



# Hematología

ALTERACIONES PLAQUETARIAS: TROMBOPENIAS Y TROMBOCITOSIS *pág. 24*

## Puntos clave

● La mayoría de las neutropenias transitorias en la infancia son secundarias a infecciones o fármacos, mientras que la neutropenia autoinmune de la infancia es la causa más frecuente de neutropenia crónica en niños pequeños.

● En los pacientes afectados de neutropenia severa, los signos inflamatorios propios de las infecciones están disminuidos o ausentes. A menudo la fiebre sin focalidad es el único signo de infección.

● Las neutropenias producidas por defectos intrínsecos suelen ser de origen congénito. La mayoría cursan con neutropenia crónica severa asociada a infecciones bacterianas graves.

● La presencia de alteraciones morfológicas de los neutrófilos o bien de afectación de otras series celulares (anemia y/o trombocitopenia) obliga a efectuar un estudio de médula ósea.

● El tratamiento continuado con CSF-G en los pacientes afectados de neutropenia congénita severa ha mejorado de forma considerable la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

## Neutropenias

MONTSERRAT TORRENT, ISABEL BADELL Y ESTHER LÓPEZ

Servicio de Oncohematología Pediátrica. Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.  
mtorrent@santpau.es; ibadell@santpau.es; elopez@santpau.es

Las alteraciones cuantitativas de los leucocitos son frecuentes en la infancia, principalmente las leucocitosis y las neutropenias. Los neutrófilos son la primera línea de defensa contra la mayoría de bacterias y hongos oportunistas. La neutropenia, por lo tanto, supone un aumento del riesgo de experimentar infecciones bacterianas de repetición que, en los pacientes con neutropenia severa ( $< 500$  neutrófilos/ $\mu\text{l}$ ), pueden ser graves. El uso del factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas (CSF-G) ha supuesto un importante avance en el tratamiento de estos pacientes. A veces, el diagnóstico etiológico es difícil de realizar y, con frecuencia, los pacientes son seguidos durante largo tiempo antes de que la causa de la neutropenia se haga evidente.

medular, circulante, marginal y tisular. De este total, el 50% se encuentra en el compartimiento medular y una pequeña porción, en el circulante.

## Definición de neutropenia

Es la disminución del recuento absoluto de neutrófilos circulantes (RAN). Hay que tener en cuenta distintos factores, principalmente la raza y la edad.

Se define como neutropenia:

- Neutrófilos  $< 1.000/\mu\text{l}$ , entre 14 días y 12 meses de vida.
- Neutrófilos  $< 1.500/\mu\text{l}$ , por encima del primer año de vida.

## Recuento y distribución de los neutrófilos

Durante la infancia se producen variaciones importantes en los valores normales de los distintos tipos de leucocitos. En el recién nacido, los neutrófilos son los leucocitos predominantes. Los linfocitos aumentan rápidamente durante el primer mes de vida, de manera que son los leucocitos predominantes en los niños pequeños, y pueden llegar a representar, en condiciones normales, hasta el 60-70% del total. Entre los 4 y los 5 años, los linfocitos y los neutrófilos se equilibran, y a partir de esta edad la situación se invierte con un aumento progresivo de los neutrófilos hasta llegar, en la adolescencia, a los valores del adulto, cuando los neutrófilos representan el 60-70% del total de leucocitos.

El número total de neutrófilos del organismo se encuentra distribuido en 4 compartimientos:

En la raza negra, las cifras de neutrófilos son 200-600 cel/ $\mu\text{l}$  inferiores a las de la raza blanca, sin que ello tenga ninguna repercusión clínica<sup>1</sup>. Puede ser debida a diferentes causas que alteren la producción de neutrófilos o bien aceleren su eliminación. Las causas adquiridas son más frecuentes que las congénitas y pueden presentarse de forma aguda o crónica. El diagnóstico de neutropenia crónica se reserva para los casos de neutropenia mantenida durante más de 3-6 meses, según distintos autores<sup>1,2</sup>. La mayoría de las neutropenias agudas o transitorias de la infancia son infecciosas, mientras que la neutropenia autoinmune de la infancia es la causa más frecuente de neutropenia crónica en niños pequeños<sup>1</sup>.

## Presentación clínica

Los pacientes neutropénicos presentan una mayor susceptibilidad para experimentar infecciones bacterianas, principalmente a partir de

## Lectura rápida



### Definición

La neutropenia es una alteración cuantitativa en la cifra de neutrófilos que no es infrecuente en la infancia. Hablamos de neutropenia cuando el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1.000/ $\mu$ l en niños menores de 1 año y inferior a 1.500/ $\mu$ l en niños mayores. Los individuos de raza negra pueden presentar recuentos de neutrófilos más bajos sin ninguna repercusión clínica.

Puede presentarse de forma aislada o asociada a otros trastornos. Las causas adquiridas de neutropenia son más frecuentes que las neutropenias congénitas. La mayoría de neutropenias transitorias de la infancia son secundarias a infecciones, principalmente por virus.

la flora endógena procedente de la piel, la boca, la orofaringe y el tracto gastrointestinal. Los gérmenes que más frecuentemente se aislan en estos pacientes son *Staphylococcus aureus* y bacterias gramnegativas. Las infecciones fúngicas son excepcionales, excepto en casos de antibioterapia prolongada.

Las infecciones se caracterizan por una menor respuesta inflamatoria, de manera que se localizan mal y tienden a diseminarse con rapidez. La presencia aislada de fiebre sin foco es a menudo el único signo de infección en la neutropenia severa<sup>1</sup>. El espectro de manifestaciones secundarias a la neutropenia es muy amplio y oscila desde asintomática, a la presencia de infecciones graves que pueden comprometer la vida del paciente<sup>3</sup>. Las infecciones recurrentes de la piel, la mucosa oral, la nasofaringe, las encías y la región perianal son las más frecuentes. En casos de neutropenia severa pueden presentar infecciones más graves, como abscesos subcutáneos profundos, abscesos hepáticos, neumonías recidivantes y septicemia.

La expresividad clínica dependerá en parte del grado de neutropenia. La neutropenia leve se define como un recuento absoluto de neutrófilos entre 1.000 y 1.500/ $\mu$ l, la neutropenia moderada entre 500 y 1.000 neutrófilos/ $\mu$ l y la neutropenia grave o severa por debajo de 500 neutrófilos/ $\mu$ l. Los pacientes con neutropenia grave tienen mayor probabilidad de presentar infecciones bacterianas importantes. La reserva medular de neutrófilos es también un factor importante en la susceptibilidad a las infecciones. Las neutropenias con reserva medular baja tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves y septicemia (síndrome de Kostmann, neutropenia por quimioterapia)<sup>2</sup>. También influyen otros factores, como la naturaleza de la alteración primaria, así, los pacientes neutropénicos por quimioterapia tienen más riesgo de infecciones graves debido a la mayor afectación del sistema inmunitario secundaria al tratamiento. La duración de la neutropenia es otro factor a tener en cuenta, ya que aumenta el riesgo de infección según se prolongue la neutropenia. La monocitosis que se detecta en muchos pacientes con neutropenia crónica puede contribuir en la lucha contra las bacterias y disminuir el riesgo de infección.

## Clasificación

Atendiendo al lugar de producción, las neutropenias pueden ser secundarias a defectos intrínsecos medulares y cursar con una disminución en su producción, o ser secundarias a factores extrínsecos y cursar con un aumento

en su eliminación o en su consumo (tabla 1). En muchos casos no se conoce claramente el mecanismo de producción. En algunas entidades, la neutropenia es el signo cardinal, mientras que en otras se asocia a otros trastornos.

### Neutropenia por defectos intrínsecos en la zona medular

#### Síndrome de Kostmann y neutropenia congénita severa<sup>4</sup>

El síndrome de Kostmann se describió como un trastorno de herencia autosómica recesiva que afectaba a la producción de neutrófilos. Posteriormente, se ha identificado casos similares de herencia autosómica dominante y casos de presentación esporádica que están englobados en el término de neutropenia congénita severa. Se caracteriza por neutropenia crónica con RAN < 200/ $\mu$ l y frecuente monocitosis y eosinofilia asociadas. Presentan infecciones bacterianas de repetición, a menudo graves, ya desde el período neonatal, como onfalitis, neumonía, abscesos cutáneos y otitis media. La médula ósea presenta una parada madurativa de la granulopoyesis. En un 35-84% de los pacientes se ha detectado diversas mutaciones en el gen de la elastasa del neutrófilo (*ELA-2*), que parecen relacionarse con una aceleración en la apoptosis de los precursores granulocíticos<sup>5,6</sup>. Estos pacientes parecen seguir un curso clínico más grave<sup>5</sup>. La adquisición de mutaciones en el dominio citoplasmático del receptor del CSF-G se ha relacionado con transformación a síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloblástica aguda (LMA). Otras alteraciones citogenéticas adquiridas, como la monosomía del cromosoma 7 y las alteraciones del oncogén *RAS*, predisponen también a la transformación maligna. El tratamiento con CSF-G ha mejorado de forma considerable la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes. No queda claro si el CSF-G incrementa el riesgo de transformación maligna o aumenta la supervivencia de estos pacientes con predisposición genética a transformarse en SMD/LMA, permitiendo su evolución. La dosis de CSF-G oscila entre 5 y 100  $\mu$ g/kg al día para mantener un RAN entre 1.000 y 2.000/ $\mu$ l. En los pacientes que no responden al tratamiento con CSF-G o que muestran signos de transformación a SMD/LMA, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento alternativo<sup>7</sup>.

#### Neutropenia cíclica<sup>8</sup>

Trastorno de herencia autosómica dominante o de presentación esporádica. Se caracteriza por una disminución periódica de la cifra de neutrófilos, aproximadamente cada 21 días, coinci-

**Tabla 1.** Clasificación de las neutropenias

Neutropenia por defectos intrínsecos medulares	Neutropenia secundaria a factores extrínsecos a la médula ósea
<b>A) Congénitas</b>	<b>A) Neutropenia de origen inmune</b>
Síndrome de Kostmann y neutropenia congénita severa	Inducida por fármacos o asociada a virus
Neutropenia cíclica	Neutropenia autoinmune/neutropenia crónica benigna
Disgenesia reticular	Idiopática
Síndrome de hipoplasia cartílago-pelo	Secundaria: lupus eritematoso sistémico, linfoma, leucemia, artritis reumatoide, infección por el VIH, mononucleosis infecciosa, hepatitis crónica activa, posttrasplante de precursores hemopoyéticos, ALPS
Neutropenia asociada a otras alteraciones de la inmunidad	Neutropenia aloinmune o isoinmune
Agammaglobulinemia ligada a X	Neutropenia neonatal isoinmune (NNI)
Síndrome hiper Ig M	Transfusional
Otras menos frecuentes: síndrome de Griscelli y síndrome de Dubowitz	<b>B) Neutropenia infecciosa</b>
Síndrome de Shwachmann-Diamond y síndrome de Pearson's	Infección viral (VIH, VEB, hepatitis A y B, VSR, influenza, sarampión, rubéola, varicela)
Síndrome de Chédiak-Higashi	Infección bacteriana (tifoidea, paratifoidea, brucella, tuberculosis) por rickettsias y protozoos
Neutropenia asociada a enfermedades metabólicas	<b>C) Neutropenia por fármacos</b>
Glucogenosis tipo 1b	<b>D) Hiperesplenismo/secuestro reticuloendotelial</b>
Hiperglucinemia idiopática	<b>E) Seudoneutropenia</b>
Acidemia isoavalérica	
Acidemia metilmalónica	
Acidemia propiónica	
Tirosinemia	
Síndrome Barth	
Mielocatexis y síndrome WHIM	
Insuficiencia medular	
Aplasia medular: anemia de Fanconi, disqueratosis congénita	
Infiltración medular: osteopetrosis, cistinosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann Pick	
Neutropenia familiar benigna	
Neutropenia crónica idiopática	
<b>B) Adquiridas</b>	
Déficit nutricionales	
Malnutrición (anorexia nerviosa, marasmo)	
Déficit de cobre, déficit de vitamina B <sub>12</sub> , déficit de ácido fólico	
Nutrición parenteral	
Aplasia medular	
Idiopática	
Secundaria: fármacos, sustancias químicas, irradiación, infecciones, reacciones inmunológicas	
Infiltración medular (neoplásica)	
Primaria: leucemia	
Secundaria: neuroblastoma, linfoma, rhabdiosarcoma	

WHIM: warts (verrugas), hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ALPS: síndrome linfoproliferativo autoinmune; VEB: virus Epstein-Barr; VSR: virus sincitial respiratorio.

diendo con una parada madurativa cíclica de la granulopoyesis. Presentan episodios de neutropenia severa (RAN < 200/μl) de 3-6 días de duración. Durante la fase de neutropenia presentan monocitosis y a veces eosinofilia asocia-

da. En muchos casos, la producción de reticulocitos, plaquetas y linfocitos también es cíclica. Clínicamente presentan fiebre recurrente, anorexia, estomatitis aftosa, faringitis y linfadenopatía coincidiendo con las fases de neutro-

## Lectura rápida



### Presentación clínica

Los pacientes neutropénicos presentan una mayor susceptibilidad para presentar infecciones bacterianas, principalmente a partir de la flora endógena.

La susceptibilidad a las infecciones en el paciente neutropénico está en relación con distintos factores: gravedad y duración de la neutropenia, estado de la reserva medular de neutrófilos, naturaleza de la alteración primaria y presencia asociada de monocitosis.



## Lectura rápida



### Clasificación

Las neutropenias se pueden clasificar en función del grado de neutropenia. Así, hablamos de neutropenia leve cuando el recuento de neutrófilos se sitúa entre 1.000 y 1.500 neutrófilos/ $\mu$ l, neutropenia moderada, entre 500-1.000/ $\mu$ l, y neutropenia grave o severa, cuando los neutrófilos son inferiores a 500/ $\mu$ l.

En los pacientes afectados de neutropenia severa, los signos inflamatorios propios de las infecciones están disminuidos o ausentes. A menudo la fiebre sin focalidad es el único signo de infección.

En los pacientes neutropénicos sintomáticos, las infecciones recurrentes de la piel, la mucosa oral, la nasofaringe, las encías y la región perianal son las más frecuentes. Los pacientes afectados de neutropenia severa son los que tienen mayor probabilidad de presentar infecciones bacterianas graves.



penia. Ocasionalmente, pueden presentar infecciones graves, especialmente bacteriemias por *Clostridium* y bacterias gramnegativas, en relación con úlceras en la zona del tracto gastrointestinal. El inicio de los síntomas es temprano y empieza durante los primeros años de vida. En muchos casos, la sintomatología es menos florida con los años. En los casos familiares, la gravedad de la clínica puede ser muy variable entre los distintos miembros afectados. Este trastorno es debido a mutaciones en el gen *ELA-2*, que se han detectado en estos pacientes y que son distintas de las que se presentan en la neutropenia congénita severa<sup>6</sup>. El tratamiento profiláctico con CSF-G a dosis de 2-5  $\mu$ g/kg al día es útil, ya que aumenta la amplitud de los ciclos y disminuye la duración de la neutropenia<sup>2,5</sup>.

### *Disgenesia reticular*<sup>9</sup>

Trastorno hereditario que cursa con neutropenia severa y afectación de la linfopoyesis con linfopenia moderada/severa asociada a aplasia tímica, ausencia de nódulos linfáticos, amígdalas, placas de Peyer y folículos esplénicos. La causa que la provoca es un fallo selectivo en el precursor medular comprometido en el desarrollo mieloide y linfoide. La producción de hematíes y plaquetas suele ser normal. Clínicamente, se presenta como una inmunodeficiencia combinada severa asociada a neutropenia, de evolución fatal y con inicio de infecciones graves, bacterianas y virales, en el período neonatal. El único tratamiento efectivo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos<sup>10,11</sup>.

### *Neutropenias asociadas a otras alteraciones de la inmunidad*<sup>9,12</sup>

Hay un grupo de inmunodeficiencias primarias en las que la presencia de neutropenia, crónica o transitoria, es frecuente. Se caracterizan por infecciones graves y recurrentes asociadas a mortalidad elevada a edades tempranas. Presentan mayor susceptibilidad a experimentar infecciones por gérmenes oportunistas. Algunas de ellas se recogen en la tabla 2.

### *Síndrome de Shwachmann-Diamond*<sup>14</sup>

Síndrome de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por neutropenia por fallo medular, asociada a insuficiencia pancreática exocrina, infecciones recurrentes, talla baja y alteraciones esqueléticas, como la disostosis metafisaria<sup>10</sup>. Estos pacientes presentan retraso de crecimiento como resultado de una malabsorción crónica asociada a infecciones recurrentes. La mayoría se diagnostican antes de los 2 años de vida. La neutropenia suele ser moderada/severa y puede ser intermitente. Pueden aso-

ciarse otras alteraciones hematológicas y del sistema inmune<sup>22</sup>. En la médula ósea se ha demostrado una disminución en el porcentaje de precursores hematopoyéticos pluripotenciales, así como una tendencia aumentada a la apoptosis de estas células<sup>23,24</sup>. Con los años, hasta un 12-25% de los pacientes presenta predisposición a transformación maligna en forma de SMD y LMA. El tratamiento se basa en la administración de enzimas pancreáticas y antibióticos asociados a CSF-G en caso de infecciones<sup>25</sup>. En algunos casos, está indicado el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, como en el caso de pancitopenia severa o de progresión maligna.

### *Neutropenia asociada a enfermedades metabólicas*

Distintos trastornos hereditarios del metabolismo se han asociado a neutropenia. El mecanismo de producción podría ser por inhibición directa de la maduración del progenitor medular. Habitualmente se diagnostican en el período neonatal.

*Enfermedades por depósito de glucógeno.* La glucogenosis tipo 1b<sup>26</sup> es un trastorno de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por hipoglucemia, hepatosplenomegalia, convulsiones y falta de medro. Los pacientes presentan neutropenia, en general severa, asociada a alteraciones de la función de los neutrófilos<sup>27</sup>. La causa de la neutropenia es desconocida, pero el tratamiento con CSF-G es efectivo<sup>28</sup>.

*Los trastornos del metabolismo de los ácidos orgánicos*<sup>29</sup> pueden cursar con neutropenia significativa.

### *Insuficiencia/aplasia medular*

Neutropenia asociada a anemia y trombocitopenia por fracaso medular. Puede ser de causa congénita<sup>30</sup> o adquirida. Las aplasias adquiridas pueden ser idiopáticas o secundarias a distintos fármacos (sobre todo antineoplásicos), sustancias químicas, radiaciones, infecciones y reacciones inmunológicas. También puede producirse como consecuencia de la sustitución medular por otro tejido.

### *Déficit nutricionales*

Los pacientes con déficit de vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico o cobre pueden presentar neutropenia, asociada en general a anemia y trombocitopenia, por hematopoyesis ineficaz.

### *Neutropenia familiar benigna*

La presencia de neutropenia moderada sin predisposición a experimentar infecciones, que se observa en algunas familias y en determinados grupos étnicos (individuos de raza negra, judíos

Tabla 2. Entidades asociadas a neutropenia

**Por defectos intrínsecos medulares**

**Síndrome de hipoplasia cartílago-pelo**<sup>9,13</sup>: trastorno de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por enanismo con disostosis de miembros cortos y cabellos finos y escasos. En una cuarta parte de casos presenta neutropenia asociada y alteraciones de la inmunidad celular. Cursa con infecciones recurrentes, a veces potencialmente letales, particularmente las relacionadas con el virus de la varicela-zoster.

**Agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia ligada a X<sup>9</sup>**: inmunodeficiencia primaria asociada a la presencia de neutropenia intermitente de gravedad variable hasta en un tercio de niños afectados.

**Síndrome de hiper IgM**<sup>9</sup>: inmunodeficiencia primaria caracterizada por ausencia de IgG y IgA con IgM normal o elevada. Hasta un 50% de casos presenta neutropenia crónica severa asociada (cíclica o persistente). La medula ósea es hipocelular con disminución marcada de elementos linfoides y mieloides.

**Síndrome de Griscelli y síndrome de Dubowitz**<sup>9</sup>: inmunodeficiencias congénitas raras en las que la neutropenia también es prominente. La primera entidad cursa con hipomelanosis cutánea, albinismo parcial y, en general, con afectación neurológica. La segunda cursa con retraso mental, retraso de crecimiento, eccema y facies dismórfica.

**Síndrome de Pearson's**<sup>14</sup>: trastorno mitocondrial multisistémico que se diagnostica en los primeros años de vida. Se caracteriza por insuficiencia pancreática exocrina asociada a anemia refractaria sideroblástica, vacuolización de los precursores mieloides y distintos grados de neutropenia y trombocitopenia.

**Síndrome de Chédiak-Higashi**<sup>15</sup>: síndrome de herencia autosómica recesiva que cursa con neutropenia moderada, aparentemente debida a granulopoyesis inefectiva, asociada a albinismo oculocutáneo y retraso mental.

**Síndrome Barth**<sup>16</sup>: trastorno de herencia ligada al cromosoma X que cursa con miocardiopatía dilatada, retraso de crecimiento y aciduria 3 metilglutacónica. La neutropenia asociada también puede ser importante.

**Mielocatexis y síndrome WHIM**<sup>1,17</sup>: neutropenia moderada/grave secundaria a mielopoyesis no efectiva con retención y destrucción intramedular de los granulocitos. Frecuentemente se asocian verrugas recurrentes y hipogammaglobulinemia, características del llamado síndrome WHIM (warts [verrugas], hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis). Presentan cuadros infecciosos sinusales y broncopulmonares de repetición. Es una neutropenia crónica con capacidad de responder, aumentando el recuento absoluto de neutrófilos circulantes durante las infecciones y con el tratamiento con el factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas (CSF-G). Los valores de inmunoglobulinas también se normalizan con el CSF-G<sup>18</sup>.

**Anemia de Fanconi**<sup>19</sup>: enfermedad de herencia autosómica recesiva con gran heterogeneidad genética. El 75% se diagnostica entre los 3 y los 14 años. Se caracteriza por unas anomalías físicas características, como son la pigmentación cutánea, la talla baja y las anomalías esqueléticas, principalmente en las extremidades superiores, asociadas a alteraciones hematológicas. En general, la neutropenia es leve o moderada y aparece habitualmente después de la trombocitopenia, incluso años después. La inestabilidad cromosómica es característica de esta entidad. Evoluciona a fracaso medular y presenta predisposición por desarrollar neoplasias.

**Disqueratosis congénita**<sup>19,20</sup>: Enfermedad hereditaria que se transmite con carácter recesivo ligado al cromosoma X, aunque se han descrito formas autosómicas dominantes y recesivas. Se caracteriza por distrofia ungueal, leucoplaquia de mucosas e hiperpigmentación reticular cutánea asociada, en un tercio de los casos, a neutropenia por hipoplasia medular. Las manifestaciones mucocutáneas aparecen primero, habitualmente durante los 10 primeros años de vida y, posteriormente, aparecen progresivamente los signos de fracaso medular. La inestabilidad cromosómica es también característica de esta entidad y también la predisposición para desarrollar neoplasias.

**Por factores extrínsecos a la médula ósea**

**Síndrome linfoproliferativo autoinmune**<sup>21</sup>: síndrome caracterizado por la presencia de linfadenopatías y esplenomegalia asociado a fenómenos autoinmunes, sobre todo citopenias. Estos pacientes presentan un defecto en la apoptosis de los linfocitos debido, en general, a mutaciones del gen *Fas*, que codifica el receptor para la apoptosis linfocitaria. De forma característica, presentan un aumento de los linfocitos T doble negativos (CD3+/CD4-CD8-) que expresan el receptor  $\alpha\beta$ . Se ha descrito una mayor incidencia de neoplasias en la vida adulta, principalmente linfomas.

**Linfohistiocitosis hemofagocíticas**<sup>1</sup>: síndrome histiocítico que cursa con fiebre, esplenomegalia y fenómenos de hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos. La neutropenia por la hiperplasia del sistema reticuloendotelial se asocia a la secundaria a los fenómenos de hemofagocitosis.

**Lectura rápida**



**Neutropenias por defectos intrínsecos medulares**

Las neutropenias producidas por defectos intrínsecos medulares suelen ser de origen congénito. La mayoría cursan con neutropenia crónica severa asociada a infecciones graves. Entre ellas se incluyen entidades como la neutropenia congénita severa/síndrome de Kostman, la neutropenia cíclica, el síndrome de Shwachmann-Diamond, la glucogenosis tipo 1b, la mielocatexis, la disgenesia reticular, el síndrome de hiper IgM y la aplasia/insuficiencia medular congénita, entre otras.

En pacientes afectados de neutropenia congénita severa y de neutropenia cíclica, se han identificado mutaciones en el gen de la elastasa del neutrófilo que se relacionan con una aceleración en la apoptosis de los precursores granulocíticos.



## Lectura rápida



### Neutropenias de causa extrínseca

La neutropenia autoinmune de la infancia es la causa más frecuente de neutropenia crónica en niños pequeños. Sigue un curso benigno y suele ser autolimitada. En niños mayores se han descrito formas secundarias a otros trastornos.

La neutropenia viral es la causa más frecuente de neutropenia transitoria de la infancia. Suele coincidir con la fase de viremia y se resuelve en una semana. Puede ser severa, pero no se asocia en general a infecciones bacterianas importantes. Cuando aparece una vez pasada la infección, suele haber mecanismos inmunológicos asociados. También se ha descrito neutropenia en asociación a algunas infecciones bacterianas y por protozoos.

yemenitas), es un rasgo de transmisión hereditaria dominante que no debe ser considerada una enfermedad<sup>21</sup>.

### Neutropenia crónica idiopática

Neutropenia aislada de origen desconocido en ausencia de otras alteraciones. El curso clínico de estos pacientes suele ser muy benigno y pueden presentar una estomatitis aftosa recurrente. La médula ósea puede ser normal, estar hipoplásica o mostrar una parada madurativa discreta de los neutrófilos. El diagnóstico es por exclusión de otras entidades, aunque, con la mejora en las técnicas de detección de anticuerpos, muchos de los casos descritos en estudios anteriores se corresponden con neutropenias de origen inmune<sup>21,31</sup>.

### Neutropenia secundaria a factores extrínsecos a la médula ósea

#### Neutropenia de origen inmune

*Inducida por fármacos o asociada a virus.* Puede presentarse a cualquier edad. En el caso de las infecciones virales, se pueden producir anticuerpos antivirales que reaccionan de forma cruzada con los neutrófilos y suelen aparecer una vez pasada la infección aguda. En el caso de los fármacos, éstos se unen al neutrófilo y actúan como un hapteno para estimular la producción de anticuerpos.

*Neutropenia autoinmune.* Neutropenia de intensidad variable secundaria a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el sistema antigenético específico de los neutrófilos humanos (HNA) (tabla 3). El sistema antigenético HNA-1 se localiza en el receptor del neutrófilo para la inmunoglobulina G y es el que más frecuentemente se ha visto implicado en estas entidades<sup>5,32</sup>. A veces, estos anticuerpos pueden afectar a los precursores mieloides<sup>33</sup>. Puede presentarse de forma aislada o asociada a otros fenómenos autoinmunes y ser primarias o secundarias:

– *Neutropenia autoinmune de la infancia o neutropenia crónica benigna de la infancia.* (Con la mejora en las técnicas de detección de autoanticuerpos, parece que ambas representan la misma entidad<sup>1</sup>). Es la forma más frecuente de neutropenia crónica en la infancia, sobre todo en menores de 4 años. Se inicia en los 2 primeros años de vida en forma de una neutropenia aislada, moderada o grave. Característicamente, se asocia a infecciones leves y recurrentes, generalmente cutáneas y respiratorias. La edad media al diagnóstico es de 8-11 meses, con un intervalo entre 2 meses y 3 años. En muchos pacientes se detecta la

presencia de anticuerpos antineutrófilos, ligados a los neutrófilos o libres en el suero, aunque a menudo es preciso repetir los tests para detectarlos, ya que suelen presentarse a títulos bajos<sup>10,34</sup>. La mayoría de pacientes presentan anticuerpos específicos anti-HNA-1a, y a veces anti-HNA-1b<sup>32</sup>. La ausencia de anticuerpos detectables no excluye el diagnóstico en pacientes que se presentan con las características clínicas típicas de esta entidad<sup>1</sup>. En general, cursa con monocitosis y, en ocasiones, con eosinofilia, y puede aparecer una esplenomegalia moderada. Presentan un aumento transitorio de los neutrófilos en respuesta a la infección. El estudio medular puede ser normal o presentar una hiperplasia mieloide con disminución del número de neutrófilos maduros y bandas que son destruidos por los anticuerpos, simulando una parada madurativa de la granulopoyesis<sup>34,35</sup>. Un pequeño porcentaje de pacientes presenta una médula hipocelular probablemente en relación con la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el precursor medular. Es una enfermedad autolimitada y el 95% de los niños presenta una recuperación espontánea con un RAN normal a los 24 meses del diagnóstico<sup>5</sup>. Estas remisiones son menos frecuentes cuanto mayor sea el paciente. En los casos que se presentan con infecciones bacterianas recurrentes, se ha propuesto iniciar el tratamiento antibiótico profiláctico, en general con cotrimoxazol<sup>32,34</sup>. El tratamiento con CSF-G produce buenas respuestas y es el de elección en caso de infección grave o precirugía<sup>32,34</sup>. Los corticoides tienen un efecto variable y discutible y las gammaglobulinas endovenosas sólo producen remisiones transitorias<sup>1,12</sup>.

– *Neutropenia autoinmune secundaria (tabla 4).* La neutropenia se presenta como parte de un trastorno autoinmune más extenso o asociada

**Tabla 3.** Antígenos más frecuentemente implicados en las neutropenias inmunes<sup>5</sup>

Antígeno	Nomenclatura previa	Glucoproteína
HNA-1a	NA 1	Fc <sub>γ</sub> IIb (CD 16)
HNA-1b	NA 2	Fc <sub>γ</sub> IIb (CD 16)
HNA-1c	SH, NA 3	Fc <sub>γ</sub> (CD 16)
HNA-2a	NB 1	CD 177 (gp50-64)
HNA-3a	5b	Gp 70-95
HNA-4a	MART	CD 11a
HNA-5a	OND	CD 11b

a un proceso linfoproliferativo o infeccioso. Es más frecuente en adultos. En los niños puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente en los mayores. El curso clínico es variable. Puede presentar una morbilidad considerable con alto riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas. El tratamiento de la neutropenia será el específico de cada entidad. Se ha visto que responde a la administración de CSF-G, con una disminución del riesgo de infección, pero se han descrito casos de vasculitis leucocitoclástica en relación con su administración<sup>36</sup>.

#### *Neutropenia aloinmune o isoínmune.*

- *Neutropenia neonatal isoínmune (NNI).* Se produce por sensibilización materna frente a antígenos presentes en los neutrófilos fetales heredados del padre. Probablemente es una entidad infradiagnosticada. Es una neutropenia variable; a veces es grave y puede ir acompañada de infecciones graves en los primeros

días de vida, pero también puede ser asintomática y diagnosticarse de forma casual. Suele presentar monocitosis y, a veces, eosinofilia. El diagnóstico se establece por la detección de anticuerpos en el suero de la madre y del recién nacido. Los antígenos que se implican más frecuentemente son el anti-HNA-1a y el anti-HNA-1b<sup>10</sup>. En la medula ósea encontramos una hiperplasia mieloide compensatoria con depleción de los neutrófilos maduros. Es una enfermedad autolimitada, pero puede tardar hasta 6 meses en recuperar, dependiendo de la carga materna de anticuerpos<sup>21,37</sup>. El tratamiento con gammaglobulinas endovenosas no siempre es efectivo. En caso de infección se recomienda iniciar tratamiento con antibióticos y CSF-G<sup>38</sup>.

En el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta la neutropenia inmune neonatal en hijos de madre con neutropenia autoinmune por el paso transplacentario de autoanticuerpos de tipo IgG. Puede tardar 2-4 semanas en recuperar. Algunos episodios perinatales que pueden cursar con neutropenia neonatal son: preeclampsia materna, distrés respiratorio neonatal, asfixia perinatal y hemorragia intraventricular<sup>39</sup>.

- *Neutropenia isoínmune postransfusional.* Se ha descrito en pacientes politransfundidos.

#### Lectura rápida



Las neutropenias secundarias a fármacos son una causa frecuente de neutropenia transitoria. Se producen por distintos mecanismos, no siempre conocidos, que pueden asociarse, principalmente de tipo inmunológico o tóxico.

Se presentan en general a los 7-14 días de la primera exposición o inmediatamente después de la reexposición y suelen recuperarse al retirar el fármaco sospechoso. Con frecuencia presentan complicaciones infecciosas.

**Tabla 4. Enfermedades asociadas con la neutropenia inmune<sup>1</sup>**

<b>Trastornos autoinmunes</b>
Anemia hemolítica autoinmune
Trombocitopenia autoinmune
Síndrome de Evans
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Felty (artritis, esplenomegalia, leucopenia)
Síndrome de Sjögren
Escleroderma
Cirrosis biliar primaria
<b>Infecciones</b>
Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr)
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana
Linfadenopatía angioinmunoblástica/ enfermedad de Castleman (virus del herpes humano 8)
Erlichiosis, leishmaniasis
<b>Enfermedades malignas</b>
Leucemia
Linfoma
Enfermedad de Hodgkin
<b>Hipogammaglobulinemias</b>
<b>Síndrome linfoproliferativo autoinmune (síndrome de ALPS o de Canale-Smith)</b>
<b>Reacción a fármacos</b>

#### *Neutropenia no inmune*

*Neutropenia infecciosa.* Las infecciones pueden inducir neutropenias transitorias por disminución de la producción medular, aumento de la marginación de los neutrófilos circulantes o por destrucción aumentada de éstos.

- *Neutropenia viral.* Es la causa más frecuente de neutropenia transitoria de la infancia. Los virus implicados con más frecuencia son: virus sincitial respiratorio, influenza, sarampión, rubéola, paperas, varicela y hepatitis A y B<sup>40</sup>. Suele ser aguda y transitoria y se resuelve en una semana, aunque a veces puede persistir más tiempo. En general, se corresponde con la fase de viremia. Puede ser severa, pero no se asocia, en general, a infecciones bacterianas importantes.

También es frecuente en fases tempranas de la mononucleosis infecciosa<sup>41</sup> (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes 6) en asociación o no a la presencia de anticuerpos antineutrófilo. Las infecciones por parvovirus B19<sup>42</sup> también pueden causar neutropenia transitoria, pero a veces pueden presentar neutropenias prolongadas o pancitopenias graves a causa de un probable mecanismo inmunológico, y que suelen aparecer una vez pasada la infección.

En pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la presencia de



## Lectura rápida



### Valoración del paciente con neutropenia

Lo primero que hay que hacer al evaluar un paciente neutropénico es confirmar el diagnóstico de neutropenia y descartar que no se trate de una neutropenia transitoria, principalmente en niños asintomáticos.

Una anamnesis detallada y una exploración física cuidadosa pueden ayudar a orientar la etiología del trastorno. Habrá que efectuar otras pruebas diagnósticas en función de la sospecha clínica.

neutropenia es frecuente y es de causa multifactorial: tratamiento antirretroviral, déficit nutricionales, afectación de la inmunidad celular y, a veces, presencia de hiperesplenismo y de anticuerpos antineutrófilos<sup>43</sup>.

– *Neutropenia bacteriana*. Puede ser aguda, en el contexto de un proceso séptico (*S. aureus*, neumococo, *Klebsiella*, etc.), o de evolución crónica asociada a hiperesplenismo. La sepsis es una de las causas más graves de neutropenia que puede producirse por una excesiva destrucción de neutrófilos<sup>1</sup> y por secuestro de éstos en el lecho capilar pulmonar<sup>21</sup>. En algunas sepsis bacterianas graves en neonatos, que agotan rápidamente sus reservas medulares de neutrófilos, que son limitadas, se han utilizado transfusiones de granulocitos con resultados variables<sup>44</sup>.

Se ha descrito neutropenia en asociación a tuberculosis, brucelosis, fiebre tifoidea y paratiifoidea, rickettsiosis y, también, por protozoos: leishmania y paludismo<sup>40</sup>.

*Neutropenia por fármacos*. Los fármacos son una de las causas más frecuentes de neutropenia y la incidencia de presentación aumenta con la edad. Cualquier fármaco es capaz de inducir una neutropenia a consecuencia de una reacción idiosincrásica a él, aunque el 70% de los casos se limita a un grupo reducido de fármacos. El mecanismo de producción no siempre es conocido y parece ser que pueden asociarse varios mecanismos subyacentes. El primero, de tipo inmune por formación de anticuerpos contra los neutrófilos y/o contra los precursores mieloides (propiltiouracilo, penicilina) o por formación de inmunocomplejos circulantes (quinidina). En segundo lugar, por acción tóxica medular directa del fármaco o de sus metabolitos en la zona medular (fenotiacinas, cloranfenicol, carbamazepina). Y por último, por diferencias farmacocinéticas que pueden hacer que un determinado fármaco sea o no tóxico en el microambiente medular (mayor toxicidad por sulfasalazina en acetiladores lentos)<sup>1</sup>. Se trata de una neutropenia selectiva y grave, con alta frecuencia de complicaciones infecciosas y un índice de mortalidad asociada del 10%<sup>5</sup>. Aparece a los 7-14 días de iniciar la primera exposición al fármaco o inmediatamente después de la reexposición. En general, se resuelven 1-2 semanas después de retirar el fármaco sospechoso, aunque las reacciones crónicas idiosincrásicas pueden tardar meses o incluso años en recuperar. Los fármacos más relacionados con neutropenia (excluyendo los antineoplásicos) son los antitiroideos y las sulfonamidas, aunque hay una larga lista de fármacos que se han descrito como la causa de esta entidad, entre ellos algu-

nos muy utilizados en la práctica diaria en pediatría (tabla 5)<sup>45</sup>.

*Neutropenia por secuestro reticuloendotelial*. La aparición de neutropenia leve o moderada asociada en general a anemia y trombocitopenia puede ser el resultado del atrapamiento de los neutrófilos en el bazo por esplenomegalia o hiperesplenismo. No suele aumentar el riesgo infeccioso. En pacientes seleccionados ha sido necesaria la esplenectomía.

*Neutropenia por marginación aumentada (seudoneutropenia)*. Neutropenia transitoria provocada por la activación del complemento que, mediante la generación de C5a, activa los neutrófilos y aumenta su agregación y adherencia a las superficies endoteliales. Representa una redistribución de los neutrófilos entre diferentes compartimientos, más que una neutropenia real. Los neutrófilos quedan atrapados en la microcirculación pulmonar y, a veces, provocan disfunción pulmonar, contribuyendo a la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo. Esto se ha descrito en septicemias, procesos inflamatorios, hemodiálisis, leucorresis, después de reacciones transfusionales y en grandes quemados<sup>1</sup>.

En la tabla 2, se recogen otras entidades menos frecuentes que cursan con neutropenia, asociada en general a otros trastornos<sup>13,15-20</sup>.

**Tabla 5. Fármacos relacionados con la neutropenia**

#### Antineoplásicos

Antibióticos: sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas, cloranfenicol

Antiinflamatorios/antirreumáticos: ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, piroxicam, sales de oro, penicilamina, colchicina, levamisol

Anticonvulsionantes y otros fármacos con actividad en el ámbito del sistema nervioso central: carbamazepina, ácido valproico, fenitoína, fluoxetina, amitriptilina, barbitúricos, benzodiazepinas, fenotiazinas, metoclopramida

Fármacos activos en el ámbito cardiovascular: furosemida, captopril, hidroclorotiazida, propanolol, triclopidina, hidralazina, procainamida, quinidina

Antitiroideos: propiltiouracilo, metimazol, carbamizol

Otros: ranitidina, cimetidina, clorpropamida

# Evaluación del paciente con neutropenia

La evaluación ha de iniciarse confirmando la neutropenia. A menudo, hay que hacer hemogramas repetidos para descartar la posibilidad de una neutropenia transitoria por una infección viral, principalmente en niños pequeños clínicamente asintomáticos.

Hay que hacer una anamnesis detallada: antecedentes infecciosos recientes y/o recurrentes, contacto con pacientes, exposición reciente a fármacos o tóxicos, antecedentes familiares de enfermedades graves infantiles o de muertes inexplicadas en edades tempranas y una exploración física cuidadosa: evaluación del crecimiento y el desarrollo, estado de la piel y las mucosas, presencia de adenopatías y/o hepatomegalia, así como de anomalías fenotípicas relacionadas.

Si la neutropenia persiste, habrá que poner en marcha otros estudios. En primer lugar, hay que obtener un recuento y la fórmula leucocitaria manual con examen de sangre periférica.

Si se detectan alteraciones morfológicas de los neutrófilos, o bien afectación de otras series celulares (anemia y/o trombocitopenia), de entrada habrá que efectuar un estudio de la médula ósea<sup>1</sup>. Se realizarán otros estudios complementarios, según la clínica y la sospecha diagnóstica (tabla 6).

## Lectura rápida



### Tratamiento

El tratamiento con CSF-G ha supuesto un importante avance en el manejo de los pacientes con neutropenia. Es útil en muchos tipos de neutropenia administrado de forma regular o coincidiendo con procesos infecciosos, en este caso asociado a la administración de antibióticos. Otros aspectos importantes del tratamiento de estos pacientes son la nutrición y la higiene. Otros tratamientos, como los corticoides, las gammaglobulinas o las transfusiones de granulocitos, se han utilizado con resultados variables. En algunos casos está indicado el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

## Tratamiento

Dos aspectos fundamentales para estos pacientes son la nutrición y la higiene, especialmente la bucodental y la cutánea, para disminuir el riesgo de infección. Se recomienda realizar controles odontológicos periódicamente, así como efectuar regularmente enjuagues con un antiséptico bucal.

Los niños con neutropenia deben evitar el contacto con infecciones. En algunos casos que cursan con infecciones de repetición, se ha propuesto iniciar tratamiento antibiótico profiláctico, habitualmente con cotrimoxazol<sup>32</sup>.

Ante la sospecha de infección, debe realizarse cultivos microbiológicos y empezar el tratamiento antibiótico, oral o parenteral, en función de la causa de la neutropenia y del estado clínico del paciente. En los casos de neutropenia severa por afectación medular, o si hay afectación del estado clínico, se debe administrar antibióticos de amplio espectro por vía parenteral.

La administración de CSF-G ha supuesto un importante avance en el tratamiento de los pacientes con neutropenia. Estimula la producción y la maduración de los neutrófilos, y mejora su acción antibacteriana. Es útil en muchos tipos de neutropenia donde se administra por vía subcutánea, de forma regular o bien coincidiendo con procesos infecciosos. Algunos pacientes pueden presentar efectos secundarios leves, como dolores osteomusculares, cefalea, exantema cutáneo y esplenomegalia. En los pacientes con neutropenia congénita severa, su administración se ha relacionado con osteopenia/osteoporosis y fracturas patológicas<sup>4,46</sup>. En estos pacientes, así como en los afectados del síndrome de Shwachmann-Diamond, la relación causal con el desarrollo de SMD/LMA aún no está bien definida<sup>47,48</sup>.

La transfusión de granulocitos podría ser beneficiosa en pacientes neutropénicos con infecciones graves con riesgo vital y que no responden a antibióticos<sup>49,50</sup>.

**Tabla 6.** Estudios complementarios en el diagnóstico de la neutropenia

<b>Hemograma con recuento y fórmula manual con examen de sangre periférica:</b> estudio de la morfología y aspecto de los neutrófilos, presencia de anemia y/o trombocitopenia, presencia de formas jóvenes y/o de blastos
<b>Serologías infecciosas,</b> incluidos parvovirus B19 y VIH
<b>Recuento y fórmula leucocitaria:</b> 1-2 veces por semana durante 6-8 semanas (neutropenia cíclica)
<b>Factores nutricionales:</b> ácido fólico, vitamina B12 y cobre
<b>Estudio inmunitario:</b> inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias
<b>Estudio de autoinmunidad:</b> anticuerpos antineutrófilo +/- test de Coombs y anticuerpos antiplaquetarios, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y complemento
<b>Estudio familiar:</b> hemograma, estudio inmunitario
<b>Estudio de médula ósea</b>
<b>Cariotipo y estudio de fragilidad cromosómica</b>
<b>Estudio de la función pancreática exocrina y eliminación de grasa en heces</b>
<b>Estudio radiológico esquelético</b>
<b>Estudio metabólico:</b> aminoácidos en sangre y orina
<b>Test de movilización</b> con adrenalina y corticoides (para descartar seudoneutropenia y mielocatexis, respectivamente, aunque ambos tests, en la práctica, son de escasa utilidad clínica).

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

## Bibliografía recomendada

Dinauer MC. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 947-59.

Libro de referencia en hematología pediátrica. En esta nueva edición hay una revisión exhaustiva y actualizada de las distintas entidades que cursan con neutropenia en niños.

Berliner N, Horwitz M, Loughran T Jr. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology (Am Soc Hematol)*. 2004;63-79.

Revisión actualizada de los distintos tipos de neutropenias congénitas y adquiridas con especial énfasis en las bases genéticas y moleculares de la neutropenia congénita y hematopoyesis cíclica. También hace una aproximación a la valoración y el tratamiento de las neutropenias adquiridas, principalmente de tipo inmune.

Dale DC. Severe chronic neutropenia. *Semin Hematol*. 2002;39:73-140.

Serie de artículos publicados en este volumen de Seminarios de Hematología, donde se revisan los mecanismos de producción, diagnóstico y tratamiento de los distintos tipos de neutropenias crónicas severas.

Bolyard AA, Cottle T, Edwards C, Kinsey S, Schwinzer B, Zeidler C (Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa). Neutropenia crónica severa. Manual para el paciente y su familia.

Manual escrito por los miembros del Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa y diseñado para facilitar una mejor comprensión de estos trastornos por parte de las personas afectadas o sus familiares. Útil como herramienta de educación sanitaria en atención primaria.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos puede ser un tratamiento alternativo en alguna de estas formas crónicas graves, si no responden al tratamiento con CSF-G o cuando presenten signos de transformación maligna.

## Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Epidemiología  
■ Ensayo clínico controlado

- ● Dinauer MC. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 947-59.
- Núñez A, Nordet I, Menéndez A, et al. Neutropenias congénitas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2004;20. ISSN 0864-0289.
- Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med*. 1975;135:715-9.
- Zeidler C, Welte K. Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Semin Hematol*. 2002;39:82-8.
- ● Berliner N, Horwitz M, Loughran T Jr. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology (Am Soc Hematol)*. 2004;63-79.
- Dale DC, Person RE, Bolyard AA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood*. 2000;96:2317-22.
- Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol*. 2003;72:82-93.
- Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol*. 2002;39:89-94.
- Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J. Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. *Semin Hematol*. 2002;39:107-12.
- Stevens RF. Disorders of granulopoiesis and granulocyte function. En: Lilleymann J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 332-8.
- De Santes KB, Lai SS, Cowan MJ. Haploidentical bone marrow transplants for two patients with reticular dysgenesis. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:1171-3.
- Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. *J Clin Pathol*. 2001;54:7-19.
- Lux SE, Johnston RB Jr, August CS, et al. Chronic neutropenia and abnormal cellular immunity in cartilage-hair hypoplasia. *N Engl J Med*. 1970;282:231.
- Smith OP. Shwachman-Diamond syndrome. *Semin Hematol*. 2002;39:95-102.
- Blume RS, Wolff SM. The Chediak-Higashi syndrome: studies in four patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1972;51:247-80.
- Kelley RI, Cheatham JP, Clark BJ, et al. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr*. 1991;119:738-47.
- Gorlin RJ, Gelb B, Diaz GA, et al. WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: Clinical, hematological, and molecular studies. *Am J Med Genet*. 2000;91:368-76.
- Hord JP, Whitlock JA, Gay JC, et al. Clinical features of myelokathexis and treatment with hematopoietic cytokines: A case report of two patients and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19:443-8.
- Freedman MH, Doyle JJ. Inherited bone marrow failure syndromes. En: Lilleymann J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric Hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 23-49.
- Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol*. 2000;110:768-79.
- Palmbiad JE, Von dem Borne AE. Idiopathic, immune, infectious, and idiosyncratic neutropenias. *Semin Hematol*. 2002;39:113-20.
- Smith OP, Hann IM, Chessells JM, et al. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol*. 1996;94:279-84.
- Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome; an inherited preleukemia bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty marrow microenvironment. *Blood*. 1999;94:3048-54.
- Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome marrow cells show abnormally increased apoptosis mediated through the Fas pathway. *Blood*. 2001;97:3011-6.
- Paley C, Murphy S, Karayalcin G, et al. Treatment of neutropenia in Shwachman diamond syndrome (SDS) with recombinant human granulocyte colony stimulating factor (RH-GCSF). *Blood*. 1991;78 Supl 1:3a.
- Kannourakis G. Glycogen storage disease. *Semin Hematol*. 2002;39:103-6.
- Beaudet AL, Anderson DC, Michels VV, et al. Neutropenia and impaired neutrophil migration in type 1 B glycogen storage disease. *J Pediatr*. 1980;97:906-10.
- Wang WC, Crist WM, Ihle JN, et al. Granulocyte colony-stimulating factor corrects the neutropenia associated with glycogen storage disease type. *Leukemia*. 1991;5:347-9.
- Hutchinson RJ, Bunnell K, Thoenen JG. Suppression of granulopoietic progenitor cell proliferation by metabolites of the branched chain amino acids. *J Pediatr*. 1985;106:62-5.
- Sieff CA, Nisbet-Brown E, Nathan DG, et al. Congenital bone marrow failure syndromes. *Br J Haematol*. 2000;113:30-42.
- Logue GL, Shastri KA, Laughlin M, et al. Idiopathic neutropenia: antineutrophil antibodies and clinical correlations. *Am J Med*. 1991;90:211-6.
- Bruin M, Dassen A, Pajkrt D, et al. Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. *Vox Sang*. 2005;88:52-9.
- Hartman KR, LaRussa VF, Rothwell SW, et al. Antibodies to myeloid precursor cells in autoimmune neutropenia. *Blood*. 1994;84:625-31.
- Bux J, Behrens G, Jaeger G, et al. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood*. 1998;91:181-6.
- Neglia JP, Watterson J, Clay M, et al. Autoimmune neutropenia of infancy and early childhood. *Pediatr Hematol Oncol*. 1993;10:369-76.
- Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol*. 2002;39:121-7.
- Levine DH, Madayastha PR. Isoimmune neonatal neutropenia. *Am J Perinatol*. 1986;3:231-3.
- Gilmore MM, Stroneck DF, Korones DN. Treatment of alloimmune neonatal neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *J Pediatr*. 1994;125:948-51.
- Funke A, Berner R, Traichel B, et al. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia. *Pediatrics*. 2000;106:45-51.
- Murdoch JM, Smith CC. Hematological aspects of systemic disease: infection. *Clin Haematol*. 1972;1:619.
- Hammond WP, Harlan JM, Steinberg SE. Severe neutropenia in infectious mononucleosis. *West J Med*. 1979;131:92-7.
- Mustafa MM, McClain KL. Diverse hematologic effects of parvovirus B19 infection. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43:809-21.
- Moses A, Nelson J, Bagby GC Jr. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis. *Blood*. 1998;91:1479-95.
- Cairo MS. The use of granulocyte transfusions in neonatal sepsis. *Transfus Med Rev*. 1990;4:14-22.
- Andres E, Kurtz JE, Maloisel F. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985-2000) and review of the literature. *Clin Lab Haematol*. 2002;24:99-106.
- Bonilla MA, Dale D, Zeidler C, et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHug-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol*. 1994;88:723-30.
- Donadieu J, Leblanc T, Meunier BB, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Hematologica*. 2005;90:45-53.
- Cottle TE, Fier CJ, Donadieu J, et al. Risk and benefit of treatment of severe Chronic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Hematol*. 2002;39:134-40.
- Strauss RG. Therapeutic granulocyte transfusions in 1993. *Blood*. 1993;81:1675-8.
- Hübel K, Dale DC, Engert A, et al. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis*. 2001;183:321-8.