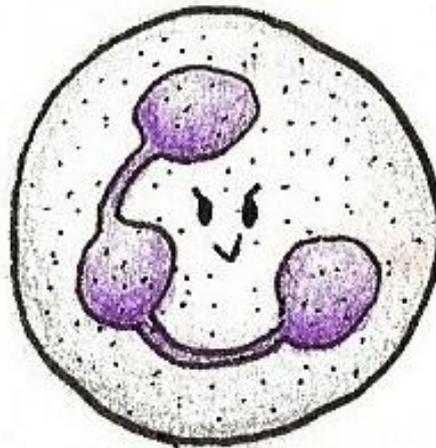


## TRABAJO FIN DE GRADO

2020-2021

# ESTUDIO EVOLUTIVO DE UNA SERIE DE CASOS DE NEUTROPENIA AUTOINMUNE INFANTIL.

UNIDAD DE ONCOHEMATOLOGÍA INFANTIL DEL HOSPITAL  
CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID



**Autora: Marta Villalón Herrera.** Alumna de sexto de Medicina de la UVA.

**Tutor: Dr. Hermenegildo González García.** Profesor Asociado de  
Pediatria de la Universidad de Valladolid.



## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>2</b>
<b>2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....</b>	<b>3</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>6</b>
4.1 Tipo de estudio.....	6
4.2 Definición de caso, criterios de inclusión y criterios de exclusión. ....	6
4.3 Variables analizadas. ....	7
4.4 Estudio estadístico. ....	8
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>8</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>16</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>17</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>19</b>

## 1. RESUMEN.

**Objetivo:** analizar de forma global la prevalencia, las formas clínicas más frecuentes y evolución de las neutropenias autoinmunes en la población infantil que fueron diagnosticados por primera vez de neutropenia durante los años 2000 hasta 2021 en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo y analítico sobre una serie de casos clínicos consecutivos. Se clasificaron en función del diagnóstico final después de un periodo de seguimiento y de la valoración de pruebas complementarias pertinentes.

**Resultados:** Dentro de la gran diversidad etiológica de las neutropenias, hemos podido observar en nuestro estudio un mayor número de casos de etiología adquirida (92.45%) siendo dentro de estas las de causa autoinmunes las de mayor peso (61.3%), seguidas de las neutropenias postinfecciosas (23.6%). En la serie global no se observó diferencias significativas entre sexos (52.8% varones y 47.2% mujeres). En las neutropenias de causa inmune, en 3 casos se demostró un mecanismo aloinmune debida al paso transplacentario de anticuerpos IgG maternos; y en 62 casos se vio un mecanismo autoinmune con pruebas de demostración de anticuerpos antineutrófilos positivas. En las autoinmunes primarias de forma significativa predominaron los varones, la edad al diagnóstico fue muy inferior (0.99 años frente a 11.5 años), el recuento absoluto de neutrófilos al diagnóstico fue menor y el porcentaje de recuperación de la neutropenia mucho mayor, que en las formas secundarias. El motivo de hallazgo en las formas primarias predominó la realización de analítica por infección aguda o casual por analítica y en las formas secundarias como hallazgo casual en analítica no asociada a infección o por control por afectación de otras series. Solo un 10% de neutropenias autoinmunes primarias se presentaron infecciones graves y en un 33.33% de las secundarias. Se utilizó G-CSF en 3 casos de las neutropenias autoinmunes primarias y en 2 de los casos de neutropenia autoinmune secundaria.

**Conclusiones:** Las formas congénitas son muy excepcionales asociadas a infecciones graves. Excluyendo las neutropenias asociadas a tratamiento oncológico y las postinfecciosas, las neutropenias autoinmunes son las más frecuentes. La Neutropenia autoinmune primaria aparece a edades tempranas (< 2 años) y suele ser de curso benigno, su evolución es hacia la resolución después de entre 2 y 4 años en la mayoría de los casos. La Neutropenia autoinmune secundaria suele comenzar en edades escolares y se asocia con fenómenos autoinmunitarios. Los niños con neutropenia crónica deben someterse a un programa de seguimiento en centros especializados.

**Palabras claves:** Neutropenia autoinmune infantil. Hematología. Pediatría.

## 2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

La neutropenia, se define como una reducción del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en sangre por debajo de los valores normales según la raza y la edad. El RAN sufre variaciones según la raza, de tal modo que en algunas etnias (yemení, judíos, etíopes, beduinos, jordanos, indios americanos y algunos africanos) son normales cifras de neutrófilos por encima de  $1.000/\text{mm}^3$ , lo que se conoce como neutropenia étnica benigna o familiar benigna<sup>1,2,3,4</sup>. Según la edad la normalidad de las tasas de neutrófilos también sufre variaciones. Entre las 2 semanas y el año de vida se considera normal un RAN por encima de  $1.000/\text{mm}^3$ . A partir del año de edad el RAN es normal por encima de  $1.500/\text{mm}^3$ <sup>1,2,3</sup>, tasa que es la considerada como límite de la normalidad de forma habitual, salvo por las excepciones referidas.

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**)<sup>1, 2, 3, 4,5</sup> (Tabla 1)

Según la intensidad, se clasifican las neutropenias en<sup>1,3,5</sup>.

- Leves: RAN entre  $1.000$  y  $1.500 / \text{mm}^3$ .
- Moderadas: RAN entre  $500$  y  $1000 / \text{mm}^3$ .
- Graves: RAN entre  $200$  y  $500 / \text{mm}^3$ .
- Muy graves: RAN menor de  $200 / \text{mm}^3$ .

Según la duración se clasifican en<sup>1, 4, 6,7</sup>:

- Transitorias si la evolución es menor de 6 meses.
- Crónicas si la evolución es mayor de 6 meses. Dentro de estas podemos encontrar neutropenias permanentes, intermitentes con periodos de normalización y cíclicas.

**Tabla 1. Clasificación etiológica de las Neutropenias en la infancia.**

<b>A) NEUTROPENIAS CONGENITAS</b>	
<b>Alteración de la granulopoyesis</b>	
<b>Enfermedad</b>	<b>Genes</b>
Neutropenia congénita grave	ELANE, CSF3R, GFI1, VPS45.
Neutropenia congénita grave de Kostmann	HAX1
Neutropenia cíclica	ELANE
<b>Neutropenias congénitas con otras alteraciones asociadas</b>	
<b>Alteración</b>	<b>Gen</b>
Disfunción de Ribosomas Síndrome de Shwachman-Diamond	SBDS
Alteraciones del complejo glucosa 6-fosfatasa Glucogenosis Ib Neutropenia congénita grave	SLC37A4 G6PC3
Alteraciones del metabolismo Síndrome de Barth Síndrome de Pearson	TAZ1 Deleciones en ADN mitocondrial
Alteración del transporte vesicular Síndrome de Chédiak-Higashi Síndrome de Cohen	LYST COH1
Alteraciones de la inmunidad Disgenesia reticular Hipoplasia cartílago-pelo Síndrome de Hiper-IgM Inmunodeficiencia variable común Déficit de IgA Agammaglobulinemia ligada al X Wiskot-Aldrich	AK2 RMRP CD40L TNFRSF13B Desconocido o TNFRSF13B BTK WASP
Síndromes de Insuficiencia Medular Anemia de Fanconi Disqueratosis congénita	Genes FANC DC1, TERC, TERT, TINF2, NOP10, NHP2
<b>B) NEUTROPENIAS ADQUIRIDAS</b>	
<b>Postinfecciosa</b>	
<b>Inducida por fármacos y agranulocitosis</b>	
Por déficit nutricional: Vitamina B12, ácido fólico, cobre.	
<b>Inmunes</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neonatal isoimmune: anticuerpos anti HNA-1a, anti HNA-1b, anti HNA-2.</li> <li>- Neonatal por transferencia pasiva de anticuerpos maternos.</li> <li>- Neutropenia autoinmune primaria del lactante.</li> <li>- Neutropenia autoinmune secundaria.</li> </ul>	
<b>Neutropenia idiopática benigna</b>	
<b>Neutropenia adquirida por afectación y/o infiltración de la médula ósea: anemia aplásica adquirida, leucemia, síndrome mielodisplásicos y metástasis.</b>	
<b>Hiperesplenismo: en este caso asociada la neutropenia a anemia y trombopenia</b>	

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<sup>1-9</sup>. 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 1). La frecuencia de la neutropenia congénita es de 6,2 casos por millón. El término *neutropenia congénita grave* hace referencia a la neutropenia crónica debida a un defecto genético constitucional<sup>1,2,3</sup>. 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 1).

Existen diversas causas de neutropenia adquirida (Tabla 1). 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 o las secundarias a infiltración o alteraciones adquiridas de la médula ósea.

La neutropenia neonatal isoimmune (aloinmune) 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-1a, HNA-1b y HNA-2<sup>1,3,5,10,12</sup>.

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 (Antígeno HNA1 de la glicoproteína FcRIIIb o CD16b). Estos niños tienen cifras muy bajas de neutrófilos, alrededor de 250/mm<sup>3</sup>, 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>13, 14, 15, 16</sup>.

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 <sup>8-11</sup>.

La Neutropenia idiopática benigna o crónica idiopática afecta más frecuentemente 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 <sup>1, 8,9, 10, 12</sup>.

### **3. OBJETIVOS.**

El objetivo general del estudio consiste en analizar de forma global la prevalencia, las formas clínicas más frecuentes y evolución de las neutropenias autoinmunes en la infancia pues existen pocos estudios epidemiológicos que se centren en ello. Los objetivos específicos son:

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. Establecer la evolución de las neutropenias autoinmunes, analizando la gravedad y el tiempo de mantenimiento de la neutropenia en cada grupo y la prevalencia de infecciones.
3. Analizar las diferentes pruebas diagnósticas realizadas para determinar el origen de la neutropenia en la infancia y en base a las diferentes formas de presentación establecer su utilización secuencial en la práctica pediátrica.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS.**

#### 4.1 Tipo de estudio.

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico sobre una serie de casos clínicos consecutivos. Se obtuvo la información de los pacientes menores de 14 años que fueron diagnosticados por primera vez de neutropenia durante los años 2000 hasta 2021 en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid.

#### 4.2 Definición de caso, criterios de inclusión y criterios de exclusión.

Se excluyen 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 estudian las características clínicas y evolutivas y las formas clínicas de presentación distinguiendo

los diferentes tipos de neutropenia. 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 por citometría de flujo sobre granulocitos y los test de aglutinación directa e indirecta. En el test directo se determina la presencia o no de anticuerpos de clase IgG o IgM fijados a los neutrófilos del paciente. En el test indirecto se determina la presencia o no de anticuerpos frente a granulocitos libres en plasma. Se catalogó de neutropenia autoinmune primaria cuando se constató neutropenia para la edad, persistencia de al menos 3 meses con anticuerpos antineutrófilos positivos y ausencia de causas subyacentes y como autoinmune secundaria cuando en la evolución o al diagnóstico las pruebas complementarias sugieran causas subyacentes.

En recién nacidos en los que se demostró mecanismo autoinmune se catalogaron de neutropenia isoimmune neonatal. 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.

#### 4.3 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/mm<sup>3</sup> al diagnóstico, Leucocitos/mm<sup>3</sup> 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 antineutrófilos, 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.

#### 4.4 Estudio estadístico.

De las variables numéricas se expresarán 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 realizará mediante el test de la Chi cuadrado. La comparación de variables cuantitativas se realizará 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 19.0 (Armonk, NY: IBM Corp. 2010).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Área este de Valladolid pues el desarrollo del proyecto se ha realizado respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (Anexo 1).

### **5. RESULTADOS.**

Cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de estudio 106 casos (Tabla 2). Predominaron las formas adquiridas con 98 casos (92,45%). En la serie global 56 casos (52,8%) fueron varones y 50 (47,2%) mujeres. La mediana de edad decimal al diagnóstico de la serie global fue de 1,42 años (cuartiles: 0,9-6), mínimo: 0, máximo: 14 años.

**Tabla 2: Resultados de la serie clasificados en formas congénitas y adquiridas.**

	n	%
<b>A) NEUTROPENIAS CONGENITAS</b>	<b>8</b>	<b>7,54</b>
Neutropenia cíclica	3	2,8
Neutropenia familiar	3	2,8
Asociada a Anemia de Fanconi	2	1,9
<b>B) NEUTROPENIAS ADQUIRIDAS</b>	<b>98</b>	<b>92,45</b>
Postinfecciosa	25	23,6
Inducida por fármacos y agranulocitosis	1	0,9
<b>Inmunes</b>	<b>65</b>	<b>61,3</b>
- Neonatal isoimmune	3	2,8
- Neutropenia autoinmune primaria del lactante.	50	47,2
- Neutropenia autoinmune secundaria.	12	11,3
Neutropenia crónica idiopática	6	5,7
Asociada a anemia aplásica adquirida	1	0,9
<b>TOTAL</b>	<b>106</b>	<b>100</b>

Las formas congénitas estuvieron representadas por 8 casos (7,54%) con diagnósticos de Neutropenia cíclica en 3, en todos ellos con mutación en el gen Elane, 3 casos de Neutropenia familiar y 2 casos asociados al diagnóstico final de Anemia de Fanconi en

los que se afectaron el resto de series sanguíneas. Los tres casos de Neutropenia cíclica debutaron a los 2, 3 y 5 años y asociaron infecciones recurrentes y en 2 casos infecciones graves. Los asociados a Anemia de Fanconi debutaron a los 7 y 9 años, sin infecciones.

De las neutropenias adquiridas 25 casos fueron neutropenias postinfecciosas (23,6%). Todas ellas fueron formas transitorias de corta evolución en los que se realizó analítica por proceso febril agudo, predominando en varones (15 casos, 60%), con edad mediana de 3,18 años (cuartiles: 1,12-5,68, mínimo: 0,1, máximo: 13).

En 6 casos (5,7%) el diagnóstico final fue de neutropenia crónica idiopática, todos ellos con neutropenia persistente, pruebas complementarias negativas que incluyeron, la repetición en varias muestras de anticuerpos antineutrófilos y estudio de médula ósea y sin antecedentes familiares de neutropenia. El 50% (n =3) fueron varones y la edad mediana al diagnóstico fue de 2,25 años (cuartiles: 1,09-9,85).

Un caso adquirido se asoció a pancitopenia con diagnóstico final de aplasia medular adquirida idiopática en una niña de 6 años al diagnóstico con neutropenia crónica asociada a afectación de las otras series sanguíneas. Presentó respuesta parcial al tratamiento inmunosupresor asociado a factor estimulante de megacariocitos a los 2 años de evolución, situación en la que se encuentra después de 4 años desde el diagnóstico. Otro caso adquirido fue una agranulocitosis de un varón que se asoció a tratamiento con metilfenidato, que evolucionó al fallecimiento por sepsis al mes del diagnóstico.

De las formas adquiridas las más frecuentes fueron de causa inmune con 65 casos (61,3%). Tres de los casos inmunes fueron recién nacidos (2 mujeres y un varón) en los que se demostró mecanismo aloinmune, todas ellas formas transitorias. El mecanismo fue autoinmune en 62 casos (58,49% del total de casos), en todos ellos con pruebas de demostración de anticuerpos antineutrófilos positivos, bien de tipo IgG o IgM, en el test directo o en el indirecto.

El diagnóstico final fue de Neutropenia autoinmune secundaria en 12 casos, 10 mujeres (83,3%) y 2 varones (16,7%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 11,5 (Cuartiles: 8,6-13). En la tabla 3 se muestran los diagnósticos y asociaciones de los casos autoinmunes secundarios, siendo en 11 casos asociados a fenómenos inmunitarios en pacientes de edad al diagnóstico entre 8 y 14 años. Destacan la presencia de pacientes con anticuerpos antinucleares (ANA) a títulos elevados, con artralgia o artritis, la asociación con otras citopenias (síndrome de Evans e inmunodeficiencia variable común) y pacientes con anticuerpos antitiroideos asociados o no a diabetes. En un caso

se asoció a una niña de 3 meses con neutropenia con anticuerpos antineutrófilos que después de tres meses presentó una masa supraorbitaria derecha (cloroma) con diagnóstico de leucemia mieloblástica, con negativización de los anticuerpos con el tratamiento (tabla 3).

**Tabla 3: Descripción de los casos de Neutropenia autoinmune secundaria.**

Casos	Sexo	Edad D	Autoinmunidad asociada y asociaciones	Evolución
1	V	8	Hipotiroidismo autoinmune (anti-TOP y anti-TG) Diabetes ID. Síndrome de Down	Persistente
2	F	10,4	Diabetes ID. ANA 1:320. Síndrome de Down	Persistente
3	F	8,2	Síndrome de Evans (Trombocitopenia inmune, Anemia hemolítica TCD + y Neutropenia autoinmune)	Persistente
4	F	11	Tiroiditis autoinmune (anti-TOP y anti-TG)	Persistente
5	F	11,1	Tiroiditis autoinmune (anti-TOP). ANA 1:320. Artritis y artralgias.	Persistente
6	F	13	Trombocitopenia inmune, Anemia hemolítica autoinmune. Inmunodeficiencia Variable Común	Persistente
7	F	14	ANA 1/1280. Artralgias	Persistente
8	F	12,2	ANA 1/320. Artritis. Fenómeno de Raynaud	Persistente
9	F	13,4	ANA 1/640. Artritis	Persistente
10	V	13	ANA 1/320. Artralgias	Persistente
11	F	12	Síndrome de Evans (Neutropenia y trombopenia) y TCD +	Persistente
12	F	0,25	Neutropenia autoinmune a los 3 meses. Leucemia mieloblástica a los 6 meses	Transitoria

Edad D: Edad decimal al diagnóstico. ID: insulino dependiente. ANA: anticuerpos antinucleares. Anti-TPO: anticuerpos antitiroideos antiperoxidasa. Anti-TG: anticuerpos antitiroideos antitiroglobulina. TCD: test de Coombs directo.

La neutropenia primaria fue el grupo más numerosos de pacientes con 50 casos, con mediana de edad decimal al diagnóstico de 0,99 años (cuartiles: 0,7 – 1,36), 29 casos en varones (58%) y 21 en mujeres (42%).

En la tabla 4 se muestran las diferencias de características clínicas y hallazgos analíticos entre el grupo de neutropenias primarias y secundarias. En las formas primarias de forma significativa predominaron los varones, la edad al diagnóstico fue muy inferior, la tasa de neutrófilos absolutos al diagnóstico fue menor, la de leucocitos y linfocitos al diagnóstico fue mayor y el porcentaje de recuperación de la neutropenia mucho mayor, que en las formas secundarias. Solamente un caso de las neutropenias secundarias (caso 12 de la tabla 3) recuperó la neutropenia. Se trató de una niña de 3 meses de edad al diagnóstico de la neutropenia con anticuerpos positivos y sin afectación de otras series que a los tres meses de evolución presentó, con 6 meses de edad, inflamación

de párpado superior derecho con biopsia compatible de síndrome mieloproliferativo (cloroma) confirmándose en estudio de médula ósea leucemia mieloblástica aguda. Los anticuerpos antineutrófilos en este caso desaparecieron tras el tratamiento (quimioterapia y trasplante de médula).

**Tabla 4. Características clínicas y hallazgos analíticos en Neutropenias autoinmunes primarias y secundarias.**

	PRIMARIAS n=50	SECUNDARIAS n= 12	p
<b>Sexo (% varones)</b>	58	16,7	0,01
<b>Mediana (cuartiles) de edad al diagnóstico</b>	0,99 (0,7-1,36)	11,5 (8,6-13)	<0,001
<b>Neutrófilos absolutos: mediana (cuartiles) al diagnóstico</b>	590 (380-980)	917 (714,5-1261)	0,029
<b>Leucocitos absolutos: mediana (cuartiles) al diagnóstico</b>	4980 (3980-6727,5)	3035 (2580-4437,5)	0,003
<b>Linfocitos absolutos: mediana (cuartiles) al diagnóstico</b>	3980 (2955-5164,2)	1340 (1232,5-1784,2)	<0,001
<b>Recuperación de la neutropenia tras el tiempo de evolución. n, (%)</b>	37 (74%)	1 (8,3%)	<0,001
<b>% de casos con neutropenia grave o muy grave. n, (%)</b>	15 (30%)	1 (8,3%)	0,17

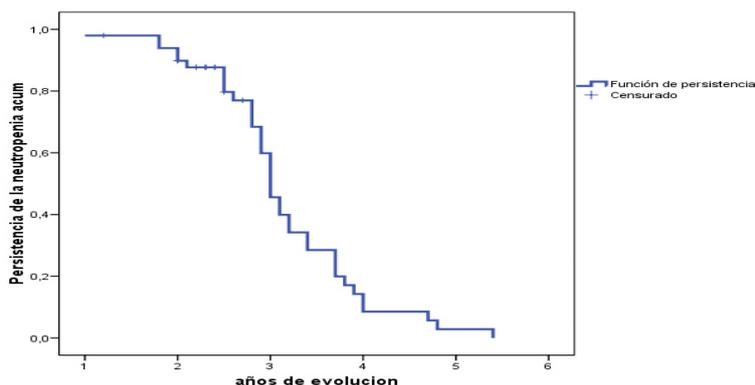
En las neutropenias primarias la mediana del tiempo de persistencia de la neutropenia fue de 2,8 años (Cuartiles: 2,27-3,25, Mínimo: 1, Máximo: 5,4). En la tabla 5 se muestran los porcentajes por años de permanencia de la neutropenia y en la figura 1 la representación gráfica de los mismos.

Los motivos del hallazgo de la neutropenia al diagnóstico en las Neutropenias autoinmunes, primaria y secundaria, se muestran en la tabla 6. En las formas primarias predominó la realización de analítica por infección aguda o casual por analítica no asociada a infección y en las formas secundarias como hallazgo casual en analítica no asociada a infección o por control por afectación de otras series, con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,003$ ).

**Tabla 5: Tiempo de evolución hacia la recuperación de la neutropenia en las Neutropenias Autoinmunes Primarias.**

AÑOS DE SEGUIMIENTO	Normalización de neutrófilos n	Permanencia de la neutropenia acumulada al final del intervalo (%)	IC al 95%
<i>Primer año</i>	0	100	99,8 - 100
<i>Segundo año</i>	3	94	84,4 - 97,8
<i>Tercer año</i>	13	63	47,7- 74,9
<i>Cuarto año</i>	16	15	5,7 - 28,5
<i>Quinto año</i>	4	3	0,2 - 13
<i>Sexto año</i>	1	0	-

**Figura1: Representación del tiempo de recuperación de la neutropenia en las Neutropenias Autoinmune Primarias.**



**Tabla 6. Motivos de hallazgo de la neutropenia al diagnóstico en las Neutropenias Autoinmunes primarias y secundarias.**

Motivo del hallazgo de la neutropenia	PRIMARIAS		SECUNDARIAS	
	n	%	n	%
Analítica por infección aguda	23	46	1	8,3
Casual por analítica no asociada a infección	19	38	5	41,7
Estudio por úlceras orales de repetición	0	0	2	16,7
Estudio por infecciones de repetición	8	16	1	8,3
Control por afectación de otras series sanguíneas	0	0	3	25

Fue preciso la repetición de las pruebas de determinación de anticuerpos (casos con segunda determinación positiva tras una previa negativa) en 6 casos de neutropenia autoinmune primaria (12%) y en un caso de las neutropenias secundarias (8%).

De los 50 pacientes con Neutropenia Autoinmune Primaria se consiguió durante los primeros meses de evolución realizar determinación de recuento absoluto de neutrófilos durante el primer día de un proceso febril en 38 pacientes (76%). De estos 38 casos en 34 (89,47%) el recuento absoluto de neutrófilos fue superior a 1.500/mm<sup>3</sup> en el curso del proceso febril, permaneciendo por debajo en 4 pacientes (10,52%).

Se consideró necesario la realización de estudio de médula ósea en 8 casos (16%) de las neutropenias autoinmunes primarias y el 6 (50%) de las secundarias ( $p = 0,01$ ).

En 5 casos de Neutropenias Autoinmunes Primarias (10%) se presentaron infecciones graves, en todos ellos fueron el motivo de presentación. En las Neutropenias Autoinmunes Secundarias 4 casos (33,33%) presentaron infecciones graves, de ellas dos como forma de presentación y dos en la evolución. Se utilizó factor estimulante de colonias de granulocitos en 3 casos de las Neutropenias Autoinmunes Primarias (6%) que correspondieron a 3 de los 5 casos asociados a infección grave y en 2 de los casos (16,6%) de Neutropenia Autoinmune Secundaria, también asociados a infección grave.

Presentaron infecciones de repetición a gérmenes no habituales de acuerdo con la edad de los pacientes solamente 1 caso de los 50 de las formas Autoinmunes Primarias y también un caso de las formas Autoinmunes Secundarias.

A los 50 pacientes con diagnóstico de Neutropenia Autoinmune Primaria se les realizó determinación de inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias, que fueron normales en todos los casos. A 25 pacientes (50%) durante la evolución se realizó determinación de ANA y autoanticuerpos, siendo en todos ellos negativos. En las Neutropenias Autoinmunes Secundarias se encontró ANA positivo en 5 (41,6%) de 12 pacientes y en un caso se diagnosticó Inmunodeficiencia Variable Común de inicio con citopenias inmunes y hallazgo de hipogammaglobulinemia.

## **6. DISCUSIÓN**

La neutropenia aguda es un fenómeno frecuente en pediatría, pero las formas crónicas suponen un reto diagnóstico para el pediatra y son mucho más infrecuentes. En ocasiones la neutropenia es un fenómeno esperado como en los niños en tratamiento con quimioterapia o radioterapia o en niños diagnosticados de procesos oncológicos hematológicos. Existen pocos artículos científicos con series de casos que de forma global analicen todas las posibles causas <sup>17</sup>, siendo en la mayoría artículos de revisión

por expertos <sup>5,6,7,9,11</sup>, y los que existen difieren en los criterios de inclusión de los pacientes. Algunos solamente incluyen las neutropenias autoinmunes <sup>13,14,16</sup> y otros engloban causas adquiridas y congénitas excluyendo las ligadas a tratamiento oncológico <sup>5, 10, 15</sup>, como en nuestro estudio. Cuando se engloban todas las causas la neutropenia transitoria, asociada a infecciones generalmente víricas, es con diferencia la causa más frecuente <sup>5,6,9, 17</sup>

Llama la atención en nuestro estudio que las formas transitorias postinfecciosas solamente estén representadas por 25 casos (23,6% del total). La explicación es que el origen de los casos proviene de una actividad de consulta y hospitalización especializada en Oncohematología Pediátrica, donde muy posiblemente no son derivados por los pediatras de Atención Primaria los casos transitorios asociados a infecciones, como también reportan otras series con los mismos criterios y origen de los casos <sup>5,15</sup>.

Las neutropenias congénitas son formas crónicas, que en la actualidad debido a su heterogeneidad en el diagnóstico engloba tanto las formas congénitas graves ligadas a alteración genética de la granulopoyesis, en las que predominan infecciones graves en edades precoces, como las formas congénitas con otras alteraciones asociadas (tabla 1) <sup>1,2,3</sup>. De ellas en nuestra serie se encontraron 3 neutropenias cíclicas, con infecciones recurrentes desde edades tempranas y dos en forma de asociación a Anemia de Fanconi, que por su forma habitual de presentación la afectación hematológica fue más tardía. El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos ha mejorado el pronóstico de las infecciones graves de estos niños con neutropenias congénitas graves, pero aumenta la ya presente predisposición al desarrollo de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloblástica. La indicación de trasplante de médula ósea se indica en pacientes que no responden al factor estimulante o en los que se evidencia síndrome mielodisplásico o transformación a leucemia. Se diagnosticaron 3 casos de neutropenia familiar, con antecedentes familiares y curso benigno tanto en el progenitor afecto como en los niños diagnosticados en la evolución.

Cuando se excluyen las causas secundarias a tratamientos oncológicos y las causas transitorias postinfecciosas, las causas inmunes (aloimunes y autoinmunes) son una causa muy frecuente de neutropenias adquiridas en la infancia, como reflejan los hallazgos de nuestra serie y en consonancia con otros estudios <sup>5,15,13,14,16</sup>.

Las formas autoinmunes están representadas por formas primarias y secundarias <sup>5-9,11,13,14,16,17</sup>. La forma clínicamente más relevante de neutropenia adquirida en niños es la neutropenia autoinmune primaria, una enfermedad que suele aparecer en la primera

infancia debido a la producción de anticuerpos específicos contra antígenos de neutrófilos humanos, que se considera originada por inmadurez de la inmunosupresión<sup>8</sup>. En la neutropenia autoinmune primaria es característico el curso benigno de la enfermedad, rara vez grave, a pesar del recuento absoluto de neutrófilos muy bajo<sup>5,15,13,14,16,17</sup>. Como aportación relevante de nuestro trabajo, se ha podido demostrar en nuestra serie que en un alto porcentaje de pacientes (89,47%) cuando se les realiza el recuento de neutrófilos coincidiendo con fiebre, se produce una elevación significativa que pudiera explicar el curso benigno en la mayoría de los casos.

La edad mediana de diagnóstico en la Neutropenia autoinmune primaria en nuestra serie fue los 12 meses (0,99 de edad decimal) con mediana de recuento de neutrófilos al diagnóstico de 590/mm<sup>3</sup>, ambos parámetros muy parecidos a los aportados por otros autores<sup>5,13,14,15,16,17</sup>. En las neutropenias autoinmunes primarias en nuestro trabajo la mediana del tiempo en que se recuperó la neutropenia fue de 2,8 años (Cuartiles: 2,27-3,25, Mínimo: 1, Máximo: 5,4), algo superior al reportado por algunos autores<sup>17</sup> y más en consonancia con el reportado por los autores de la serie más numerosa<sup>13</sup>. Todos los pacientes de nuestra serie mantuvieron la neutropenia al menos un año y la recuperación de la mayor parte se produjo entre el segundo y tercer año de evolución, siendo muy escasos los casos de persistencia durante más de 4 años. En nuestra serie todos los niños con suficiente tiempo de evolución recuperaron la neutropenia y se confirmó después de un tiempo variable la negativización de los anticuerpos antineutrófilos. Como formas de presentación en la Neutropenia autoinmune primaria predominó la realización de analítica por infección aguda o casual por analítica no asociada a infección y en 5 casos (10%) o bien en la presentación o en la evolución desarrollaron infección grave, precisando factor estimulante de colonias de granulocitos en 3 casos (6%), porcentajes superponibles a los reportados por otros autores<sup>5,10,14,15,17</sup>.

Uno de los pacientes catalogado finalmente de Neutropenia autoinmune secundaria (caso 12 de la tabla 3) presentó a los 3 meses de edad neutropenia en rango moderado con positividad de anticuerpos antineutrófilos por lo que por la edad se sospechó inicialmente una neutropenia autoinmune primaria, pero a los 6 meses de edad se diagnosticó una leucemia mieloblástica aguda. Es importante, por tanto, controlar los pacientes con sospecha de esta entidad por unidades especializadas, y confirmar en todos los casos que la evolución sea acorde con el curso benigno característico de la misma. De igual modo en los pacientes con sospecha de Neutropenia autoinmune primaria con tiempos de recuperación de la neutropenia largos, superiores a los 3 o 4 años, se aconseja descartar la presencia de factores inmunitarios asociados a causas secundarias<sup>7,9,11,13,16</sup>. Salvo el caso referido anteriormente, en nuestra serie la edad de

presentación de las formas secundarias se produjo en edades escolares y en 3 de los 12 casos asociados a otras citopenias inmunes o fenómenos inmunitarios. Estas enfermedades que se caracterizan por una disregulación inmunológica tienen un fenotipo clínico heterogéneo que puede incluir la neutropenia. Por estas razones, los niños con neutropenia autoinmune atípica, debido al inicio tardío, la recuperación tardía y la participación de un linaje celular adicional a lo largo del tiempo, requieren un estudio inmunológico extenso <sup>7,9,13,16</sup>, incluida la evaluación de poblaciones linfocitarias, con estudio de porcentaje de células T doblemente negativas para descartar el síndrome linfoproliferativo autoinmune (descartado en 4 de los casos de nuestra serie) y medición del nivel sérico de inmunoglobulinas para descartar inmunodeficiencia variable común, que fue el diagnóstico final de una de las niñas de nuestra serie con neutropenia secundaria, después de debutar con trombopenia inmune a la que se asoció a los dos años anemia hemolítica autoinmune. De igual modo el diagnóstico de una neutropenia autoinmune en la edad escolar obliga a un seguimiento estrecho de manifestaciones reumáticas y controles seriados de anticuerpos antinucleares y autoanticuerpos, pues en la evolución no es infrecuente, incluso años después del inicio de la neutropenia, la asociación con artralgias, artritis y positividad de anticuerpos antinucleares, descrito en algunos de nuestros casos secundarias y por otros autores <sup>13,15,16,17</sup>.

En la práctica, el análisis de anticuerpos de neutrófilos es difícil porque suelen estar presentes en títulos bajos y se unen a los neutrófilos con poca avidéz, lo que obliga a si persiste la sospecha clínica a la repetición de las pruebas para obtener resultados positivos. En nuestra serie 6 casos finalmente fueron diagnosticados de Neutropenia crónica idiopática, con al menos dos pruebas de detección de anticuerpos antineutrófilos negativas, si bien siempre con la misma técnica. Se ha comunicado cómo empleando de forma óptima el test directo mediante citometría de flujo por inmunofluorescencia hasta un 49% de los pacientes catalogados de Neutropenia crónica idiopática pueden tener realmente resultados positivos de anticuerpos <sup>18</sup>.

## **7. CONCLUSIONES.**

- Las neutropenias congénitas son formas crónicas muy excepcionales asociadas a infecciones graves desde edades tempranas o a asociaciones de procesos hematológicos genéticos.
- Excluyendo las neutropenias asociadas a diagnóstico y/o tratamiento oncológico y las transitorias postinfecciosas, las neutropenias autoinmunes son las más frecuentes en Pediatría.

- La Neutropenia autoinmune primaria aparece en niños a edades tempranas, menores de dos años y suele ser de curso benigno a pesar de un recuento muy bajo de neutrófilos, que en un alto porcentaje se elevan significativamente coincidiendo con procesos febriles.
- La evolución de la Neutropenia autoinmune primaria es hacia la resolución de la neutropenia después de entre 2 y 4 años de evolución en la mayoría de los casos y no se asocia a otros fenómenos autoinmunes.
- La Neutropenia autoinmune secundaria suele comenzar en edades escolares y se asocia con fenómenos autoinmunitarios y otras citopenias inmunes y suele ser persistente.
- Los niños con neutropenia crónica deben someterse a un programa integral de diagnóstico y seguimiento en centros especializados de Hematología pediátrica.

## **8. BIBLIOGRAFÍA.**

1. Díaz de Heredia Rubio C. El sistema fagocítico, alteraciones de la serie granulomacrofágica y de la función de los neutrofilos. En Hematología y Oncología Pediátricas Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, editors. Madrid: Ergón; 2015.
2. Makaryan V, Zeidler C, Bolyard A, Skokowa J, Rodger E, Kelley M. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2015; 22(1): p. 3-11.
3. Germeshausen M, Deerberg S, Peter Y, Reimer C, Kratz C, Ballmaier M. The spectrum of ELANE mutations and their implications in severe congenital and cyclic neutropenia. *Hum Mutat.* 2013; 34(6): p. 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(6): p. 801-7.
5. Newburguer P, Dale D. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol.* 2013; 50(3): p. 198-206.
6. Walkovich K, Boxer L. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatric Rev.* 2013; 34(4): p. 173-84.
7. Celkan T, Koç B. Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Turk Pediatri Ars.* 2015; 50(3): p. 173-84.
8. Dufour C, Miano M, Fioredda F. Old an new faces of neutropenia in children. *Haematologica.* 2016 Jul; 101(7): p. 789-91.

9. Bower LA. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: p. 174-82.
10. Gonzalez Garcia H, Ovalle Alvarez C, Herraiz Cristobal R, Garcimartín Valle P, Andrés Alvaro M, Caballero Álvarez D. Neutropenia en la infancia: experiencia de 15 años en un hospital terciario. *Bol pediatr*. 2017; 57: p. 9-19.
11. Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol*. 2017 Aug; 178(3): p. 351-316.
12. Porcelijn L, de Haas M. Neonatal Alloimmune Neutropenia. *Transfus Med Hemother*. 2018 Oct; 45(5): p. 311-316.
13. Farruggia P, fioreda 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(12): p. E221-2.
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(1): p. 52-9.
15. 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(3): p. 283-9.
16. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood*. 1998; 91(1): p. 181-186.
17. Jinca C, Serban M, Ursu E, Munteanu A, Arghirescu S. Primary autoimmune neutropenia of infancy and childhood in a cohort of patients from western Romania. *Exp Ther Med*. 2021 Mar; 21(3): p. 280.
18. Porretti L, Farruggia P, Colombo F, Cattaneo A, Ghilardi R, Mirra N, et al. Diagnostic value of cell bound and circulating neutrophil antibody detection in pediatric neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Apr; 65(4).

## 9. ANEXOS.

### Anexo 1: Aprobación de Comité Ético.

PI 21-2175 TFG	ESTUDIO DE SERIE DE CASOS DE NEUTROPENIA AUTOINMUNE INFANTIL	I.P.: HERMENEGILDO GONZÁLEZ GARCÍA EQUIPO: MARTA VILLALÓN HERRERA PEDIATRÍA
-------------------	---	---

*“A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE con relación a dicho Proyecto de Investigación: Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable y la aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este.”*



## INTRODUCCIÓN

La neutropenia se define como una reducción del RAN por debajo de los valores normales según la raza y la edad. Según la causa, las neutropenias pueden ser clasificadas en alteraciones intrínsecas de la serie mieloide (neutropenias congénitas) y en neutropenias adquiridas, causadas por factores extrínsecos a las mismas.<sup>1,4</sup> Tras un periodo de seguimiento clínico adecuado y valoración de las pruebas complementarias correctamente podemos llegar al diagnóstico etiológico final. La neutropenia autoinmune primaria no está asociada a ninguna enfermedad de base, está producida por autoanticuerpos específicos frente a antígenos de los loci NA, NBY y ND.<sup>13</sup> Se caracteriza típicamente por una remisión espontánea con desaparición de los autoanticuerpos y por lo general no se requiere un tratamiento específico.<sup>13,17</sup>

## OBJETIVO

El objetivo general es analizar de forma global la prevalencia, las formas clínicas más frecuentes y evolución de las neutropenias autoinmunes en pacientes menores de 14 años que fueron diagnosticados por primera vez de neutropenia durante los años 2000 hasta 2021 en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico sobre una serie de casos clínicos consecutivos mediante recogida de diferentes variables de estudio a través de las historias clínicas. Clasificación de cada caso según su etiología, características clínicas y evolutivas.

Variables cuantitativas: se expresaron la mediana y el intervalo intercuartil. La comparación de variables se realizó mediante el test Mann-Whitney. De las cualitativas: se expresaron la frecuencia absoluta y relativa. La comparación de porcentajes mediante el test de la Chi<sup>2</sup>.

Nivel de significación estadística fue de  $p < 0,05$ . El programa estadístico utilizado fue el SPSS 19.0. (Armonk, NY: IBM Corp. 2010).

## RESULTADOS

- Dentro diversidad etiológica de las neutropenias, hemos podido observar un mayor número de casos de etiología adquirida (92.45%) siendo dentro de estas las de causa autoinmunes las de mayor peso (61.3%).
- No existen diferencias significativas en cuanto al sexo (52,8% varones y 47,2% mujeres) en la serie general de neutropenias.
- En las de causa inmune, en 3 casos se demostró un mecanismo aloinmune; y en 62 casos se vio un mecanismo autoinmune con pruebas de demostración de anticuerpos antineutrófilos positivas
- En cuanto a las diferencias de características clínicas y analíticas entre neutropenias autoinmunes primarias y secundarias destaca la menor edad al diagnóstico y menor RAN por parte de las primarias, en cambio, se observó un porcentaje de recuperación mayor en este grupo.
- El motivo de hallazgo en las formas primarias predominó la realización de analítica por infección aguda o casual por analítica y en las formas secundarias como hallazgo casual en analítica no asociada a infección o por control por afectación de otras series.
- Solo en un 10% de neutropenias autoinmunes primarias se presentaron infecciones graves y en cuanto a las secundarias en un 33,33%.
- Se utilizó G-CSF en un 6% de las neutropenias autoinmunes primarias y en un 16,6% de la secundarias.

## CONCLUSIONES

1. Excluyendo las neutropenias asociadas a diagnóstico y/o tratamiento oncológico y las postinfecciosas, las neutropenias autoinmunes son las más frecuentes en Pediatría. Las neutropenias congénitas son excepcionales asociadas a infecciones graves.
2. La Neutropenia autoinmune primaria aparece a edades tempranas (<2 años) y suele ser de curso benigno, durante los procesos febriles en un alto porcentaje se elevan RAN.
3. La evolución de la Neutropenia autoinmune primaria es hacia la resolución después de entre 2 y 4 años de evolución en la mayoría de los casos y no se asocia a otros fenómenos autoinmunes.
4. La Neutropenia autoinmune secundaria suele comenzar en edades escolares y se asocia con fenómenos autoinmunitarios y otras citopenias inmunes y suele ser persistente.
5. Los niños con neutropenia crónica deben someterse a un programa integral de diagnóstico y seguimiento en centros especializados.

	n	%
<b>A) NEUTROPENIAS CONGENITAS</b>	<b>8</b>	<b>7,54</b>
Neutropenia cíclica	3	2,8
Neutropenia familiar	3	2,8
Asociada a Anemia de Fanconi	2	1,9
<b>B) NEUTROPENIAS ADQUIRIDAS</b>	<b>98</b>	<b>92,45</b>
Postinfecciosa	25	23,6
Inducida por fármacos y agranulocitosis	1	0,9
<b>Inmunes</b>	<b>65</b>	<b>61,3</b>
- Neonatal isoimmune	3	2,8
- Neutropenia autoinmune primaria del lactante.	50	47,2
- Neutropenia autoinmune secundaria.	12	11,3
Neutropenia crónica idiopática	6	5,7
Asociada a anemia aplásica adquirida	1	0,9
<b>TOTAL</b>	<b>106</b>	<b>100</b>

Tabla 1. Resultados de la serie clasificados en formas congénitas y adquiridas.

	PRIMARIAS n=50	SECUNDARIAS n= 12	p
Sexo (% varones)	58	16,7	0,01
Mediana (cuartiles) de edad al diagnóstico	0,99 (0,7-1,36)	11,5 (8,6-13)	<0,001
Neutrófilos absolutos: mediana (cuartiles) al diagnóstico	590 (380-980)	917 (714,5-1261)	0,029
Leucocitos absolutos: mediana (cuartiles) al diagnóstico	4980 (3980-6727,5)	3035 (2580-4437,5)	0,003
Linfocitos absolutos: mediana (cuartiles) al diagnóstico	3980 (2955-5164,2)	1340 (1232,5-1784,2)	<0,001
Recuperación de la neutropenia tras el tiempo de evolución. n, (%)	37 (74%)	1 (8,3%)	<0,001
% de casos con neutropenia grave o muy grave. n, (%)	15 (30%)	1 (8,3%)	0,17

Tabla 2. Características clínicas y hallazgos analíticos en Neutropenias autoinmunes primarias y secundarias.

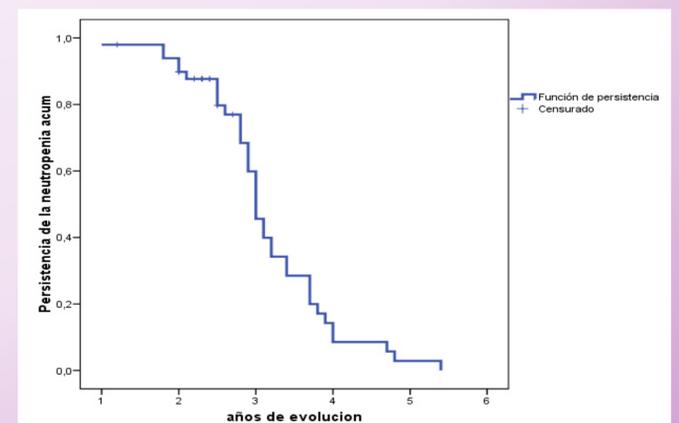


Figura 1. Representación del tiempo de recuperación de la neutropenia en las Neutropenias Autoinmunes Primarias.