

Neutropenia cíclica con anticuerpos antigranulocitarios NA2 y tratamiento con factor estimulante de colonias granulocíticas recombinante

Sr. Editor:

La neutropenia cíclica (NC) es una enfermedad hematológica poco frecuente que aparece fundamentalmente a partir del primer año de vida. Hasta el año 2002 estaban censadas en el registro internacional de neutropenias crónicas graves un total de 194 pacientes¹. La base molecular de la neutropenia clínica resi-

de en un defecto intrínseco de la granulopoyesis localizado en el cromosoma 19p13.3 donde se encuentra el gen de la proteína elastasa del neutrófilo (ELA2)^{2,3}. Mutaciones del gen *ELA2* inducen una apoptosis intramedular acelerada en estadios muy precoces de maduración del neutrófilo provocando períodos regulares de neutropenia en sangre periférica, aproximadamente cada 21 días^{4,6}.

Durante los episodios de neutropenia puede acompañarse de fiebre, con leve afectación del estado general, úlceras orales, gingivitis y periodontitis. Evoluciona hacia una neutropenia crónica^{2,3}. El 10 % de los pacientes presentan infecciones graves como neumonía, peritonitis o sepsis⁷.

Recientemente se ha incorporado el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) al tratamiento con resultados óptimos^{8,9}.

Se presenta un paciente con neutropenia cíclica y anticuerpos IgM antigranulocitarios NA2 positivos, en tratamiento con G-CSF.

Adolescente niña de 11 años de edad, de origen rumano, en España desde el año 2003, que consulta por episodios mensuales desde lactante, de aftas y úlceras en cara lateral de la lengua con rechazo del alimento. Durante los primeros años se acompañaba de fiebre y neutropenia en controles hematológicos realizados. Actualmente presenta cada 21-24 días aftas y úlceras linguales dolorosas que duran 4-5 días. El cuadro es afebril con disfagia, anorexia y dificultades para la dicción.

Como antecedentes personales refiere apendicectomía, neumonía y celulitis del hueso poplíteo. Los antecedentes familiares eran anodinos. La exploración fuera de los episodios de neutropenia era normal.

Tras realizar hemogramas seriados durante 8 semanas identificamos oscilaciones cíclicas en los granulocitos, acmé inferior a 2.500 cél./ μ l aproximadamente 17-19 días con descenso gradual hasta un nadir de 0-100 cél./ μ l durante 3-5 días, ascendiendo posteriormente (fig. 1). El resto de series hematológicas no variaron, salvo los monocitos que sufrieron una curva en sentido inverso a los granulocitos.

Las pruebas complementarias incluyeron bioquímica, vitamina B₁₂, ácido fólico, inmunoglobulinas, complemento, poblaciones linfocitarias, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antigranulocitarios, serología (TORCH, VHA, VHB, VIH, parvovirus, influenza, *Salmonella*, *Brucella*), *Helicobacter pylori* en heces y medulograma.

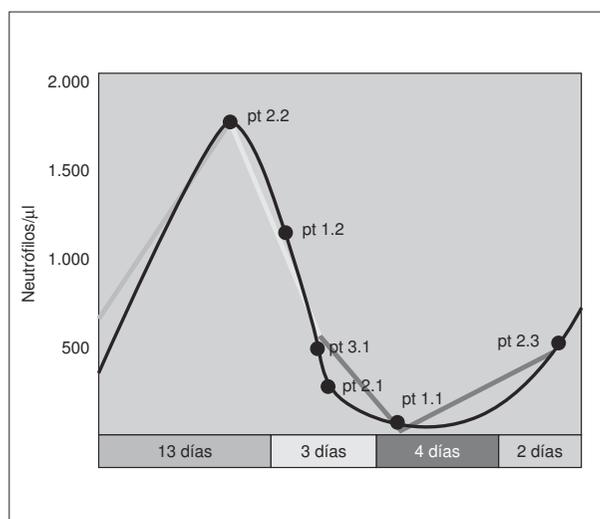


Figura 1. Cinética de los granulocitos.

Los únicos datos patológicos fueron la presencia de anticuerpos IgM e IgG NA2 antigranulocito mediante inmunofluorescencia por citometría de flujo, test indirecto y directo, respectivamente. En controles posteriores permanecía la positividad sólo en el test directo. El medulograma durante la neutropenia mostraba normalidad en todas las series hematopoyéticas salvo en los granulocitos que mostraban un "stop" madurativo en estadio de mielocitos.

Recibió tratamiento con G-CSF (Neupogen®, Amgen, Thousand Oaks, CA, EE.UU.) a dosis de 5 μ g/kg/día subcutáneo, comenzando en el momento que la cifra de granulocitos inferior a 1.200 cél./ μ l (aproximadamente día + 18 desde neutropenia anterior) y hasta que la cifra era superior a 1.000 cél./ μ l. En el momento actual presenta ciclos regulares de neutropenia que duran 2 o 3 días con ausencia de sintomatología infecciosa y desaparición de las lesiones bucales.

En nuestra paciente el diagnóstico de neutropenia cíclica se realizó tras la demostración de la periodicidad de la neutropenia⁷. El medulograma con serie granulocítica formada preferentemente por formas inmaduras e historia clínica sugerente apoyaban el diagnóstico. El hallazgo de anticuerpos IgG/IgM antigranulocitarios NA2 nos obligó a realizar el diagnóstico diferencial con la neutropenia autoinmune; neutropenia periférica crónica no cíclica y que se resuelve aproximadamente en un plazo de 6-54 meses, al desaparecer los anticuerpos¹⁰.

Hasta nuestro conocimiento, es el primer caso de neutropenia cíclica con anticuerpos antigranulocitarios.

El tratamiento inicial con G-CSF quedaba restringido a pacientes con neutropenia cíclica en situaciones de infección grave con riesgo vital y en pacientes adultos. En el momento actual diferentes trabajos han demostrado la eficacia del G-CSF, en dosis de 2-5 μ g/kg diariamente, o 3 días a la semana en el tratamiento de la neutropenia cíclica, consiguiendo disminuir la duración de los días de neutropenia grave, reduciendo los episodios de aftas y el riesgo de infecciones bacterianas y mejorando la calidad de vida^{8,9}. En nuestra paciente, tras identificar la cinética de la enfermedad, iniciamos tratamiento con G-CSF obteniendo una disminución en el período de neutropenia (3 días) y ausencia de sintomatología clínica (fig. 2).

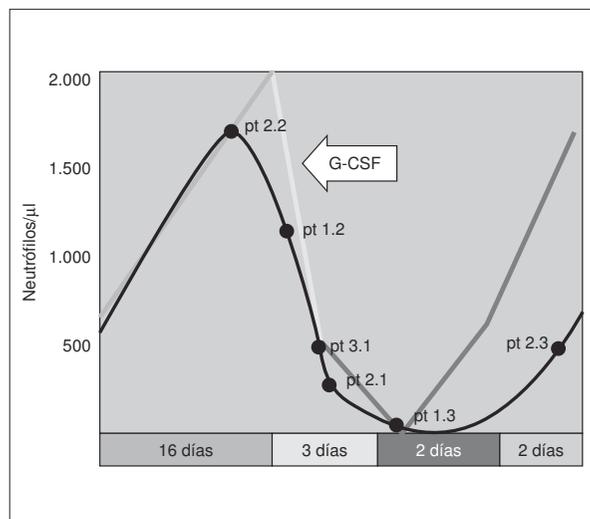


Figura 2. Cinética de los granulocitos con G-CSF.

El interés de nuestra comunicación es doble, por un lado el ya mencionado de la presencia de anticuerpos antigranulocitarios y en segundo lugar aportamos un nuevo régimen de tratamiento, que implica conocimiento de la cinética del granulocito, y de las modificaciones que se originan en la misma tras la administración de G-CSF.

**L. Barrachina Barberá, A. Pérez Martínez,
S. León García, F. Pronzato Cuello,
J.M. Martín Arenós y E. Toornador**
Hospital General de Castellón. España.

Correspondencia: Dr. L. Barrachina Barberá.
Servicio de Pediatría. Hospital General de Castellón.
Avda. Benicassim, s/n. 12004 Castellón. España.
Correo electrónico: antonioperezmartinez@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. The Severe Chronic Neutropenia International Registry. Physician Newsletter Updates 2000-2002. Disponible en: <http://depts.washington.edu/registry/>
2. Dinuer M. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. En: Nathan D, Orkin S, Ginsburg D, Look A, editors. Hematology of infancy and childhood 6.^a ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 923-1010.
3. Dale D, Person R, Bolyard A, Aprikyan A, Bos C, Bonilla MA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood*. 2000;96:2317-22.
4. Bellané-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beauvils S, et al. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: A study of 81 patients from the french Neutropenia Register. *Blood*. 2003;103:4119-25.
5. Duan Z, Li F, Wechsler J, Meade-White K, Williams K, Benson K, et al. A novel notch protein, N2N, targeted by neutrophil elastase and implicated in hereditary neutropenia. *Mol Cell Biol*. 2004;24:58-70.
6. Horwitz M, Benson K, Person R, Aprikyan A, Dale D. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nature Genetics*. 1999;23:433-6.
7. Dale D, Bolyard A, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol*. 2002;2:89-94.
8. Jayabose S, Tugal O, Sandoval C, Li K. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in cyclic neutropenia use in new 3-day-a-week regimen. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994;16:338-40.
9. Schmitz S, Franke H, Wichmann HE, Diehl V. The effect of continuous G-CSF application in human cyclic neutropenia: A model analysis. *Br J Haematol*. 1995;90:41-7.
10. Bruin M, Vom dem Borne A, Tamminga R, Kleijer M, Bukkemeijer L, Heas M. Neutrophil antibody specificity in different types of childhood autoimmune neutropenia. *Blood*. 1999;94:1797-802.