

# **Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave**

## **Una guía para los pacientes y sus familias**

Escrito por el

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

2<sup>a</sup> Edición Revisada, 2017

**Cornelia Zeidler, M.D. , MPH**

Severe Chronic Neutropenia International Registry

Hannover Medical School

Carl-Neuberg-Strasse 1

D-30623 Hannover, Germany

Traducción al castellano:

Victor Quintero, M.D. , PhD

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Primera edición Noviembre, 2000, escrita por

Audrey Anna Bolyard, R.N., B.S.  
Tammy Cottle  
Carole Edwards, R.G.N/ R.S.C.N., Bsc.  
Sally Kinsey, M.D.  
Beate Schwinzer, Ph.D.  
Cornelia Zeidler, M.D.

# Indice

Prefacio.....	4
Introducción.....	5
Cómo se forma la sangre.....	7
¿Que es la neutropenia?.....	9
Síntomas de la Neutropenia.....	11
Causas de Neutropenia.....	11
Incidencia de la Neutropenia Crónica grave.....	12
Información básica sobre la herencia.....	12
Genética de la Neutropenia Congénita.....	13
Tipos de Neutropenia Crónica Grave.....	16
Neutropenia Congénita Grave.....	17
Neutropenia	
Cíclica.....	18
Síndrome de Shwachman-Diamond (SSD).....	20
Desórdenes metabólicos con neutropenia.....	21
G6PC3-CN.....	21
Neutropenia Idiopática.....	22
Neutropenia	
Autoinmune.....	22
Neutropenia Neonatal Autoinmune (NNA).....	24
Otras condiciones asociadas con Neutropenia.....	24
Pruebas Diagnósticas en la Neutropenia Crónica Grave.....	25
Vigilancia de los recuentos hematológicos.....	25
Otros exámenes de sangre.....	26
Detección de anticuerpos.....	26
Análisis de genética molecular.....	26
Aspirado y biopsia de médula ósea.....	27
Muestras de médula ósea (morfología).....	28
Evaluación citogenética y estudios moleculares.....	28
Análisis del Gen del Receptor G-CSF.....	29
Investigaciones en pacientes con otras condiciones.....	30

## Severe Chronic Neutropenia International Registry

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

Tratamiento de los subtipos de Neutropenia Congénita Grave.....	30
Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (G-CSF).....	32
Trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	34
Otros	
tratamientos.....	35
Tratamiento de soporte.....	36
Pronóstico.....	37
Leucemias secundarias.....	38
Manejo a largo plazo y vigilancia en la Neutropenia Crónica Grave .....	38
Vigilancia del RAN.....	39
Vigilancia de la médula ósea.....	39
Periodontitis.....	39
Embarazo.....	39
Problemas	
Psicosociales.....	40
Grupos de apoyo.....	41
El Registro internacional de Neutropenia Crónica Grave.....	43
La rama europea del SCNIR.....	43
Grupos de	
apoyo.....	46
Preguntas frecuentes y sus respuestas en Neutropenia Crónica Grave.....	48
Glosario.....	56

# **Prefacio**

## **2ª edición revisada y actualizada**

Estimados lectores

La investigación en el campo de la neutropenia congénitas graves está en fase de rápido desarrollo. En los últimos quince años, los conocimientos sobre este tipo de enfermedades se han multiplicado gracias a un trabajo intensivo de investigación básica.

Así que hemos revisado, actualizado y desarrollado en mayor extensión los contenidos en esta segunda edición para incluir la información más reciente en este campo. La mayoría de los cambios están relacionados con los nuevos conocimientos de la genética molecular, pero también en los síntomas relacionados y las secuelas a largo plazo.

Queremos brindaros la información más actualizada y esperamos poder responder todas vuestras posibles preguntas.

Cornelia Ziedler, M.D. , MPH

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

# Introducción

Neutropenia Crónica grave (NCG) es el nombre dado a un grupo de alteraciones en las que la neutropenia es el problema principal. La severidad y síntomas de la neutropenia difieren ampliamente entre los diferentes subtipos de neutropenia que existen, e incluso, difieren de paciente a paciente.

Esta guía está diseñada para ofrecerle un mejor conocimiento del NCG. Ha sido escrita para responder muchas de las preguntas que Ud. pueda tener sobre la neutropenia y su tratamiento. Esperamos que la guía le ayude a Ud y/o a su hijo con el manejo de la enfermedad. El propósito de este documento es darle información y incentivarlo a preguntarle a su médico. Aprender acerca de la neutropenia, sus causas y el mejor tratamiento es proceso activo.

La investigación añade continuamente nuevos elementos a nuestros conocimientos sobre la enfermedad y hacen que tengamos que cambiar nuestras recomendaciones habituales cada cierto tiempo, de manera que esta guía no puede abarcar la totalmente comprehensiva.

Usted puede obtener información actualizada sobre la neutropenia a través de las web patrocinadas por el Severe Chronic Neutropenia international Registry (SCNIR) (Registro Internacional de la Neutropenia Crónica Grave)

- [www.scnir.de](http://www.scnir.de);
- [www.depts.washington.edu/registry/](http://www.depts.washington.edu/registry/)

y en las del grupo de soporte de pacientes/padres National Neutropenia: Network (NNN)

- [www.neutropenianet.org/](http://www.neutropenianet.org/)

o leyendo las siguientes publicaciones disponibles en Pubmed:

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**  
Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave  
Una guía para los pacientes y sus familias  
2017

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=severe+chronic+neutropenia&cmd=DetailsSearch>

Los miembros y consultores del SCNIR escribieron la primera versión de este manual. El SCNIR se fundó en 1994 con el mecenazgo de Amgen Inc, Thousand Oaks, CA, USA. En el año 2000, el Instituto nacional de salud se convirtió en el principal patrocinador del registro en los Estado Unidos y el comisión europea hizo lo mismo con la rama europea. Nosotros estamos muy agradecidos con Amgen por su colaboración en el desarrollo inicial del registro y por su soporte a los largo de los años.

Desde el año 2000, el SCNIR ha seguido estudiando en las causas, las consecuencias y el mejor tratamiento de la neutropenia crónica grave con el mecenazgo de fuentes gubernamentales, fundaciones y donaciones privadas. El Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, parte del Instituto Nacional de Salud (NIH) de los EE.UU., es la actualidad el principal patrocinador del SCNIR. En Europa, el SCNIR recibe además soporte adicional de fundaciones y de las compañías farmacéuticas por mantener reportes de seguridad de los productos biosimilares del *Filgrastim*. El SCNIR depende de estas ayudas y donaciones para continuar su trabajo y agradecería su ayuda si Ud. encuentra sus esfuerzos, programas y servicios son de utilidad para Ud., su familia y su comunidad.

A efectos de este documento "Usted" se refiere a usted o su hijo.

A lo largo del texto hay palabras y frases que aparecen en *Cursiva*. Su explicación se encuentra en el glosario.

## Comó se forma la sangre

Las células sanguíneas se producen en la *Médula Ósea*.

La *médula ósea*, como su nombre lo indica, se localiza dentro de los huesos. El esqueleto de un adulto está compuesto de diferentes tipos de huesos. Los huesos de los brazos y piernas son largos y poseen una cavidad interna que contiene tejidos principalmente grasos, nervios y vasos sanguíneos. La médula en los huesos largos es de color amarillo y a causa de su contenido graso es llamada médula amarilla o grasa. Esta médula grasa, en un adulto, no participa activamente en la producción de células sanguíneas.

La medula ósea que forma la sangre se encuentra dentro de un tipo diferente de hueso que es plano, como el esternón y el hueso pélvico. Estos huesos contienen en su interior una especie de esponja hecha de la sustancia del hueso formada por pequeños nidos de células sanguíneas en formación, células que forman una matriz de soporte y una red de nervios y pequeños vasos sanguíneos nutritivos. El término médico que se utiliza para nombrar la formación de las células sanguíneas es *hematopoyesis* (ver figura 1).

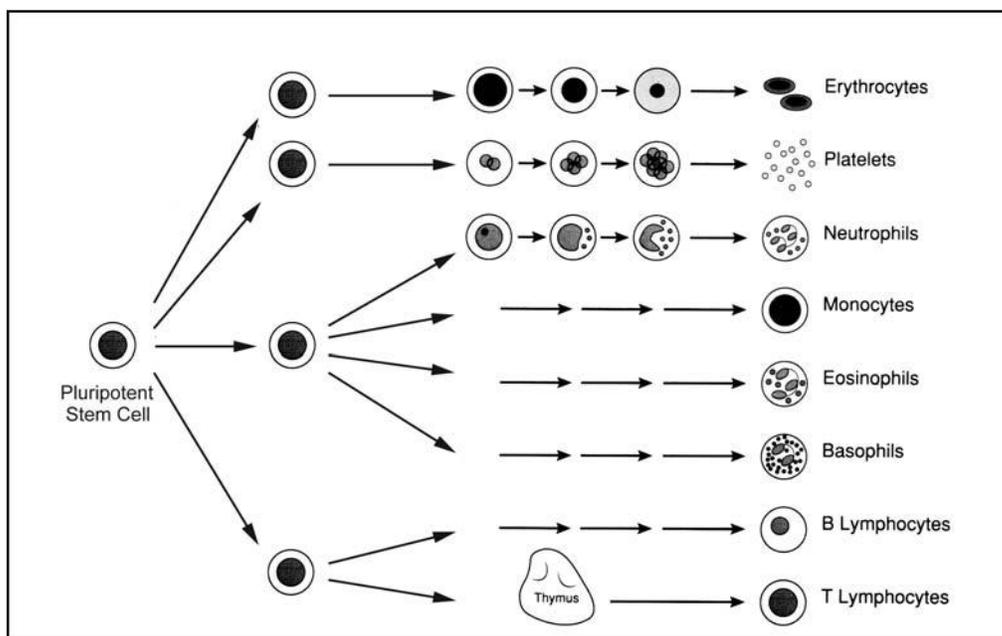
Hay tres tipos básicos de células sanguíneas:

Los *glóbulos rojos* (o *eritrocitos*) son los encargados de llevar el oxígeno de los pulmones a todos los tejidos del organismo.

Las *plaquetas* son esenciales para la coagulación de la sangre

Los *glóbulos blancos* (*leucocitos*) se encargan de defender al cuerpo contra infecciones. Hay tres tipos principales *de glóbulos blancos*: *granulocitos*, *monocitos*, y *linfocitos*. Los *neutrófilos* constituyen la mayor parte de los *granulocitos*.

El crecimiento y desarrollo de la sangre está cuidadosamente controlado por la *médula ósea* al producir el número correcto de cada tipo de célula.. Aproximadamente, cada segundo se producen 3.000.000 de glóbulos rojos y 120.000 *glóbulos blancos*. Las células maduras salen de la *médula ósea* y pasan al torrente vascular y circulan a través de la sangre por todo el cuerpo. Todas estas células sanguíneas se derivan de un solo tipo de célula llamada *célula madre*. Sólo una proporción muy pequeña de médula ósea y células sanguíneas son *células madres*. Éstas son las células que se necesitan extraer para el trasplante de progenitores hematopoyéticos o de médula ósea (TMO) .



**Figura 1.** Todas las células sanguíneas que aparecen en la parte final del esquema derivan de una sola célula, la “célula madre”, también llamada *célula madre hematopoyética pluripotente*.

Todas las células sanguíneas mueren, pero su vida media varía entre los diferentes tipos de células. Los glóbulos rojos viven aproximadamente cuatro meses después de que salen de la médula ósea, las plaquetas viven sólo unos días y los *granulocitos* (neutrófilos) sólo unas horas.

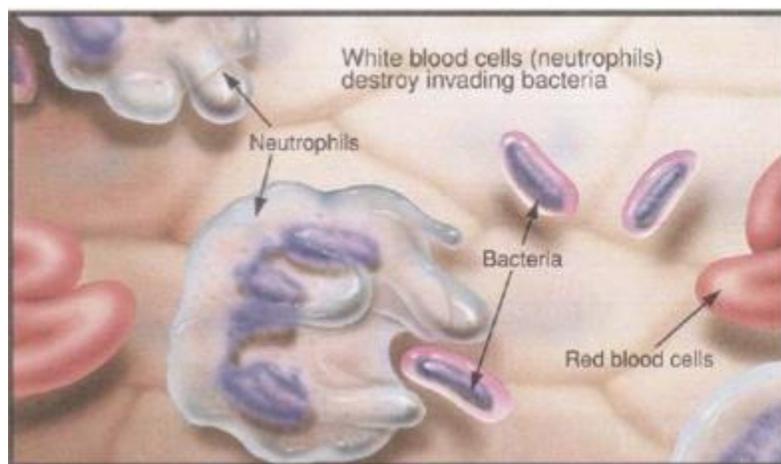
**¿Que es la neutropenia?**  
**Severe Chronic Neutropenia International Registry**  
 Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave  
 Una guía para los pacientes y sus familias  
 2017

El término neutropenia significa que el número de *neutrófilos* en la sangre es demasiado bajo. Los *neutrófilos* tienen un papel muy importante en la defensa del cuerpo contra las infecciones bacterianas (ver figura 2)

Para calcular el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), el porcentaje de neutrófilos *granulocitos* (% *neutrófilos* segmentados + % *neutrófilos* bandas) debe de ser multiplicado por el número total de Leucocitos y dividido por 100 como se ve en la siguiente fórmula:

$$\text{RAN} = \frac{(\% \text{Segmentados} + \% \text{Bandas}) \times \text{Leucocitos totales}}{100}$$

La sangre de los adultos sanos usualmente contiene cerca de 1.500 a 7.000 *neutrófilos* por microlitros (= 1,5-7.0 x 10<sup>9</sup>/l). En los niños menores de 6 años, el número de *neutrófilos* puede ser menor. El recuento de neutrófilos puede variar entre distintos grupos étnicos. Recuentos más bajos de neutrófilos son un hallazgo frecuente en la gente de origen africano y en algunos grupos del medio oriente. Esta condición es conocida como neutropenia étnica benigna y no tiene asociación con problemas clínicos.



**Figura 2.** Imagen de un neutrófilo en la pared de un vaso sanguíneo destruyendo una *bacteria*

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

La neutropenia puede clasificarse en grados de severidad basándonos en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN):

Severidad de la neutropenia	Recuento absoluto de neutrófilos
Leve	Entre 1.000-1.500 /mcl
Moderada	Entre 500-1.000/mcl
Grave	Menos de 500/mcl

La neutropenia puede ser diferenciada por la duración de la enfermedad:

- Aguda (corta duración, por pocos días)
- Crónica (duración mayor de 3 meses)

El término de neutropenia transitoria o temporal describe una condición en que la neutropenia se ha resuelto. El término Neutropenia Crónica Grave resume todos los tipos de neutropenia crónica independientemente de su causa subyacente.

### Síntomas de la Neutropenia

Los síntomas del paciente dependen de la severidad de la neutropenia. Mientras más bajos son los recuentos de neutrófilos mayor es el riesgo de infección. El riesgo aumenta aún más si el recuento de neutrófilos se mantiene reducido más de tres días. Las infecciones frecuentes son: otitis media, amigdalitis, úlceras de la mucosa oral, mucositis y *abscesos* cutáneos.

Las neumonías y los abscesos en órganos profundos como los abscesos renales son menos frecuentes. Estas infecciones pueden amenazar la vida. si el paciente permanece persistentemente neutropénico. Por este motivo es muy importante que el paciente neutropénico consulte inmediatamente con un médico en caso de presentar signos de infección o inflamación (por ejemplo *fiebre* por encima de 38,5°C) y si es necesario empezar un tratamiento *antibiótico*.

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

## Causas de Neutropenia

Hay muchas causas de neutropenia crónica grave. La neutropenia puede ocurrir como consecuencia de:

1. Tratamiento de quimioterapia del Cáncer
2. Infecciones *víricas* (p.e. Citomegalovirus, Epstein-Barr virus)
3. Farmacológica (diuréticos, sulfonamidas, metamizol, griseofulvina, cloranfenicol, antibióticos, químicos como el benceno y plantas tóxicas)
4. Hereditarias: algunas personas nacen con neutropenia por causas genéticas (*congénitas*)
5. Inmunológicas: *anticuerpos* antineutrófilos

En algunos casos, la causa no se puede aclarar y los médicos se refieren a este grupo como “Neutropenia idiopática”.

## Incidencia de la Neutropenia Crónica Grave

Todos los tipos de Neutropenia crónica son enfermedades raras. La neutropenia *autoinmune* primaria es vista con más frecuencia durante la infancia, pero no hay datos ciertos sobre su verdadera *incidencia*. La neutropenia congénita es una enfermedad muy rara con 1-4 casos por millón de habitantes.

## Información básica sobre la herencia

En las células de los humanos para cada propiedad hay un par de genes, cada uno de ellos con características diferentes (alelos) en los que las características genéticas son pasadas a la descendencia.

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

Una de las características genéticas se origina del padre y la otra de la madre. Los genes pueden pasarse en herencia dominante o recesiva.

**Herencia autosómica dominante**, es mecanismo de transmisión independiente del sexo. Un gen alterado en uno de los padres es suficiente para pasar la característica o enfermedad al hijo. Habitualmente, el progenitor que trasmite la enfermedad la padece también. En cualquier gestación existe una probabilidad del 50% de heredar el gen alterado y desarrollar la enfermedad. Un ejemplo de este tipo de herencia es la neutropenia congénita por mutaciones de *ELANE*.

**Herencia autosómica recesiva**, es otro mecanismo de transmisión independiente del sexo. Habitualmente ambos progenitores son portadores de gen alterado pero no padecen la enfermedad. La característica o enfermedad requiere la transmisión de ambos genes alterados de ambos progenitores. En cualquier gestación la probabilidad de que la enfermedad o característica se transmita a la descendencia es del 25%. Un ejemplo es la NCG por mutaciones de *HAX1*.

La transmisión de genes por **herencia recesiva ligada al cromosoma X** es un mecanismo dependiente del género. La madre es portadora del gen alterado pero solo los niños presentan clínica debido a su combinación cromosómica XY.

Las condiciones médicas hereditarias normalmente siguen estos patrones de herencia, pero pueden ocurrir excepciones a la regla.

## Genética de la Neutropenia Congénita

En 1999, Horowitz y Dale (Seattle) describieron las mutaciones del gen de la elastasa de los neutrófilos (*ELANE*) por medio de la secuenciación genética de pacientes con neutropenia cíclica. Mutaciones distribuidas a en casi todas las secuencias del gen *ELANE* han sido encontradas en la mayoría de los pacientes con neutropenia cíclica y en cerca del 50% de los pacientes que padecen neutropenia crónica. El estudio de los grupos familiares revela que hay mutaciones espontáneas, como también mutaciones heredadas (patrón *autosómico* dominante). Sin embargo, no se han descrito

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

mutaciones de ELANE en las familias cuyo patrón de herencia se comporta de manera autosómico recesivo.

Unos pocos años más tarde, Klein y Welte (Hannover) descubrieron mutaciones homocigotas en el gen HAX1 en pacientes originarios del Medio Oriente (herencia autosómica recesiva). Es llamativo que estas mutaciones pudieron ser identificadas en los pacientes del grupo sueco descrito por Rolf Kostmann.

En 2014, Klein descubrió mutaciones homocigotas en el gen JAGN1 en pacientes de una comunidad sefardí procedente de Argelia (herencia autosómica recesiva). Posteriormente esta mutación fue descrita también en pacientes del Medio Oriente. El fenotipo de estos pacientes era similar al de los pacientes con mutaciones en ELANE y HAX1.

En la **Tabla 1** se presenta un compendio de los defectos genéticos congénitos en los distintos subgrupos de neutropenia.

A pesar de una descripción actualizada de los defectos genéticos, esta lista no está terminada y la investigación en las causas genéticas de neutropenia crónica está muy lejos de terminar. Todavía hay un grupo de los pacientes (aproximadamente el 30%) en los que el defecto genético se desconoce y es necesaria investigación específica de la clínica y las mutaciones para identificar nuevos subtipos genéticos.

**Tabla 1.** Defectos genéticos en la neutropenia

Diagnóstico	Gen	recesiva	dominante	Neutropenia +
Elane-NC	ELANE	-	+	Síndrome preleucémico
Síndrome de Kostmann	HAX1	+	-	Síndrome preleucémico, SNC, convulsiones
JAGN1-NC	JAGN1	+	-	Osteoporosis, Malformaciones cardíacas, Insuficiencia pancreática exocrina
G6PC3-NC	G6PC3	+	-	Baja talla, Malformaciones cardíacas y urogenitales, venas subcutáneas traslucidas
Neutropenia congénita con mutación de GF1	GF1	-	+	Defectos de células T y B
Síndrome WHIM	CXCR4	-	+	Mielocatexis, IgG bajas, verrugas
Síndrome Schachman Diamond	SDBS	+	-	Insuficiencia pancreática exocrina, talla baja, anomalías esqueléticas, anemia y trombocitopenia
Síndrome de Barth	TAZ1	Ligada al X	-	Cardiopatía dilatada, miopatía esquelética, talla baja, Aciduria 3 metilglutacónica
Neutropenia con mutación WAS	WAS	Ligada al X	-	Monocitopenia, plaquetas normales
Glucogeno tipo 1b	SLC37A4	+	-	Hepatomegalia, Hipoglucemia. Acidosis lactic

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

Síndrome Hermansky-Pudlack	AP3B1	+	-	Albinismo parcial, talla baja, IgG baja, diátesis hemorrágica
Síndrome Hermansky-Pudlack like	Múltiples	+	-	Albinismo parcial, talla baja, IgG baja,
Síndrome de Griscelli	RAB27A	+	-	hemofagocitosis
Síndrome de Chediak-Higashi	LYST	+	-	Albinismo, defectos de células T , NK y quimiotaxis
Hiper IgM	CD40L	Ligada al X	-	Reducción de IgG, IgA e IgE
Neutropenia congénita con mutación de VPS45	VPS45	+	-	Nefromegalia, esplenomegalia, osteosclerosis, y anomalías neurológicas
Neutropenia congénita	desconocida	?	?	Niveles elevados de IgG

## Tipos de Neutropenia Crónica Grave

La neutropenia crónica grave puede existir desde el nacimiento (neutropenia congénita) o desarrollarse a lo largo de la vida (neutropenia adquirida). La neutropenia puede ser el único hallazgo o asociarse a otros síntomas de otra enfermedad de base. Los subgrupos genéticos son descritos con detalle en el capítulo “Genética de la neutropenia congénita”. En la lista siguiente se presentan ejemplos de los distintos tipos de neutropenia:

- Neutropenia congénita
  1. Neutropenia congénita grave (ej. ELANE-NC, HAX1-NC, JAGN1-CN)
  2. Neutropenia cíclica
  3. G6PC3 y otros subtipos clínicos
- Enfermedades metabólicas asociadas a neutropenia
  1. Síndrome Schachman-Diamond
  2. Enfermedades de depósito del glucógeno
  3. Síndrome de Barth
- Desórdenes inmunes asociados con neutropenia

### Severe Chronic Neutropenia International Registry

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

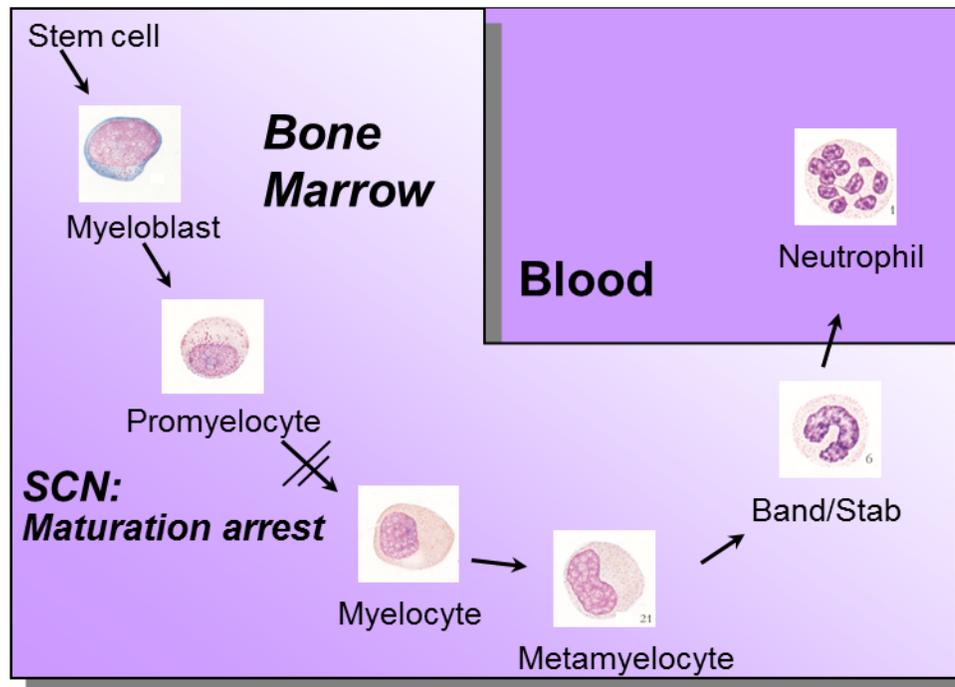
Una guía para los pacientes y sus familias

2017

1. Síndrome WHIM/*Mielocatexis*
  2. Síndrome Wiskott-Aldrich
- Neutropenia adquirida
    1. Neutropenia idiopática
    2. Neutropenia autoinmune

## **Neutropenia Congénita Grave**

La Neutropenia congénita grave es un tipo infrecuente de neutropenia que se presenta al nacimiento. Es una enfermedad hereditaria y por eso, puede afectar a más de un miembro familiar, pero también es posible que afecte a un solo miembro de una familia (casos esporádicos). El diagnóstico genético prenatal para detectar la enfermedad antes del nacimiento puede estar disponible para familias en las que se conoce la mutación específica del gen responsable. La pregunta sobre si la detección prenatal de una mutación, debe ser indicación de aborto está sin responder todavía y debe ser discutida cuidadosamente con los expertos, el comité de ética y la familia.



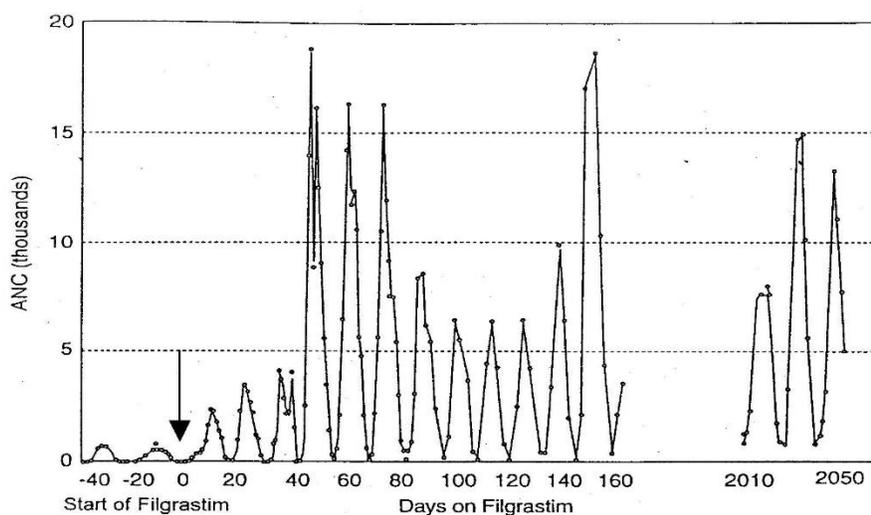
**Figura 3.** En individuos sanos la maduración de los granulocitos da lugar a la formación de neutrófilos segmentados, que salen de la médula ósea y pasan a la sangre. En los pacientes afectados de Síndrome de Kostmann esta maduración está bloqueada en un estadio precoz, a nivel del *promielocito*.

La neutropenia congénita usualmente es muy grave y los neutrófilos a menudo están completamente ausentes en la sangre de estos pacientes al momento del diagnóstico. Los pacientes afectados de Neutropenia Congénita o Síndrome de Kostmann, usualmente muestran una detención en la maduración (ver figura 3) en las fases tempranas de desarrollo del neutrófilo en la médula ósea. Esto significa que raramente sus neutrófilos maduran completamente a células capaces de luchar contra las infecciones.

Sin tratamiento estos pacientes presentan infecciones bacterianas graves tales como infecciones del cordón umbilical (onfalitis), bronquitis recurrentes, neumonías, *abscesos cutáneos* u otitis media. Usualmente estas infecciones se presentan con en los primeros meses de vida. Así, la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita son diagnosticados durante la infancia. El tratamiento con G-CSF habitualmente resulta en incremento de las cifras de neutrófilos en sangre periférica y protege de las infecciones bacterianas (ver capítulo “Tratamiento con G-CSF”).

## Neutropenia Cíclica

La Neutropenia cíclica es otro tipo de neutropenia hereditaria. Como su nombre indica, en esta enfermedad el número de neutrófilos muestra un patrón cíclico con una duración del ciclo de 21 días. Estos ciclos varían de paciente a paciente, ya que algunos presentan neutropenia durante todo el ciclo y otros mantienen recuentos bajos durante unos días y una cifra normal el resto del ciclo (ver figura 6). La frecuencia de infecciones bacterianas dependerá de la duración del período de neutropenia que el paciente experimente. Aquellos que tienen un periodo más largo de neutropenia dentro del ciclo, sufren más infecciones que los que tienen fases de neutropenia más cortas.



**Figura 6.** El número absoluto de neutrófilos en sangre en los pacientes con neutropenia cíclica según un patrón típico. Cuando están en tratamiento con G-SCF el patrón cíclico todavía se produce, pero la duración del ciclo y de la fase neutropénica se acortan.

### Severe Chronic Neutropenia International Registry

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

Si las infecciones (típicamente estomatitis aftosa - inflamación y ulceración de la mucosa de la boca) ocurren aproximadamente en intervalos de 3 semanas, se considerará el diagnóstico de neutropenia cíclica y será necesario realizar recuentos de neutrófilos en la sangre (al menos 3 veces por semana durante seis semanas) con el objetivo de identificar el patrón cíclico típico de los neutrófilos en esta enfermedad.

Casi todos los pacientes con neutropenia cíclica tienen períodos de neutropenia grave (ANC menos que 200 células/  $\mu$ l) ( $0.2 \times 10^9/L$ ) presentando cada 3 semanas ciertos síntomas. Sin embargo, son poco frecuentes las infecciones graves como otitis media, pulmonía y bacteremia. La neutropenia cíclica ocurre por la fluctuación en la tasa de producción de las células por parte de las células madre de la médula ósea. A diferencia de otras causas de neutropenia, en este caso el aspecto de la médula ósea cambia durante el ciclo oscilando entre un aspecto normal y un grave estancamiento en la maduración y producción del neutrófilo. Otras células sanguíneas como las plaquetas o los glóbulos rojos pueden mostrar también oscilaciones con un patrón cíclico.

Los pacientes con neutropenia cíclica se benefician del tratamiento con G-CSF (ver capítulo “Tratamiento de los subtipos de Neutropenia Crónica Grave) usualmente requieren dosis menores que las usadas en la NCG. El tratamiento con G-CSF no impide el comportamiento cíclico de los neutrófilos. Acorta la duración de los ciclos de 21 días a 15 días habitualmente. El objetivo del tratamiento con G-CSF en la neutropenia cíclica es acortar el nadir ( el tiempo con RAN por debajo de 500/mcl) a menos de 3 días para impedir que se desarrollen infecciones. En la mayoría de los pacientes con neutropenia cíclica se han identificados cambios *autosómicos* en el gen ELANE. En los pacientes ELANE negativos se desconoce la causa genética. Por lo pronto, se han identificado múltiples mutaciones en ELANE. Algunas de estas mutaciones son idénticas en la neutropenia cíclica y en la neutropenia crónica.

## **Síndrome de Shwachman-Diamond (SSD)**

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

El SSD es una rara enfermedad de herencia autosómica recesiva con anomalías multisistémicas que incluyen cambios en la *hematopoyesis* (principalmente neutropenia), insuficiencia pancreática (problemas en la digestión de las grasas de la dieta dando lugar heces grasas voluminosas), fallo de medro (talla baja), retraso psicomotor o alteraciones neurológicas y un espectro variable de anomalías congénitas que pueden afectar al esqueleto, el hígado, el corazón y el sistema inmune. En el año 2003, se encontraron las mutaciones en el gen SBDS asociadas a esta enfermedad

Al diagnóstico, los síntomas de SSD son variables de un paciente a otro. En la mayoría de los pacientes, el SSD se diagnostica en la infancia. El diagnóstico de SSD debe de considerarse inclusive en ausencia de insuficiencia pancreática, ya que un porcentaje significativo de los pacientes desarrollan esta insuficiencia en estadios más tardíos o los síntomas relacionados con ella podrían haberse resuelto al momento del diagnóstico de la neutropenia.

Si la neutropenia es grave (recuentos de neutrófilos por debajo de 500/mcl por tiempo prolongado), estos pacientes pueden padecer también infecciones bacterianas recurrentes y el tratamiento con G-CSF puede ser de utilidad. La mayoría de los pacientes tratados con G-CSF responden a un aumento en la cifra de neutrófilos y disminución de los episodios infecciosos. En el SSD, otros elementos de la sangre pueden estar disminuidos en grados variables (pudiendo potencialmente dar lugar a *anemia* y/o trombocitopenia).

Como ya se mencionó previamente en los pacientes con neutropenia congénita, aquellos con SSD también tienen un riesgo aumentado de desarrollar una *leucemia* así que hacemos la recomendación de examinar la médula ósea con test citogenéticos anualmente.

## **Desórdenes metabólicos con neutropenia**

La Glucogenosis Ib es un trastorno *metabólico* infrecuente de *herencia autosómica recesiva* que afecta la degradación del glucogeno, una forma de almacenamiento de la glucosa (azúcar). El hígado, el bazo y otros tejidos acumulan glucógeno. Los pacientes presentan aumento del hígado y bazo,

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

estancamiento en el crecimiento, problemas renales, hipoglicemia (azúcar en sangre bajo) e infecciones recurrentes. La presencia de un bazo agrandado se puede asociar además a un bajo número de hematíes y plaquetas, causando *anemia* y trombocitopenia. La neutropenia crónica en estos pacientes va acompañada de una función defectuosa de las células encargadas de matar las bacterias (función defectuosa de los neutrófilos). Con el tratamiento con G-CSF, los pacientes no sólo responden con un aumento de RAN sino también con una mejoría de actividad de sus neutrófilos.

## **G6PC3-CN**

La neutropenia crónica causada por las mutaciones en el gen G6PC3 son también un desorden muy raro de herencia *autosómica* recesiva. G6PC3 se refiere al gen de la subunidad catalítica 3 de la Glucosa-6-fosfatasa que regula la actividad de enzimática de la Glucosa-6-fosfatasa. A pesar de ello, este gen no induce cambios en el metabolismo del azúcar como ocurre en la enfermedad de depósito del Glucógeno tipo 1b. Además de la neutropenia, los pacientes pueden padecer de talla baja, retraso del desarrollo, malformaciones cardíacas, malformaciones urogenitales, venas subcutáneas traslúcidas y pérdida de audición por afectación del oído interno.

## **Neutropenia Idiopática**

El término Neutropenia Idiopática describe varios tipos de neutropenia que pueden ocurrir en cualquier momento de la vida por razones desconocidas. Por eso, la neutropenia idiopática, puede presentarse tanto en niños como en adultos. Como ya se describió para los otros tipos de neutropenia, la frecuencia y severidad de las infecciones está ligada al número de neutrófilos. La cifra de neutrófilos y la clínica de estos pacientes varían considerablemente, pero en general, aquellos con una neutropenia más severa son los que tienen infecciones más frecuentes. La mayoría de pacientes responden bien al tratamiento con G-CSF, pero requieren tratamiento a largo plazo.

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

## Neutropenia Autoinmune

En niños entre 6 meses y 4 años, la presencia de *anticuerpos* específicos anti-neutrófilos puede resultar en el aumento de la destrucción de sus propios neutrófilos con la consecuente neutropenia. Este proceso se define como neutropenia autoinmune de la infancia (NAI) y es la causa más frecuente de neutropenia prolongada en este grupo etario. La razón por la que se desarrollan estos anticuerpos se desconoce. Las infecciones pueden estar involucradas en el desarrollo de la NAI. En algunos casos de NAI, el diagnóstico es hallazgo fortuito por un análisis de sangre hecho por otros motivos.

Aunque estos lactantes frecuentemente tienen recuentos absolutos de neutrófilos muy bajo, lo habitual es que no sufran infecciones bacterianas graves. Estos pacientes deben mantenerse en vigilancia médica, pero no requieren necesariamente tratamiento con antibióticos o G-CSF. Basándose en la frecuencia de infecciones bacterianas y no en el RAN, en algunos casos una profilaxis antibiótica por vía oral (ej. cotrimoxazol) puede ser beneficiosa. El tratamiento con G-CSF casi siempre es efectivo en los pocos pacientes que desarrollan infecciones graves o que ven su calidad de vida afectada por la enfermedad (ej. ejemplo visitas repetidas a urgencias). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con NAI no requieren ningún tratamiento.

En estos pacientes las inmunizaciones inclusive con vacunas de virus vivos puede hacerse en la pauta habitual del calendario de su comunidad. Los niños con NAI pueden seguir con su vida normal incluyendo actividades deportivas, asistencia a guardería, etc.

El pronóstico de la neutropenia autoinmune de la infancia es muy bueno ya que los anticuerpos desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos durante la infancia o más tardar al alcanzar la edad escolar. En la mayoría de los casos los recuentos sanguíneos se normalizan entre los 3-5 años de edad.

La neutropenia autoinmune puede ser vista en adultos, predominantemente en mujeres jóvenes (neutropenia autoinmune secundaria). La neutropenia autoinmune de los adultos tiene menos posibilidades de resolverse espontáneamente y en muchos es posible que se asocie con otros fenómenos autoinmunes.

La neutropenia autoinmune habitualmente es diagnosticada por medio de la detección de *anticuerpos* anti-granulocito en la sangre. La ausencia de un test positivo de anticuerpos anti-neutrófilos no descarta definitivamente una neutropenia autoinmune, como tampoco la presencia de anticuerpos descarta completamente una neutropenia congénita. Así, en los casos en que los resultados de los test de anticuerpos son repetidamente negativos, en los que existen anomalías adicionales en otros componentes de la sangre (ej. trombocitopenia) o ocurren infecciones bacterianas inusualmente severas, un estudio de médula ósea es necesario para descartar una neutropenia congénita.

## **Neutropenia Neonatal Aloinmune (NNA)**

La neutropenia aloinmune es un tipo particular de neutropenia mediada por *anticuerpos*. Durante la gestación pequeñas cantidades de sangre fetal pueden alcanzar la circulación sanguínea de la madre a través de la placenta. Si esas células tienen característica distintas a las de la madre, el sistema inmune materno puede producir anticuerpos que alcancen la circulación del hijo por vía de la placenta induciendo la destrucción de los neutrófilos del bebé. Después del nacimiento, la presencia de neutropenia puede ser detectada en el bebé, siendo los recuentos sanguíneos de la madre normales. Durante el periodo de neutropenia pueden ocurrir infecciones bacterianas y una profilaxis antibiótica puede ser de utilidad. Como estos anticuerpos son “prestados”, desaparecerán en aproximadamente 11 semanas y entonces los recuentos sanguíneos se normalizarán. Desde el punto de vista teórico, los anticuerpos pueden reaparecer en las gestaciones siguientes así que es conveniente controlar a los futuros hermanos con un *hemograma* completo.

## **Otras condiciones asociadas con Neutropenia**

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

Existen otros trastornos en los que la neutropenia es parte de los síntomas. Dependiendo de la naturaleza de la condición principal, el manejo de la neutropenia puede diferir del tratamiento de la neutropenia crónica grave “pura”.

Los principales trastornos que pueden presentar neutropenia son:

- *Anemia Aplásica Grave*
- Anemia de Fanconi.
- Enfermedad Viral
- Post quimioterapia o radioterapia (exposición a radiación)
- Situaciones inducidas por drogas (antibióticos, analgésico)

Existen otros desórdenes raros, congénitos o adquiridos, que se asocian a neutropenia (ej. mielocatexis, Síndrome de Hiper IgM, o Inmunodeficiencia combinada grave).

Esta lista puede estar incompleta ya que continuamente se descubre más información acerca de las enfermedades asociadas con neutropenia.

## **Pruebas Diagnósticas en la Neutropenia Crónica Grave**

Cuando se sospecha un diagnóstico de Neutropenia (ej. Con infecciones recurrentes que pueden ocurrir con un patrón cíclico) los médicos realizarán inicialmente un *hemograma* y después procederán a con más pruebas si fuese necesario. Estas pruebas podrán incluir un examen de médula ósea del paciente. Las investigaciones principales que se realizarán se explican a continuación.

## **Vigilancia de los recuentos hematológicos**

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

Como ya se mencionó, la primera prueba que se practica ante la sospecha de neutropenia es el *hemograma*. Con este procedimiento se efectúa un recuento de neutrófilos, si es bajo se debe repetir el hemograma para estar seguros si la neutropenia persiste. En pacientes con NCG, la cifra de neutrófilos puede variar ligeramente, pero los recuentos son persistentemente muy bajos al contrario de lo que ocurre en la neutropenia cíclica. Si las cifras de neutrófilos varían significativamente, el médico puede sospechar que se trata de una neutropenia cíclica. Para confirmar el diagnóstico el médico tendría que realizar un hemograma completo 3 veces por semana por lo menos por 6 semanas para constatar que hay un patrón cíclico regular en las cifras de neutrófilos.

## **Otros exámenes de sangre**

El médico también hará pruebas para descartar que no se trata de una neutropenia *autoinmunes* mediante la detección de anticuerpos (ver capítulo “Neutropenia Autoinmune”)

## **Detección de anticuerpos**

El estudio de la sangre del paciente *por anticuerpos* debe de ser realizado solo por laboratorios especializados porque estas pruebas son muy sensibles a interferencias y los resultados negativos no pueden descartar con certeza una neutropenia autoinmune.

## **Análisis de genética molecular**

En el caso que se sospeche una neutropenia congénita de tipo hereditario un estudio de genética molecular será necesario para buscar las mutaciones genéticas conocidas (ver capítulo “Genética de la neutropenia congénita”). Este tipo de pruebas solo se pueden realizar en pocos laboratorios especializados. Si hay evidencias de una prevalencia

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

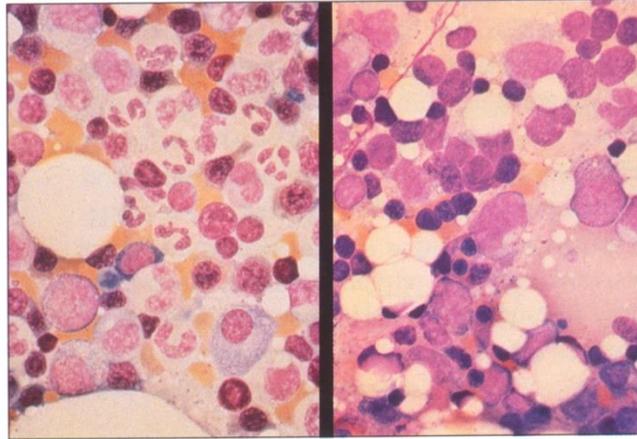
familiar de neutropenia debería hablar con su doctor acerca de este tipo de análisis. Los resultados de estos test deben ser discutidos con la familia y debería ofrecerse consejo genético.

## **Aspirado y biopsia de médula ósea**

Si los análisis de sangre del paciente sugieren que se trata de una neutropenia congénita, es importante realizar un estudio de la médula ósea para confirmar el diagnóstico por el estudio microscópico de las células de la médula (Figura 5). Las células de la médula ósea usualmente se extraen de un hueso grande de la pelvis, el iliaco o a veces del el hueso plano del pecho, el esternón. En los lactantes a veces se pueden extraer de la espinilla (la tibia). Este tipo de procedimientos se hace habitualmente bajo anestesia general, sedación profunda o con anestesia local. La técnica de extracción puede variar entre los distintos centros. Su médico le puede explicar que procedimiento será utilizado en su caso.

Hay dos métodos diferentes para examinar la médula ósea. El primero, aspira una muestra de sangre, igual que cuando se toma una muestra de sangre de la vena, desde el medio del hueso (aspirado de médula ósea). El segundo, extrae un pedazo pequeño de hueso (biopsia de médula osea) y se procesa para examinar la estructura de la médula. El material obtenido del aspirado es la muestra usada para hacer extensiones para poder ver las células de la médula bajo el microscopio.

Las muestras de médula también pueden ser utilizadas para otros estudios como análisis citogenéticos (no confundir con análisis genéticos) o para investigaciones de los genes que codifican el receptor de G-CSF (factor estimulante de colonias granulocíticas). Es posible también que una muestra sea enviada biobanco del SCNIR donde será congelada para estar disponible para proyectos de investigación en el futuro (ver capítulo “Registro”).



**Figura 5.** Médula ósea de un paciente con neutropenia congénita severa mostrando ausencia de neutrófilos maduros (imagen derecha) comparada a la médula ósea de un individuo sano con neutrófilos en todos los estadios madurativos (imagen izquierda).

### **Muestras de médula ósea (morfología)**

Después de ser teñidas las extensiones de médula ósea, las distintas células son contadas y su forma estudiada. Algunas veces, pueden detectarse células malignas (células leucémicas) antes de que puedan ser vistas en los exámenes de sangre habituales.

## **Evaluación citogenética y estudios moleculares**

En el examen citogenético se analizan los *cromosomas* de la *médula ósea*. Los cambios detectados en los cromosomas de estas células pueden ser inocuos, pero en algunos casos pueden indicar la transición hacia una *leucemia*.

Como se mencionó antes, es importante vigilar la *citogenética* de las células de la médula ósea porque los cambios en patrón cromosómico ocurren antes que aparezca alguna anomalía morfológica detectable. Este examen es crucial para detectar en etapas tempranas el desarrollo de una leucemia. Por este motivo es que recomendamos una revisión anual de la médula ósea. En la mayoría de los pacientes con neutropenia,

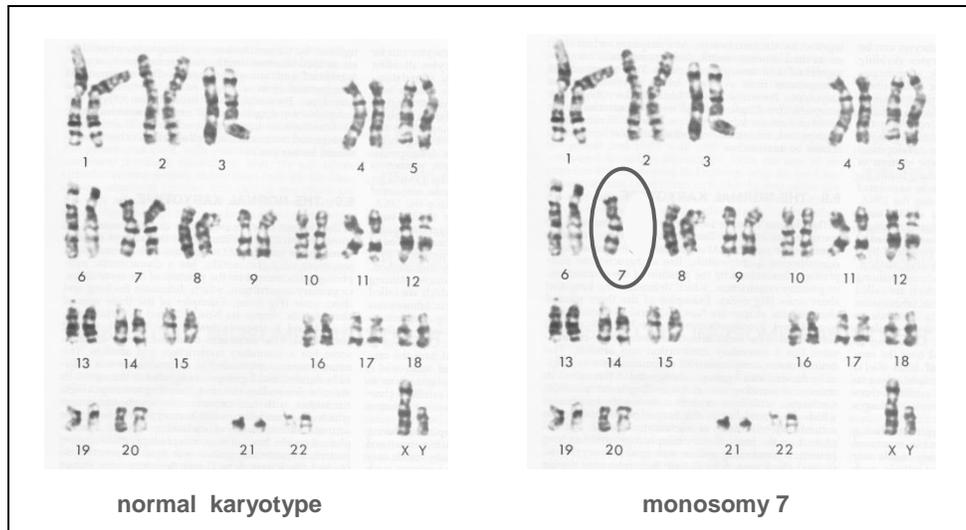
**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

los resultados son completamente normales. La fig.6 muestra dos patrones de cromosomas, llamados cariotipos, uno normal y otro con anomalías citogenéticas.



**Figura 6.** Cada célula humana (excepto los oocitos y espermatozoides) contiene 2 pares de 22 cromosomas y 2 cromosomas sexuales adicionales (mujeres: XX, hombre: XY) tal y como se muestra en izquierda de esta figura. Los cambios preleucémicos pueden estar representados por pérdidas de ciertos cromosomas y dar lugar por ejemplo a un a monosomía 7, como se muestra en la imagen de la derecha.

## Análisis del Gen del Receptor G-CSF

El análisis del gen del *Receptor de G-CSF* nos muestra información sobre la estructura de este receptor. La función de un receptor es unión a moléculas extracelulares seguida de liberación de una señal en interior de la célula que puede inducir a llevar a cabo una función, como por ejemplo, la división celular o maduración. El receptor de G-CSF existe en todos los granulocitos y lleva a cabo la tarea unir la citoquina G-CSF a las células. De esta manera inicia un señal para maduración, división celular o fortalecimiento de varias células, que es pasada al núcleo, el centro de comando de la célula. En algunos pacientes con neutropenia congénita este receptor sufre cambios que pueden preceder la transición hacia una leucemia. Estas modificaciones no afectan la respuesta al G-CSF y pueden ser detectadas varios años antes del desarrollo de la leucemia. Así, este análisis es un indicador crucial para los pacientes que experimentan cambios en el receptor de G-CSF. Sin embargo, a parte de este análisis, se recomienda que los exámenes de médula anuales incluyan la *citogenética*.

### Severe Chronic Neutropenia International Registry

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

## **Investigaciones en pacientes con otras condiciones**

Para estar seguro acerca del diagnóstico de algunas enfermedades que no se limitan al sistema hematológico (ej. Síndrome de Shwachman-Diamond, Glucogenosis Ib u otras), será necesario hacer pruebas adicionales. Su médico le explicará las pruebas que se requieren. A veces esto implica ser visto por otro especialista.

La neutropenia congénita grave (NCG) es una enfermedad rara. Algunos centros no solo se dedican a su tratamiento, también participan activamente en la investigación en NCG y pueden por tanto brindar otros estudios y asesorar a los pacientes.

## **Tratamiento de los tipos de Neutropenia Congénita Grave**

El principal objetivo de cualquier tratamiento en los pacientes con NCG es permitirle desarrollar una vida normal en todos los sentidos, incluyendo escolaridad, ocio, familia y vida profesional.

En primer lugar, un diagnóstico correcto es fundamental para decidir el tratamiento en la NCG

Los tratamientos empleados en el manejo de la neutropenia congénita, cíclica y la idiopática son:

- Factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF)
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH, también conocido como trasplante de médula ósea)
- Otros que incluyen:
  - Otras citoquinas

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

- Antibióticos
  - Corticosteroides\*
  - Inmunosupresores\*
  - Inmunoglobulinas
  - Vitaminas
  - Transfusiones de granulocitos
- Tratamientos de soporte, se discuten más adelante

\*El tratamiento con estos agentes usualmente no es recomendado, con excepción de los pacientes con condiciones reumáticas (ej Lupus), porque estas drogas comprometen el funcionamiento de otros elementos del sistema inmune

Los tratamientos prescritos por su médico son extremadamente importantes para disminuir el riesgo de infección. A parte de estos tratamientos médicos son importantes para reducir las infecciones, una buena nutrición y una higiene adecuada (incluyendo un buena higiene dental). A pesar de esto, una buena nutrición por si sola no logrará aumentar las cifras de neutrófilos en la NCG

El tratamiento específico para usted, debe ser discutido con su médico. En estas discusiones se deben incluir los beneficios y los riesgos potenciales del tratamiento.

La mayoría de los pacientes con NCG se benefician del tratamiento con factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF). Para prevenir las infecciones, estas *citoquinas* pueden iniciarse al diagnóstico. Una inflamación aguda o persistente requiere también de un tratamiento antibiótico además de G-CSF.

## **Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (G-CSF)**

El G-CSF es una *citoquina* producida normalmente por el cuerpo humano. El G-CSF, que se administra como tratamiento, no proviene del ser humano, sino de procesos industriales que elaboran cuidadosamente una sustancia idéntica (*ingeniería genética*) que posee la misma actividad y función de la citoquina

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

natural humana. Por eso no hay ningún riesgo de infección viral con el tratamiento con G-CSF.

El G-CSF estimula la producción y la maduración de los neutrofilos, mejorando su función anti-bacteriana. Actúa a través de un receptor localizado en los granulocitos que une el G-CSF a la célula y produce señales de división, maduración o reforzamiento de su función.

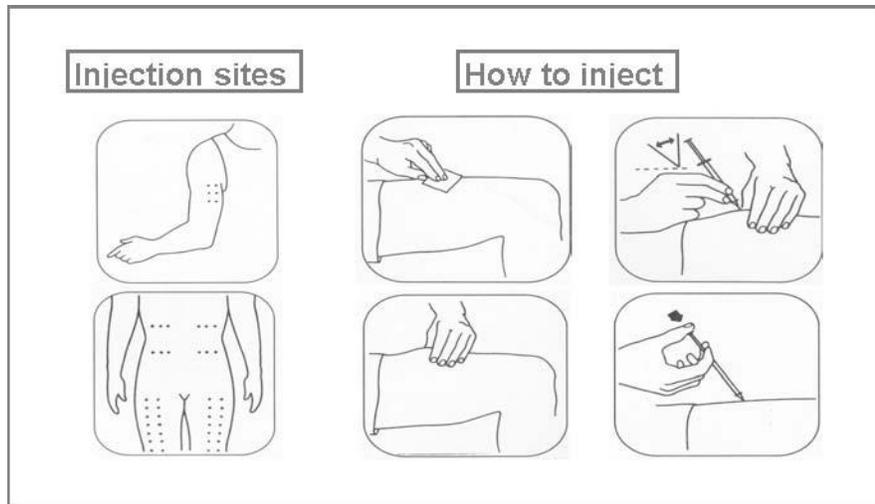
Los pacientes con NCG producen su propio G-CSF, pero por razones desconocidas éste no produce los efectos normales en el sistema hematológico. Por este motivo se necesita del tratamiento adicional con G-CSF.

La dosis y frecuencia de administración del G-CSF requerida para aumentar y mantener el recuento de neutrófilos sobre 1.000 por mm<sup>3</sup> (1.0 x 10<sup>9</sup>/L) varía extensamente. En la mayoría de pacientes, 5-20 microgramos (mcg) por kilogramo (kg) de peso de G-CSF administrado diariamente a través de una inyección subcutánea es usualmente suficiente, pero algunos pacientes necesitan dosis mas altas, incluso hasta 120 mcg/ kg diarios- administrados potencialmente en más de una inyección diaria o inclusive por perfusion continua intravenosa- y otros requieren dosis muy bajas, como 0,01 mcg/kg/día. Algunos pacientes con Neutropenia Cronica Grave no necesitan recibir diariamente el G-CSF pero, en el caso de presentar una infección pueden requerir modificaciones de la dosis.

El G-CSF se administra generalmente por inyección subcutánea (justo debajo de la piel). Los sitios recomendados de punción son: la parte inferior del abdomen, la parte superior y exterior de los brazos, y la parte superior y exterior de los muslos (figura 7).

La administración de G-CSF puede dar como resultado un dramático aumento del número de neutrofilos en sangre y es sin duda la terapia más eficaz para tratar la NCG. Algunos pacientes en tratamiento con G-CSF

presentan dolor de huesos o músculos y *esplenomegalia*. Otros efectos secundarios son bastante raros, sin embargo, algunos pacientes han experimentado plaquetopenia, reacciones en los lugares de punción, erupciones cutáneas, *hepatomegalia*, dolor articular, osteoporosis, vasculitis cutánea, hematuria, proteinuria, alopecia, y exacerbación de algunos trastornos preexistentes de la piel, como la psoriasis.



**Figura 7.** Donde y como aplicar G-CSF

Si experimenta alguno de u otros efectos colaterales, debe de notificar a su doctor. Con una reducción de dosis e inyecciones diarias, los dolores óseos y musculares usualmente desaparecen.

En los pacientes con Neutropenia Congénita que han sido tratados con G-CSF se han observado también anomalías *citogénéticas*, transformación a *síndrome mielodisplásico (SMD)* y a *leucemia*. Sin embargo, se desconoce si el desarrollo de estas anomalías está relacionado con la administración diaria del G-CSF, o se debe a la historia natural de la Neutropenia Congénita (ver capítulo “Pronóstico”).

## **Trasplante de progenitores hematopoyéticos**

El trasplante de *progenitores hematopoyéticos* (TPH) es la única opción terapéutica curativa en la NCG. El TPH debe ser considerado en los pacientes que no responden

al tratamiento o en aquellos que desarrollan un SMD o Leucemia en el curso de su enfermedad. El trasplante es un procedimiento asociado con muchos efectos adversos graves y por este motivo no es ofrecido como primera alternativa terapéutica. Es importante para el médico y el paciente discutir, en detalle, los riesgos y beneficios del procedimiento. En cuanto a este tema, el doctor encargado es capaz de darle más información.

El TPH es un procedimiento que incluye el uso de quimioterapia para erradicar la médula ósea anormal y después infundir la médula ósea de un donante a través de un catéter intravenoso, a la manera de una transfusión de sangre. No hay ningún tipo de cirugía. Con frecuencia es necesario un seguimiento médico a largo plazo para prevenir y tratar las complicaciones del procedimiento. El donante que puede ser un familiar cercano o un voluntario compatible. Se obtienen suficientes células progenitoras, bien sea de la médula ósea (por múltiples punciones con aguja bajo anestesia general) o de la sangre (obtenida por venopunción se pasa la sangre por un separador de células, seleccionando las células necesarias y regresando el resto a la circulación, este procedimiento es conocido como aféresis). Las células madres de la hematopoyesis también pueden obtenerse de unidades de sangre de cordón congeladas y almacenadas. En cualquier caso, todas las fuentes de progenitores deben de ser donantes compatibles con el paciente. Las células madres hematopoyéticas son capaces de reconstituir toda la sangre y el sistema inmune, pero difieren de las células madres embrionarias porque estas últimas son teóricamente capaces de formar a todo el organismo.

## **Otros tratamientos**

### **Corticosteroides**

En ciertas ocasiones los corticosteroides han sido efectivos para aumentar el número de neutrófilos en sangre. Los esteroides favorecen la salida de los

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

neutrófilos de la médula ósea hacia la circulación sanguínea. Sin embargo, no estimulan la producción de neutrófilos en la médula ósea y pueden disminuir el número de otros tipos de glóbulos blancos, lo que aumenta el riesgo de infección y enmascarar una leucemia preexistente. En general, los esteroides no se han demostrado eficaces en la NCG.

## **Infusiones de Granulocitos**

La transfusión de glóbulos blancos es utilizada muy pocas veces. Generalmente se reserva para el tratamiento de infecciones graves con compromiso vital. El reemplazo de los neutrófilos por transfusión no es factible a largo plazo por múltiples razones. La recolección de células blancas es bastante difícil y solo puede ser hecha en servicios especializados. Además los neutrófilos maduros tienen una vida media muy corta y no pueden ser almacenados por más de unas pocas horas.

En los pacientes que padecen una infección amenazante de la vida, la transfusión de granulocitos previamente movilizados con G-CSF es una alternativa. La supervivencia de los neutrófilos se extiende al tratar al donante con G-CSF. Además, existe como en todos los hemoderivados, el riesgo de transmitir infecciones víricas como la hepatitis.

## **Tratamiento de soporte**

Existen varios tratamientos de soporte. Solo los más importantes se enumeran a continuación:

- **Cuidado bucal:** incluye revisiones dentales regulares. La higiene oral es muy importante, se recomienda el uso de enjuagues con un antiséptico bucal.

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

- Vacunas: Las personas con NCG tienen un sistema inmune normal, lo que les permite crear anticuerpos para protegerse de las enfermedades virales. Así pues, deben administrarse todas las vacunas recomendadas en el calendario de su país.
- Control de la temperatura- Si tiene fiebre de 38,5°C o superior debe consultar al médico.
- Higiene general, incluyendo el lavado frecuente de las manos.
- En ocasiones es necesaria una profilaxis con antibióticos y/o antifúngicos
- Contacto temprano con médicos/clínica/hospital, es importante conocer el acceso a la atención médica y de contactar con su especialista en caso de ser necesario.
- En caso de viajes al extranjero, debe notificarlo a su médico y saber dónde en caso de emergencia puede contactar con un médico. En la página web encontrará una lista de expertos en neutropenia que cooperan con el SCNIR en diferentes países europeos ([www.severe-chronic-neutropenia.org](http://www.severe-chronic-neutropenia.org)).

No obstante, la normalización de las cifras de neutrófilos no puede lograrse solo con medidas de soporte aisladas.

## Pronóstico

Hoy en día, los pacientes diagnosticados de una neutropenia congénita grave son tratados inmediatamente con G-CSF. Este tratamiento logra elevar de las cifras de los neutrófilos por encima de una cifra diana superior a 1000/mm<sup>3</sup> en más del 90% de los

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

pacientes, que es suficiente para protegerlos de las infecciones bacterianas graves. En la actualidad, la expectativa de vida es prolongada, alcanzando los pacientes la edad adulta. No es posible dar un claro límite en la expectativa de vida, ya que el tratamiento con G-CSF no se inició sino hasta finales del años ochenta.

## Leucemias secundarias

Inclusive antes de disponerse del tratamiento con G-CSF se tenía conocimiento, a través de publicaciones, de casos esporádicos de leucemia en los pacientes con neutropenia congénita. Debido a la corta esperanza de vida de los pacientes en aquel entonces se desconocía cuál era el riesgo real de desarrollar una leucemia en la era pre G-CSF.

Con los conocimientos actuales sabemos que en algunos subgrupos genéticos de neutropenia más del 10 % de los pacientes desarrollarán leucemia en el curso de su enfermedad. La progresión a leucemia no ocurre solo en los pacientes con NCG asociada a mutación de ELANE. Todavía no se sabe si el aumento de la expectativa de vida a dado lugar a un aumento de frecuencia de leucemia o si el tratamiento con G-CSF tiene alguna influencia en desarrollo de la leucemia (ej. Favoreciendo el crecimiento de células malignas). Los hallazgos actuales señalan que hay una clara relación entre la gravedad de la enfermedad y el riesgo de leucemia. Además parece existir una asociación entre la leucemia y las mutaciones causales. Por lo tanto, se puede categorizar a la neutropenia congénita severa como una condición preleucémica. Los pacientes desarrollan predominantemente *leucemia mieloide aguda*, pero también se han descrito casos de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielomonocítica crónica.

En el análisis de los datos de la rama europea del SCNIR hecho en el año 2017, 17 de 118 pacientes con mutaciones de ELANE (14,4%) y 6 de 48 de los pacientes con mutaciones de HAX1 (12,5%) desarrollaron leucemia. De los 88 pacientes con síndrome de Schwachman-Diamond, 7 (9%) desarrollaron leucemia. El número de

pacientes con otras mutaciones asociadas con NCG es muy pequeño para poder hacer una conclusión acerca de su riesgo de desarrollar leucemia.

El diagnóstico exacto, así como el conocimiento de los factores de riesgo y el pronóstico a largo plazo son de gran importancia para ajustar el tratamiento y seguimiento a largo plazo. Consultas específicas son ofertadas en la sede del SCNIR en Hannover, Alemania. Se recomienda vigilar factores de riesgo temprano como son la mutaciones del receptor de G-CSF y RUNX1.

Nota: Las tasa de riesgo antes mencionadas son cantidades estadísticas. Solo representan un valor de utilidad cuando se aplican a la totalidad de los pacientes con NCG como grupo poblacional. La progresión a leucemia puede ocurrir de manera inesperada tanto en condiciones favorables como desfavorable

## **Manejo a largo plazo y vigilancia en la Neutropenia Crónica Grave**

Como se dijo antes en el capítulo de “Tratamiento de los subtipos de neutropenia”, el elemento principal es la “normalización de la vida” y la promoción de una vida normal para Ud. Esto incluye la escolarización, vacaciones, familia y vida social. La administración de G-CSF permite a los pacientes con NCG continuar las tareas de su vida diaria fuera del riesgo de una cifra de neutrófilos peligrosamente baja.

Los hemogramas dan al médico la información necesaria para vigilar su RAN. En base al RAN, su médico puede ajustar la dosis de G-CSF si es necesario.

### **Vigilancia del RAN**

Cuando se inicia el tratamiento con G-CSF, su doctor seguirá muy de cerca su RAN, generalmente durante 4 a 10 semanas, para verificar que dosis de G-CSF necesita. El Registro sugiere que una vez establecida la dosis, el paciente con NCG sea revisado mensualmente con controles de hemograma. La sangre puede extraerse aproximadamente 18 horas después de que se

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

haya administrado el G-CSF, en los pacientes que reciben G-CSF diariamente. Los pacientes que reciben dosis con menos frecuencia, se harán el hemograma antes de la siguiente administración de la medicación. Ésto permite que el médico supervise el RAN en su punto más bajo.

### **Vigilancia de la médula ósea**

El SCNIR recomienda realizar revisiones de médula ósea incluyendo *citogenética* por lo menos una vez al año en los pacientes con cualquier forma de neutropenia congénita y en los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con G-CSF. Para los pacientes que no reciben tratamiento con G-CSF la necesidad de revisiones de médula ósea anuales debe establecerse de manera individualizada por el médico tratante basándose en el subtipo genético.

### **Periodontitis**

La inflamación, las aftas orales (llagas) y la congestión de la mucosa oral, así como también la degeneración temprana de la mandíbula con pérdidas dentales eran observadas con mucha frecuencia, en los pacientes con NCG antes de la introducción del tratamiento con los factores de crecimiento hematopoyético. Estos síntomas pueden explicarse por la falta de defensa contra las infecciones bacterianas. Sin embargo, inclusive bajo tratamiento continuo con G-CSF, algunos pacientes pueden desarrollar periodontitis que con frecuencia se asocia a dosificación insuficiente del G-CSF o su uso irregular.

### **Embarazo**

El SCNIR recoge información sobre pacientes con NCG y embarazo. El número de embarazos reportado hasta la fecha es relativamente pequeño. Sin embargo, el análisis retrospectivo de las gestaciones muestra que el tratamiento con G-CSF durante el embarazo es seguro para el feto.

No hay evidencias de aumento del número de abortos o malformaciones en los neonatos debidas al tratamiento con G-CSF. Por este motivo los expertos del SCNIR

recomiendan la administración de G-CSF durante la gestación para prevenir las infecciones. Como el G-CSF cruza la barrera placentaria, el tratamiento con G-CSF durante las últimas fases de la gestación podría también proteger a los recién nacidos con neutropenia hereditaria de infecciones perinatales. Como la información sobre los embarazo es continuamente añadida a la base de datos del registro del NCG recomendamos comentar cada gestación con su médico de referencia y con el registro.

### **Problemas Psicosociales**

La dinámica familiar, escolar y laboral puede verse afectada por el estrés causado por la enfermedad crónica de un miembro de la familia, al igual que les sucede a los familiares y los pacientes con diabetes, epilepsia, fibrosis quística, u otras enfermedades crónicas. De manera general, los niños con NCG tiene un desarrollo normal asociado al estrés de padecer una enfermedad crónica. La excepción ocurre en pacientes que padecen de entidades asociadas a disfunción de otros órganos como el síndrome de Schwachman-Diamond, enfermedad depósito de glucógeno 2B, etc, que tienen más dificultades.

### **Grupos de apoyo**

Las NCG son difíciles de diagnosticar. Algunos pacientes tendrán infecciones amenazantes de la vida, otros infecciones constantes y algunos solo experimentarán infecciones de manera intermitente. Pueden ocurrir interrupciones de la vida familiar normal porque los pacientes con NCG, sin tratamiento, tiene un curso de enfermedad impredecible. Las vacaciones y viajes se pueden ver interrumpidos por problemas infecciosos inesperados. Las familias se pueden sentir aislados de sus amigos y su comunidad, sintiendo la necesidad de hablar con otras familias que estén enfrentado también este problema tan poco frecuente.

Tras el diagnóstico de NCG, los pacientes y familiares pueden experimentar sentimientos de confusión, desconcertación, y posible enojo. Unirse a grupos de apoyo, conducidos por las familias o profesionales ayudará a lidiar con

estos sentimientos. En listado que aparece más adelante se encuentran los *grupos de apoyo* dedicados a ayudar a las familias y pacientes cuyas vidas se han visto afectadas por la neutropenia.

La neutropenia crónica grave -como cualquier otra enfermedad crónica- puede tener un impacto significativo en la familia, escolaridad y también en la vida profesional. En casos particulares inclusive pueden ocurrir infecciones muy graves que amenacen la vida requiriendo admisión en el hospital. Dependiendo de la situación individual del paciente, la vida diaria del paciente puede verse comprometida en grados variables. Así, los pacientes y familias responden al diagnóstico de neutropenia crónica grave de distintas maneras. Las reacciones pueden abarcar desde la preocupación por el paciente hasta miedo por el futuro de todo el grupo familiar. Algunas veces, la rabia y la ira persisten al principio de la enfermedad (¿Por qué yo/nosotros?). En este momento es importante aclarar que una buena actitud hacia el tratamiento y el manejo responsable de la enfermedad es útil para vivir una “vida normal”. Por ejemplo, los viajes de vacaciones son todavía posibles después de consultar al médico tratante y hacer una planificación responsable. Así no hay necesidad de aislar al paciente del mundo exterior o renunciar a la vida normal. Por el contrario es muy útil contactar otras personas que padecen la enfermedad y atender a los grupos de apoyo (ver los enlaces) para compartir nuestras preocupaciones.

La prioridad en los niños en edad preescolar es controlar su ambiente. A estas edades los niños que sufren una neutropenia crónica grave deben involucrarse en su cuidado personal y aprender como mejor prevenir las infecciones. Esto incluiría sin lugar a dudas como mantener una buena higiene personal con el lavado frecuente de las manos. Además deben enseñarseles a limpiar heridas y arañazos inmediatamente y a buscar ayuda de los adultos. Por supuesto, los cuidadores y maestros de la guardería deben de estar informados de la enfermedad del niño.

Todos los niños en edad escolar utilizan la escuela como medio de socialización y desarrollo académico. Ésto es esencial para que el niño supere las metas de la niñez. El niño con NCG requerirá que todo el personal

responsable de su cuidado en la escuela (profesores, enfermeras, entrenadores, etc) pueda entender la NCG.

El sitio web de la SCNIR ([www.severe-chronic-neutropenia.org](http://www.severe-chronic-neutropenia.org)) ofrece información relativa a la NCG que puede ser compartida con los cuidadores del niño.

Para los escolares es muy importante conocer su enfermedad, pero al mismo tiempo no deben sentir su enfermedad como un estigma. Gestionar la enfermedad de manera más natural posible es lo mejor. Además es muy importante informar de la manera más completa posible a los maestros del niño y a la dirección del centro de escolar. De esta manera podemos prevenir que los pacientes con NCG sean víctimas de prejuicios y exclusión.

La pubertad es un tiempo difícil para la mayoría de los adolescentes. En esta fase cuando ser “diferente” es de particular importancia, algunos pacientes temen que su enfermedad los aisle de sus amigos. Para prevenir este miedo infundado algunos pacientes optan por ignorar su enfermedad. Pueden empezar a no cuidarse bien, ignorando los riesgos de su enfermedad y posiblemente omitiendo la medicación. A esta edad, el soporte de los padres es fundamental para mantener una actitud “positiva” frente a la enfermedad. Solo alguien que se siente seguro puede aceptar su “diferencia”. Además los padres deben de prestar atención especial a su hijo en esta etapa para poder detectar tempranamente problemas en cómo su hijo maneja su enfermedad, como se relaciona consigo mismo y para poder actuar de manera temprana. En caso de problemas debería de contactar con su médico tratante y posiblemente con sus maestros.

## **Registro internacional de Neutropenia Crónica Grave**

Debido a la baja prevalencia de los distintos subtipos de neutropenia, el conocimiento actual sobre sus características clínicas y curso natural solo ha sido posible por desarrollo de un registro internacional. El Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR, Registro Internacional de Neutropenia Crónica Grave) se fundó en 1994 y desde entonces recoge datos longitudinales referentes a el curso clínico,

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

enfermedades secundarias, respuesta al tratamiento, efectos secundarios del tratamiento con G-CSF, complicaciones como leucemia y de tratamientos, como el trasplante de progenitores hematopoyéticos, en los pacientes con neutropenia crónica grave congénitas y adquiridas.

La rama europea del SCNIR está localizada en la Escuela de Medicina de Hannover (Alemania). La oficina que recoge la información de pacientes con NCG en EE.UU, Canadá y Australia está localizada en Seattle (Universidad de Washington, EE.UU)

El objetivo principal del registro es recoger información tan comprensiva como sea posible que documente el curso clínico de todos los subtipos de neutropenia de todos el mundo. La información es analizada en función del tratamiento y pronóstico a largo plazo.

La dirección (científica) del SCNIR es compartida entre el Prof. Dr. Karl Welte (Hannover y Tübingen) y el Prof. Dr, David Dale (Seattle). La información del SCNIR es analizada regularmente y discutida anualmente con el comité asesor, un panel de 15 científicos expertos internacionales y representantes de organizaciones de pacientes. El comité asesor, en base a los últimos hallazgos, hace recomendaciones en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con NCG

## **La rama europea del SCNIR**

Hasta el años 2017, el SCNIR ha desarrollado un red de colaboración que incluye 23 países europeos, como también Israel, Marruecos y Turquía. Hasta ahora se han registrado 720 pacientes en el SCNIR europa (tabla 2). Esta red europea es coordinada por Dr. Cornelia Zeidler en la Escuela de Medicina de Hannover. Cada país colaborador tiene por lo menos un experto reconocido en el campo de la neutropenia que colabora con el SCNIR y su rama europea. Una lista de los llamados Médicos Locales de Enlace a través de Europa puede verse en nuestra página web ([www.severe-chronic-neutropenia.org](http://www.severe-chronic-neutropenia.org)).

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

La rama europea del SCNIR puede ser contactada en:

Severe Chronic Neutropenia International Registry

Medizinische Hochschule Hannover

Kinderklinik

D-30625 Hannover, Germany

Phone +49 (511) 557105

FAX +49 (511) 557106

E-mail [info@scnir.de](mailto:info@scnir.de)

Further information, registration forms, references/further readings  
(also for physicians) etc. can be obtained from:

[www.severe-chronic-neutropenia.org](http://www.severe-chronic-neutropenia.org)

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

**Tabla 2:** Reclutamiento en SCNIR por países

Country	2017 (n=777)	2014 (n=647)	2011 (n=544)	2005 (n=403)	2000 (n=212)
Austria	26	21	18	13	*
Belarus	6	6	2	*	*
Belgium	28	28	28	25	19
Croatia	2	2	2	*	*
Czech Republic	4	4	4	3	*
Germany	324	275	215	138	69
Greece	12	12	12	10	*
Ireland	12	12	12	10	8
Israel	17	17	16	11	8
Italy	50	46	44	36	18
Luxembourg	3	3	2	2	1
Morocco	1	1	1	1	1
The Netherlands	15	14	14	13	9
Norway	19	19	19	14	*
Poland	19	6	5	4	*
Portugal	3	2	2	1	1
Russia	24	1	1	1	*
Serbia	2	2	2	2	*
Spain	21	21	20	19	16
Sweden	36	30	29	27	14
Switzerland	27	12	10	6	*
Turkey	43	37	19	5	*
UK	83	76	66	62	48

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

## Grupos de apoyo

Los grupos de apoyo pueden ayudar a los pacientes y sus familiares a contactar otras personas afectadas y por tanto brindar asistencia con problemas relacionados con su enfermedad. Estos grupos pueden ser contactados por medio del SCNIR o directamente:

### En los países germanoparlantes de Europa:

Interessengemeinschaft Neutropenie e.V.

Phone: +49-5175-1233

[www.neutropenie-ev.de](http://www.neutropenie-ev.de)

Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V.

Phone: +49-2365-931406

[www.glykogenose.de](http://www.glykogenose.de)

Shwachman e.V.

Phone: +49-5132-589581

E-mail: jane.weyer@web.de

[www.shwachman.de](http://www.shwachman.de)

### En Italia:

The Association for Shwachman Syndrome

E-mail: aiss@shwachman.it

[www.shwachman.it](http://www.shwachman.it)

### En los Países Bajos:

The Association for Shwachman Syndrome

E-mail: info@shwachman.nl

[www.shwachman.nl](http://www.shwachman.nl)

### En el Reino Unido:

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave

Una guía para los pacientes y sus familias

2017

Shwachman Diamond UK  
E-mail: family\_matters@shwachman-diamond-uk.org

En Canadá:

Neutropenia Support Assoc. Inc.  
P.O. Box 243, 971 Corydon Ave.  
Winnipeg, MB, Canada R3M 3S7  
Toll Free (Canada & U.S.): +1-800-6-Neutro  
[www.neutropenia.ca](http://www.neutropenia.ca)

En los EE.UU:

Severe Chronic Neutropenia International Registry  
University District Building  
1107 NE 45th Street, Suite 345  
Seattle, WA 98105  
Phone: +1-206-543-9749  
Tollfree: +1-800-726-4463 (inside the U.S. only)  
Fax: +1-206-543-3668  
[www.depts.washington.edu/registry](http://www.depts.washington.edu/registry)

Shwachman-Diamond Syndrome Registry  
[www.sdsregistry.org](http://www.sdsregistry.org)

National Neutropenia Network  
[www.neutropenianet.org](http://www.neutropenianet.org)

Barth Foundation  
Toll Free: +1-855-662-2784  
[www.barthsyndrome.org](http://www.barthsyndrome.org)

# Preguntas frecuentes y sus respuestas sobre la Neutropenia Crónica Grave

## Preguntas básicas

### 1) *¿Porqué mi hijo /Yo tenemos una NCG?*

Nadie sabe con exactitud cómo y por qué se desarrolla la NCG. Con frecuencia, pero no siempre, se trata de una enfermedad heredada genéticamente.

Hacer un listado de todos los patrones de herencia está fuera de las posibilidades de este folleto, en especial ahora que los patrones de herencia se han mostrado más diversos de lo que inicialmente se creía. En algunas familias, por ejemplo, la neutropenia ocurre por primera vez sin otro pariente afectado. Por este motivo recomendamos que consulte con su doctor o contacte directamente con el registro en Hannover si cree que se trata de casos de neutropenia hereditaria en su familia.

### 2) *Mi hijo padece una neutropenia congénita: ¿Es mi/nuestra culpa porque le pasamos el gen?*

No, eso no es cierto. Aún así parece razonable que si las personas afectadas se hagan tales preguntas por el estrés emocional causado por una enfermedad crónica, pero ellas no deben torturarse.

Así, estar completamente informado es de gran importancia y una vez más le recomendamos contactar con su médico o al registro de neutropenia en Hannover. Además, en algunos casos puede ser útil hablar con un psicoterapeuta acerca de este problema.

### 3) *¿ Mi hijo con neutropenia crónica se desarrollará normalmente?*

Otra vez la respuesta dependerá de los casos individuales aunque muchos niños con neutropenia se desarrollan normalmente, pueden haber excepciones. Por ejemplo lo

niños *enfermedades metabólicas* de manera general tienen varias comorbilidades. Así que mejor hable con médico acerca de sus dudas, él podrá darle consejo.

4) *¿Cuál es la expectativa de vida de un niño con neutropenia crónica? ¿Cómo debo manejar las incertidumbres asociadas a esta pregunta?*

Antes de contar con el G-CSF, los pacientes con neutropenia crónica tenían muchos problemas con las infecciones (en algunos casos podían amenazar la vida). Algunos pacientes fallecen por infecciones en edades tempranas. Hoy en día, los pacientes son tratados con G-CSF y tienen RAN casi normales que los protegen de las infecciones. Por tanto la expectativa de vida es casi normal aunque no es posible hacer un veredicto general.

Aún así, esta respuesta puede que no sea suficiente para Ud. como lo sugiere la segunda pregunta. Inclusive una pequeña incertidumbre puede ser muy preocupante en determinadas situaciones. Si Ud. está preocupado por este tema en tal medida que se siente que su vida está limitada y siente necesidad de hablar de ello, sería recomendable consultar con un psicoterapeuta. Las enfermedades crónicas conllevan restricciones significativas a la vida diaria como Ud. bien lo sabe. No se debe de tener miedo de buscar ayuda para gestionar estos problemas.

### **Preguntas relativas a la vida diaria**

5) *A pesar de la enfermedad de nuestro hijo, ¿Cómo podemos vivir de la manera más normal posible y así enseñar a nuestro hijo a manejar su enfermedad?*

Con relación a esta preguntas hay distintos niveles de actuación a considerar:

En la vida diaria, puede ser útil llevar a cabo los tratamientos de su enfermedad como rituales (por ej. Inyección de G-CSF). Los padres son modelos a seguir y llevar la terapia con la mayor normalidad posible es muy útil. Al considerar el tratamiento de la manera tan normal como sea posible, los sentimientos del niño no deben ser ignorados. Si es necesario estos sentimientos deben ser discutidos con el niño.

Además es importante encontrar cantidad necesaria de cuidados que requiere el niño. Tomando en cuenta las precauciones necesarias por un lado y por el otro no sobreproteger al niños. Por ejemplo, no hay darle prioridad en relación con sus hermanos si la situación no lo amerita. En las preguntas siguientes encontrará Ud recomendaciones sobre la cantidad justa de cuidados necesarios sin darle al niño un estatus “especial” que afecte su desarrollo personal a largo plazo. Por el contrario una conciencia responsable de tener una enfermedad crónica debe de ser parte de muchos otros aspectos de su vida y su percepción personal. Idealmente, el manejo responsable de la NCG y aprender habilidades adquiridas por otros niños más tardíamente puede ser elemento de fortaleza.

Finalmente, importa mucho lo que Ud. , como padre, se pregunte acerca de la enfermedad y que clase de sentimientos despierta la enfermedad, como rabia, miedo e incertidumbre, además del tema de la culpa antes discutido.

Quizás alguna vez Ud. pueda sentir un poco de envidia de las familias que no están afectadas. Esto es totalmente normal y aunque sea muy difícil percatarse de estos sentimientos puede ayudarle a manejarlos y hablar de estos temas con otras personas. De otra manera, el niño puede percibir estos sentimientos y pensamientos y adoptarlos parcialmente.

*6) Mi hija, que tiene 7 años, quiere ir de campamento con su escuela. Como tiene neutropenia congénita severa y yo le administro diariamente el G-CSF soy reticente a que vaya, pero tampoco quiero que pierda estas oportunidades. ¿Qué debo hacer ?*

Basicamente, debe alentar a su hija a participar en todas las actividades que sean con otros niños de su misma edad. Antes del campamento debe de preguntar a los organizadores, si el G- CSF puede ser administrado en el sitio por una enfermera o un médico local. Si los organizadores están informados de la enfermedad y almacenamiento de la medicación y su administración está garantizada nada debiera impedir que su hija participe en esa actividad.

7) *¿Puede mi hijo participar en las actividades escolares y que le debo de decir a los maestros?*

Su médico tratante puede decirle cuáles son las actividades atléticas en que no podría participar su hijo en circunstancias especiales. Si no existen restricciones específicas es deseable que participe en todas las actividades de la escuela. Es importante que la escuela conozca la situación especial de su hijo y que el diagnóstico se claramente explicado a los maestros.

### **Preguntas médicas**

8) *Hay muchos nombres de la medicación que le administro a mi hijo, ¿Son drogas distintas? Agradecería que me la aclararan por favor.*

Su observación es correcta, hay varios términos que al final describen a misma droga o sustancia.

La medicina es una hormona de crecimiento de ciertas células de sangre (*granulocitos*) que no está presente en cantidad suficiente en la sangre de los pacientes con neutropenia. Por eso esta medicina se conoce como factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF). Esta medicina es producida por distintas compañías farmacéuticas con distintos nombres “lenograstim”, “*Filgrastim*” y “*Pegfilgrastim*” además estas drogas tienen nombres comerciales para su venta.

Si se cambia de nombre de medicina es muy importante prestar atención a la presentación de la medicina porque la concentración puede variar según el fabricante y hay que mantener la dosis diaria sin cambios.

9) *Tengo 27 años y tengo neutropenia ciclica, por lo que recibo tres veces a la semana el G-CSF. Mi novio y yo queremos casarnos en unos meses y poco después queremos tener hijos. Ante esto: ¿Qué probabilidades hay de que nuestro hijo tenga neutropenia ciclica?*

Hay un 50% de propabilidades de que su hijo tenga neutropenia cíclica, siempre que su compañero no la tenga. Esto se debe a que la neutropenia ciclica sigue un patrón hereditario *autosómico* dominante.

Aclarar cuestiones referentes a la gestación en la NCG está fuera del ámbito de este libro, para un consejo adecuado sobre la gestación se recomienda contactar a su médico y también a su ginecólogo quienes en contacto con el registro pueden definir cual es el tratamiento adecuado. (ver sección “Embarazo”).

10) *Mi hijo ha recibido el G-CSF desde que se le diagnosticó con el NCG hace tres meses. Aunque ya está mucho mejor, todavía tiene úlceras bucales, que le causan mucha incomodidad. ¿Hay algo que se pueda hacer?*

Los niños pueden beneficiarse con un buen cuidado bucal que incluye hilo dental, revisiones dentales regulares y el uso de enjuagues bucales tales como clorhexidina. También sería útil comentar con su médico la dosis de G-CSF; podría ser que necesitara aumentarla.

11) *¿Mi niño/a debe vacunarse, es seguro para él/ella?*

En general, no hay problema en que su hijo se vacune, y todas las vacunas de rutina están recomendadas inclusive la de la influenza. Su médico discutirá con usted cualquier limitación basada en el diagnóstico de su niño.

12) *Mi hijo estuvo recientemente con un catarro muy malo en que mi doctor no prescribió ningún tratamiento antibiótico, pero cuando mi hijo se hizo un corte al caerse el doctor le indicó antibióticos. Mi doctor me dijo que el catarro es un diferente de infección en los antibióticos no serían efectivos. Yo estoy un poco confusa sobre qué tipo de infecciones debo de vigilar ¿Podría explicarmelo por favor?*

Las infecciones pueden ser causadas distintos agentes. Los principales tipos son las *bacterias* y los *virus*. El catarro, por ejemplo, es causado por una infección por virus. Por otro lado, si un corte se inflama es más probable que sea debido a una bacteria. Su hijo tiene un número reducido de neutrófilos de manera que tiene mayor riesgo de

desarrollar infecciones bacterianas (usualmente los *granulocitos* combaten las bacterias). Las infecciones bacterianas son tratables con antibióticos. Por el contrario, los virus causan infecciones como los resfriados, los catarros y otras enfermedades de la infancia como la varicela. Estas infecciones no responden a los antibióticos. Los virus son eliminados por los *linfocitos* que usualmente no están reducidos en la sangre de su hijo. Así, los pacientes con neutropenia tienen respuesta inmune adecuadas frente a infecciones por virus.

Si tiene una duda sobre la infección que padece su hijo debe llevarlo a su médico.

13) *¿Cuándo debe de empezar mi hijo la terapia con G-CSF?*

Su hijo debe de empezar con tratamiento con G-CSF si presenta úlceras orales recurrentes, infecciones y ve su calidad de vida afectada, independientemente de que tan reducida se la cifra de neutrófilos. Los niños con NCG que tiene valores de RAN persistentemente por debajo de 500/mm<sup>3</sup> (más de 3 meses) debe recibir G-CSF ya que esto pacientes tienen alto riesgo de infecciones. La gente difiere, con las mismas cifras de neutrófilos pueden observarse frecuencias de infecciones distintas. El principal objetivo del tratamiento es reducir el número y gravedad de infecciones sin importar que tan altos eran los neutrófilos antes de iniciar el tratamiento.

14) *¿Por cuánto tiempo se puede tratar con G-CSF con seguridad?*

El SCNIR tiene información de muchos pacientes tratados con G-CSF a largo plazo. Es más, la mayoría de los pacientes han sido tratados con G-CSF por el resto de sus vidas para mantener recuentos suficientes neutrófilos. Los datos de seguridad recogidos y analizados de pacientes tratados con G-CSF desde 1980 muestran que el tratamiento es efectivo y el efecto se mantiene en el tiempo.

15) *¿Es seguro someterse a una intervención quirúrgica mientras se está en tratamiento con G-CSF?*

Sí, mientras el cirujano conozca la enfermedad del paciente y que sigue tratamiento con G-CSF. El paciente debe obtener el consentimiento de su

hematólogo para cirugías electivas y recibir consejos respecto al esquema de dosificación del G-CSF antes de recibir la cirugía.

16) *¿Puede una dieta mejorar mi enfermedad?*

Una dieta equilibrada será beneficiosa para la salud de toda la familia, ya que provee de nutrientes esenciales y vitaminas que aseguran buena salud y promueven el crecimiento y desarrollo. No se conocen vitaminas, hierbas suplementarias o dietas especiales que ayuden a un aumento en la cifra de neutrófilos.

17) *¿Dónde y cómo puedo contactar con otros pacientes?*

La información de contacto (incluyendo páginas web y números telefónicos) de grupo de apoyo en Alemania y otros países puede encontrarse en nuestra página web ([www.severo-chronic-neutropenia.org](http://www.severo-chronic-neutropenia.org)) como también en esta guía.

18) *¿Dónde puedo encontrar más literatura sobre la enfermedad?*

La página web del SCNIR tiene una lista de referencias (principalmente en inglés), además puede conseguir más literatura en las oficinas del registro

## Glosario

**Absceso:** proceso inflamatorio de la piel y mucosas con acumulación de pus

**Anemia:** Muy pocos glóbulos rojos (hematíes) en la sangre.

**Anemia Aplásica:** Es un déficit de todos los elementos que forman la sangre, representa un fracaso de la capacidad regenerativa de células de la médula ósea para producir estas células.

**Anticuerpos:** Son proteínas producidas por un subgrupo de glóbulos blancos, los linfocitos, que también son responsables de la defensa del cuerpo. Los anticuerpos normalmente se dirigen contra estructuras extrañas como patógenos o células transfundidas. A veces se dirigen también contra estructuras y células del propio cuerpo, por ej: en caso de anticuerpos anti-neutrófilo en donde los anticuerpos reconocen y destruyen los propios neutrofilos del paciente.

**Artritis:** inflamación de las articulaciones.

**Autoinmune:** cuando el sistema inmune lucha contra el propio cuerpo.

**Autosómico:** se refiere cuando la información genética de una característica especial no esta ligada a un cromosoma sexual de manera que se hereda sin importar el genero.

**Bacteria:** es un organismo unicelular sin núcleo que es capaz de causar enfermedades. Sin embargo, en un organismo sano pueden existir bacterias inofensivas como las de la flora intestinal

**Bandas:** Neutrófilos jóvenes. Usualmente son contados como neutrófilos y contribuyen en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN).

**Basófilos:** subgrupo de granulocitos, que pueden aumentar después de la esplenectomía.

**Células madres:** son células poco frecuentes en los tejidos que tiene la habilidad de renovarse por división celular y de producir un amplio abanico de células maduras

especializadas. Ver apartado siguiente para las especializadas en la formación de la sangre.

**Células progenitoras/madres hematopoyéticas:** células que tienen el potencial para convertirse en cualquier célula sanguínea.

**Células sanguíneas (recuento):** entre las células sanguíneas contadas se encuentran los leucocitos (glóbulos blancos), los hematíes (glóbulos rojos) y las plaquetas (trombocitos).

**Citogenética:** método por el cual los cromosomas son contados y analizados por microscopía.

**Citoquinas:** pequeñas proteínas que son importantes para la transmisión de señales entre las células en especial en aquellas del sistema inmune.

**Congénito:** innato.

**Cromosomas:** llevan toda la información genética y se localizan en el núcleo de la célula. Cambios en los cromosomas pueden indicar el desarrollo de una enfermedad. Se detectan a través del examen citogenético.

**Cutáneo:** referente a la piel

**Enfermedad metabólica:** enfermedades que afectan ciertos procesos digestivos y las funciones metabólicas

**Eritrocitos:** glóbulos rojos.

**Esplenectomía:** extirpación quirúrgica del bazo.

**Esplenomegalia:** agrandamiento del bazo.

**Esporádico:** primer episodio de una enfermedad hereditaria dominante en una familia en la que no ha ocurrido nunca antes, causada por una mutación en que tiene lugar antes del concepción en el óvulo o en el esperma

**Factores de crecimiento hematopoyético:** proteínas que estimulan la producción (crecimiento) de células sanguíneas.

**Filgrastim:** nombre internacional no comercial para el G-CSF recombinante humano

**Fiebre:** temperatura corporal por encima de 38,5°C

**Fórmula leucocitaria:** Subclasificación de los glóbulos blancos.

**G-CSF:** Factor estimulante del crecimiento de conlonias granulocíticas.

**Glóbulos blancos:** subgrupo de células sanguíneas consistentes en monocitos, granulocitos y linfocitos, que juntos constituyen el sistema inmune y defienden al cuerpo contra infecciones.

**Granulocito:** subtipo de leucocitos, que a su vez se subclasifica en neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

**Hematopoyesis:** formación de la sangre en la médula ósea. De modo que todas la células de la sangre se originan de una célula precursora común llamada célula madre hematopoyética

**Hematuria:** presencia de sangre en la orina

**Hemograma:** Es un resumen del número de los diferentes tipos de células presentes en la sangre en el momento de extracción de ésta.

**Hepatomegalia:** agrandamiento del hígado.

**Incidencia:** número de nuevos casos de una enfermedad en un cierto período de tiempo.

**Ingeniería genética:** un método por el que la estructura de un gen puede ser modificada o reproducida en un laboratorio. Por ejemplo, el gen humano del G-CSF es transferido a células de otra especie como por ej: bacterias y así éstas son capaces de producir las cantidades deseadas de este producto a gran escala.

**Kostmann, síndrome:** un tipo específico de neutropenia crónica grave heredado de manera autosómica recesiva por mutaciones de HAX1.

**Lenograstim:** nombre internacional no comercial de una forma de G-CSF.

**Leucemia:** enfermedad maligna de los leucocitos.

**Leucemia Mieloide Aguda (LMA):** Es una forma aguda de leucemia, una enfermedad maligna de los leucocitos que afecta a los granulocitos y/o monocitos. Se caracteriza por la presencia de células inmaduras, anormales, en la médula ósea y sangre periférica.

**Leucocitos:** glóbulos blancos que se subclasifican en granulocitos, monocitos y linfocitos.

**Linfocitos:** subgrupo de leucocitos, que son los responsables de la defensa del cuerpo contra virus (Linfocitos T) y la producción de anticuerpos (Linfocitos B).

**Médula ósea:** es el material esponjoso localizado en el centro de nuestros huesos. Es el hogar de nuestras células madres, que se reproducen para crear nuestra sangre: glóbulos blancos, glóbulos rojos, plaquetas, linfocitos B y T y macrófagos.

**Metabólico:** se refiere al equilibrio entre la absorción, degradación y utilización de la comida y el manejo energético del organismo.

**Mielocatexis:** una forma muy rara de neutropenia congénita que se caracteriza por la incapacidad de los neutrófilos de salir de la médula ósea y entrar a la sangre.

**Monocitos:** subgrupo de leucocitos, que luchan contra las infecciones fagocitando y digiriendo partículas infecciosas.

**Morfológico:** se refiere a la forma física y tamaño.

**Neutrófilos:** subgrupo de granulocitos que defienden el cuerpo contra las bacterias. Los neutrófilos son también conocidos como segmentados, polimorfonucleares o neutrófilos segmentados.

**Neutropenia:** número reducido de neutrófilos granulocitos en la sangre

**Osteopenia:** moderada desmineralización de la sustancia ósea.

**Osteoporosis:** grave desmineralización de la sustancia ósea

**Plaquetas:** subgrupo de células sanguíneas responsable de la coagulación de la sangre, llamadas también trombocitos.

**Polimorfonucleares:** un neutrófilo con múltiples indentaciones en el núcleo, llamado también PMN. Los términos PMN, granulocitos y neutrófilos usualmente son intercambiables.

**Profiláctico:** preventivo

**Profilaxis:** cualquier procedimiento para evitar eventos no deseados por ej. el desarrollo de infecciones.

**Promielocitos:** precursores de los granulocitos en la médula ósea. **Proteinuria:** aparición de proteínas en la orina.

**Proteinuria:** presencia de proteínas en la orina

**Psoriasis:** enfermedad caracterizada por piel escamosa.

**Quimioterapia:** Tratamiento farmacológico que destruye células cancerígenas.

**RAN (recuento absoluto de neutrófilos):** Se determina sumando el porcentaje de neutrofilos con el porcentaje de *bandas* en la sangre, multiplicando ese número por el número de globulos blancos y dividiendo el producto por 100. Este número representa la cantidad de neutrófilos que están disponibles para defender al cuerpo en el momento que se extrae la muestra de sangre. Un RAN normal para una persona no neutropénica, está generalmente entre 1800-7000.

**Receptor del G-CSF:** estructura en la superficie de los granulocitos donde se une el G-CSF. Después de unirse a un receptor, la célula recibe información de cómo proceder, ej: crece, divide, madura, etc.

**Síndrome:** complejo de varios síntomas de la enfermedad.

**Síndrome Mielodisplásico (SMD):** síndrome caracterizado por la aparición de células atípicas en la médula ósea. El SMD puede progresar a leucemia

**Subcutáneo:** debajo de la piel.

**Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH):** es la transferencia de las células madre progenitoras hematopoyéticas de un individuo (donante) a otro (receptor) dando lugar al completo y permanente reemplazamiento de las células del receptor por la médula ósea, sangre y sistema inmune del donante. Las células

progenitoras del donante se pueden obtener de sangre o de la médula ósea. En este último caso se habla de trasplante de médula ósea (TMO)

**Trombocitos:** subgrupo de células sanguíneas responsables de la coagulación de la sangre, llamados también plaquetas.

**Trombocitopenia:** disminución en el número de plaquetas en la sangre (< 150000 por mm<sup>3</sup>).

**Ulceración:** formación de úlceras

**Vasculitis:** inflamación de pequeños vasos sanguíneos.

**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humano.

**Vírico:** referente a causado por virus

**WHIM, syndrome:** es un desorden genéticos caracterizado por verrugas, hipogammaglobulinemia (niveles bajos de inmunoglobulinas en la sangre), infecciones y mielocatexis (leucocitos bajos con retención de los mismos en la médula ósea).