



Artículo de revisión

## Neutropenia congénita Congenital neutropenia

Rogelio Guzmán Cotaya,\* Ricardo Baeza Bastarrachea,\* Sara Elva Espinosa Padilla†

\* Alergólogo, Inmunólogo, Pediatra. Residente del Curso de Postgrado de Alta Especialidad en Medicina, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias.

† Alergólogo, Inmunólogo, Pediatra. Jefa de la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México.

**Citar como:** Guzmán CR, Baeza BR, Espinosa PSE. Neutropenia congénita. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2021; 30 (1): 24-27. <https://dx.doi.org/10.35366/100114>

### RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades congénitas del sistema inmune que conducen a infecciones recurrentes, autoinmunidad, tumores malignos y trastornos hematológicos. Esta revisión se centra específicamente en trastornos congénitos asociados con neutropenia, que pueden ocurrir de forma aislada o como característica de los trastornos inmunes más complejos y específicamente en los defectos cuantitativos de los neutrófilos.

**Palabras clave:** Trastornos neutrófilos, neutropenia, trastornos cuantitativos, clasificación.

### ABSTRACT

*Primary immunodeficiencies are a heterogeneous group of congenital diseases of the immune system that lead to recurrent infections, autoimmunity, malignancies, and hematologic disorders. This review focuses specifically on congenital disorders associated with neutropenia, which can occur in isolation or as a feature of more complex immune disorders and specifically on quantitative neutrophil defects.*

**Keywords:** Neutrophil disorders, neutropenia, quantitative disorders, classification.

### INTRODUCCIÓN

Los neutrófilos corresponden al 50-70% de los leucocitos en la sangre humana. Se producen en la médula ósea a partir de células mieloides progenitoras a una razón de  $10^9$  células/kg/día. La maduración de los neutrófilos en la médula ósea se regula mediante una expresión coordinada de citoquinas como factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Mediado por citoquinas/integrinas migran de la sangre periférica a los sitios de infección donde desempeñan un papel fundamental en la defensa de primera línea contra bacterias y hongos por fagocitosis.<sup>1</sup>

Los trastornos cuantitativos hereditarios de los neutrófilos se denominan neutropenia congénita y se clasifican por un

recuento de neutrófilos en sangre periférica en leve ( $1.5-1.0 \times 10^9/L$ ), moderada ( $1.0-0.5 \times 10^9/L$ ) y grave ( $< 0.5 \times 10^9/L$ ). La incidencia estimada es de 10-15/1'000,000 de nacimientos y la prevalencia de  $> 10/1'000,000$  de habitantes.<sup>2</sup>

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pacientes con neutropenia congénita grave desarrollan infecciones bacterianas graves dentro del primer año de vida. El riesgo de infección se correlaciona con el grado y duración de la neutropenia. Los sitios más afectados por infecciones son la piel y mucosa de la orofaringe, asimismo, las infecciones pulmonares son frecuentes.

Los pacientes con neutropenia congénita presentan de manera frecuente periodontitis, gingivitis y pérdidas

Recibido: 18/08/2020. Aceptado: 28/08/2020.

Correspondencia: Dr. Ricardo Baeza Bastarrachea

Alergia e Inmunología Clínica HIM/INP. Av. Insurgentes Sur 3700, Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, 04530 Ciudad de México, CDMX.

E-mail: baezarb@gmail.com



dentales, aftas orales de mucosa y lengua son frecuentes, otra característica es la ausencia de infiltrados inflamatorios y formación de pus en la respuesta a infecciones bacterianas.

Una gran variedad de bacterias Gram positivas y negativas se observan como agentes infecciosos, incluyendo especies *Staphylococcus* y *Streptococcus*, especies de *Pseudomonas*, infecciones fúngicas profundas por *Aspergillus* y *Candida* son observadas en periodos prolongados de neutropenia. Síntomas gastrointestinales que asemejen una enfermedad inflamatoria intestinal, así como predisposición a fracturas patológicas debido a osteopenia.<sup>3</sup>

## CLASIFICACIÓN

### Neutropenia sin manifestaciones extrahematopoyéticas

#### *Neutropenia étnica benigna*

Es el tipo más común de neutropenia que ocurre en 25 a 50% de personas con descendencia africana o indio-occidental y algunos grupos étnicos del Medio Oriente, la neutropenia puede variar de leve a grave, las personas afectadas generalmente no tienen una mayor susceptibilidad a infecciones.<sup>4</sup>

## DEFICIENCIA DE ELANE

Las mutaciones autosómicas dominantes del gen ELANE, la cual codifica la elastasa de los neutrófilos, son la casusa más frecuente de neutropenia congénita en población caucásica. La prevalencia es de 1/300,000-400,000. La deficiencia de ELANE es responsable de la neutropenia congénita grave y la neutropenia cíclica, en la neutropenia cíclica los recuentos de neutrófilos generalmente fluctúan en periodicidad diaria, normalmente presentándose cada 21 días. La neutropenia grave se caracteriza por un paro en la maduración de la médula ósea en la etapa de promielocitos, probablemente causada por la apoptosis de neutrófilos precursores.<sup>5</sup>

### Neutropenia congénita con otros defectos inmunes

#### *Deficiencia GFI1*

Las mutaciones autosómicas dominantes de GFI1 cursan neutropenia congénita, la prevalencia de estima < 1/22 millones. Gfi1 es un factor de transcripción determinante en el desarrollo de progenitores mieloides en granulocitos y macrófagos, por lo que su deficiencia causa un arresto de promielocitos/mielocitos en la médula ósea.

## *Síndrome de WHIM*

Las mutaciones autosómicas dominantes con ganancia de función de CXCR4 conducen al síndrome de WHIM que combina verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones bacterianas y mielocatexis. La prevalencia estimada es de 1/2.2 millones. La deficiencia de CXCR4 conduce a una retención de neutrófilos en la médula ósea. Además de tener manifestaciones clínicas con otitis recurrentes, infecciones cutáneas y respiratorias, presencia de verrugas asociadas con VPH y cáncer cervicouterino, manejándose con tratamiento sustituto con IGIV, antibiótico y vacuna contra VPH.<sup>6</sup>

## *Síndrome Wiskott-Aldrich*

El síndrome de Wiskott-Aldrich ligado al cromosoma X es causado por mutaciones en WASP, manifestándose con trombocitopenia con reducción en el volumen de las plaquetas, eccema, susceptibilidad a infecciones y un riesgo elevado de autoinmunidad y linfomas. Tiene una prevalencia de 1/2.2 millones de varones. La neutropenia ligada al X es causada por una mutación en WASP con ganancia de función, resultando una hiperactivación y localización anormal de la polimerización de actina, lo que resulta en una mielopoyesis alterada y neutropenia. El tratamiento en pacientes con WAS clásico se basa en profilaxis para *Pneumocystis jirovecii*, IGIV, productos sanguíneos irradiados, siendo el tratamiento definitivo el trasplante de células hematopoyéticas.<sup>7</sup>

### Neutropenia congénita con manifestaciones extrahematopoyéticas

#### *Síndrome de Barth*

El síndrome de Barth es patología compleja caracterizada por cardiomiopatía, debilidad muscular, retraso en el crecimiento y neutropenia. La neutropenia puede ser constante, intermitente o cíclica, el síndrome de Barth es causado por mutaciones en el gen TAZ que codifica tafazzina, una aciltransferasa mitocondrial involucrada en el metabolismo de la cardiolipina, la fisiopatología de la neutropenia no es clara, pero se ha propuesto que una eliminación de neutrófilos por macrófagos tisulares podría ser el mecanismo. La cardiomiopatía y las infecciones son complicaciones que pueden ser mortales.<sup>8</sup>

#### *Neutropenia Clericuzio*

Rara genodermatosis que asocia con poiquilodermia (pigmentación y coloración cutánea irregular) y neutropenia inicialmente reportada por Clericuzio en indios navajo. Este síndrome autosómico recesivo es caracterizado por la aparición de rash papular, anormalidades en la pigmentación, telangiect-

tasias e hiperqueratosis, así como neutropenia, corta estatura, paquioniquia y enfermedades pulmonares. La neutropenia es causada por mutaciones en el gen C16orf57 que codifica a la proteína hMPN1, sin embargo, la fisiopatología no se sabe aún.<sup>9</sup>

#### *Síndrome de Cohen*

Las mutaciones autosómicas recesivas de VPS13b cursan el síndrome de Cohen, se han descrito un aproximado de 200 casos en una variedad de grupos étnicos. El síndrome se manifiesta con neutropenia intermitente, microcefalia, retraso psicomotor, hipotonía muscular, obesidad, puente nasal alto y filtrum corto.<sup>10</sup>

#### *Deficiencia HAX1 (enfermedad de Kostmann)*

El defecto se encuentra en mutaciones recesivas de HAX1, la cual es una proteína citosólica y controla una variedad de funciones celulares, incluyendo la viabilidad celular mediante la estabilización del potencial de membrana mitocondrial. Representa aproximadamente el 15% de las neutropenias congénitas. La neutropenia es causada por una detención en la maduración en la médula ósea en la etapa de promielocito. Los pacientes manifiestan durante las primeras semanas de vida infecciones bacterianas graves, en ocasiones retraso mental y epilepsia.<sup>11</sup>

#### *Síndrome Hermansky-Pudlak tipo II*

El síndrome Hermansky-Pudlak compromete un grupo heterogéneo de alteraciones caracterizados por disfunción en las plaquetas, albinismo oculocutáneo y ocasionalmente enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y colitis inflamatoria. Se conocen ocho subtipos moleculares, aunque solamente el tipo II se encuentra asociado con neutropenia congénita, es causado por mutaciones en el gen AP3B1 que codifica la cadena beta del complejo adaptador proteína-3 (AP3). El complejo AP3 se encuentra involucrado de manera crítica en la biogénesis de organelos endosomales conocidos como organelos relacionados con lisosomas. Sin embargo, estudios sobre la estructura y función de los neutrófilos no encontraron un defecto específico.<sup>12</sup>

#### *Deficiencia GATA2*

Las mutaciones autosómicas dominantes de GATA2 causan síndrome MonoMAC (monocitopenia, linfopenia de célula B y célula NK, mielodisplasia, anormalidades citogenéticas, proteinosis alveolar pulmonar y leucemia mieloide) con una prevalencia muy baja < 1/1 millón. Un estudio francés sobre neutropenia congénita demostró que las mutaciones en GATA2 también se encuentran en pacientes con neutropenia congénita, alterándose la función de generar fagolisosomas.

Los pacientes se manifiestan en la edad adulta con infecciones micobacterianas no tuberculosas de manera frecuente, linfedema y verrugas asociadas con VPH. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda.<sup>13</sup>

#### *Deficiencia G6PC3*

La deficiencia autosómica recesiva de glucosa-6-fosfatasa-b (G6PC3) se ha descrito en 57 pacientes con neutropenia debido al aumento del estrés del retículo endoplasmático cuando existe apoptosis. La variabilidad fenotípica es amplia, variando de neutropenia congénita aislada a neutropenia congénita con trombocitopenia y características sindrómicas (defectos congénitos cardíacos y urogenitales, trastornos endocrinos, dismorfia facial, hipoacusia, laxitud de piel, disminución de la grasa subcutánea tejido y livedo reticularis). La neutropenia congénita se manifiesta en el primer mes de vida con infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio o urinario, abscesos cutáneos o sepsis.<sup>14</sup>

#### *Síndrome Shwachman-Diamond*

Las mutaciones autosómicas recesivas de SDBS cursan el síndrome Shwachman-Diamond, trastorno multisistémico que combina disfunción pancreática exocrina, condrodisplasia metafisaria, neutropenia grave, insuficiencia medular con predisposición a síndrome mielodisplásico y leucemia. La incidencia estimada es de 1/300,000-400,000. Pacientes con SDS requieren un abordaje multidisciplinario, con suplementación de enzimas pancreáticas y el tratamiento definitivo es el trasplante de células hematopoyéticas.<sup>15</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de neutropenia congénita se basa en características clínicas y hematológicas. Antes de que se establezca el diagnóstico de neutropenia congénita, es importante documentar la duración o naturaleza persistente versus intermitente de la neutropenia, con recuentos sanguíneos completos en serie. Una sola documentación de recuentos bajos de neutrófilos no es suficiente. Para monitorear el patrón oscilatorio de la cuenta de neutrófilos en pacientes con neutropenia cíclica se necesitan dos a tres recuentos de sangre por semana durante seis semanas. En niños con neutropenia aislada leve, sin datos de infecciones graves, recuento de sangre con intervalos de cuatro semanas es suficiente.

Basado en los hallazgos clínicos y el historial del paciente e historia familiar, otros estudios se pueden requerir: evaluación de deficiencias nutricionales, inmunidad innata y humoral, trastornos reumatológicos. Las pruebas genéticas con secuenciación de exoma pueden ayudar

a respaldar el diagnóstico. En pacientes con neutropenia grave y otras enfermedades hematológicas hay presencia de visceromegalias, una citología de médula ósea debe realizarse de inmediato para descartar malignidad. Los pacientes con neutropenia congénita requieren exámenes anuales de médula ósea con citogenética y análisis del receptor G-CSF o mutaciones RUNX1 para reconocer la transición a síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda lo antes posible.<sup>16</sup>

## TRATAMIENTO

La base de la terapia para la neutropenia congénita es prevenir complicaciones infecciosas. En casos de infecciones bacterianas o fúngicas, la cobertura antibiótica específica es obligatoria.

La elección de los agentes antimicrobianos y el modo de aplicación tiene que ser elegido en función del sitio y gravedad de la infección y organismos específicos y sus perfiles de sensibilidad y resistencia. La cobertura empírica utilizando penicilinas intravenosas de amplio espectro resistentes a betalactamasas cefalosporinas está indicado en pacientes críticos.

El tratamiento moderno de los pacientes con neutropenia congénita se basa en la administración de G-CSF humano recombinante. La terapia se inicia de 3-5 µg/kg peso corporal por vía subcutánea. La mayoría de los pacientes responden a G-CSF a la dosis indicada.

En aquellos pacientes que no respondan con un aumento en los granulocitos periféricos de neutrófilos, las dosis deben aumentarse. La disponibilidad del G-CSF humano recombinante ha cambiado notablemente la vida expectativa y calidad de vida para pacientes con neutropenia congénita. El G-CSF es generalmente bien tolerado, el efecto secundario común es el dolor óseo, se observan reacciones adversas en menos del 1% de los pacientes. G-CSF.<sup>17</sup>

Sin embargo, la aplicación de G-CSF a largo plazo se ha asociado con trastornos más graves y potencialmente mortales, hasta el 25% de los pacientes con neutropenia congénita severa desarrollan un trastorno hematopoyético clonal como MDS o leucemia aguda. El riesgo de leucemogénesis parece ser aún mayor en los casos que requieren altas dosis de G-CSF (> 8 µg/kg por día) para mantener una cuenta de neutrófilos protectores.

## TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

Antes de la introducción de G-CSF, el trasplante era el único tratamiento para neutropenia congénita. Hoy se considera en aquéllos que no responden a G-CSF (que requiere >

20 gL/kg/día), en pacientes con alta probabilidad de desarrollar MDS/AML.

Excepto en casos con síndrome de Shwachman, la supervivencia después del trasplante es buena, superior al 70% incluso en pacientes con transformación maligna.<sup>18</sup>

## REFERENCIAS

- Rosmarin AG, Yang Z, Resendes KK. Transcriptional regulation in myelopoiesis: hematopoietic fate choice, myeloid differentiation, and leukemogenesis. *Exp Hematol*. 2005; 33: 131-143.
- Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013; 13 (6): 596-606.
- Elhasid R, Hofbauer LC, Ish-Shalom S et al. Familial severe congenital neutropenia associated with infantile osteoporosis: a new entity. *Am J Hematol*. 2003; 72 (1): 34-37.
- Paz Z, Nails M, Ziv E. The genetics of benign neutropenia. *Isr Med Assoc J*. 2011; 13: 625-629.
- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 26.
- McDermott DH, Liu Q, Ulrick J et al. The CXCR4 antagonist plerixafor corrects panleukopenia in patients with WHIM syndrome. *Blood*. 2011; 118: 4957-4962.
- Thrasher AJ. New insights into the biology of Wiskott-Aldrich syndrome (WAS). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 132-138.
- Ferri L, Donati MA, Funghini S et al. New clinical and molecular insights on Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 27.
- Arnold AW, Itin PH, Pigors M, Kohlhasse J, Bruckner-Tuderman L, Has C. Poikiloderma with neutropenia: a novel C16orf57 mutation and clinical diagnostic criteria. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 866-869.
- Norio R, Raita C, Lindahl E. Further delineation of the Cohen syndrome; report on chorioretinal dystrophy, leukopenia and mcon-sanguinity. *Clin Genet*. 1984; 25: 1-14.
- Carlsson G, van't Hooft I, Melin M et al. Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. *Intern Med*. 2008; 264: 388-400.
- Wijermans PW, van Dorp DB. Hermansky-Pudlak syndrome: correction of bleeding time by 1-desamino-8-Darginine vasopressin. *Am J Hematol*. 1989; 30: 154-157.
- Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014; 123: 809-821.
- Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med*. 2009; 360: 32-43.
- Dror Y, Donadieu J, Kogelmeier J et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 2011; 1242: 40-55.
- Skokowa J, Steinemann D, Katsman- Kuipers JE et al. Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood*. 2014; 123: 2229-2237.
- Wali Y, Beshlawi I, Fawaz N et al. Coexistence of sickle cell disease and severe congenital neutropenia: first impressions can be deceiving. *Eur J Haematol*. 2012; 89 (3): 245-2499.
- Connelly JA, Choi SW, Levine JE. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2012; 19: 44-51.