

Neutropenia: un vistazo a su etiología y abordaje clínico

Neutropenia: a short review on its etiology and clinical approach

Lucía Figueroa-Protti¹

Resumen:

La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 1 500 células/ μ l. Puesto que los neutrófilos proveen protección contra una variedad amplia de hongos y bacterias, la frecuencia y la severidad de las infecciones por estos microorganismos son mayores en pacientes neutropénicos; cuanto más bajo sea el RAN y más larga la duración de la neutropenia, hay más riesgo. Sin embargo, la severidad de la neutropenia también depende de otros factores que pueden influenciar la susceptibilidad a infección, como la rapidez de la aparición de la neutropenia, la reserva mieloide en médula ósea, el conteo de monocitos y linfocitos absolutos circulantes, el estado funcional de los fagocitos, la concentración de inmunoglobulinas en suero, la integridad de la piel y las membranas mucosas, la irrigación vascular a los tejidos y el estado nutricional del paciente. Todos estos factores dependerán de la enfermedad subyacente que provoque la neutropenia, la cual puede ser desde un desorden en la producción de neutrófilos, como la neutropenia congénita severa, la neutropenia cíclica, la neutropenia en pacientes con cáncer o producto de inmunodeficiencias o enfermedades metabólicas, hasta un desorden en la distribución o utilización de neutrófilos, como lo son la neutropenia autoinmune, la neutropenia inducida por medicamentos, la neutropenia producto de enfermedades infecciosas o autoinmunes, o incluso de causa idiopática. Cada una de estas posibles causas representa un riesgo mayor o menor de que el paciente desarrolle un cuadro infeccioso severo; por consiguiente, la identificación de la enfermedad subyacente en cualquier paciente neutropénico es de suma importancia. Para esto, es necesario un abordaje clínico que incluya historia familiar y personal, examen físico y pruebas de laboratorio, así como el análisis de la reserva de progenitores en médula ósea.

Palabras clave: neutropenia, neutropenia severa, neutropoyesis hipoplásica, neutropoyesis inefectiva, neutropenia congénita, neutropenia cíclica, neutropenia en cáncer, neutropenia autoinmune, neutropenia idiopática, neutropenia en enfermedades infecciosas.

Abstract:

Neutropenia is defined as the reduction in the absolute number of neutrophils in the blood circulation below 1 500/ μ l. Since neutrophils provide protection against a wide variety of bacterial and fungal pathogens, the frequency and severity of infections caused by these organisms is increased in patients with neutropenia; the lowest and longer the neutropenia, the greater the risk of infection. Nevertheless, neutropenia severity also depends on some other factors that can influence this risk, such as the myeloid reserve in the bone marrow, the absolute count of circulating monocytes and lymphocytes, the phagocytes functionality, the immunoglobulins concentration, the integrity of skin and mucous membranes, the vascular supply to tissues, and the nutritional status of the patient. All of these factors will rely on the subjacent disorder or disease that is causing the neutropenia: it can be a disorder that affects the neutrophil production in the bone marrow, such as severe congenital neutropenia, cyclic neutropenia, cancer, an immunodeficiency, or metabolic diseases; on the other hand, it can be a disorder in the distribution or utilization of neutrophils in peripheral blood, for example autoimmune neutropenia, drug-induced neutropenia, idiopathic neutropenia, or in patients with other autoimmune diseases. Each one of these conditions represents a higher or lower risk for the development of severe infectious diseases; therefore, the determination of the underlying cause of a low absolute number of neutrophils in the blood circulation requires an exhaustive clinical approach that includes familiar and personal history, physical examination, general and specific lab test, as well as the examination of the bone marrow progenitors.

Key words: neutropenia, severe neutropenia, hypoplastic neutropoiesis, ineffective neutropoiesis, congenital neutropenia, cyclic neutropenia, neutropenia in cancer, autoimmune neutropenia, idiopathic neutropenia, neutropenia in infectious diseases.

Artículo recibido el 04/01/2016, aceptado para su publicación el 17/03/2016.

I. Facultad de Microbiología, Universidad de Ciencias Médicas

Correspondencia: figueroapl@ucimed.com

Introducción

La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a dos desviaciones estándar debajo del promedio normal de la población.⁽¹⁾ En términos generales, a nivel clínico, la neutropenia se describe como un RAN 1 000 células/μl en infantes, un RAN 1 500 células/μl desde el primer año hasta los diez años y un RAN 1 800 células/μl a partir de los diez años.^(1,2,3,4,5) Además de la edad, la concentración de neutrófilos en sangre es influenciada por el grupo étnico, la actividad metabólica, factores genéticos y factores ambientales.⁽¹⁾ Es conocido que las poblaciones negras y de judíos yemenitas tienen niveles promedio de RAN más bajos que poblaciones europeas o asiáticas; sin embargo esta diferencia es modesta y no se ha reconocido ninguna consecuencia a nivel clínico.^(1,2,3)

La neutropenia puede ser clasificada según el RAN y según su duración. En cuanto al RAN, la neutropenia en individuos mayores de un año se clasifica como leve cuando el RAN está entre 1 000 – 1 800 células/μl, moderada entre 500 – 1 000 células/μl y severa con <500 células/μl.^(1,2,3,5,6) Según la duración de la neutropenia, esta se clasifica como crónica cuando el paciente tiene un RAN <1 500 células/μl en diferentes ocasiones por tres o más meses consecutivos, y aguda cuando el RAN < 1 500 células/μl es transitorio o menor a tres meses.^(2,3,5,6)

El proceso de maduración de los neutrófilos tarda de 10-12 días en la médula ósea. Partiendo de una célula madre multipotencial, la célula se transforma en varias generaciones celulares que se reconocen morfológicamente; en orden de maduración estas son mieloblasto, promielocito, mielocito, metamielocito, neutrófilo en banda y neutrófilo segmentado o maduro. Estos últimos salen a circulación donde su vida media es de 7 horas antes de que se extravasen a tejidos periféricos. Ante un estímulo inflamatorio, se induce la activación y producción de neutrófilos con un aumento en la proliferación y maduración de los precursores en médula ósea. Los neutrófilos en sangre periférica proveen protección contra una variedad amplia de hongos y bacterias. Consecuentemente, la frecuencia y la severidad de las infecciones por estos microorganismos son mayores ante la presencia de neutropenia.^(4,6,7)

Los síntomas y signos de un paciente neutropénico son muy variables, lo que puede retrasar su diagnóstico. Los médicos deberían prestar atención a una neutropenia cuando se manifiestan RAN repetidamente bajos y se acompañan de fiebre e infecciones frecuentes y atípicas. De esta manera, los síntomas van a depender del sitio anatómico donde se localice la infección; los más comunes son el tracto respiratorio, el tracto gastrointestinal y, en menor frecuencia, la piel.⁽⁵⁾ En pacientes con cáncer, en

los cuales es común que se presente neutropenia producto de la quimioterapia, el uso de catéteres venosos centrales ha tenido un impacto en la frecuencia y el espectro de las infecciones. La habilidad de ciertos organismos de producir biopelículas y la baja penetración de los agentes antimicrobianos dentro de estas hace que las bacteriemias relacionadas con catéter sean difíciles de erradicar sin su remoción.^(4,6)

Una característica importante de la neutropenia es que es un dato de laboratorio, pero no representa un diagnóstico o entidad por sí misma. Su origen e importancia son extremadamente variables; puede representar tanto un factor predisponente a infecciones severas y mortales, como es bien conocido para pacientes con malignidades, como puede ser diagnosticada incidentalmente en personas asintomáticas por un hemograma de rutina.⁽²⁾ En esta revisión bibliográfica se describirán las causas que pueden provocar una neutropenia y el abordaje clínico que se requiere para determinar su origen.

Causas de neutropenia

En términos generales, la neutropenia puede ser ocasionada por cuatro mecanismos fisiopatológicos:

1. Neutropoyesis hipoplásica: cuando hay una disminución en la producción de neutrófilos debido a anomalías genéticas intrínsecas de las células progenitoras o por factores extrínsecos que cambian el microambiente de la médula ósea como infiltración de tumores, fibrosis o irradiación.
2. Neutropoyesis inefectiva: existe una producción adecuada de los precursores granulocíticos, sin embargo, su destrucción en médula ósea conduce a un arresto en la maduración y a RAN disminuidos. Esta neutropoyesis puede ser producto de mutaciones o defectos adquiridos.
3. Remoción o utilización acelerada de neutrófilos circulantes: hay una producción eficiente y efectiva de neutrófilos, pero estos son removidos de forma prematura de la circulación.
4. Movimiento de células desde la circulación hacia la microcirculación capilar: la marginación aumentada de neutrófilos puede ser provocada después de la inyección de endotoxina, por la exposición a membranas de diálisis o por tratamiento intravenoso con G-CSF o GM-CSF, los cuales disminuyen transitoriamente el RAN.^(1,6)

Internacionalmente, está aceptado que el riesgo de sufrir infecciones frecuentes y severas es inversamente proporcional al RAN.^(1,5) Además, cuanto más larga sea la duración de la neutropenia, hay mayor riesgo de infección.^(4,8) De esta manera, el diagnóstico de neutropenia crónica severa (RAN <500 células/ μ l por 3-6 meses o más) indica un riesgo mayor de infección.^(1,5) No obstante, muchos pacientes con neutropenia moderada-severa tienen un curso benigno, lo cual implica que otros factores pueden influenciar la susceptibilidad a infección, entre ellos la rapidez de la aparición de la neutropenia, la reserva mielóide en médula ósea, el conteo de monocitos y linfocitos absolutos circulantes, el estado funcional de los fagocitos, la concentración de inmunoglobulinas en suero, la integridad de la piel y las membranas mucosas, la irrigación vascular a los tejidos y el estado nutricional del paciente.^(1,2) Estos factores dependerán de la enfermedad subyacente.⁽⁵⁾

Por consiguiente, los pacientes con neutropenia requieren de una evaluación minuciosa y es sumamente importante que el médico esclarezca su origen. Los desórdenes en los precursores hematopoyéticos que afectan la producción y liberación de neutrófilos de la médula ósea inducen un mayor riesgo de infección que ante una neutropenia ocasionada por un aumento en el consumo o en la destrucción de neutrófilos circulantes.^(1,5) Para términos de esta revisión bibliográfica, las causas de la neutropenia se dividirán en dos grandes grupos: los desórdenes en la producción de neutrófilos (ya sea por neutropoyesis hipoplásica o neutropoyesis inefectiva) y los desórdenes en la distribución o utilización de neutrófilos.

Desórdenes en la producción de neutrófilos

Neutropenia congénita severa y neutropenia cíclica

La neutropenia congénita severa (NCS), o agranulocitosis, fue descrita por primera vez en 1956 por Kostmann como una enfermedad de herencia autosómica recesiva en una familia en Suecia.⁽¹⁾ Actualmente, se conoce que la NCS consiste en un grupo de trastornos genéticos que resultan en una producción de neutrófilos prácticamente nula desde el nacimiento, lo cual conlleva a un alto riesgo de infecciones severas desde edad muy temprana y predisposición al desarrollo de una leucemia mielocítica aguda.^(5,7,9) Además, contrario a lo descrito en un inicio, se conoce que la mayoría de las mutaciones responsables de esta patología tienen una herencia autosómica dominante.^(1,7,9)

Los individuos con NCS manifiestan una hipoplasia mielóide con arresto en el estado de promielocito/mielocito.^(7,9) El RAN normalmente es 200 células/ μ l

y es frecuente la presencia de monocitosis, anemia leve, trombocitosis y esplenomegalia. Los conteos y la función de linfocitos son normales y los niveles de inmunoglobulinas son normales o aumentados.⁽¹⁾ El cuadro clínico que manifiestan los pacientes con NCS incluye otitis, gingivitis, neumonía, enteritis, peritonitis y bacteriemia usualmente en los primeros meses de vida, por lo que este trastorno requiere tratamiento y vigilancia rutinaria.^(5,6,8)

Existe otro fenotipo de neutropenia esporádica o de herencia autosómica dominante que se denomina neutropenia cíclica, la cual es una enfermedad caracterizada por episodios recurrentes regulares de neutropenia severa, usualmente cada 21 días.^(1,6,10) En contraste con la NCS, los pacientes con neutropenia cíclica usualmente manifiestan sus síntomas un poco más adelante en su primer año de vida y tienen un mejor pronóstico. Durante los episodios de neutropenia, que normalmente duran de 3-6 días, los pacientes presentan fiebre, encías inflamadas, úlceras bucales, malestar, dolor abdominal, linfadenopatía cervical y posiblemente infecciones.^(5,7,10) Además, los niveles bajos del RAN son asociados con picos en los niveles de monocitos.⁽⁵⁾ El diagnóstico de la neutropenia cíclica solo puede ser realizado con diferentes conteos seriales de leucocitos, por lo menos dos o tres veces por semana por un mínimo de seis semanas que confirmen el ciclo de 21 días. La mayoría de los niños sobrevive a la adultez con síntomas más leves a partir de la pubertad y, a diferencia de la NCS, este padecimiento no confiere un riesgo aumentado de desarrollar leucemia. También, hay muy pocos casos de neutropenia cíclica adquirida en adultos, los cuales tienen asociada una proliferación clonal de linfocitos con gránulos grandes.⁽¹⁾

Se han descrito varios genes cuyas mutaciones son responsables de estas patologías. El 60% de los pacientes con NCS y los pacientes con neutropenia cíclica presentan mutaciones heterocigotas de herencia autosómica dominante en el gen que codifica la elastasa de neutrófilos, denominado *ELANE*. Esta proteína pertenece a una clase de serínproteasas y es expresada exclusivamente en las líneas celulares mielocíticas y monocíticas, en donde está almacenada como una proteasa activa en los gránulos azurófilos (o primarios) lista para ser liberada ante un estímulo inflamatorio. En el ambiente extracelular, la elastasa de neutrófilos actúa rompiendo proteínas de matriz extracelular, mientras que los inhibidores de serínproteasa antagonizan su actividad.^(1,7,9,11,12,13)

Hasta el momento, se conocen por lo menos 52 diferentes mutaciones en el gen *ELANE*, pero no se ha encontrado una correlación entre la mayoría de las mutaciones y el fenotipo clínico. Además, el mecanismo por el cual las

mutaciones en la elastasa producen neutropenia no se conoce con certeza, sin embargo, se sabe que no es por falta de función porque la proteína mutante mantiene su actividad proteolítica, la especificidad de sustrato y la capacidad de ser inhibida después de cumplir su función.⁽⁷⁾ Por diversas observaciones, el mecanismo por el cual estas mutaciones producen enfermedad se ha relacionado con el fallo en el funcionamiento de dos mecanismos celulares importantes. El primero es un tráfico errático de las vesículas del aparato de Golgi hacia la membrana celular. Esta hipótesis se plantea a partir de que, en perros, la neutropenia cíclica resulta de la mutación de una proteína involucrada en este proceso. El segundo, es una respuesta aberrante al estrés en el retículo endoplasmático.⁽⁹⁾ Esta organela ha desarrollado una respuesta a proteínas desplegadas (UPR, por sus siglas en inglés) como mecanismo de protección celular que contrarresta los efectos dañinos ocasionados por proteínas plegadas inapropiadamente. Esta respuesta consiste en la inhibición de la síntesis proteica, la degradación de las proteínas mal plegadas y el incremento en la transcripción de chaperonas que intervienen para que el proceso de plegamiento se dé correctamente. Si este sistema de adaptación es insuficiente, el estrés bioquímico provoca apoptosis celular.^{7,14} Se ha sugerido que las elastasas mutantes, al no ser transportadas correctamente, inducen el UPR en el retículo endoplasmático. Un estudio demostró que la expresión de muchas elastasas mutantes en una línea celular mielóide resultó en un tráfico intracelular interrumpido y la acumulación de elastasa citoplasmática. Adicionalmente, la apoptosis estaba incrementada, lo cual fue asociado al aumento en la expresión de la chaperona BiP (proteína de unión a inmunoglobulinas, por sus siglas en inglés) en el retículo endoplasmático.

Otros estudios también observaron un aumento en la expresión de BiP en precursores granulocíticos aislados de pacientes con NCS.^(7,9) Asimismo, en un estudio reciente con células madre pluripotentes inducidas, Nayak *et al.* (2015) comprobaron que los promielocitos de pacientes con NCS tienen una apoptosis aumentada con respecto a promielocitos de pacientes control y también que la capacidad de estallido respiratorio está disminuida. Además, confirmaron que, en promielocitos de pacientes con NCS, la elastasa de neutrófilos no es correctamente transportada a los gránulos primarios y permanece en el retículo endoplasmático, donde la expresión de proteínas chaperonas como BiP está aumentada.⁽⁹⁾

Por otro lado, los pacientes con NCS con herencia autosómica recesiva en su mayoría tienen una mutación en el gen *HAX-1*, que codifica por una proteína mitocondrial. Estas mutaciones parecen estar involucradas en la desestabilización del potencial de la

membrana mitocondrial, lo cual conduce a una apoptosis acelerada de células mieloides, así como a anomalías neurológicas. Adicionalmente, estas mutaciones producen defectos en la vía de señalización del receptor del factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF, por sus siglas en inglés). Asimismo, mutaciones en el gen para la glucosa-6-fosfatasa (*G6PC3*) también pueden causar una neutropenia severa producto de la apoptosis de precursores que, en algunos casos, se asocia a un cuadro clínico de manifestaciones no hematológicas.^(1,11,13,15,16) Otras mutaciones en genes de herencia autosómica recesiva, autosómica dominante, ligada al cromosoma X o esporádicas descritos en la literatura son *GFII*, *WAS*, *p14*, *TAZ*, *JAGNI* y *TCIRG1*, sin embargo, en muchos pacientes la causa genética sigue sin conocerse.^(1,7,13)

Adicionalmente, las mutaciones en el gen codificante para el receptor del G-CSF también ocurren en pacientes con NCS. La mayoría de estas mutaciones causan truncamientos en la porción distal del dominio citoplasmático del receptor, lo cual se asocia a una sensibilidad alterada hacia el G-CSF. Estas mutaciones no son la causa primaria de la neutropenia pero sí son parte de la evolución a mielodisplasia o leucemia mielocítica aguda.^(1,11)

El tratamiento que se utiliza para ambas patologías es la administración de G-CSF, el cual es efectivo aumentando los RAN, reduciendo las fiebres recurrentes e infecciones y, en pacientes con neutropenia cíclica, acortando los periodos neutropénicos lo suficiente para prevenir los síntomas y las infecciones. El G-CSF actúa mejorando la expresión de un factor de transcripción crítico para la granulopoyesis de “emergencia” llamado CEBPB. Desafortunadamente, el tratamiento no disminuye el riesgo de los pacientes con NCS de desarrollar una leucemia mielocítica aguda y, además, el 5% de los pacientes no responden al G-CSF. Incluso se reporta que el riesgo de malignidad aumenta en pacientes que necesitan altas dosis de G-CSF o que responden pobremente al tratamiento. El único tratamiento curativo es el trasplante de células madres hematopoyéticas, el cual se usa generalmente en pacientes que no responden al tratamiento con G-CSF o que están desarrollando una leucemia mielocítica aguda.^{1,5,6,7,8,9}

Debido a que en muchos pacientes con NCS se requiere de dosis muy altas de G-CSF para tener respuesta y que este tratamiento no corrige la función anormal de los neutrófilos ni la evolución hacia leucemia mielocítica aguda, Nayak *et al.* (2015), en el estudio mencionado anteriormente, proponen un nuevo tratamiento que incluya dosis bajas de G-CSF con Sivelestat, un medicamento que se utiliza actualmente para inhibir la elastasa de neutrófilos en la terapia de daño pulmonar

agudo. Esta propuesta parece ser muy prometedora porque rescata la vía “basal” de la granulopoyesis, reflejado por la expresión del factor de transcripción CEBPA, aumenta tres veces la colocalización de la elastasa con la mieloperoxidasa, la cual se encuentra en gránulos primarios, y disminuye la expresión de chaperonas como BiP en el retículo endoplasmático. Cabe aclarar que estos estudios fueron realizados *in vitro* y, para una utilización clínica, se requiere de ensayos clínicos.⁽⁹⁾

Históricamente, estas patologías se habían visto como desórdenes monogénicos, sin embargo, la coexistencia de varios fenotipos, la falta de correlación entre el genotipo y el fenotipo y la identificación de pacientes con mutaciones en múltiples genes, ha evidenciado que son síndromes multigénicos. Asimismo, la observación de que la misma mutación puede provocar fenotipos tan diferentes como NCS y neutropenia cíclica, apoya esta evidencia. De esta manera, se predice que una mutación genética es la causa dominante de la enfermedad y, las mutaciones secundarias, podrían tener un efecto sinérgico y empeorar el fenotipo de la enfermedad. Además, algunos datos sugieren que las mutaciones en el gen *ELANE* no son suficientes para causar el fenotipo de NSC y que otros genes pueden actuar como modificadores en la sobrevivencia del promielocito y su respuesta a G-CSF, como sucede con las mutaciones en el receptor de G-CSF.^(7,9)

Enfermedades inmunodeficientes primarias

La neutropenia es un signo de enfermedades inmunodeficientes congénitas y, además, es un factor que contribuye a la susceptibilidad a infecciones en estos pacientes. En la mayoría de estas condiciones, la neutropenia se atribuye a un desorden de producción basado principalmente en la examinación histológica de la médula ósea. Por ejemplo, la neutropenia es muy común en la agammaglobulinemia ligada al X, la inmunodeficiencia común variable, el síndrome de hiper IgM ligado al X y la disgenesia reticular; y es menos común en la deficiencia de adenosina deaminasa, en los síndromes de Wiskott-Aldrich y Omenn y en la mutación para la proteína independiente del factor de crecimiento 1 (GFI-1, por sus siglas en inglés). La terapia con G-CSF es efectiva para la mayoría de estos pacientes.^(1,6,13)

Enfermedades metabólicas

Muchos desórdenes metabólicos también pueden relacionarse con una alteración en la producción de neutrófilos. Por ejemplo, el síndrome de Swachman-Diamond es un desorden de herencia autosómica recesiva que combina una baja estatura, deficiencia exocrina

pancreática y fallos en la médula ósea por una mutación que afecta el gen *SBDS*, la cual ocasiona una proliferación defectuosa y apoptosis aumentada en los progenitores mieloides tempranos. Otro ejemplo es la enfermedad de glucogenosis tipo Ib, caracterizada por hipoglucemia, hepatoesplenomegalia, convulsiones y problemas en el desarrollo causada por una mutación que afecta la proteína de transporte intracelular para la glucosa. Además de la neutropenia, los neutrófilos de estos pacientes tienen poca capacidad de estallido respiratorio y quimiotaxis defectuosa.^(1,6,13) El tratamiento con G-CSF también es eficiente para corregir la neutropenia de estos individuos; sin embargo, sin trasplante de médula ósea el riesgo de evolución a síndromes mielodisplásicos o leucemia mielocítica aguda es mayor.⁽¹⁾

Neutropenia en pacientes con cáncer

La neutropenia como consecuencia de una producción alterada es una característica común de varias enfermedades que afectan las células madre hematopoyéticas, como la leucemia, los síndromes mielodisplásicos y la anemia aplásica.⁽¹⁾ Los episodios infecciosos producto de la neutropenia contribuyen significativamente a la morbilidad en niños con malignidades hematológicas de alto riesgo¹⁷ y, en general, los pacientes con malignidades hematológicas desarrollan una neutropenia asociada a infecciones mucho más frecuentemente que pacientes con tumores sólidos, en los cuales la neutropenia generalmente es de corto plazo y la función de los neutrófilos es normal.⁽⁴⁾

En las últimas décadas, el pronóstico de pacientes con enfermedades neoplásicas ha mejorado gracias al progreso y el desarrollo de un arreglo de agentes quimioterapéuticos y biológicos y al amplio uso de modalidades como el trasplante de células madre hematopoyéticas; desafortunadamente, una de las complicaciones de estas opciones de tratamiento es la inmunosupresión profunda asociada y el consiguiente riesgo a infección. En particular, la neutropenia sigue siendo la consecuencia desfavorable más común de la quimioterapia citotóxica y, las complicaciones infecciosas se observan principalmente durante los periodos neutropénicos.^(1,4,17)

La sobrevivencia promedio de estos pacientes depende en gran medida del reconocimiento y el tratamiento temprano de infecciones. Además del riesgo de muerte, los eventos infecciosos pueden interferir con la terapia antineoplásica y favorecer el desarrollo del cáncer. De manera que, es de suma importancia que la quimioterapia antimicrobiana empírica se defina según las tendencias epidemiológicas y los patrones de susceptibilidad/resistencia locales. La mayoría de las infecciones surgen

de microbiota endógena, solo un pequeño porcentaje son adquiridas de fuentes exógenas o por exposición al ambiente, lo cual también debe ser tomado en cuenta para su tratamiento.⁴

Neonatos de madre hipertensas

Las mujeres hipertensas a menudo tienen bebés con bajo peso al nacer y RAN bajos, atribuibles a una producción disminuida. Esta neutropenia generalmente es severa con alto riesgo de infección, pero resuelve en pocas semanas. El G-CSF aumenta los RAN, pero no se ha establecido ningún beneficio clínico.⁽¹⁾

Deficiencias nutricionales

La neutropenia es una característica temprana y consistente de las anemias megaloblásticas que resultan de deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, y también de la deficiencia de cobre en los pacientes con nutrición parenteral. Asimismo, el alto consumo de alcohol puede suprimir la producción celular en médula ósea.⁽¹⁾

Desórdenes en la distribución o utilización de neutrófilos

Neutropenia autoinmune

La neutropenia causada por desórdenes inmunológicos surge de una alteración en la distribución de neutrófilos en la sangre. Lo anterior se explica por una aceleración de su remoción mediada por autoanticuerpos.⁽¹⁸⁾ La superficie de los neutrófilos comparte antígenos con otros tejidos, entre los que figuran los antígenos i-I y los pertenecientes al antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés). Además, tienen antígenos específicos como NA-1, NA-2, NB-1, NC-1 y NC-9a. Los autoanticuerpos antineutrófilos más asociados con neutropenia son anti-NA-1 y anti-NA2.^(1,18) El diagnóstico definitivo de esta patología se logra por la determinación de estos autoanticuerpos.^(2,18) Existen muchas pruebas disponibles para la detección de anticuerpos antineutrófilo, las más comunes son aglutinación directa de neutrófilos e inmunofluorescencia directa e indirecta. El resto del hemograma y la morfología en médula ósea son normales y los anticuerpos antinucleares son negativos.⁽¹⁾

La neutropenia autoinmune incluye trastornos diversos, principalmente con aparición en la niñez temprana. Sin embargo, típicamente no se requiere de intervención médica debido a que los pacientes tienen una reserva de neutrófilos en médula ósea suficiente; por ende, tienen un bajo riesgo de infección y tienden a entrar en remisión de manera espontánea.⁽⁵⁾ El abordaje debe ser conservador y expectante, y el tratamiento con G-CSF debe ser

utilizado únicamente ante la presencia de infecciones recurrentes.^(1,18)

Neutropenia neonatal aloinmune

En algunos casos, la neutropenia en el recién nacido es producto del pasaje trasplacentario de IgG materna antiantígenos específicos de los neutrófilos del infante, principalmente al NA-2 heredado del padre. Esta enfermedad ocurre en uno de cada 2 000 neonatos y dura 2-4 meses, hasta que se pierdan los anticuerpos maternos. El cuadro clínico puede ser severo o leve. Usualmente no se reconoce hasta que se presentan infecciones bacterianas en un bebé que, por lo demás, está sano. Excepto por una disminución en la cantidad de neutrófilos maduros en sangre periférica, el resto del hemograma y la celularidad en médula ósea son normales. Al igual que para la neutropenia autoinmune, el diagnóstico se hace por aglutinación directa de neutrófilos o pruebas de inmunofluorescencia y el tratamiento generalmente es conservador.⁽¹⁾

Enfermedades autoinmunes

Algunos pacientes con enfermedades autoinmunes cursan con neutropenias leves que, generalmente, no necesitan tratamiento. En el lupus eritematoso sistémico, por ejemplo, la neutropenia es ocasionada por un aumento en la apoptosis mediada por Fas-Fas ligando. También, la neutropenia puede ser provocada por el aumento de anticuerpos en la superficie del neutrófilo y de los inmunocomplejos circulantes. Otras enfermedades autoinmunes que pueden presentar neutropenia son la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren.⁽¹⁾

Neutropenia inducida por medicamentos

En 1922, el primer medicamento relacionado con neutropenia severa que causó sepsis y muerte en seis pacientes fue la aminopirina. Actualmente, se estima que la neutropenia causada por medicamentos tiene una frecuencia anual de 3-12 casos por cada millón de habitantes.⁽¹⁾

Existen dos tipos de mecanismos por los cuales los medicamentos provocan neutropenia. El primero no está relacionado con la dosis y se cree que tiene un origen inmune, similar a la anemia hemolítica inducida por medicamentos. Este tipo es más común en mujeres, adultos mayores y pacientes con historia de alergia, principalmente a medicamentos. La neutropenia suele ocurrir relativamente temprano en el curso del tratamiento con medicamentos a los que el paciente ha sido previamente expuesto.^(1,19)

El otro tipo es en realidad un desorden en la producción de neutrófilos que resulta de la interferencia del medicamento con la síntesis proteica o la replicación celular. Este efecto generalmente no es selectivo e involucra todas las células con alta tasa proliferativa como células madre hematopoyéticas y células del epitelio gastrointestinal. La toxicidad, que es dosis dependiente, se debe a la gran cantidad de radicales libres y metabolitos en circulación. Los principales medicamentos que ocasionan esta reacción son fenotiazinas, medicamentos antitiroideos, cloranfenicol y clozapina. También, esta reacción tóxica está relacionada con pacientes que reciben múltiples medicamentos, lo cual provoca un metabolismo lento de los mismos o deterioro del sistema renal excretor por lo que tienen una concentración alta en plasma.⁽¹⁾

Los síntomas que presentan los pacientes con neutropenia inducida por medicamentos son fiebre, mialgia y dolor de garganta, usualmente sin manifestaciones en la piel o evidencia de alergia en algún otro lugar del cuerpo. Puede haber una linfopenia leve, pero los demás valores hematológicos están normales. El tratamiento usualmente consiste en cuidado de soporte y suspensión del medicamento. No hay muchos estudios que expliquen la neutropenia asociada a medicamentos; a pesar de ello, ensayos clínicos sugieren que la tasa de recuperación se puede predecir a partir del grado de hipoplasia medular presente en el momento en que se descubre la neutropenia. En los pacientes con una médula ósea normal, los neutrófilos reaparecen en sangre aproximadamente 4-7 días después de detener la ingestión del medicamento. Por el contrario, cuando los precursores tempranos están depletados, la recuperación puede tomar más tiempo.^{1,19}

Neutropenia en enfermedades infecciosas

La mayoría de las neutropenias agudas que se reportan en niños son producto de infecciones por virus de la familia Herpesviridae.^{2,5,20} No obstante, la neutropenia puede ser el resultado de enfermedades agudas o crónicas provocadas por bacterias, virus o parásitos y muchos mecanismos están involucrados, tanto desórdenes en la producción, así como en la distribución o utilización de neutrófilos. El aumento de la adherencia de neutrófilos a células endoteliales alteradas puede ocurrir en dengue, sarampión y otras infecciones virales. En infecciones severas con bacterias gramnegativas, la neutropenia probablemente es el resultado del aumento en la utilización de neutrófilos en el sitio de infección. También, algunas infecciones crónicas que pueden cursar con esplenomegalia, tales como tuberculosis, brucelosis, fiebre tifoidea, malaria y kala azar, probablemente causen neutropenia por secuestro esplénico e invasión y supresión de la médula ósea. Por otro lado, algunas infecciones

virales, como la mononucleosis infecciosa, la hepatitis infecciosa, la enfermedad de Kawasaki y la infección por el VIH pueden desencadenar neutropenias severas y prolongadas, las cuales se asocian a pancitopenia producto de la infección de los precursores hematopoyéticos. Otros agentes, como *Rickettsia* y *Bartonella*, pueden infectar células endoteliales y pueden causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia como parte de un proceso vascular generalizado.^(1,5)

Neutropenia idiopática crónica

La neutropenia idiopática crónica es la más común en adultos, principalmente en mujeres de 18 a 35 años de edad. Se clasifica como idiopática porque no tienen una etiología asociada identificable. Usualmente, estos pacientes no hacen remisión espontánea, pero tienen una reserva normal en médula ósea y no presentan infecciones significativas; no obstante, existen pacientes con granulopoyesis inefectiva y RAN <500 células/ μ l quienes sí presentan infecciones severas. La falta de historia clínica de episodios de fiebre e infecciones y los RAN históricamente normales sugieren que la condición es adquirida en la mayoría de los casos. Los conteos de eritrocitos y plaquetas están normales y puede evidenciarse linfopenia leve.^{1,5}

Desde una perspectiva clínica, es muy difícil distinguir entre una neutropenia crónica idiopática y una neutropenia autoinmune. Por ende, el diagnóstico se hace básicamente por exclusión con ausencia de autoanticuerpos antineutrófilo. En lugares donde no se ensayan anticuerpos antineutrófilo o pruebas moleculares, se puede clasificar erróneamente una neutropenia autoinmune o congénita como neutropenia idiopática crónica.^{1,2}

Para la mayoría de los pacientes, el curso clínico puede ser predicho a partir de los RAN, la examinación de la médula ósea e historia previa. En general, los pacientes con niveles más bajos de neutrófilos en sangre y médula ósea tienen casos más severos, sin embargo, esto no siempre se cumple. Generalmente, no hay evolución a leucemia, anemia aplásica o síndromes mielodisplásicos. El tratamiento va a depender del RAN, el estado de la médula ósea y la predisposición a infección y otras enfermedades. El G-CSF aumenta los neutrófilos en la mayoría de los pacientes y es útil en el tratamiento de pacientes con fiebre e infecciones recurrentes.^{1,5}

Finalmente, existen otros síndromes de causa desconocida con buen pronóstico en niños, tales como la neutropenia familiar benigna y neutropenia crónica benigna, que

probablemente sean causados por mutaciones genéticas aún no dilucidadas.⁽¹⁾

Abordaje Clínico

El manejo de neutropenias congénitas y adquiridas representa diferencias según el tipo de enfermedad subyacente.⁽²¹⁾ En muchos casos, el abordaje clínico requiere de mucho tiempo e investigación, sin embargo, es trascendental llegar al origen de la neutropenia para conocer el riesgo que tiene el paciente de presentar infecciones y de desarrollar otras patologías malignas, así como para definir cuál es el tratamiento más adecuado para cada individuo.⁽²⁾ Se debe tomar en cuenta que el tratamiento con G-CSF no está estandarizado para todas las patologías y casi no hay datos disponibles en cuanto a cuál es el mejor esquema para aplicarlo.⁽²¹⁾ Asimismo, es importante que, ante el hallazgo de una neutropenia por un hemograma de rutina, esta sea idealmente confirmada en al menos tres muestras espaciadas por varias semanas; esto debido a que, normalmente, el RAN fluctúa fisiológicamente por lo que está sujeto a variación.⁽³⁾

La evaluación de los pacientes con neutropenia comienza con un estudio minucioso de la historia familiar y personal. La primera debe tomar en cuenta el origen étnico, la presencia de consanguinidad así como otros casos de neutropenia en la familia; mientras que la historia personal debe enfocarse en la ocurrencia de infecciones virales y bacterianas con sus características (cantidad, agente etiológico, sitio, frecuencia, severidad y patrón cíclico) y el consumo de medicamentos que está recibiendo (tipo, duración, dosis), particularmente los que se asocian con neutropenia.^(2,3,5,21)

Seguidamente de la historia del paciente, se debe hacer una examinación clínica y exámenes de laboratorio que orienten el diagnóstico de la etiología de la neutropenia y determinen su significancia. La examinación clínica debe incluir la identificación de sitios/signos de infección, la evaluación del tamaño del bazo, ganglios linfáticos e hígado y la búsqueda cuidadosa de hallazgos clínicos sugestivos de neutropenia congénita, entre los que se puede mencionar: rasgos dismórficos, desarrollo psicomotor, anomalías en el esqueleto, albinismo, verrugas, función del corazón y síntomas neurológicos.^(1,2,3,5,21)

Los exámenes de laboratorio básicos por realizar en un paciente neutropénico son un hemograma completo con conteos absolutos, función hepática y renal, electrolitos séricos, proteína C reactiva, glucosa en ayuno y gases arteriales. Además, según la orientación diagnóstica dada por la pesquisa clínica, se pueden complementar los estudios

con ensayos como la cuantificación de las inmunoglobulinas séricas, detección de anticuerpos antineutrófilos, detección de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y pruebas serológicas para patógenos virales como CMV, VEB, HHV6, VIH y Parvovirus B19.^(2,3,5,21) También, para el diagnóstico de infecciones se realizan cultivos o ensayos moleculares.⁽²⁾

En pacientes con neutropenia severa crónica, pancitopenia o infección severa, en los cuales las investigaciones de primer nivel no fueron informativas y ningún signo o síntoma es específico para una enfermedad asociada, es necesaria la evaluación de la médula ósea tomando en cuenta su morfología, análisis virológicos, citogenéticos y de inmunofenotipo. La examinación medular permite descartar la presencia de enfermedades malignas hematológicas y valorar la severidad de la enfermedad neutropénica.^(1,2,3,5,21)

Si los pacientes muestran signos o síntomas sugestivos de una determinada enfermedad, se pueden realizar investigaciones de mayor profundidad de acuerdo a esa patología. Por ejemplo, en el caso de sospecha de inmunodeficiencia, se puede hacer un análisis en citómetro de flujo (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+ CD56+), la prueba de NBT, la determinación de subclases de IgG y la evaluación de anticuerpos específicos en respuesta a la vacunación. Además, se puede evaluar la expresión de CD40 ligando, la determinación de subconjuntos CD4+ y CD8+ de linfocitos T vírgenes y de memoria, el fenotipo de la subpoblación de linfocitos B periféricos y análisis moleculares. Cuando hay sospecha de una enfermedad metabólica, se realizan ácidos orgánicos urinarios y aminoácidos urinarios y séricos. Cuando la morfología de la médula ósea muestra un arresto en la maduración en estado de promielocito/mielocito o presencia de una clona citogenética o celularidad significativamente reducida, es pertinente estudiar la presencia de mutaciones ELANE y HAX-1.^(2,5,21)

Es importante que cada paciente tenga un seguimiento de la evolución de la neutropenia con determinaciones de RAN frecuentes tanto en los periodos febriles como afebriles y que su tratamiento esté dirigido por los hallazgos clínicos, los resultados del laboratorio y la etiología que explica su padecimiento. De esta manera, el manejo de cada paciente neutropénico o, idealmente, debería ser individual y según el progreso y severidad clínica que presente.⁽¹⁾

Conclusiones

Existen numerosas enfermedades en las que un paciente puede presentar neutropenia. En algunas, este dato de

laboratorio podría indicar un riesgo altísimo de infección, mientras que en otras, este dato no implica ninguna sintomatología clínica. En general, cualquier enfermedad que comprometa la producción de neutrófilos maduros en médula ósea por un largo periodo implica un alto riesgo para los pacientes de desarrollar infecciones severas, aunque esto también dependerá de muchos otros factores. Por consiguiente, ante la detección de una neutropenia, es trascendental que se determine la causa subyacente y el estado general del paciente mediante una examinación exhaustiva que incluya historia familiar y personal, examinación física y pruebas de laboratorio. Además, es esencial que los profesionales en salud tengan una perspectiva clara de las posibles etiologías en las que el paciente puede cursar con neutropenia, y la importancia que este dato representa en cada individuo, para así brindar el mejor apoyo diagnóstico y terapéutico. Finalmente, queda pendiente el esclarecimiento de muchos aspectos fisiopatológicos, así como la determinación y validación de nuevas terapias orientadas a mejorar la calidad de vida de los pacientes neutropénicos.

Referencias

- Dale DC y Welte K. (2015). Chapter 65: Neutropenia and Neutrophilia. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri M (Eds), *Williams Hematology*, 9e.
- Angelino G, Caruso R, D'Argenio P, Calò Carducci FI, Pascone R, Lanciotti M, Cancrini C, Palma P, Aiuti A, Rossi P y Finocchi A. (2014). Etiology, clinical outcome, and laboratory features in children with neutropenia: Analysis of 104 cases. *Pediatric Allergy and Immunology* 25:283-289.
- Boxer LA. (2012). How to approach neutropenia. *American Society of Hematology Education Book* 2012(1):174-182.
- Nesher L y Rolston KVI. (2014). The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection* 42:5-13.
- Shaver A, Walkovich K y Boxer L. (2014). Chronic neutropenia. *Hematology* 19(7):431-432.
- Tirali RE, Yalçinkaya-Erdemci Z y Çehreli SB. (2013). Oral findings and clinical implications of patients with congenital neutropenia: a literature review. *The Turkish Journal of Pediatrics* 55:241-245.
- Bouma G, Ancliff PJ, Thrasher AJ y Burns SO. (2010). Recent advances in the understanding of genetic defects of neutrophil number and function. *British Journal of Haematology* 151:312-326.
- Zafrani L y Azoulay E. (2014). How to treat severe infections in critically ill neutropenic patients? *BMC Infectious Diseases* 14:512.
- Nayak RC, Trump LR, Aronow BJ, Myers K, Mehta P, Kalfa R, Wellendorf AM, Valencia CA, Paddison PJ, Horwitz MS, Grimes HL, Lutzko C y Cancelas JA. (2015). Pathogenesis of *ELANE*-mutant severe neutropenia revealed by induced pluripotent stem cells. *The Journal of Clinical Investigation* 125(8):3103-3116.
- Juranovic T, O'Suoji CC, Sivakumaran TA, Zhang K, Estallila OC y Jelic TM. (2014). Hematogones in the Peripheral Blood of a 5 1/2-Month-Old Boy with Cyclic Neutropenia Due to Heterozygous, Novel *ELANE* Mutation p.Q97P, c.290 A>C. *Pediatric and Developmental Pathology* 17:393-399.
- Alizadeh Z, Fazlollahi MR, Houshmand M, Maddah M, Chavoshzadeh Z, Hamidieh AA, Shamsian BS, Eshghi P, Pour SB, Jahromi HS, Mansouri M, Movahedi M, Nayeypour M, Pourpak Z y Moin M. (2013). Different Pattern of Gene Mutations in Iranian Patients with Severe Congenital Neutropenia (Including 2 New Mutations). *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 12(1):86-92.
- Eyles JL, Roberts AW, Metcalf D y Wicks IP. (2006). Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophils-forgotten mediators of inflammatory disease. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2:500-510.
- Klein C. (2009). Molecular basis of congenital neutropenia. *Haematologica* 94(10):1333-1336.
- Hetz C, Chevet E y Harding HP. (2013). Targeting the unfolded protein response in disease. *Nature Reviews - Drug Discovery* 12:703-719.
- Banka S, Chervinsky E, Newman WG, Crow YJ, Yeganeh S, Yacobovich J, Donnai D y Shalev, S. (2011). Further delineation of the phenotype of severe congenital neutropenia type 4 due to mutations in G6PC3. *European Journal of Human Genetics* 19:18-22.
- Smith BN, Evans C, Ali A, Ancliff PJ, Hayee B'H, Segal AW, Hall G, Kaya Z, Shakoori AR, Linch DC y Gale RE. (2012). *British Journal of Haematology* 158:146-149.
- Zwitzerloot AM, Mavinkurve-Groothuis AMC, Galama JM, Verweij PE, Hoogerbrugge PM y Warris A. (2012). Importance of neutropenia for development of invasive infections at various phases of treatment for hemato-oncological diseases in children. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 44:355-362.
- Mariotti J, Caberlon S, Bertinato E, Podda G, Pugliano MT y Cattaneo M. (2014). Primary autoimmune neutropenia in adults: case report and review of the literature. *Transfusion* 54:2906-2910.
- Akamizu T, Ozaki S, Hiratani H, Uesugi H, Sobajima J, Hataya Y, Kanamoto N, Saijo M, Hattori Y, Moriyama K, Ohmori K y Nakao K. (2002). Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity. *Clinical and Experimental Immunology* 127:92-98.
- Alexandropoulou O, Kossiva L, Haliotis F, Giannaki M, Tsolia M, Panagiotou IP y Karavanaki K. (2013). Transient neutropenia in children with febrile illness and associated infectious agents: 2 years' follow-up. *European Journal of Pediatrics* 172:811-819.
- Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, Pillon M, Martire B, Ghilardi R, Ramenghi U, Renga D, Menna G, Pusiol A, Barone A, Gambineri E, Palazzi G, Casazza G, Lanciotti M y Dufour C. (2012). Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *American Journal of Hematology* 87(2):238-243. 