

Original

Neutropenia en la infancia: experiencia de 15 años en un hospital terciario

H. GONZÁLEZ GARCÍA¹, C. OVALLE ÁLVAREZ², R. HERRÁIZ CRISTÓBAL¹, P. GARCIMARTÍN VALLE³,
M. ANDRÉS ÁLVARO², D. CABALLERO ÁLVAREZ²

¹Unidad de Oncohematología infantil. Hospital Clínico de Valladolid. ²Estudiantes de sexto de Medicina de la Facultad de Medicina de Valladolid. ³Médico residente de Pediatría. Hospital Clínico de Valladolid.

RESUMEN

Objetivos. Analizar las formas clínicas de presentación, hallazgos al diagnóstico, caracterización etiológica y evolución de los diferentes tipos de neutropenia en la infancia, excluida la asociada a diagnóstico o tratamiento oncológico.

Material y métodos. Estudio retrospectivo descriptivo sobre una serie de casos clínicos consecutivos en niños diagnosticados de neutropenia, durante los años 2000-2015. Estudio analítico por grupos etiológicos agrupando formas congénitas y adquiridas y grupos de edad.

Resultados. Se incluyeron 43 casos predominando las formas adquiridas (35, 81,4%). Las neutropenias congénitas (8, 18,6%) se asociaron a neutropenia benigna familiar (3), anemia de Fanconi (2) y neutropenia cíclica (3), sin otros casos de neutropenia congénita grave. El diagnóstico de la neutropenia se realizó por hallazgo analítico casual en 20 casos (46,5%) y en 17 (39,5%) por analítica por infección. La mediana de neutrófilos al diagnóstico fue significativamente menor en el grupo de neutropenias autoinmune primaria que en el grupo postinfecciosa. En 23 casos (53,5%) la neutropenia fue persistente. En las formas congénitas se apreció mayor duración de la neutropenia y mayor porcentaje de infecciones de repetición. En las adquiridas el porcentaje de neutropenia moderada y grave o muy grave fue mayor en el grupo de menores de dos años. Las pruebas de mayor rentabilidad diagnóstica fueron los anticuerpos antineutrófilos (63,3%) y el estudio de médula ósea (41,6%).

Conclusiones. Debido a la excepcionalidad de las formas congénitas graves, en la infancia predominan las formas adquiridas de neutropenia y en éstas se asocia la mayor severidad al diagnóstico de neutropenia autoinmune primaria.

Palabras clave: Neutropenia; Infancia; Diagnóstico; Manejo clínico; Neutropenia autoinmune primaria; Neutropenia congénita.

ABSTRACT

Objectives. To analyze the clinical forms of presentation, findings at diagnosis, etiological characterization and clinical evolution of different types of neutropenia in childhood, excluding those associated with diagnosis or oncological treatment.

Material and methods. A retrospective descriptive study of a series of consecutive clinical cases in children diagnosed with neutropenia during the years 2000-2015. Etiological form grouping congenital and acquired types and age groups, were investigated.

Results. Forty-five cases were included, predominantly acquired forms (35, 81.4%). Congenital neutropenia (8, 18.6%) were associated with ethnic neutropenia (3), Fanconi anemia (2) and cyclic neutropenia (3), without other cases of severe congenital neutropenia. The diagnosis of neutropenia was made by casual analytical finding in 20 cases (46.5%) and in 17 (39.5%) by analytic

Correspondencia: Dr. Hermenegildo González García. Expósitos, 13, 2º B. 47003 Valladolid.
Correo electrónico: hermeneg@gmail.com

© 2017 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

coincidence with infection. The median neutrophils at diagnosis were significantly lower in the primary autoimmune neutropenia group than in the postinfectious group. In 23 cases (53.5%), neutropenia was persistent. In the congenital forms, the duration of neutropenia and a higher percentage of recurrent infections were observed. In the acquired cases, the percentage of moderate and severe or very severe neutropenia was higher in the group of children under two years. The most diagnostic tests were neutrophil antibodies assay (63.3%) and the bone marrow study (41.6%).

Conclusions. Due of the exceptional nature of severe congenital forms, acquired forms of neutropenia predominate in childhood. In these, the greatest severity is associated with the diagnosis of primary autoimmune neutropenia.

Key words: Neutropenia; Childhood; Diagnosis; Management; Primary autoimmune neutropenia; Congenital neutropenia.

INTRODUCCIÓN

La neutropenia se define como una disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN), que incluye los neutrófilos segmentados circulantes y los neutrófilos cayados, por debajo de las cifras normales según la edad y la etnia. A partir del año de edad el RAN es normal por encima de $1.500/\text{mm}^3$. Entre las 2 semanas y el año de vida se considera normal un RAN por encima de $1.000/\text{mm}^3$ (1-3). El recuento de neutrófilos sufre variaciones según la raza. Así, en algunas etnias (yemení, judíos, etíopes, beduinos, jordanos, indios americanos y algunos africanos) son normales cifras de neutrófilos por encima de $1000/\text{mm}^3$, lo que se conoce como neutropenia étnica benigna o familiar benigna (1).

Existen diversas clasificaciones de las neutropenias según la intensidad, la duración o la causa que las origina. Según la intensidad se clasifican en: leves cuando el RAN oscila entre 1.000 y $1.500/\text{mm}^3$, moderadas entre 500 y $1.000/\text{mm}^3$, graves entre 200 y $500/\text{mm}^3$ y muy graves por debajo de $200/\text{mm}^3$. Según la duración se clasifican en transitorias, cuando la duración es menor a 6 meses, o crónicas cuando es mayor. A su vez la neutropenia crónica puede ser permanente, intermitente con periodos de normalización espontánea y cíclica, con episodios de neutropenia que se repiten cada 21 días aproximadamente (1,4,5). Según la causa, las neutropenias pueden ser clasificadas en alteraciones intrínsecas de la proliferación y/o maduración de las células mieloides en la médula ósea (neutropenias congénitas) y neutropenias secundarias, causadas por factores extrínsecos a las células mieloides (neutropenias adquiridas) (Tabla I).

El término *neutropenia congénita grave* hace referencia a la neutropenia crónica debida a un defecto genético constitucional (1-3). Es un término que no se usa de forma homogénea. Una definición restrictiva del término es la que considera las formas de neutropenia constitucional grave por alteración genética de la granulopoyesis (Genes Elane, HAX1 y otros), sin otras asociaciones. Una definición más amplia incluye las neutropenias congénitas que están asociadas a otras alteraciones (Tabla I). El cuadro clínico de neutropenia congénita grave por alteración de la granulopoyesis fue descrito por el Dr. Rolf Kostmann, en una familia sueca, en la que los pacientes fallecían de infecciones graves a edades muy tempranas. Estos primeros casos seguían un patrón hereditario autosómico recesivo. Posteriormente se han descrito otros casos de neutropenia congénita grave con patrones hereditarios diferentes, autosómico dominante, autosómico recesivo, con patrón de herencia ligado a X y casos esporádicos. Existe por tanto una heterogeneidad genética en el seno de las neutropenias congénitas (Tabla I). La frecuencia de la neutropenia congénita es de 6,2 casos por millón (2). Relacionada con el gen ELANE se encuentra la Neutropenia cíclica, en la que la neutropenia aparece en ciclos de aproximadamente 21 días con tasas por debajo de los 200 neutrófilos/ mm^3 , asociándose entonces infecciones y/o úlceras orales de repetición (1-3).

Existen diversas causas de neutropenia adquirida (Tabla I). Las más frecuentes son las neutropenias post-infecciosas, las inducidas por fármacos y las de causa inmunológica (1,5-9). Menos frecuentes son las secundarias a hiperesplenismo y las debidas a déficits nutricionales o las secundarias a infiltración o alteraciones adquiridas de la médula ósea.

Existen pocos estudios epidemiológicos y de series de casos que de forma global analicen la prevalencia, las formas clínicas más frecuentes y que a su vez determinen la rentabilidad de las pruebas diagnóstica disponibles para la catalogación etiológica de las neutropenias infantiles, siendo necesarios nuevos trabajos que ayuden a establecer de forma protocolizada el uso secuencial de las exploraciones complementarias de acuerdo con las características clínicas de presentación.

Los objetivos del estudio fueron:

1. Excluyendo las neutropenias secundarias a tratamiento oncológico, determinar la frecuencia relativa de las causas congénitas y adquiridas y los motivos de hallazgo de la neutropenia en la infancia en nuestro medio.
2. Analizar las diferencias de evolución en cuanto a la gravedad y duración de la neutropenia y la presencia de infecciones de repetición entre las formas congénitas y adquiridas y por grupos de edad entre mayores y menores de 2 años en las adquiridas.

TABLA I. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS NEUTROPENIAS EN LA INFANCIA.

Neutropenias congénitas	
<i>Alteración de la granulopoyesis</i>	
Enfermedad	Genes
Neutropenia congénita grave	ELANE, CSF3R, GFI1, VPS45.
Neutropenia congénita grave de Kostmann	HAX1
Neutropenia cíclica	ELANE
<i>Neutropenias congénitas con otras alteraciones asociadas</i>	
Alteración	Gen
Disfunción de ribosomas	
Síndrome de Shwachman-Diamond	SBDS
Alteraciones del complejo glucosa 6-fosfatasa	
Glicogenosis Ib	SLC37A4
Neutropenia congénita grave	G6PC3
Alteraciones del metabolismo	
Síndrome de Barth	TAZ1
Síndrome de Pearson	Deleciones en ADN mitocondrial
Alteración del transporte vesicular	
Síndrome de Chédiak-Higashi	LYST
Síndrome de Cohen	COH1
Alteraciones de la inmunidad	
Disgenesia reticular	AK2
Hipoplasia cartilago-pelo	RMRP
Síndrome de Hiper-IgM	CD40L
Inmunodeficiencia variable común	TNFRSF13B
Déficit de IgA	Desconocido o TNFRSF13B
Agammaglobulinemia ligada al X	BTK
Wiskot-Aldrich	WASP
Síndromes de insuficiencia medular	
Anemia de Fanconi	Genes FANC
Disqueratosis congénita	DC1, TERC, TERT, TINF2, NOP10, NHP2
Neutropenias adquiridas	
Postinfecciosa	
Inducida por fármacos y agranulocitosis	
Por déficit nutricional: Vitamina B12, ácido fólico, cobre.	
Inmunes	
– Neonatal isoimmune: anticuerpos anti HNA-1a, anti HNA-1b, anti HNA-2.	
– Neonatal por transferencia pasiva de anticuerpos maternos.	
– Neutropenia autoinmune primaria del lactante.	
– Neutropenia autoinmune secundaria.	
Neutropenia idiopática benigna	
Neutropenia adquirida por afectación y/o infiltración de la médula ósea: anemia aplásica adquirida, leucemia, síndrome mielodisplásicos y metástasis.	
Hiperesplenismo: en este caso asociada la neutropenia a anemia y trombopenia	

- Analizar la rentabilidad de las pruebas diagnósticas realizadas para determinar el origen de la neutropenia en la infancia y en base a ello proponer un protocolo de diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico sobre una serie de casos clínicos consecutivos. Se obtuvo información de los pacientes menores de 15 años que fueron diagnosticados por primera vez de neutropenia durante los años 2000 a 2015, ambos incluidos, en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid. Se excluyó la neutropenia asociada a diagnóstico de cáncer o tratamiento oncológico (quimioterapia o radioterapia). La cifra de neutrófilos absolutos se valoró según los estándares por grupos de edad y se clasificaron en neutropenia muy grave, grave, moderada y leve.

Se estudiaron las características clínicas y las formas de presentación distinguiendo dos grupos: neutropenias congénitas y adquiridas y dentro de las adquiridas se analizaron las posibles diferencias entre menores y mayores de dos años. El diagnóstico final de la neutropenia se efectuó después de un periodo de seguimiento y de la valoración de pruebas complementarias necesarias para su catalogación etiológica. Los pacientes con fracaso madurativo en promielocitos o mielocitos en médula ósea o en los que se demostró ciclicidad o en los que se identificaran genes conocidos fueron catalogados de neutropenia congénita. La neutropenia autoinmune se definió como la presencia de anticuerpos antineutrófilos mediante técnicas de inmunofluorescencia sobre granulocitos y los tests de aglutinación directa e indirecta. La asociación de la neutropenia con la administración de fármacos, una vez excluidos otros diagnósticos, generalmente asociada con la curación de la neutropenia al retirar el fármaco, se asoció al grupo de neutropenia inducida por medicamentos y agranulocitosis tóxica. Los niños con neutropenia transitoria asociada a un proceso infeccioso se encuadraron dentro de las neutropenias postinfecciosas. La neutropenia familiar benigna se definió como la neutropenia no transitoria de carácter familiar, sin otros posibles diagnósticos. Los pacientes con neutropenia persistente, en los que las pruebas complementarias fueron negativas, sin antecedentes familiares de neutropenia, se les clasificó de neutropenia crónica idiopática.

Variables analizadas: sexo, año de nacimiento, fecha de nacimiento, edad decimal al diagnóstico de la neutropenia, motivo de hallazgo de la neutropenia, antecedentes

de neutropenia familiar, neutrófilos/mm³ al diagnóstico, leucocitos/mm³ al diagnóstico, persistencia y tiempo de evolución de la neutropenia, gravedad de neutropenia, pruebas complementarias realizadas (estudios microbiológicos al diagnóstico: serologías víricas, cultivos bacterianos, ANA, inmunoglobulinas, anticuerpos antineutrófilo, estudio de médula ósea, gen Elane, ciclicidad de la neutropenia), infecciones de repetición, uso de factor estimulante de colonias de granulocitos y diagnóstico final etiológico y grupo: neutropenias congénitas y adquiridas.

De las variables numéricas se expresaron la mediana y como medidas de dispersión el rango y/o el intervalo intercuartil y de las cualitativas la frecuencia absoluta (n) y relativa (%). La comparación de porcentajes se realizó mediante el test de la Chi cuadrado. La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. El nivel de significación establecido fue de $p < 0,05$. El programa estadístico utilizado fue el SPSS 19.0 (Armonk, NY: IBM Corp. 2010). El desarrollo del trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del área de Salud de Valladolid-Este.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se detectaron 43 casos nuevos de neutropenia, con leve predominio del sexo masculino ($n = 24$, 55,8%). La prevalencia global fue de 2,8 casos por año. Desde el año 2008 hasta el 2016 la prevalencia fue de 3,8 casos por año. Las causas de neutropenia fueron (Tabla II): neutropenia autoinmune primaria ($n = 11$, 25,5%), neutropenia autoinmune secundaria ($n = 5$, 11,6%), neutropenia inmune neonatal ($n = 3$, 7%), neutropenia benigna idiopática ($n = 6$, 14%), neutropenia postinfecciosa ($n = 9$, 21%), agranulocitosis tóxica ($n = 1$, 2,3%), neutropenia familiar benigna ($n = 3$, 7%), neutropenia cíclica ($n = 3$, 7%) y neutropenia asociada a anemia de Fanconi ($n = 2$, 4,6%).

Predominaron las formas adquiridas ($n = 35$, 81,4%) (Tabla II). De ellas 19 fueron de causa inmune (54,3%), prevaleciendo en este grupo la neutropenia autoinmune primaria. En 16 casos se encontraron causas adquiridas no inmunes (46,7%) con predominio en este grupo de la neutropenia postinfecciosa. No se diagnosticaron casos por déficit nutricional.

Las neutropenias congénitas ($n = 8$, 18,6%) se asociaron a 3 casos de neutropenia benigna familiar, a 3 de neutropenia cíclica diagnosticadas por características clínicas y estudio de médula ósea (no se realizó estudio de gen ELANE) y 2 asociados a anemia de Fanconi.

TABLA II. CARACTERÍSTICAS, PRESENTACIÓN CLÍNICA E INVESTIGACIONES DE LOS CASOS DE NEUTROPENIA DIAGNOSTICADOS.

	Acquiridas (n = 35)								Congénitas (n = 8)		
	Inmunes (n = 19)			No inmunes (n = 16)			Familiar benigna		Asociada a A. de Fanconi		
	Autoimmune primaria	Autoimmune secundaria	Inmune neonatal	Benigna idiopática	Postinfecciosa	Agranulocitosis tóxica	Cíclica	Cíclica			
n	11	5	3	6	9	1	3	3		2	
Sexo											
Varones (n = 24, 55,8%)	5	3	1	3	6	1	1	3		1	
Mujeres (n = 19, 44,2%)	6	2	2	3	3	0	2	0		1	
Edad al diagnóstico (decimal en años)											
Mediana	0,9	13	0,01	2,25	1,15	11	2	7		9	
Rango	0,09-2,18	10,4-15	0,01-0,02	0,78-12,4	0,1-13		0,2-8	0,5-10		8-10	
Motivo hallazgo											
Casual	6	4	3	3	2	0	2	0		0	
Anafilítica	5			3	7	1	0	1		0	
Infecciones de repetición								2			
Úlceras orales recurrentes		1					1				
Asociada a aplasia										2	
Neutrófilos* diagnóstico						60					
Mediana	530	1240	650	1075	1311		880	760		1170	
Cuartiles	350-1.180	613,5-1.410	550-725	646,5-1.382	721-1.439		790-1.185	648-845		850-1.490	
Diagnos											
Ac antineutrófilo	11	5	3	4	3	1	1	2			
ANA											
Positivo		2									
Negativo	7	3		4	4	1	3	2			
Médula ósea											
Normal	3			2			1			2	
Patológica											
Uso de factor estimulante de colonias	2					1				2	

*: Tasa de neutrófilos por mm³

Se encontraron 3 casos neonatales, dos de causa aloimmune y uno por transferencia de anticuerpos maternos no aloimmune por neutropenia crónica autoinmune en la madre.

El antecedente de neutropenia en la familia fue apreciado en las formas congénitas en todos los casos de la forma benigna familiar, en los dos casos asociados a anemia de Fanconi que son hermanos y en uno de los tres casos de neutropenia cíclica.

En la muestra total la mediana de edad al diagnóstico fue de 2 años, cuartiles: 6 meses - 10 años, rango: nacimiento - 14 años. La mediana de edad al diagnóstico en los niños con neutropenia autoinmune primaria (0,9 años, cuartiles: 0,5-2) fue significativamente menor que en el grupo de neutropenia autoinmune secundaria (13 años, cuartiles: 11,3-15, $p = 0,000$) y que en el grupo de neutropenia idiopática benigna (2,25 años, cuartiles: 1,09-9,85, $p = 0,037$) y sin diferencias significativas con el grupo de neutropenias postinfecciosas (1,15 años, cuartiles: 0,36-7,5, $p = 0,223$). No se encontraron diferencias de edad al diagnóstico entre las neutropenias postinfecciosas y la idiopática benigna ($p = 0,456$). Entre el resto de grupos no se analizaron las diferencias de edad al diagnóstico por el escaso número de casos.

El motivo del diagnóstico de la neutropenia más frecuente fue el hallazgo analítico casual por analítica en 20 casos (46,5%), seguido de analítica por infección aguda en 17 casos (39,5%), en 2 (4,7%) por úlceras orales de repetición, en 2 (4,7%) por estudio de infecciones recurrentes y en 2 (4,7%) asociado a la afectación de otras series. En la tabla II se aprecian los motivos de hallazgo por grupos etiológicos.

En el grupo de neutropenias postinfecciosas ($n = 9$) se relacionó con infección vírica en 6 casos (3 por citomegalovirus, 2 por virus gripal y 1 herpes 6) y 3 casos por infección bacteriana (2 salmonelosis y 1 infección urinaria por *E. coli*).

En la serie global la mediana de recuento de neutrófilos al diagnóstico fue de $850/\text{mm}^3$, cuartiles: 534,5-1.308,5, rango: 60-1.490. La mediana de neutrófilos al diagnóstico (Tabla II) fue significativamente menor en el grupo de neutropenias autoinmune primaria ($530/\text{mm}^3$, cuartiles: 350-1.180) comparadas con el grupo de neutropenias postinfecciosas ($1.311/\text{mm}^3$, cuartiles: 721-1.439, $p = 0,031$) y con el resto de grupos, con muestra suficiente, las diferencias apreciadas no alcanzan la significación estadística: autoinmune secundaria ($1.240/\text{mm}^3$, cuartiles: 613,5-1.410, $p = 0,145$) y benigna idiopática ($1.075/\text{mm}^3$, cuartiles: 646,5-1.382,5, $p = 0,149$).

En la serie total la gravedad de la neutropenia al diagnóstico fue leve en 18 casos (41,9%), moderada en 16 casos (37,2%), grave en 4 casos (9,3%) y muy grave en 5 casos (11,6%).

La mediana del tiempo de seguimiento del total de pacientes fue de 4 años, cuartiles: 2,8-9, rango: 0,5-18. La duración de la neutropenia en el total de casos tuvo una mediana de 2 años, rango: 15 días - 19 años. En 23 casos (53,5%) la neutropenia persistió después del tiempo de seguimiento, siendo en 20 casos transitoria (46,5%). En la tabla III se aprecian el tiempo de seguimiento y el tiempo de duración de la neutropenia para los grupos etiológicos con más de dos casos. Las formas congénitas, en todas ellas formas persistentes, presentaron un tiempo de seguimiento y evolución mayor que las formas adquiridas. Dentro de las adquiridas, los menores tiempos de duración de la neutropenia corresponden a las postinfecciosas y neonatal inmune, siendo en todas ellas formas transitorias. En la neutropenia autoinmune primaria con mediana de seguimiento de 3,1 años, en cuatro casos (36,4%) la neutropenia ya había cedido, permaneciendo aún en 7 casos (63,6%). En la autoinmune secundaria la neutropenia fue persistente en todos los casos, en dos de los casos asociados a ANA positivos, dos asociadas a purpura trombopénica inmune crónica y una a anemia hemolítica autoinmune. En 4 (66,7%) de los 6 casos de neutropenia benigna idiopática la neutropenia fue transitoria. En el caso de la agranulocitosis tóxica, asociada a la administración de metilfenidato, la neutropenia fue persistente hasta el fallecimiento del paciente después de 3 meses de evolución de la neutropenia grave.

En la evolución 17 niños presentaron infecciones de repetición (37,2%). En la tabla III se muestran la frecuencia de infecciones de repetición según la etiología de la neutropenia. La frecuencia relativa es mayor en las formas congénitas cíclica y asociada a anemia de Fanconi y de las adquiridas en la neutropenia autoinmune primaria. En la evolución precisaron el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos por asociar neutropenia grave e infección 5 pacientes, dos con autoinmune primaria, la agranulocitosis tóxica y dos formas congénitas cíclicas (Tabla II).

Agrupando los casos en formas congénitas y adquiridas (Tabla IV) se apreciaron diferencias significativas en la mayor duración de la neutropenia y el mayor porcentaje de infecciones de repetición en las formas congénitas.

En las formas adquiridas según la edad del diagnóstico antes o después de los dos años, se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de formas moderadas y graves o muy graves en el grupo de niños menores de dos años (Tabla V). Del total de las formas graves o muy graves (n

TABLA III. TIEMPO DE SEGUIMIENTO, TIEMPO DE DURACIÓN DE LA NEUTROPENIA Y FRECUENCIA DE FORMAS TRANSITORIAS Y DE INFECCIONES DE REPETICIÓN EN LA EVOLUCIÓN, EN LAS DIFERENTES ETIOLOGÍAS DE NEUTROPENIAS EN LA INFANCIA.

Tipo de neutropenia	Tiempo de seguimiento (años)		Tiempo de duración de la neutropenia (años)		Formas transitorias (n = 20)		Infecciones de repetición (n = 17)	
	Mediana	Cuartiles	Mediana	Cuartiles	n	%	n	%
Autoinmune primaria (n = 11)	3,1	1,9-6,8	2	1-3,8	4	36,4	6	54,5
Autoinmune secundaria (n = 5)	2	1-3,6	2	1,75-8,5	0	0	1	20
Inmune neonatal (n = 3)	3	3-3,45	0,2	0,19-0,25	3	100	0	0
Benigna idiopática (n = 6)	5	3,8-7	2	0,92-3,15	4	66,7	2	33,3
Postinfecciosa (n = 9)	5,6	3,6-11	0,18	0,18-0,18	9	100	1	11,1
Agranulocitosis tóxica (n = 1)	0,3	-	0,3	-	0	0	1	100
Familiar benigna (n = 3)	14	13,7-16	5	4,5-6	0	0	1	33
Cíclica (n = 3)	14	13,7-16	15	10-17	0	0	3	100
Asociada a Fanconi (n = 2)	9,5	9-10	9,5	9-10	0	0	2	100

TABLA IV. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE NEUTROPENIAS CONGÉNITA Y ADQUIRIDAS.

	Congénitas (n = 8)	Adquiridas (n = 35)	p
Neutrófilos totales Mediana (cuartiles)	865 (715-1.350)	842 (480-1.329)	0,471
Gravedad (n, %)			
Leves	2 (25%)	16 (45,7%)	0,125
Moderadas	6 (75%)	10 (28,6%)	
Graves o muy graves	0 (0%)	9 (25,7%)	
Duración (años) Mediana (cuartiles)	8,5 (5-13,7)	1 (0,18-3)	< 0,001
Infecciones de repetición (n, %)	6 (75%)	11 (31,4%)	0,031
Sexo varón (n, %)	5 (62,5%)	19 (54,3%)	0,490

= 9), 6 casos fueron por Neutropenia autoinmune primaria del lactante (66,6%).

Las pruebas especiales empleadas en el diagnóstico fueron (Tabla II): Anticuerpos antineutrófilos (n = 30), positivo en el 63,3% (n = 19); Anticuerpos antinucleares (n = 26), positivos en 2 (7,7%); Estudio de médula ósea (n=12), positivo

TABLA V. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE NIÑOS CON INICIO DE LA NEUTROPENIA ADQUIRIDA ANTES Y DESPUÉS DE LOS DOS AÑOS.

	Neutropenias adquiridas		p
	Menor de 2 años (n = 21)	Mayor de 2 años (n = 14)	
Neutrófilos totales Mediana (cuartiles)	670 (400-1.190)	1285 (751,5-1.460)	0,06
Gravedad (n, %)			
Leves	6 (28,6%)	10 (71,4%)	0,026
Moderadas	9 (42,9%)	1 (7,1%)	
Graves o muy graves	6 (28,6%)	3 (21,4%)	
Duración (años) Mediana (cuartiles)	1 (0,19-3)	1 (0,12-3,25)	0,70
Infecciones de repetición (n, %)	7 (33,3%)	4 (28,6%)	0,5
Sexo varón (n, %)	10 (47,6%)	9 (64,3%)	0,26

en 5 (41,6%) y estudio del gen Elane que se efectuó en dos casos, siendo negativo en ambos.

DISCUSIÓN

La principal limitación del estudio es su carácter retrospectivo y unicéntrico con escasa representación de algunas de las formas más raras de neutropenias congénitas graves. No obstante, ha permitido investigar las formas más frecuentes de presentación de neutropenias en la infancia en nuestro medio, así como describir los principales motivos del hallazgo, estrategias diagnósticas, terapéuticas y aspectos evolutivos de las mismas.

La prevalencia de neutropenias en la infancia cuando se excluyen las causas secundarias a tratamiento oncológico es baja. En nuestra serie aumentó desde el año 2008, alcanzando 3,8 años anuales, coincidiendo con el incremento de diagnósticos de neutropenia autoinmune primaria, periodo en el que fueron diagnosticados los 11 casos, debido a la disponibilidad ya generalizada en ese periodo de la determinación de anticuerpos antineutrófilos. Es difícil establecer comparaciones con otras series en cuanto a datos de incidencia y prevalencia por la ausencia de datos y la heterogeneidad de los estudios^(4,6-10). Para la neutropenia autoinmune primaria el registro italiano⁽¹⁰⁾ establece una incidencia anual de 1 por cada 6.300 nacidos vivos que podría aproximarse con nuestros datos de prevalencia anual para este tipo de neutropenia.

A diferencia de otras aportaciones con diseños de series de casos de ingresos hospitalarios^(4,6-9), en nuestra muestra la causa más frecuente fue neutropenia autoinmune primaria y no la postinfecciosa. En nuestro estudio se trata de diagnósticos realizados en la consulta de Hematología infantil, en su gran mayoría derivados para estudio por sus pediatras de Atención Primaria o de hospitales, que derivan casos de neutropenia confirmada en analíticas consecutivas, no remitiendo neutropenias postinfecciosas de resolución temprana.

La neutropenia congénita grave en nuestra serie está representada solamente por dos neutropenias cíclicas, constando la extremada infrecuencia de estos trastornos, en consonancia con otras aportaciones⁽⁴⁻¹⁰⁾ y el resto de formas congénitas por tres formas benignas familiares o étnicas y dos asociadas a Anemia de Fanconi en dos hermanos.

Las formas más frecuentes de presentación de la neutropenia fueron por analítica por infección aguda y la forma casual por analítica realizada por otros motivos que coinciden con los hallazgos de otras series^(4,5,11).

En el grupo de neutropenias postinfecciosas, los agentes infecciosos relacionados fueron predominantemente virus y, en menor medida, infecciones bacterianas, siendo las etiologías encontradas parecidas a las aportadas previamente^(5,11).

La duración de la neutropenia en nuestra muestra estuvo acorde a los diagnósticos finales establecidos, siendo de

muy corta duración en las formas postinfecciosas e inmunes neonatales. La neutropenia neonatal isoimmune es debida al paso transplacentario de anticuerpos IgG maternos frente a antígenos heredados del padre o de la madre. Los anticuerpos están dirigidos frecuentemente contra los antígenos HNA-1a, HNA-1b y HNA-2^(1,6,7,8).

La neutropenia autoinmune primaria no está asociada a ninguna enfermedad de base. Es más frecuente en lactantes y niños menores de 3 años. Está producida por autoanticuerpos específicos frente a antígenos de los loci NA, NBY y ND. Más del 25% de los anticuerpos van dirigidos frente al antígeno NA-1. Estos niños tienen cifras muy bajas de neutrófilos, alrededor de 250/mm³, y presentan frecuentemente monocitosis y eosinofilia. La evolución de la enfermedad es benigna y el pronóstico, excelente. Suele remitir espontáneamente en el curso de 1 a 6 años^(4,10,12-14). En nuestra serie 4 de los 11 pacientes presentaron la recuperación y permanecen 7 con la neutropenia, siendo éstos los casos más recientemente diagnosticados.

En la neutropenia autoinmune secundaria se generan anticuerpos específicos frente a antígenos granulocitarios y se asocia a enfermedades del colágeno y vasculitis, inmunodeficiencias primarias de células T y B, trombocitopenia inmune, anemia hemolítica autoinmune, infecciones y otras^(1,6,7,15). En los cinco casos de nuestra muestra la neutropenia fue persistente y se asoció a ANA positivos en dos casos, a purpura trombopénica inmune crónica en dos casos y a anemia hemolítica autoinmune crónica en uno.

La neutropenia idiopática benigna o crónica idiopática afecta más comúnmente a adolescentes y adultos jóvenes y es más frecuente en mujeres. Aunque su origen es desconocido, se evidencia una producción ineficaz de neutrófilos en la médula ósea consecuencia de un "estado inflamatorio" mantenido, mediado por linfocitos T activados^(1,15-17). En nuestro trabajo de los 6 casos de la forma benigna idiopática, cuatro de los pacientes presentaron recuperación de la neutropenia después de 1 a 3 años de evolución.

Las formas persistentes se asociaron a los diagnósticos de formas autoinmunes secundarias y formas congénitas, en consonancia con aportaciones previas^(1,4,6-9,15,17).

La gravedad de la neutropenia en nuestra muestra se asoció con la menor edad al diagnóstico (menores de dos años), pero no con el carácter congénito o adquirido de la misma. En series con representación de neutropenia congénita grave, este diagnóstico supondría la principal asociación con la gravedad de la neutropenia^(1-4,7,8,18).

Excluyendo las formas neonatales, las características clínicas que más ayudan a asociar la neutropenia con los grupos etiológicos de la misma fueron la edad y la gravedad

clínicas y evolutivas, solo será necesario complementar con la determinación de genes asociados a neutropenia congénita grave a un número muy limitado de pacientes^(4,6-9,19).

La asociación con infecciones de repetición se asocia con las formas persistentes y graves de neutropenia congénita^{1,2}, neutropenia cíclica y autoinmune^(14-18,19,20). Así, en nuestro estudio se asociaron con las formas congénitas cíclica y asociada a Anemia de Fanconi y de las adquiridas con la neutropenia autoinmune primaria en el 54% de los casos. La utilización de profilaxis antibiótica continua debe valorarse de forma individualizada^(14,20,21).

La utilización de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se realiza en la neutropenia congénita grave de forma continuada (dosis inicial de 5 µg/kg), en las fases de neutropenia grave de la neutropenia cíclica (1-3 µg/kg) y en caso de infecciones graves y recurrentes o en caso de cirugía en la forma idiopática y autoinmune (1-2 µg/kg)^(12-14,19,20). En nuestro estudio en la evolución precisaron el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos 5 pacientes, dos con autoinmune primaria, una agranulocitosis tóxica y dos formas congénitas cíclicas.

Los fármacos pueden producir neutropenia menor de 500/mm³ y agranulocitosis^(1,7,8,22), por efecto medular tóxico directo o a través de un mecanismo inmune. Característicamente la neutropenia mejora al retirar el fármaco después de un tiempo variable. Los fármacos más frecuentemente implicados son los citostáticos, antitiroideos, sulfasalazina, dapsona, dipirona y carbimazol. En nuestra serie un paciente presentó agranulocitosis en asociación con la administración de metilfenidato, que fue retirado. Fueron excluidas el resto de causas, no presentó respuesta al tratamiento con dosis altas de factor estimulante de granulocitos y falleció a los tres meses del diagnóstico por sepsis.

En conclusión, las neutropenias congénitas son poco frecuentes, siendo excepcional la neutropenia congénita grave. Los motivos más frecuentes de hallazgo de neutropenia en la infancia son la casual por la realización de analítica por otras causas o la realización de analítica por una infección aguda. Las formas congénitas son neutropenias persistentes y con frecuencia asociadas a infecciones de repetición. En las formas adquiridas la intensidad de la neutropenia moderada o grave es más frecuente en niños menores de dos años y las muy graves se asocian a la neutropenia autoinmune primaria del lactante, con infecciones de repetición. De las pruebas diagnósticas la determinación de anticuerpos antineutrófilos es la de mayor rentabilidad, seguida del estudio de médula ósea. Excluidas las causas secundarias a tratamiento oncológico, la necesidad de utilizar factor estimulante de colonias de granulocitos en las neutrope-

nias en la infancia se limita a causas congénitas graves, agranulocitosis y en algunos casos de la forma autoinmune primaria y de la idiopática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz de Heredia Rubio C. El sistema fagocítico, alteraciones de la serie granulomacrofágica y de la función de los neutrófilos. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2015. p. 187-98.
2. Makaryan V, Zeidler C, Bolyard AA, Skokowa J, Rodger E, Kelley ML, et al. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2015; 22: 3-11.
3. Germeshausen M, Deerberg S, Peter Y, Reimer C, Kratz CP, Ballmaier M. The spectrum of ELANE mutations and their implications in severe congenital and cyclic neutropenia. *Hum Mutat*. 2013; 34: 905-14.
4. Lindqvist H, Carlsson G, Moell J, Winiarski J, Sundin M. Neutropenia in childhood: a 5-year experience at a tertiary center. *Eur J Pediatr*. 2015; 174: 801-7.
5. Karavanaki K, Polychronopoulou S, Giannaki M, Haliotis F, Sider B, Brisimitzi M, et al. Transient and chronic neutropenias detected in children with different viral and bacterial infections. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 565-72.
6. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol*. 2013; 50:198-206.
7. Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev*. 2013; 34: 173-84.
8. Celkan T, Koç BS. Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Turk Pediatri Ars*. 2015; 50: 136-44.
9. Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 174-82.
10. Farruggia P, Fioredda F, Puccio G, Porretti L, Lanza T, Ramenghi U, et al. Autoimmune neutropenia of infancy: Data from the Italian neutropenia registry. *Am J Hematol*. 2015; 90: E221-2.
11. Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, Azab AF, Adekile A. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 575-7.
12. Fioredda F, Calvillo M, Renga D, Bonanomi S, Ciliberti A, Martire B, et al. Off-label use of granulocyte colony-stimulating factor in noncongenital neutropenia: retrospective data from the Italian Neutropenia Registry. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 25: 371-4.
13. Adamiak T, Gheller-Rigoni A, Arca M, Grossman W, Goday PS. Perianal disease as the initial presentation of autoimmune neutropenia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50: 99-102.
14. Bruin M, Dassen A, Pajkrt D, Buddelmeyer L, Kuijpers T, de Haas M. Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. *Vox Sang*. 2005; 88: 52-9.

15. Dale DC, Bolyard AA. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2016; 23: 1-4.
16. Karapinar TH, Oymak Y, Ay Y, Köker SA, Töret E, Hazan F, et al. Chronic Neutropenia in Childhood: Experience from a Single Center. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016; 38: e35-8.
17. Angelino G, Caruso R, D'Argenio P, Calò Carducci FI, Pascone R, Lanciotti M, et al. Etiology, clinical outcome, and laboratory features in children with neutropenia: analysis of 104 cases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 283-9.
18. Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res.* 2011; 157: 97-108.
19. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, et al; Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). 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). *Am J Hematol.* 2012; 87: 238-43.
20. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood.* 1998; 91: 181-6.
21. Kobayashi M, Sato T, Kawaguchi H, Nakamura K, Kihara H, Hiraoka A, et al. Efficacy of prophylactic use of trimethoprim-sulfamethoxazole in autoimmune neutropenia in infancy. *J Pediatr Hematol Oncolog.* 2003; 25: 553-7.
22. Giraud C, Tatar Z, Soubrier M. Agranulocytosis under biotherapy in rheumatoid arthritis: three cases hypothesis of parvovirus B19 involvement in agranulocytosis observed under tocilizumab and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016; 35: 2615-8.