

# Tratamiento continuo con factores estimulantes de colonias (G-CSF) de la neutropenia asociada a la glucogenosis tipo Ib

P. de Diego Fernández<sup>a</sup>, J.R. García Fernández<sup>b</sup>, F. Moreno Madrid<sup>a</sup> y M. Sánchez Forte<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. <sup>b</sup>Unidad de Hematología. Hospital General Básico de Baza. Granada. Servicio Andaluz de Salud.

(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 282-284)

En los últimos años, los factores estimulantes de colonias (CSF) o de crecimiento hemopoyético han abierto una vía para el tratamiento de las neutropenias graves, con alta eficacia clínica y efectos secundarios irrelevantes. Además, su uso se ha generalizado gracias a la síntesis mediante técnicas de recombinación genética.

Se expone el caso clínico de una niña de 4 años, diagnosticada de glucogenosis Ib desde los 7 meses de vida. Desde hace 2 años presenta neutropenia grave establecida, derivada de la enfermedad principal. Se inició tratamiento con CSF de granulocitos (G-CSF) subcutáneo: la paciente no ha presentado infecciones de importancia, ha mantenido un crecimiento y desarrollo adecuados y no ha precisado hospitalización. Los efectos adversos han sido mínimos, hasta el momento.

La eficacia terapéutica en este caso justifica el uso de G-CSF de manera continua, pero no debe olvidarse la falta de perspectiva temporal de dicho tratamiento.

## Palabras clave:

*Hemopoyesis. Neutropenia. Glucogenosis.*

## TREATMENT WITH GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTORS FOR NEUTROPENIA IN GLYCOGENOSIS IB

In the last few years, granulocyte colony stimulating factors (G-CSF), or hematopoietic growth factors, have created new possibilities for treating severe neutropenias, with high clinical efficacy and minimal adverse effects. Moreover, due to genetic recombinant techniques, the therapeutic use of these glycoproteins is increasing.

We report the case of a 4-year-old girl who was diagnosed with glycogenosis IB at the age of 7 months. From the

age of 2 years, she presented severe established neutropenia secondary to the main disease. Subcutaneous G-CSF therapy was started. The patient has shown no serious infections, has maintained normal growth and development, and has not required hospitalization. Adverse effects have been minimal.

The therapeutic efficacy demonstrated by this case justifies the continuous use of G-CSF, although the lack of long-term perspectives should not be forgotten.

## Key words:

*Hematopoiesis. Neutropenia. Glycogenosis. Adverse effects.*

## INTRODUCCIÓN

Los factores estimulantes de colonias (CSF), o de crecimiento hemopoyético, constituyen un grupo de glucoproteínas que estimulan el crecimiento y diferenciación de las células sanguíneas. Actúan sobre las células precursoras induciendo el aumento del número total de la estirpe en cuestión. Los CSF se utilizaron por primera vez en edades infantiles en 1988, en niños con neutropenia crónica<sup>1</sup>. Actualmente, su uso se ha extendido a múltiples aplicaciones, gracias a la síntesis por recombinación genética. Los factores disponibles en terapéutica clínica son tres: eritropoyetina (EPO), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

De estos dos últimos, sólo es efectivo el G-CSF en las neutropenias crónicas graves, al ser un estimulante más eficaz que el GM-CSF<sup>2</sup>. Se administra por vía subcutánea o intravenosa, según la situación que se trate. Hay dos tí-

**Correspondencia:** Dr. P. de Diego Fernández.  
Servicio de Pediatría.  
Hospital General Básico de Baza.  
18800 Baza. Granada.  
Correo electrónico: pdediego@eresmas.com

Recibido en junio de 2000.  
Aceptado para su publicación en marzo de 2001.

pos de moléculas, para uso clínico: Filgastrim y Lenogastim, ambas con similar eficacia clínica, a pesar de sus diferencias morfológicas y farmacodinámicas<sup>3</sup>.

Una forma de neutropenia crónica grave es la asociada a la glucogenosis Ib. En este caso, la neutropenia es de origen medular y conlleva una extremada tendencia a las infecciones de repetición, desde estomatitis leves hasta sepsis muy grave. La respuesta positiva al tratamiento con factores estimuladores se puso de manifiesto hace una década, corroborándose y perfeccionándose posteriormente<sup>4</sup>. Se presenta nuestra experiencia con el tratamiento largo plazo con G-CSF en un caso de glucogenosis Ib.

### CASO CLÍNICO

Se expone el caso de una niña de 4 años de edad, sin antecedentes familiares de interés. Al nacimiento aparece un episodio aislado de acidosis metabólica con hipoglucemia, que se resolvió con terapia de mantenimiento. A los 5 meses de edad presentó un nuevo episodio con hepatomegalia y deshidratación hipertónica. Ante la sospecha de metabolopatía, se realizó un estudio analítico amplio, y la paciente fue diagnosticada de glucogenosis tipo Ib. A partir de su diagnóstico, el control metabólico se mantuvo estable mediante aportes frecuentes de glucosa y bicarbonato. No se presentaron nuevas crisis y no progresó la acumulación de glucógeno.

A los 7 meses del diagnóstico se observó una neutropenia grave (423 neutrófilos/ $\mu$ l), de la cual se recuperaba parcialmente, sin infecciones. Al cabo de 1 año, la neutropenia severa se acompañaba de procesos infeccio-

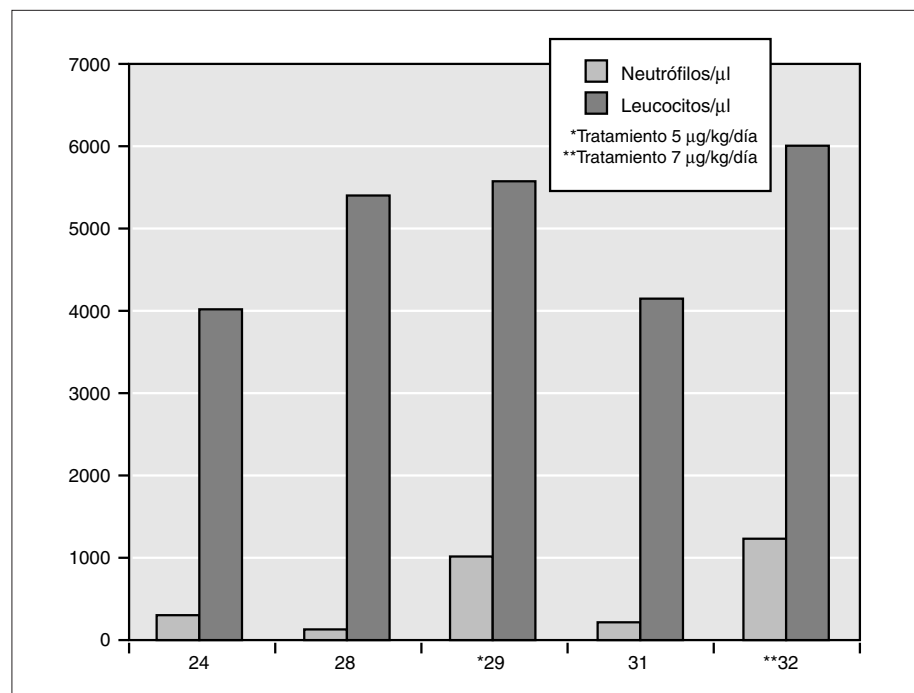
sos: infecciones de vías respiratorias altas, gingivostomatitis e infecciones del túnel del gastrostoma.

A partir de ese momento se inició tratamiento con Lenogastim<sup>®</sup> por vía subcutánea a 5  $\mu$ g/kg/día, durante 5 días, tras control con hemograma cada 3 semanas, al principio, y posteriormente de forma pautada cada 2 semanas, puesto que ése era el período aproximado en el que los neutrófilos se encontraban por debajo de 500/ $\mu$ l. Actualmente lleva 24 meses de tratamiento, manteniendo buena respuesta (dosis actual, 7  $\mu$ g/kg/día), sin infecciones relevantes y sin ingresos hospitalarios, desde que la dosis quedó pautada cada 2 semanas (fig. 1).

Durante todo este tiempo, el control metabólico ha sido excelente, el crecimiento normal, no ha habido afectación de las otras líneas celulares sanguíneas, dolores óseos ni trastornos locales. La hepatosplenomegalia mantenida, la afectación del perfil hepático y la hiperuricemia forman parte de la enfermedad principal.

### DISCUSIÓN

La glucogenosis tipo Ib es un proceso similar a la glucogenosis Ia, con la diferencia de que no hay un defecto de glucosa-6-fosfatasa, sino del transportador microsomal de dicha enzima. Como consecuencia de ello, se produce una incapacidad para movilizar el glucógeno hepático (glucogenólisis) y en la gluconeogénesis: acumulación de glucógeno en determinados órganos (hígado, riñón e intestino), hipoglucemia de ayuno, hiperlipemia, hiperuricemia y crisis de acidosis metabólica. El diagnóstico histoquímico se realiza a partir de una biopsia hepática. En la misma se observa gran cantidad de glucógeno intrace-



**Figura 1.** Valores de leucocitos y neutrófilos pretratamiento y postratamiento.

lular con nula actividad de la glucosa-6-fosfatasa: al tratar la muestra con desoxicolato (destructor de las membranas microsomales) se normaliza la actividad glucosa-6-fosfatasa. Este rasgo es el característico de la glucogenosis Ib y la diferencia de la glucogenosis Ia.

La diferencia clínica entre ambos tipos de glucogenosis es la tendencia del tipo Ib a la neutropenia crónica grave y a la enfermedad inflamatoria intestinal. Por ello se plantea, durante el curso evolutivo de la enfermedad, el uso de G-CSF.

La utilización del G-CSF en la práctica médica general y pediátrica en particular es cada vez más amplia: inicialmente en pacientes oncológicos con quimioterapia o con tratamiento mielosupresor; posteriormente se han establecido otras indicaciones como el tratamiento del trasplante de médula ósea, neutropenias congénitas graves (agranulocitosis congénita, neutropenia cíclica, etc.), anemias aplásicas adquiridas y más recientemente en enfermedades infecciosas como la neutropenia por virus de la inmunodeficiencia humana y la sepsis neonatal acompañada de neutropenia<sup>5</sup>. Cabe destacar que hasta el momento los efectos secundarios observados son, habitualmente, de poca relevancia. No obstante el uso clínico de G-CSF es de tan sólo 10 años; se trata de un tratamiento de eficacia contrastada, pero con un coste económico alto (40.000 ptas. cada ciclo de tratamiento). Por otra parte, la experiencia con tratamientos continuados es limitada, más aún en la infancia, por lo cual nos falta conocimiento acerca de su seguridad. Diversos autores advierten del posible efecto leucemiante y del agota-

miento del compartimiento de células progenitoras tras su uso prolongado<sup>6</sup>.

En nuestro caso, la eficacia clínica del tratamiento con G-CSF es rotunda, tanto al evitar infecciones con una enfermedad grave de base como al evitar hospitalizaciones, por lo cual su crecimiento y desarrollo son aceptables y su calidad de vida también. Los efectos adversos, hasta el momento, son prácticamente inexistentes. Por todo ello creemos que hay que mantener el tratamiento crónico continuo, prestando especial atención a los efectos no conocidos por falta de perspectiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Komiyama A, Ishimuro A, Kubo T. Increases in neutrophil counts by purified urinary colony-stimulating factor in chronic neutropenia of childhood. *Blood* 1988; 71: 41.
2. Bonadonna A, Frustaci S, Galligioni E et al. Comparison between G-CSF and GM-CSF for prophylaxis of severe leukopenia after chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 1602.
3. Gisselbercht C, Prentice G, Bacigalopo A et al. Placebo-controlled phase III trial of lenograstim in bone-marrow transplantation. *Lancet* 1994; 343: 696-700.
4. Schroten H, Wendel U, Burdach S, Roesler J, Breidenbach T, Schweitzer S et al. Colony-stimulating factors for neutropenia in glycogen storage disease Ib. *Lancet* 1991; 337: 736-737.
5. Schaison G, Eden OB, Henze G et al. Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a European panel. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 955-966.
6. Bernini JC. Diagnosis and management of chronic neutropenia during childhood. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 773-792.