

NEUTROPENIA CRONICA FAMILIAR BENIGNA

A. RESTREPO, M. RESTREPO, L.M. MAYA

Se presenta el estudio de una paciente y su familia con Neutropenia Crónica Familiar Benigna, entidad rara que se transmite como carácter autosómico. Se caracteriza por neutropenia constante con discreto freno en la maduración de los granulocitos en la médula ósea. En nuestros casos fué asintomática. La respuesta de los granulocitos a la administración de esteroides fué normal y excesiva a la epinefrina.

Es importante reconocer esta entidad porque es compatible con vida normal sin terapia profiláctica y para evitar confusión con otros síndromes severos de neutropenia crónica y de neutropenias secundarias a leucemias, linfomas y estados aplásticos.

El estudio e identificación de las neutropenias es usualmente difícil y exige buena colaboración de los pacientes así como entusiasmo y constancia del médico. En

Drs. Alberto Restrepo Mesa, Marcos Restrepo I. y Srta Luz Marina Maya M.: Sección de Hematología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín.

Investigación efectuada en parte con la ayuda económica de Colciencias Co. 002 - 3 - 30 - 73.

Solicitud de separatas al Dr. A. Restrepo.

las neutropenias crónicas es menester diferenciar las formas congénitas de las adquiridas en especial las secundarias a procesos malignos como linfomas, leucemias y estados aplásticos.

En el estudio de una paciente hemos concluido en el diagnóstico más probable de neutropenia crónica familiar benigna. Este estudio puede servir de guía a médicos que afrontan problemas clínicos similares ante la variedad de entidades, la gravedad clínica de algunas de ellas y la indicación terapéutica.

Descripción del caso. A.M.S., religiosa, de 28 años, blanca, natural de Sabaneta y residente en Medellín, Antioquia, trabaja en enseñanza.

Dos semanas antes tuvo proceso gripal para el cual se le prescribió tetraciclina (8 cápsulas) con recuperación clínica completa. En su estudio se hizo radiografía de tórax que fué normal y leucograma que mostró neutropenia por la cual fué referida a consulta de hematología. Su aspecto físico, signos vitales y exámen clínico fueron normales, sin adenopatías o visceromegalias. Como antecedentes personales refirió enfermedades eruptivas en la infancia y en 1970 la extracción del apéndice y de un quiste de

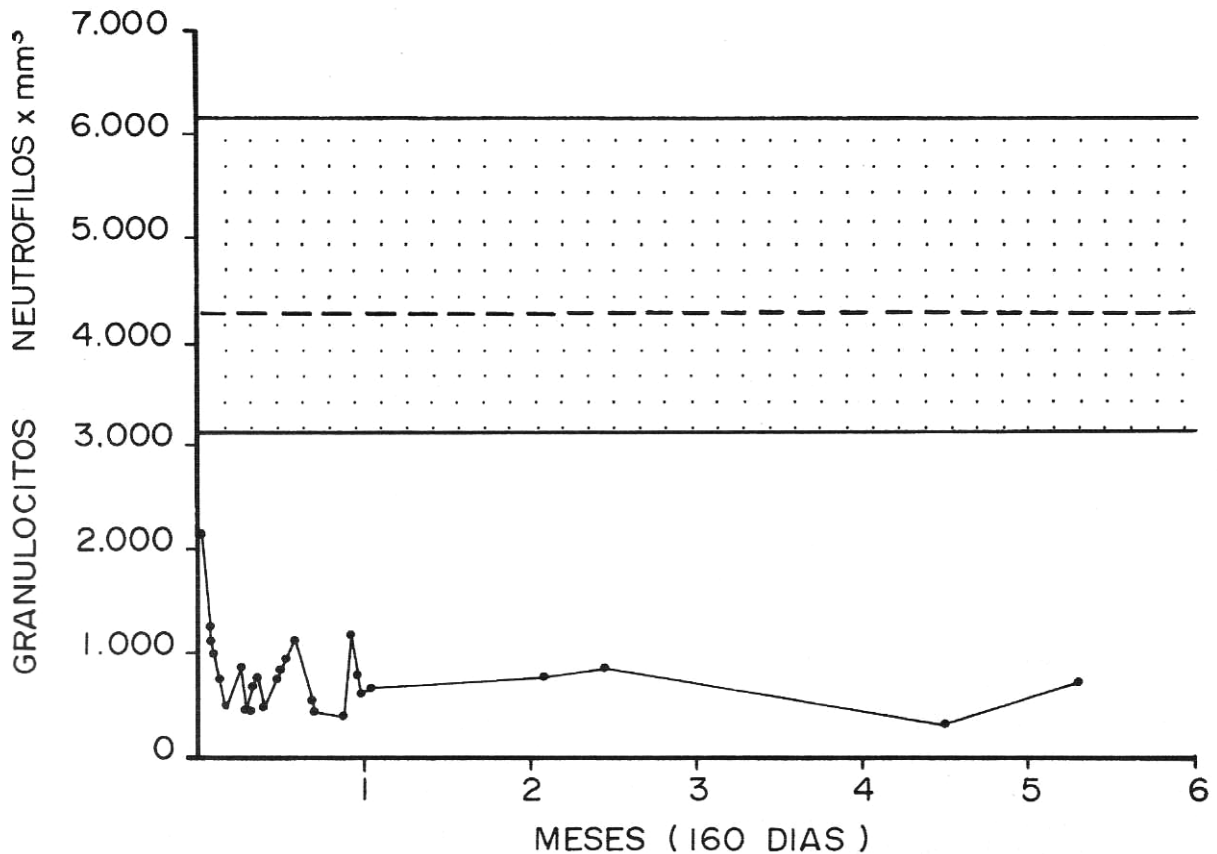


Figura 1 - Recuento absoluto de Granulocitos Neutrófilos en forma seriada en un periodo superior a 5 meses.- Punteado valores normales y márgen.

ovario sin complicaciones; ocasionalmente tomaba tabletas de aspirina y novalgina. El recuento sanguíneo mostró: eritrocitos 4.070.000/ mm³, hemoglobina 13.3 gms.%, hematocrito 39%, plaquetas 248.000/mm³, leucocitos 2.900/ mm³, diferencial:neutrófilos 40%, bandas 3%, linfocitos 34%, monocitos 23%, valor absoluto de granulocitos (neutrófilos y bandas: 1.247/mm³).El estudio continuó con chequeo sanguíneo diario, cinco días de la semana el primer mes, luego más espaciados. Se indicó a la paciente la abstención de cualquier droga.

A la superiora de la comunidad se le pidió supervisión y vigilancia sobre la paciente. La superiora informó que la hermana era de temperamento alegre, eficiente en su trabajo, equilibrada psicológicamente y se abstuvo de tomar drogas. El estudio mostró granulocitopenia constante de 1.000 granulo-

citos o menos por milímetro cúbico, (Figura 1). El recuento de leucocitos y la fórmula diferencial, en un período superior a 5 meses, mostró leucopenia, linfocitosis cercana al 50% y monocitosis de 10 a 30% (Figura 2).

La médula ósea por aspiración de cresta ilíaca fué normocelular con cantidad adecuada de megacariocitos. La serie roja con maduración normoblástica, se observó una relación leucoeritropoyética de 3:1, la serie granulocítica con celularidad normal y discreto freno de la maduración, aumento de mielocitos y promielocitos, con monocitosis. Las proteínas totales fueron de 8,0 gms.%. Electroforesis: albúmina 4,43 gms.%, gammaglobulina 1,75 gms.%, difusa. Las pruebas de Coombs directa e indirecta fueron negativas. La excreción de Bromofenolsulfotaleina 2,5% a los 45 minutos. Las fos-

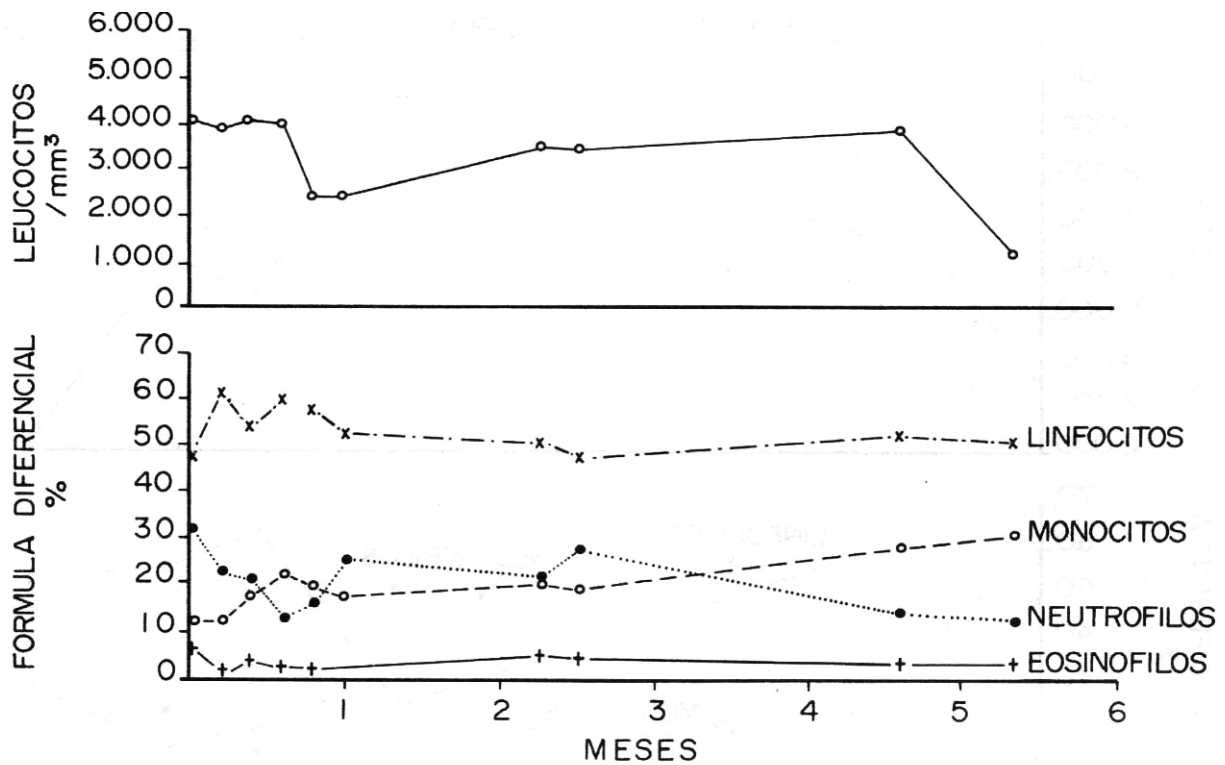


Figura 2- Recuento de Leucocitos y Fórmula Diferencial seriada en varios meses.

fatasas alcalinas, bilirrubina, transaminasas, tiempo de protrombina y glicemia normales. El citoquímico de orina normal. El examen Coprológico sin parásitos.

Las pruebas cutáneas y serológicas para hongos negativas. La radiografía de tórax normal. Con el diagnóstico de neutropenia crónica sin daño hepático o infección sobregada se continuó el estudio con pruebas inmunológicas. La prueba de las leucoaglutininas fué negativa. Los valores de inmunoglobulinas IgG 1.450mgs.%, IgA 185 mgs.%, IgM 140 mgs.%, células T 43%, célula B 19%, Complemento sérico 111.1 u/ml. Linfotransformación 44%, la prueba de la fagocitosis menos del 10%, la prueba del N.B.T. 1%. Prueba de la ventana: aflujo de polimorfonucleares de 69% y mononucleares de 31%. Los resultados de estas pruebas estuvieron dentro de los valores normales, descartando las neutropenias inmunológicas.

Se valoró la respuesta de los neutrófilos

a la inyección subcutánea de 1.0 ml de epinefrina al 1:1.000 en la paciente y se comparó con un control femenino normal y en

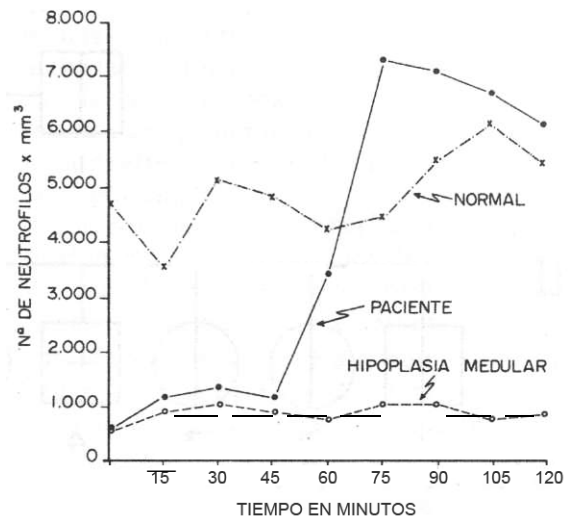


Figura 3- Respuesta de los Neutrófilos (valor absoluto) a la inyección subcutánea de 1.0 ml. de Epinefrina al 1:1.000 en la paciente, en control normal y en hipoplasia medular.

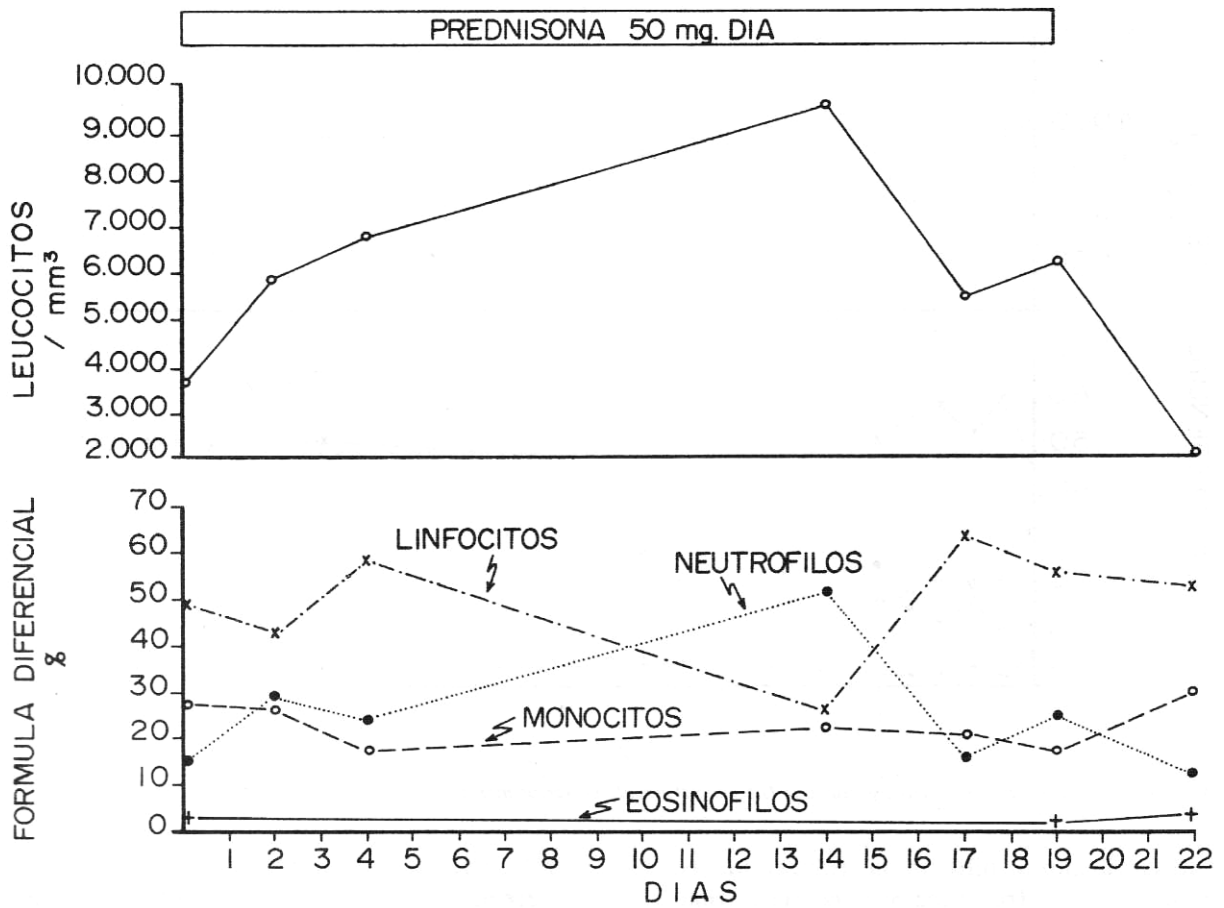


Figura 4- Cambios de Leucograma con la administración de Prednisona 50 mg. V.O.

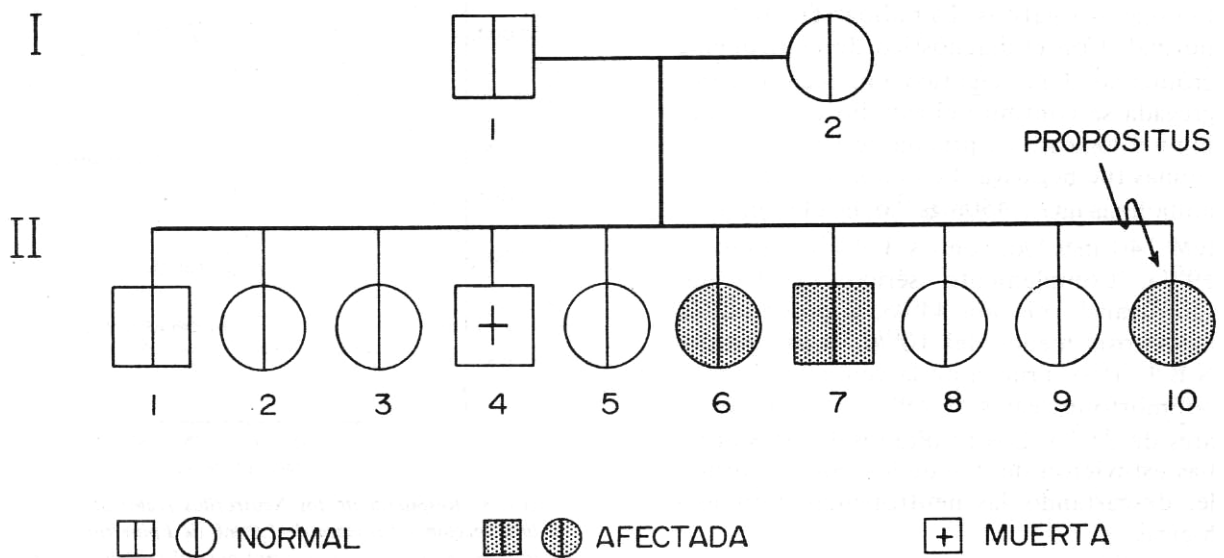


Figura 5- Arbol Familiar.

Tabla 1- *Leucograma en varios miembros de la familia.*

Nº	Leucocit. mm ³	Neutrofil. %	Bandas %	Total granuloc. mm ³	Eosinofil. %	Linfocit. %	Monocit. %
I - 1 Padre	5.650	67	0	3.800	3	19	11
I - 2 Madre	9.525	55	1	5.558	0.5	38.5	5
II - 1 Hijo	6.100	54	2	3.400	3	32	9
II - 2 Hija	7.800	52	2	4.200	5	40	1
II - 3 Hija	7.200	47	0	3.400	9	37	7
II - 4 Hija	8.550	51	0	4.300	5	38	6
II - 5 Hija	3.100	32	0.5	<u>1.007</u>	3	49.5	15
II - 6 Hijo	5.500	40.5	0.5	<u>2.250</u>	10	43	6
II - 7 Hija	8.350	64.5	2	5.552	1.5	30.5	1.5
II - 8 Hija	7.042	55	1	3.943	1	40	3
II - 9 Hija	3.800	16	4	760	2	63	15

un paciente con hipoplasia medular. En todos hubo la usual respuesta clínica de aprehensión, nerviosismo, palpitaciones y taquicardia. En la persona normal hubo aumento de más de 1.000 granulocitos por mm³. En la hipoplasia medular no hubo respuesta. En la paciente hubo respuesta de 6 veces a la cifra inicial indicando que los granulocitos son hiperreactivos a la epinefrina (Figura 3).

Se administró a la paciente prednisona oral a la dosis de 50 mgs. diarios durante 19 días, obteniéndose respuesta leucocitaria del 100% y en la fórmula diferencial aumento de neutrófilos, disminución de linfocitos y monocitos sin variación. La respuesta a los esteroides fué normal (Figura 4). El estudio prosiguió con la familia, la cual constaba de los padres y 8 hermanos (6 mujeres y 2 hombres). El padre de 67 años es tratado para arterioesclerosis coronaria. Ambos padres tuvieron recuentos leucocitarios y

fórmula diferencial dentro de la cifra normal. Los hermanos tienen edades entre 28 y 42 años, la menor es la paciente en estudio. Todos en buen estado de salud sin tendencia: a presentar infecciones, llevan una actividad normal y ninguno tiene descendencia. El promedio de los leucogramas reveló que un hermano y una hermana tenían neutropenia de 1.000 a 2.250 granulocitos por mm³, linfocitosis relativa y monocitosis (Tabla 1). A la hermana se le practicaron los mismos estudios de la paciente y se obtubieron resultados normales. Genéticamente, la leucopenia en esta familia (Figura 5) sugiere un gene autosómico. El no hallarla en los padres indica que puede ser un gene de poca penetración o adquirido de novo.

DISCUSION

El término agranulocitosis fué inicial-

mente sugerido por Schultz (1) para describir el complejo sintomático caracterizado por evolución aguda, fiebre y lesiones necróticas en garganta o en cualquier otro sitio, con granulocitopenia intensa, en general menos de 500 por mm³ y sin cambios significativos en los eritrocitos o plaquetas. La mayoría de los casos observados en la clínica son ocasionadas por drogas (2). El término de neutropenia se reserva en general para la disminución de los granulocitos, cifras entre 500 a 2.500 por mm³, que puede estar asociada o no a procesos infecciosos.

La neutropenia crónica familiar benigna es usualmente asintomática (3—5), aunque se ha descrito enfermedad periodontal e infecciones cutáneas.

Es llamativo la ausencia de estigmas de enfermedad crónica como esplenomegalia o de anomalías congénitas, tampoco se observa periodicidad o ritmo en los síntomas, hallazgos físicos o en los cambios hematológicos. Se han hallado casos en chequeos sanguíneos rutinarios y al estudiar familiares asintomáticos como ocurrió en dos miembros de esta familia.

No es posible determinar la frecuencia de esta entidad por la ausencia de síntomas y signos. Probablemente es muy rara y no hallamos descripciones en la literatura en español consultada. Se cree que el modo de heredarse sea como un carácter dominante no ligado al sexo. Los casos informados demuestran penetración completa. En esta familia, al no hallarse claramente en los padres, se sugiere poca penetración.

El cuadro hematológico es similar y constante en todos los casos. No hay anemia o trombocitopenia. Los leucocitos están bajos o en límite inferior normal.

La fórmula diferencial revela la característica más constante, neutropenia absoluta sin formas inmaduras. Hay linfocitosis y monocitosis relativas. La médula ósea refleja los hallazgos sanguíneos, la celularidad es normal y no se observan anomalías en las series eritrocítica y megacariocítica.

La serie granulocítica está bien representada en la etapa de granulocitos y se observa disminución de formas maduras.

Ante un caso presuntivo de neutropenia crónica familiar benigna debe hacerse diagnóstico diferencial con afecciones que causan neutropenia como: Lupus eritematoso sistémico, hepatitis, enfermedad granulomatosa crónica, exantema viral, leucemia aguda, mielofibrosis primaria o secundaria, esplenomegalia congénita o infiltrativa, anemia megaloblástica, síndromes hipogamaglobulinémicos, mieloma múltiple, hemoglobinuria paroxística nocturna, hemoglobinuria paroxística al frío y anemias hemolíticas adquiridas.

El diagnóstico preliminar más importante es el de la granulocitopenia inducida por drogas. En una revisión reciente se ha enumerado una lista de drogas que puede inducir granulocitopenia (2). Se debe conceder un compás de espera y vigilancia antes de excluir esta causa y definir si la granulocitopenia existía antes de la administración de la droga.

Es importante en el diagnóstico diferencial excluir linfomas y leucemia aleucémica así como las neutropenias crónicas. Las principales son:

La neutropenia esplénica primaria, que es una entidad definida (6,7) caracterizada por pancitopenia, médula ósea hiperplástica y esplenomegalia, en la cual la esplenectomía es curativa.

La neutropenia hipoplástica crónica (8), se asocia a linfocitosis absoluta, a veces a trombocitopenia y las infecciones son frecuentes. No es de carácter familiar y se encuentra esplenomegalia en el examen físico.

La granulocitosis genética infantil es un defecto grave de la granulopoyesis (9,10). Su transmisión es autosómica recesiva. La mayoría de los casos terminan fatalmente y en forma rápida. Otros presentan enfermedad crónica.

El síndrome de Chediak—Higashi, se reconoce por las anomalías intracelulares.

res de los leucocitos y la asociación de defectos congénitos físicos como albinismo y nistagmus (11).

La neutropenia cíclica se caracteriza por la periodicidad rítmica de los hallazgos clínicos y hematológicos, con normalidad sanguínea y clínica en los periodos intermedios (12).

La granulocitosis crónica descrita por Adams y Witts es probablemente una variante de anemia aplásica (13) por la hipoplasia medular hallada en algunos casos. Las infecciones severas en mujeres jóvenes son otro hallazgo clínico. En la forma de neutropenia crónica podría confundirse con la neutropenia crónica benigna.

La neutropenia crónica benigna en niños es probablemente un grupo de enfermedades que tienen de común neutropenia transitoria no grave (14-16). Las descripciones iniciales se hicieron después del uso de las sulfas. Es probable que en la etiología influyan procesos virales. Los pacientes descritos presentan infecciones piogénicas recurrentes en la niñez, en la sangre ausencia de granulocitos y en la médula ósea hiperplasia granulocítica con freno a nivel de metamielocitos. No se describe compromiso familiar.

Las inmunoagranulocitosis son un grupo de entidades en las cuales se demuestran anticuerpos contra los leucocitos (leucoaglutininas) que producen destrucción excesiva en la circulación. Hay algunos casos descritos en adultos (17). Existe además la neutropenia neonatal isoimmune. Se han descrito 19 casos en 10 familias; clínicamente hay infección de la piel y aún septicemia. En la sangre se halla neutropenia severa y ausencia total de granulocitos. La médula ósea es hipercelular con freno en la maduración de los granulocitos. La neutropenia puede durar entre 2 y 17 semanas con un promedio de 7 semanas. El mecanismo fisiopatológico es la isosensibilización de la madre a los antígenos de los leucocitos del niño o del padre con paso durante la gestación y el parto de anticuerpos que destruyen los leucocitos. Los antígenos demostrados son NA1 - NA2 — NB1 y Vaz (18). El tratami-

ento en estos casos es de soporte con antibióticos bactericidas y esteroides.

El mecanismo de la baja constante de los granulocitos en la neutropenia crónica familiar benigna no es conocido. La respuesta a los esteroides y a la administración de epinefrina sugiere que la respuesta de los granulocitos es normal y aún excesiva ante determinado estímulo. Probablemente tienen mecanismos defensivos muy eficientes que permiten mantener leucopenia y neutropenia en la sangre circulante. Se ha descrito similitud biológica en voluntarios humanos trasladados a la región polar donde se produce leucopenia y neutropenia probablemente relacionada con la deprivación bacteriana resultante de la disminución del número y variedad de los agentes bacterianos ambientales (19).

SUMMARY

A study in a patient and her family with this rare entity transmitted as an autosomic character is presented. Familial benign chronic neutropenia is characterized by constant neutropenia with mild maturation arrest of the granulocytes in the bone marrow. Our cases were asymptomatic. The granulocytes responded to the administration of steroids and excessively to epinephrin.

It is important to recognise this entity because it is compatible with normal expectancy of life without prophylactic therapy and to avoid confusion with other severe chronic neutropenic syndromes or secondary neutropenia to leukemia, lymphoma and aplastic states.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Schultz, W. : Uber eigenartige Holserkran kungen. Deutsch. Med. Wschr. 48: 1945, 1922.
- 2.- Restrepo M.,A: Agranulocitosis por drogas. Ant. Med. 25 : 177-184, 1975.
- 3.- Cutting, H.O. and Lange J.E. : Familial benign chronic neutropenia. Ann. Int. Med. 61 : 876, 1964.
- 4.- Glanssien, M. : Konstitutionelle familiare Leukopenie (neutropenie) Klin. Wschr. 20: 922, 1941.

- 5.- Bousser, J. et Neyde, R. : La neutropenie familiale. Sang 18 : 521, 1947.
- 6.- Moore, C.V. and Bierbaum, O.S. : Chronic neutropenia teatred by splenectomy. Int. Clin. 3 : 86, 1939.
- 7.- Wiseman, B.K. and Doan, C.A. : A new recognized granulopenic syndrome caused by excessive splenic leukolysis and successfuly treated by splenectomy. J. Clin. Invest. 18 : 473, 1939.
- 8.- Spaet, T. H. and Dameshek.W. : Chronic hypoplastic neutropenia. Am. J. Med. 13: 35, 1952.
- 9.- Kostmann, R. : Infantile genetic agranulocytosis. Acta Pediat. (Stockholm) (sup. 105), 45 : 1, 1956.
- 10.- Rodin, A.E., Haggard, M.E., Nichols, M.M. and Gustavson L. P. : Infantile genetic agranulocytosis. Two cases occurring in sibilings and one in a distant relative. Am. J. Dis. Child. 126 : 818-821, 1973.
- 11.- Chediak, M. : New familiar anormaly of lencocytes. Rev. Hemat. 7 : 362, 1952.
- 12.- Reimann, H.A. and De Berdardines, C.T. : Periodic (cyclic) neutropenia. An entity. Blood 4 : 1109, 1949.
- 13.- Adams, E. B. and Witts, L.J. : Chronic agranulocytosis. Quart. J. Med. 18: 173, 1949.
- 14.- Strong, P.S. : Granulocytopenia : report of three cases in which condition was due to infection and in which chemotherapy was employed. Am. J. Dis. Child. 61 : 445, 1941.
- 15.- Salomonsen, L. : Granulocytopenia in children. Acta Pediat. 35 : 189, 1948.
- 16.- Vahlgvist, B. and Anjov, N. : Granulocytopenie chronique benigne. Acta Haemat. 8 : 199, 1952.
- 17.- Butler, J.J. : Chronic idiopathic immunoneutropenia. Am. J. Med. 24 : 145, 1958.
- 18.- Lalezari, P. and Radel, E. : Neutrophil - specific antigen : Immunology and clinical significance. Semin. Hematology 11 : 281-290, 1964.
- 19.- Muchmore, H.G., Blackburn, A.B., Shurley, J.T., Pierce, Ch. M. and Mc Kown, B.A. : Neutropenia in healthy men at the south polar plateau. Arch. Int. Med. 125 : 646-648, 1970.