

Recibido: 24/04/2025.
Aceptado: 23/05/2025.

Neutropenia congénita grave y cataratas: ¿asociación o parte de la misma enfermedad?

Severe congenital neutropenia and cataract: association or part of the same spectrum?

Dr. Miguel García-Domínguez,^{*,‡} Dra. Oyuki Carolina Blanco-Gómez,^{*,§}
Dra. Rosalía Heras-Salazar,^{*,¶} Dra. Daniela Arce-Cabrera^{*,||}

RESUMEN. Introducción: la neutropenia congénita grave a menudo está relacionada con síndromes clínicos bien definidos con afectación de diversos órganos y sistemas. **Caso clínico:** presentamos un lactante masculino de tres años de edad con neutropenia congénita grave, neumonía y diarrea, así como absceso inguinal. En la exploración física se encontró la presencia de catarata bilateral congénita. Inició tratamiento con factor estimulante de colonia de granulocitos y monocitos, e inmunoglobulina intravenosa cada 21 días. El estudio genético reveló una deficiencia del gen CLPB, conocida como aciduria 3-metilglutacónica. **Conclusión:** en la actualidad se debe hacer uso de las herramientas genéticas en los errores innatos de la inmunidad para establecer un diagnóstico y correlación genotipo-fenotipo, y ofrecer una terapia dirigida.

Palabras clave: neutropenia congénita grave, aciduria 3-metilglutacónica, deficiencia de CLPB.

ABSTRACT. Introduction: severe congenital neutropenia is often associated with well-defined clinical syndromes involving various organs and systems. **Clinical case:** we present a three-year-old male infant with severe congenital neutropenia, pneumonia, diarrhea, and an inguinal abscess. Physical examination also revealed bilateral congenital cataracts. He was treated with granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) and intravenous immunoglobulin every 21 days. Genetic testing revealed a deficiency in the CLPB gene, known as 3-methylglutaconic aciduria. **Conclusion:** genetic tools should now be used in inborn errors of immunity (IEI) to establish a diagnosis and correlate genotype-phenotype, and to offer targeted therapy.

Keywords: severe congenital neutropenia, 3-methylglutaconic aciduria, CLPB deficiency.

Abreviaturas:

3-MGA-uria = aciduria 3-metilglutacónica (3-Methyl/Glutaconic Aciduria)

CLPB = peptidasa caseinolítica B (CaseinoLytic Peptidase B)

G-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos (Granulocyte Colony Stimulating Factor)

GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)

IUIS = *International Union of Immunological Societies expert committee* (Comité de expertos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas)

NCG = neutropenia congénita grave

TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas

TCPH = trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

* Hospital Pediátrico de Sinaloa.
Culiacán, Sinaloa, México.

‡ Departamento de Inmunología.

§ Departamento de Pediatría.

¶ Departamento de Oftalmología.

|| Departamento de Oncología.

doi: 10.35366/121449

INTRODUCCIÓN

La neutropenia congénita grave (NCG) es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por alteraciones en la diferenciación y/o maduración de los granulocitos neutrófilos. Se

Citar como: García-Domínguez M, Blanco-Gómez OC, Heras-Salazar R, Arce-Cabrera D. Neutropenia congénita grave y cataratas: ¿asociación o parte de la misma enfermedad? *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2025; 34 (1): 35-39. <https://dx.doi.org/10.35366/121449>



incluye en el grupo V de errores innatos de la inmunidad (EII) como defectos congénitos del número o la función de los fagocitos, según la IUIS (International Union of Immunological Societies expert committee), actualizado en 2022.^{1,2} La NCG aumenta el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes, potencialmente mortales (otitis, gingivitis, celulitis, neumonía, abscesos y septicemia), desde el nacimiento hasta la edad adulta. Puede formar parte de síndromes bien definidos que presentan manifestaciones en diferentes órganos y sistemas (piel, sistema nervioso central, corazón, sistema urogenital, etcétera), lo que representa un reto en el diagnóstico. El uso de las herramientas genéticas actuales permite comprender el mecanismo fisiopatológico para establecer un tratamiento multidisciplinario específico.³

PRESENTACIÓN DEL CASO

Masculino, tres años de edad, producto de gesta 7, sin complicaciones perinatales. Hermanos sanos. A los cuatro meses de edad, desarrolló neumonía bacteriana, tratada con oxígeno suplementario y cefuroxima intravenosa por siete días. A los seis meses de edad, presentó bronquiolitis viral, gastroenteritis con deshidratación hiponatémica leve, dermatitis perianal, leucopenia y neutropenia con respuesta favorable a broncodilatadores, líquidos intravenosos y cefotaxima intravenosa. A los siete meses de edad, nuevo episodio de neumonía viral. En el examen físico se observó catarata bilateral (*Figura 1C*), confirmada por ecografía bilateral de ambos ojos.

Debido a infecciones recurrentes, neumonía y sepsis abdominal, con hemocultivo periférico para *Candida* y episodios de neutropenia (*Tabla 1*), se realizaron estudios de extensión complementarios para NCG (*Figura 2*). El frotis de médula ósea mostró una disminución de

precusores granulocíticos con una maduración mínima de neutrófilos (*Figura 1A*), por lo que se inició tratamiento con GM-CSF a dosis de 7.5 mg/kg, profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol e itraconazol (5 mg/kg), así como el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) 1 g/kg. Durante el seguimiento presentó un absceso inguinal derecho tratado con clindamicina durante seis días (*Figura 1B*). Se efectuó cirugía de catarata exitosa a los ocho meses de edad. Se realizó el panel de secuenciación de nueva generación (SNG) para errores innatos de la inmunidad, que reportó una variante patogénica del gen CLPB (c.1222A>G p.Arg408Gly) y una posible variante patogénica de CLPB (c.1700A>G p.Try576Cys). Actualmente se encuentra en tratamiento con G-CSF a dosis de 10 mg/kg cada tercer día, profilaxis antimicrobiana y uso de inmunoglobulina intravenosa 1 g/kg cada cuatro semanas., así como en protocolo de estudio para trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).

DISCUSIÓN

La prevalencia de NCG se estima entre 3 y 8.5 casos por cada millón de personas.⁴ Desde su primera descripción en 1992 hasta la última década, el diagnóstico genético de NCG se reconoce en aproximadamente el 70% de los casos, siendo el gen ELANE la causa más frecuente (60%), mientras que en el 30% restante no se identifica el origen genético.⁵

Se han determinado diferentes genes para NCG con diversos patrones de herencia; sin embargo, existen casos de NCG asociados con síntomas y trastornos que van más allá del sistema hematológico, con enfermedades multisistémicas más complejas. Mediante herramientas como la secuenciación de nueva generación o la secuenciación del exoma, se han identificado nuevos genes causales.^{6,7}

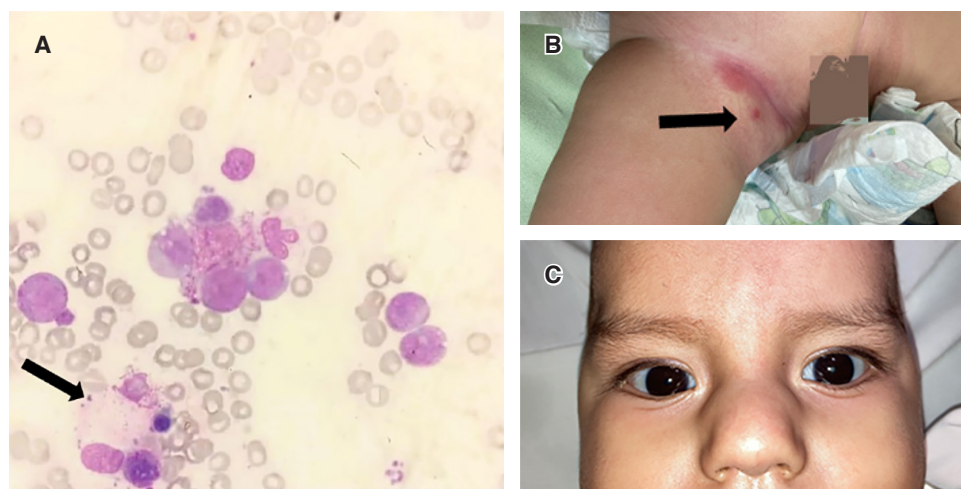


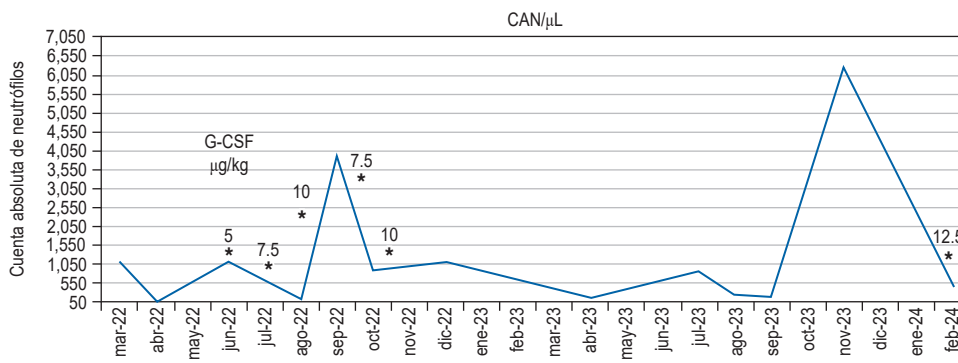
Figura 1:

A) Frotis de médula ósea con una marcada disminución de precusores granulocíticos, mieloblastos con vacuolaciones prominentes y un macrófago activado (flecha), mientras que los neutrófilos maduros están ausentes. **B)** Absceso inguinal derecho (flecha). **C)** Reflejo rojo anormal en ambos ojos.

Tabla 1: Manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio, estudios inmunológicos y de secuenciación de nueva generación.

Manifestaciones clínicas (meses)	Estudios iniciales	Pruebas microbiológicas	Pruebas inmunológicas
Neumonía (4, 6, 7, 13, 16, 20 y 22)	Hemograma:	IgG antitoxoplasma 3.51	IgG 1,529.00 mg/dL
Cataratas congénitas bilaterales (4)	Plaquetas $291 \times 10^3/\mu\text{L}$	IgM antitoxoplasma 0.202	IgM 97.00 mg/dL
Gastroenteritis bacteriana (7)	Leucocitos $9.57 \times 10^3/\mu\text{L}$	IgM antirrubéola 0.251	IgA 127.00 UI/mL
Sepsis abdominal (7)	Neutrófilos $1.19 \times 10^3/\mu\text{L}$	Antirrubéola < 0.170	IgE 7.53 UI/mL
Dermatitis perianal (5, 7)	Linfocitos $4.22 \times 10^3/\mu\text{L}$	IgG anticitomegalovirus < 0.150	C3: 113 mg/dL
Absceso inguinal derecho (9)	Monocitos $3.33 \times 10^3/\mu\text{L}$	Anticitomegalovirus 0.167	C4: 26 mg/dL
Choque séptico (13 y 20)	Eosinófilos $0.70 \times 10^3/\mu\text{L}$	Anti-VIH negativa	Poblaciones linfocitarias (recuento absoluto)
Infección por SARS-CoV-2 (13)	Basófilos $0.13 \times 10^3/\mu\text{L}$	TORCH (–)	CD3+: 5,912/mm ³
	Hb 10.1 g/dL, Hto 32.60%	TB (–)	(3,000-5,000)
		VEB (–)	CD4+: 2,821/mm ³
		VHA, VHB y VHC negativas	(2,000-4,000)
	Na 136 mEq/L, K 5.3 mEq/L, Cl 102 mEq/L, calcio 9.2 mg/dL, fósforo 5.9 mg/dL, magnesio 2 mg/dL	Hemocultivo	CD8+: 956/mm ³ (350-2,200)
		<i>Candida spp.</i> (7 m)	CD19+: 1,269/mm ³ (430-3,300)
		<i>Enterobacter spp.</i> (13 m)	CD 16/56+: 866/mm ³ (180-720)
		SARS-CoV-2 RT-PCR (13 m)	
	Procalcitonina 0.05 ng/dL, PCR 1.1 mg/dL, glucosa 104 mg/dL, urea 21 mg/dL, nitrógeno ureico en sangre 10 mg/dL, creatinina 0.3 mg/dL	Hisopado nasal PCR positivo para rinovirus (4 m)	Secuenciación de nueva generación: positivo para deficiencia de CLPB (8 m)
			Heterocigotos
			c.1222A>G p.Arg408Gly
			c.1700A>G p.Try576Cys
Ecocardiograma	Tiempo de protrombina 14.6 s, tiempo parcial de protrombina 32.4 s		
Tomografía computarizada de tórax	Concordancia auriculoventricular (AV) y ventrículo-arterial (VA). No se observaron defectos septales auriculares o ventriculares, origen coronario normal. No se observó ductus arterioso. Arco aórtico sin obstrucción. Válvulas AV y VA normales		
Resonancia magnética cerebral	Infiltrado intersticial difuso leve en ambos hemitórax, además de un nódulo solitario, subsólido, basal anterior derecho, de localización subpleural		
	No se observan alteraciones en el parénquima cerebral. Cisterna magna amplia como variante anatómica y falta de desarrollo cerebral total a nivel frontal bilateral		

AV = auriculoventricular. CBC = conteo sanguíneo completo. Hb = hemoglobina. Hto = hematocrito. m = meses. PCR = proteína C reactiva. RT-PCR = Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa). SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave). TB = tuberculosis. VA = ventrículo-arterial. VEB = virus de Epstein-Barr. VHA = virus de la hepatitis A. VHB = virus de la hepatitis B. VHC = virus de la hepatitis C.

**Figura 2:**

Cuenta absoluta de neutrófilos al momento del diagnóstico hasta la actualidad y administración de G-CSF. CAN = cuenta absoluta de neutrófilos. G-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos (*colony stimulating factor-granulocytes*).

Desde la década de los 90, una entidad conocida como aciduria 3-metilglutacónica (3-MGA-uria) se asocia con varios subgrupos con afecciones multisistémicas y progresivas (grupos I a V) que afectan los tejidos con mayor necesidad de metabolismo oxidativo (sistema nervioso central, músculo cardíaco y esquelético),^{8,9} específicamente en el grupo IV, denominado «tipo no clasificado», con actividad enzimática de la 3-metilglutaconil-CoA hidratasa normal. Se han descrito variantes genéticas bialélicas en el homólogo de la peptidasa caseinolítica B (CLPB), que se asocian con un síndrome caracterizado por cataratas, regresión psicomotora grave en episodios de fiebre, epilepsia e infecciones recurrentes por neutropenia.^{10,11}

En 2017, se desarrolló un sistema de puntuación para predecir la evolución clínica de 31 pacientes con defectos de CLPB. Debido a las diferentes características clínicas y moleculares, se observó una relación genotipo-fenotipo en las distintas poblaciones estudiadas (de ascendencia europea, australiana y norteamericana). La evaluación se realizó desde el periodo fetal hasta el postnatal, desde el desarrollo neurológico normal hasta la encefalopatía grave y progresiva asociada con hipertensión, atrofia cerebral progresiva, trastorno del movimiento, presencia de cataratas, neutropenia e infecciones graves. Se puntuó de la siguiente manera: inicio neonatal (2 puntos); inicio postnatal: cataratas (1 punto), neutropenia (1 punto), 3-MGA-uria (1 punto), alteración del tono muscular (hipertensión o hipotonía) (1 punto), trastorno del movimiento (disonía, temblor, ataxia, etcétera) (1 punto), convulsiones (1 punto), atrofia cerebral en resonancia magnética o autopsia (1 punto), puntuación de Apgar < 5 al nacer (1 punto), muerte neonatal (10 puntos), muerte en etapas posteriores de la vida (5 puntos), discapacidad intelectual/retraso global del neurodesarrollo: negativo (0 puntos), leve (1 punto), moderado (2 puntos) y/o grave (3 puntos). La puntuación máxima alcanzable fue de 28 puntos. Se consideró grave la presencia de fenotipo con puntuación > 15; moderado de 5 a 15 puntos y leve < 5 puntos.¹²

La edad promedio de los 31 casos fue de 17.5 años. El 12.9% de los casos presentó un fenotipo leve (3-4 puntos), el 42% moderado (puntuación media de 10) y el 45% grave (puntuación media de 21), con una mortalidad de 58%, siendo de 100% en la forma grave. De los 31 pacientes del estudio, se reportaron 22 mutaciones diferentes en 18 familias estudiadas.^{10,12-16} Warren y colaboradores documentaron pacientes con el síndrome CLPB y grados variables de neutropenia, 20% de estos incluso sin niveles bajos de neutrófilos. Las variantes bialélicas observadas en el síndrome CLPB se encuentran dispersas por toda la proteína, con más de una variante con cambio de marco de lectura o

sin sentido, mientras que el síndrome CLPB con NCG muestra heterocigosidad, sin sentido y localización en el dominio de unión a ATP C-terminal.¹¹

Todos los pacientes con CLPB-NCG fueron diagnosticados antes de los cinco años debido a la recurrencia de infecciones graves previas al uso de la terapia con GM-CSF. Todos presentaron una detención de la maduración mieloide. Esta alteración de la diferenciación granulocítica se debió, al menos en parte, al aumento de la apoptosis de los precursores granulocíticos tempranos sin cambios en el estado del ciclo celular. Además, se observó una menor presencia de cataratas, 3-MGA-uria y epilepsia.¹¹

Presentamos el primer paciente pediátrico con deficiencia de CLPB registrado en LASID (*Latin American Society for Immunodeficiencies*) hasta julio de 2024, con un total de 9,778 pacientes, de los cuales 744 (7.6%) pertenecen al grupo V de la clasificación IUIS 2022 (defectos congénitos del número o la función de los fagocitos),¹⁷ con un fenotipo de CLPB leve con neutropenia grave persistente a pesar del uso de altas dosis de GM-CSF, así como del uso de IgIV mensual. El tratamiento con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en CLPB no está reportado en la literatura debido a que el estado del NCG es variable; sin embargo, debido a la neutropenia severa y al fenotipo leve sin compromiso neurológico severo, y limítrofe del intelecto, puede ser una alternativa para evitar un desenlace fatal por recurrencia de infecciones severas y/o progresión a síndrome mielodisplásico.

CONCLUSIONES

La NCG debe confirmarse con las herramientas genéticas actuales, para determinar y/o correlacionar el fenotipo-genotipo y establecer una terapia para la condición hematológica y para los demás sistemas afectados, prevenir y tratar complicaciones futuras, así como establecer un pronóstico para cada paciente.

REFERENCIAS

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022; 42 (7): 1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022; 42 (7): 1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
3. Kwon SS, Cho YK, Hahn S, Oh J, Won D, Shin S, et al. Genetic diagnosis of inborn errors of immunity using clinical exome

- sequencing. *Front Immunol.* 2023; 14: 1178582. doi: 10.3389/fimmu.2023.1178582.
4. Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanné-Chantelot C. Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013; 27 (1): 1-17, vii. doi: 10.1016/j.hoc.2012.11.003.
 5. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17032. doi: 10.1038/nrdp.2017.32.
 6. Dobrewa W, Bielska M, Babol-Pokora K, Janczar S, Mlynarski W. Congenital neutropenia: from lab bench to clinic bedside and back. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2024; 793: 108476. doi: 10.1016/j.mrrev.2023.108476.
 7. Parisi X, Bledsoe JR. Discerning clinicopathological features of congenital neutropenia syndromes: an approach to diagnostically challenging differential diagnoses. *J Clin Pathol.* 2024; 77 (9): 586-604. doi: 10.1136/jcp-2022-208686.
 8. Gibson KM, Elpeleg ON, Jakobs C, Costeff H, Kelley RI. Multiple syndromes of 3-methylglutaconic aciduria. *Pediatr Neurol.* 1993; 9 (2): 120-123. doi: 10.1016/0887-8994(93)90046-f.
 9. Gunay-Aygun M. 3-Methylglutaconic aciduria: a common biochemical marker in various syndromes with diverse clinical features. *Mol Genet Metab.* 2005; 84 (1): 1-3. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.12.003.
 10. Saunders C, Smith L, Wibrand F, Ravn K, Bross P, Thiffault I et al. CLPB variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria. *Am J Hum Genet.* 2015; 96 (2): 258-265. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.020.
 11. Warren JT, Cupo RR, Wattanasirakul P, Spencer DH, Locke AE, Makaryan V et al. Heterozygous variants of CLPB are a cause of severe congenital neutropenia. *Blood.* 2022; 139 (5): 779-791. doi: 10.1182/blood.2021010762.
 12. Pronicka E, Ropacka-Lesiak M, Trubicka J, Pajdowska M, Linke M, Ostergaard E et al. A scoring system predicting the clinical course of CLPB defect based on the foetal and neonatal presentation of 31 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2017; 40 (6): 853-860. doi: 10.1007/s10545-017-0057-z.
 13. Wortmann SB, Zietkiewicz S, Kousi M, Szklarczyk R, Haack TB, Gersting SW et al. CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet.* 2015; 96 (2): 245-257. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.013.
 14. Kanabus M, Shahni R, Saldanha JW, Murphy E, Plagnol V, Hoff WV et al. Bi-allelic CLPB mutations cause cataract, renal cysts, nephrocalcinosis and 3-methylglutaconic aciduria, a novel disorder of mitochondrial protein disaggregation. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38 (2): 211-219. doi: 10.1007/s10545-015-9813-0.
 15. Kiykim A, Garncarz W, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Kiykim E, Yesil G et al. Novel CLPB mutation in a patient with 3-methylglutaconic aciduria causing severe neurological involvement and congenital neutropenia. *Clin Immunol.* 2016; 165: 1-3. doi: 10.1016/j.clim.2016.02.008.
 16. Capo-Chichi JM, Boissel S, Brustein E, Pickles S, Fallet-Bianco C, Nassif C et al. Disruption of CLPB is associated with congenital microcephaly, severe encephalopathy and 3-methylglutaconic aciduria. *J Med Genet.* 2015; 52 (5): 303-311. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102952.
 17. Latin American Society for Immunodeficiencies [Internet]. LASID; 2024. Available in: <https://lasidregistry.org/lasid/statistics/view>

Correspondencia:

Dr. Miguel García-Domínguez

Hospital Pediátrico de Sinaloa

Departamento de Inmunología

Calle Constitución 530, Jorge Almada,

80200 Culiacán Rosales, Sin.

E-mail: miguelgarcia.alergia@gmail.com