

Neutropenia congénita

Bárbara Banacloche Campillo – R2

Tutora: Cristina Moscardó

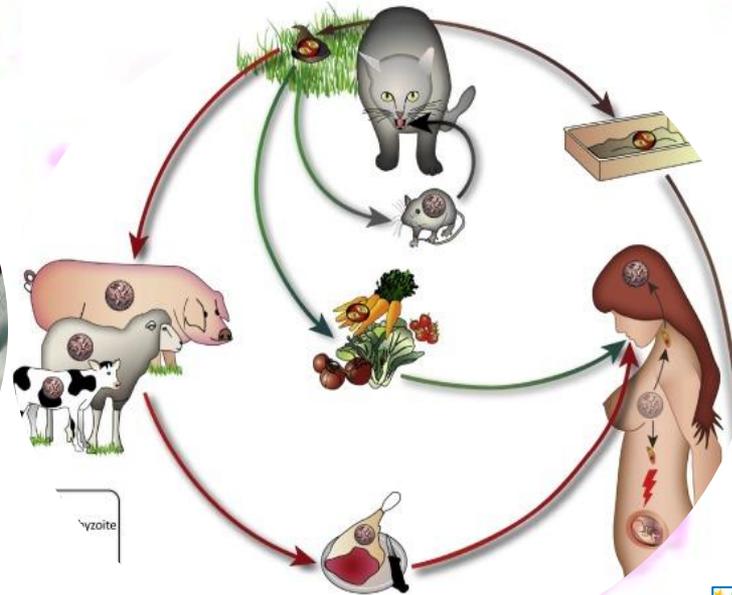
Rotatorio: Onco – Hematología Pediátrica

Índice

- ❖ Caso clínico
- ❖ ¿Qué es la neutropenia?
- ❖ Manifestaciones clínicas de la neutropenia
- ❖ Clasificación de la neutropenia
- ❖ Neutropenia congénita grave
 - Definición
 - Epidemiología
 - Síndrome genético
 - Clínica
 - Complicaciones
 - Diagnóstico
 - Tratamiento
- ❖ Conclusiones
- ❖ Bibliografía

Caso clínico

- Neonato mujer procedente de sala de partos
- Estudio de posible toxoplasmosis congénita por seroconversión materna en 2º trimestre



Antecedentes



PERSONALES

- Embarazo controlado. Diabetes gestacional insulinizada.
- Serología de 1er TM → inmune a rubeola, **resto negativo**. Cribado del 1er TM bajo riesgo
- En 2º TM → **seroconversión de toxoplasma** con IgG + a toxoplasmosis con avidéz intensa. Espiromicina durante 3 semanas hasta PCR – toxoplasma negativa en líquido amniótico. Ecografía semana 20: normal
- EG: 37 +4sg. Cesárea por fallo de inducción. Apgar 6/8
- No factores de riesgo infeccioso
- Peso al nacimiento 3330 gr

FAMILIARES

- Madre 41 años. No RAMc. No fumadora. Obesidad mórbida (IMC 43.5). Asma extrínseca. Intervenida de lipoma abdominal
- Padre 48 años. Sano
- Dos hermanos sanos



Exploración física



Exploraciones complementarias

Hemograma

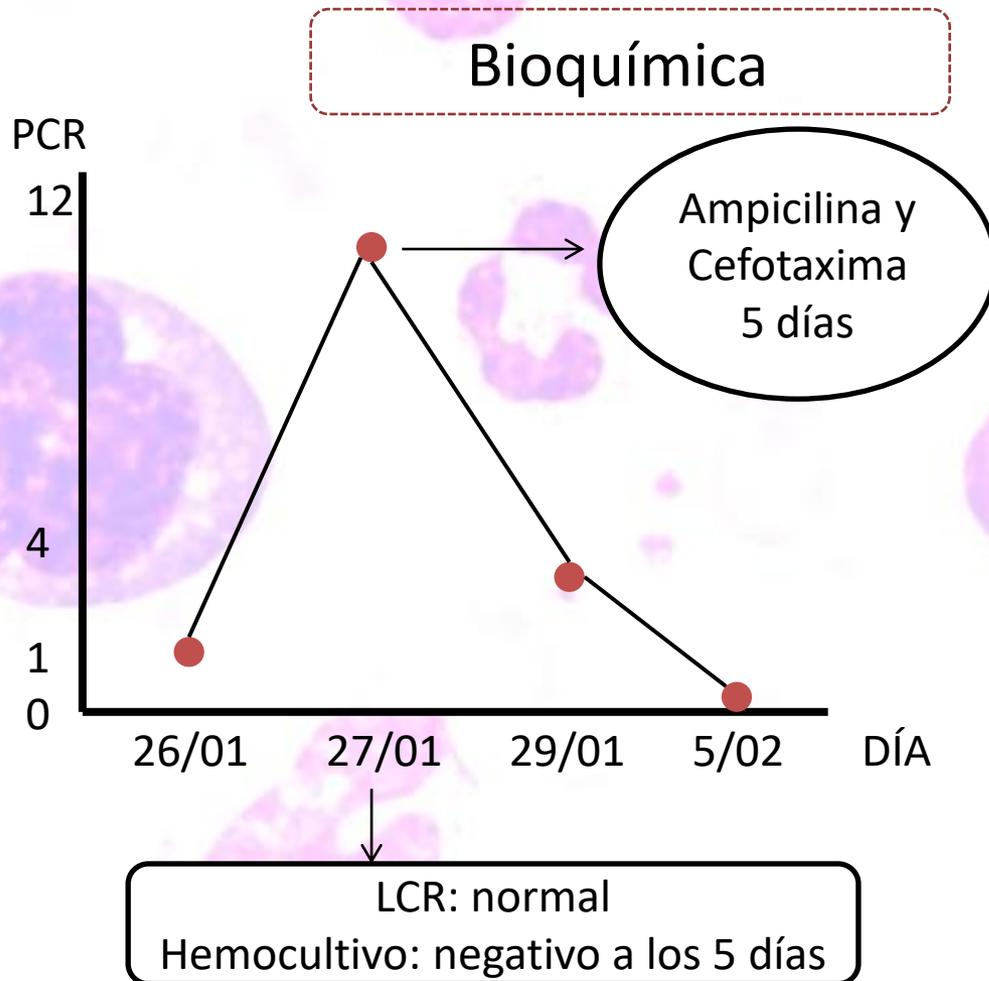
ENERO

FEBRERO

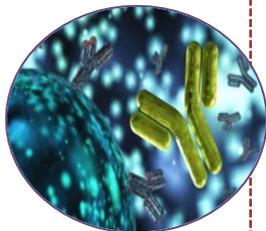
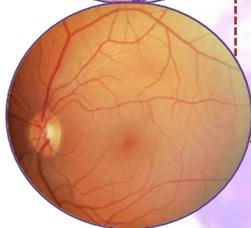
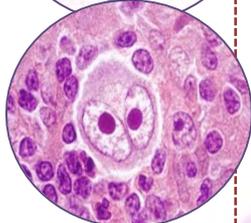
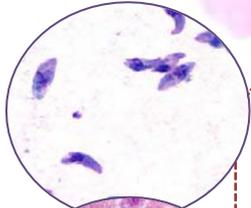
DÍA	26 (1er ddv)	27	29	DÍA	5	7
LEUCOCITOS	2.620	4.610	5.950	LEUCOCITOS	8.720	10.090
<u>NEUTRÓFILOS</u>	70	50	60	NEUTRÓFILOS	510	380

Resto de series normal

Exploraciones complementarias

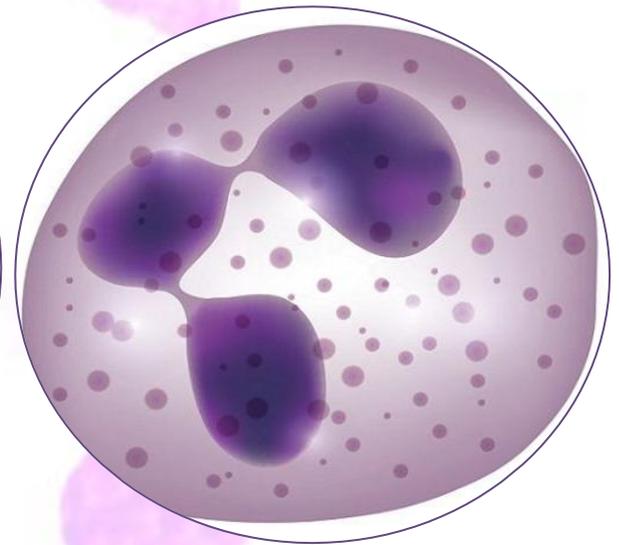
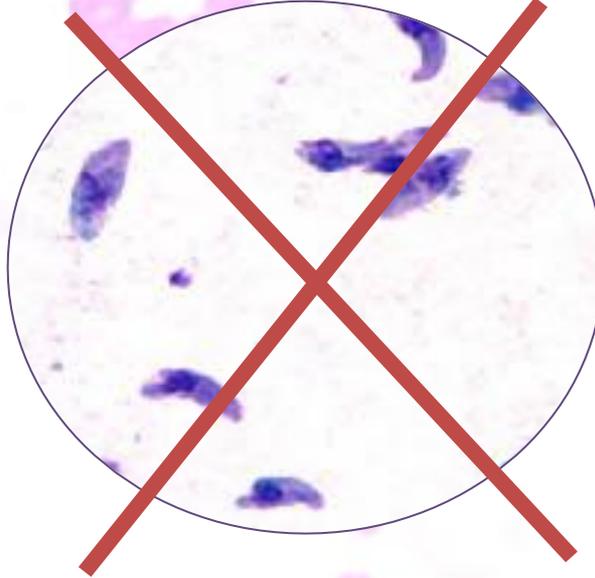


Exploraciones complementarias



- Serología de sangre cordón: IgG Toxoplasma Gondii +, IgM –
- PCR Toxoplasma Gondii en sangre, orina y LCR: -
- Carga viral CMV orina: -
- Fondo de ojo: no signos de coriorretinitis
- Estudio inmunológico a ambos padres: descarta neutropenia aloinmune
- No neutropenia ni enfermedad autoinmune en la madre

Caso clínico



Seguimiento en Hematología Pediátrica

Neutropenia

Disminución del recuento absoluto de neutrófilos circulantes.

- Edad:
 - 14 días – 12 meses: $< 1.000/\mu\text{l}$
 - > 1 año: $< 1.500/\mu\text{l}$
- Raza negra

CLASIFICACIÓN

GRAVEDAD	ETIOLOGÍA	DURACIÓN
Leve: $1.000 - 1.500/\mu\text{l}$	Adquirida	Aguda o transitoria
Moderada: $500 - 1.000/\mu\text{l}$	Congénita 	Crónica ($> 3 - 6$ meses) 
Grave: $< 500/\mu\text{l}$		

Clínica

Infecciones bacterianas S. aureus y bacterias gramnegativas

Infecciones mucosa
oral y nasofaringe



Diseminación de
infecciones

Infecciones de la piel



Fiebre sin foco



Infecciones perianales

¿De qué depende el riesgo infeccioso?

- Número de neutrófilos
- Etiología
- Duración de la neutropenia
- Presencia de monocitos
- Reserva medular de neutrófilos
- Situación del resto del sistema inmune

Caso clínico



12/3

1 mes
Fiebre e infección
respiratoria

Ampicilina +
Gentamicina 3 días
Estudio de
Neutropenia
aloimmune
(Valencia)



13/4

3 meses
Neumonía

Cefepime +
Teicoplanina
Estudio genético
de Síndrome de
Kostmann

12/8

6 meses
Adenitis cervical



Neutropenia congénita
severa: Mutación en
heterocigosis en el gen
ELANE

1/10

8 meses
Fiebre y vómitos

Antibioterapia
A los 7 días → BAG: S.A.
→ A los 10 días: Drenaje +
inicio de G – CSF

Clasificación

Neutropenia por defectos intrínsecos medulares	Neutropenia por factores extrínsecos
<p>Congénitas</p> <ul style="list-style-type: none">• Sd. de Kostmann y neutropenia congénita severa• Sd. Shwachmann-Diamond y de Pearson's• Sd. Chédiak-Higashi• Neutropenia asociada a enfermedades metabólicas• Mielocatexis y síndrome WHIM• Insuficiencia medular• Neutropenia familiar benigna• Neutropenia crónica idiopática	Origen inmune
<p>Adquiridas</p> <ul style="list-style-type: none">• Déficits nutricionales• Aplasia medular• infiltración medular (neoplásica)	Origen infeccioso
	Por fármacos
	Hiperesplenismo/secuestro reticuloendotelial
	Seudoneutropenias

Clasificación

Neutropenia por defectos

Congénitas

- Sd. de Kostmann y neutropenia congénita severa
- Sd. Shwachmann-Diamond y neutropenia congénita severa
- Sd. Chédiak-Higashi
- Neutropenia asociada a enfermedad de Wiskott-Aldrich
- Mielocatexis y síndrome WHIM
- Insuficiencia medular
- Neutropenia familiar benigna
- Neutropenia crónica idiopática

Adquiridas

- Déficits nutricionales
- Aplasia medular
- infiltración medular (neoplásica)

Neutropenia por defectos intrínsecos medulares

A) Congénitas

- Síndrome de Kostmann y neutropenia congénita severa
 - Neutropenia cíclica
 - Disgenesia reticular
 - Síndrome de hipoplasia cartilago-pelo
- Neutropenia asociada a otras alteraciones de la Inmunidad
 - Agammaglobulinemia ligada a X
 - Síndrome hiper Ig M
 - Otras menos frecuentes: síndrome de Griscelli y síndrome de Dubowitz
- Síndrome de Shwachmann-Diamond y síndrome de Pearson's
- Síndrome de Chédiak-Higashi
- Neutropenia asociada a enfermedades metabólicas
 - Glicogenosis tipo 1b
 - Hiper glucinemia idiopática
 - Acidemia isovalérica
 - Acidemia metilmalónica
 - Acidemia propiónica
 - Tirosinemia
 - Síndrome Barth
- Mielocatexis y síndrome WHIM
- Insuficiencia medular
 - Aplasia medular: anemia de Fanconi, disqueratosis congénita
 - Infiltración medular: osteopetrosis, cistinosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann Pick
- Neutropenia familiar benigna
- Neutropenia crónica idiopática

B) Adquiridas

- Déficit nutricionales
 - Malnutrición (anorexia nerviosa, marasmo)
 - Déficit de cobre, déficit de vitamina B₁₂, déficit de ácido fólico
 - Nutrición parenteral
- Aplasia medular
 - Idiopática
 - Secundaria: fármacos, sustancias químicas, irradiación, infecciones, reacciones inmunológicas
- Infiltración medular (neoplásica)
 - Primaria: leucemia
 - Secundaria: neuroblastoma, linfoma, rabdomiosarcoma

Neutropenia secundaria a factores extrínsecos a la médula ósea

A) Neutropenia de origen Inmune

- Inducida por fármacos o asociada a virus
- Neutropenia autoinmune/neutropenia crónica benigna
 - Idiopática
 - Secundaria: lupus eritematoso sistémico, linfoma, leucemia, artritis reumatoide, infección por el VIH, mononucleosis infecciosa, hepatitis crónica activa, posttrasplante de precursores hemopoyéticos, ALPS
- Neutropenia autoinmune o isoimmune
 - Neutropenia neonatal isoimmune (NNI)
 - Transfusional

B) Neutropenia Infecciosa

- Infección viral (VIH, VEB, hepatitis A y B, VSR, influenza, sarampión, rubéola, varicela)
- Infección bacteriana (tifóidea, paratífóidea, brucella, tuberculosis) por rickettsias y protozoos

C) Neutropenia por fármacos

D) Hipersplenismo/secuestro reticuloendotelial

E) Seudoneutropenia

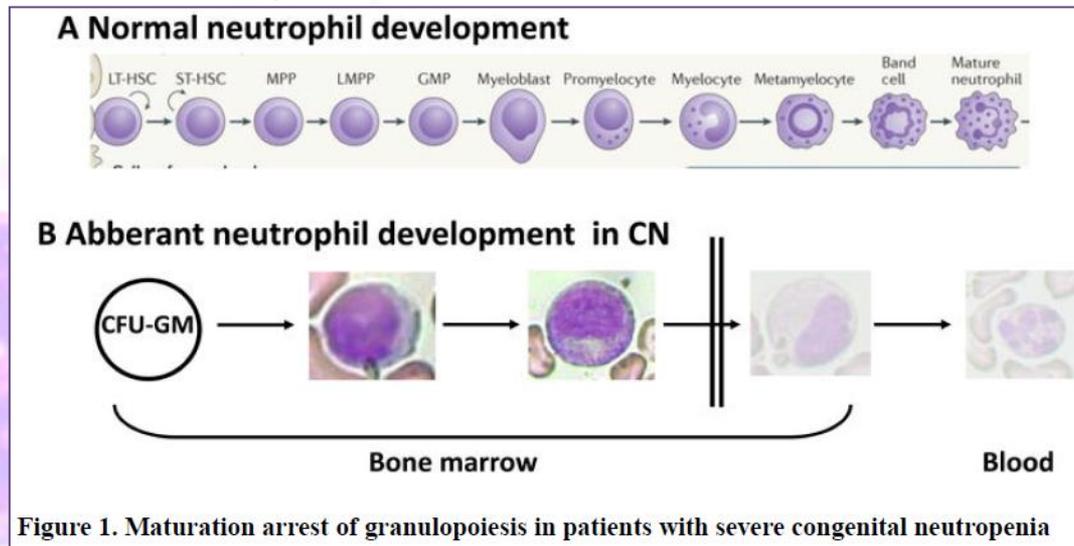
por factores extrínsecos

/secuestro

as

Neutropenias congénitas graves ¿Qué son?

- Alteración de la mielopoyesis → recuento $<0,5 \times 10^9/L$.
- Asocia monocitosis y eosinofilia



- Manifestaciones clínicas en edades precoces de la vida
- Infecciones bacterianas recurrentes (y graves)
- Es crónica → Diagnóstico diferencial con Neutropenia cíclica

Neutropenias congénitas graves ¿Qué son?

- Alteración de la mielopoyesis → recuento $<0,5 \times 10^9/L$.
- Asocia monocitosis y eosinofilia

Neutropenia cíclica

- Neutropenia esporádica (cada 21 días)
- Episodios de neutropenia 3 – 6 días
- Fiebre, estomatitis aftosa, faringitis, ñinfadenopatías
- Infecciones graves por Clostridium y bacterias gramnegativas
- Mutación EL A- 2
- Tratamiento con G – CSF

- Manifestaciones clínicas en edades precoces de la vida.
- Infecciones bacterianas recurrentes (y graves).
- Es crónica → Diagnóstico diferencial con Neutropenia cíclica.

Epidemiología

Prevalencia: Rara (3 – 8,5 casos/millón de individuos)

Herencia: Casos esporádicos > Transmisión autosómica dominante o recesiva

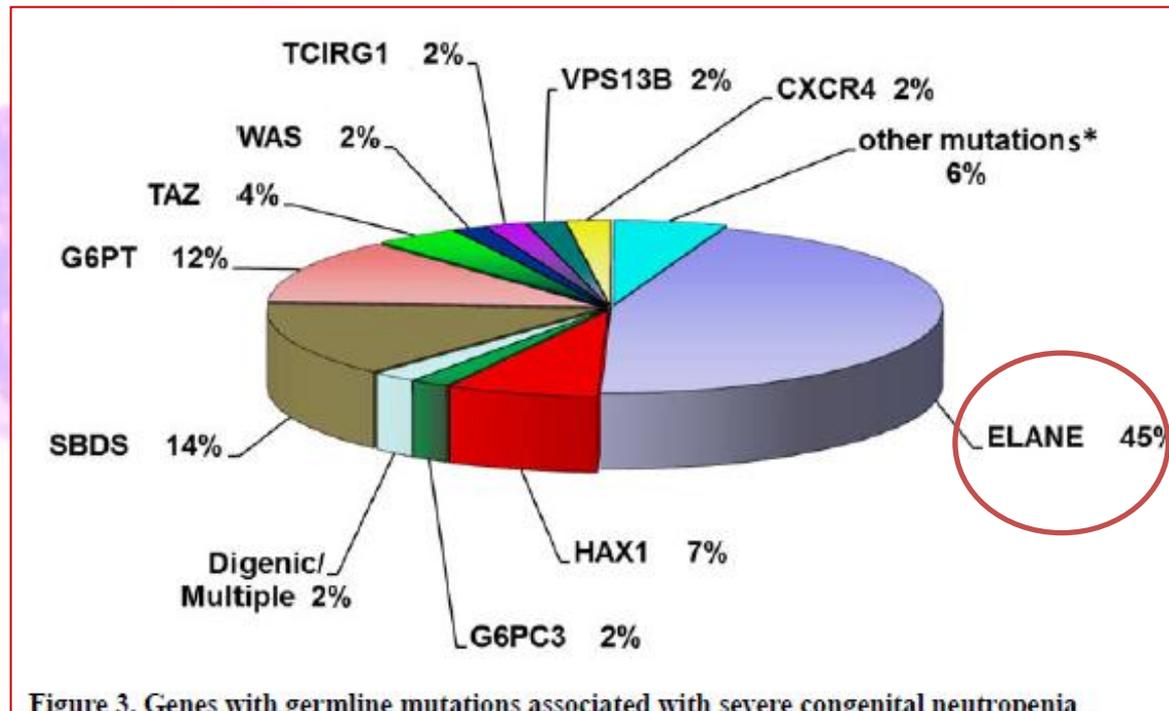


Mortalidad:

- Antes de los ATB → >90%
- Con ATB → >80%
- Desde el uso de G – CSF → disminución de número y severidad de infecciones → SV >80%

Síndrome genético

- Mutaciones en > 20 genes
- **ELANE** y HAX1 (lo más frecuente)



HAD
Elastasa de los
neutrófilos

Complicaciones

Evolución a un proceso hematológico maligno

- Incidencia acumulada: 22% síndrome mielodisplásico o LMA a los 10 años
 - Mayor correlación con la severidad de la enfermedad que con el tipo de mutación
- Predisponentes:
 - Mutaciones en el dominio citoplasmático de G- CSF
 - Monosomía del cromosoma 7
 - Alteraciones del onogen RAS
- Estudios recientes relacionan la dosis de G – CSF con el riesgo de desarrollar LMA
- Seguimiento a largo plazo → estudio morfológico, citogenético y molecular en MO
- Único tratamiento curativo → trasplante de células madre hematopoyéticas
 - Supervivencia 80%

Diagnóstico

- **Historia clínica.** Antecedentes personales y familiares
- **Exploración física:**
 - RN → lesión umbilical grave
 - Primeras semanas de vida → fiebre asociada a síntomas respiratorios o a infecciones de la piel
 - Semanas o meses después → celulitis o abscesos
 - Primeros dos años → gingivitis grave y periodontitis



12 year old boy without G-CSF treatment



2 ½ year old girl, G-CSF non-responder

- **Analítica sanguínea:** Recuento de neutrófilos en sangre
- **Médula ósea:** aumento de promielocitos y mielocitos y pocos metamielocitos , células en banda y neutrófilos
- **Estudio inmunológico**
- **Análisis genético**

Tratamiento

- Medidas de prevención de infecciones
 - ¿Antibioterapia profiláctica?
 - **CSF – G** → de elección
 - Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos:
 - Necesidad de altas dosis de G-CSF (> 8 mcg/kg /día).
 - Transformación a MDS/AL
 - Inhibidores de elastasa de neutrófilos
-
- Manejo en urgencias

Tratamiento

JLB JOURNAL OF
LEUKOCYTE
BIOLOGY

Translational & Clinical Immunology

Elastase inhibitors as potential therapies for *ELANE*-associated eosinophilic neutropenia (EoN).

Vahagn Makaryan, Merideth L. Kelley, Breanna Fletcher, Audrey Anna Bolyard, A. Andrew Aprikyan, David C. Dale ✉

First published: 01 October 2017 | <https://doi.org/10.1189/jlb.5A1016-445R> | Cited by: 1

INHIBIDORES DE ELASTASA DE NEUTROFILOS

- Manejo en urgencias

Conclusiones

- Toda neutropenia requiere un seguimiento
- Es una enfermedad rara
- Sospecharla en pacientes con infecciones de repetición
- El diagnóstico definitivo es genético
- El tipo de mutación no determina por si sola las manifestaciones clínicas de los pacientes, otro factores contribuyen
- El tratamiento con G – CSF y el TCMH han contribuido a mejorar la supervivencia. Existen nuevas promesas de tratamiento

Bibliografía

- Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 3: 1 – 40
- Makaryan V, Kelley ML, Dale DC. Elastase inhibitors as potential therapies of ELANE – associated neutropenia. *Journal of leucocyte biology*. 2017; 102: 1143 - 1151
- Milá M, Rufach A, Dapena JI, Arostegui JI, Elorza I, Lloret J et al. Neutropenia congénita grave: análisis de las características clínicas, estudios diagnósticos, tratamiento y seguimiento a largo plazo. *An Pediatr Contin*. 2011; 75: 396 – 400
- Torrent M, Badell I, López E. Neutropenias. *An Pediatr Contin*. 2006; 4: 31 – 40
- Cho H – k, Sang I. Different clinical phenotypes in familial severe congenital neutropenia cases with same mutation of the ELANE gene. *J Korean Med Sci*. 2014; 29: 452 – 455
- Borregaard N. Severe congenital neutropenia: new lane for ELANE. *Blood journal*. 2014; 123: 462 – 463
- Fioredda F, Iacobelli S, Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood journal*. 2015; 126: 1885 – 1892
- Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P et al. Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the neutropenia committee of the marrow failure syndrome group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato – Oncologia Pediátrica). *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57: 10 – 17