

Caso clínico

Recuento de neutrófilos asociado al fenotipo Duffy nulo

L. SANTOS GÓMEZ¹, E. FERNÁNDEZ MORÁN¹, E. COLADO VARELA², M. MUÑOZ LUMBRERAS¹,
G. SOLÍS SÁNCHEZ¹

Servicios de ¹Neonatología (AGC de Pediatría) y ²Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN

Introducción. El fenotipo Duffy nulo es una variante de la normalidad de los antígenos de membrana de las células sanguíneas que ocasiona la forma más frecuente de neutropenia congénita a nivel mundial. Los individuos que la poseen, mayoritariamente provenientes de regiones de África subsahariana, presentan de forma persistente recuentos de neutrófilos por debajo del rango normal, sin que esto implique aumento en el riesgo de infecciones.

Caso clínico. Presentamos un lactante, seguido en nuestro Servicio de Neonatología, por neutropenia persistente desde el nacimiento, hijo de una madre procedente de Guinea Ecuatorial. Tras varias analíticas se pudo comprobar el diagnóstico de neutropenia congénita asociada a Duffy nulo a través de inmunofenotipo de sangre periférica. La evolución del niño fue satisfactoria y no presentó ninguna complicación por su neutropenia.

Conclusiones. Se debe clasificar la Neutropenia Congénita Asociada a Duffy Nulo (DANC, en sus siglas en inglés) como un polimorfismo genético que genera una variante de la normalidad, adecuando los rangos de los recuentos de neutrófilos a la misma. No se ha visto aumento en el riesgo de infecciones o enfermedades autoinmunes, ni alteraciones en la función de los neutrófilos. Considerar a estos pacientes con los rangos normales de la mayoría de la población tiene consecuencias como pruebas innecesarias, exclusión

de ensayos clínicos o no administración de tratamientos oncológicos.

Palabras clave: Neutropenia; Congénito; Infecciones; Iatrogenia.

ABSTRACT

Introduction. The Duffy-null phenotype is a variant of normal blood cell membrane antigens that causes the most frequent form of congenital neutropenia worldwide. Individuals who have it, mostly from sub-Saharan Africa, persistently have neutrophil counts below the normal range, without this implying an increased risk of infections.

Case report. We present a child, followed in our Neonatology Service, due to persistent neutropenia from birth, son of a mother from Equatorial Guinea. After several tests, the diagnosis of congenital neutropenia associated with Duffy null could be verified through peripheral blood immunophenotyping. The evolution of the child was satisfactory and he did not present any complications due to his neutropenia.

Conclusions. Duffy-Null Associated Congenital Neutropenia (DANC) should be classified as a genetic polymorphism that generates a variant of normality, adapting the ranges of neutrophil counts to it. There has been no increase in the risk of infections or autoimmune diseases, nor alterations in the function of neutrophils. Considering

Correspondencia: Dra. Laura Santos Gómez. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Av. Roma, s/n. 33011 Oviedo.
Correo electrónico: laurasg297@gmail.com

© 2022 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este 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.

these patients within the normal ranges of the majority of the population has consequences such as unnecessary tests, exclusion from clinical trials, or non-administration of oncological treatments.

Key words: Neutropenia; Congenital; Infections; Iatrogenic.

INTRODUCCIÓN

El fenotipo Duffy nulo es una variante de la normalidad de los antígenos de membrana de las células sanguíneas que ocasiona la forma más frecuente de neutropenia congénita a nivel mundial. Existen regiones de alta prevalencia entre las que se encuentran África subsahariana, zonas del oeste de India o la península arábiga, entre otras, con datos de hasta 80-100% de la población afectada por este fenotipo, si bien la proporción de población afectada por neutropenia es bastante inferior y variable entre las regiones⁽¹⁻⁴⁾ (Fig. 1).

Los individuos que la poseen presentan de forma persistente recuentos de neutrófilos por debajo del rango normal, sin evidenciar repercusiones en su salud^(2,4). Es necesario remarcar que dicha variante de la normalidad se denominaba previamente “neutropenia étnica benigna” pero en los últimos años se está intentando sustituir este término por “recuento de neutrófilos asociado a fenotipo Duffy nulo” (DANC: *Duffy-null associated neutrophil count*)

con el fin de evitar la discriminación que genera el término y en base a la etiología genética más que racial de la neutropenia^(2,3).

Hasta el momento no se ha encontrado una causa única de esta neutropenia, coexistiendo en el momento actual varias hipótesis que coinciden en la base genética del fenómeno a través de un SNP (*single nucleotide polymorphism*), no estando esclarecido todavía el mecanismo fisiopatológico concreto^(4,5).

CASO CLÍNICO

Nuestro caso es un lactante varón de 10 meses seguido en consultas externas de neonatología de nuestro hospital por neutropenia congénita desde su nacimiento. Entre los antecedentes familiares se encuentra su madre de 41 años, sin antecedentes clínicos relevantes, procedente de Guinea Ecuatorial. No tenemos datos del padre, pero la madre afirma que no existe consanguinidad y que su origen también es subsahariano. El niño fue fruto de una gestación controlada con finalización por un parto inducido por preeclampsia y cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal. Como antecedentes personales ingresó en la UCI neonatal al nacimiento por distrés respiratorio, con buena evolución, presentando también trombopenia neonatal transitoria, leucopenia e hipoglucemia neonatales. Tras superar el episodio neonatal, se

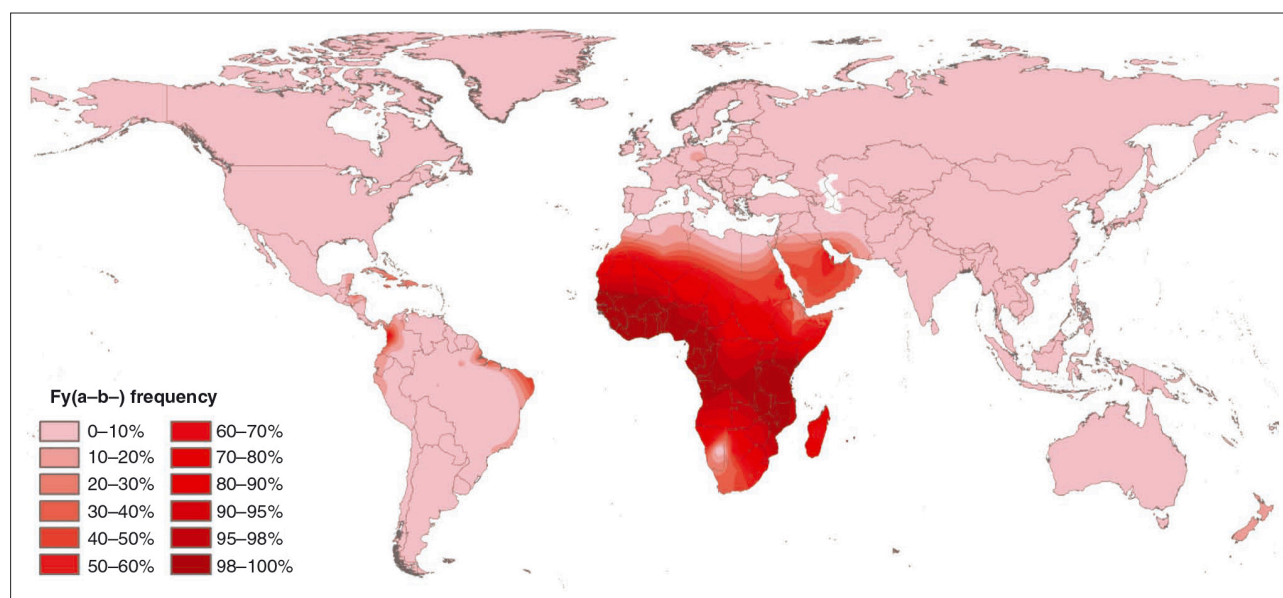


Figura 1. Prevalencia mundial del fenotipo Duffy nulo. (Fuente: Howes RE, Patil AP, Piel FB, Nyangiri OA, Kabaria CW, Gething PW, et al. *The global distribution of the Duffy blood group. Nat Commun.* 2011; 2: 266).

TABLA I. VALORES NUMÉRICOS DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS EN LAS PRUEBAS SERIADAS REALIZADAS AL PACIENTE.

Parámetro	3 días de vida	22 días de vida	3 meses	10 meses
Leucocitos	3.900/ μ L	6.310/ μ L	4.830/ μ L	7.480/ μ L
Neutrófilos	1.480/ μ L	1.080/ μ L	1.140/ μ L	1.470/ μ L
% Neutrófilos	37,9%	17,1%	23,6%	19,7%
Hemoglobina	19,2 g/dL	13,8 g/dL	12 g/dL	12,9 g/dL
Plaquetas	108.000/ μ L	409.000/ μ L	304.000/ μ L	125.000/ μ L

constató persistencia de neutropenia en varias analíticas. En la tabla adjunta (Tabla I) encontramos los parámetros de las analíticas realizadas desde el nacimiento, donde se observa que los recuentos absolutos estuvieron siempre en el límite inferior de la normalidad o por debajo del mismo, y que el porcentaje de neutrófilos permaneció constantemente descendido. Solicitado un estudio hematológico, se constató el diagnóstico de neutropenia congénita asociada a Duffy nulo a través de inmunofenotipo de sangre periférica. Por otra parte, no se observaron alteraciones en el resto de las series sanguíneas ni el niño presentó ninguna otra complicación aparente. Su crecimiento y desarrollo psicomotor fue excelente.

COMENTARIO

Ante un niño con neutropenias mantenidas, no asociadas a otros problemas infecciosos ni de otro tipo, y con origen familiar proveniente de regiones de alta incidencia (África subsahariana, India o península arábiga), se debe sospechar neutropenia asociada a fenotipo Duffy nulo (DANC), con el fin de evitar estudios complementarios innecesarios.

DANC es un polimorfismo genético que genera una variante de la normalidad de los antígenos de membrana de las células sanguíneas, con neutropenia persistente que no conlleva aumento en el riesgo de infecciones, ni de enfermedades autoinmunes⁽⁴⁾, así como tampoco alteración de la función de los neutrófilos en los estudios de laboratorio⁽⁶⁾.

Es de interés que en diversos estudios se ha encontrado efecto protector del fenotipo Duffy nulo frente al paludismo, pudiendo ejercer cierta selección positiva en la población de las zonas de alta prevalencia⁽¹⁾; así como un efecto todavía no aclarado en la infección por VIH, persistiendo actualmente la duda de si se trata de un efecto protector o nocivo en fases iniciales de la misma^(4,6).

Los estudios realizados hasta el momento coinciden en señalar a estos pacientes como posibles candidatos a sufrir iatrogenia al intentar controlar su cifra de neutrófilos con los rangos de referencia del resto de la población. Esta situación puede generar analíticas excesivas e innecesarias, exclusión de ensayos clínicos por no cumplir los criterios de inclusión de los mismos, contraindicación de medicaciones que provocan neutropenia como la clozapina, o modificaciones en los tratamientos oncológicos (como reducción de dosis o interrupción de los mismos) por la neutropenia^(2,4,5).

Creemos que nuestro caso puede servir para poner en conocimiento de los pediatras esta variante de la normalidad, en una sociedad con un importante y creciente número de niños hijos de madres y padres de origen asiático o africano, evitando la realización de estudios complementarios innecesarios tras estudiar una neutropenia congénita persistente y diagnosticar este fenotipo Duffy nulo.

BIBLIOGRAFÍA

- Howes RE, Patil AP, Piel FB, Nyangiri OA, Kabaria CW, Gething PW et al. The global distribution of the Duffy blood group. *Nat Commun.* 2011; 2: 266.
- Merz LE, Story CM, Osei MA, Ren S, Park HS, Jolley K et al. Absolute neutrophil count by Duffy status among healthy Black and African American adults. *Blood Adv.* 2023; 7(3): 317-20.
- Merz LE, Achebe M. When non-Whiteness becomes a condition. *Blood.* 2021; 137: 13-5.
- Atallah-Yunes SA, Ready A, Newburger PE. Benign ethnic neutropenia. *Blood Rev.* 2019; 37: 100586.
- Palmblad J, Höglund P. Ethnic benign neutropenia: A phenomenon finds an explanation. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65: e27361.
- Naidoo KK, Ngubane A, Gaza P, Moodley A, Ndung'u T, Thobakgale CF. Neutrophil effector functions are not impaired in Duffy Antigen Receptor for Chemokines (DARC)- Null Black South Africans. *Front Immunol.* 2019; 10: 551.