

# Neutropenia crónica idiopática familiar

JORGE ALDRETE VELASCO\*  
EDUARDO REYNOSO GOMEZ\*\*  
OCTAVIO ARROYO ZAVALA\*\*\*

La neutropenia crónica idiopática familiar (NCIF) es un desorden hematológico poco común en el cual la cuenta de neutrófilos sanguíneos se haya reducida por períodos prolongados<sup>1</sup> (meses o años) a menos de 2000 PMN/mm<sup>3</sup>. En pacientes con esta anomalía, la cuenta de otras células sanguíneas son normales o cercanas a lo normal. No hay esplenomegalia, ni otro padecimiento de base tal como infección, inflamación o malignidad a la cual la neutropenia pueda ser atribuida.<sup>2,3</sup> Algunos pacientes con neutropenia crónica han tenido pruebas positivas para anticuerpos antineutrófilos;<sup>4,7</sup> sin embargo, la evolución clínica y tratamiento de estos pacientes no parece diferir de aquellos con anticuerpos negativos.<sup>8,9</sup> La mayoría de los reportes de neutropenia incluyen casos aislados.<sup>2,8</sup> En este estudio se incluyen dos casos de NCIF.

## Pacientes y métodos

Los pacientes fueron referidos al servicio de Medicina Interna por el diagnóstico de neutropenia. La edad de las pacientes era de 27 y 29 años de edad, eran hermanas y ambas del sexo femenino. Una de ellas (A), se conocía neutropénica de cuatro años de evolución, mientras que la otra paciente (B), se le hizo el diagnóstico como hallazgo incidental durante un examen de rutina. La paciente A tenía antecedentes de infección de vías respiratorias altas de repetición durante la infancia, así como un embarazo molar dos años antes de su estudio. La paciente B tenía historia de faringoamigdalitis de repetición en la infancia. Ambas pacientes habían tenido embarazos normales. Se realizó pedigrée de las pacientes intentando localizar otros

miembros de la familia con la misma patología, tal y como se ha hecho en otros trabajos,<sup>14</sup> encontrando un familiar más con neutropenia (Figura 1).

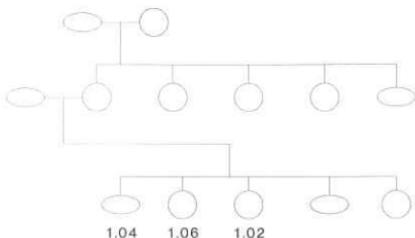


Fig. 1 Se presenta el pedigrée de las pacientes demostrándose la existencia de otro familiar con la presencia de la enfermedad. Los números debajo de las figuras representan las cuentas de neutrófilos. (Los círculos representan mujeres y los ovoides representan hombres):

En las dos pacientes se realizó una búsqueda exhaustiva para descartar cualquier proceso infeccioso, inflamatorio o maligno como causa de la neutropenia. Los diagnósticos especialmente buscados fueron: tuberculosis o cualquier enfermedad granulomatosa, lupus eritematoso sistémico o síndrome de Felty, leucemia, anemia aplásica y uso no sospechado de drogas que producen neutropenia idiosincrática o tóxica (Cuadro I).<sup>10-13</sup>

\* Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Cuerpo de Guardias de Seguridad, Tlalnepantla, Estado de México.  
\*\* Jefe de Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, México, Distrito Federal.  
\*\*\* Médico Interno de Pregrado, Hospital Cuerpo de Guardias de Seguridad, Tlalnepantla, Estado de México

**Cuadro I FARMACOS QUE PUEDEN PROVOCAR NEUTROPENIA**

MECANISMO DE ACCIÓN	
MEDIACIÓN DIRECTA	RAYOS X BENCENO ANTIMETABOLITOS
	METROMETOTREXATE MERCAPTOPYRINA, CITARABINA
	AQUILANTES: MELFALAN, CICLOFOSFAMIDA, CLORAMBUCIL, CARBIMETINA, DANORUBICINA, DOXORUBICINA, VINBLASTINA, VINCRISTINA
NO INMUNOLÓGICO	AMBIEMBOS: FENILBUTAZONA, FENACETINA, CLORPROPIMACINA
	TRIANGLINANTES/ SULFONAMIDAS: TRIMETOPRIM - SULFAMETOXAZOL, CLOROTIADIA, SULFISOXAZOL, SULFADIAZINA ANTITROPODE: PENCILILAMICOLO, MATIMAZOL, FENTONIA, TRIMETADINA ANTICONSERVANTES: CLORAMFENICOL, METICILINA, AMPICILINA, CARBENICILINA
OTROS	QUININAS CINETOPINA
	AMINOPIRINA DIPYRINA
	SULFAPYRINA ACIDO P-AMINOSALICILICO
	HEPARINA, PROCAINAMIDA CEFALEXINA, DICLOXACILINA, CEFOTIXINA LEVAMIZOL

Leiva L.J. N.E.J.M. 308: 1141, 1985  
Pasotta A.V. Surv. Hemat. 10:279,1973

Como parte de la evaluación general de las pacientes se solicitaron: biometría hemática completa con reticulocitos y velocidad de sedimentación globular (VSG), pruebas ferrocínicas, niveles de ácido fólico y vitamina B12; pruebas de función renal y hepática, pruebas de hipersensibilidad retardada (PPD), niveles de inmunoglobulinas séricas; teleradiografía de tórax, ultrasonido abdominal y pélvico; biopsia y aspirado de médula ósea, realizándose pruebas para descartar que la neutropenia se debiera a marginación (Figura 2).

1. Neutropenia Crónica Idiopática
2. Neutropenia Crónica Idiopática Familiar
3. Neutropenia Cíclica
4. Neutropenia Hereditaria y Congénita
5. Neutropenia Autoinmune

Fig. 2 Tipos de Neutropenia

**Resultados**

El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico se excluyó por la ausencia de características clínicas y por negatividad en las pruebas de células LE, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide. La anemia aplásica y leucemia se excluyeron debido a que las cuentas de las células periféricas eran normales o cercanas a lo normal y a que el aspirado y biopsia de médula ósea eran normales. Asimismo, el tiempo de evolución (cuatro años en una de las pacientes) ayudaba a excluir estas patologías.

**Pruebas rutinarias de laboratorio**

La teleradiografía de tórax así como los ultrasonidos no revelaron presencia de patología. Los niveles de ácido fólico y vitamina B12, tomados como índices mielopoyéticos eran normales. Dentro de los resultados de las inmunoglobulinas séricas, se apreció un discreto aumento en los niveles de Alfa-2 en la paciente A y de Alfa-2 y Gamma en la paciente B. Se les realizaron pruebas de hipersensibilidad tardía con PPD, obteniéndose resultados normales en ambas pacientes. (Cuadro II).

**Cuadro II.**

PACIENTE	VALOR CONTROL	A		B	
		06/06/90	09/06/90	03/10/90	05/10/90
FECHA EXAMENES					
Eritros	4.5 - 5.2 mil	5.200	4.810	4.140	4.460
Hb.	12 - 16 g/dl	15.7	14.3	13.0	13.1
Hct	37 - 47 %	45.4	40.0	36.1	37.4
VMC	78 - 90 fl	85	84	87	83
HGM	27 - 31 fl/g	29	30	31	29
Pla.	150 - 500 mil	188	131	133	177
Leuc.	4.5 - 10 mil/mm <sup>3</sup>	3.650	3.050	3.700	3.450
Neut	54 - 74 %	35	39	39	31
	de 2000 mm <sup>3</sup>	1280	1210	1450	1060
Linf	21 - 46 %	59	50	63	60
		2130	1530	1960	1730
Mono	2 - 6 %	3	5	2	8
		120	170	130	260
Eos	1 - 4 %	0.5	1.2	0.8	3.2
		20	40	30	110
Bazo	0 - 1 %	1	1.2	0.8	1.7
		40	40	30	60
VSG	0 - 15 mm/hr	12	8	21	7

**Médula ósea**

El aspirado mostró una relativa abundancia de células mieloides precursoras, y los linfocitos en general aparecieron discretamente incrementados. Las dos médulas óseas no presentaron ninguna otra alteración en la morfología o características citoquímicas celulares.

**Pruebas de marginación**

Para descartar un proceso de marginación como causante de la neutropenia en nuestras pacientes, se efectuaron dos pruebas: en la primera, posterior a la toma de una biometría hemática, se administraron 100 mg intravenosos de hidrocortisona, tomándose una nueva biometría hemática 30 minutos después, posteriormente se realizaba ejercicio en forma moderada para obtener una frecuencia cardíaca superior a 160 por minuto, tomando una nueva biometría hemática 15 minutos después de haber terminado el ejercicio y éste se comparó con los resultados obtenidos en dos controles. (Figura 3).

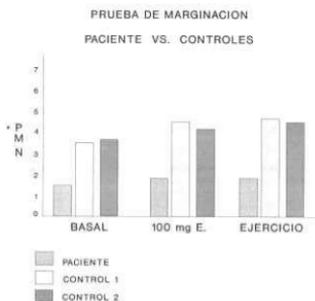


Fig. 3 Para descartar un proceso de marginación en el paciente A, se compara con dos controles empleando 100 mg de hidrocortisona y ejercicio. (Para aumentar la frecuencia cardíaca a más de 169 x min).  
\*Polifomonucleares mm<sup>3</sup>

## Discusión

La descripción clínica de neutropenia e infecciones comenzó a aparecer en el primer cuarto del siglo XX.<sup>16</sup> Roberts y Cracker,<sup>17</sup> fueron probablemente los primeros que demostraron que la neutropenia precede a las infecciones. Los diferentes tipos de neutropenia se encuentran enumerados en la figura 2. El poder obtener un mejor entendimiento de la neutropenia crónica ha sido logrado lentamente, debido a los métodos inadecuados y poco precisos para medir la producción y utilización de los neutrófilos y a la relativa rareza de los pacientes con neutropenia crónica. Los pacientes con mayores problemas (principalmente infecciosos) son niños<sup>18</sup> o adultos con cuentas de neutrófilos extremadamente bajas.<sup>7</sup>

Han aparecido varios reportes sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos de la neutropenia crónica. Se han hecho estudios de la cinética de los neutrófilos con DFP32 ligado a las células autólogas,<sup>19-21</sup> pero debido a que los pacientes neutropénicos tienen muy pocas células para marcar, no han podido ser estudiados adecuadamente. Algunos de estos estudios indican que las cuentas de neutrófilos se hayan reducidas en algunos pacientes con neutropenia moderada debido a que tienen aumento en la marginación,<sup>19,22</sup> lo que no sucedió con nuestras pacientes.

Varios estudios se han enfocado sobre las células madre hematopoyéticas y a la cuantificación de la proliferación celular. Generalmente, la neutropenia de esta enfermedad se acompaña de una reducción en la reserva mielótica de los precursores de neutrófilos.<sup>23</sup> La inspección de la médula ósea y estudios cuantitativos de eritropoyesis y granulopoyesis<sup>23</sup> en algunos pacientes sugieren que sólo la granulopoyesis está afectada y que por lo tanto, no hay enfermedad de las células

madre pluripotenciales, como podría suceder en la leucemia mielocítica crónica, policitemia vera y neutropenia cíclica.<sup>24</sup> En la neutropenia crónica, las cuentas de eritrocitos y plaquetas generalmente son normales, aunque la transformación a alguna malignidad hematológica se ha reportado ocasionalmente.<sup>25</sup>

La anomalía obvia en la médula ósea en la mayoría de los pacientes con neutropenia crónica severa es una reducción en la proporción de precursores de neutrófilos inmaduros a maduros.<sup>14</sup> Aparentemente, esta anomalía puede afectar a los granulocitos a cualquier nivel del proceso de maduración, como lo ha propuesto y demostrado Cricelli.<sup>27</sup>

La causa del defecto medular en la mayoría de los casos se desconoce. Se ha sugerido que los hallazgos en la médula ósea son atribuibles a una desviación de las células en maduración de la médula ósea hacia la sangre, como ocurre en algunas infecciones.<sup>26</sup> Otra posibilidad etiológica para este cuadro medular es que, por razones desconocidas haya mayor generación de monocitos y la producción de neutrófilos está proporcionalmente reducida. Se ha demostrado *in vitro* que los monocitos y los granulocitos emergen de la misma clona celular. Otra posibilidad, es la pérdida celular durante el proceso de maduración.

Las manifestaciones clínica de la neutropenia en pacientes con neutropenia crónica son claramente menos severas que las que ocurren en pacientes con neutropenia aguda como la que ocurre con reacciones idiopáticas agudas a medicamentos, granulocitopenia mielotóxica inducida por drogas, leucemia y anemia aplásica.

Hay varias razones que explican esto: estas últimas condiciones casi siempre involucran múltiples líneas celulares hematopoyéticas además, en muchos casos las barreras mucosas y epiteliales se encuentran dañadas por la enfermedad de base. Por otro lado, la mayoría de los pacientes con neutropenia crónica tienen menor grado de neutropenia, una pequeña pero demostrable reserva de neutrófilos medulares y una adecuada función de otros componentes de su sistema de defensa.

## Tratamiento

Se han empleado diversos métodos terapéuticos para este padecimiento, aunque ninguno es totalmente satisfactorio. Actualmente en forma experimental se están empleando diversas sustancias estimuladoras de las células madre pluripotenciales. Las de mayor éxito y con un amplio futuro a nivel terapéutico son los Factores Estimuladores de Colonias Humanas (FECH) (Cuadro III). Son cuatro glicoproteínas reguladoras de la proliferación y diferenciación de los granulocitos, monocitos-macrófagos y ciertas células hematopoyéticas. Se han empleado en pacientes que presentan cuentas de neutrófilos menores a los 800/mm<sup>3</sup> que son los que tienen el mayor riesgo de adquirir una infección. Los resulta-

dos han sido alentadores e incluso se han utilizado en padecimientos como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), neoplasias y alteraciones hematológicas congénitas y adquiridas.<sup>29,30</sup>

**Cuadro III. FARMACOS QUE PUEDEN PROVOCAR NEUTROPENIA**

FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS HUMANAS (CSFs)		
FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIA	FUENTE	CÉLULAS MADURADAS
Granulocito-Macrofago	Linfocitos T, Células Endoteliales, Fibroblastos, Macrófagos, Fagocitos Mononucleares, Fibroblastos	Neutrófilos, Eosinófilos, Macrófagos, Neutrófilos
Granulocito	Linfocitos T	Neutrófilos, Monocitos, Eosinófilos, Basófilos, Mielocitos
Interleucina 3	Células Endoteliales, Fagocitos Mononucleares, Fibroblastos, Placeras	

Westbart, et al. A. *OTM*. 110 Feb. 208. 1989

## Conclusión

Como se observó, en nuestros pacientes la neutropenia nunca alcanzó niveles de severidad que han sido reportados en otros casos.<sup>3,15-17</sup> El uso en estas pacientes de los FECH no se justificó ya que las cifras de neutrófilos siempre se mantuvieron por arriba de los 800/mm<sup>3</sup>.

Cabe mencionar que se hizo una extensa revisión de la literatura médica a partir de 1980, no encontrando ningún caso de NCIF reportado en Latinoamérica.

## Agradecimientos

A la señorita María Isabel Rojano Cornelis por la elaboración de este manuscrito.

## Referencias

- Williams WJ. Examination of the peripheral blood, in Hematology, ed. by Williams W.J., et al, McGraw Hill, New York, 1190, pp 633-644.
- Adams EB and Witts LJ. Chronic Agranulocytosis. *Quant J Med* 1949;18:173.
- Ambs E, Bier P, Lange FC. Die chronische, konstitutionelle neutropenie mit lymphocytose in sauglings und Kleinkindesalter. *Z. Kinderheilkd* 1964;91:5.
- Boxer LA et al. Autoimmune neutropenia. *N Engl J Med* 1975;293:748.
- Butler JJ. Chronic idiopathic immunoneutropenia. *Am J Med* 1958;24:145.
- Lalezari P, Jiang A et al. Chronic Autoimmune Neutropenia due to anti-NA2 antibody. *N Engl J Med* 1975;293:744.

- Lipton A. Chronic Idiopathic Neutropenia. *Arch Inter Med*. 1969;123:694.
- Bjure et al. Familiar Neutropenia possibly caused by deficiency of a plasma factor. *Acta Paediatr, Scand.*, 1962; 51:497.
- Krill CE, Dunlap-Smith H, Mauer AM. Chronic idiopathic neutropenia. *N Engl J Med* 1964;270:973.
- Levitt LJ, Ries CA, Greenbrg PL. Pure white-cell Aplasia: Antibody-mediated autoimmune inhibition of granulopoiesis. *N Engl J Med* 1983;308:1141.
- Bagby CG Jr, Lawrence HJ, Neerhout RC. T-lymphocyte-mediated granulopoietic failure: in vitro identification of prednisone-responsive patients. *N Engl J Med* 1983;309:1073.
- Pisciotta AV. Immune and toxic mechanisms in drug induced agranulocytosis. *Semin. Hematol.* 1973;10:279.
- Koziner B et al. Agranulocytosis Following infectious mononucleosis, *JAMA* 1973;255:1235.
- Dale CD, Du Pont G et al. Chronic Neutropenia. *Medicine* 1974; 58:2 128-144.
- Levine AS, Schimpff SC, Graw RG. Hematologic malignancies and other marrow failure states: progress in the management of complications infections, *Sem Hematol*, 1974;11:141.
- Brown PK, Ophlas W. A fatal case of acute primary infectious pharyngitis with extreme leukopenia. *Am Med* 1902;3:649.
- Roberts SR and Krancke RR. Agranulocytosis report of a case. *JAMA* 1930;95:780.
- Kotsmann R. Infantile genetic agranulocytosis, *Acta, Paediatr, Scand*, 1975;64:367.
- Bishop CR et al. Leukokinetic studies XIV. Blood neutrophil kinetics in chronic steady-state neutropenia, *J Clin Invest* 1971;50:1678.
- Brubaker LH et al. A new test for bith, neutrophil marrow reserves and intravascular survival. *J Lab Clin Med* 1976; 87:1075.
- Greenberg MS, Zanger B, Wong H. Studies in granulocytopenic subjects. *Blood*, 1967;30:891.
- Price TH, Dale DC et al. Granulocytopenia in patients with Chronic Neutropenia, *Blod*, 1976;48:971.
- Joyce RA, Boggs DR, Chervenick PA. Neutrophil kinetics in hereditary and congenital neutropenias. *N end J Med* 1976;295:1385.
- Guerry D, Dale DD et al. Periodic hematopoiesis in human cyclic Neutropenia. *J clin Invest* 1973;52:3220.
- Gilman PA et al. Congenital Agranulocytosis: prolonged survival and terminal acute Leukemia. *Blood* 1970;36:576.
- Dale DC, Wolff SM. Studies of neutropenia of acute Malaria, *Blood*, 1973;41:197.
- Gricelli C. Neutropenies primitive chronique de l'enfant. *Arch Fr Pediatr*. 1969;262:795.
- Bruch EA, Marcus AJ. Chronic idiopathic Neutropenia, *N Engl J Med* 1960;262:795.
- Metcalf D. The Colony Stimulating Factors, *Cancer May* 1990;65:2185-2195.
- Westbart H. Colony-Stimulating Factors and Host Defense, *Ann. Int. Med.* 1989;110:297-303.