

Neutropenia cíclica: presentación de un caso en un lactante menor

Diana Edith Gómez Contreras,* Trilce Violeta Guajardo Bueno,*
 Rogelio Rodríguez Bonito,** Isaías Rodríguez Balderrama**

RESUMEN

La neutropenia cíclica es una enfermedad congénita hereditaria poco frecuente caracterizada por periodos de neutropenia que puede ser moderada o severa y que recupera espontáneamente. Los periodos varían de 21 a 28 días, y son causados por una alteración en la proteína ELA2, que es una elastasa de neutrófilos, provocando un error en la granulopoyesis. Las manifestaciones de este padecimiento son muy variadas, pueden ir desde asintomático hasta sepsis grave. A continuación se presenta un caso clínico de un paciente masculino de tres meses de edad en quien se encuentra de manera incidental neutropenia severa en los primeros días de vida extrauterina. A lo largo de sus tres meses de vida ha tenido tres diferentes internamientos en los cuales ha coincidido con presentar neutropenia severa, aproximadamente de 21 a 28 días de diferencia entre cada internamiento. Se realizan estudios complementarios en cada internamiento y se encuentra una clínica compatible con neutropenia cíclica.

Palabras clave: Neutropenia cíclica, proteína ELA2, granulopoyesis.

ABSTRACT

Cyclical neutropenia is an infrequent congenital hereditary disease characterized by periods of neutropenia that can be moderate to severe that resolve spontaneously. The periods may vary between 21 to 28 days and are caused by a disorder in the ELA2 protein, which is a neutrophil elastase, inducing a failure in granulopoiesis. The clinical manifestations of this disease are highly diverse, as it may develop as an asymptomatic patient or as a severe sepsis. We present a clinical case of a three-month-old male patient in whom we found severe neutropenia within the first days of life. Within his three months of life, he has had three different hospitalizations, in which he has presented severe neutropenia, with approximately 21 to 28 days between each hospitalization. We made complementary studies in each hospitalization and found a clinical presentation compatible with cyclic neutropenia.

Key words: Cyclic neutropenia, ELA 2 protein, granulopoiesis.

Abreviaturas:

ELA2 = Elastasa 2.
 cel/mm³ = Células por milímetro cúbico.
 UCIREN = UCIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
 SDG = Semanas de gestación.
 G-CSF = Factor estimulante de colonias de granulocitos.
 STORCH = Sífilis, toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes virus.
 VDRL = Venereal disease research laboratory.

* Departamento de Pediatría.

** Departamento de Neonatología.

Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González»

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/maternoinfantil>

INTRODUCCIÓN

La neutropenia cíclica es una afección hematológica poco frecuente, de tipo congénita hereditaria, con herencia autosómica dominante con expresión variable.¹ El defecto se encuentra en el cromosoma 19 en el gen ELA2, elastasa de neutrófilos.^{2,3} Esta mutación causa una apoptosis intramedular acelerada de neutrófilos en una etapa muy temprana de maduración provocando periodos regulares de neutropenia.⁴ Característicamente, estas fluctuaciones ocurren cada 14-36 días, con una media de 21 días, y la neutropenia dura aproximadamente de 3 a 10 días.^{1,5} La neutropenia es generalmente severa, debajo de 200 cel/mm³, y puede o no estar acompañada de afección de otras líneas celulares.^{1,3}

La exploración física del paciente en el periodo interneutropenia es totalmente normal.⁵ Durante el periodo de neutropenia, puede presentar fiebre, leve afección al estado general, fatiga, estomatitis aftosa, impétigo, aumento de tamaño en ganglios linfáticos, gingivitis, faringitis.^{1,2,4,5} Esta sintomatología se resuelve cuando aumenta la cuenta de neutrófilos;¹ sin embargo, hasta el 10% de los pacientes pudiera presentar complicaciones graves como peritonitis, neumonía, sepsis, abscesos.^{1,2,4}

Se considerará el diagnóstico de neutropenia cíclica si las infecciones ocurren aproximadamente a intervalos de tres semanas y será necesario realizar recuentos de sangre con el objeto de buscar un patrón cíclico típico de los neutrófilos.³⁻⁵

RESUMEN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de tres meses de vida extrauterina, quien ingresó a la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido (UCIREN) referido de la consulta externa de neonatología por presentar ictericia Kramer III y neutropenia severa de 200 cel/mm³ en biometría de dos días previos a la consulta. Se tomaron controles de bilirrubina, que mostró hiperbilirrubinemia indirecta fuera de rangos de fototerapia. Se decidió mantenerlo en la UCIREN para estudio de la neutropenia. En el Cuadro I se muestran los resultados de las biometrías hemáticas tomadas al paciente durante sus primeros tres meses de vida.

Como antecedentes, el paciente tuvo dos internamientos previos. El primer internamiento fue al naci-

miento en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) por ser prematuro (32.2 SDG), potencialmente séptico por ruptura prematura de membranas de siete días de evolución, enfermedad de membrana hialina grado 2. En ese internamiento, mostró cuenta de neutrófilos normal, todos los cultivos se mostraron negativos y, por mejoría en la evolución, se decidió egreso. Presentó el segundo internamiento al mes de vida por presentar ictericia neonatal. En este internamiento, se tomó biometría hemática como estudio de la hiperbilirrubinemia, donde se encontró como hallazgo una cuenta total de neutrófilos de 699 cel/mm³. Se decidió iniciar manejo empírico con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) por tres días, resultando con recuperación de la cuenta total de neutrófilos. Fue egresado sin complicaciones, con seguimiento en la consulta externa de neonatología con nueva biometría hemática en un mes.

El tercer internamiento es el presentado a UCIREN, donde se inició un estudio de neutropenia. El paciente, a su ingreso se encontraba sin datos de respuesta inflamatoria sistémica, afebril, con buen estado de hidratación, sin foco aparente o sitio de infección. Se realizaron STORCH y VDRL, resultando negativos. Se revisaron las biometrías hemáticas previas y, por el intervalo entre neutropenias, se piensa en el diagnóstico de neutropenia cíclica. Por no presentar datos de infección o patológicos, se decide su egreso con nueva biometría en una semana, donde se muestra curva ascendente en la cuenta de neutrófilos.

Posteriormente, presenta un cuarto internamiento 21 días después por infección de vías respiratorias superiores e infección de vías urinarias; requirió ma-

Cuadro I. Biometrías hemáticas del paciente a lo largo de sus tres meses de vida.

Fecha	Intervalo de días entre neutropenias	Hb*	Leucocitos*	Neutrófilos*	Linfocitos*	Eosinófilos*	Plaquetas*
11/10/12	1	15.5	6 030	2 650	2 500	191	175 000
12/10/12	2	13.2	7 310	2 710	3 160	69	190 000
13/10/12	3	12.5	7 090	2 050	3 610	156	187 000
14/11/12	34	11.8	7 310	699	5 410	243	365 000
18/11/12	4	9.85	11 400	4 760	4 980	526	299 000
12/12/12	29	7.4	4 160	200	3 230	270	270 000
14/12/12	2	7.33	5 710	280	4 830	139	283 000
20/12/12	6	7.2	4 780	480	3 650	190	418 000
05/01/13	22	9.03	5 480	2 420	2 160	14	246 000
09/01/13	26	9.07	5 520	749	4 310	109	389 000

* mg/L.*cel/mm³.

nejo intrahospitalario con antibióticos intravenosos. A su ingreso, con biometría sin alteraciones; cuatro días después, presenta neutropenia moderada (749 cel/mm³). Se completa el esquema antibiótico y se decide su egreso por mejoría clínica, con seguimiento a la consulta de hematología clínica.

DISCUSIÓN

Los neutrófilos son las células principalmente involucradas en la inmunidad de nuestro organismo. Alteraciones en la cantidad, calidad o función de los mismos podrían desencadenar infecciones graves. Se define como «neutropenia» a la cuenta total de neutrófilos menor a 1 500 cel/mm³. Existen, así mismo, grados de neutropenia, siendo neutropenia leve de 1 000 a 15 000 cel/mm³; moderada, de 500 a 1 000 cel/mm³ y severa, menor a 500 cel/mm³. Así mismo, si la duración de la misma es por más de tres meses, se considera crónica.^{2,3,6} Las neutropenias que pueden presentarse desde el nacimiento son el síndrome de Kostmann y la neutropenia cíclica.²

En el caso de nuestro paciente, se descartó el síndrome de Kostmann, ya que este síndrome está caracterizado por presentar una neutropenia muy severa, inclusive menor a 200 cel/mm³, desde el primer día de vida extrauterina,³ y es permanente, es decir, no hay recuperación espontánea de la misma.⁶ Aunque en la neutropenia cíclica la neutropenia es considerada como severa, existen estudios en los que se encuentra una neutropenia moderada.⁵ La cuenta de neutrófilos de nuestro paciente únicamente llegó a ser neutropenia moderada-severa, y se acompañó en una ocasión de una infección moderada. Acorde con la literatura, los pacientes con neutropenia cíclica presentan infecciones severas únicamente en el 10% de los casos.^{1,2,4} El promedio de días en que presentó neutropenia fue de 28 a 35 días y, salvo la primera ocasión, ha tenido recuperación espontánea de la cuenta de neutrófilos en 6 a 12 días, lo que concuerda con el diagnóstico de neutropenia cíclica.¹⁻⁶

En nuestro paciente, el diagnóstico fue principalmente clínico, ya que para corroborar el diagnóstico es suficiente observar el comportamiento de los neutrófilos por un mínimo de seis semanas.³⁻⁶ Existe controversia en cuanto al tratamiento; si bien cualquier neutropenia predispone a riesgo de infección, la administración terapéutica de G-CSF elimina este riesgo.^{1,2,4,6} Hay estudios que recomiendan administrar G-CSF únicamente a los pacientes que presenten infecciones graves o con riesgo vital y en pacientes adultos.³ En nuestro paciente se decidió continuar en vigilancia por la consulta externa de hematología pediátrica, ya que sus periodos de neutropenia no se acompañaban de infecciones graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez QF, Cerna L, Neutropenia cíclica. Reporte de un caso, *Honduras Ped*, 1998; 19 (3): 78-79.
2. Iglesias BC, Mata ZD, Ledezma BI, Martínez BJP, Marugán de Miguelsanz JM, Neutropenia cíclica: tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante en un caso de novo, *An Pediatr*, 2009; 70 (4): 403-405.
3. Pulley BIE, Ortiz LF. Neutropenia crónica en la infancia, *VITAE*, 2007; 31. Disponible en: http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_824.pdf
4. Barrachina BI, Pérez MA, León GS, Pronzato CF, Martín AJM, Toornador E, Neutropenia cíclica con anticuerpo antigranulocitarios NA2 y tratamiento con factor estimulante de colonias granulocíticas recombinante, *An Pediatr (Barc)*, 2005; 63 (2): 175-184.
5. Razaeei N, Farhoudi A, Pourpak Z, Aghamohammadi A, Ramyar A, Moin M et al, Clinical and laboratory findings in iranian children with cyclic neutropenia, *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2004; 3 (1): 37-40.
6. Córdova CW, Pérez RJ, Galván CC, Blancas GL, Neutropenia congénita grave, *Rev Alerg Méx*, 2010; 57 (5): 176-181.

Correspondencia:

Dra. Diana Edith Gómez Contreras
Padua Núm. 718, Departamento 6,
Col. Mitras Sur, 64020, Monterrey,
Nuevo León, México.
E-mail: dianiz_e@hotmail.com