



Reporte de Caso

Neutropenia congénita grave con transformación leucémica en un paciente pediátrico. Reporte de un caso

Severe congenital neutropenia with leukemic transformation in a pediatric patient. A case report

DOI

Renzo Lujan-Santos^{1,a}, Diego Chu-Peláez^{1,a}, Pedro García-Lázaro^{2,b}

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.152.1221>

RESUMEN

Introducción: La neutropenia congénita grave se define como el recuento de neutrófilos inferior a 500 células/mm³, se caracteriza por presentar infecciones a repetición en diferentes órganos desde los primeros meses de vida, además del riesgo de desarrollar una transformación leucémica. **Reporte de caso:** Lactante de 7 meses quien presentó abscesos a repetición desde el primer mes de edad, en el hemograma se evidenció neutropenia grave, posteriormente se diagnosticó leucemia mieloide aguda por citometría de flujo, finalmente falleció por choque séptico. **Conclusión:** Lactante con neutropenia congénita desarrolló una transformación leucémica no asociada a tratamiento previo con factor estimulante de granulocitos (G-CSF), se espera contar en un futuro con más estudios para poder determinar qué otros factores además del G-CSF están implicados en la transformación leucémica de los pacientes con neutropenia congénita para poder brindar mejores alternativas diagnósticas y terapéuticas en los pacientes afectados por esta enfermedad.

Palabras Clave: Neutropenia, Anomalías Congénitas, Leucemia Mieloide Aguda (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: Severe congenital neutropenia is defined as neutrophil count less than 500 cells/mm³, it is characterized by presenting repeated infections in different organs since the first months of life, in addition to the risk of developing leukemic transformation. **Case report:** A 7-month-old infant presented with recurrent abscesses since the first month of life, progressive neutropenia in the hemogram, later acute myeloid leukemia was diagnosed by flow cytometry, and finally died of septic shock. **Conclusion:** Infant with congenital neutropenia developed a leukemic transformation not associated to previous treatment with granulocyte stimulating factor (G-CSF). More studies are expected in the future to determine which other factors besides G-CSF are involved in the leukemic transformation of patients with congenital neutropenia in order to provide better diagnostic and therapeutic alternatives in patients affected by this disease.

Keywords: Neutropenia, Congenital Abnormalities, Leukemia, Myeloid, Acute. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.
2. Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Essalud. La Libertad, Perú.
 - a. Estudiante de Medicina.
 - b. Médico Hematólogo.

ORCID

1. Renzo Lujan-Santos / [0000-0003-4218-4664](https://orcid.org/0000-0003-4218-4664)
2. Diego Chu-Peláez / [0000-0002-6869-4390](https://orcid.org/0000-0002-6869-4390)
3. Pedro García / [0000-0003-4521-4048](https://orcid.org/0000-0003-4521-4048)

CORRESPONDENCIA

Renzo Manuel Lujan Santos
Facultad de Medicina Humana. Universidad Privada Antenor Orrego.
Trujillo, Perú.
Dirección: Calle Chachani Manzana B lote 4A- Urb. Libertad,
Trujillo, Perú.

EMAIL

lujans.quomed@gmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

Todos los autores participaron en la realización del presente trabajo. PGL se encargó de la asesoría y evaluación del caso clínico, RLS y DCP se encargaron de redactar la primera versión del artículo según la metodología propuesta por la revista. Todos los autores participaron en la búsqueda de información, así como discusión de estudios encontrados. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito; y asumen la responsabilidad por el contenido del artículo.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 27/11/2021
Aceptado: 31/05/2022

COMO CITAR

Lujan-Santos R, Chu-Peláez D, García-Lázaro P. Neutropenia congénita grave con transformación leucémica en un paciente pediátrico. Reporte de un caso. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 30 de junio de 2022 [citado 29 de septiembre de 2022];15(2):280-3. DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2022.152.1221](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.152.1221)



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

La neutropenia congénita abarca una gran familia de enfermedades genéticas caracterizadas principalmente por un recuento bajo de neutrófilos y elevada susceptibilidad a infecciones las cuales pueden ocasionar disfunción multiorgánica y sepsis, en algunos casos se pueden presentar transformaciones leucémicas espontáneas principalmente de tipo leucemia mieloide aguda y en menor frecuencia leucemia linfoblástica aguda, representando así una elevada mortalidad si no es identificada oportunamente^(1,2). La neutropenia se define como un recuento de neutrófilos inferior a $1500 \times \text{mm}^3$, la cual podemos clasificar según su duración en agudas (duración menor a 3 meses) y crónicas (duración mayor a 3 meses), según su gravedad podemos clasificarlas en leve (neutrófilos $1000-1500 \times \text{mm}^3$), moderada (neutrófilos $500-1000 \times \text{mm}^3$) o grave cuando el recuento es inferior a $500 \times \text{mm}^3$ ⁽³⁾.

Esta condición es muy infrecuente con una incidencia menor a 1/100 000 personas y una prevalencia estimada de 3-8.5 casos por millón de habitantes⁽⁴⁾. En los aspectos genéticos implicados existen más de 24 genes identificados asociados a neutropenia congénita con herencia de tipo autosómica dominante, recesiva y formas ligadas al cromosoma X, de los cuales aproximadamente 40-50% de pacientes presentan mutación en el gen ELANE, el cual representa la causa más frecuente de neutropenia congénita^(5,6).

La presentación clínica puede cursar inicialmente como infecciones a repetición en los primeros meses de vida principalmente bacterianas y fúngicas en piel y tejidos blandos, formación de abscesos, infecciones respiratorias, infecciones gingivales y/o periodontales⁽⁷⁾, las infecciones en el tracto digestivo pueden presentarse en forma de dolor abdominal y diarrea con afectación difusa de la mucosa que puede aparentar una enfermedad de Crohn por las características histopatológicas. Entre las bacterias aisladas con más frecuencia destacan *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus*, *Neumococo*, *Pseudomonas aeruginosa* y bacilos gram negativos^(1,8). En algunos casos puede estar acompañado de malformaciones congénitas en otros órganos⁽⁹⁾.

El objetivo del siguiente trabajo es dar a conocer las manifestaciones clínicas de la neutropenia congénita, así como el desarrollo de una complicación de muy baja frecuencia denominada transformación leucémica y contrastar con la información obtenida en la revisión bibliográfica, aportando tanto al conocimiento de la enfermedad, así como su sospecha diagnóstica temprana en vista de la poca frecuencia de presentación.

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 1 mes de edad, nacido a término por cesárea quien ingresó al servicio de emergencia pediátrica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo (HVLE) referido del Hospital de Chocope por presentar onfalitis del recién nacido, entre los exámenes auxiliares resaltó en el hemograma con neutropenia moderada, se le administró

tratamiento antibiótico y fue dado de alta. Luego de 2 meses acudió al hospital debido a que presentó un absceso cutáneo en el hemitórax izquierdo de $6 \times 4 \text{ cm}$ con cultivo positivo para *E. coli*, se identificó en el examen físico una hernia umbilical, mientras que el hemograma destacó la presencia de neutropenia grave.

A los 5 meses de edad manifestó nuevamente un absceso de $3 \times 2 \text{ cm}$ a nivel de la parrilla costal del hemitórax derecho y un absceso en el pie derecho, concomitantemente el paciente cursó con un cuadro diarreico con características disentericas. No hay antecedentes de infecciones recurrentes en sus padres y dos hermanos. Se evidenció en el hemograma anemia severa y 54% de blastos, razón por la cual es hospitalizado. Recibió soporte transfusional y se realizó citometría de flujo de sangre periférica la cual dio como resultado el diagnóstico de leucemia mieloide aguda con diferenciación monocítica sugerente de leucemia monoblástica aguda (LA-M5a), también se le realizó un panel molecular de los genes AML1/ETO, CFBF-MYH11, FLT3-ITD, FLT3-D835 con resultados negativos y un cariotipo cuyo resultado fue 46 XY. Se inició quimioterapia de inducción a base de citarabina y daunorrubicina, la cual fue suspendida al segundo día por agravamiento del lactante quien presentó hipoxemia y signos de cianosis periférica.

En la tabla 1 se evidencian los cambios hematológicos registrados en la historia clínica a lo largo de los meses de vida.

Tabla 1. Valores de los hemogramas obtenidos a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Edad meses	Hb gr/dL	Leucocitos $10^3/\text{ul}$	Neutrófilos $10^3/\text{ul}$	Linfocitos $10^3/\text{ul}$	Eosinófilos $10^3/\text{ul}$	Plaquetas $10^3/\text{ul}$
1	11,4	15,18	0,91	7,68	0,74	600
2	11,6	14,08	0,7	8,25	1,42	610
3	9,5	12,87	0,26	6,27	1,24	746
4	9,7	16,11	0,48	8,85	1,45	837
5	10,6	12,84	0,13	8,27	0,37	658
6	9,2	7,8	0,32	5,64	0,75	387
7	10,3	0,21	0,01	0,2	0,01	140

Luego de 6 días en hospitalización, se le realizó un ecocardiograma en el cual se observó derrame pericárdico prelamina y en la radiografía de tórax se evidenció la presencia de infiltrados alveolares en parches difusos con broncograma aéreo sugerentes de neumonía intrahospitalaria (figura 1). Además, se identificó una masa en la región cervical posterior por lo que se solicitó tomografía que lo reportó como un meningocele con espina bífida a nivel de C7-D1 (figura 2), en la interconsulta con neurocirugía se decidió postergar intervención quirúrgica hasta lograr la estabilización del paciente.

Aproximadamente 20 días después se reinició el esquema de quimioterapia.

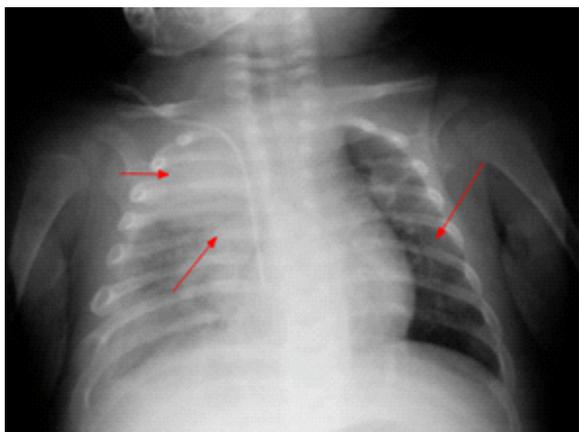


Figura 1.

Radiografía simple de tórax AP donde se observa infiltrados alveolares difusos con broncograma aéreo en hemitórax derecho sugerentes de neumonía intrahospitalaria.

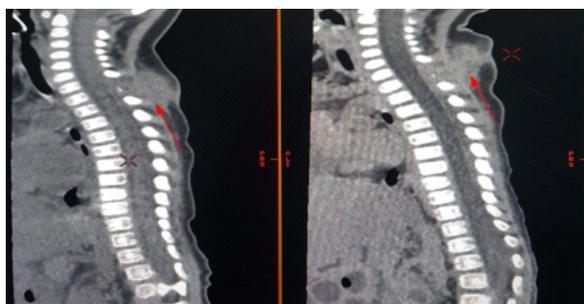


Figura 2.

TAC de columna vertebral con contraste que evidencia presencia de meningocele con espina bífida a nivel de C7-D1 (flechas rojas).

Aproximadamente un mes después, el paciente sufrió una descompensación cursando con sepsis multifocal, se le realizó hemocultivo donde se aisló *Candida tropicalis* por lo que se inició tratamiento con vancomicina, imipenem y fluconazol, sin embargo, los padres solicitaron soporte mínimo para el paciente. Una semana después el paciente falleció a causa de un choque séptico.

DISCUSIÓN

La neutropenia congénita es una enfermedad de muy rara presentación de acuerdo al registro mundial de neutropenias congénitas, sin evidencia de reportes de casos en Latinoamérica. La fisiopatología de la neutropenia congénita se ha descrito como un defecto en la expresión del factor estimulante de granulocitos (G-CSF) o de la respuesta por parte de las células precursoras a este, por esta razón el G-CSF ha sido considerado históricamente como la principal medida terapéutica⁽¹⁰⁾. No obstante, la neutropenia congénita está asociada con alto riesgo de transformación leucémica habitualmente posterior al tratamiento con factor estimulante de granulocitos (G-CSF), esto ha sido reportado por Wong et al y Rosen et al en pacientes varones adolescentes en quienes se asoció el desarrollo de leucemia mieloide aguda a una mayor supervivencia que promueve la expresión de las diversas mutaciones asociadas a neutropenia congénita^(11,12), sin embargo son muy pocos los estudios que han reportado casos de transformación leucémica en pacientes sin previo tratamiento con G-CSF como se describe

en este caso clínico^(12,13).

Entre los tipos de neutropenia con mayor asociación a transformación leucémica se presentan el síndrome de Kostmann caracterizado por presentar neutropenia grave desde el nacimiento producto de una mutación en el gen HAX-1 y el síndrome de Shwachman-Diamond (SDS) el cual puede producir neutropenia a diferentes grados junto con otras citopenias y alteraciones en otros órganos, siendo producida por alteración en el gen SBDS. En nuestro caso clínico no se realizaron estudios genéticos más profundos, por lo que no se conoce con seguridad las mutaciones presentadas por el paciente, no obstante, las características clínicas previamente descritas tienen similitudes con las manifestaciones clínicas del síndrome de Kostmann. Pastor et al describieron un caso clínico de un lactante de 5 meses que cursó con infecciones de vías respiratorias y otitis media aguda a repetición, posteriormente se agregaron infecciones en otros órganos de tipo piógenas y fúngicas con valores de neutrófilos inferiores de los 100 x mm³ sugerentes de una neutropenia congénita grave o Síndrome de Kostmann la cual tuvo una respuesta favorable con el G-CSF, destacando que en este caso no se demostró transformación leucémica⁽¹⁰⁾. El síndrome de Kostmann tiene una alta tasa de predisposición de desarrollo del síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda, llegando a presentarse en 46 pacientes de 357 en tratamiento con G-CSF según un estudio realizado el año 2001 por el registro internacional de neutropenia congénita grave (SCNIR). Por otro lado, en un estudio de 200 pacientes se reportaron 4 casos que presentaron transformación leucémica previo al tratamiento con G-CSF^(14,15).

El tratamiento con G-CSF aún no presenta evidencia definitiva para considerarse el causante directo de la transformación leucémica, no obstante, es conocido que puede tener un papel importante en este proceso debido a su efecto terapéutico el cual promueve la adquisición de nuevas mutaciones por parte de las células de la médula de los pacientes con neutropenia congénita, generando así una respuesta de replicación hiperactiva que puede evolucionar a leucemia mieloide aguda. El tratamiento con G-CSF influye en la probabilidad de malignización en pacientes con neutropenia congénita, sin embargo en algunos casos la transformación leucémica es producto de múltiples anomalías genéticas que podrían ser útiles en la detección de pacientes de alto riesgo, entre ellos encontramos el oncogen RAS o mutaciones en el receptor de G-CSF, produciendo el desarrollo de leucemia independientemente del tratamiento^(15,16).

La importancia de este caso radica en la poca frecuencia de presentación de la neutropenia congénita con una evolución rápida hacia una leucemia mieloide aguda no asociada al tratamiento con G-CSF, en estas circunstancias a menudo asociada a diversas alteraciones genéticas que lamentablemente no pudieron ser investigadas con mayor detalle. En cuanto a las manifestaciones clínicas se caracterizó por la presencia de infecciones a repetición en diferentes órganos⁽¹⁷⁾, las cuales iniciaron desde el primer mes de vida⁽³⁾. Dentro de las alteraciones no hematológicas en este tipo de pacientes un estudio realizado por J Donadieu et al. se reportó malformaciones en páncreas, el tracto digestivo, ojos, corazón, piel, huesos y sistema nervioso

central, dentro de este último se encuentra mayormente retardo mental y epilepsia, no obstante nuestro paciente presentó un meningocele cervical alteración que no ha sido reportada en las bibliografías revisadas, además probablemente debido a la edad del paciente no haya sido posible identificar otras alteraciones neurológicas como las reportadas en otros casos de neutropenia congénita^(18,19). Se espera contar en un futuro con más estudios para poder determinar qué otros factores además del G-CSF están implicados en la transformación leucémica de los pacientes con neutropenia congénita para poder brindar mejores alternativas diagnósticas y terapéuticas en los pacientes afectados por esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol*. 2017 Nov;179(4):557-574. doi: 10.1111/bjh.14887.
2. Welte K, Zeidler C. Severe congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23:307-20. doi: 10.1016/j.hoc.2009.01.013.
3. Núñez Quintana Aramis, Nordet Carrera Ileana, Menéndez Veitia Andrea, González Otero Alejandro. Neutropenias congénitas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2004; 20(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000100006&lng=es
4. Shahabi S, Maleknia M, Tavakolifar Y, D Zayeri Z, Saki N. Neutropenia and leukemia development: genetic risk factors and prognosis. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(14): 3363-74. doi: 10.1080/10428194.2019.1630622.
5. Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol*. 2009;144:459-67 doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07425.x. Epub 2008 Dec 10. PMID: 19120359.
6. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schäffer AA, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet*. 2007;39:86-92 doi: 10.1038/ng1940.
7. Walkovich K, Connelly JA. Congenital neutropenia and rare functional phagocyte disorders in children. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(3):533-51. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.004.
8. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 8;3:17032. doi: 10.1038/nrdp.2017.32.
9. Milá M, Rufach A, Dapena JL, Arostegui JI, Elorza I, Llorca A, et al. Neutropenia congénita grave : análisis de las características clínicas , estudios diagnósticos , tratamiento y seguimiento a largo plazo. 2011;75(6):396-400. doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.05.017
10. Pastor Gómez AM, Estella Aguado J, Toll Costa T, Mateo Moraja M, Romera Modamio G, Alcorta Loyola I. Tratamiento con G-CSF en un caso de neutropenia congénita infantil de Kostmann. *An Esp Pediatr*. 1998;48(1):68-70.
11. Wong W -Y, Williams D, Slovak ML, Charak B, Mazumder A, Snyder D, et al. Terminal acute myelogenous leukemia in a patient with congenital agranulocytosis. *Am J Hematol*. 1993;43(2):133-8. doi: 10.1002/ajh.2830430212. PMID: 8342541.
12. Rosen RB, Kang SJ. Congenital agranulocytosis terminating in acute myelomonocytic leukemia. *J Pediatr*. 1979;94(3):406-8. doi: 10.1016/s0022-3476(79)80581-8. PMID: 284110.
13. Freedman MH, Alter BP. Malignant myeloid transformation in congenital forms of neutropenia. *Isr Med Assoc J*. 2002;4(11):1011-4.
14. Freedman MH, Alter BP. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in congenital neutropenias. *Semin Hematol*. 2002;39(2):128-33. doi: 10.1053/shem.2002.31912.
15. Guzmán Cotaya R, Baeza Bastarrachea R, Espinosa Padilla SE. Neutropenia congénita. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2021;30(1):24-7.
16. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol*. 2003;72(2):82-93. doi: 10.1002/ajh.10255.
17. Gómez P, Aguado E, Costa T, Moraja M, Modamio R, Loyola A. Tratamiento con G-CSF en un caso de neutropenia congénita infantil de Kostmann. *An Esp Pediatr* 1998;48:68-70.
18. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol*. 2017;179(4):557-74. doi: 10.1111/bjh.14887.
19. Bolyard A , Cottle T , Edwards C, Kinsey S, Schwinzer B , Zeidler C. Entendiendo la Neutropenia Crónica Grave Una guía para los pacientes y sus familias. 2da Edición. Severe Chronic Neutropenia International Registry. España. 2017.