

# Universidad de Valladolid

## FACULTAD DE MEDICINA

Dpto. Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología,  
Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia



# ESTUDIO DE NEUTROPENIAS EN LA INFANCIA

UNIDAD DE ONCOHEMATOLOGIA INFANTIL  
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

Autor:

Claudia Ovalle Álvarez

Tutor:

Hermenegildo González García

Valladolid, 2016

# *Índice*

1. Resumen.....	1
2. Introducción .....	2
3. Objetivos .....	5
4. Material y métodos .....	6
5. Consideraciones éticas.....	7
6. Resultados .....	8
7. Discusión.....	11
8. Conclusión .....	13
9. Bibliografía .....	15
10. Anexos.....	17

# 1. Resumen

## ➤ **Objetivos**

Estudiar la prevalencia, formas clínicas y evolución de los niños diagnosticados de Neutropenia en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid desde 2000 hasta el año 2016.

## ➤ **Material y Métodos**

A través de las historias clínicas se obtuvo información de los pacientes menores de 14 años que fueron diagnosticados por primera vez de neutropenia durante los años 2000-2016 en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid. Se excluye la neutropenia asociada a tratamiento quimioterápico. La cifra de neutrófilos absolutos se valoró según los estándares por grupos de edad y se clasificaron según su gravedad siguiendo los estándares. Se analizan diferencias de variables entre formas congénitas y adquiridas y dentro de las adquiridas por edad dos grupos: menores y mayores de dos años. La comparación de porcentajes se realizó mediante el test de la Chi cuadrado y la de variables numéricas mediante el test de Mann-Whitney. El nivel de significación establecido fue de  $p < 0,05$ .

## ➤ **Resultados**

Predominaron las formas adquiridas ( $n=35$ , 81,4%) y dentro de este grupo la neutropenia autoinmune primaria y postinfecciosa. Las neutropenias congénitas ( $n = 8$ , 18,6%) se asociaron a 3 casos de neutropenia benigna familiar, 3 de neutropenia cíclica y 2 asociados a anemia de Fanconi. La mediana de edad al diagnóstico fue de 2 años, cuartiles: 6 meses-10 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: 11,3-15,2,  $p = 0,000$ ) y que en el grupo de neutropenia idiopática benigna (2,25, cuartiles: 1,09-9,85,  $p = 0,37$ ). El hallazgo analítico de la neutropenia se realizó como causas más frecuentes por analítica como hallazgo casual en 20 casos (46,5%) y en 17 casos (39,5%) por analítica realizada por infección. La mediana de neutrófilos al diagnóstico fue significativamente menor en el grupo de neutropenias autoinmune primaria (530, cuartiles: 350 - 1180) que en el grupo postinfecciosa (1311, cuartiles: 721 - 1439,  $p = 0,031$ ). En 23 casos (53,5%) la neutropenia persistió después del tiempo de seguimiento, siendo en 20 casos transitoria (46,5%). En las formas congénitas se apreció mayor duración de la neutropenia y mayor porcentaje de infecciones de repetición. En las adquiridas el porcentaje de formas moderadas y graves o muy graves fue mayor en el grupo de niños menores de dos años. De las 9 formas graves o muy graves 6 casos fueron por Neutropenia autoinmune primaria del lactante (66,6%). Las pruebas de mayor rentabilidad diagnóstica fueron los anticuerpos antineutrófilos (63,3%) y el estudio de médula ósea (41,6%).

## ➤ **Conclusiones**

En la infancia predominan las formas adquiridas de neutropenia. En las formas adquiridas, el diagnóstico de neutropenia moderada o grave es más frecuente en niños menores de dos años, asociándose las formas graves o muy graves al diagnóstico de neutropenia autoinmune del lactante.

**Palabras clave:** Neutropenia. Infancia. Diagnóstico. Manejo clínico.

## 2. 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 consideradas como normales según la edad y la etnia. A partir del año de edad se considera RAN normal por encima de  $1,5 \times 10^9/L$ . Entre las 2 semanas y el año de vida se considera normal un RAN por encima de  $1 \times 10^9/L$ <sup>1, 2,3</sup>.

El recuento de neutrófilos sufre variaciones según la raza. Así, en algunas etnias (yemení, judíos, etíopes, beduinos, jordanos, indios americanos y algunos africanos) se considera que son normales cifras de neutrófilos por encima de  $1 \times 10^9/L$ , lo que se conoce como **neutropenia étnica benigna o familiar benigna**<sup>1</sup>.

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 y  $1,5 \times 10^9/L$ , moderadas entre  $0,5$  y  $1 \times 10^9/L$ , graves entre  $0,2$  y  $0,5 \times 10^9/L$  y muy graves por debajo de  $0,2 \times 10^9/L$ .

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<sup>1,4,5</sup>.

Según la causa, las neutropenias pueden ser clasificadas en alteraciones intrínsecas de la proliferación y /o maduración de las células mieloides en la MO (habitualmente se les conoce como neutropenias congénitas) y neutropenias secundarias, causadas por factores extrínsecos a las células mieloides (conocidas como neutropenias adquiridas).

El término **neutropenia congénita grave** hace referencia a la neutropenia crónica debida a un defecto genético constitucional. Es un término que no se usa de forma homogénea. Una definición restrictiva de término es la que considera las formas de neutropenia constitucional grave por alteración

genética de la granulopoyesis sin otras asociaciones (Genes Elane, HAX1 y otros). Una definición más amplia incluye las neutropenias congénitas que están asociadas a otras alteraciones: disfunción de ribosomas (S de Shwachman-Diamond), alteración del complejo glucosa 6 fosfato (Glucogenosis Ib), Alteración del metabolismo (S de Pearson), alteración del transporte vesicular (S de Chédiak-Higashi), asociada a alteraciones inmunitarias (disgenesia reticular, Wiskott-Aldrich, Hiper-IgM) y síndromes de insuficiencia medular (Anemia de Fanconi y Disqueratosis congénita). El cuadro clínico de neutropenia congénita grave por alteración de la granulopoyesis fue descrito por primera vez en 1956 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. Por este motivo y, aunque anteriormente a las neutropenias congénitas se les conocía con el nombre de Kostmann, actualmente se sabe que la enfermedad descrita por Kostmann representa un tipo muy concreto de neutropenia congénita, de herencia autosómica recesiva, asociada a alteraciones del gen HAX1. Existe por tanto una heterogeneidad genética en el seno de las neutropenias congénitas. La frecuencia de la neutropenia congénita es de 6,2 casos por millón según datos del registro francés de inmunodeficiencias primarias<sup>1,2</sup>. La patogenia de la neutropenia congénita no es bien conocida. Están implicados múltiples genes<sup>2,3</sup>: ELANE, G6PC3, HAX1, GFI1, WAS, AK2, LYST, RAB27A, AP3B1, VPS13B, VPS45, CXCR4 y CXCR2. Relacionada con el gen ELANE se encuentra la Neutropenia cíclica, forma especial de la neutropenia congénita grave, con herencia autosómico dominante o esporádica, en la que la neutropenia aparece en ciclos de aproximadamente 21 días con tasas por debajo de los 200 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, asociándose entonces infecciones y/o úlceras orales de repetición<sup>1,2,3</sup>.

Existen muchas causas de **neutropenia adquirida**. Las más frecuentes son las neutropenias post-infecciosas, las inducidas por fármacos y las de

causa inmunológica<sup>1,5-9</sup>. Menos frecuentes son las secundarias a hiperesplenismo y las debidas a déficits nutricionales. Las infecciones son la causa más frecuente de neutropenia adquirida. La más frecuente es la neutropenia post-infecciosa debida a infecciones virales que producen una neutropenia transitoria. Generalmente esta se resuelve espontáneamente en pocas semanas por lo que los pacientes no suelen requerir ningún tratamiento. Los fármacos pueden producir neutropenia menor de  $0,5 \times 10^9/L$  y agranulocitosis<sup>1,7,8</sup> por efecto medular tóxico directo o a través de un mecanismo inmune. Los fármacos más frecuentemente implicados son los citostáticos, antitiroideos, sulfasalazina, dapsona, dipirona, carbimazol. La neutropenia neonatal isoimmune es debida al paso transplacentario de anticuerpos IgG maternos frente antígenos heredados del padre o de la madre. Los anticuerpos están dirigidos frecuentemente contra los antígenos HNA-1<sup>a</sup>, HNA-1b y HNA-2<sup>1</sup>. En la neutropenia autoinmune primaria no está asociada a ninguna enfermedad de base. En lactantes y niños menores de 3 años es muy frecuente la neutropenia autoinmune primaria. Está producida por autoanticuerpos específicos frente a antígenos de los loci NA, NBY ND. Más del 25% de los anticuerpos van dirigidos frente al antígeno NA-1. Estos niños tienen cifras muy bajas de neutrófilos, alrededor de  $0,25 \times 10^9/L$ , 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<sup>4,10</sup>. En la neutropenia autoinmune secundaria los 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<sup>1</sup>. La Neutropenia idiopática benigna afecta más frecuentemente a adolescentes y adultos jóvenes. Asimismo, es más frecuente en mujeres. Aunque su origen no es bien conocido, se cree que es debida a una producción ineficaz de neutrófilos en la MO consecuencia de un cierto “estado inflamatorio” mantenido, mediado por linfocitos T activados<sup>1</sup>. La Neutropenia adquirida por afectación e infiltración de la MO se produce en los casos de anemia aplásica adquirida, leucemias, síndromes mielodisplásicos y metástasis.

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 a las características clínicas de presentación.

### **3. Objetivos**

El objetivo general es estudiar la prevalencia, formas clínicas, evolución y rentabilidad de las pruebas diagnósticas específicas, de los niños diagnosticados de neutropenia en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid desde 2000 hasta el año 2016.

Objetivos específicos:

1. Excluyendo las neutropenias secundarias a tratamiento oncológico, determinar la frecuencia relativa de las causas congénitas y adquiridas de neutropenia en la infancia en nuestro medio.
2. Determinar la frecuencia de los motivos de hallazgo de neutropenia en la infancia.
3. 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 las adquiridas.
4. Analizar las diferencias de evolución en cuanto a la gravedad y duración de la neutropenia y la presencia de infecciones de repetición entre los niños mayores y menores de dos años con formas adquiridas de neutropenia.
5. Determinar el tipo de infecciones específicas víricas o bacteriales en las neutropenias postinfecciosas en nuestro medio.
6. Analizar la rentabilidad de las pruebas diagnósticas realizadas para determinar el origen de la neutropenia en la infancia.

7. Determinar las causas de neutropenia, en nuestro medio, en las que se precisa el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos.

## 4. Material y Métodos

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico sobre una serie de casos clínicos consecutivos.

A través de las historias clínicas se obtuvo información de los pacientes menores de 14 años que fueron diagnosticados por primera vez de neutropenia durante los años 2000 hasta 2016 en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid.

Se excluyó la neutropenia asociada a tratamiento oncológico (quimioterapia o radioterapia). La cifra de neutrófilos absolutos se valoró según los estándares por grupos de edad y se clasificarán en neutropenia muy grave (< de 200/mm<sup>3</sup>), grave (<500/mm<sup>3</sup> y > de 200/mm<sup>3</sup>), moderada (500-1000/mm<sup>3</sup>) y leve (1000-1500/mm<sup>3</sup>).

Se estudian las características clínicas y las formas clínicas de presentación distinguiendo dos grupos: neutropenias congénitas y adquiridas y dentro de las adquiridas se estudiaron dos grupos: menores y mayores de dos años. El diagnóstico final de la neutropenia se estableció 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 define como la presencia de anticuerpos antineutrófilos mediante técnicas de inmunofluorescencia sobre granulocitos y los test 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 asocia al grupo de neutropenia inducida por medicamentos y agranulocitosis tóxica. Los niños con neutropenia transitoria asociada a un proceso infeccioso, se encuadran dentro de la

neutropenias postinfecciosas. La neutropenia familiar benigna se define como la neutropenia no transitoria de carácter familiar, sin otros posibles diagnósticos. Los pacientes con neutropenia persistente, en los que las pruebas complementarias sean negativas, sin antecedentes familiares de neutropenia, se les clasificó de neutropenia crónica idiopática.

VARIABLES ANALIZADAS: Sexo, Año de nacimiento, Fecha de nacimiento, Edad al diagnóstico de la neutropenia, Edad actual (edad decimal), Motivo de hallazgo de la neutropenia, Antecedentes de neutropenia familiar, Neutrófilos/mm<sup>3</sup> al diagnóstico, Leucocitos/mm<sup>3</sup> al diagnóstico, 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, Tiempo de duración de la neutropenia y Diagnóstico final etiológico y grupo: neutropenias congénitas y adquiridas.

Las variables numéricas se expresarán en mediana y/o rango e intervalo intercuartil y las cualitativas en frecuencia absoluta (n) y relativa (%). La comparación de porcentajes se realizará 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 es de  $p < 0,05$ . El programa estadístico utilizado fue el SPSS. 17.0.

## 5. Consideraciones Éticas

El desarrollo del proyecto fue aprobado por el Comité Ético de investigación Clínica del área de Salud de Valladolid-Este (PI 16-435) y la conformidad de la dirección del Hospital Clínico de Valladolid. Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal de modo que se asegure el anonimato de la paciente; respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal.

## 6. Resultados

Durante el periodo de estudio se han detectado 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 aumentó a 3,8 casos por año. Las causas de neutropenia fueron (Tabla 1): 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 1). De ellas 19 fueron de causa inmune (54,3%), predominando en este grupo la neutropenia autoinmune primaria. En 16 casos se encontraron causas adquiridas no inmunes (46,7%) predominando en este grupo la neutropenia postinfecciosa.

Las neutropenias congénitas diagnosticadas (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.

Se diagnosticaron 3 casos neonatales, dos de causa aloinmune y uno por transferencia de anticuerpos maternos no aloinmune.

El antecedente de neutropenia en la familia fue encontrado en las formas congénitas en todos los casos de la forma benigna familiar, en los dos casos asociados a Anemia de Fanconi que eran hermanos y en uno de los tres casos de neutropenia cíclica. En las formas adquiridas sólo se documentó el antecedente en uno de los casos de inmune neonatal en el que se detectó neutropenia crónica autoinmune en la madre.

En la muestra total la mediana de edad al diagnóstico fue de 2 años (cuartiles: 6 meses a 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 – 15,2,  $p = 0,000$ ) y que en el grupo de neutropenia idiopática benigna (2,25, cuartiles: 1,09 – 9,85,  $p = 0,37$ ) 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 diagnósticos.

El motivo de hallazgo de la neutropenia más frecuente fue el hallazgo 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 1 se aprecian los motivos de hallazgo por grupos etiológicos diagnosticados.

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/mm<sup>3</sup> (cuartiles: 534,5 – 1308,5, rango: 60 – 1490). La mediana de neutrófilos al diagnóstico (tabla 1) fue significativamente menor en el grupo de neutropenias autoinmune primaria (530, cuartiles: 350 – 1180) comparadas con el grupo de neutropenias postinfecciosas (1311, cuartiles: 721 – 1439,  $p = 0,031$ ) y con el resto de grupos, con muestra suficiente, las diferencias apreciadas no alcanzan la significación estadística: autoinmune secundaria (1240, cuartiles: 613,5 – 1410,  $p = 0,145$ ) y benigna idiopática (1075, cuartiles: 646,5 – 1382,5,  $p = 0,149$ ).

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 2 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, presentan 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 de los 6 casos (66,7%) de los 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 2 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 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.

Agrupando los casos en formas congénitas y adquiridas (tabla 3) se apreciaron diferencias significativas en la mayor duración de la neutropenia en las formas congénitas 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 4). Del total de las formas graves o muy graves (n = 9), 6 casos fueron por Neutropenia autoinmune primaria del lactante (66,6%).

Las pruebas especiales empleadas en el diagnóstico fueron (Tabla 1): 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 en 5 (41,6%) y estudio del gen Elane que se efectuó en dos casos siendo negativo en ambos.

## 7. Discusión

El objetivo de este estudio retrospectivo fue investigar las formas más frecuentes de presentación de neutropenias en la infancia en nuestro medio, así como describir los principales motivos de 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 la prevalencia desde el año 2008 alcanzando 3,8 años anuales, coincidiendo con el aumento de diagnósticos de neutropenia autoinmune primaria, periodo en el que fueron diagnosticados los 11 casos. 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<sup>4, 6-10</sup>. Para la neutropenia autoinmune primaria el registro italiano<sup>10</sup> 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 con otras aportaciones con diseños de series de casos de ingresos hospitalarios<sup>4, 6-9</sup>, en nuestra serie la causa más frecuente fue neutropenia autoinmune primaria y no la postinfecciosa. En nuestra serie se trata de diagnósticos realizados en la consulta de Hematología infantil, en su gran mayoría derivados para estudio por sus pediatras de Atención Primaria, que derivan casos de neutropenia confirmada en analíticas consecutivas, no remitiendo quizás neutropenias postinfecciosas de resolución temprana.

Por otra parte 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<sup>4-10</sup> y el resto de formas congénitas por tres formas benignas familiares o éticas 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<sup>4, 5, 11</sup>.

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<sup>5, 11</sup>.

La duración de la neutropenia en nuestra serie estuvo acorde a los diagnósticos finales establecidos, siendo de muy corta duración en las formas postinfecciosas e inmunes neonatales. En la forma autoinmune primaria está descrita la recuperación de la neutropenia en la gran mayoría de los pacientes después de 1 a 6 años de evolución<sup>10</sup>. En nuestra serie 4 de los 11 pacientes presentaron la recuperación y permanecen 7 con la neutropenia, siendo éstos los casos más recientemente diagnosticados. De los 6 casos de la forma benigna idiopática, cuanto de nuestros 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<sup>1, 4, 6-9</sup>.

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 de la neutropenia. Así, si en el momento del diagnóstico el niño tiene menos de 2 años y la neutropenia es grave o muy grave, en nuestra serie se asocia al diagnóstico de neutropenia autoinmune primaria y teniendo en cuenta otras aportaciones<sup>4,7,8</sup>, también sería la edad de presentación de las neutropenias congénitas graves, aunque en nuestra serie las dos formas cíclicas fueron de diagnóstico más tardío. Por tanto en edades

tempranas una neutropenia de más de dos meses de evolución precisa la determinación de anticuerpos antineutrófilos y si son positivos el origen de la neutropenia será autoinmune primaria y si resultan negativos se debe realizar estudio de médula ósea y estudios genéticos que orientan hacia la neutropenia congénita grave. Cuando la neutropenia es moderada o leve y existen antecedentes familiares de neutropenia puede realizarse el diagnóstico de neutropenia familiar benigna. En niños mayores de tres años al diagnóstico, cuando la neutropenia es persistente, que excluye la causa postinfecciosa, y no existen antecedentes de exposición a fármacos, las posibilidades diagnósticas son la forma benigna idiopática o formas congénitas. De forma global las pruebas diagnósticas de mayor rentabilidad en nuestra experiencia fueron la determinación de anticuerpos antinucleares y el estudio de médula ósea. Con ambas determinaciones siguiendo el algoritmo diagnóstico anteriormente expuesto (Figura 1), de acuerdo a la edad, gravedad y características clínicas y evolutivas, sólo serán necesarias complementar con la determinación de genes asociados a neutropenia congénita rara a un número muy limitado de pacientes<sup>4</sup>.

La asociación con infecciones de repetición se asocia en nuestra serie con las formas congénitas cíclica y asociada a Anemia de Fanconi y de las adquiridas en la neutropenia autoinmune primaria y 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, de forma similar a otras aportaciones<sup>12, 13,14</sup>.

## 8. Conclusiones

1. Las neutropenias congénitas son poco frecuentes siendo la neutropenia congénita grave excepcional. En las neutropenias adquiridas la frecuencia relativa de neutropenias autoinmunes en nuestra serie es alta en relación a estudios de incidencia dónde la neutropenia infecciosa es la causa más frecuente.

2. Las causas más frecuentes de hallazgo de neutropenia en la infancia son la casual por realización de analítica por otros motivos o la realización de analítica por una infección aguda.
3. Las formas congénitas se asocian con neutropenias persistentes y asociadas a infecciones de repetición.
4. 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 al diagnóstico de neutropenia autoinmune en el lactante, asociándose infecciones de repetición.
5. Las infecciones asociadas a neutropenia postinfecciosa transitoria fueron son más frecuentemente víricas (citomegalovirus, virus gripales y herpes 6) y menos frecuentemente bacterianas (salmonelosis e infección urinaria).
6. De las pruebas diagnósticas la determinación de anticuerpos antineutrófilos es la de mayor rentabilidad, seguida del estudio de médula ósea.
7. Excluidas las causas secundarias a tratamiento oncológico, la necesidad de utilizar factor estimulante de colonias de granulocitos en las neutropenias en la infancia se limita a causas congénitas graves, agranulocitosis y en muy pocos casos de la forma autoinmune primaria.

## 9. Bibliografía

1. Díaz de Heredia Rubio C. El sistema fagocítico, alteraciones de la serie granulomacrofágica y de la función de los neutrófilos. En: Hematología y Oncología Pediátricas. L Madero, A Lassaletta y J Sevilla editores. Ergón.2015. Majadahonda (Madrid).187-198.
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 Jan; 22(1):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 Jun; 34(6):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 Jun; 174(6):801-7.
5. Karavanaki K, Polychronopoulou S, Giannaki M, Haliotis F, Sider B, Brisimitzi M, Dimitriou C, Scordias G, Marangou F, Stamatiadou A, Avlonitis S. Transient and chronic neutropenias detected in children with different viral and bacterial infections. *Acta Paediatr.* 2006 May; 95(5):565-72.
6. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol.* 2013 Jul; 50(3):198-206.
7. Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev.* 2013 Apr; 34 (4):173-84.
8. Celkan T, Koç BŞ. Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Turk Pediatri Ars.* 2015 Sep 1;50 (3): 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 Dec; 90(12):E221-2.

11. Husain EH1, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, Azab AF, Adekile A. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Jun; 31(6):575-7.
12. Fioredda F, Calvillo M, Renga D, Bonanomi S, Ciliberti A, Martire B, Ghilardi R, Dufour C. Off-label use of granulocyte colony-stimulating factor in noncongenital neutropenia: retrospective data from the Italian Neutropenia Registry. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Jun; 25 (4):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(1): 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 Jan; 88(1):52-9.

## 10.Anexo

Tabla 1. Características, presentación clínica e investigaciones de los casos de neutropenia diagnosticados.

	ADQUIRIDAS (n = 35)			NO INMUNES (n = 16)			CONGENITAS (n = 8)		
	INMUNES (n = 19)								
	Autoinmune primaria	Autoinmune secundaria	Inmune neonatal	Benigna idiopática	Postinfecciosa	Agranulocitosis tóxica	Familiar benigna	Cíclica	Asociada a A. de Fanconi
<b>n</b>	11	5	3	6	9	1	3	3	2
<b>Sexo</b>									
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
<b>Edad al diagnóstico (decimal en años)</b>									
Mediana	0,9	13	0,01	2,25	1,15	11	2	7	9
Rango	0,09 – 2,18	10,4 – 15,4	0,01 – 0,02	0,78 – 12,4	0,1- 13		0,2 - 8	0,5 - 10	8 - 10
<b>Motivo hallazgo</b>									
Casual	6	4	3	3	2	0	2	0	0
Analítica Infección aguda	5			3	7	1	0	1	0
Infecciones de repetición								2	
Úlceras orales recurrentes		1					1		
Asociada a aplasia									2
<b>Neutrófilos diagnóstico</b>									
Mediana	530	1240	650	1075	1311	60	880	760	1170
Cuartiles	350 - 1180	613,5 - 1410	550 - 725	646,5 - 1382	721 - 1439		790 - 1185	648 - 845	850 - 1490
<b>Diagnos</b>									
Ac antineutrófilo									
Positivo	11	5	3						
Negativo				4	3	1	1	2	
ANA									
Positivo		2							
Negativo	7	3		4	4	1	3	2	
Médula ósea									
Normal	3			2			1		
Patológica						1		2	2
<b>Uso de factor estimulante de colonias</b>	2					1		2	

Tabla 2: 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 3. Características diferenciales entre neutropenias congénita y adquiridas.

	<b>CONGÉNITAS (n = 8)</b>	<b>ADQUIRIDAS (n = 35)</b>	<b>p</b>
<b>Neutrófilos totales</b> Mediana (cuartiles)	865 (715-1350)	842 (480 – 1329)	0,471
<b>Gravedad (n, %)</b>			
Leves o moderadas	2 (25%)	16 (45,7%)	
Moderadas	6 (75%)	10 (28,6%)	0,125
Graves o muy graves	0 (0%)	9 (25,7%)	
<b>Duración (años)</b> Mediana (cuartiles)	8,5 (5-13,7)	1 (0,18 – 3)	<0,001
<b>Infecciones de repetición (n, %)</b>	6 (75%)	11 (31,4%)	0,031
<b>Sexo varón (n, %)</b>	5 (62,5%)	19 (54,3%)	0,490

Tabla 4. Características diferenciales entre niños con inicio de la neutropenia adquirida antes y después de los dos años.

<b>NEUTROPENIAS ADQUIRIDAS</b>			
	<b>Menor de 2 años</b> n = 21	<b>Mayor de 2 años</b> n = 14	<b>p</b>
<b>Neutrófilos totales</b>			
Mediana (cuartiles)	670 (400-1190)	1285 (751,5 – 1460)	0,06
<b>Gravedad (n, %)</b>			
Leves o moderadas	6 (28,6%)	10 (71,4%)	
Moderadas	9 (42,9%)	1 (7,1%)	0,026
Graves o muy graves	6 (28,6%)	3 (21,4%%)	
<b>Duración (años)</b>			
Mediana (cuartiles)	1 (0,19-3)	1 (0,12 – 3,25)	0,70
<b>Infecciones de repetición (n, %)</b>			
	7 (33,3%)	4 (28,6%)	0,5
<b>Sexo varón (n, %)</b>	10 (47,6%)	9 (64,3%)	0,26

Figura 1: Algoritmo diagnóstico de Neutropenias en la Infancia

