

## Neutropenia en la infancia. De la teoría a la práctica clínica, a propósito de dos casos clínicos

### Neutropenia pediatrica. Teoriatik praktikara, bi kasu klinikoren harira

A. Lejarzegi Beraza, P. González Urdiales, J. De Pedro Olabarra, M. García Ariza, R. Adan Pedroso, A. Echebarria Barona, I. Astigarraga Aguirre, R. López Almaraz

Unidad de Hematología y Oncología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia

#### LABURPENA

*Neutropenia pediatrica ohikoa den entitatea da, urtebetetik beherako edoskitzailetan  $1 \times 10^3/\text{mcl}$ -tik beherako neutrofiloen zifra moduan definitzen delarik eta  $1,5 \times 10^3/\text{mcl}$ -tik behera gainontzeko haurretan, Neutropenia, gehienetan, akutua edo iragankorra (3 hilabete baino gutxiagoko iraupena) da, birusengatiko infekzioen ondorioz agertuz batez ere. Era berean, kausa desberdinak existitzen dira haurtzaroan kronikoa den neutropenia izateko (3 hilabetetik gorako iraupena), ohikoena jatorri autoinmune duen eta arina izaten den neutropenia kroniko onbera izanik. Hala ere, neutropenia kroniko eta larria (neutrofiloen zifra  $< 0,5 \times 10^3/\text{mcl}$  denean) duen paziente baten aurrean egonez gero, sortzetiko hezur-muinaren hutsegitearen ondoriozko neutropenia susmatu behar da, azken hauek infekzio bakteriano larriak izateko arrisku handieneko pazienteak izanik.*

*Hori dela eta, ume batean neutropenia detektatuz gero, odol analisia 3 hilabete igarota errepikatzea gomendatzen da, hau iragankorra edo iraukorra den zehazteko. Neutropenia iraukorra izanez gero, pazienteak Hemato-Onkologiako Zerbitzura bideratu behar da. Sukarrik gabeko neutropeniaren tratamenduari dagokionez, G-CSF (granulozito kolonien faktore estimulatzailea)-aren administrazioa neutropenia kroniko eta larrietan baino ez dago onartua, eta ez da antibioterapia profilaktikorik gomendatzen.*

**Hitz gakoak:** Neutropenia; Hartutakoa; Sortzetikoa; Inmunea; Hezur-muina.

#### RESUMEN

La neutropenia, definida como una cifra de neutrófilos inferior a  $1 \times 10^3/\text{mcl}$  en lactantes menores de 1 año de edad y  $1,5 \times 10^3/\text{mcl}$  en el resto de los niños, es relativamente frecuente en pediatría.

La neutropenia aguda o transitoria (duración inferior a 3 meses) secundaria a infecciones virales es la causa más frecuente, seguido de la neutropenia aguda inducida por medicamentos. Asimismo, existen diferentes causas de neutropenia crónica (duración superior a 3 meses) en la infancia, siendo la más frecuente la neutropenia crónica benigna de

origen autoinmune, de carácter generalmente leve. Pero ante pacientes con neutropenia crónica grave (neutrófilos  $< 0,5 \times 10^3/\text{mcl}$ ) que presentan infecciones bacterianas de repetición, se debe sospechar una neutropenia por fallo medular congénito, siendo estos pacientes los de mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas graves.

Por ello, ante todo paciente pediátrico en el que se detecte una neutropenia, se debe repetir la analítica sanguínea pasados 3 meses para determinar si esta es transitoria o persistente. En el caso de que la neutropenia persista más allá de los 3 meses, se debe consultar o derivar el paciente al Servicio de Hemato-Oncología infantil para valorar la ampliación del estudio.

En cuanto al tratamiento de la neutropenia afebril, la administración exógena de G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) solo está indicada ante neutropenias crónicas y graves, y la administración profiláctica de antibioterapia no está indicada.

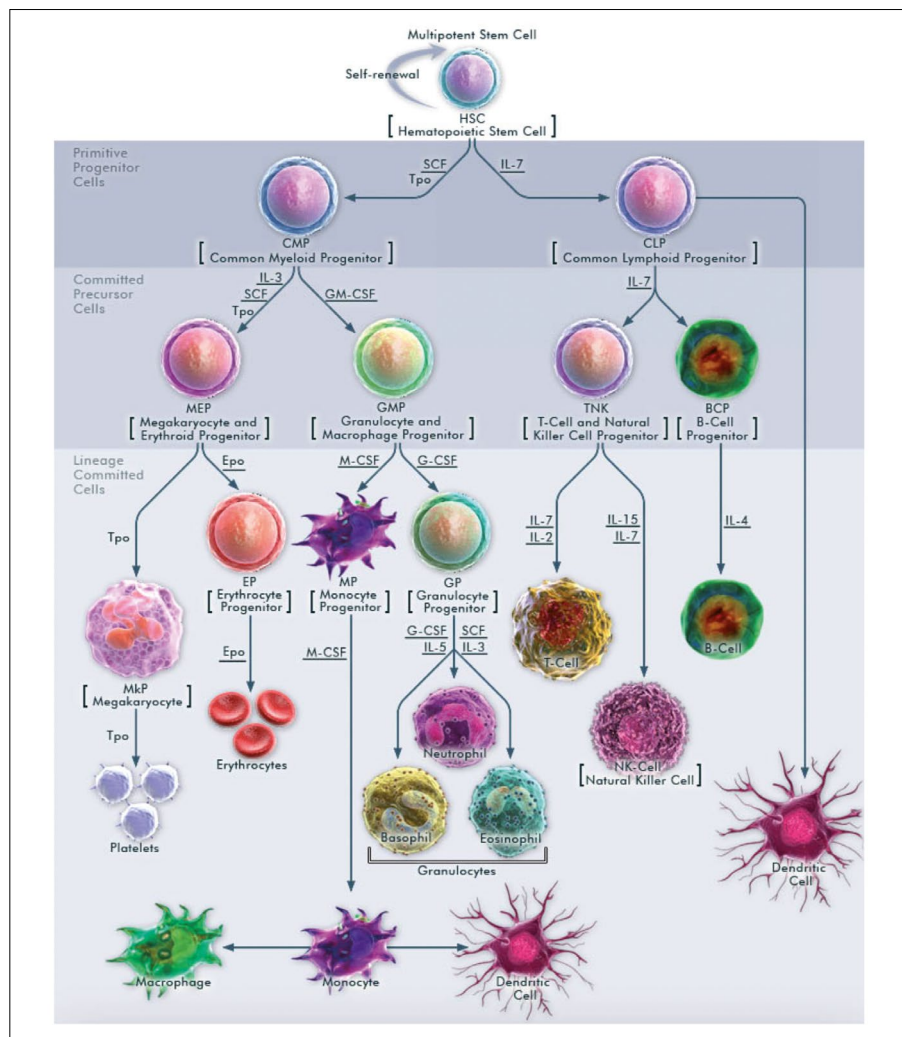
**Palabras clave:** Neutropenia; Adquirido; Congénito; Inmune; Médula ósea.

#### INTRODUCCIÓN

Los neutrófilos son células sanguíneas pertenecientes a la familia de los glóbulos blancos o leucocitos, y una de sus principales funciones es participar en la respuesta inflamatoria frente a infecciones bacterianas<sup>(1)</sup>.

La formación de neutrófilos, como se observa en la figura 1, comienza en la médula ósea a partir de las células madre pluripotenciales. Estas se dividen en células madre linfoides y células madre mieloides, siendo estas últimas las que darán lugar a los precursores de los granulocitos. A partir de estos precursores se desarrollarán los granulocitos maduros (neutrófilos, basófilos y eosinófilos) y se liberarán a la circulación sanguínea. En el desarrollo y madurez de estos granulocitos es fundamental la acción del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)<sup>(1,2)</sup>.

La neutropenia se define como la disminución del número absoluto de neutrófilos circulantes en sangre. La cifra normal de neutrófilos varía ligeramente con la edad (Tabla I), pero en



**Figura 1.** Hematopoyesis normal a partir de la célula madre pluripotencial en médula ósea (De: Hematopoiesis from Multipotent Stem Cell, [www.eBioscience.com](http://www.eBioscience.com)).

general se considera neutropenia un recuento de neutrófilos  $< 1,0 \times 10^3/\text{mcl}$  en lactantes menores de 1 año de edad y  $< 1,5 \times 10^3/\text{mcl}$  en el resto de niños<sup>(1-3)</sup>.

La neutropenia se puede clasificar según el recuento de neutrófilos y la duración de la misma<sup>(1-3)</sup>.

Según el recuento de neutrófilos en sangre se consideran:

- Neutropenia leve: la cifra de neutrófilos se mantiene entre  $1,0-1,5 \times 10^3/\text{mcl}$ .
- Neutropenia moderada: recuento de neutrófilos entre  $0,5-1,0 \times 10^3/\text{mcl}$ .
- Neutropenia grave: cifra de neutrófilos  $< 0,5 \times 10^3/\text{mcl}$ , considerándose muy grave cuando estos se encuentran por debajo de  $0,2 \times 10^3/\text{mcl}$ .

Según la duración de la neutropenia podemos diferenciar dos situaciones:

- Neutropenia aguda o transitoria: cuando la duración de la neutropenia es inferior a 3 meses. Este es el tipo de neutropenia más frecuente en los pacientes pediátricos.
- Neutropenia crónica: cuando la neutropenia persiste más allá de los 3 meses. Esta, a su vez, puede ser persistente o cíclica, cursando esta última con periodos de repetición de neutropenia.

**ETIOLOGÍA**

Según la localización de la causa de la neutropenia, esta puede ser central (cuando la cau-

**TABLA I.** CIFRA NORMAL DE NEUTRÓFILOS EN FUNCIÓN DE LA EDAD DE LOS PACIENTES.

Edad	Neutrófilos (rango) x 10 <sup>3</sup> /mcl
Nacimiento	18,1 (9-30)
24 horas	18,0 (9,4-34)
1 mes	10,8 (5-19,5)
6 meses	11,9 (6-17,5)
1 año	11,4 (6-17,5)
2 años	10,6 (6-17)
4 años	9,1 (5,5-15,5)
6 años	8,5 (5-14,5)
8 años	8,3 (4,5-13,5)
10 años	8,1 (4,5-13,5)
16 años	7,8 (4,5-13)
21 años	7,4 (4,5-11)

sa se encuentra en la médula ósea) o periférica (cuando existe un aumento de destrucción de neutrófilos de la circulación sanguínea). Asimismo, según el momento de aparición de la neutropenia, esta puede ser congénita o adquirida.

En la tabla II se pueden observar las diferentes causas de neutropenia en función de si esta es central o periférica y de si es congénita o adquirida<sup>(1-3)</sup>.

**Neutropenia aguda o transitoria**

**Neutropenia secundaria a infecciones**

Es la causa de neutropenia más frecuente en el paciente pediátrico. Ocurre fundamentalmente de forma secundaria a infecciones virales debido a la linfocitosis que estas asocian.

**Neutropenia inducida por fármacos**

Es la segunda causa más frecuente de neutropenia en la infancia. Existen múltiples fármacos que pueden provocarla (Tabla III), siendo el más frecuentemente utilizado en nuestro medio el metamizol. En la mayoría de los casos ocurre una neutropenia leve y transitoria, pero esta puede aparecer hasta un mes después de la administración del fármaco.

**Neutropenia neonatal**

**Neutropenia del recién nacido prematuro**

La neutropenia secundaria a la prematuridad es la causa más frecuente de neutropenia

**TABLA II. ETIOLOGÍA DE LA NEUTROPENIA EN LA INFANCIA (CLASIFICACIÓN DE LAS CAUSAS EN FUNCIÓN DE SI ES CENTRAL O PERIFÉRICA Y SI ES CONGÉNITA O ADQUIRIDA).**

Neutropenia central (defecto medular)	Neutropenia periférica (destrucción periférica)
Congénitas	Infeciosas
- Síndrome de Kostmann - Neutropenia cíclica - Disgenesia reticular - Síndrome de hipoplasia cartílago-pelo - Neutropenia asociada a otras alteraciones de la inmunidad: agammaglobulinemia ligada a X, síndrome híper-IgM, etc. - Síndrome de Shwachmann-Diamond, síndrome de Chédiak-Higashi - Neutropenia asociada a enfermedades metabólicas: glucogénesis tipo 1b, acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica - Mielocatexis - Insuficiencia medular: aplasia medular (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita), infiltración medular (osteoporosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick)	- Infección viral: VIH, VEB, hepatitis A y B, VRS, Influenza, sarampión, rubeola - Infección bacteriana: tifoidea, paratifoidea, brucella, tuberculosis
Adquiridas	Por fármacos
- Déficits nutricionales: malnutrición, déficit de cobre, déficit de vitamina B12, déficit de ácido fólico, nutrición parenteral - Aplasia medular: idiopática o secundaria a fármacos, irradiación, infecciones, reacciones inmunológicas - Infiltración medular (neoplásica): primaria (leucemia) o secundaria	De origen inmunológico - Neutropenia autoinmune/neutropenia crónica benigna - Neutropenia neonatal aloinmune o isoimmune  Hiperesplenismo/secuestro reticuloendotelial

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VEB: virus de Epstein-Barr; VRS: virus respiratorio sincitial.

**TABLA III. FÁRMACOS QUE PUEDEN PROVOCAR NEUTROPENIA SECUNDARIA (ADAPTADA DE 10).**

ANALGÉSICOS Metamizol Paracetamol Indometacina Pentazodina	ANTICONVULSIVOS Carbamazepina Fenitoína	DERIVADOS DE PIRAZOLONAS Dipirona Aminopirina
ANTIBIÓTICOS Cefalosporinas Cloramfenicol Clindamicina Gentamicina Isoniacida Rifampicina Estreptomycinina Sulfonamidas Tetraciclinas	ANTIDEPRESIVOS Amitriptilina Desipramina Imipramina	ANTITIROIDEOS Carbimazol Metimazol Propiltiuracilo
ANTIMALÁRICOS Cloroquina Pirimetamina Quinina	HIPOLIPEMIANTE Clorpropamida Tolbutamida	FENOTIACINAS Clorpromacina
DIURÉTICOS Acetazolamida Hidroclorotiazida	HIPNÓTICOS Y SEDANTES Benzodiacepinas	OTROS Alopurinol Clozapina

en los recién nacidos. Ocurre porque hasta el tercer trimestre de gestación no hay una producción significativa de polimorfonucleares y porque la preeclampsia materna que en muchos casos está presente en los partos prematuros aumenta el riesgo de la neutropenia. A su vez, se ha demostrado que la neutropenia en estos pacientes es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enterocolitis necrotizante. A pesar de ello, es una entidad transitoria y a partir de la semana de vida la cifra de neutrófilos suele ser superior a  $1,0 \times 10^3/\text{mcl}$ .

#### Neutropenia neonatal aloinmune o isoimmune

Ocurre por el paso transplacentario de anticuerpos maternos contra antígenos de neutrófilos fetales, provocando una destrucción de los neutrófilos de la circulación sanguínea fetal. Tras el nacimiento los anticuerpos maternos van desapareciendo progresivamente de la circulación del neonato, presentando una cifra normal de neutrófilos a partir del 2º mes de vida.

#### Neutropenia crónica en la infancia

##### Neutropenia étnica benigna<sup>(5)</sup>

Es una entidad que ocurre con mayor frecuencia en personas de ascendencia africana, judía yemenita, judía etíope, árabe, caribeña y antillana. Presentan un recuento absoluto persistente de neutrófilos de menos de  $1,5 \times 10^3/\text{mcl}$  (entre  $0,2-0,6 \times 10^3/\text{mcl}$  inferiores a los de raza blanca) y siempre como mucho moderada ( $> 500/\text{mcl}$ ). A pesar de ello es completamente asintomática, con ausencia de otras citopenias, ausencia de esplenomegalia o adenomegalias y sin aumento del riesgo de infecciones bacterianas, por lo que no es necesario ampliar el estudio ni el tratamiento de estos pacientes.

*Caso clínico 1:* Realiza el pediatra de un niño de 3 años una interconsulta no presencial a la Unidad de Hematología/Oncología pediátrica por hallazgo de neutropenia leve en la analítica sanguínea realizada en el contexto de estudio de un paciente originario de Etiopía que acude por primera vez a su Centro de Salud.

Antecedentes personales y familiares:

- Originario de Etiopía. Ha vivido allí hasta la actualidad.

- Sin antecedentes personales ni familiares de interés. No antecedentes de infecciones salvo bronquiolitis leve a los 4 meses de edad.

En la analítica inicial su pediatra objetiva una neutropenia leve (1.200 neutrófilos/mcl) con resto de hemograma normal (Hb 12,5 g/dl, plaquetas 350.000/mcl), por lo que decide repetir la analítica sanguínea pasados 4 meses desde su llegada, obteniendo resultados similares (1.100 neutrófilos/mcl con resto de series sin alteraciones).

Ante paciente originario de Etiopía con neutropenia crónica leve y sin infecciones bacterianas previas intercurrentes, se orienta el caso como neutropenia étnica benigna y de forma consensuada se decide no ampliar estudio ni administrar tratamiento profiláctico.

**Neutropenia periférica adquirida o de origen inmunológico**

*Neutropenia autoinmune.* Se produce una destrucción periférica de neutrófilos debido a la presencia de autoanticuerpos contra antígenos específicos de neutrófilos (HNA-1a, HNA-1b, HNA-1c, etc.). Puede ser una manifestación autoinmune aislada, formar parte de una enfermedad autoinmune sistémica o presentarse en pacientes con base atópica. Generalmente debuta antes de los 2 años de edad y suele estar desencadenada por infecciones (virales o bacterianas). En más del 90% de los casos existe una remisión espontánea de la enfermedad. Además, en no pocas ocasiones durante su evolución y coincidiendo con procesos infecciosos intercurrentes, puede objetivarse una normalización transitoria del recuento de neutrófilos.

La detección de autoanticuerpos es muy dificultosa y en la mayoría de las ocasiones no

va a ser posible su detección, y en estos casos hablamos de *neutropenia crónica benigna*, que es la causa más frecuente de neutropenia crónica en la infancia. Como su nombre indica se trata de una neutropenia de años de evolución (cronicidad variable): pero generalmente leve y con bajo riesgo infeccioso.

**Neutropenia central adquirida**

Como se puede observar en la tabla IV, la neutropenia puede ocurrir por enfermedades hematológicas que infiltran la médula ósea e interrumpen la hematopoyesis normal, por carencia de nutrientes necesarios en la hematopoyesis o por enfermedades endocrino-metabólicas. En los tres casos la neutropenia se puede asociar a alteración del resto de series, presentando bicitopenia o pancitopenia, y en la mayoría de los casos la neutropenia se resuelve tras el correcto tratamiento de la enfermedad de base.

**Neutropenia central congénita<sup>(6)</sup>**

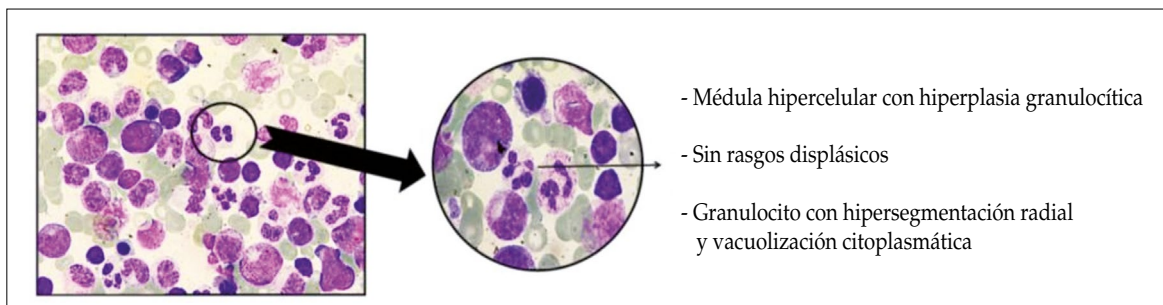
- *Disgenesia reticular.* Existe un déficit de células madre pluripotenciales en la médula ósea por aumento de apoptosis de las mismas, lo que ocasiona una linfopenia y neutropenia graves desde el nacimiento. El único tratamiento curativo para esta enfermedad es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
- *Inmunodeficiencias.* Existen diferentes inmunodeficiencias en las que a la linfopenia se les puede asociar neutropenia, como son la hipogammaglobulinemia, disgammaglobulinemia, ataxia-telangiectasia y la enfermedad de Chediak Higashi.
- *Síndrome de Swachman-Diamond.* Se trata de una enfermedad con herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen

**TABLA IV. CAUSAS DE NEUTROPENIA ADQUIRIDA DE ORIGEN MEDULAR.**

<b>Asociada a enfermedades hematológicas</b> Leucemias agudas, aplasia medular adquirida, síndromes mielodisplásicos, histiocitosis y metástasis medulares
<b>Asociada a carencias nutricionales</b> Déficit de vitamina B12, folato, hierro o cobre
<b>Asociada a enfermedades endocrinas y metabólicas</b> Hiper o hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, panhipopituitarismo, acidemia, hiperglucemia, glucogénesis

*SBDS* localizado en el cromosoma 7. Esto provoca una disminución de la producción y diferenciación de los granulocitos, presentando desde el nacimiento una neutropenia grave persistente. Estos pacientes, además, asocian otras comorbilidades, siendo las más frecuentes la insuficiencia pancreática exocrina con esteatorrea y fallo de medro, y alteraciones osteocondrales con talla baja.

- *Mielocatexis.* En esta entidad existe una imposibilidad para la liberación de los neutrófilos maduros desde médula ósea a la circulación sanguínea, por lo que estos quedan retenidos en la médula ósea y sufren fenómenos apoptóticos (Fig. 2). Estos pacientes también presentan neutropenia grave desde el nacimiento, y por ello infecciones bacterianas de repetición. Si además de las infecciones recurrentes asocian verrugas e hipogammaglobulinemia se denomina síndrome de WHIM.
- *Neutropenia cíclica.* Habitualmente es un trastorno hereditario con herencia autosómica dominante (AD), debido a mutaciones en el gen *ELA-2*, distintas de las que



**Figura 2.** Aspirado de médula ósea de un paciente con mielocatexis<sup>(11)</sup>.

se presentan en la neutropenia congénita grave. Se trata de una neutropenia crónica en la que existe una reducción periódica de la cifra de neutrófilos. En la literatura se describen periodos de neutropenia grave de entre 5 y 10 de días de duración, repitiéndose cada 3-4 semanas. Por lo tanto, son pacientes que van a sufrir infecciones bacterianas de forma recurrente y, además, durante los periodos de neutropenia grave pueden asociar úlceras de la mucosa oral que pueden ser dolorosas.

- *Neutropenia congénita grave o síndrome de Kostmann*. Es una enfermedad genética causada por la mutación del gen *ELA2* con herencia que puede ser AD o recesiva (AR), en la que existe una ausencia de factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF) o de sus receptores, por lo que no puede ocurrir la diferenciación de los granulocitos. Este síndrome también se manifiesta con infecciones bacterianas de repetición desde el nacimiento, debido a la neutropenia grave persistente que presentan los pacientes.

*Caso clínico 2:* Lactante varón de 18 meses que acude derivado por su pediatra por neutropenia grave en analíticas sanguíneas de repetición.

Antecedentes personales y familiares destacados:

- Sospecha de intolerancia a las proteínas de leche de vaca (toma hidrolizado).
- Caída de cordón a los 20 días de vida.
- Vacunación correcta según calendario vacunal. VCN-13v completa.
- No antecedentes de neutropenia, infecciones recurrentes, autoinmunidad ni cáncer en la familia.

Resumen de procesos infecciosos hasta la fecha:

- Conjuntivitis por *Staphylococcus aureus* sensible a los 6 días de vida.
- Tres episodios de celulitis:
  - Panadizo en dedo con cultivo positivo a *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM).
  - Encía, con cultivo positivo a *Streptococcus mitis*.
  - Absceso en pared abdominal.

- Portador de SARM.
- Shock séptico secundario a enterocolitis por *Proteus mirabilis* que requirió intervención por doble perforación colónica. También asoció infección cutánea de zona perianal por el mismo germen.
- Otitis con perforación timpánica bilateral con cultivos positivos a *Klebsiella* spp. multirresistente.

Estudios realizados/manejo: en seguimiento por su pediatra por infecciones bacterianas de repetición desde edades tempranas, habiendo realizado los siguientes estudios:

- En las analíticas iniciales no se detectan neutropenia ni otras alteraciones. Pero llama la atención una neutropenia grave en analíticas de repetición los dos últimos meses (12.700 leucocitos/mcl, 100 neutrófilos/mcl), con resto de series normales, no asociado a procesos intercurrentes.
- El estudio básico de inmunidad humoral y las poblaciones linfocitarias fueron normales y el VIH negativo.

Por este motivo el pediatra deriva al paciente a la Unidad de Hematología/Oncología pediátrica, repitiéndose la analítica sanguínea que confirma la neutropenia grave sin otras alteraciones (Hb 11,7 g/dl, plaquetas 419.000/mcl, leucocitos 11.800/mcl, fórmula revisada por hematólogo: segmentados 100, linfocitos 8.600, monocitos 2.400, eosinófilos 700). Reticulocitos 2,5%.

El paciente presenta una exploración física por aparatos normal.

Se amplía estudio etiológico con serologías (negativas), estudio de autoinmunidad (negativo), aspirado de médula ósea mostrando un descenso de la serie granulocítica junto con un stop madurativo de los mismos, y estudio genético, objetivando una mutación en el gen *ELANE*, todo ello compatible con neutropenia congénita grave o síndrome de Kostmann.

*Evolución:* se inicia tratamiento con G-CSF subcutáneos (5 mcg/kg/día, inicialmente a diario y en su evolución hasta un mínimo de 3 días a la semana) con adecuada respuesta y ascenso de la cifra de neutrófilos, y profilaxis antibiótica (azitromicina oral) debido a las múltiples infecciones previas, sin presentar tras ello nuevos procesos infecciosos.

## CLÍNICA

Los neutrófilos intervienen en la respuesta inflamatoria frente a las infecciones bacterianas; por lo que la neutropenia favorece el desarrollo de estas, principalmente por microorganismos de la flora endógena (piel, orofaringe, etc.) del paciente, siendo las bacterias más frecuentemente implicadas el *Staphylococcus aureus* y los bacilos gram-negativos. Además, al estar disminuida la respuesta inflamatoria frente a estos patógenos, las infecciones tienden a diseminarse con mayor facilidad.

Pero no todos los pacientes con neutropenia van a desarrollar una infección bacteriana ni todos tienen el mismo riesgo de padecerla. El riesgo de contraer una infección bacteriana potencialmente grave depende de los siguientes factores<sup>(8)</sup>:

- El grado de neutropenia: presentando mayor riesgo cuanto más profunda sea la misma; sobre todo  $< 0,2 \times 10^3$ /mcl.
- La duración de la neutropenia: a mayor duración mayor riesgo.
- La enfermedad de base.
- La monocitosis asociada ( $> 0,8 \times 10^3$ /mcl): ya que estos pueden contribuir en la respuesta inflamatoria frente a las bacterias patógenas.

Teniendo en cuenta estos factores, los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una infección bacteriana grave son aquellos con neutropenia congénita; ya que van a presentar neutropenia grave ( $< 0,5 \times 10^3$ /mcl) y persistente.

## ESTUDIO DIAGNÓSTICO

Ante un niño en el que hemos detectado una neutropenia aislada en la analítica sanguínea, debemos realizar el siguiente proceso diagnóstico para poder determinar la posible etiología<sup>(8,9)</sup>:

1. Anamnesis y exploración física (Tabla V): deberemos preguntar acerca de infecciones intercurrentes o recientes, infecciones bacterianas de repetición desde edades tempranas, administración de fármacos hasta 30

días antes del hallazgo de la neutropenia, hábitos nutricionales, antecedentes familiares y presencia de aftas orales cíclicas entre los datos más relevantes.

- Analítica sanguínea: la realización del hemograma y la revisión manual de la fórmula leucocitaria por el hematólogo son fundamentales para el diagnóstico de neutropenia. Se debe repetir el hemograma pasados 3 meses desde su hallazgo inicial para ver si esta persiste (neutropenia crónica) o no (neutropenia transitoria).

En la mayoría de los casos observaremos que, pasados 3 meses, la neutropenia se ha resuelto y no serán necesarios más estudios.

- Neutropenia persistente > 3 meses (= crónica):

En estos casos, se recomienda el siguiente manejo:

- De forma general se recomienda realizar una interconsulta (no presencial) a la Unidad de Hematología pediátrica para poner en conocimiento el caso y decidir de forma conjunta el manejo del paciente.
- En el caso de que la neutropenia persistente sea grave (neutrófilos  $< 0,5 \times 10^3$ /mcl) o exista sospecha de neutropenia congénita (Tabla VI) o de procesos infiltrativos de médula ósea, se debe derivar el paciente previo contacto telefónico a la Unidad de Hematología/Oncología pediátrica de forma urgente +/- preferente.

En la figura 3 se puede observar el estudio diagnóstico que se llevará a cabo en pacientes con neutropenia crónica desde las Unidades especializadas, aunque en ocasiones este puede ser iniciado desde Atención Primaria u otros Servicios de Pediatría para así agilizar el proceso diagnóstico.

El estudio comienza con una analítica sanguínea para descartar las causas más frecuentes de neutropenia crónica, pero si estos estudios no son concluyentes, se trata de una neutropenia grave o se sospecha un proceso infiltrativo de médula ósea o una causa congénita de la neutropenia, se deberá realizar un aspirado de médula ósea y con un estudio

**TABLA V. HISTORIA CLÍNICA (ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA) QUE SE DEBE REALIZAR ANTE UN PACIENTE PEDIÁTRICO CON NEUTROPENIA.**

Anamnesis	Exploración física
Origen	Valoración ponderoestatural
Antecedentes familiares: consanguineidad, muertes prematuras, neutropenia, etc.	Fenotipo y malformaciones
Infecciones previas o intercurrentes:	
frecuencia, gravedad y localización	Lesiones a nivel cutáneo: verrugas, etc.
Ingesta de fármacos	Hipotonía
Hábitos nutricionales	
Presencia de aftas orales cíclicas	

**TABLA VI. SCORE PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUTROPENIA CONGÉNITA<sup>(6)</sup>.**

Características	Categorías	Valor de puntuación
Edad al diagnóstico	Entre 3 meses y 1 año	-2
Antecedentes familiares/consanguinidad	Sí	6
Cualquier morbilidad asociada	Sí	6
Infecciones severas <sup>a</sup>	Sí	3
Estomatitis o gingivitis	Sí	3
Monocitos $> 1,5 \times 10^9$ /L	Sí	3
Hemoglobina $< 90$ g/L o plaquetas $< 150 \times 10^9$ /L	Sí	3
Puntuación	En un paciente dado, la puntuación es la suma de los diferentes componentes	

<sup>a</sup>Celulitis, neumonía, cualquier sepsis, cualquier infección bacteriana profunda.

- Puntuaciones de -2 a 0 se asocian con ningún riesgo de neutropenia congénita.

- Puntuaciones de 1 a 5 se asocian con un riesgo del 21% de neutropenia congénita.

- Puntuaciones de 6 a 9 se relacionan con un riesgo de 62% de neutropenia congénita.

- Puntuaciones de 10 o más se asocian con un alto riesgo de neutropenia congénita.

genético dirigido si se sospecha que la neutropenia es congénita.

#### MANEJO DE LA NEUTROPENIA AFEBRIL<sup>(8,9)</sup>

- Administración subcutánea de G-CSF:** a pesar de no existir consenso en cuanto al mejor momento para su administración, en general se recomienda cuando la neutropenia sea crónica y grave (neutrófilos  $< 0,5 \times 10^3$ /mcl). Inicialmente, se recomiendan dosis bajas ( $< 3$  mcg/kg/día), pudiendo aumentar la dosis de forma progresiva con el objetivo de mantener los neutrófilos alrededor de  $1 \times 10^3$ /mcl, para así dismi-

nuir el riesgo de desarrollar una infección bacteriana grave.

- Antibioterapia profiláctica:** no hay indicación de administrar antibioterapia de forma profiláctica en los pacientes con neutropenia afebril (es decir, sin fiebre ni infección bacteriana intercurrente).

#### CONCLUSIONES

- La neutropenia se define como la disminución del número absoluto de neutrófilos circulantes en sangre, por debajo de  $1 \times 10^3$ /mcl en lactantes menores de 1 año de edad y  $1,5 \times 10^3$ /mcl en el resto de los niños. Este

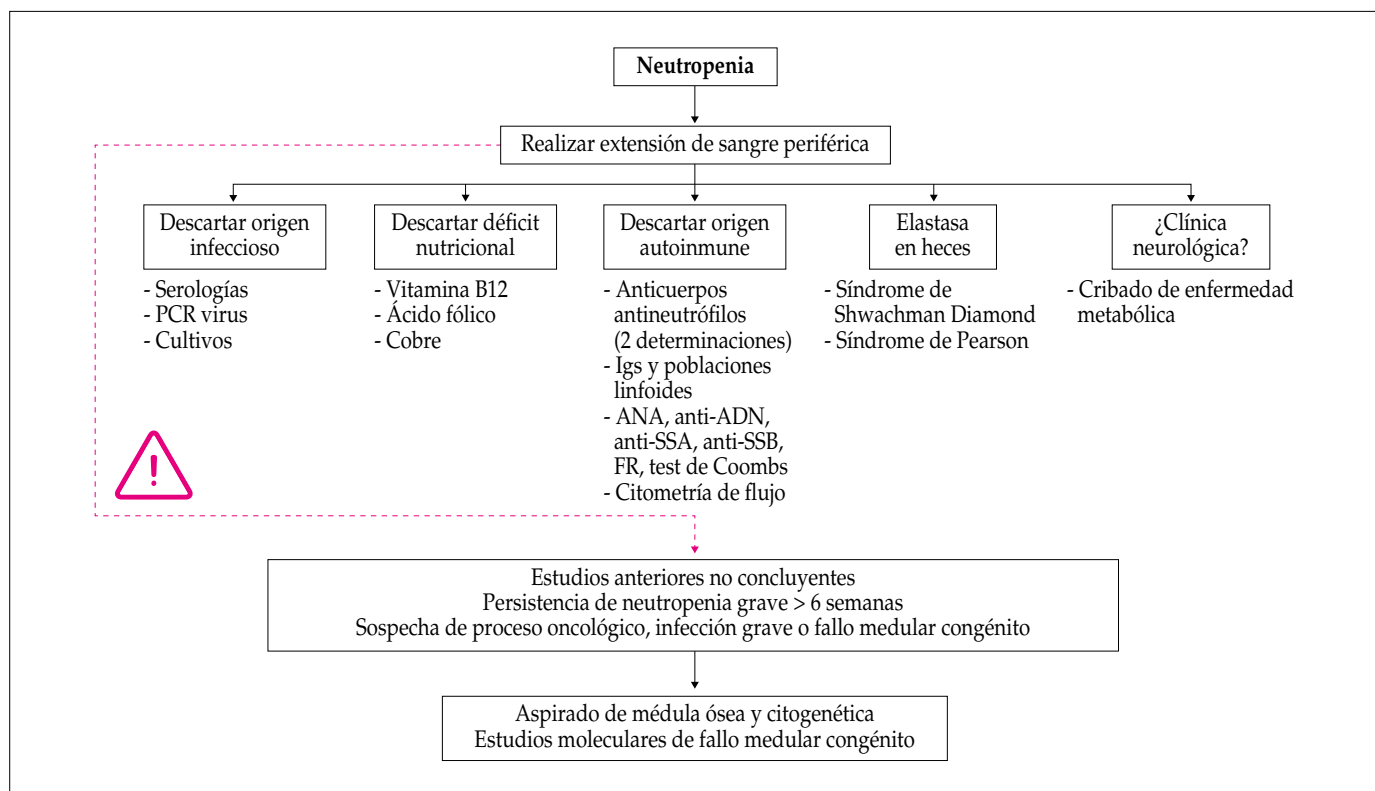


Figura 3. Estudio diagnóstico que se lleva a cabo ante neutropenias crónicas<sup>(1)</sup>.

hallazgo es relativamente frecuente en pediatría, siendo la neutropenia transitoria (duración inferior a 3 meses) secundaria a infecciones virales la causa más frecuente, seguido de la neutropenia aguda inducida por medicamentos. Asimismo, una entidad que cada vez vemos con mayor frecuencia en nuestro medio es la neutropenia étnica benigna, tratándose de pacientes de raza negra con cifras de neutrófilos ligeramente inferiores a los de raza blanca, pero siendo una entidad completamente asintomática, por lo que son pacientes que no requieren otros estudios adicionales ni seguimiento especializado.

2) Entre las causas de neutropenia crónica (duración superior a 3 meses) en la infancia, la más frecuente es la neutropenia crónica benigna, tratándose de una entidad de origen autoinmune, pero con neutropenia generalmente leve y con bajo riesgo infeccioso. Asimismo, ante pacientes con neutropenia crónica grave (neutrófilos  $< 0,5 \times 10^3/\text{mcl}$ ), que presentan infecciones bacterianas de repetición desde la época de

lactante y con antecedentes familiares de neutropenia crónica o enfermedades genéticas que asocian neutropenia, se debe sospechar una neutropenia por fallo medular congénito, siendo estos pacientes los de mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas graves.

3) Ante todo paciente pediátrico con hallazgo de neutropenia en una analítica sanguínea, esta se debe repetir pasados 3 meses, para determinar si esta es transitoria o persistente. En el caso de que se trate de una neutropenia crónica se recomienda comentar el caso con Hematología pediátrica para ampliar el estudio diagnóstico. Ante pacientes con neutropenia grave o en los que se sospeche una neutropenia congénita o un proceso infiltrativo de médula ósea, estos deben ser derivados de forma urgente al hospital, ya que van a precisar estudios más complejos como son el aspirado de médula ósea y/o estudio genético.

4) La administración exógena de G-CSF aumenta la cifra de neutrófilos, con el objetivo de mantener una cifra de neutrófilos

$\geq 1 \times 10^3/\text{mcl}$  para así disminuir el riesgo de desarrollar una infección bacteriana grave. No existe consenso sobre cuándo debe ser administrado, pero se recomienda su uso ante neutropenias crónicas y graves ( $< 0,5 \times 10^3/\text{mcl}$ ). En cambio, ante pacientes con neutropenia sin desarrollo de fiebre ni infecciones bacterianas intercurrentes, la administración de antibioterapia profiláctica no está indicada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Delgado R, Escribano A, Donat J. Paciente neutropénico. *An Pediatr.* 2004; 60(Supl 1): 24-6.
2. Boxer LA. Neutrophil abnormalities. *Pediatr Rev.* 2003; 24: 52-62.
3. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev.* 2008; 29: 12-23.
4. Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematology.* 2017; 178: 351-63.
5. Atallah-Yunes SA, Ready A, Newburger PE. Benign ethnic neutropenia. *Blood Rev.* 2019; 37: 100586.

6. Bejjani N, Beaupain B, Bertrand Y, Bellane-Chantelot C, Donadieu J. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(12).
7. Aprikyan AA, Liles WC, Park JR, Jonas M, Chi EY, Dale DC. Myelokathexis, a congenital disorder of severe neutropenia characterized by accelerated apoptosis and defective expression of bcl-x in neutrophil precursors. *Blood*. 2000; 95: 320-7.
8. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev*. 2008; 29: 12-23; quiz 24.
9. Torrent M, Badell I, López. Neutropenias. *An Pediatr Contin*. 2006; 4: 31-40.
10. Maldonado MS. Alteraciones de la granulopoyesis y de la función granulocítica. En: Madero L, Muñoz A, eds. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2005. p. 207-12.
11. Garrote Llanos E, Gondra Sangroniz A, Ruiz Aranzana L. Estudio de neutropenia en Pediatría. En *Casos clínicos interactivos*. Continuum. 2017. [en línea] (consultado el 29.11.2022). Disponible en: <http://continuum.aeped.es>