

NEUTROPENIA

V1. DICIEMBRE 2020

JUSTIFICACIÓN

Motivo frecuente de derivación o interconsulta a Hematología desde Atención Primaria y desde otras especialidades, tratándose en la mayoría de ocasiones de un hallazgo casual descubierto en un estudio solicitado por otro motivo, ya que se trata de una alteración relativamente frecuente que afecta al 1% de la población general, y hasta al 10% de la población pediátrica en algún momento de la infancia o adolescencia.

Cuando nos encontramos ante un paciente con neutropenia, hemos de plantearnos dos cuestiones fundamentales:

1. ¿Tiene el paciente un riesgo de infección aumentado como consecuencia de su neutropenia?
2. ¿Es la neutropenia una manifestación de un trastorno subyacente que afecta secundariamente al recuento de neutrófilos?

GRANULOPOYESIS

Los neutrófilos son células efectoras de la inmunidad innata, implicadas en la fagocitosis e inflamación. Se producen en la médula ósea (MO) durante un período de dos semanas. Se diferencian a partir de los mieloblastos gracias a los factores de crecimiento granulocítico y gránulo-monocítico (G-CSF y GM-CSF). En una primera fase, los mieloblastos maduran a promielocitos y mielocitos; en una segunda fase, se diferencian a metamielocitos, cayados/bandas y segmentados. Estos últimos constituyen la reserva medular, disponibles para ser movilizados y liberados a la circulación sanguínea. Allí permanecen unas 6-8 horas y desde ahí se desplazan a los tejidos donde permanecen hasta dos días más, hasta que mueren por apoptosis.

La MO produce entre $5-10 \times 10^{10}$ neutrófilos al día, de los que solo un 2-3% está circulando en sangre periférica. La mayoría (90%) está en el pool de reserva medular y el resto (7-8%) en tejidos y en las paredes de los vasos sanguíneos. Por tanto, el recuento que se realiza en sangre periférica muestrea el más pequeño de los compartimentos y no refleja con precisión la capacidad del cuerpo de responder a una infección bacteriana.

DEFINICIÓN

Se entiende por neutropenia el *descenso del recuento absoluto de neutrófilos (RAN/ANC) por debajo de las cifras consideradas normales para la edad y etnia del paciente.*

-Edad: La cifra considerada como normal de forma genérica en población adulta es ANC>1500/microL, pero esta cifra varía desde el nacimiento y durante el primer año de vida: el límite inferior de la normalidad es 5000/microL en la 1ª semana de vida, y 1000/microL entre la 2ª semana de vida y el un año de edad. Otro factor a considerar es la prematuridad, ya que hasta un 6% de los neonatos prematuros o pequeños para la edad gestacional presentan ANC<1000, siendo mucho menos frecuente a partir de las 36s EG.

- En algunos grupos étnicos (judíos yemeníes, indígenas americanos, árabes, algunos africanos) hasta un 10% de los niños tienen ANC<1500 sin repercusión clínica y generalmente mantenido hasta la edad adulta, lo que se conoce como *neutropenia étnica (o familiar) benigna.*

Edad	Leucocitos totales (x 10 ⁹ /L)	Neutrófilos (rango) (x 10 ⁹ /L)	Neutrófilos (%)
Nacimiento	18.1 (9-30)	11 (6-26)	61
12 horas	22.8 (13-38)	15.5 (6-28)	68
24 horas	18.0 (9.4-34)	11.5 (5-21)	61
1 semana	12.2 (5-21)	5.5 (1.5-10)	45
2 semanas	11.4 (5-20)	4.5 (1-9.5)	40
1 mes	10.8 (5-19.5)	3.8 (1-9)	35
6 meses	11.9 (6-17.5)	3.8 (1-8.5)	32
1 año	11.4 (6-17.5)	3.5 (1.5-8.5)	31
2 años	10.6 (6-17)	3.5 (1.5-8.5)	33
4 años	9.1 (5.5-15.5)	3.8 (1.5-8.5)	42
6 años	8.5 (5-14.5)	4.3 (1.5-8)	51
8 años	8.3 (4.5-13.5)	4.4 (1.5-8)	53
10 años	8.1 (4.5-13.5)	4.4 (1.8-8)	54
16 años	7.8 (4.5-13)	4.4 (1.8-8)	57
21 años	7.4 (4.5-11)	4.4 (1.8-7.7)	59

Cifra de neutrófilos considerada normal según edad (Fuente: *Guía SEHOP 2012. Neutropenia crónica grave*)

CLASIFICACIÓN

Es posible clasificar las neutropenias en función de la intensidad, la duración o la causa que las origina.

- De acuerdo a la intensidad o al **recuento absoluto de neutrófilos**, la neutropenia generalmente se clasifica en:

- *Leve*: ANC 1000-1500/microL
- *Moderada*: 500-1000/microL
- *Grave*: <500/microL (*muy graves* <200/microL)

** El riesgo de infección comienza a incrementarse por debajo de 1000, aunque depende también de la reserva medular.

- En función del **tiempo de evolución**, se pueden clasificar en:
 - *Transitoria*: <6 meses
 - *Crónica*: >6 meses. Ésta a su vez puede ser *permanente*, *intermitente* con períodos de normalización espontánea, o *cíclica* (descrita en la literatura como episodios de neutropenia que se repiten cada 21 días aproximadamente, aunque lo cierto es que en la clínica apenas se ve y se trata de un concepto en desuso, prefiriendo usarse los dos términos anteriores como parte de un espectro).
- Según la **causa**, las neutropenias pueden ser clasificadas en:
 - *Congénitas*: alteración intrínseca de la proliferación y/o maduración de las células mieloides en la médula ósea.
 - *Adquiridas*: causadas por factores extrínsecos a las células mieloides.

Otra forma de clasificarlas puede ser de acuerdo al **mecanismo fisiopatológico**. Los cuatro posibles mecanismos de aparición de la neutropenia son:

- Disminución de la producción (defecto de células precursoras)
- Granulopoyesis ineficaz (aumento apoptosis)
- Secuestro vascular/tisular
- Aumento de destrucción periférica (disminución vida media)

Una forma de simplificar lo anterior sería clasificarla en función de la **reserva medular**, siendo este un enfoque más práctico por su relación con la predisposición a infecciones y sus posibles implicaciones en el manejo/tratamiento. Es decir, aunque la clasificación basada en congénitas/adquiridas es una herramienta práctica para el diagnóstico diferencial en la clínica, hay superposición de entidades en ambos grupos, lo cual va a favor de utilizar el enfoque basado en si existe una adecuada celularidad mieloides en MO o no.

- **NEUTROPENIAS ADQUIRIDAS**

De entre las múltiples causas de neutropenia adquirida, las más frecuentes son la post-infecciosa, la inducida por fármacos y las de origen inmune.

- ✓ **POST-INFECCIOSA:**

Es la causa más frecuente de neutropenia adquirida. Puede ser secundaria a infecciones por numerosos virus, bacterias o parásitos. Los mecanismos de producción son redistribución, secuestro y agregación y destrucción por anticuerpos circulantes. Las más frecuentes son las causadas por virus, que generalmente son de corta evolución, resolviéndose espontáneamente en semanas, y raramente resultan en sobreinfección bacteriana, si bien es cierto que ciertos virus (VHB, VIH y VEB) pueden provocar neutropenias más severas y prolongadas (en estos casos, el mecanismo generalmente es más complejo y multifactorial, incluyendo además de la infiltración de MO por el agente infeccioso, afectación de la hematopoyesis o toxicidad farmacológica).

VIRUS	BACTERIAS	PARÁSITOS
VRS		
Influenza	Salmonella	
Parvovirus	Shigella	Leishmania
EBV	Brucella	
HHV-6	F. tularensis	Plasmodium
VIH	TBC	
VHA/VHB/VHC		
V.exantemáticos		

- ✓ **INDUCIDA POR FÁRMACOS:**

Es la segunda causa más frecuente de neutropenia, y ocurre como una reacción adversa idiosincrásica. Se excluyen de este grupo los citostáticos, y la definición requiere que se haya administrado el fármaco en las 4 semanas previas al inicio de la neutropenia. Los mecanismos pueden ser tanto la

destrucción de neutrófilos circulantes mediada por anticuerpos fármaco-inducidos, como toxicidad directa sobre los precursores mieloides en MO.

La forma de presentación más frecuente son las aftas orales, con o sin fiebre, generalmente en los 3 primeros meses desde el inicio del tratamiento.

La agranulocitosis, potencialmente mortal en la medida en que puede presentarse de forma abrupta como una sepsis, tiene en cambio baja incidencia en la edad pediátrica (un 10% del total de casos), aumentando el riesgo con la edad, sobre todo a partir de los 50 años.

La neutropenia se resuelve entre 1 y 3 semanas tras suprimir el fármaco responsable, y el uso de G-CSF ha demostrado acortar el tiempo de recuperación y disminuir las tasas de hospitalización y el uso de antibióticos.

La lista de fármacos que producen neutropenia severa o agranulocitosis es muy extensa, siendo los más frecuentes la clozapina o antitiroideos. Sin embargo, en la edad pediátrica, el riesgo es mayor en relación con fármacos de uso más frecuente como pueden ser algunos antibióticos, AINEs o antiH2.

Antibióticos, antifúngicos, antivíricos, antimaláricos	Macrólidos TMP-SFX Penicilina Vancomicina Cefalosporinas Isoniacida Rifampicina Cloxacilina Amfotericina B Flucitosina Oseltamivir Aciclovir Ganciclovir Cloroquina
Antitiroideos	Metimazol Carbimazol Tiouracilo
Anticonvulsivantes, psicotropos	Clozapina Carbamazepina Fenitoína Valproico ADT
Analgésicos y antiinflamatorios	Ibuprofeno Metamizol Indometacina Sulfasalazina Penicilamina Dipirona
Antagonistas H2	Ranitidina Cimetidina
Cardiovasculares	Flecainida Propanolol Digoxina IECAs

Diuréticos	Furosemida Espironolactona Tiacidas Acetazolamida
Otros	Alopurinol Deferiprona

✓ **INMUNES:**

Los anticuerpos antineutrófilo están implicados en la fisiopatología de la neutropenia relacionada con algunas infecciones, fármacos o inmunodeficiencias, pero pueden también provocar neutropenia inmune primaria. La destrucción de los neutrófilos por los anticuerpos está mediada bien por secuestro esplénico o bien por complemento.

Generalmente la reserva medular está conservada, y por tanto el riesgo de infección es bajo en la mayoría de los casos, independientemente del recuento de neutrófilos.

Dentro de esta etiología se distinguen distintas entidades que son superponibles en muchas de sus características y que difieren básicamente en la edad de presentación y el origen de los anticuerpos: neutropenia neonatal isoimmune y neutropenia autoimmune (primaria y secundaria).

**Neutropenia isoimmune (aloimmune) neonatal:* Se trata de una neutropenia moderada/severa debida al paso transplacentario de IgG materna frente a Acs heredados del padre (la patogenia en este caso es idéntica a la hemólisis isoimmune), o más raramente por anticuerpos de una neutropenia autoimmune materna (en cuyo caso, la patogenia es la misma que en la PTI materna). Tiene una incidencia estimada de 2 por cada 1000 RN vivos. La presentación puede variar desde asintomática a sepsis. La celularidad de MO es normal y se pueden detectar Acs antineutrófilo en suero neonatal y materno. Generalmente se produce una recuperación completa sin eventos graves en unas 12-15 semanas (aunque a veces puede prolongarse hasta 6 meses).

**Neutropenia autoimmune primaria:* Aparece entre los 5 y los 15 meses, aunque el rango puede extenderse desde 1 mes hasta la edad adulta, con una mediana de presentación a los 8 meses, y de recuperación espontánea a los 2 años (el 90% se recupera antes de los 5 años). La presentación generalmente es en forma de infecciones leves, aunque la neutropenia suele ser moderada (500-1000/mmc), ya que existe poca correlación entre el grado de neutropenia y la severidad clínica. Hasta un 25% de los pacientes presentan monocitosis o eosinofilia y la MO es normocelular, con una reserva adecuada.

Los acs generalmente son de tipo IgG dirigidos contra diferentes ags de neutrófilos (la mayoría frente a la Fc gamma RIIIb o la molécula de adhesión CD11b/CD18).

**Neutropenia autoimmune secundaria:* Más frecuente en adultos entre 40 y 60 años, se asocia a enfermedades del colágeno, vasculitis, ID primarias de células B y T, trombopenia inmune o anemia hemolítica autoimmune, entre otras. El

riesgo de infección es ligeramente mayor y la posibilidad de recuperación espontánea menos frecuente.

- ✓ **POR DÉFICITS NUTRICIONALES:**
 - Aunque raro en la infancia y adolescencia, el déficit de B12 y fólico es una causa bien establecida de neutropenia (generalmente precede al desarrollo de anemia megaloblástica o puede aparecer de forma aislada), ya que los precursores hematopoyéticos tienen una tasa de renovación elevada siendo por tanto muy sensibles a la alteración en la síntesis de DNA que provocan estos déficits. Es una causa a tener en cuenta sobre todo en niños crónicamente enfermos, especialmente en aquellos con síndromes malabsortivos como Sd. Intestino corto. En estos pacientes debe considerarse este diagnóstico diferencial aunque reciban suplementación o NP.
 - El déficit de cobre y secundariamente de ceruloplasmina también es causa tanto de neutropenia aislada como de pancitopenia. Aunque infrecuente, tampoco es rara en niños con síndrome de intestino corto dependientes de NP, malabsorción o sometidos a bypass gástrico.
- ✓ **IDIOPÁTICA BENIGNA/CRÓNICA BENIGNA:** Se utiliza este término para referirse a una neutropenia crónica en la que no se objetiva una causa evidente, aunque se cree que se debe a una producción ineficaz de neutrófilos en MO consecuencia de cierto estado inflamatorio mediado por linfocitos T activados. Es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes y hay cierto predominio en mujeres. Generalmente tiene un curso benigno independientemente del grado de neutropenia, aunque raramente tiende a la recuperación espontánea.
- ✓ **HIPERESPLENISMO:** La esplenomegalia de cualquier etiología puede resultar en neutropenia por secuestro esplénico. El grado de neutropenia se relaciona con el tamaño del bazo, y raramente es suficiente para provocar infecciones graves.
- ✓ **INFILTRACIÓN MO:** La infiltración de MO por distintas entidades (anemia aplásica adquirida, sd. mielodisplásicos, leucemias, linfomas o tumores sólidos) provoca afectación de varias líneas y generalmente provoca neutropenia que se acompaña de grados variables de anemia y/o trombopenia.

- **NEUTROPENIAS CONGÉNITAS:**

Mucho menos frecuentes (6 casos/millón) que las adquiridas, lo que significa que <1/1000 neutropenias son congénitas. El término “congénita” puede prestarse a confusión, ya que a priori incluiría todas aquellas neutropenias presentes en el periodo neonatal o perinatal (y por tanto también las inmunes transitorias y otras adquiridas). Por tanto, se utiliza este concepto para referirse a aquella neutropenia de comienzo a edad temprana y debida a un fallo primario en la médula ósea que provoca un bloqueo madurativo en la diferenciación mielóide (de forma

aislada o con afectación extrahematológica multisistémica: ósea, cutánea, cardíaca, pancreática o SNC).

Engloba por tanto a un grupo heterogéneo de síndromes con afectación de distintos genes y expresión fenotípica variable, aunque en general se caracterizan por presentar episodios infecciosos más graves (tanto más cuanto menor es el RAN) y recurrentes, caracterizados por fiebre, aftas orales, sinusitis, celulitis e infecciones pulmonares o perianales. Se han descrito en los últimos 10 años más de 24 genes asociados a neutropenia congénita, lo cual hace el screening difícil, haciendo necesario el estudio mediante NGS o paneles genéticos dirigidos.

La principal complicación de la neutropenia congénita es el riesgo de desarrollar un síndrome mielodisplásico y la posterior transformación maligna (LMA).

Gene	Normal function of the gene
ELANE	Protease activity antagonism with α 1 antitrypsin
Gfi1	Transcriptional repressor restricts hematopoietic stem cell proliferation and protects hematopoietic stem cells against stress-induced apoptosis and represses expression of ELANE
G-CSF	Membrane receptor for G-CSF and mediator of intracellular signaling
HAX1	Regulates the inner mitochondrial membrane potential and serves an anti-apoptotic function
SBDS	Regulates RNA expression
DKC1	Maintains telomeres and regulates RNA expression
TERC	Maintains telomeres
TERT	Maintains telomeres
TIFN2	Maintains telomeres
NOP10	Maintains telomeres
NHP2	Ribosomal biogenesis
TCAB1	Binds TERC and is required for the trafficking of the telomerase complex to the Cajal bodies, which are essential for telomerase function
AK2	Important in mitochondrial energy metabolism
TAZ1	(Tafassin) functions in phospholipid membrane metabolism
G6PT1	Part of the glucose-6-phosphatase complex: translocase mediating transfer of glucose-6-phosphate into the ER
G6PC3	Ubiquitously expressed in all tissues; activity of the enzyme leads to phosphorylation and subsequent degradation of the anti-apoptotic molecule Mcl1
Mitochondrial DNA deletion	Prevents cellular apoptosis
LYST/CHS	Regulates lysosome biogenesis
COH1	Sorts and transports proteins in the ER
RAB27A	Encodes a small GTPase protein that transports cytotoxic T-cell granules to the site of the contact with a target cell and is involved in the function of other intracellular secretory pathways
AP3B1	Involved in vesicle formation and in cargo selection in the vesicular trafficking system of the cell
MAPBPIP	Involved in lysosome packaging
RMRP	Involved in mitochondrial DNA replication and ribosome biogenesis
CD40LG	Involved in B-cell activation
SMARCAL1	Involved in chromatin remodeling
CXCR4	Ligand for stromal-derived factor 1, which is involved in neutrophil mobilization from the BM into the peripheral blood
WAS	Regulates actin polymerization activity

Genes implicados en neutropenia congénita (Fuente: Boxer LA. *How to approach neutropenia*. Hematology, 2012)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La única consecuencia clínicamente significativa de la neutropenia son las infecciones de repetición. Hay que tener en cuenta que en estos pacientes los signos clásicos de infección/inflamación pueden ser menos evidentes o incluso estar ausentes, especialmente en aquellos con hipoplasia medular.

Como se ha mencionado anteriormente, la predisposición al desarrollo de infecciones está relacionada con el grado de neutropenia y la causa de la misma (y si existe o no, por tanto, una reserva medular adecuada):

- Riesgo bajo o ausente: neutropenia étnica, neutropenia crónica benigna, post-infecciosa o secundaria a hiperesplenismo.
- Riesgo moderado: neutropenia inmunomediada, neonatal transitoria, post-infecciosa (si la reserva medular está disminuida), inducida por fármacos o nutricional.
- Riesgo elevado: neutropenias congénitas, infiltración MO, aplasia medular o pancitopenia postquimioterapia.

Además de la reserva medular, otros factores influyen en la tendencia a la aparición de infecciones. Así, algunos pacientes con neutropenia crónica tienen aumentado el recuento de monocitos, que asumen la función fagocítica, contribuyendo probablemente a la menor correlación entre ANC y riesgo infeccioso.

Las localizaciones típicas de infección con la cavidad oral, piel y mucosas o la zona perirrectal, y en los casos de neutropenia severa o persistente, infecciones sistémicas (infecciones respiratorias y digestivas o bacteriemia).

Los patógenos más frecuentemente involucrados son los de la flora bacteriana endógena (*S. aureus* y otras bacterias de la piel, bacterias gran-negativas del tracto gastrointestinal o urinario, o ciertos hongos como *Candida* spp).

Por otra parte, si la neutropenia se produce en el contexto de un síndrome de neutropenia congénita, algunos de ellos pueden acompañarse de afectación extrahematológica con disfunción de distintos órganos lo que condiciona la calidad de vida de estos pacientes incluso más que la propia neutropenia. Puede haber afectación a nivel de prácticamente cualquier órgano: insuficiencia pancreática exocrina en el Sd. Schwachman-Diamond, diarrea crónica en la Glucogenosis tipo I, cataratas congénitas en Charcot-Marie-Tooth, afectación cardíaca en Schwachman-Diamond o enfermedad de Barth, afectación cutánea en la Diskeratosi

congénita, Sd Chediak-Higashi o Sd Griscelli, afectación neurológica en forma de retraso mental en el Sd Kostmann o epilepsia en el Sd Schwachman-Diamond, criptorquidia en el Sd Cohen, dismorfias, o riesgo de infecciones no bacterianas (HPV, micobacterias) en Sd. GATA2 o WHIM.

DIAGNÓSTICO

El primer paso en la aproximación diagnóstica a un paciente con neutropenia es la confirmación.

Para ello, en un primer paso será necesario:

- Repetir hemograma
- Extensión de sangre periférica y recuento manual
- Descartar pseudoneutropenia (retraso procesamiento de la muestra, paraproteinemia o formación de agregados por algunos anticoagulantes)
- Repetir el hemograma en unas 4-8 semanas siempre que no haya ninguna otra alteración clínica ni analítica relevante, ya que la mayoría de los casos serán neutropenias adquiridas y que las causas más frecuentes son transitorias.

Una vez confirmada la neutropenia, el objetivo será dilucidar la causa y si se trata de una neutropenia transitoria vs crónica o adquirida vs congénita.

- En la anamnesis, será importante que queden reflejados los siguientes datos:
 - Antecedentes de infecciones: localización, frecuencia y gravedad
 - Ingesta de fármacos
 - Hábitos nutricionales
 - Presencia de aftas orales recurrentes
 - A. familiares de neutropenia (neutropenia autoinmune, neutropenia benigna familiar)
 - Consanguinidad y muertes prematuras en el primer año de vida (IDPs, metabopatías, fallos medulares congénitos)
- En la exploración física se realizará una valoración antropométrica, se dejará constancia de la etnia por su posible relación con el RAN, se explorará la cavidad oral en busca de aftas o estomatitis, se documentará la presencia de malformaciones o fenotipos característicos (fallos medulares congénitos), organomegalias o adenopatías (que orienten a proceso linfoproliferativo u oncológico, hiperesplenismo, sd. hemofagocítico o enfermedad de depósito) así como posibles hallazgos de la exploración neurológica (retraso mental en Sd Kostmann o hipotonía en Sd. Barth o Sd. Pearson)

- Las pruebas complementarias disponibles como parte del estudio etiológico no se harán de forma generalizada, sino que se adecuarán las peticiones en función de las causas más probables en cada caso según edad y cuadro clínico:

- **Hemogramas seriados** en cada visita: valorar cifra de neutrófilos y posible afectación de otras series. Es frecuente el hallazgo de monocitosis o eosinofilia; las guías recomiendan repetirlo dos veces a la semana durante 6 semanas si se sospecha que pueda tratarse de una neutropenia cíclica, pero esta no es una práctica habitual dada la rareza del síndrome.
- **FSP:** descartar presencia de blastos, linfocitos de aspecto activado que sugieran etiología viral, núcleos hipersegmentados característicos de déficit nutricionales, eritroblastos o dacriocitos sugestivos de ocupación medular, etc.
- **PCR y VSG:** su elevación en ausencia de infección puede orientar a estado inflamatorio subyacente u origen autoinmune
- **Serologías** para descartar etiología infecciosa
- **Anticuerpos antineutrófilo:** se detectan en el 98-100% de las neutropenias autoinmunes cuando se combinan varias técnicas diagnósticas; en caso de usarse un único método, la sensibilidad es menor. Los métodos con mayor rentabilidad diagnóstica son la inmunofluorescencia y la aglutinación. Se requieren dos determinaciones para un resultado concluyente, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico.
- **Inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias** para descartar inmunodeficiencia humoral o celular.
- **Estudio de autoinmunidad:** ANA, anti-DNA, anti-SSA, anti-SSB y FR si se sospecha etiología autoinmune secundaria (sobre todo a partir de la adolescencia). Valorar también test de Coombs y screening de ALPS mediante citometría de flujo
- **B12, fólico (+/-ácido metilmalónico y homocisteína) y cobre** si se sospecha etiología carencial (pacientes malnutridos, dependientes de NP, sd. Intestino corto o malabsorción)
- Determinación de **elastasa en heces** (Sd Schwachman-Diamond, Sd Pearson)
- **Aspirado y biopsia de MO:** no es un estudio de primera línea, salvo que se sospeche proceso oncológico, fallo medular o infección grave, en cuyo caso se realizará a la mayor brevedad posible. Si no se dan las situaciones anteriores, se indicará durante el proceso diagnóstico si el resto del estudio no es concluyente, si hay afectación de varias líneas celulares, o como parte del seguimiento de las neutropenias congénitas por el riesgo de desarrollo de Sd. Mielodisplásico/LMA. Siempre que sea posible se realizará biopsia además de aspirado, y se obtendrá muestra para estudio citogenético
- **Estudio genético** para descartar neutropenias hereditarias o síndromes de fallo medular congénito, indicado en neutropenias en período neonatal con exclusión del resto de etiologías, o en neutropenias crónicas si existen datos clínicos o historia familiar que respalden la sospecha.

Según el estudio de Bejjani et al (Pediatric Blood&Cancer 2017), tras estudiar a 120 pacientes con neutropenia (60 con neutropenia congénita y 60 con neutropenia adquirida) las variables que pueden ser factores predictivos de neutropenia congénita son: la edad de presentación, la historia familiar compatible o

consanguinidad, presencia de comorbilidades, afectación oral, o hallazgos analíticos como monocitosis, anemia o trombopenia. De acuerdo a lo anterior, proponen un Score, de manera que entre -2 y 0 puntos excluye el origen congénito, entre 1 y 5 puntos la probabilidad de neutropenia congénita es de en torno a un 20%, scores de entre 6 y 9 puntos se asocian con un 60% de probabilidad, y con 10 puntos o más la probabilidad es del 100%.

TABLE 2 Diagnostic score for congenital neutropenia

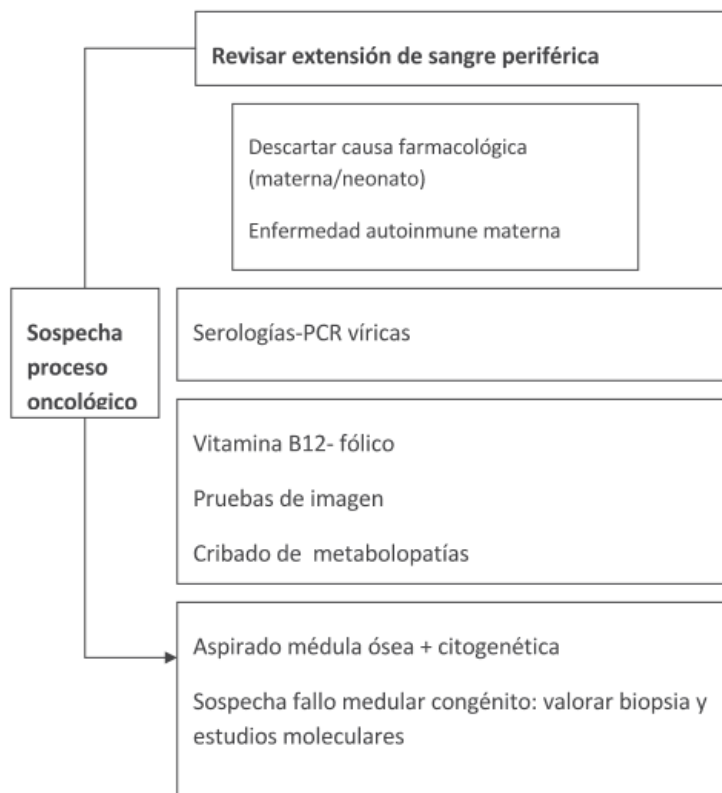
Characteristic	Categories	Score value
Age at diagnosis	Between 3 months and 1 year	-2
Family history/consanguinity	Yes	6
Any associated morbidity	Yes	6
Severe infections ^a	Yes	3
Stomatitis or gingivitis	Yes	3
Monocytes >1.5 × 10 ⁹ /l	Yes	3
Hemoglobin <90 g/l or platelets <150 × 10 ⁹ /l	Yes	3
Score	In a given patient, the score is the sum of the different components	

Fuente: Bejjani et al. Pediatric Blood&Cancer (2017)

Servicio

- Todo lo anterior se resume en los siguientes **algoritmos** diagnósticos en función del grupo etario, basados en las recomendaciones de la Guía SEHOP 2012 de Neutropenia crónica grave:

✓ *Neonatos:*



El AMO se pospondrá salvo sospecha de proceso oncológico o inmunodeficiencia grave (disgenesia reticular) por la dificultad técnica del procedimiento a esta edad.

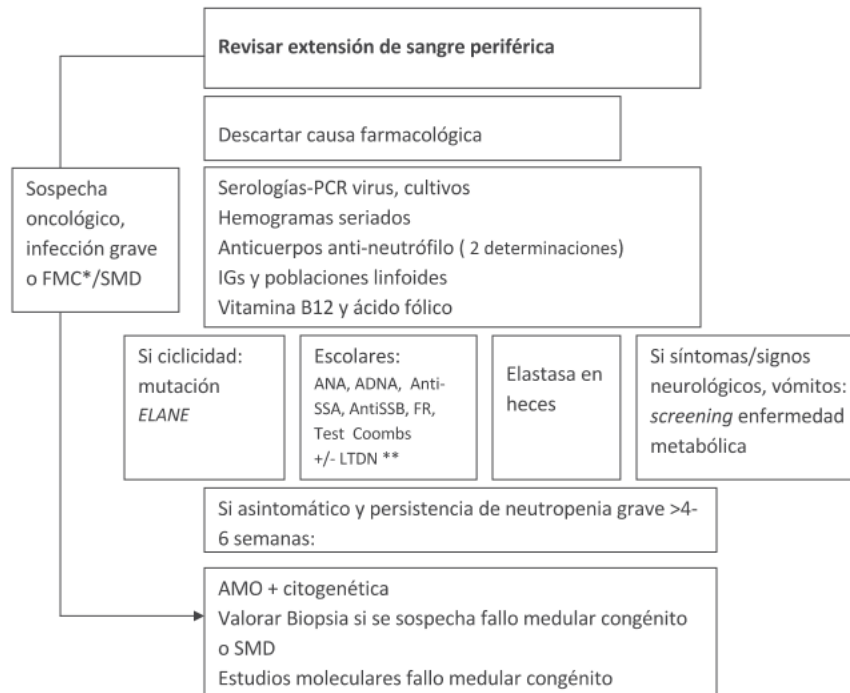
Se solicitarán Acs antineutrófilo al neonato y ambos padres para descartar neutropenia aloimune, y marcadores de autoinmunidad en la madre que puedan orientar a neutropenia autoimune secundaria materna y paso trasplacentario de IgG.

Se valorará la prematuridad o la posible pérdida de bienestar fetal, y se investigarán tanto infecciones víricas como posible sepsis bacteriana.

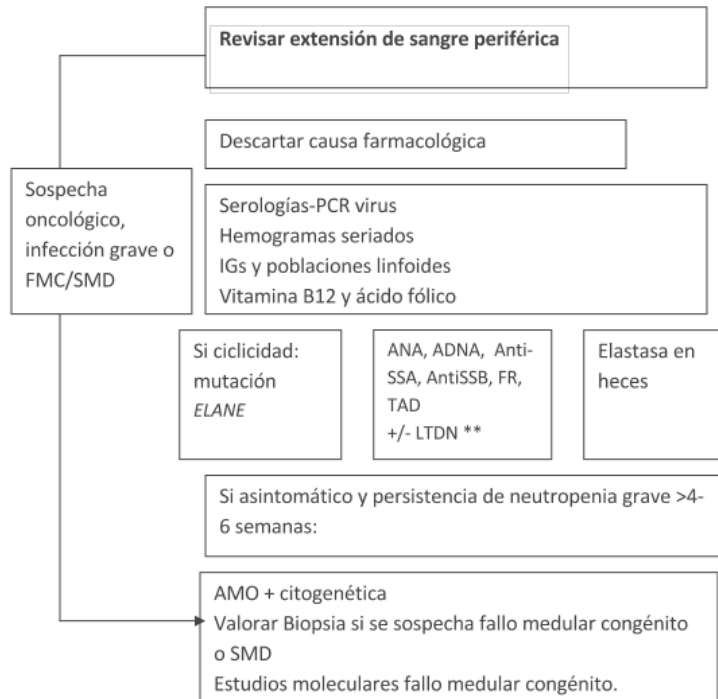
Se determinarán niveles séricos de B12/fólico en el neonato y su madre y en caso de resultados dudosos o límites, se solicitarán metabolitos intermedios (homocisteína y ácido metilmalónico).

Si los resultados no son concluyentes o hay sospecha, se realizará cribado de metabolopatías y/o estudio molecular de fallos medulares congénitos.

✓ *Lactantes/escolares:*



✓ *Adolescentes*



TRATAMIENTO

El objetivo será en primer lugar prevenir las infecciones, tratarlas en caso de que aparezcan, y en última instancia tratar las complicaciones extrahematológicas si existen, o los posibles SMD/procesos malignos secundarios.

Se excluye en este apartado el tratamiento de la NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS (ver protocolo correspondiente)

▪ Recomendaciones generales

- Evitar la vía rectal para la toma de temperatura o la administración de fármacos.
- Evitar inyecciones intramusculares
- Adecuada higiene oral y seguimiento por Odontopediatra
- NO existe contraindicación para la administración de vacunas, salvo BCG.
- Muy recomendable vacunación frente a Neumococo y gripe.
- NO estrictamente necesario restringir contactos sociales, ya que los pacientes no tienen mayor predisposición a infecciones virales epidémicas.

▪ Profilaxis infecciosa

- Cotrimoxazol si antecedente de infecciones de repetición.
- G-CSF: indicado en pacientes con neutropenia congénita grave; no suele ser necesario en pacientes con neutropenia autoinmune salvo que presenten infecciones graves de repetición.

Se iniciará a una dosis de 5 mcg/kg/día por vía subcutánea, titulando la dosis y el intervalo de administración con el objetivo de mantener ANC>1000/microL y disminuir o evitar las infecciones. Contraindicado en estos pacientes el uso de la forma pegilada por el riesgo de sobredosificación por su mayor vida media (15-80 horas).

▪ **Tratamiento de los episodios infecciosos**

El manejo se ajustará en función del riesgo de infección en cada caso según la causa de la neutropenia (reserva medular), la cifra de neutrófilos y el tipo de infección:

- 1000-1500 neutrófilos/microL: riesgo bajo/ no significativo; manejo extrahospitalario
- 500-1000 neutrófilos/microL: riesgo intermedio; valoración por pediatra: ingreso para antibioterapia en caso de celulitis, neumonía o sepsis. En caso de infecciones de vías respiratorias altas o gastrointestinales sin criterios de gravedad, RFA negativos y posibilidad de seguimiento ambulatorio estrecho, se darán de alta valorando posibilidad de amoxicilina-clavulánico v. oral.
- <500 neutrófilos/microL: riesgo elevado; ingreso y antibioterapia iv
- <200 neutrófilos/microL: riesgo muy elevado con pocos o ningún signo de infección; ingreso y antibioterapia iv.

La antibioterapia empírica, en caso de estar indicada, se iniciará de manera lo más precoz posible y deberá tener una cobertura amplia para gran negativos (enterobacterias y Pseudomonas) y gran positivos: piperacilina-tazobactam, carbapenem o cefalosporina de 4ªG, añadiéndose aminoglucósido en caso de sospecha de Pseudomonas multiR.

▪ **TPH**

Es el único tratamiento curativo los pacientes con neutropenia debida a fallo medular congénito, pero se trata de un procedimiento no exento de riesgos, por lo que la indicación ha de valorarse de manera individualizada.

Serían candidatos aquellos pacientes sin respuesta al tratamiento con G-CSF e infecciones de repetición o aquellos que desarrollan SMD o transformación leucémica.

BIBLIOGRAFÍA

- Coates T. Overview of neutropenia in children and adolescents. *UpToDate*.
- Lanzkowski P. (2016). Disorders of white blood cells in Manual of Pediatric Hematology and Oncology (6th ed). Elsevier.
- Madero L, Lassaletta A, Sevilla J. (2015). El sistema fagocítico, alteraciones de la serie granulomacrofágica y de la función de los neutrófilos en Hematología y Oncología Pediátricas (3ª ed). Ergon.
- Aróstegui JI, Beléndez C, Catalá A, Díaz de Heredia C, Galera A, Plaza D. Neutropenia crónica grave. Guía clínica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. 2012.
- Segel, G., & Halterman, J. (2008). Neutropenia in Pediatric Practice. *Pediatrics In Review*, 29(1), 12-24. doi: 10.1542/pir.29-1-12
- Dale, D. (2017). How I manage children with neutropenia. *British Journal Of Haematology*, 178(3), 351-363. doi: 10.1111/bjh.14677
- Boxer, L. (2012). How to approach neutropenia. *Hematology*, 2012(1), 174-182. doi: 10.1182/asheducation.v2012.1.174.3798251
- Dufour, C., Miano, M., & Fioredda, F. (2016). Old and new faces of neutropenia in children. *Haematologica*, 101(7), 789-791. doi: 10.3324/haematol.2016.142760
- Donadieu, J., Beaupain, B., Fenneteau, O., & Bellanné-Chantelot, C. (2017). Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *British Journal Of Haematology*, 179(4), 557-574. doi: 10.1111/bjh.14887
- Bejjani, N., Beaupain, B., Bertrand, Y., Bellanne-Chantelot, C., & Donadieu, J. (2017). How to differentiate congenital from noncongenital chronic neutropenia at the first medical examination? Proposal of score: A pilot study from the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatric Blood & Cancer*, 64(12), e26722. doi: 10.1002/pbc.26722