

Neutropenia crónica idiopática con buena respuesta al Filgrastim: Presentación de un caso.

Good response to felgrastim in chronic idiopathic neutropenia. A case report.

Jacqueline Díaz Luis (1), Joel Anta Pérez (2), Nelva González Cedré (3).

Resumen

La Neutropenia Crónica Idiopática, es una enfermedad rara e infrecuente que se presenta en niños menores de 3 años, causante de infecciones recurrentes, que debe ser diferenciada de otras Neutropenias Crónicas. Recientemente se ha demostrado la posible etiología autoinmunitaria. Presentamos un caso con Neutropenia Crónica Idiopática que presentó una respuesta rápida y marcada a la terapia con citoquinas (Filgrastim), con normalización del Conteo Absoluto de Neutrófilos y reducción de los procesos infecciosos recurrentes.

Palabras Clave: NEUTROPENIA CRÓNICA IDIOPÁTICA, CONTEO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS.

1. Especialista de primer Grado en Inmunología. Profesor Instructor en Inmunología.
2. Especialista de Primer Grado en Hematología.
3. Especialista de Primer Grado en Alergología. Profesora Asistente en Farmacología.

Introducción

La leucopenia es la existencia en sangre periférica de un conteo de Leucocitos inferior a 4500/mm³ (4,5x10⁹/L). Puede ser global o afectar a una de las líneas más abundantes: los granulocitos y los linfocitos. Se considera la existencia de granulocitopenia cuando la cifra de Neutrófilos es inferior a 2000/mm³, si el conteo alcanza valores hasta 1000/mm³ son de evolución crónica y escaso riesgo de infecciones, si es inferior a 500/mm³ (0,5x10⁹/L) es considerada una Neutropenia severa y tiene alto riesgo de infecciones.

Existen múltiples causas de Neutropenia pero en general se dividen en: centrales y periféricas, cada una de estas categorías tiene etiología diversa. No obstante, existe un grupo de neutropenias en las que no es posible determinar la causa y se ha designado como, Neutropenia Crónica Idiopática (NCI) (1).

Recientemente la mayoría de los casos con NCI pueden ahora ser reclasificadas como autoinmunes. Estas respuestas autoinmunitarias se caracterizan por auto reactividad contra los Leucocitos con disminución de la cuenta de Neutrófilos circulantes en ausencia de otras deficiencias hematológicas (2).

La Neutropenia Autoinmune Idiopática (NAI) constituye un desorden raro que se presenta en forma primaria y/o secundaria. La Neutropenia autoinmune Primaria, se presenta con mayor frecuencia en niños menores de 3 años, de raza blanca, con predisposición por el sexo femenino, la cuenta de granulocitos es inferior a 0.5x10⁹/L, y los pacientes manifiestan infecciones leves que afectan la piel o el tracto respiratorio superior, con repercusión mantenida. La remisión espontánea es lo habitual en el 95 % de los casos, en un periodo entre los 7 y 24 meses (3).

Los Anticuerpos antineutrófilos se encuentran entre el 80 y el 100% de los pacientes usualmente de la clase IgG, por lo que se necesita determinar el fenotipo de los antígenos expresados en el Neutrófilo, y así demostrar la presencia de estos anticuerpos en el suero que reconozcan estos fenotipos. Los anticuerpos específicos contra Neutrófilos se han podido determinar por técnicas de inmunofluorescencia, técnicas de aluminación y el empleo de anticuerpos monoclonales, utilizando paneles de Neutrófilos de fenotipo conocido (1, 4).

Los antígenos de neutrófilos involucrados en el reconocimiento son, entre otros: El Cluster de Diferenciación (CD) CD16 y el CD11b/CD18. Los anticuerpos anti-neutrófilos interfieren con la mielopoyesis normal, en ausencia de deficiencias hematológicas. Los mecanismos inmunológicos que median este daño es la cito toxicidad directa con alteración en la adherencia y la opsonización de los

neutrófilos, de manera que la gravedad de la neutropenia depende tanto de la cuenta absoluta de granulocitos como de su integridad funcional (4).

El Factor Estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) es una citoquina que estimula el crecimiento y la diferenciación de las colonias puras de Neutrófilos en medios semisólidos, además estimula las actividades funcionales de los neutrófilos maduros, al incrementar la producción de Anión Superóxido, la fagocitosis, y la cito toxicidad Dependiente de Anticuerpos (5).

La terapia con citoquinas ha permitido estimular la producción de células sanguíneas en pacientes en los cuales uno o más de los elementos formes están anormalmente bajos e incrementar las defensas contra la invasión microbiana (5). En el 2001 el FEC-G se convirtió en la primera línea en el tratamiento de la NAI, esta terapia con cito quinas ha posibilitado la mejoría evidente de los pacientes, se ha descrito transformación a Leucemia Mieloide Aguda en casos de NAI secundaria, aunque recientemente se ha demostrado que esto puede ser propio de la historia natural de la enfermedad más que su tratamiento (6).

El FEC-G se comercializa con el nombre de Filgrastim, en la NAI su mecanismo de acción es complejo: Reduce la apoptosis de los Neutrófilos, aumentando la liberación del CD16, solubilizando este antígeno, los complejos inmunes así formados son eliminados por el sistema fagocito mononuclear (7).

Desarrollo

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente YGS del sexo femenino, blanca, de 19 años de edad, con antecedentes de padecer de infecciones bacterianas recurrentes por Estafilococo Aureus en piel (Piodermatitis, Abscesos, Hidradenitis y Forunculosis) y mucosas (Conjuntivitis y Orzuelos), además de recurrencia de infecciones bacterianas en el Tracto respiratorio superior que le dejó como secuela una Otitis Media Crónica con perforación de la membrana timpánica. Se señala como trascendente en el interrogatorio el haber presentado 14 adenopatías abscedadas en el primer año de vida, que fueron drenadas en el Hospital William Soler.

Recibió diversas terapias con antibióticos de amplio espectro, con mala respuesta e incompleta curación entre los episodios de infección durante toda su vida. Se interconsulta con Inmunología en 1996, cuando tenía 10 años, y se decide realizar estudios Inmunológicos y Hematológicos.

El resultado de la investigación evidenció, retardo en la Función Fagocítica de los Neutrófilos en sangre periférica, con aumento de la inmunoglobulina G y leucopenia con neutropenia severa (menos de 500/mm³). Se diagnosticó una inmunodeficiencia celular por trastornos en la función fagocítica y se inicia terapia con hebertrans y vitaminoterapia. Después del seguimiento durante varios años, persisten los procesos infecciosos recurrentes en piel y mucosas, los exámenes microbiológicos resultaron siempre positivos para el estafilococo aureus. Fue valorada por Hematología, y se decide realizar medulograma, donde se detectó depresión ligera del sistema granulopoyético con predominio de los precursores más inmaduros (Promielocitos y Mielocitos), aumento de los Linfocitos maduros y las células plasmáticas, con un sistema eritropoyético y megacariopoyético integro, el hemograma con diferencial revela leucopenia moderada con neutropenia severa (menos de 0,5x10⁹/L). Con el estudio anterior llegamos al diagnóstico de NCI, de etiología no definida, probablemente autoinmunitaria. No se pudo precisar la etiología de la neutropenia, por no tener disponible los estudios necesarios para confirmarlo. Se decide, en el 2005, iniciar terapia con filgrastim (G-CSF) a razón de 5mg/Kg./dosis, por la vía subcutánea, diario y observamos una respuesta rápida y marcada en el CAN hasta el valor de 20x10⁹/L (fig.1), se disminuye frecuencia de administración a 3 veces por semana, con lo que logramos estabilizar el CAN al valor normal.

No obstante, un año después de iniciado el tratamiento observamos la reducción significativa de los cuadros infecciosos, aunque sin desaparecer totalmente, lo que se atribuye al trastorno cualitativo asociado.

AnAlisis y DiscusiOn de los Resultados

La NCI severa es una enfermedad rara que se presenta en lactantes después de los 3 meses, caracterizada por una cuenta de Neutrófilos menor de 0,5x10⁹/L, teniendo predilección por el sexo femenino, estos niños sufren de infecciones de la piel y el tracto respiratorio. Recientemente se

demonstró su etiología auto inmunitaria, en la mayoría de los casos, manifestándose un bloqueo en la maduración celular en la etapa mielocítica y normocelularidad.

En el caso reportado, sospechamos se trate de una Neutropenia Crónica Auto inmune Severa de posible etiología Auto inmunitaria, teniendo en cuenta, la edad de aparición, las infecciones recurrentes leves en piel y tracto respiratorio superior y los hallazgos morfológicos en la medula Ósea, Descartamos la Neutropenia Congénita Severa (Síndrome de Kostman), ya que aquí se presenta un bloqueo en la maduración en la etapa promielocítica, con alteraciones en la morfología de las células (Vacuolización), y se presentan infecciones severas recurrentes (Neumonías, Meningitis, Septicemias). No obstante para la diferenciación de la NAI primaria y la Neutropenia congénita Severa, es necesario realizar estudios especializados, inmunológicos y citogenéticos no disponibles en nuestro país.

El diagnóstico de la NCI es por descarte, puede aparecer desde la infancia hasta la adultez, la clínica es variable, en general el número de neutrófilos se encuentra por debajo de $0,5 \times 10^9/L$, la causa no está clara y en general la evolución es benigna pues hay reserva medular (8). El Filgrastim, es la terapia de elección en estos casos, se ha definido que esta proteína estimula la producción de glóbulos blancos y estas células son importantes para proteger al cuerpo contra cualquier infección (9). El mantenimiento de la terapia es requerido, la dosis depende de la respuesta del paciente. Se ha descrito remisión espontánea de estos casos, lo que se asocia a la no detección de anticuerpos antineutrófilos (6).

Abstract

Chronic idiopathic neutropenia is a rare and infrequent disease of children under three years of age, causative of recurrent infections, which should be distinguished from other chronic neutropenias. The possible self-immune etiology has recently been demon. One case with chronic idiopathic neutropenia which showed a quick and marked response to therapy with cytosines (filgrastim), having a standardized absolute neutrophils count and reduction of the recurrent infections processes.

Referencias Bibliograficas

1. Ríos González A. Actitudes diagnósticas en la Leucopenia. *Medicine*. 1996; 7(31):1375-1376.
2. Conway LT, Clyde Kline WE. Natural history of primary autoimmune neutropenia in infancy. *Pediatrics*. 1987; 79: 728-733.
3. Bux J, Behrens G, Jueger G. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood*. 1998; 91: 181-186.
4. Hartman KR, Wright DG. Identification of auto antibodies specific for the neutrophil adhesion glycoprotein Cd11b/CD18 in patients with autoimmune neutropenia. *Blood*. 2001; (78):1096-1104.
5. Daniel P, Stites Abba I, Terr T, Parslow G. *Inmunología básica y clínica*. 9na ed. México: El Manual Moderno; 1999.
6. Smith MA, Graham Smith J. The use of granulocyte Colony- Stimulating factor for treatment of autoimmune Neutropenia. *Haematology*. 2001; 8: 165-169.
7. Cuba. Ministerio de Salud Pública. *Formulario Nacional de Medicamentos*. Lhabana: Ciencias Médicas; 2003.
8. Lakshaman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. *J Clin Pathol*. 2001 Jan; 54(1): 7-19.
9. Referencia de Medicamentos. [página en Internet]. c1996-2003. Version1.03 [citado 13 Feb 2004]. Disponible en: <http://www.ochsner.org/research/>

Anexos

Figura1: CAN en un paciente con NCI antes y después del tratamiento con Filgrastim

