,0-17,5)	3,5	(1,5-8,5)	31	7,0	(4,0-10,5)	61	0,6	5	0,3	3
2 años	10,6	(6,0-17,0)	3,5	(1,5-8,5)	33	6,3	(3,0-9,5)	59	0,5	5	0,3	3
4 años	9,1	(5,5-15,5)	3,8	(1,5-8,5)	42	4,5	(2,0-8,0)	50	0,5	5	0,3	3
6 años	8,5	(5,0-14,5)	4,3	(1,5-8,0)	51	3,5	(1,5-7,0)	42	0,4	5	0,2	3
8 años	8,3	(4,5-13,5)	4,4	(1,5-8,0)	53	3,3	(1,5-6,8)	39	0,4	4	0,2	2
10 años	8,1	(4,5-13,5)	4,4	(1,8-8,0)	54	3,1	(1,5-6,5)	38	0,4	4	0,2	2
16 años	7,8	(4,5-13,0)	4,4	(1,8-8,0)	57	2,8	(1,2-5,2)	35	0,4	5	0,2	3
21 años	7,4	(4,5-11,0)	4,4	(1,8-7,7)	59	2,5	(1,0-4,8)	34	0,3	4	0,2	3

^a El número de leucocitos viene expresado en miles por milímetro cúbico; los rangos se valoran con límites de fiabilidad del 95%, y los porcentajes se refieren a los recuentos diferenciales.

^b Los neutrófilos incluyen a las células en franja y un pequeño número de mielocitos y metamielocitos en los primeros días de vida.

[Tomado de Albritton EC (ed.): Standard Value in Blood, 1952. Cortesía de W. B. Saunders]

Fuente: Rudolph A. Pediatría. Tomo II. Traducción de la 17ª, 1ª edición 1985. Ed. Labor pag. 1161.

Neutropenia Crónica Idiopática: Se refiere a cualquier reducción persistente e inexplicada en el número de neutrófilos circulantes, por debajo del límite inferior normal para edad y raza. Se caracteriza por una evolución benigna, baja incidencia de infecciones, predominio del sexo femenino y una predisposición genética asociada al HLA-DRB1*1302.

Neutropenia Crónica Severa: Se refiere a un grupo de desórdenes de la hematopoyesis que incluye a la neutropenia congénita, la neutropenia cíclica y la neutropenia idiopática.

Todos ellos se caracterizan por tener un recuento de neutrófilos menor a $500/\text{mm}^3$ en tres ocasiones separadas, durante un período de observación de 6 meses.

Neutropenia Congénita: Neutropenia de aparición esporádica en una familia que puede o no ser heredada en forma autosómica recesiva, siendo la mayoría consecuencias de la mutación heterocigoto del gen ELA2, codificante de la elastasa neutrófila.

Síndrome de Kostmann: Subtipo de neutropenia congénita heredado en forma autosómica recesiva y caracterizado por una severa neutropenia (< 200 neutrófilos/ mm^3), de aparición temprana (primeros 2 meses de vida), infecciones graves recurrentes y freno madurativo de los precursores mieloides en la médula ósea a nivel de promielocito/mielocito.

Neutropenia Cíclica: Desorden autosómico dominante de aparición esporádica o familiar caracterizado por una disminución de los neutrófilos de sangre periférica en forma reiterada y con un intervalo de 21 días aproximadamente.

Neutropenia Autoinmune: Desorden causado por un aumento de la destrucción periférica de los neutrófilos debida a la presencia de autoanticuerpos dirigidos principalmente a las glicoproteínas de la membrana de los neutrófilos circulantes.

Neutropenia Crónica Familiar (Leucopenia Familiar Benigna): Es un cuadro de leucopenia familiar leve, en el rango de 2.000 - 2.500 leucocitos/ mm^3 , de herencia autosómica dominante, sin mayor predisposición a infecciones, más frecuente en judíos yemenitas y en la raza negra.

Bases moleculares de las alteraciones mieloides

La adecuada síntesis y liberación de las proteínas granulares son parte esencial de la función inmunológica de los neutrófilos. Estas células contienen un grupo heterogéneo de gránulos que contienen una variedad amplia de proteasas, enzimas y proteínas antibacterianas. Esta secuencia de síntesis, acumulación y traslado a sitios específicos de la membrana está fuertemente ligada a eventos transcripcionales que ocurren durante las diferentes etapas de la diferenciación mieloide y cuyo bloqueo o expresión defectuosa puede dar como resultado una neutropenia o una disfunción neutrófila.

Los gránulos neutrófilos pueden ser divididos en:

1. Gránulos azurófilos (primarios).
2. Gránulos específicos (secundarios).
3. Gránulos de gelatinasa (terciarios).
4. Vesículas secretorias.

Los **gránulos azurófilos** aparecen muy precozmente durante la mielopoyesis, en la etapa de mieloblastos y su transición a promielocitos. Contienen fundamentalmente mieloperoxidasa, defensinas, elastasa y otras enzimas.

Las proteínas de los **gránulos específicos** o secundarios se sintetizan durante la etapa siguiente de maduración mieloide, que es la transición de promielocitos a mielocitos, siendo la lactoferrina su componente más importante.

Los **gránulos de gelatinasa** son similares en su composición y contenido a los anteriores y aparecen en una etapa posterior, durante la maduración de metamielocitos a cayados y se consideran un subgrupo de los anteriores.

Por último, las **vesículas secretorias** se caracterizan por gran cantidad de receptores de membrana que llevan como CD11b, CD14 y CD16. Contienen proteínas plasmáticas y son las de aparición más tardía.

La elastasa neutrófila pertenece a la familia de las serin-proteasas y se encuentra en los gránulos azurófilos o primarios junto con otras serin-proteasas como la catepsina G. Es una glicoproteína de entre 27-31 kilodalton* y se expresa transitoriamente durante la etapa promielocítica de diferenciación mieloide. Se sintetiza en el retículo endoplasmático como una forma proenzimática inactiva compuesta por el dipéptido N-terminal, la proteína central y la extensión C-terminal.

Todas las mutaciones de la elastasa neutrófila con neutropenia acompañante son heterocigotas. Los familiares de los pacientes tienen también la posibilidad de tener mutaciones con neutropenias de grado variable.

Al ser la neutropenia crónica severa un grupo de enfermedades de transmisión autosómica dominante, el diagnóstico de un paciente exige el estudio hematológico de los familiares como así también un adecuado consejo genético.

Características clínicas

A. Neutropenias congénitas y hereditarias

1. Neutropenias predominantemente aisladas

1.1. Neutropenia congénita severa (Síndrome de Kostmann). La neutropenia congénita severa fue descrita por primera vez por Kostmann en 1956 con el término de agranulocitosis infantil. Se hereda en forma autosómica dominante y se estima una frecuencia de 1 a 2 casos por millón de habitantes. Es causada por una mutación del gen ELA2 codificante de la elastasa neutrófila. Se caracteriza por la observación al nacimiento o durante el primer mes de vida, de una reducción severa de la cifra de neutrófilos circulantes, habitualmente de menos de $200/\text{mm}^3$, con valores normales o con alteraciones poco significativos en la cifra de hemoglobina y plaquetas. La médula ósea es normocelular y muestra un marcado freno de la maduración mieloide a nivel promielocítico con muy pocos mielocitos y metamielocitos. El 50% de los pacientes presentan infecciones bacterianas severas durante el primer mes de vida y la evolución es invariablemente fatal de no instituir tratamiento. Presentan úlceras bucales y gingivitis en la infancia temprana. Las enfermedades más frecuentes que presentan son otitis media, infecciones respiratorias, celulitis, abscesos cutáneos. Los gérmenes más comunes son el *S. Aureus* y el *Streptococcus*. Responden al rhG-CSF (recombinant human granulocytic-colony stimulating factor o factor estimulante de colo-

* kilodalton: es una unidad de masa atómica, también denominada uma o Dalton, es la más pequeña unidad de masas atómicas y masas moleculares. Equivale a la 1/12 de la masa del núcleo del isótopo más abundante del carbono: el carbono -12.

nias de granulocíticas humana recombinante). El trasplante de médula ósea con donante HLA idéntico, es una alternativa a considerar en estos pacientes. En algún momento de la evolución, aproximadamente el 10% desarrolla mielodisplasia o leucemia mieloide aguda.

1.2. Neutropenia cíclica. La neutropenia cíclica es un desorden que se caracteriza por la disminución repetitiva de la cifra de neutrófilos con intervalos de aproximadamente 21 días. Se hereda en forma autosómica dominante y se presenta en forma esporádica o familiar, siendo 3 a 4 veces más frecuente que el Síndrome de Kostmann. Se puede presentar tanto en lactantes como durante la infancia y si bien las infecciones suelen ser menos severas que en el Kostmann, en ocasiones pueden serlo durante el nadir de neutrófilos. Una característica clínica que se observa con frecuencia es la gingivitis crónica. La neutropenia cíclica es causada por una mutación heterocigota del gen ELA2, en un sitio diferente al de la neutropenia congénita severa. El diagnóstico requiere de hemogramas con una frecuencia mínima de dos o tres por semana durante por lo menos 6 semanas, para documentar la secuencialidad de la neutropenia.

Antes del uso del rhG-CSF en el tratamiento de estos pacientes, desarrollaban infecciones graves y algunas fatales a *Clostridium perfringens*.

1.3. Mielocatexis. La mielocatexis es un desorden autosómico dominante raro, caracterizado por presentar en sangre periférica neutropenia con alteración de la función neutrófila. Los hallazgos característicos en el extendido de sangre periférica son la presencia de cambios degenerativos en los neutrófilos tales como hipersegmentación y lóbulos nucleares picnóticos y la médula ósea es hipercelular a expensas de la hiperplasia mieloide. Existe un síndrome del cual la mielocatexis forma parte, es el Síndrome WHIM: presenta verrugas (Warts en inglés), Hipogamaglobulinemia, Infecciones y Mielocatexis. Esta alteración se la atribuye a una prolongada retención de los neutrófilos en la médula ósea debido a un defecto en los mecanismos de liberación hacia la sangre periférica. En la forma aislada de mielocatexis hay una acelerada apoptosis de los precursores neutrófilos. En su forma más compleja como es el síndrome WHIM se ha encontrado una mutación en el gen receptor de quimiocinas CXCR4 que sería responsable del cuadro. Esta mutación daría como resultado un aumento de la respuesta de los neutrófilos al ligando del CXCR4, el CXCL12, provocando la retención anormal de neutrófilos maduros en la médula ósea.

1.4. Glucogenosis tipo 1b. El tipo 1b de glucogenosis es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por hepatomegalia con episodios de acidosis láctica e hipoglucemia. Tienen asociado al cuadro metabólico períodos de neutropenia con disfunción neutrófila, que revierte con el uso de factores estimulantes de colonia granulocítica. La médula ósea es hipocelular. La enfermedad es causada por una mutación del gen G6PT1 codificante de la glucosa-6-fosfato translocasa, una enzima cuya función es transportar la glucosa-6-fosfato al retículoendoplasmático. Este defecto del metabolismo de la glucosa en los precursores mieloides provocaría un aumento de la susceptibilidad a la apoptosis, generando neutrófilos circulantes disfuncionales.

1.5. Síndrome de Barth (Miopatía cardiosquelética). Esta enfermedad se caracteriza por la asociación de una miocardiopatía dilatada y una neutropenia cíclica de magnitud variable. La miocardiopatía aparece durante el primer año de vida, pudiendo detectarse incluso durante los últimos meses del embarazo. Su origen es una mutación del gen TAZ ubicado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28) que codifica a una acetiltransferasa necesaria para la síntesis de cardiolipina que es un componente de la membrana mitocondrial esencial para la estabilidad y función de la mitocondria. Esta falta de cardiolipina afectaría la capa bilipídica de la membrana citoplasmática de los neutrófilos y sus precursores, llevando a una anormal diferenciación mieloide. La médula ósea presenta un freno madurativo a nivel de promielocitos similar al que se observa en la neutropenia congénita severa. De manera similar a otras neutropenias, la misma revierte con el uso de G-CSF.

1.6. Síndrome de Chediak-Higashi. Es un síndrome autosómico recesivo caracterizado por la asociación de albinismo óculocutáneo, neuropatía periférica incluyendo nervios craneanos, hepatoesplenomegalia y neutropenia con alteración de la actividad bactericida y quimiotáctica, y una anormal función de las células NK (Natural Killer). Esta alteración está causada por mutaciones en el gen *LYST*, codificante de proteínas necesarias para la regulación lisosomal, cuya alteración daría lugar a la observación del rasgo morfológico característico de esta enfermedad como son los grandes gránulos citoplasmáticos de los neutrófilos circulantes.

Pueden tener una proliferación linfohistiocitaria en el sistema retículoendotelial (fase acelerada) que intensifica la neutropenia y causa pancitopenia. Esta proliferación se asocia con infecciones virales Epstein-Barr o bacterianas y produce características similares al síndrome hemofagocítico.

Los melanocitos contienen melanosomas gigantes que impiden dispersar pigmentos. Los niños presentan albinismo parcial del pelo y la piel. Las primeras manifestaciones son albinismo parcial (tinte plateado), fotofobia, nistagmus rotatorio y gingivitis.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es la única opción terapéutica curativa para las alteraciones hematológicas e inmunológicas.

1.7. Disgenesia reticular. Es una alteración de las células madre hematopoyéticas con una transmisión hereditaria recesiva, ya sea en forma autosómica o ligada al cromosoma X. Los pacientes presentan una severa inmunodeficiencia T y B, con depleción o aplasia linfática y neutropenia. Pueden asociarse también anemia y trombocitopenia. La médula ósea muestra ausencia de elementos linfoides, habitualmente presentes durante los primeros años de vida, como así también de precursores mieloides. Se desconoce el evento molecular que provoca esta alteración. No suele responder al uso de G-CSF y el único tratamiento disponible es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

2. Neutropenias asociadas a otras citopenias

2.1. Síndrome de Shwachman-Diamond. Es una enfermedad multi-sistémica transmitida en forma autosómica recesiva y caracterizada por disfunción pancreática, displasia metafisaria y un fallo medular de grado variable expresado habitualmente por neutropenia con infecciones recurrentes acompañantes. La neutropenia puede progresar a una pancitopenia con una aplasia medular severa. En el momento de aparición de las manifestaciones hematológicas, la médula ósea puede ser hipocelular con freno madurativo mielóide. En esta enfermedad, el defecto de las células progenitoras está tanto en los precursores mieloides como linfoides llevando a una alteración inmune combinada, tanto por la alteración de la movilidad, migración y quimiotaxis de los neutrófilos, como por la anormal función de los linfocitos T, B y NK.

El 90% de los pacientes tienen mutaciones en el gen *SBDS*, de reciente identificación, el cual codifica una proteína aún no ubicada dentro de ningún grupo o familia de proteínas, pero que por un mecanismo todavía desconocido cumple un rol importante en la supervivencia de los precursores hematopoyéticos. El gen *SBDS*, también cumpliría un rol en la sucesión de eventos que llevan al síndrome mielodisplásico y leucemia que el 30% de estos pacientes desarrollan en algún momento.

El uso de hemoderivados y G-CSF puede ser útil en el manejo sintomático, pero el único tratamiento con intención curativa es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

2.2. Otros. Todos los otros fallos medulares multi-lineales hereditarios tales como la disqueratosis congénita, la anemia de Fanconi, la trombocitopenia amegacariocítica, etc. presentan características clínicas y hematológicas en donde las principales manifestaciones están dadas por el fallo eritroide y plaquetario siendo la neutropenia de aparición tardía. Cada una de ellas tiene mutaciones características como evento molecular responsable del cuadro.

3. Neutropenias asociadas a síndromes con inmunodeficiencia predominante.

La neutropenia puede estar asociada a un amplio grupo de síndromes de inmunodeficiencia hereditaria (ver tabla 2) y la descripción detallada de cada uno de ellos excede el objetivo de esta revisión, por lo cual se remite a las lecturas recomendadas para la ampliación del tema.

Relación entre mielodisplasia y leucemia y los síndromes de fallo medular congénitos.

Estas enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas tienen un riesgo acumulativo que aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad primaria, siendo del 12% en el Síndrome de Kostmann, del 33% en el Shwachman-Diamond y entre el 15-30% en la Anemia de Fanconi, siendo mucho menor en los otros fallos medulares.

La mayoría de los fallos medulares congénitos se caracterizan por la tendencia a desarrollar síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas.

En esta asociación debemos tener en cuenta que:

1. No todos los pacientes desarrollan mielodisplasia o leucemia, por lo que el defecto molecular primario por si solo no es suficiente y tienen que ocurrir otros eventos secundarios para su desarrollo.
2. La mayoría terminan teniendo una leucemia mieloide aguda precedida por un síndrome mielodisplásico de duración variable.
3. La mayoría tienen alteraciones citogenéticas clonales del cromosoma 7.
4. El pronóstico es malo.

Si bien el uso de factores estimulantes de colonia ha cambiado el pronóstico de este grupo de enfermedades, paralelamente ha crecido la preocupación por el rol que le cabría en el desarrollo de mielodisplasia y leucemia. Mutaciones del receptor de G-CSF encontradas en algunos pacientes pueden llevar a una respuesta proliferativa aumentada con resistencia a la apoptosis, sin embargo la única evidencia comprobada sería que su uso prolongado aumentaría la sobrevida de los pacientes, dando tiempo al desarrollo de los pasos moleculares que llevan a la enfermedad clonal neoplásica.

B. Neutropenias adquiridas

Las neutropenias adquiridas comprenden un grupo muy amplio de enfermedades a las cuales desde el punto de vista didáctico y por su diferente enfoque diagnóstico y terapéutico podemos clasificar en inmunes y no-inmunes. Las neutropenias inmunes a su vez podemos dividir las en primarias y secundarias, según se trate de un fenómeno aislado o forme parte de una enfermedad inmunológica sistémica mas compleja.

1. Neutropenias adquiridas inmunes

Estas neutropenias se caracterizan por ser causadas por la presencia de anticuerpos circulantes producidos contra glicoproteínas específicas de los neutrófilos, cuyo ori-

gen puede ser allo o autoinmune. Los antígenos mas frecuentes fueron definidos en 1998 por la reunión de trabajo sobre antígenos leucocitarios de la Sociedad Internacional de Hemoterapia.

– Tabla N° 4 –
Anticuerpos antineutrófilos

Antígenos	Nomenclatura previa	Glicoproteína	Alelos. Frecuencia (%)
HNA-1a	NA1	Fcy IIIb (CD16)	58
HNA-1b	NA2	Fcy IIIb (CD16)	88
HNA-1c	SH, NA 3	Fcy IIIb (CD16)	5-38
HNA-2a	NB1	CD 177 (gp-64)	94
HNA-3a	5b	Gp 70-95	97
HNA-4a	MART	CD 11a	99
HNA-5a	OND	CD 11b	96

Fuente: Hematology 2004, pág. 19.

Los test para la detección de anticuerpos anti-neutrófilos son similares a los utilizados para la detección de anticuerpos contra los glóbulos rojos, siendo los más utilizados el test de aglutinación de neutrófilos (TAN) en donde se evalúa microscópicamente la aglutinación de los neutrófilos incubados con suero del paciente, y el test de inmunofluorescencia de los neutrófilos (TIFN) en donde se detecta la presencia de anticuerpos en la membrana de los neutrófilos de los pacientes por su unión con anti-IgG humana fluorescente. Dado que este último test depende de una cantidad mínima de neutrófilos del paciente necesarios para la realización del estudio lo cual por la profundidad de la neutropenia no siempre es posible, una modificación al mismo es el llamado test de inmunofluorescencia indirecta de los neutrófilos (TIFIN) en donde se incuba suero del paciente con neutrófilos normales, marcándolos después con anti-IgG humana fluorescente.

Otra variante sería hacerlo por el método ELISA. El más específico de los métodos empleados en la actualidad es el empleo de anticuerpos monoclonales específicos de los antígenos neutrófilos, los cuales se incuban con neutrófilos con especificidad antigénica conocida y suero del paciente. Esto permite a lo largo de varias etapas la detección de anticuerpos y su determinación antigénica.

Todos estos tests son de difícil realización, tienen un alto grado de falsos positivos que dificultan su interpretación y no suele haber una buena correlación de los resultados de los distintos grupos de trabajo dadas las variantes en las técnicas empleadas.

a) Neutropenia neonatal alloinmune: La neutropenia neonatal alloinmune es causada por la sensibilización materna a los antígenos de origen paterno presentes en la membrana de los neutrófilos fetales lo que genera una respuesta inmune con producción de IgG, la cual por via transplacentaria provoca una neutropenia transitoria en el recién nacido. Esta tiene una duración media de aproximadamente 3 meses no desarrollándose infecciones severas durante este período, ni necesitando tratamiento específico, si bien de ser necesario suelen responder al filgrastim (G-CSF). El antígeno más frecuente contra

el cual se generan los anticuerpos es el HNA-1 ubicado en la glicoproteína FcRIIIb (CD 16). Es de destacar que la sensibilización y producción de anticuerpos por parte de la madre no siempre genera una neutropenia detectable en el recién nacido ya que hay estudios que demuestran que son muchas más las madres con anticuerpos detectables que los recién nacidos neutropénicos.

b) Neutropenia autoinmune primaria: La neutropenia autoinmune es una enfermedad causada por un aumento de la destrucción periférica de neutrófilos como resultado de la producción de autoanticuerpos por parte del paciente. Se desconoce su etiología o los mecanismos que llevan a la producción de autoanticuerpos, si bien se ha involucrado a algunas infecciones virales, fundamentalmente al parvovirus B19, como agentes desencadenantes de la respuesta autoinmune. Más del 70% de los casos se detectan durante los tres primeros años de vida, siendo la edad promedio de aparición entre los 6-12 meses de edad. La neutropenia es moderada, con infecciones poco severas y la gran mayoría de los pacientes tiene una recuperación espontánea entre los 12 y 24 meses de evolución. Rara vez requieren de tratamiento con filgrastim, para el cual tienen muy buena respuesta y algunos autores proponen el uso profiláctico de cotrimoxazol para prevenir infecciones durante el período de neutropenia, sin que esté claramente probada su utilidad. En ocasiones y frente a emergencias infecciosas o quirúrgicas, puede utilizarse corticoides o gammaglobulina endovenosa.

Los anticuerpos están dirigidos contra los antígenos HNA-1 y HNA-2 y rara vez contra el HNA-5a.

c) Neutropenias autoinmunes secundarias: Las neutropenias autoinmunes secundarias son raras en pediatría y están asociadas a enfermedades linfoproliferativas o enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso o la artritis reumatoidea.

2. Neutropenias inducidas por drogas

Las neutropenias inducidas por drogas son reacciones idiosincráticas muy poco frecuentes, que pueden llevar a una agranulocitosis con complicaciones infecciosas severas con una morbi-mortalidad elevada. La patogenia es poco conocida y se han detectado en ocasiones anticuerpos antineutrófilos ya sea autoanticuerpos o complejos inmunes asociados a la presencia de la droga responsable.

Las drogas antitiroideas, los antibióticos como el cloramfenicol, las cefalosporinas, las sulfas y los anticonvulsivantes del tipo de las carbamazepinas y el ácido valproico, son las más frecuentemente involucradas.

3. Neutropenia crónica idiopática

La neutropenia crónica idiopática es un subgrupo de pacientes en donde no hay evidencias de un mecanismo inmune involucrado. Es un cuadro que se caracteriza por neutropenia con una médula ósea normal o con pocas alteraciones de la serie mieloide, sin alteraciones citogenéticas y sin estar asociada a deficiencias nutricionales.

Su evolución es benigna, y no es infrecuente que sea un hallazgo de laboratorio en un niño asintomático.

En algunos casos se ha encontrado evidencia de apoptosis aumentada de los precursores mieloides por la vía del fas ligando. También se encontró en algunos casos una producción aumentada de TNF.

4. Miscelánea

Existen otras causas de variada etiología y fisiopatogenia que también pueden llevar a una neutropenia sin alteración mieloide intrínseca, tales como el hiperesplenismo secundario a la esplenomegalia, las alteraciones quimiotácticas del pool marginal, los fallos medulares por reemplazo de la médula ósea y las neutropenias asociadas a disturbios metabólicos. La resolución de las mismas dependerá de la estrategia empleada para tratar la causa primaria.

Consideraciones diagnósticas

Siendo tan amplias y variadas las causas de neutropenia y por lo tanto tan extensos y de complejidad creciente los estudios destinados al diagnóstico preciso, un enfoque diagnóstico sensato sería basarse en las características clínicas y los antecedentes familiares para delinear un algoritmo diagnóstico. Basado en lo anterior podríamos establecer algunos algoritmos básicos.

1. Neutropenias aisladas de hallazgo casual o frente a cuadros infecciosos poco severos

Son las más frecuentes en la práctica pediátrica y un primer paso es la documentación de la persistencia de la neutropenia con hemogramas seriados. Si se resuelve con la curación del cuadro infeccioso o en los sucesivos hemogramas, finaliza la investigación. De repetirse el episodio, realizar 2 hemogramas semanales durante 6 semanas para investigar la naturaleza cíclica del proceso (neutropenia cíclica). De persistir la neutropenia con el paciente asintomático, ampliar los hemogramas al grupo familiar primario (neutropenia crónica familiar). Dependerá de la repetición y severidad de los episodios la continuación de los estudios (Punción de médula ósea, citogenético, etc.)

2. Neutropenias aisladas documentadas con antecedentes de infecciones severas repetidas

Realizar 2 hemogramas semanales, evaluar antecedentes de malabsorción, curvas de crecimiento, evaluación esquelética (condrodisplasia metafisaria en el Síndrome de Schwaschman-Diamond), evaluación inmunológica. Punción y biopsia con estudio citogenético de médula ósea.

3. Neutropenias asociadas a otras citopenias (anemia-trombocitopenia)

La asociación con otras citopenias en sangre periférica, debe hacer pensar en fallos medulares más amplios o mecanismos inmunológicos más complejos por lo que se deben realizar punción aspirativa y/o biopsia de médula ósea, estudio citogenética, investigación de anticuerpos, etc.

Ejercicio de Integración y Cierre



A Identifique Verdadero o Falso en los siguientes enunciados

		V	F
1	La Neutropenia Crónica Idiopática se caracteriza por una evolución benigna, baja incidencia de infecciones y predominio del sexo femenino.	☐	☐
2	Las formas adquiridas por causas ajenas a defectos de la mielopoyesis son las más frecuentes durante la infancia.	☐	☐
3	Para incluir a un paciente en el Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa debe tener documentado 2 recuentos absolutos de neutrófilos menores a $500/\text{mm}^3$ en los últimos 3 meses.	☐	☐
4	La mielocatexis es un desorden autosómico dominante poco frecuente.	☐	☐
5	Los tests utilizados para la detección de anticuerpos anti-neutrófilos (TAN, TIFIN) tienen un alto grado de sensibilidad y especificidad.	☐	☐

B Relacione la columna de la izquierda: tipos de neutropenias, con la de la derecha: definiciones.

- | | |
|-----------------------------|--|
| 1. Neutropenia | a) Desorden causado por un aumento de la destrucción periférica de los neutrófilos debida a la presencia de autoanticuerpos dirigidos principalmente a las glicoproteínas de la membrana de los neutrófilos circulantes. |
| 2. N. Crónica Idiopática .. | b) Se refiere a un grupo de desórdenes de la hematopoyesis que incluye a la neutropenia congénita, la neutropenia cíclica y la neutropenia idiopática. Todos ellos se caracterizan por tener un recuento de neutrófilos menor a $500/\text{mm}^3$ en tres ocasiones separadas, durante un período de observación de 6 meses. |
| 3. N. Crónica Severa | c) Desorden autosómico dominante de aparición esporádica o familiar caracterizado por una disminución de los neutrófilos de sangre periférica en forma reiterada y con un intervalo de 21 días aproximadamente. |
| 4. N. Congénita | d) Neutropenia de aparición esporádica en una familia que puede o no ser heredada en forma autosómica recesiva, siendo la mayoría consecuencias de la mutación heterocigoto del gen ELA2, codificante de la elastasa neutrófila. |
| 5. N. Cíclica | e) Se refiere a cualquier reducción persistente e inexplicada en el número de neutrófilos circulantes, por debajo del límite inferior normal para edad, sexo y raza. |
| 6. N. Autoinmune | f) Desorden cuantitativo de los granulocitos. Disminución en el número absoluto de neutrófilos circulantes, por debajo de los valores considerados como límite inferior de lo normal para la edad, raza y sexo. |

C Analice y resuelva la siguiente situación clínica:

Rita de 14 meses de edad, presentó hasta la actualidad intercurrentes infecciosas comunes, ninguna de ellas de gravedad, se interna por presentar cuadro febril de 39,9° C y un episodio de cianosis peribucal, temblores generalizados y obnubilación de pocos minutos de duración. Se interpreta como posible bacteriemia, se realizan 2 hemocultivos, exámenes de laboratorio y se medica con antibióticos EV. El examen clínico revela rales gruesos bilaterales, fauces congestivas y otitis media aguda derecha. El hemograma muestra un recuento de leucocitos de 2.700 con 19% de neutrófilos.

a) Frente a este hallazgo, los siguientes, excepto uno, son posibles planteos diagnósticos hematológicos. Señale la EXCEPCIÓN:

- a) Neutropenia autoinmune.
- b) Neutropenia cíclica.
- c) Neutropenia congénita severa.
- d) Neutropenia familiar benigna.
- e) Neutropenia crónica idiopática.

La paciente evoluciona favorablemente, los cultivos a las 48 hs. son negativos y un nuevo hemograma muestra 2.900 leucocitos con 21% de neutrófilos segmentados. No presenta anemia ni trombocitopenia.

b) Frente a esta situación, ¿cuál cree usted que es la conducta más adecuada?

.....

.....

.....

.....

c) ¿Le pediría un estudio hematológico a los padres? De hacerlo, explique por qué.

.....

.....

.....

.....

d) Si el paciente persiste neutropénico y sin nuevas infecciones durante el período en que se realizaron los estudios diagnósticos, ¿Indicaría factores estimulantes de colonia? ¿En qué situaciones?

.....

.....

.....

.....



Compare sus respuestas con las que figuran en la Clave de Respuestas.

Conclusiones

Las neutropenias transitorias suelen ser de causa adquirida (infecciones) y duran días o semanas.

Las neutropenias crónicas pueden persistir meses o toda la vida, con un rango muy amplio en la severidad y la frecuencia de las infecciones.

Las alternativas terapéuticas actuales como el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) con el objeto de aumentar el número de neutrófilos funcionalmente activos contra las infecciones y el eventual trasplante de médula ósea para determinadas enfermedades, han cambiado el pronóstico de algunas de estas patologías.

Las propuestas terapéuticas futuras están orientadas a mejorar los métodos de selección de donantes, recolección de células progenitoras, esquemas de condicionamiento y prevención y tratamiento de las complicaciones, que hagan más seguro y exitoso el trasplante de médula ósea como único procedimiento curativo actual. En el futuro mediano, es posible que la terapia génica tenga un rol en el tratamiento de estas enfermedades.

Bibliografía recomendada

1. Berliner N, Horwitz M, Loughran Jr. T. Congenital and Acquired Neutropenia. Hematology 2004. www.asheducationbook.org
2. Dror Y, Sung L. Update on childhood neutropenia: molecular and clinical advances. Hematol Oncol Clin N Am 2004(18):1439-1458.
3. Badolato R, Fontana S, Notarangelo LD, Savoldi G. Congenital Neutropenia. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2004(4): 513-521.
4. Dale D, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA et al. Severe Chronic Neutropenia: Treatment and Follow-Up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. Am J Hematol 2003; 72: 82-93.
5. Bellannè-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T et al. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: A study of 81 patients from the French Neutropenia Study. Blood 1 June 2004; 103 (11):4119-4125.
6. Freedman M and Alter B. Risk of Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia in Congenital Neutropenia. Seminars in Hematology. April 2002; Vol 39 (2):128-133.
7. Bux J, Behrens G et al. Diagnosis and Clinical Course of Autoimmune Neutropenia in Infancy: Analysis of 240 cases. Blood. 1 January 1998; Vol 91 (1):181-186.



Clave de respuestas

A Identifique Verdadero o Falso en los siguientes enunciados

1. Verdadero.
2. Verdadero.
3. Falso. Debe tener documentados 3 recuentos.
4. Verdadero.
5. Falso. Todos estos tests son de difícil realización, tienen un alto grado de falsos positivos que dificultan su interpretación y no suele haber una buena correlación de los resultados de los distintos grupos de trabajo dadas las variantes en las técnicas empleadas.

B Relacione la columna de la izquierda, tipos de neutropenias, con la de la derecha: definiciones.

1. f)
2. c)
3. b)
4. d)
5. c)
6. a)

C Analice y resuelva la siguiente situación clínica

- a) Respuesta correcta: c).
- b) La conducta más adecuada es seguimiento clínico y hemogramas seriados (2 a 3 por semana durante 3 semanas) para descartar neutropenia cíclica. Conducta de acuerdo a la clínica y a la evolución de la neutropenia.
- c) De persistir neutropénica se deberá pedir estudios a los padres para descartar neutropenia familiar benigna.
- d) En este momento no es necesario indicar factores estimulantes de colonia. El pediatra deberá evaluar la posibilidad de indicarlos cuando presente episodios febriles.