

NEUTROPENIA AUTOINMUNE EN LA INFANCIA. UNA SERIE DE CASOS

AUTOR: IRENE CALZADA VILLAFAÑE

TUTOR: HERMENEGILDO GONZÁLEZ GARCÍA

COTUTOR: LAURA ESCOBAR FERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE GRADO
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE VALLADOLID.
CURSO 2024-2025



ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN, ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL.....	3
3. OBJETIVOS.....	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
5. RESULTADOS.....	8
6. DISCUSIÓN.....	13
7. CONCLUSIONES	16
8. BIBLIOGRAFÍA	17
9. ANEXOS.....	19

1. RESUMEN

Introducción: La neutropenia es la disminución de las cifras de neutrófilos <1000/mcl en lactantes menores de un año y <1500/mcl en los mayores de un año. La neutropenia autoinmune se produce por autoanticuerpos contra los propios neutrófilos y se presenta en dos formas: primaria y secundaria.

Objetivos: El objetivo principal de este proyecto es describir los casos de neutropenia autoinmune del servicio de Oncohematología infantil del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, determinar las formas primaria y secundaria y analizar las diferencias entre ellas. Como objetivos secundarios se realizará una descripción de los pacientes con fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio observacional retrospectivo descriptivo y analítico basado en una serie de casos de pacientes diagnosticados de neutropenia autoinmune en el servicio de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los años 2000 y 2025.

Resultados: En nuestra serie de 132 pacientes, 87 pertenecen a la forma primaria y 44 a la secundaria. Se perdió el seguimiento de un caso. La forma primaria se produce por inmadurez del sistema inmune en lactantes sin patología de base y afecta más a varones. En la forma secundaria predomina el sexo femenino y la patología autoinmune subyacente o riesgo de desarrollarla. La mediana de edad al diagnóstico es menor en la forma primaria que secundaria: 0.67 años (0.28-1.81) versus 10.19 (8.34-12.45), p <0.001. La forma primaria presenta menor cifra de neutrófilos, con una mediana de 650/mcl (490-900) versus 1.110/mcl (875-1.267) en la secundaria, p<0.001. La forma primaria normaliza la cifra de neutrófilos y negativiza los anticuerpos con más frecuencia que la secundaria. La mediana de tiempo para detectar alguna alteración asociada a la forma secundaria fue de 7.3 años en nuestra muestra (3.3-9.5). El fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo se asocia a la Neutropenia Étnica Benigna. En nuestra muestra un alto porcentaje de pacientes Duffy doble negativo presenta neutropenia autoinmune, sobre todo en población africana. Esto requiere de nuevas investigaciones.

Conclusiones: Conocer la neutropenia autoinmune y las distintas formas clínicas de presentación en la infancia ayuda a orientar las pruebas diagnósticas, realizar un diagnóstico precoz y establecer el seguimiento adecuado. Se necesitan más estudios para aclarar la relación entre el fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo y la neutropenia autoinmune.

Palabras clave: Neutropenia autoinmune, antígenos Duffy, fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo, anticuerpos antineutrófilo.

2. INTRODUCCIÓN, ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

La neutropenia en pediatría se define como una disminución en el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) en sangre por debajo de 1000/mcl en lactantes menores de un año y por debajo 1500/mcl en el caso de niños mayores de un año. Desde el punto de vista clínico, hay varios parámetros por los que se puede clasificar la neutropenia^{1,2}.

- Segundo la intensidad
 - Leve: RAN entre 1000-1500/mcl
 - Moderada: RAN entre 500-1000/mcl
 - Grave: RAN entre 200-500/mcl
 - Muy grave: RAN<200/mcl
- Segundo su duración
 - Aguda o transitoria: dura menos de 3-6 meses
 - Crónica: dura más de 6 meses (incluye formas cíclicas, intermitentes y continuas)
- Segundo su etiología
 - Congénitas: se producen por un defecto en la producción o maduración a nivel de la médula ósea y cursan con infecciones graves. También dentro de este grupo se incluyen las neutropenias raciales y familiares benignas, o lo que es lo mismo, las neutropenias étnicas, que no implican defectos en la respuesta inmunitaria a pesar de cifras basales de neutrófilos más bajas.
 - Adquiridas: se producen por causas externas como infecciones, fármacos, déficits nutricionales, enfermedades hematológicas malignas o mecanismo inmune, entre otras.

Entre las neutropenias de causa inmune podemos encontrar diferentes tipos¹:

- Aloinmune: por producción materna de anticuerpos frente a un antígeno de los neutrófilos fetales heredado del padre e inexistente en los neutrófilos de la madre³. Son transitorias y el curso suele ser benigno, si bien puede haber complicaciones en el periodo neonatal tales como infecciones graves.
- Isoinmune: se produce por trasfusión pasiva placentaria de anticuerpos maternos en madres con antecedentes de neutropenia autoinmune. Al igual que las aloinmunes suelen ser transitorias y de curso benigno.
- Autoinmune: se generan por producción de autoanticuerpos contra los neutrófilos, y será la que se trate en este trabajo.

La neutropenia autoinmune, por tanto, se encuadra dentro de las neutropenias adquiridas por causa inmune.

Su origen reside en la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de membrana específicos de los neutrófilos, o también llamados HNA (Human Neutrophil Antigens). En total son 11 antígenos^{4,5} procedentes de cinco proteínas polimórficas de la membrana granulocítica. Los antígenos HNA-1a y el HNA-1b son los principales antígenos asociados a la neutropenia autoinmune en la infancia. Dentro de la neutropenia autoinmune podemos encontrar dos tipos de formas clínicas, descritas en la tabla 1.

Tabla 1. Formas de la Neutropenia Autoinmune en la infancia

	Forma Primaria	Forma Secundaria
Edad al diagnóstico	<2 años (niños más pequeños)	>6 años (niños mayores)
Duración de la neutropenia	Transitoria (resolución en 1-6 años tras diagnóstico)	Persistente; suele perdurar hasta la edad adulta
Enfermedad de base	No	Sí, normalmente autoinmune (LES, síndrome Evans, etc)
Presencia autoanticuerpos ANA, anti-TPO, etc	Rara	Frecuente
Evolución	Buen pronóstico, resolución completa	Variable, suelen tener más riesgo de complicación

La forma primaria de la neutropenia se debe a una inmadurez del sistema inmune¹ en la selección negativa de los linfocitos que ocurre en la médula ósea. Se cree que, debido a esa inmadurez, pasan a la circulación sanguínea linfocitos capaces de reaccionar a autoantígenos, entre los que se incluyen los antígenos HNA. Es debido a esa inmadurez que la forma primaria suele resolverse en poco tiempo, el necesario para desarrollar una correcta función inmune. Por el contrario, las formas secundarias son una manifestación de una desregulación inmune e indican un riesgo de desarrollar otra patología autoinmune en el momento del diagnóstico o durante la evolución.

Dentro de las patologías que pueden asociarse a la forma secundaria se encuentran entidades como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), el Síndrome de Evans, la tiroiditis autoinmune, la enfermedad celiaca, la diabetes tipo 1 o incluso la hepatitis autoinmune; entre otras⁶.

El fenotipo eritrocitario hace referencia a las características específicas de los eritrocitos de cada individuo, las cuales están determinadas por la presencia o ausencia de ciertos antígenos de superficie⁷. Los fenotipos eritrocitarios son importantes, por ejemplo, en la compatibilidad para transfusiones sanguíneas y en la susceptibilidad a ciertas enfermedades.

El fenotipo eritrocitario Duffy corresponde a las características específicas de los antígenos Duffy en los hematíes⁸.

Dichos antígenos son proteínas que se encuentran en la membrana de los eritrocitos y se componen de dos variantes principales: Fy^a y Fy^b. Los antígenos Duffy son importantes tanto en el contexto de las transfusiones sanguíneas como en la susceptibilidad a enfermedades, especialmente a la malaria, porque son utilizados por el *Plasmodium vivax* para ingresar dentro de los eritrocitos.

Tener el fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo significa que los hematíes de una persona no expresan los antígenos Fy^a ni Fy^b en su superficie. Esto se produce por una mutación homocigota del en el gen DARC (Duffy Antigen Receptor for Chemocines)^{8,9}, localizado en el cromosoma 1. La mutación consiste en el cambio de una timina (T) por una citosina (C) en la posición 30 de la región promotora del gen. Esta mutación impide la expresión de los antígenos Duffy en la membrana, y, por tanto, puede conferir cierta protección frente la malaria producida por el *Plasmodium vivax*. Esto explica, como mecanismo de adaptación natural, la mayor prevalencia de este fenotipo eritrocitario según la distribución geográfica¹. La frecuencia de cada alelo se refleja en la tabla 2, mostrando que en la raza negra hay menos expresión de Fy^a y Fy^b.

Tabla 2. Frecuencia de los alelos Fy^a y Fy^b. Atallah-Yunes et al. (2019)

	Fy ^a	Fy ^b
Raza caucásica	66%	83%
Raza negra	10%	23%
Raza asiática	99%	18,5%

El fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo (Fy^a -, Fy^b -) se asocia a la Neutropenia Étnica Benigna o BEN (Benign Etnic Neutropenia)^{8,9,10}. La neutropenia étnica benigna o racial es un tipo de neutropenia congénita en la que los individuos presenta cifras de neutrófilos <1.500/mcl en ausencia de causas secundarias y que tiene un curso benigno, ya que la capacidad de respuesta a infecciones no se ve alterada. La presencia de otras citopenias, infecciones recurrentes u órgano/adenomegalias debe hacer sospechar otra patología diferente.

Este tipo de neutropenia se asocia a ciertas etnias como la afroamericana o la judía yemenita, y es más prevalente en zonas como África, el Caribe, Oriente Medio y el este de la India.

Se ha descrito que hay una fuerte correlación entre la presencia de BEN y la existencia de un polimorfismo ubicado en gen GATA, dentro del cromosoma 1⁸. Este polimorfismo afecta al gen del receptor del antígeno Duffy para quimiocinas o DARC, también localizado en el cromosoma 1, por lo que ambas entidades podrían estar relacionadas.

Se estima que un 25-50% de los africanos con un fenotipo Duffy doble negativo presentan BEN⁸. Sin embargo, no hay ningún estudio que muestre asociación entre el fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo y la neutropenia autoinmune.

Por último, se ha visto que existen otras variantes genéticas que han sido asociadas a recuentos bajos de leucocitos totales, tanto en afroamericanos como en otras razas. Dentro de las variantes tenemos las de CXCL2 en el cromosoma 4, CDK6 en el cromosoma 7 y CSF3 en el cromosoma 17. CSF3 es conocida porque codifica para la citoquina factor estimulante de colonias o G-CSF, la cual regula la producción, diferenciación, supervivencia y liberación de los neutrófilos de la médula ósea.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este proyecto es describir los casos de neutropenia autoinmune del servicio de Oncohematología infantil del Hospital Clínico Universitario de Valladolid así como describir las diferencias entre los casos de neutropenia autoinmune primaria y secundaria en cuanto a:

1. Edad de presentación y sexo predominante.
2. Evolución de las cifras de neutrófilos y anticuerpos antineutrófilo.
3. Normalización de las cifras de neutrófilos y negativización de anticuerpos antineutrófilo.
4. Asociación con otros fenómenos autoinmunes en la evolución de las neutropenias en edad pediátrica.

Como objetivos secundarios se realizará una descripción de los pacientes con fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo descriptivo y analítico basado en una serie de casos clínicos obtenidos de los pacientes diagnosticados de neutropenia autoinmune en el servicio de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Se incluyeron todos los pacientes pediátricos diagnosticados de neutropenia autoinmune en las consultas de Hematología infantil del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los años 2010 y 2023, con el objeto de que al menos se contara, en cada caso, con dos años de evolución a partir del diagnóstico. La neutropenia autoinmune se definió como la presencia de neutropenia y de anticuerpos antineutrófilos mediante técnicas de inmunofluorescencia por citometría de flujo sobre granulocitos y los test de aglutinación directa e indirecta.

La cifra de neutrófilos se valoró según los estándares por grupo de edad, es decir; neutrófilos <1000/mcl en menores de un año y <1.500/mcl en mayores de un año. Se clasificó la neutropenia como muy grave con tasas de neutrófilos menores de 200/mcl, grave entre 200 y 500/mcl, moderada entre 500 y 1.000/mcl y leve entre 1.000 y 1.500/mcl.

Para considerar el diagnóstico de neutropenia autoinmune los pacientes debían presentar al menos en una determinación la presencia de anticuerpos antineutrófilo positivos. Esta determinación se lleva a cabo en el centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León, mediante técnicas de citometría de flujo con inmunofluorescencia y test de aglutinación tanto directos como indirectos. Los test de aglutinación directos detectan anticuerpos de clase IgM o IgG adheridos a la membrana del neutrófilo, mientras que los indirectos valoran la presencia de anticuerpos antineutrófilo circulantes 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. Se catalogó de neutropenia autoinmune secundaria cuando en la evolución o al diagnóstico las pruebas complementarias sugirieron causas subyacentes.

Se excluyeron otras causas de neutropenia como la neutropenia postinfecciosa, la étnica exclusiva, la neutropenia cíclica y neutropenias congénitas, la neutropenia asociada a diagnóstico de cáncer o tratamiento oncológico (quimioterapia o radioterapia), la crónica idiopática, así como las neutropenias autoinmunes neonatales por isoimunización aloinmune.

Se analizaron las siguientes variables

- Demográficas: se recogió la fecha de nacimiento, el sexo, la procedencia de los pacientes y la provincia de residencia en Castilla y León.
- Epidemiológicas: se incluyó la fecha del diagnóstico de la neutropenia, la edad de los pacientes al diagnóstico, el motivo del hallazgo de la neutropenia, la presencia de antecedentes personales de enfermedades autoinmunes, de antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes y de antecedentes familiares de neutropenia u otras citopenias.
- Analíticas: se analizaron la cifra mínima de neutrófilos durante el seguimiento, la presencia de otras citopenias durante el seguimiento (excluyendo la anemia ferropénica). Se analizó si fue preciso un estudio inmunitario (con subpoblaciones linfocitarias, complemento e inmunoglobulinas totales) o un estudio de autoinmunidad que incluyera anticuerpos antinucleares.

- Evolutivas: evolución de la neutropenia con estímulo febril, resolución o no de la neutropenia y tiempo de persistencia de la misma, negativización o no los anticuerpos y tiempo de persistencia de anticuerpos antineutrófilos positivos y tiempo de seguimiento y la fecha de alta si la hubiese. Hallazgos analíticos evolutivos de desarrollo de alteración autoinmunitaria concomitante al diagnóstico o evolutiva, ANA y alteraciones de inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias evolutivas en paciente que cumplieron criterios de neutropenia autoinmune.
- Análisis del fenotipo eritrocitario Duffy: se pudo realizar en 34 pacientes. Se analizó si los alelos eran Fya- y Fyb-. Con esto pudimos determinar los pacientes Duffy doble negativos.

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las variables cuantitativas se utilizaron mediana y cuartiles. La comparación de porcentajes se realizó mediante el test de la Chi cuadrado. La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. El análisis de supervivencia de la neutropenia y de los anticuerpos antineutrófilos se efectuó mediante el método de Kaplan-Meier y su comparación mediante el test del Log-Rank. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa IBM SPSS Statistics versión 23.0.

Consideraciones éticas:

Este proyecto de investigación fue evaluado por el CEIm de las Áreas de Salud de Valladolid el 12 de marzo de 2025, siendo el dictamen favorable y ratificando que el estudio cumple con los acuerdos tomados por dicho comité (Anexo 1).

5. RESULTADOS

Nuestra muestra se compuso de 132 pacientes, de los cuales la mayoría provenía de España (n=98; 74,2%), seguidos de África (n=15; 11,4%), Latinoamérica (n=11; 8,3%), Asia (n=5; 3,8%) y por último el resto de Europa (n=3; 2,3%).

La distribución por provincias demostró un predominio de la provincia de Valladolid (n=118; 89,4%), seguida Palencia (n=9; 6,8%). Con menor representación estuvo Segovia (n=2; 1,5%), Ávila, Soria y León (n=1; 0,8% cada una). No se registraron pacientes provenientes de Burgos, Zamora o Salamanca.

Se analizó el motivo por el cual se había detectado la neutropenia, siendo el más frecuente el hallazgo a través de otras consultas externas (n=58; 43,9%), seguido por el descubrimiento por el pediatra de atención primaria (n=53; 40,1%) y el diagnóstico durante un ingreso hospitalario (n=21; 15,9%).

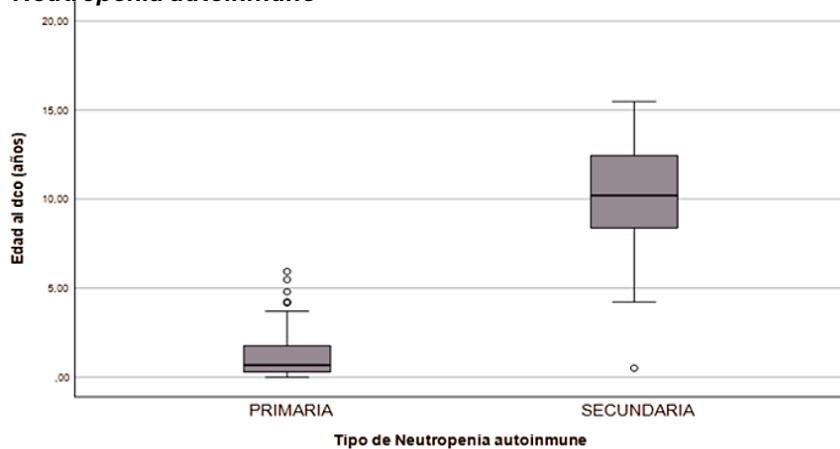
En la muestra global predominó el sexo masculino (n=76; 58%) y la mediana de edad al diagnóstico fue de 1,72 años (cuartiles: 0,44-8,46).

Un paciente perdió el seguimiento, por lo que los resultados corresponden a los 131 pacientes restantes.

Fueron catalogados de formas primarias del lactante 87 casos (66,4%) y de formas secundarias 44 casos (33,6%).

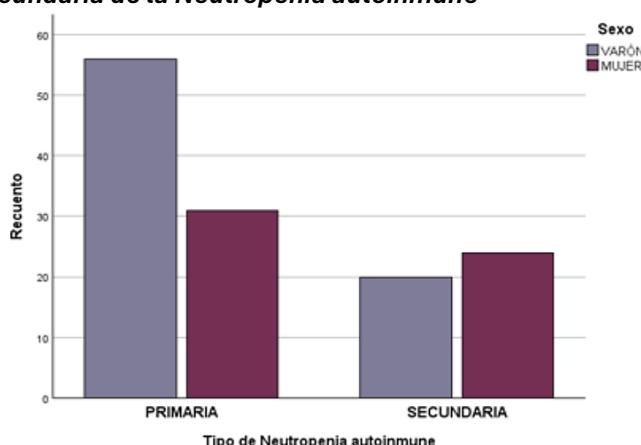
En las neutropenias primarias la mediana de edad al diagnóstico fue significativamente menor ($p < 0,001$) (0,67 años, cuartiles: 0,28-1,81, mínimo 0, máximo 5,95) que en las formas secundarias (10,19 años, cuartiles: 8,34-12,45, mínimo 0,51, máximo 15,48), tal y como se ve en la Figura 1.

Figura 1. Diferencias de edad entre la forma primaria y la secundaria de la Neutropenia autoinmune



En la neutropenia primaria predominó el sexo masculino con 56 casos (64,4%) mientras que en la neutropenia secundaria predominó el sexo femenino con 24 casos (54,5%) $p = 0,03$ (Figura 2).

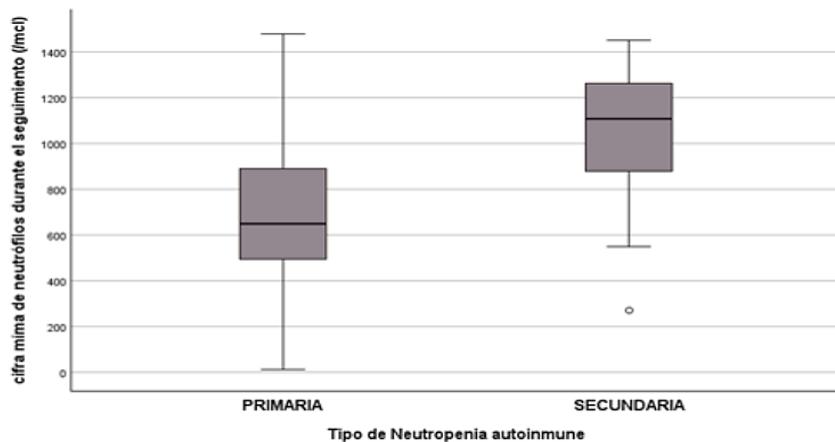
Figura 2. Diferencias por sexo entre la forma primaria y secundaria de la Neutropenia autoinmune



Los antecedentes familiares de autoinmunidad en la familia fueron más frecuentes en los pacientes con formas secundarias y fueron encontradas en 12 (27,3%) de los 44 casos frente a 18 casos (20,7%) de los 87 casos de las formas primarias, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística $p = 0,263$.

La mediana del recuento de neutrófilos al diagnóstico en la serie total fue de 810 (cuartiles: 570-1.110) siendo significativamente menor en las neutropenias primarias, con mediana de 650 (cuartiles: 490-900) que en las neutropenias secundarias con mediana de 1.110 (cuartiles: 875-1267,5) $p < 0,001$ (Figura 3).

Figura 3. Diferencia en las tasas de neutrófilos al diagnóstico entre la forma primaria y la secundaria



En la tabla 3 se muestra la distribución de la gravedad de la neutropenia en las formas primaria y secundaria. En las formas secundarias predominaron las formas leves (63%) y moderadas (34,1%) y solamente 1 caso de formas graves (2,3%).

Sin embargo, en las neutropenias primarias predominaron las formas moderadas (50,6%) pero con porcentajes de formas graves (16,1%) y muy grave (11,5%) más frecuentes que en las formas secundarias, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Tabla 3. Gravedad de la neutropenia en las formas primaria y secundaria

Tipo de Neutropenia autoinmune y Gravedad de la neutropenia

Tipo de Neutropenia autoinmune	PRIMARIA	Recuento	Gravedad de la neutropenia				Total	
			MUY GRAVE	GRAVE	MODERADA	LEVE		
	SECUNDARIA	Recuento	10	14	44	19	87	
		% dentro de Tipo de Neutropenia autoinmune	11,5%	16,1%	50,6%	21,8%	100,0%	
	Total	Recuento	0	1	15	28	44	
		% dentro de Tipo de Neutropenia autoinmune	0,0%	2,3%	34,1%	63,6%	100,0%	
		Recuento	10	15	59	47	131	
		% dentro de Tipo de Neutropenia autoinmune	7,6%	11,5%	45,0%	35,9%	100,0%	

De los 87 casos de neutropenia autoinmune primaria se consiguió realizar analítica con recuento de neutrófilos durante un proceso febril en 62 casos, comprobándose en el 100% de los casos ascenso significativo de neutrófilos, en todos con neutrófilos mayores a 2.000/mcl durante el periodo febril. De los 44 casos de neutropenia autoinmune

secundaria se consiguió realizar analítica con recuento de neutrófilos durante un proceso febril en 16 casos y de igual forma en todos los casos respondieron con tasas superiores a los 2.000/mcl.

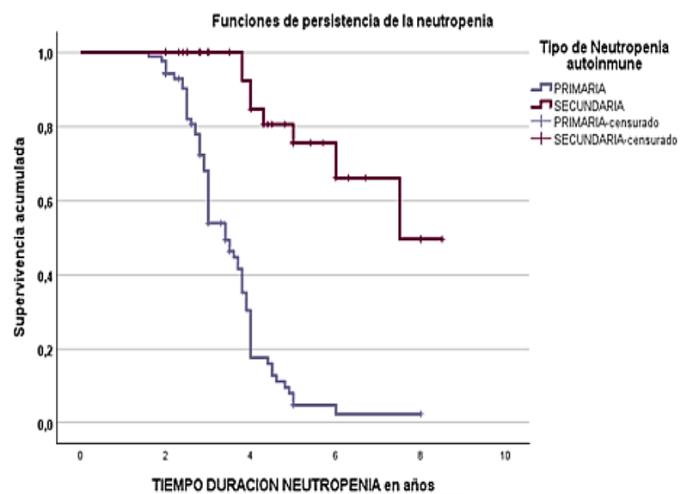
La mediana del tiempo de seguimiento en la serie global fue de 4 años, cuartiles: 2,8-5,3 (mínimo 2, máximo 15). En las neutropenias primarias fue de 3,9 años, cuartiles: 2,8-5 y en las neutropenias secundarias de 4,6 años, cuartiles: 2,8-5,9), $p = 0,062$.

En las neutropenias primarias (n: 87), después del tiempo de seguimiento, 66 casos (75,9%) normalizaron la tasa de neutrófilos, mientras que en la neutropenia secundaria (n: 44) normalizaron la tasa de neutrófilos 8 casos (18,2%), $p < 0,001$.

La mediana de tiempo de persistencia de la neutropenia fue de 3 años en las neutropenias primarias (cuartiles: 2,5-3,9) y en las secundarias de 4 años (cuartiles: 2,8-5,3), $p = 0,036$.

La probabilidad de mantener la neutropenia tras el tiempo de seguimiento en las neutropenias primarias fue: del 100% en el primer año, del 98% en el segundo año, del 70% en el tercero, del 32% en el cuarto, del 8% en quinto y del 2% a partir del sexto año. Sin embargo, en las secundarias fue: del 100% en los tres primeros años, 93% en el cuarto año, 80% en el quinto, 74% en el sexto, 62% en el séptimo y 47% a partir del octavo. La persistencia final en las primarias fue del 2% (IC95%: 1,9-2) y en las secundarias del 47% (IC95%: 46,5-47,1), Log Rank: $p < 0,001$ (Figura 4).

Figura 4. Representación de la probabilidad de mantener la neutropenia en las formas primaria y

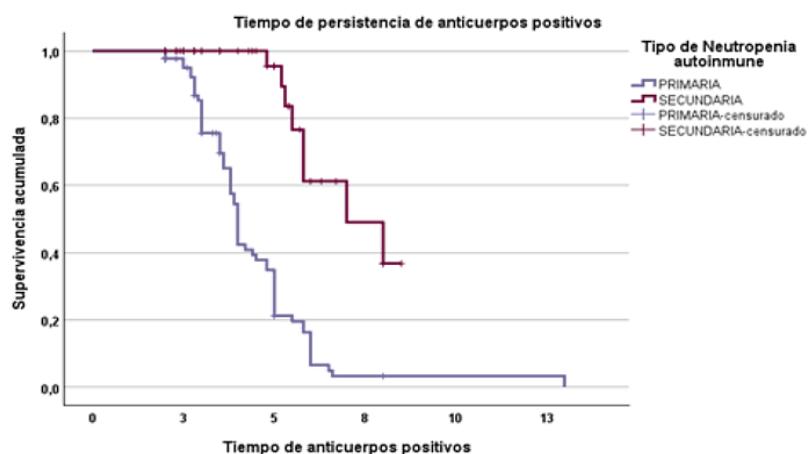


Después del tiempo de seguimiento, en las neutropenias primarias (n:87) en 60 casos persistían los anticuerpos antineutrófilo positivos (69%) y en las neutropenias secundarias (n:44) en 39 (88,6%) los anticuerpos permanecieron positivos, $p = 0,01$.

La mediana de tiempo de mantenimiento de anticuerpos positivos en la neutropenia primaria fue de 3,6 años (cuartiles: 2,8-5) y en las secundarias de 4,6 años (cuartiles: 2,8-5,6), $p = 0,138$.

La probabilidad de mantener los anticuerpos positivos en la neutropenia primaria, tras el tiempo de seguimiento fue de: 100% en los dos primeros años, 86% en el tercero, 55% en el cuarto, 35% en el sexto, 3% a partir del séptimo. En las secundarias fue de: 100% en los primeros 4 años, 96% en el quinto, 67% en el sexto y séptimo, 53% en el octavo y 32% en el noveno. Log Rank entre ambas formas $p<0,001$ (Figura 5).

Figura 5. Representación de la probabilidad de mantenimiento de los anticuerpos entre las formas primaria y secundaria



De los 44 casos de neutropenia secundaria 11 casos (25%) fueron derivados de otras consultas del hospital por asociar neutropenia junto con otro fenómeno autoinmune ya diagnosticado: 5 casos (45,45%) diabetes tipo I, 3 casos (27,27%) enfermedad celiaca, 2 casos (18,18%) hipotiroidismo autoinmune y 1 caso (9,09%) de hepatitis autoinmune. En los otros 33/44 (75%) pacientes con neutropenia autoinmune secundaria se encontró, bien al diagnóstico o durante la evolución, algún fenómeno inmunitario que permitió catalogar el caso como secundario, siendo el más frecuente el hallazgo de ANA positivo en 18 casos (40,9% de las formas secundarias), alteración de las poblaciones linfocitarias o en las inmunoglobulinas en 10 casos (22,7% de las formas secundarias) y en 5 casos (11,36%) por asociar otras citopenias (2 casos de síndrome de Evans con trombopenia y anemia hemolítica y 2 casos con anemia autoinmune y 1 caso con trombocitopenia y anemia hemolítica con inmunodeficiencia variable común de base).

De los 18 pacientes en los que en la evolución los ANA fueron positivos después de una mediana de tiempo de seguimiento de 7,3 años (cuartiles 3,3-9,5) en tres casos (16,66%) y durante la edad pediátrica evolucionaron a: 1 caso de síndrome de Sjögren y dos casos asociaron fenómeno de Raynaud, estando el resto de los casos en seguimiento anual en nuestra consulta o en seguimiento por medicina de adultos.

En este grupo de 44 pacientes solamente un caso fue catalogado inicialmente de forma primaria por debutar a los 6 meses de edad con la neutropenia autoinmune pero posteriormente en la evolución a los 4 años desarrolló hipotiroidismo autoinmune, siendo entonces catalogado de secundaria.

De los 132 pacientes, el análisis del fenotipo eritrocitario Duffy se realizó en 34 pacientes (25,75%).

En la tabla 4 se muestran la procedencia de los pacientes con neutropenia autoinmune en los que se realizó el Antígeno Duffy eritrocitario. En total 11 pacientes (32,4% de los estudiados) presentaron Ag Duffy doble negativo. En ellos, hubo predominio de procedencia africana en 7 casos (63,6% del total con Ag Duffy doble negativo y también el 63,6% del total de pacientes africanos estudiados), siendo la diferencia encontrada en cuanto a procedencia estadísticamente significativa ($p=0,01$). De los 11 casos con Ag Duffy doble negativo 8 (72,7%) fueron en neutropenias primarias y 3 (27,3%) en secundarias.

Tabla 4. Procedencia y distribución del Ag Duffy doble negativo en los pacientes estudiados

Tabla cruzada Procedencia*Ag Duffy doble neagtivo (Fya-, Fyb-)

Procedencia		Ag Duffy doble neagtivo (Fya-, Fyb-)				Total	
		si N	%	no N	%	N	%
España		1	9,1%	14	60,9%	15	44,1%
Resto de Europa		1	9,1%	0	0,0%	1	2,9%
Latinoamérica		2	18,2%	4	17,4%	6	17,6%
Africa		7	63,6%	4	17,4%	11	32,4%
Asia		0	0,0%	1	4,3%	1	2,9%
Total		11	100,0%	23	100,0%	34	100,0%

6. DISCUSIÓN

Nuestro estudio contó con 132 casos de neutropenia autoinmune infantil, un número de casos amplio que nos ha permitido caracterizar los aspectos clínicos, inmunológicos y la evolución de esta entidad en los niños. La mayoría de los resultados sigue las líneas descritas anteriormente por la literatura en cuanto al diagnóstico^{11,12,13}.

Casi el 90% de nuestra muestra corresponde a pacientes con residencia en Valladolid, aunque otras provincias como Palencia y Segovia también derivan a los pacientes pediátricos con patología hematológica a nuestra unidad por carecer en sus hospitales de servicio de Hematología infantil. Sin embargo, hay muy poca representación de otras provincias, que podría justificarse porque se trata de una patología autorresolutiva -en los casos de neutropenia primaria- y que cursa habitualmente sin complicaciones. No obstante, puede haber casos de neutropenias autoinmunes secundarias no diagnosticados, que se podrían beneficiar de diagnóstico y seguimiento.

El hallazgo casual de la neutropenia fue el motivo más frecuente del diagnóstico (por ejemplo: en seguimiento de pacientes prematuros, preoperatorios...), probablemente porque un 66,4% de nuestra muestra corresponde a pacientes con neutropenia autoinmune primaria, sin implicar una condición patológica. Esto pone de manifiesto que la neutropenia autoinmune primaria se detecta como hallazgo casual y no porque se pidan estudios específicamente dirigidos a buscarla^{12,13,14}.

La neutropenia autoinmune primaria supone el 66.4% de nuestra muestra, frente al 33.6% de secundaria, lo que está en consonancia con estudios previos^{14,15,16}

La mediana de edad al diagnóstico fue de 0,67 años en las neutropenias primarias y de 10,19 años en las secundarias, en consonancia con lo descrito previamente, que sitúa la edad de presentación de la neutropenia autoinmune primaria entre los 8 y los 15 meses^{13,14,15} y en la forma secundaria entre los 10 y los 13 años^{6,16,17}. Este patrón cronológico refuerza la hipótesis de que la forma primaria está relacionada con una inmadurez del sistema inmune, que afecta a la época de lactante^{13,14,15}, mientras que la forma secundaria sería una manifestación temprana de otra enfermedad subyacente^{6,16}. La mediana de edad al diagnóstico de la muestra global fue de 1,72 años, justificada por el mayor porcentaje de neutropenias primarias en nuestro estudio.

En cuanto al sexo, en nuestra cohorte se observó un predominio del sexo masculino sobre el femenino en la forma primaria, mientras que en la secundaria sucedió al revés, predominando el sexo femenino, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Este hallazgo coincide con la teoría de que la forma secundaria se comporta como la patología autoinmune en el adulto, mostrando un predominio del sexo femenino sobre el masculino^{6,12}. En la forma primaria también está más descrito el predominio en el sexo masculino¹⁵, como en nuestra muestra.

En cuanto a la gravedad de la neutropenia, las formas primarias; si bien tienen un curso benigno y son transitorias; asocian cifras de neutrófilos más bajas que las secundarias^{14,15,16}, como es nuestro caso, ya que en la forma primaria la mediana de neutrófilos fue de 650/mcl frente a 1.100/mcl en las formas secundarias, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

El análisis de las cifras de neutrófilos en los procesos febriles es un dato muy útil para evaluar la capacidad de hacer frente a las infecciones en los pacientes con neutropenia. Los pacientes con neutropenia autoinmune no tienen habitualmente complicaciones infecciosas^{18,19,20}, lo que se constata también en nuestra muestra: todos los pacientes (con neutropenia primaria y secundaria) a los que se les realizó un hemograma durante un proceso febril presentaron recuentos de neutrófilos normales.

En cuanto a la evolución, la forma primaria suele aparecer temprano y resolverse antes de los 5 años de edad^{12,13,14,15,16}. En nuestra serie, el 75.9 % de los pacientes con formas primarias lograron cifras normales de neutrófilos, por debajo de lo esperado, ya que debería resolverse en todos los casos^{12,13,14,15}, pero esto se explica porque se incluyen pacientes aún menores de 5 años en el momento de cierre del estudio que aún están en periodo de normalización de neutrófilos.

Hay que mencionar que la neutropenia se resuelve antes de que se produzca la negativización de los anticuerpos en las formas primarias^{18,19,20}, como muestran nuestros datos, ya que la mediana de tiempo de persistencia de la neutropenia fue de 3 años y de mantenimiento de anticuerpos positivos fue de 3.6 años. Se recomienda realizar seguimiento de este grupo de pacientes hasta que sucedan las dos cosas: normalización del recuento de neutrófilos y negativización de anticuerpos antineutrófilo. Con esto se evitaría perder pacientes que no negativicen los anticuerpos y que puedan catalogarse en el futuro de formas secundarias.

En las formas secundarias, la neutropenia se resuelve con menos frecuencia y puede perdurar hasta la edad adulta, ya que su evolución depende muchas veces de la patología subyacente¹². En nuestra muestra un 18.62% de pacientes con formas secundarias resuelven la neutropenia y en un 88.6% persisten los anticuerpos antineutrófilo positivos en el tiempo de seguimiento, incluso con neutrófilos normales.

En nuestra serie, 11 casos (25 %) de las formas secundarias ya tenían una patología inmunitaria conocida al diagnóstico de la neutropenia, pero en 33 casos (75%), el diagnóstico de la alteración inmunitaria asociada se realizó durante el seguimiento de la neutropenia. La mediana de tiempo para alguna manifestación asociada fue de 7.3 años.

Esto pone de manifiesto la importancia del diagnóstico y seguimiento de las formas primarias hasta su resolución y secundarias durante toda la vida desde el diagnóstico. Es importante instruir a los padres y pacientes en los signos de alarma por los que consultar y hacer una buena transición a sus médicos de familia y/o resto de especialistas implicados.

En cuanto al análisis del fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo llama la atención, a pesar de que el estudio se realizó solamente en 34 pacientes con neutropenia autoinmune en la infancia, que de ellos 11 (32,4%) asocien este fenotipo, particularmente en los de origen africano⁸, en los que esta asociación se produjo en 7 (63,7%) de los 11 estudiados. Hasta ahora se asociaba el fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo con la neutropenia étnica benigna^{9,10}, sin considerar en estos casos más estudios de inmunidad. Se abre así un nuevo campo de investigación en el poder estudiar si en la neutropenia étnica, al menos en un porcentaje, existe una neutropenia

autoinmune y los mecanismos fisiopatológicos por los que se podría producir esta asociación. Si se confirmase la relación entre tener fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo y mayor riesgo de desarrollar patología autoinmune, se podría hacer un seguimiento más estrecho de estos casos y detectar precozmente alteraciones asociadas.

Las principales limitaciones del estudio son la inclusión de pacientes con periodo corto de seguimiento, para poder establecer la evolución definitiva de su neutropenia y para ciertas variables como el fenotipo Duffy eritrocitario el escaso número de muestras.

7. CONCLUSIONES

1. La neutropenia autoinmune en la infancia se puede subclasificar en dos formas: primaria y secundaria.
2. La forma primaria afecta a pacientes, con predominio de varones, sin enfermedades de base, se diagnostica en la época de lactante, se resuelve precozmente en los primeros años de vida, y suele cursar sin complicaciones, ya que se debe a una inmadurez transitoria del sistema inmune.
3. La forma secundaria afecta a pacientes, con predominio de mujeres, en edad escolar con patología autoinmune subyacente o riesgo de desarrollarla.
4. Las formas primarias tienen recuentos de neutrófilos más bajos que las formas secundarias.
5. Las formas primarias normalizan las cifras de neutrófilos antes de los 5 años de vida. Las formas secundarias pueden mantener cierto grado de neutropenia toda la vida.
6. Las formas primarias negativizan los anticuerpos antineutrófilo, aunque habitualmente sucede tras la normalización de las cifras de neutrófilos. Las formas secundarias pueden mantener persistentemente positivos los anticuerpos antineutrófilo.
7. Es importante hacer seguimiento clínico y analítico, en las formas primarias hasta su resolución, y en especial de las formas secundarias, ya que la neutropenia puede ser el diagnóstico inicial de otras patologías subyacentes.
8. El fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo se asocia a la Neutropenia Étnica Benigna y es más frecuente en la población africana, por un mecanismo de selección natural en que este fenotipo protege contra la malaria por *Plasmodium vivax*. Se ha constatado un alto porcentaje de pacientes Duffy doble negativos asociado a la neutropenia autoinmune, sobre todo en población africana, que requiere de nuevas investigaciones.
9. Orientar las pruebas diagnósticas, para las neutropenias primarias y secundarias en la infancia, desde el inicio evita procedimientos innecesarios y disminuye la ansiedad familiar al poder tener un diagnóstico etiológico precoz.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Newburger, P. E., & Dale, D. C. (2013). Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Seminars in Hematology*, 50(3), 198–206. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.010>
- 2 Frater, J. L. (2020). How I investigate neutropenia. *International Journal of Laboratory Hematology*, 42 Suppl 1(S1), 121–132. <https://doi.org/10.1111/ijlh>.
- 3 Porcelijn, L., & de Haas, M. (2018). Neonatal alloimmune neutropenia. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 45(5), 311–316. <https://doi.org/10.1159/000492949>
- 4 James A. Connelly, Kelly Walkovich, Diagnosis and therapeutic decision-making for the neutropenic patient, *Hematology*, 10.1182/hematology.2021000284, 2021, 1, (492-503), (2021)
- 5 Dale, D. C. (2017). How I manage children with neutropenia. *British Journal of Haematology*, 178(3), 351–363. <https://doi.org/10.1111/bjh.14677>
- 6 Dufour, C., Miano, M., & Fioredda, F. (2016). Old and new faces of neutropenia in children. *Haematologica*, 101(7), 789–791. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.142760>
- 7 Farruggia, P., & Dufour, C. (2015). Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Therapeutic Advances in Hematology*, 6(1), 15–24. <https://doi.org/10.1177/2040620714556642>
- 8 Audrain M., Martin J., Fromont P., Prié N., Thomas C., Muller E. (2011) Autoimmune neutropenia in children: analysis of 116 cases. *Pediatr Allergy Immunol* 22: 494–496.
- 9 Sella R, Flomenblit L, Goldstein I, Kaplinsky C (2010) Detection of anti-neutrophil antibodies in autoimmune neutropenia of infancy: a multicenter study. *Isr Med Assoc J* 12(2):91–96
- 10 Farruggia, P., Puccio, G., Fioredda, F., Lanza, T., Porretti, L., Ramenghi, U., Barone, A., Bonanomi, S., Finocchi, A., Ghilardi, R., Ladogana, S., Marra, N., Martire, B., Notarangelo, L. D., Onofrillo, D., Pillon, M., Russo, G., Lo Valvo, L., Serafinelli, J., ... Dufour, C. (2017). Autoimmune neutropenia of childhood secondary to other autoimmune disorders: Data from the Italian neutropenia registry. *American Journal of Hematology*, 92(9), E546–E549. <https://doi.org/10.1002/ajh.24803>
- 11 Daniels, G. (2005). The molecular genetics of blood group polymorphism. *Transplant Immunology*, 14(3–4), 143–153. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2005.03.003>
- 12 Atallah-Yunes, S. A., Ready, A., & Newburger, P. E. (2019). Benign ethnic neutropenia. *Blood Reviews*, 37(100586), 100586. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.06.003>
- 13 Haddy, T. B., Rana, S. R., & Castro, O. (1999). Benign ethnic neutropenia: what is a normal absolute neutrophil count? *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 133(1), 15–22. <https://doi.org/10.1053/jlc.1999.v133.a94931>
- 14 Reich, D., Nalls, M. A., Kao, W. H. L., Akylbekova, E. L., Tandon, A., Patterson, N., Mullikin, J., Hsueh, W.-C., Cheng, C.-Y., Coresh, J., Boerwinkle, E., Li, M., Waliszewska, A., Neubauer, J., Li, R., Leak, T. S., Ekunwe, L., Files, J. C., Hardy, C. L., ... Wilson, J. G. (2009). Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory

- variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS Genetics*, 5(1), e1000360. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000360>
- 15 Gonzalez Garcia H, Ovalle Alvarez C, Herraiz Cristobal R, Garcimartin Valle P, Andres Alvaro M, Caballero Avarez D. *Neutropenia en la infancia: experiencia de 15 años en un hospital terciario*. Bol pediatr. 2017; 57: p 9-19
- 16 Bux, J., Behrens, G., Jaeger, G., & Welte, K. (1998). Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood*, 91(1), 181–186. https://doi.org/10.1182/blood.v91.1.181.181_181_186
- 17 Jinca, C., Serban, M., Ursu, E., Munteanu, A., & Arghirescu, S. (2021). Primary autoimmune neutropenia of infancy and childhood in a cohort of patients from western Romania. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(3), 280. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9711>
- 18 Celkan, T., & Koç, B. Ş. (2015). Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Turk Pediatri Arsivi*, 50(3), 136–144. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2015.2295>
- 19 Lindqvist, H., Carlsson, G., Moell, J., Winiarski, J., & Sundin, M. (2015). Neutropenia in childhood: a 5-year experience at a tertiary center. *European Journal of Pediatrics*, 174(6), 801–807. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2465-5>
- 20 Taniuchi S, Masuda M, Hasui M, Tsuji S, Takahashi H, Kobayashi Y (2002) Differential diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: comparison with congenital neutropenia. *Acta Paediatr* 91(11):1179–1182

NEUTROPENIA AUTOINMUNE EN LA INFANCIA. UNA SERIE DE CASOS

Autor: Irene Calzada Villegas
Tutor: Hermenegildo González García
Cotutor: Laura Escobar Fernández

Introducción

¿Qué es la neutropenia en la infancia?

La neutropenia en la infancia es la disminución de las cifras de neutrófilos <1000/mcl en lactantes menores de 1 año y <1500/mcl en los mayores de 1 año.

¿Qué es la neutropenia autoinmune?

La neutropenia autoinmune (NAI) se produce por autoanticuerpos contra los propios neutrófilos y se presenta en dos formas: primaria y secundaria, descritas en la tabla 1.

Tabla 1. Formas de la Neutropenia Autoinmune en la infancia

	Forma Primaria	Forma Secundaria
Edad al diagnóstico	<2 años (niños más pequeños)	>6 años (niños mayores)
Duración de la neutropenia	Transitoria (resolución en 1-6 años tras diagnóstico)	Persistente; suele perdurar hasta la edad adulta
Enfermedad de base	No	SI, normalmente autoinmune (LES, síndrome Evans, etc.)
Presencia autoanticuerpos ANA, anti-TPO, etc.	Rara	Frecuente
Evolución	Buen pronóstico, resolución completa	Variable, suelen tener más riesgo de complicación

Fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo

El fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo se ha asociado a un tipo de neutropenia congénita llamada neutropenia étnica benigna (BEN), pero por el momento no se ha analizado su relación con otros tipos de neutropenia como la autoinmune.

Se analizó la frecuencia de los alelos del fenotipo Duffy en las distintas razas y se vio que el Duffy doble negativo es más frecuente en la población africana; tal y como muestra la tabla 2.

Tabla 2. Frecuencia de los alelos Fy^a y Fy^b. Atallah-Yunes et al. (2018)

	Fy ^a	Fy ^b
Raza caucásica	66%	83%
Raza negra	10%	23%
Raza asiática	99%	18,5%

Objetivos

- El objetivo principal de este proyecto es describir los casos de neutropenia autoinmune del servicio de Oncohematología infantil del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- Determinar las formas primaria y secundaria y analizar las diferencias entre ellas.
- Como objetivos secundarios se realizará una descripción de los pacientes con fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo.

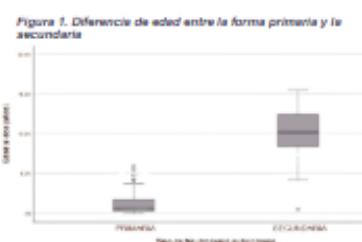
Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo descriptivo y analítico basado en una serie de casos de pacientes diagnosticados de neutropenia autoinmune en el servicio de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los años 2000 y 2025.

Resultados

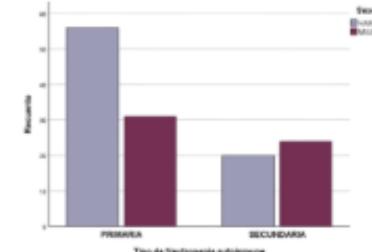
En nuestra serie de 132 pacientes, 87 pertenecen a la forma primaria y 44 a la secundaria. Solo se perdió el seguimiento en un caso.

La mediana de edad al diagnóstico es menor en la forma primaria que en la secundaria: 0,67 años (0,28-1,81) versus 10,19 (8,34-12,45), p<0,001; tal y como se aprecia en la figura 1.



La forma primaria fue predominante, afectando principalmente a varones (Figura 2); mientras que la secundaria se vio más en niñas en edad escolar con patología autoinmune asociada, siendo la diabetes mellitus tipo 1 la más frecuente.

Figura 2. Diferencias por sexo entre la forma primaria y la secundaria



La mediana del recuento de neutrófilos fue significativamente menor en la forma primaria que en la secundaria (Figura 3): 650/mcl (490-900) versus 1110/mcl (875-1267,5), p<0,001. En la Tabla 3 podemos ver que en la forma secundaria predominaron las formas leves y moderadas de neutropenia, mientras que en las primarias las predominantes fueron las moderadas, siendo el hallazgo de formas graves más frecuente que en la secundaria: 16,1% frente a 2,3% (p<0,001)

Figura 3. Diferencia en los niveles de neutrófilos al diagnóstico entre la forma primaria y la secundaria

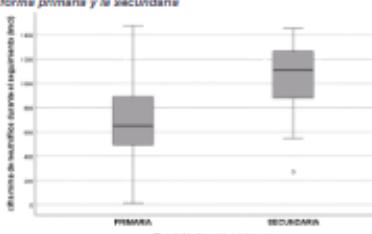


Tabla 3. Gravedad de la neutropenia en las formas primaria y secundaria

Tipo de neutropenia autoinmune	Gravedad de la neutropenia					
	Leve	Moderada	Grave	Extremadamente grave	Total	Porcentaje
PRIMARIA	65	12	12	10	97	100,0%
SECUNDARIA	1	7	10	28	46	100,0%
TOTAL	66	19	22	38	143	100,0%

El 55,3% de pacientes resolvieron la neutropenia, siendo más frecuente en las formas primarias que en las secundarias (Figura 4). En cuanto a los anticuerpos, siguieron siendo positivos en un 69% de las formas primarias frente a un 88,9% de las secundarias (Figura 5).

Figura 4. Representación de la probabilidad de mantener la neutropenia en las formas primaria y secundaria

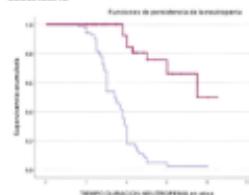
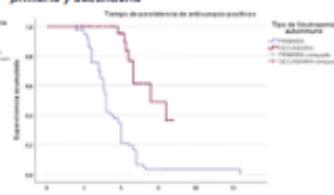


Figura 5. Representación de la probabilidad de mantenimiento de los anticuerpos entre las formas primaria y secundaria



El fenotipo Duffy doble negativo se asocia a la Neutropenia Étnica Benigna. En nuestra muestra se estudió en 34 pacientes, siendo 11 de ellos (32,4%) de origen africano. Esta asociación entre neutropenia autoinmune y fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo, sobre todo en pacientes africanos abre nuevas líneas de investigación futura.

Tabla 4. Procedencia y distribución del Ag Duffy doble negativo en los pacientes estudiados

Tabla cruzada Procedencia/Ag Duffy doble negativo (Fy^a, Fy^b)

Procedencia	Ag Duffy doble negativo (Fy ^a , Fy ^b)					
	N	%	N	%	N	%
España	1	9,1%	14	60,9%	15	44,1%
Resto de Europa	1	9,1%	0	0,0%	1	2,9%
Latinoamérica	2	18,2%	4	17,4%	6	17,6%
Africa	7	63,6%	4	17,4%	11	32,4%
Asia	0	0,0%	1	4,3%	1	2,9%
Total	11	100,0%	23	100,0%	34	100,0%

Conclusiones

Conocer la neutropenia autoinmune y las distintas formas clínicas de presentación en la infancia ayuda a orientar las pruebas diagnósticas, realizar un diagnóstico precoz y establecer el seguimiento adecuado. Se necesitan más estudios para aclarar la relación entre el fenotipo eritrocitario Duffy doble negativo y la neutropenia autoinmune.

Bibliografía

