

Neutropenia congénita asociada con estrabismo y nistagmus: nuevo síndrome ligado al cromosoma X. Estudio de una familia

Carlos S. Ron Guerrero*

RESUMEN

Antecedentes: la neutropenia congénita es una inmunodeficiencia primaria con modo de herencia heterogéneo. Puesto que los genes afectados se localizan en los autosomas o gonosomas su paso a través de las generaciones abarca todo el espectro de herencias mendelianas y las ligadas al cromosoma X. La neutropenia congénita se caracteriza por neutropenia crónica debido a un defecto constitucional congénito. En la última década se descubrieron las bases moleculares de varias entidades lo que ha facilitado su clasificación.

Objetivo: reportar el caso de una mujer con neutropenia congénita, con detención de la maduración de mielocitos a metamielocitos; albinismo parcial, nistagmus, estrabismo convergente, con antecedentes de genética ligada al cromosoma X.

Material y método: se describe el caso de una niña que a los cuatro años de edad se le diagnosticó neutropenia congénita, estrabismo convergente, nistagmus horizontal y albinismo parcial, a la que se le dio seguimiento durante 17 años, hasta su defunción debida a insuficiencia respiratoria relacionada con fibrosis pulmonar. Durante el periodo de seguimiento se identificaron tres miembros femeninos más de la familia con las mismas características fenotípicas. La investigación del árbol genealógico mostró un patrón de herencia probablemente ligado al cromosoma X, con letalidad en los varones afectados. Durante ese periodo no se han reportado casos con un síndrome similar al descrito.

Resultados: paciente femenina que desde la edad infantil presentó neutropenia severa con infecciones de repetición en la piel, vías respiratorias altas, bajas, otitis y gingivitis, con respuesta a la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, con normalización de la cuenta de neutrófilos. Inició con fibrosis pulmonar a los 21 años y falleció un año después por insuficiencia respiratoria. Durante la elaboración de la historia genética familiar se identificaron, en dos familias, tres miembros del sexo femenino con las mismas características del síndrome. En una familia dos hermanas resultaron afectadas, una de ellas falleció por infección intraabdominal a los 10 años y la otra de 21 años sigue viva con infecciones de repetición y neutropenia de moderada a severa. La tercera afectada es una niña de dos años de edad, prima hermana de la anterior, con las mismas características del síndrome. Se revisaron los distintos síndromes de neutropenia congénita conocidos y descritos; sin embargo, no fue posible empatar todos los hallazgos fenotípicos, morfológicos o en patrón de herencia observados en el caso motivo del reporte.

Conclusión: se trata de un nuevo síndrome aún no descrito en la bibliografía médica, caracterizado por: neutropenia congénita severa relacionada con detención de la maduración de los granulocitos, albinismo parcial, estrabismo convergente y nistagmus, con patrón de herencia quizá ligado al cromosoma X. Es importante la investigación del defecto genético molecular de los casos afectados para su inclusión en la clasificación de las neutropenias congénitas.

Palabras claves: neutropenia congénita, albinismo, nistagmus, estrabismo, fibrosis pulmonar.

ABSTRACT

Background: Congenital neutropenia is a primary immunodeficiency whose mode of inheritance is heterogeneous, affected genes can be located in the autosomes or in the gonosomes, therefore its prevalence throughout generations covers the entire spectrum of Mendelian inheritances as well as of chromosome X linked inheritances. Congenital neutropenia is characterized by chronic neutropenia due to a congenital constitutional defect. In the past decade the molecular bases of several entities that facilitate a classification have been discovered.

Objective: To report the case of a woman with Congenital neutropenia, with maturation halt in the myelocytes to metamyelocytes phase: partial albinism, nystagmus, convergent strabismus, with a genetic history linked to the X chromosome.

Material and Methods: A 4 years old girl was identified with Congenital neutropenia, convergent strabismus, horizontal nystagmus and partial albinism; she was followed up for 17 years until she died of respiratory failure secondary to pulmonary fibrosis. During this period of time we expected a similar syndrome description to arise, however no other syndrome appeared. Nevertheless, three family members appeared with the same characteristics of the syndrome and we did the investigation through a family tree, we found it was linked to the X chromosome and lethal in males affected.

Results: The patient had repeated upper and lower respiratory tract infections at a young age as well as otitis, gingivitis and skin infections. It was characterized by severe neutropenia with normalization of neutrophils with the application of G-CSF. The patient died at 22, she developed pulmonary fibrosis one year earlier. In her genetic history three more women were identified with the same syndrome: two first cousins, one of them died at age 10 from an intra-abdominal infection, the other one survives but suffers from repeated infections and moderate to severe neutropenia; the other one is 2 years old, she is first cousin of the patient that still survives, with the same characteristics

of the syndrome. Comparisons were carried out with the different syndromes known that could be considered as one more of the ones already described; however, not all phenotype, genetic or histological characteristics were linked. Therefore, it is important to investigate a genetic molecular defect to include it in the current classification of congenital neutropenias.

Conclusions: This is a new syndrome not described yet in medical literature; it is characterized by congenital neutropenia with a halting of granulocyte maturity in the myelocyte to metamyelocyte phase, partial albinism, convergent strabismus, nystagmus and probably linked to the X chromosome.

Key words: Congenital neutropenia, albinism, pulmonary fibrosis.

El término “neutropenia congénita” es de uso heterogéneo en la bibliografía médica.¹⁻⁴ Una definición muy restrictiva reserva el término “neutropenia congénita” para formas severas sin asociar anomalías inmunológicas o extra-hematopoyéticas.

La neutropenia congénita es una inmunodeficiencia primaria con modo de herencia heterogéneo. Los genes afectados pueden localizarse en los autosomas (cromosomas 1 al 22) o gonosomas (X e Y), por lo que su paso a través de las generaciones abarca todo el espectro de herencias mendelianas y las ligadas al cromosoma X. La neutropenia congénita comprende una variedad de rasgos fenotípicos genéticamente heterogéneos. La elucidación molecular del defecto genético subyacente aclara los defectos funcionales de los neutrófilos. Las variantes no sindrómicas de neutropenia congénita son causadas por mutaciones en ELA2, HAX1, GFI1, o WAS. Las variantes sindrómicas de neutropenia congénita pueden deberse a mutaciones en genes que controlan el metabolismo de la glucosa o la función lisosomal. A pesar del progreso en este campo, muchos pacientes con neutropenia congénita no pueden ser definitivamente clasificados por medios genéticos.⁵

La neutropenia congénita se caracteriza por su cronicidad debida a un defecto constitucional congénito. En la última década se descubrieron las bases moleculares de varias entidades lo que ha facilitado su clasificación.⁶

La neutropenia se define como la reducción en el número absoluto de neutrófilos en la circulación sanguínea, con una cuenta menor de 1,500 por mm³ en niños mayores de un año y por debajo de 2,000 por mm³ en niños entre 2 y 12 meses de edad.⁷⁻⁹ La neutropenia es severa cuando la cantidad de neutrófilos es menor de 500 por mm³ y se considera crónica si dura más de tres meses en forma permanente o intermitente. Se le denomina “central” cuando el compartimento de la médula ósea tiene menos precursores de neutrófilos debido a la deficiencia de la maduración en estadios tardíos (sobre todo menos de 10% de neutrófilos maduros) y “periférica” si la maduración de los neutrófilos en la médula ósea es normal.¹⁰

La prevalencia de la neutropenia congénita es de seis casos por millón de habitantes. En el registro francés 30% de los pacientes tuvieron neutropenia por mutación de un gen elastasa de neutrófilos (ELANE) (20% neutropenia severa congénita y 10% neutropenia cíclica), 30% tuvieron síndrome de Shwachman-Diamond, 5% enfermedad por almacenamiento de glucógeno Ib y 35% otras alteraciones (1 o 2% de cada una).⁶

Se describe el caso de una paciente con neutropenia congénita permanente, severa y central que con seguimiento desde los cuatro años de edad, hasta su fallecimiento a los 22 años, asociada con un defecto familiar aún no descrito en la bibliografía médica.

El propósito de la publicación de este caso es describir sus características genéticas y clínicas como un síndrome nuevo identificado en una familia afectada.

Descripción del caso

Se reporta el caso de una mujer que murió a los 22 años de edad debido a insuficiencia respiratoria. Nació en 1988, con cabello claro, tez blanca, estrabismo convergente y nistagmus horizontal. Con braquicefalia, facies característica, pectus carinatum-excavatum,

* Hematólogo del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit de los SSN. Av. Enfermería s/n, coloniaS/N. Col. Fray Junípero Serra. Tepic CP 63170 Nayarit, México. Correo electrónico doctorcron@gmail.com.

Este artículo debe citarse como: Ron-Guerrero CS. Neutropenia congénita asociada con estrabismo y nistagmus: nuevo síndrome ligado al cromosoma X. Estudio de una familia. Rev Hematol Mex 2012;13(2):58-64.

Recibido: marzo 2012. Aceptado: mayo 2012.

escoliosis torácica, clinodactilia bilateral, ambos pies con desviación interna y sindactilia entre el segundo y tercer orjejo. Tres años después tuvo infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas y bajas, otitis y gingivitis severas (Figura 1). Una citometría hemática mostró neutropenia severa (Figura 2A), con monocitosis leve compensatoria. El extendido de sangre periférica corroboró la disminución de neutrófilos y ninguno de los leucocitos mostró anomalías morfológicas. El aspirado de médula ósea mostró riqueza celular normal, con detención de la maduración de los granulocitos a nivel de los mielocitos, con menos de 10% de neutrófilos maduros (Figura 2-B).

Su desarrollo motriz fue ligeramente retardado, inteligencia normal. Toda su familia es originaria de una comunidad rural de 286 individuos. Única hija de padres con tez morena clara, cabello oscuro y sanos.

Las infecciones de la paciente fueron tratadas con antibióticos y frecuentemente con factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G). Se casó a la edad de



Figura 1. Paciente a la edad de cuatro años, con cabello rubio y deformación dental y gingival por las infecciones recurrentes.

18 años y procreó una niña sana, sin el fenotipo. El 16 de agosto del 2008 tuvo dolor abdominal por litiasis vesicular por lo que se programó para cirugía. Su hemoglobina es de 13.0 g/dL, hematócrito de 37.4%, plaquetas de 198,000/mm³, leucocitos de 2,060/mm³, neutrófilos 15.1% en el recuento diferencial (309 neutrófilos totales)

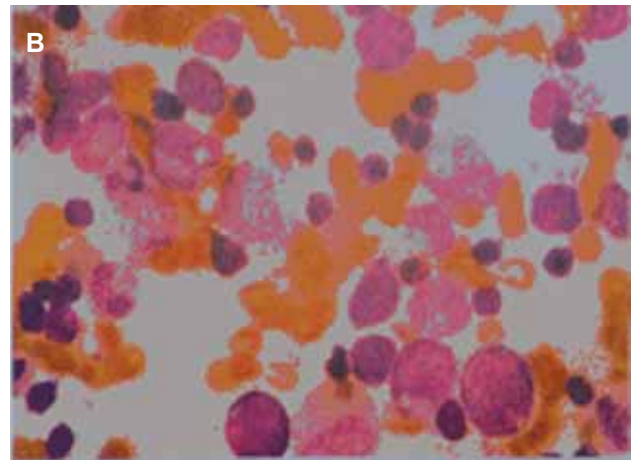
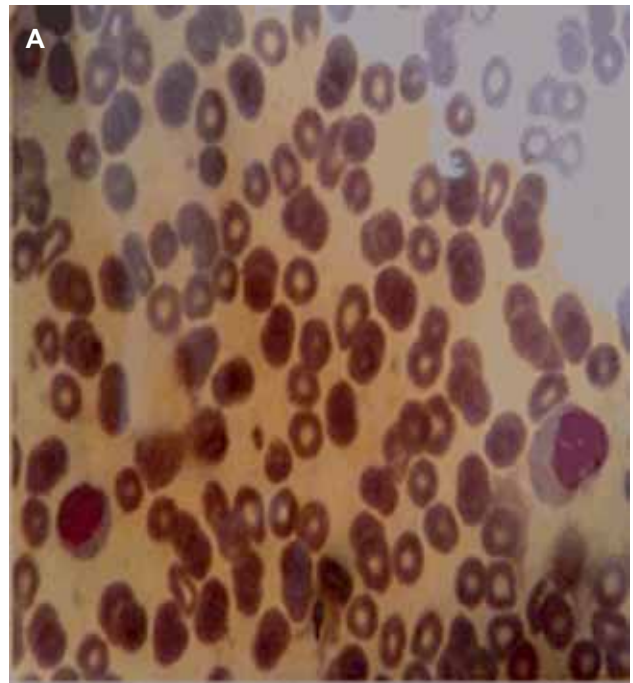


Figura 2. A) Microfotografías del extendido de sangre periférica y **B)** de la médula ósea que muestra la ausencia de neutrófilos segmentados.

y 16% de monocitos. Urea, creatinina, glucosa, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada normales. Proteínas totales de 8 mg/dL, con albúmina de 4.5 y globulinas de 3.5 mg/dL. Colesterol total de 134 mg/dL. Bilirrubinas normales. Recibió FEC-G con normalización de los neutrófilos y se intervino quirúrgicamente sin complicaciones.

El 15 de mayo de 2010 tuvo tos con expectoración blanquecina y algunas veces amarillenta, sin sangre, disnea

de esfuerzo y pérdida de peso (Figura 3). Una radiografía de tórax mostró infiltrado micronodular difuso bilateral (Figura 4A), no se observaron bacilos ácido alcohol resistentes, el cultivo mostró un estreptococo beta hemolítico sensible a cefalosporinas y quinolonas. Hemoglobina de 13.0 g/dL, hematócrito de 39.6%, leucocitos de 2020/mm³, plaquetas de 200,000/mm³, recuento total de neutrófilos de 319 por mm³ y monocitos 11%.

La TAC de pulmón mostró infiltrado bilateral pulmonar en vidrio despulido compatible con fibrosis pulmonar (Figura 5). Se la controló con broncodilatadores de acción corta y larga, antibióticos y mucolíticos. Experimentó mejoría parcial pero se agravó durante las siguientes semanas hasta ser dependiente de oxígeno. El 25 de mayo de 2010 tuvo hemoglobina de 12.6 g/dL, leucocitos de 350/mm³ con seis neutrófilos totales por mm³, 83,000/mm³ plaquetas, urianálisis, glucosa, urea y creatinina normales. Cinco días después la hemoglobina fue de 12.0 g/dL, la cuenta de leucocitos de 890/mm³, y la de neutrófilos de 13.1% (neutrófilos totales 117/mm³), plaquetas de 63,000/mm³, deshidrogenasa láctica de 729 UI/L (normal de 91-180 UI/L). La insuficiencia respiratoria se incrementó con disnea en reposo, mareos,



Figura 3. Paciente a la edad de 22 años, con desnutrición y dolicocefalia. Tres meses antes de su muerte.

náusea y fiebre de 38.5°C, pérdida de peso con IMC de 16. Desgaste físico, atrofia muscular generalizada, ausencia de grasa corporal, estertores rudos y alveolares, dedos de manos hipocráticos (Figura 4B). La paciente murió a consecuencia de la insuficiencia respiratoria el 30 de abril de 2011, a la edad de 22 años.

Tres miembros familiares más fallecieron con las mismas características fenotípicas asociadas con neutropenia, una de ellas prima de la paciente aludida, falleció a los 10 años de edad y otra, prima hermana de la que murió, tiene 21 años de edad y sigue viva (Figura 6A). Hace dos años nació el tercer miembro familiar (Figura 6B), prima de las dos hermanas afectadas, con las mismas características fenotípicas pero sin evidencia hasta ahora de infecciones repetidas.

El árbol genealógico muestra que sólo las mujeres afectadas sobreviven y los hombres probablemente afectados no alcanzaron a nacer (Figura 7). La historia genética indica asociación con el cromosoma X.

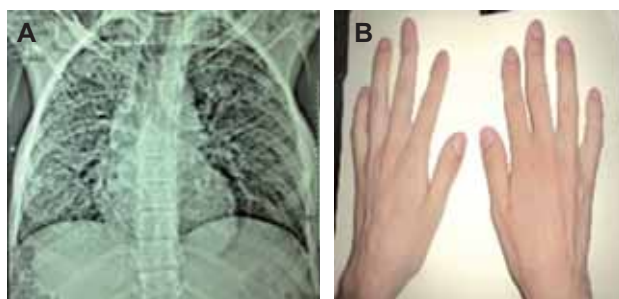


Figura 4. A) Radiografía de tórax con fibrosis pulmonar. B) Imagen de ambas manos con dedos hipocráticos.



Figura 5. TAC de pulmón con fibrosis pulmonar y una gran bula apical en la lateral del pulmón derecho.



Figura 6. A) Prima hermana de la paciente 21 años de edad y **B)** niña de 2 años de edad, únicas sobrevivientes mostrando el fenotipo del síndrome que se describe.

DISCUSIÓN

La neutropenia congénita es una condición patológica que se manifiesta sola o asociada con otras alteraciones hematológicas o extrahematológicas. La neutropenia puede ser desde leve a severa, con disminución de la supervivencia de los pacientes afectados, que padecen infecciones que conducen a estados mórbidos y riesgo de mortalidad.

Se comunica un síndrome aún no descrito en la bibliografía médica de una familia con neutropenia moderada a severa, con detención de la maduración de los precursores de los granulocitos en estadio de

mielocitos a metamielocitos, asociada con albinismo parcial, nistagmus y estrabismo convergente.

La neutropenia congénita severa es vista en el síndrome de Kostmann, descrita en 1956. Se caracteriza por neutropenia severa, que sobreviene en las primeras semanas de la vida, con detención de la maduración de los granulocitos a nivel de los promielocitos. La muerte se debe a infección bacteriana.¹¹ Dos isoformas de proteínas HAX1 se han asociado y los pacientes con frecuencia tienen retraso mental y epilepsia.¹² El caso que se reporta y sus familiares relacionados afectados, aunque han tenido neutropenia muy severa hasta condicionar la muerte por infección intraabdominal en una de las primas hermanas de la paciente que se describe, ninguna de ellas padeció retraso mental ni convulsiones. En el síndrome de Kostmann, la mayoría de los casos son esporádicos, pero puede observarse un rasgo autósomico dominante letal y recesivo. A diferencia del caso y la familia que se estudió mediante la historia genética, se presume un síndrome ligado al cromosoma X con letalidad en varones.

La neutropenia congénita asociada con albinismo parcial o completo se reporta en el síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2 que se caracteriza por san-

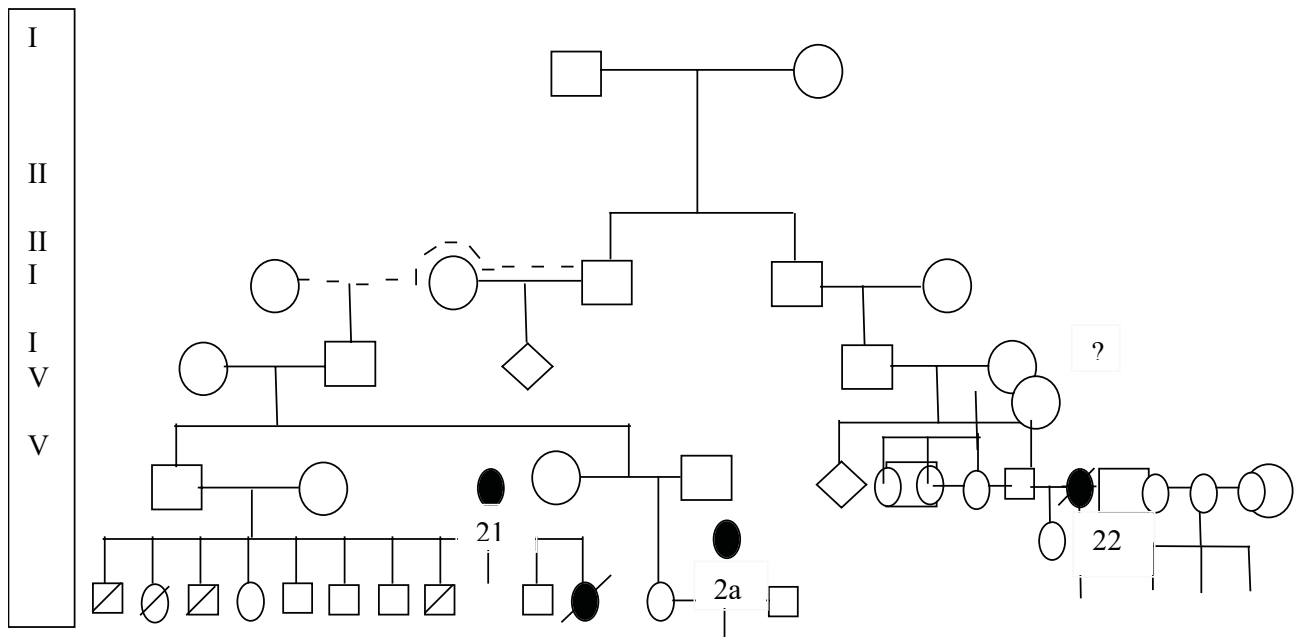


Figura 7. Árbol genealógico que muestra los pacientes afectados en una familia que habita una población de 286 habitantes. Sólo las mujeres presentan las características del síndrome y los varones recién nacidos mueren. La liga de la enfermedad es debida a la frecuencia alela por efecto endogámico de la población.

grados prolongados por defecto en los gránulos de las plaquetas, albinismo oculocutáneo y linfocitosis hemofagocítica (HLH) familiar. Todos los casos tuvieron nistagmus y algunos fibrosis pulmonar. La cuenta de neutrófilos suele ser menor de $1000/\text{mm}^3$, la médula ósea muestra macrófagos pigmentados y detención de la maduración de los progranulocitos y mielocitos.¹³ La neutropenia es causada por mutación en AP3B1, adaptador de la proteína AP3 citosólica. En el caso motivo del reporte y sus familiares afectados descritos en este artículo, ninguno presentó alteraciones hemorrágicas y sus plaquetas fueron en número y morfología normal. Además, en el síndrome de Hermansky-Pudlak el defecto está ligado a una forma autosómica recesiva, a diferencia del caso que nos ocupa en donde se asocia con cromosoma X y los macrófagos en la médula ósea eran normales.

Otro síndrome con albinismo parcial y neutropenia severa es la deficiencia de la proteína AP14, involucrada en el tráfico intracelular de endosomas.¹⁴ Sólo se ha identificado en una familia de menonitas consanguíneos y la médula ósea no muestra alteraciones en la maduración de la serie granulocítica, como las que ocurren en el síndrome de Chédiak-Higashi, Griscelli y ahora en el síndrome que se describe en este artículo.

La enfermedad de Chédiak-Higashi se caracteriza por albinismo óculo-cutáneo parcial, alteraciones neurológicas, reparto anormal de melanosomas en el cabello, gránulos gigantes en todos los neutrófilos y en los precursores de la serie granulocítica, inclusiones rojas brillantes en algunos linfocitos, defecto de la actividad bactericida y disfunción de las células NK. La neutropenia debida a destrucción en la médula ósea ocurre tempranamente en esta afectación antes del desarrollo de la linfocitosis hemofagocítica.¹⁵ En el síndrome de Griscelli tipo 2, muestra muchas características del síndrome de Chédiak-Higashi incluido: el rasgo autosómico recesivo y, sobre todo, albinismo; deficiencia inmunitaria y algunas veces HLH. Difiere del síndrome de Chédiak-Higashi por la ausencia de los gránulos en las células sanguíneas y el aspecto microscópico del cabello. La neutropenia en el síndrome de Griscelli puede ser aislada o durante el curso de la activación de los macrófagos.⁶ En el síndrome que se describió en este artículo no existen granulaciones anormales en las células sanguíneas y tampoco se

ha asociado con HLH. Además, en la enfermedad de Chédiak-Higashi y en el síndrome de Griscelli no ocurre nistagmus ni estrabismo.

Una mutación de una proteína -elastasa de neutrófilos (ELANE)– se manifiesta como neutropenia severa permanente y neutropenia cíclica; al parecer es el mismo espectro de la enfermedad, es la más frecuente de las neutropenias congénitas (40 a 55%), se manifiesta con neutrófilos totales $<0.2/\text{mm}^3$, monocitosis, hipereosinofilia e hipergamaglobulinemia, con detención de la maduración a nivel de los promielocitos y alto riesgo de transformarse en leucemia. En la forma de neutropenia cíclica es menos severa y las neutropenias son moderadas con presentaciones cada 21 días.¹⁶ Otras neutropenias asociadas con detención de la maduración de los granulocitos incluyen la mutación de HAX1 (ya descrita), WASP, neutropenia G6PC3, defecto del receptor de FSCG (CSF3P) y GFI1. En el síndrome de Wiskott-Aldrich no clásico con mutación del gen WAS con neutropenia permanente y profunda pero sin monocitosis compensatoria como en la mutación de ELANE, es muy rara y a la fecha se han descrito sólo cinco familias. También es una enfermedad con detención en la maduración de los granulocitos y ligada al cromosoma X¹⁷, como el caso de la paciente y su familia descrita en este artículo; sin embargo, no tienen el fenotipo de nistagmus, albinismo parcial y estrabismo. Las otras tres neutropenias restantes sólo comparten el defecto de la maduración de los granulocitos en la médula ósea, sin tener en común las otras características fenotípicas (manifestaciones neutropénicas heterogéneas, presentaciones extremadamente raras, asociadas con defectos genitourinarios, cardiacos, miopatías, sorderas o resistentes al factor estimulante de colonias).¹⁸⁻²⁰

Por último, las neutropenias congénitas ligadas al cromosoma X, de las que ya han sido descritas la neutropenia congénita severa y mutación del gen WAS. Son diferentes sus características fenotípicas y clínicas con el caso en particular que se describe en este artículo. Muy diferente también a la enfermedad de Barth, que se manifiesta con neutropenia severa y alteraciones combinadas con cardiomiopatía dilatada, fibrosis endomiocárdica y miopatías, los pacientes presentan mutación del gen G4-5 que codifica la tafazzina, involucrada en la homeostasis de los fosfolípidos de la membrana.²¹

CONCLUSIÓN

A este caso se le dio seguimiento durante toda su vida en la que se tuvo en consideración la asociación con algún síndrome descrito o desconocido. Luego de estudiarlo y analizarlo se le considera un síndrome, aún no descrito en la bibliografía médica. No es un caso aislado porque se identificó en tres miembros relacionados, con antecedentes genéticos que los ubica entre las mutaciones ligadas al cromosoma X y letalidad en varones. Ahora es importante la investigación molecular de la mutación genética para facilitar su clasificación actual como parte de las neutropenias congénitas.

REFERENCIAS

- Dale DC, 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.
- Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Hematologica* 2005;90:45-53.
- Notarangelo LD, Fisher A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-1178.
- Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA-2, HAX1 and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2009;144:459-467.
- Klein C. Congenital neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;344-50.
- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Nahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J of Rare Diseases*, review 2011;6:26.
- Monroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in the health and disease I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979;95:89-98.
- Schelonka RL, Yoder BA, Jardins SE, Hall RB, Butler J. Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants. *J Pediatr* 1994;125:603-606.
- Schelonka RL, Yoder BA, Hall RB, Trippett TM, Louder DS, et al. Differentiation of segmented and band neutrophils during the early newborn period. *J Pediatr* 1995;127:298-300.
- Baehner RL, Johnston RB Jr. Monocyte function in children with neutropenia and chronic infections. *Blood* 1972;40:31-41.
- Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr Suppl* 1956;45:1-78.
- Carlsson G, van't HI, Melin M, Entesarian M, Laurencikas E, et al. Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. *J Inter Med* 2008;264:368-400.
- Hermansky F, Pudlak P. Albinism Associated with Hemorrhagic Diathesis and Unusual Pigmented Reticular Cells in the Bone Marrow: Report of two Cases with Histochemical Studies. *Blood* 1959;14:162-169.
- Bohn G, Allroth A, Brandes G, Thiel G, Glocker E, et al. A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med* 2007;13:38-45.
- Ward DM, Shiflett SL, Kaplan J. Chédiak-Higashi syndrome: A clinical and molecular view of rare lysosomal storage disorder. *Curr Mol Med* 2002;2:469.
- Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Cassinat B, et al. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. *Blood* 2004;103:4119-4125.
- Ancliff PJ, Blundell MP, Cory GO, Calle Y, Worth A, et al. Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia. *Blood* 2006;108:2182-2189.
- Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, Schaffer A, Salzer U, et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Eng J Med* 2009;360:32-43.
- Druhan LJ, Ai J, Massullo P, Kindwall-Keller T, Ranalli MA, et al. Novel mechanism of G-CSF refractoriness in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 2005;105:584-591.
- Xia J, Bolyard AA, Rodger E, Stein S, Aprikyan AA, et al. Prevalence of mutations in ELANE, GF11, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2009;147:535-542.
- Barth PG, Wanders RJ, Vreken P, Janssen EA, Lam J, Baas F. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome) (MIM 302060). *J Inherit Met Dis* 1999;22:555-567.