



Neutropenia crónica en la infancia

Ingrid Eugenia Pulley Bastidas¹.
Fernando Ortiz Larco².

¹Doctora en Medicina y Cirugía Universidad Católica de Santiago de Guayaquil ingridpulley@yahoo.es

²Doctor en Medicina y Cirugía Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 01 de Octubre del 2007 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Los neutrófilos son de vital importancia para la protección del organismo frente a infecciones, pero en determinadas ocasiones y por diferentes causas, puede presentarse una reducción del recuento de neutrófilos, lo cual se define como Neutropenia. La neutropenia se divide básicamente en Aguda (menor a 1 mes) y Crónica (mayor a 3 meses). Este artículo se enfoca en la Neutropenia Crónica indicando detalladamente sus distintas definiciones, clasificaciones, diagnóstico, tratamientos y pronóstico; con la finalidad de familiarizar al lector sobre esta patología poco estudiada.

PALABRAS CLAVE: neutropenia, médula ósea, factor estimulante de colonias granulocíticas, antibióticos

INFANTILE CHRONIC NEUTROPENIA

SUMMARY

Neutrophils are a very important component in protecting the body against infections, but some specific situations and different causes might reduce the neutrophils count which is called Neutropenia. Neutropenia can be: Acute (less than 1 month), and Chronic (more than 3 months). This article is about Chronic Neutropenia explaining in detail the different concepts,

classifications, diagnose, treatments and prognostic, with the goal of familiarizing the reader on this unknown pathology.

KEY WORDS: neutropenia, bone marrow, G-CFS

INTRODUCCIÓN

Neutropenia se define como la reducción del recuento absoluto de neutrófilos en la sangre predisponiendo a infecciones. Los niveles de neutrófilos del adulto sano son de 1500 - 7000 por mm³ (1.5 - 7.0 x 10⁹/L). ¹³ En infantes menores a un año de edad el límite inferior normal de neutrófilos es de 1000 por mm³, después del primer año de vida, es de 1500 por mm³ como en los adultos. La severidad de la neutropenia depende del *recuento absoluto de neutrófilos (RAN)* que se describe a continuación ⁵:

- **Neutropenia Leve.-** Cuando el RAN es inferior a 1500 por mm³ (1.5 x 10⁹/L), pero superior a 1000 por mm³ (1.0 x 10⁹/L).
- **Neutropenia Moderada.-** Cuando el RAN está entre 500 y 1000 por mm³ (0.5 - 1,0 x 10⁹/L).
- **Neutropenia Severa.-** Cuando el RAN es inferior a 500 por mm³ (<0.5 x 10⁹/L).

Etiología

Generalmente, se puede presentar neutropenia asociada con los siguientes trastornos ¹⁵:

- Anemia Aplásica Severa / Anemia de Fanconi
- Quimioterapia o Radioterapia
- Infección Viral
- Fármacos
- Síndrome de Hiper IgM, o Inmunodeficiencias Combinadas

Frecuencia

La incidencia de agranulocitosis es de 3.4 casos por millón de personas por año. La incidencia de neutropenia inducida por drogas es de un caso por millón de personas por año ¹⁶.

CLASIFICACIÓN

Clasificación de la neutropenia crónica severa.

La Neutropenia Crónica Severa dura más de 3 meses y puede existir desde el nacimiento (Neutropenia Congénita) o puede presentarse en cualquier momento de la vida (Neutropenia Adquirida). La siguiente clasificación menciona los diferentes tipos de neutropenias crónicas ^{5, 16}:

Neutropenias que se presentan desde el nacimiento:

- Neutropenia Congénita Severa (Síndrome de Kostmann)
- Neutropenia Cíclica

Enfermedades metabólicas asociadas a neutropenia

- Síndrome de Shwachman-Diamond
- Glucogenosis tipo 1b

Neutropenias que se adquieren durante la vida

- Neutropenia Idiopática
- Neutropenia Autoimmune

a.i. Neutropenia Congénita Severa o Síndrome de Kostmann.- Es una enfermedad Autosómica Recesiva, se presenta desde el nacimiento y puede afectar a más de un miembro familiar. Es muy severa, los neutrófilos a menudo están completamente ausentes al momento del diagnóstico, se caracteriza por una suspensión en la maduración en las fases tempranas de desarrollo del neutrófilo en la médula ósea. Desde los primeros meses de vida se presentan infecciones bacterianas severas, tales como: onfalitis, neumonía, abscesos cutáneos y otitis media; por este motivo, son diagnosticados precozmente durante la infancia.²¹ Para el diagnóstico se requiere una muestra de sangre y de médula ósea (se realiza estudios citogenético y análisis del receptor del G-CSF -factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas-):

El examen citogenético.- Estudia los cromosomas de la médula ósea, en la mayoría de los pacientes con neutropenia esta prueba es completamente normal. Algunas alteraciones en los cromosomas de las células no tienen trascendencia, pero otras pueden indicar una progresión hacia la leucemia.¹⁶

El análisis del receptor de G-CSF.- Este receptor está localizado en todos los granulocitos, su función es unirse con la citoquina G-CSF para mandar una señal a la célula para que madure, se divida o refuerce su función. En algunos pacientes con Neutropenia Congénita el receptor del G-CSF desarrolla cambios que podrían indicar una progresión hacia la leucemia. Cuando se diagnostica Neutropenia Congénita se debe iniciar inmediatamente tratamiento con un factor de crecimiento hematopoyético llamado G-CSF.²²

a.ii. Neutropenia cíclica.- Es poco frecuente, aparece fundamentalmente a partir del primer año de vida. Es una enfermedad Autosómica Dominante, su base molecular reside en un defecto intrínseco de la granulopoyesis localizado en el cromosoma 19p13.3 donde se encuentra el gen de la proteína elastasa del neutrófilo (ELA2). Estas mutaciones del gen ELA2 inducen una apoptosis intramedular acelerada en estadios muy precoces de maduración del neutrófilo provocando períodos regulares de neutropenia en sangre periférica, aproximadamente cada 21 días.^{1, 2} En ocasiones, otras células sanguíneas como las plaquetas o los glóbulos rojos pueden mostrar oscilaciones. La frecuencia de infecciones bacterianas dependerá de la duración del período de neutropenia que el paciente experimente, si las infecciones ocurren aproximadamente a intervalos de 3 semanas, se considerará el diagnóstico de neutropenia cíclica y será necesario realizar recuentos en sangre (al menos 3 veces por semana durante 6 semanas) con el objetivo de buscar el patrón cíclico típico de los neutrófilos. El tratamiento inicial con G-CSF queda restringido a pacientes con infección grave con riesgo vital y en pacientes adultos.³

b.i. Síndrome de Shwachman - Diamand (SSD).- Es un trastorno hereditario (Autosómico Recesivo) con alteraciones multisistémicas que incluyen: Insuficiencia Pancreática (problemas en la digestión de las grasas y gran volumen de grasa fecal), Neutropenia y Talla baja. Otros hallazgos menos comunes son las alteraciones esqueléticas, aumento de crecimiento del hígado

e infecciones bacterianas si la neutropenia es severa, empleándose como tratamiento G-CSF. En el SSD pueden estar disminuidas otras células sanguíneas (anemia y/o trombocitopenia).^{9, 11}

b.ii. Glucogenosis Tipo Ib.- Es un trastorno metabólico infrecuente que afecta al metabolismo de la glucosa-6-fosfatasa, se caracteriza por la acumulación de glucógeno en el hígado, bazo y otros tejidos, presentándose hepatomegalia, esplenomegalia (se puede asociar con trombocitopenia y anemia), estancamiento en el crecimiento, problemas renales, hipoglicemia e infecciones recurrentes. La neutropenia crónica en estos pacientes va acompañada de una función defectuosa de los neutrófilos y mediante el tratamiento con G-CSF, los pacientes no sólo responden con un aumento de neutrófilos sino también con una mejoría de su actividad.^{18, 20}

c.i. Neutropenia Idiopática.- Este término describe varios tipos de neutropenia que pueden ocurrir en cualquier momento de la vida por razones desconocidas. Puede presentarse tanto en niños como en adultos. La mayoría de pacientes responden bien al tratamiento con G-CSF pero requieren tratamiento a largo plazo.⁶

c.ii. Neutropenia Autoinmune.- Se caracteriza por la presencia de anticuerpos específicos contra neutrófilos que producen su destrucción en sangre. La principal edad de diagnóstico es de 8 - 12 meses (con un rango de 3-30 meses), la recuperación espontánea ocurre a la edad de 5 años. Y aunque estos niños carecen de neutrófilos en sangre periférica o tuvieron por lo menos en una ocasión un conteo absoluto de neutrófilos menor a 500 por mm³, generalmente, no sufren infecciones bacterianas severas presentando crecimiento y desarrollo normal para su edad. En ciertas ocasiones, se presenta en gente joven (20-40 años) predominantemente en mujeres y está asociada a otras enfermedades.^{16, 18} Para su diagnóstico, también es útil el examen de la médula ósea, donde típicamente se observa un aumento de la celularidad de elementos mieloides (hiperplasia mieloide) con ausencia o disminución del número de neutrófilos maduros. Se debe cumplir con controles médicos, pero no necesariamente se requiere tratamiento con antibióticos o con G-CSF. Según la frecuencia de las infecciones y al recuento de neutrófilos, se considerará administrar profilaxis con antibióticos orales. En caso de infecciones severas, se indicará tratamiento con G-CSF, a pesar que en la mayoría de los niños la neutropenia se normaliza en 2-3 años.^{15, 19}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNOSTICO

Como ya se mencionó con anterioridad, los síntomas que presenta el paciente dependen del nivel de neutropenia, cuanto menor sea el recuento de neutrófilos mayor es el riesgo de infección; este riesgo aumenta si la neutropenia persiste más de tres días. Los tipos de infección incluyen: otitis media, amigdalitis, faringitis, aftas bucales, gingivitis y abscesos cutáneos; no obstante, el paciente con neutropenia severa puede desarrollar infección bacteriana, fúngica o mixta, que podrían comprometer la vida del paciente.^{16, 20}

Diagnóstico

Para el diagnóstico de Neutropenia Crónica se deben realizar obligatoriamente, como mínimo, los siguientes exámenes^{5, 6, 16, 18, 20}:

1. **Hemograma:** Es la primera prueba que se practica, con este procedimiento se efectúa un recuento de neutrófilos, si es bajo se debe repetir el hemograma para estar seguros si continúa la neutropenia.

En pacientes con Neutropenia Cíclica, la cifra de neutrófilos puede ser normal, pero otras veces es muy baja. En este caso, se solicitará hemogramas tres veces por semana durante un periodo de al menos seis semanas, para ver si sigue un patrón cíclico regular.

2. **Anticuerpos Antineutrófilo:** Sirve para diagnosticar Neutropenia Autoinmune.
3. **Aspirado y/o biopsia de médula ósea:** El examen de médula ósea ayudará a confirmar si el paciente tiene neutropenia congénita. Se recomienda controles anuales de médula ósea y citogenética para los pacientes con Neutropenia Congénita y según criterio médico, para los otros tipos de neutropenia. Las células de la médula ósea se extraen de las crestas ilíacas de la pelvis o esternón y se emplean los siguientes métodos:

Aspirado de médula ósea.- Se aspira una muestra de sangre desde el medio del hueso.

Biopsia de médula ósea.- Se extrae un pedazo pequeño de hueso y se examina la estructura de la médula.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las medidas generales que se deben mantener en los pacientes con neutropenia son:

- Nutrición adecuada y administración de vitaminas, sin embargo, los tratamientos nutricionales no van a elevar el número de neutrófilos.
- Higiene general: lavado de manos frecuente.
- Cuidado bucal: incluye chequeos dentales regulares y uso de antiséptico bucal, para prevenir gingivitis, estomatitis y otras infecciones de la membrana mucosa de la boca.
- Control de temperatura- Si tiene fiebre $\geq 38,5^{\circ}$ se debe consultar al médico.
- Vacunas: Se deben administrar todas las vacunas según el calendario.
- En caso de viajes al extranjero, debe notificar a su médico y saber dónde puede contactar un médico en caso de emergencia.

Con respecto al tratamiento específico, debe ser prescrito por su médico, indicando los beneficios y riesgos potenciales del tratamiento. Habitualmente, los tratamientos empleados en el manejo de las Neutropenias son ^{4,16}:

- Factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF)
- Otras opciones terapéuticas: Inmunoglobulinas, Antibióticos, Corticoesteroides y Transfusión de glóbulos blancos.
- Transplante de Medula ósea (TMO)

Factores Estimulantes de Colonia (G-CSF). Actúa como un factor de crecimiento hematopoyético que estimula la producción y maduración de los neutrófilos, mejorando su función antibacteriana. Se usa en infecciones recurrentes o resistentes al tratamiento convencional, sirve para tratar y prevenir la neutropenia cuando se recibe quimioterapia mielosupresiva y reducir el período de neutropenia asociado al transplante de médula ósea,

movilizando las células sanguíneas progenitoras autólogas periféricas.¹⁷ El nombre comercial más común de este grupo de tratamiento es:

a. Filgrastim o Lenograstim (G-CSF, Neupogen): Factor estimulante de la colonia de granulocitos que activa y estimula la producción, maduración, migración y citotoxicidad de neutrófilos. Recomendado solo para pacientes con historia clínica significativa de infecciones frecuentes ^{10, 22}:

i. 5-20 mcg/kg/d SC qd; algunos pacientes pueden tener respuesta suficiente con inyecciones menos frecuentes (2-3 veces por semana) o pueden requerir dosis más altas. Los sitios recomendados de punción son: la parte inferior del abdomen, parte superior y exterior de los brazos, parte superior y exterior de los muslos. Cuando se inicia el tratamiento con G-CSF, se deberá vigilar los niveles del RAN durante 3-10 semanas para verificar que dosis de G-CSF se necesita. Después de establecerse la dosis, el paciente será controlado mediante hemogramas mensuales, la sangre puede extraerse 18 horas después de administrarse el G-CSF en pacientes que reciben dosis diarias y aquellos que reciben dosis menos frecuentes, se harán el hemograma antes de la siguiente administración de la medicación.^{10, 22}

ii. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad documentada

iii. **Precauciones:** Raramente, pueden causar fiebre, escalofríos, dolor de huesos o músculos, esplenomegalia, hepatomegalia, hematuria, proteinuria, plaquetopenia, alopecia y rash; usados a largo plazo podrían causar aumento del riesgo de desarrollo de leucemia (observado en pacientes con Neutropenia Congénita Severa). Se recomienda suspender su administración en caso de Enfermedad Pulmonar, cuando el recuento de neutrófilos supera la cifra de 1.000/mm³.^{10, 22, 17}

- **Inmunoglobulinas.**- Las inmunoglobulinas son usadas para la inmunización pasiva concediendo protección inmediata contra algunas enfermedades infecciosas y en infecciones que no responden a las medidas convencionales ⁴:

Globulina Inmune IV (Gamimune, Gammar-IV, Polyga S/S, Sandoglobulin): IgG purificada del plasma humano, todos los productos disponibles comercialmente son virus inactivos:

i. **Dosis Pediátrica:** 400-500 mg/kg/dosis IV (frecuencia y duración no bien establecida para su indicación) ^{4, 7}

ii. Hipersensibilidad documentada, Deficiencia de IgA ⁴

iii. **Interacciones:** Podría interferir la respuesta inmune frente a vacuna de virus vivos, reduciendo eficacia (administrar después de 3 meses de la vacuna) ^{4, 7}

iv. **Precaución:** Pueden ocurrir reacciones anafilácticas durante su infusión (especialmente en pacientes con Deficiencias IgA): fiebre, escalofríos y urticaria. Después de 1-2 días de la infusión puede presentarse dolor de cabeza, emesis y fiebre, característico de Meningitis Aséptica causada por inmunoglobulinas IV. Se recomienda el uso previo de acetaminofen y difenhidramina para reducir los efectos adversos. ⁷

- **Antibióticos.**- Usados para tratamiento y prevención de infecciones frecuentes ⁸:

a. **Trimetoprim y Sulfametoxazol (Bactrim, Separa):** Inhibe crecimiento bacteriano por inhibición de la síntesis del ácido dihidrofólico:

i. **Dosis Pediátrica:** No recomendado en menores de 2 meses; En >2 meses: 5mg/kg/d (basado en el componente de trimetoprim) PO dividido cada 12h., no exceder 320 mg/d de trimetoprim

ii. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad, infantes < 2 meses, Anemia Megaloblástica causada por deficiencia de ácido fólico.

iii. **Precauciones:** En embarazo debido a la toxicidad potencial para el neonato (ictericia, anemia hemolítica y kernicterus). Puede causar: ictericia en infantes pequeños, hemólisis por deficiencia de G-6-PD, daño hepático y/o renal, leucopenia. Se recomienda mantener ingesta adecuada de líquido para prevenir cristaluria y formación de cálculo. Suspender la terapia a la primera presencia de rash o señal de reacción adversa y si ocurren cambios hematológicos significantes.

- **Corticoesteroides.**- En ciertas ocasiones han sido efectivos para aumentar el número de neutrófilos en sangre al favorecer la salida de los neutrófilos desde la médula ósea hacia la circulación sanguínea, no obstante, sola una pequeña proporción de pacientes podrían tener algún beneficio; debido a que no estimulan la producción de neutrófilos en la médula ósea y pueden disminuir el número de otros tipos de glóbulos blancos aumentando el riesgo de infección, además, su uso a largo plazo puede provocar otros efectos secundarios como el desarrollo de Diabetes Mellitus. ^{14, 12}

- **Transfusión de Glóbulos Blancos.**- Su uso es poco frecuente y se reserva esta opción para el tratamiento de infecciones severas con compromiso vital. ^{1, 14}

- **Trasplante de Médula Ósea (TMO).**- Se considerará en caso de que no exista respuesta al tratamiento con G-CSF o en pacientes que hayan desarrollado leucemia o mielodisplasia en el transcurso de su enfermedad. ^{15, 16, 20}

Pronóstico

En base a los diversos ensayos clínicos con G-CSF se obtiene un incremento drástico en las expectativas y en la calidad de vida de los pacientes, mejorando y estabilizándose el recuento de los neutrófilos se podrá llevar una vida completamente normal. Sin embargo, los pacientes con Síndrome de Shwachman-Diamond al igual que los pacientes con Neutropenia Congénita o Síndrome de Kostmann, tienen riesgo de desarrollar leucemia. Por esto, se recomienda que todos los pacientes con Neutropenia Congénita se hagan anualmente un examen de médula ósea y análisis citogenético. ^{2, 5, 18, 20}

REFERENCIAS

1. Ancliff PJ, Gale RE, Liesner R. Mutations in the ELA2 gene encoding neutrophil elastase are present in most patients with sporadic severe congenital neutropenia but only in some patients with the familial form of the disease. Blood 2001;98:2645-50.
2. Aprikyan A, Liles W, Rodger E, Jonas M, Chi E, Dale D. Impaired survival of bone marrow hematopoietic progenitor cells in cyclic neutropenia. Blood. Submitted, 2000.
3. Dale D, Bolyard A, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. Semin Hematol. 2002;2:89-94.

4. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 2003;72(2):82-93.
5. Daniel D Shin, MD. "Neutropenia". 2002, February 7. www.emedicine.com
6. Dinanuer M. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. En: Nathan D, Orkin S, Ginsburg D, Look A, editors. *Hematology of infancy and childhood* 6.^a ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 923-1010.
7. Dinanuer MC, Lekstrom-Himes JA, Dalle DC. Inherited neutrophil disorders: Molecular basis and therapies. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program*; 2000.p.303-18.
8. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000; 343:1925-1932.
9. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol* 2002;188:701-13.
10. Freeman MH, Bonilla MA, Fier C. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood* 2000;429-36.
11. Goobies S, Popovic M, Morrison J. Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am J Hum Genet* 2001;68:1048-54.
12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:730-51.
13. Kyono W, Coates TD. A practical approach to neutrophil disorder. *Pediatr Clin N Am* 2002;49:929-71.
14. Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. *J Clin Pathol* 2001;54:7-19.
15. Naynesh R Kamani, MD. "Chronic Granulomatous Disease". 2002, October 17. www.emedicine.com
16. Revista Pediátrica: Pediatrics in Review, Vol. 24 No.9 – Noviembre 2003
17. Schaison G, Eden OB, Henze G et al. Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a European panel. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 955-966.
18. Segal BH, Leto TL, Gallin JI: Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 2000 May; 79(3): 170-200 [[Medline](#)].
19. Susumu Inoue, MD. "Autoimmune and Chronic Benign Neutropenia. 2004, April 21. www.emedicine.com
20. The Severe Chronic Neutropenia. Physician Newsletter Updates 2000-2002. Disponible en: <http://depts.washington.edu/registry/>
21. Zeidler C, Welte K. Kostmann syndrome and congenital neutropenia. *Semin Hematol* 2002; 39(2):82-88. <http://www.fda.gov/cber/products/filgamg052902.htm>