

P. Cedena Romero, M. Muro Brussi,
L. García Alonso¹, E. Muñiz Díaz²,
L. Cabanillas Vilaplana, E. Sáez Pérez

An Esp Pediatr 1996;45:536-538.

Introducción

La neutropenia aloinmune es un proceso diagnosticado con poca frecuencia en el período neonatal. Se debe a la producción en la mujer embarazada de anticuerpos frente a un antígeno de los neutrófilos fetales, que es heredado del padre e inexistente en los neutrófilos maternos. Los antígenos granulocitarios implicados con mayor frecuencia son del sistema NA (NA1 y NA2). Estos aloanticuerpos transfundidos pasivamente al feto destruyen sus neutrófilos, provocando una neutropenia de intensidad y duración variable con el subsiguiente riesgo de infección⁽¹⁾. El diagnóstico se realiza por exclusión de otras etiologías e identificación del anticuerpo en el suero materno. El estudio de la médula ósea típicamente revela un stop madurativo, con abundantes precursores mieloides y escaso número de neutrófilos maduros y formas en banda⁽²⁾. Se ha intentado el tratamiento de los cuadros graves con corticoides, gammaglobulina, exanguinotransfusión, transfusión de granulocitos, y en los últimos años con factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), siendo los resultados variables⁽³⁾.

Presentamos un caso de neutropenia neonatal grave, debido a un anticuerpo de especificidad anti-5b, sin stop madurativo en el estudio de la médula ósea y de evolución tórpida a pesar del tratamiento con G-CSF.

Caso clínico

Recién nacido a término varón, de peso adecuado para la edad gestacional (3.400 g), hijo de una mujer sana, secundípara secundigesta, con una hija anterior sana. Embarazo controlado de curso normal, no consanguinidad, no transfusiones ni abortos previos. Parto por cesárea por no progresión a las 39 semanas. Período neonatal inmediato sin incidencias.

A los 18 días de vida ingresa por presentar un cuadro clínico compatible con sepsis sin participación meníngea, con hemocultivo positivo para estreptococo grupo B. Durante su ingreso se objetiva una cifra de leucocitos de 6.400/mm³, con un recuento absoluto de neutrófilos de 350/mm³. Serie roja y pla-

Neutropenia neonatal aloinmune. Tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos

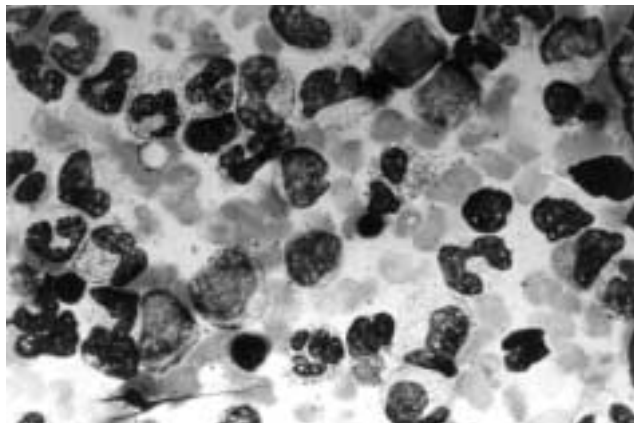


Figura 1. Médula ósea. Hiperplasia mielóide con presencia de neutrófilos maduros y formas en banda.

quetas normales. El cuadro clínico se resuelve con antibioterapia, pero la neutropenia persiste (400/mm³).

Reingresa a los 35 días de vida por presentar un absceso periumbilical que requiere drenaje y antibioterapia. El hemograma al ingreso muestra una neutropenia severa (452/mm³) sin leucopenia (11.300/mm³), anemia ni trombopenia, que no mejora con la resolución del proceso infeccioso (146 neutrófilos/mm³). Se realiza un aspirado de médula ósea que revela una celularidad normal con adecuado número de precursores eritroides y megacariocitos, abundantes precursores mieloides con presencia de neutrófilos maduros y formas en banda (Fig. 1). En la extensión periférica aparecen anomalías morfológicas y vacuolización de los neutrófilos. El hemograma de los padres fue normal. Mediante una técnica de inmunofluorescencia indirecta se detecta en el suero de la madre un aloanticuerpo antigranulocítico, reactivo con los granulocitos paternos y con el 80% de los granulocitos enfrentados de especificidad 5b. El fenotipo granulocitario del padre y del niño es NA2,NA2,CD16(+) y el de la madre, NA1,NA2,CD16(+).

A los 54 días de vida ante la persistencia del cuadro, la severidad de las infecciones previas y el diagnóstico de neutropenia aloinmune, se inicia tratamiento con G-CSF, 5 µg/kg/día, vía subcutánea, siendo la respuesta muy lenta. En este tiempo presentó una gastroenteritis aguda por rotavirus. A las 3 semanas de tratamiento la cifra de neutrófilos es de 3.600/mm³, pero descienden de nuevo a 500/mm³ a la semana de su supresión, por lo que se reinicia durante 9 días más (Fig. 2).

Servicios de Pediatría (Neonatología) y ¹Hematología. Hospital Universitario de Getafe, Madrid. ²Banco de Sangre. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona.
Correspondencia: M. Muro Brussi. Servicio de Pediatría (Neonatología). Hospital Universitario de Getafe. Ctra. de Toledo, Km 12,5, 28905 Getafe (Madrid).

Recibido: Abril 1996

Aceptado: Septiembre 1996

A los 3 meses y medio reingresó por un cuadro de infección respiratoria alta con neutropenia severa que evolucionó favorablemente sin tratamiento. Desde entonces el niño permanece asintomático, recuperando progresivamente la cifra de neutrófilos, siendo ésta normal desde los 4 meses y medio de vida.

Discusión

La neutropenia neonatal aloinmune (NNA) es un cuadro potencialmente grave que se describe con poca frecuencia en la literatura a pesar de haberse establecido una incidencia de 2/1.000 recién nacidos vivos⁽⁴⁾. Probablemente, la benignidad clínica de muchos de estos cuadros junto con la dificultad en el estudio de los granulocitos hace que en muchas ocasiones el proceso no se detecte, no se diagnostique, o se atribuya a otras etiologías más frecuentes en el recién nacido (sepsis, prematuridad, asfixia perinatal, hipertensión arterial materna...)^(5,6). El paciente neutropénico tiene un elevado riesgo de presentar infecciones en ocasiones severas. Nuestro paciente presentó un episodio de sepsis por estreptococo grupo B y un absceso periumbilical. Fue durante este segundo episodio cuando se inició el estudio serológico de la neutropenia, hasta entonces atribuida a la propia infección.

Los anticuerpos implicados con mayor frecuencia son los de especificidad NA1 y NA2, y a más distancia NB1 y NB2^(1,7,8). En nuestro caso el tipaje granulocitario (sistema NA) y el estudio del suero materno ha permitido excluir estas especificidades. Por el contrario, el estudio mediante inmunofluorescencia demuestra un aloanticuerpo de especificidad 5b.

El estudio de la médula ósea típicamente suele demostrar la existencia de un stop madurativo, con abundantes precursores mieloides y escaso número de neutrófilos segmentados y formas en banda^(3,8). Sin embargo, su ausencia, como demuestra nuestro caso y el publicado por Yoshida y cols.⁽⁹⁾, no invalida el diagnóstico de NNA, pudiendo estar relacionado este hecho con el nivel madurativo en el que se expresa el antígeno diana.

Se ha descrito el retraso en la separación del cordón umbilical como signo que debe alertar al clínico hacia la posibilidad de una anomalía cualitativa (alteración de la adhesión) o cuantitativa de los neutrófilos. En nuestro caso, el cordón umbilical se desprendió a los 15 días de vida.

Se ha intentado el tratamiento de los casos graves con corticoides, gammaglobulinas, exanguinotransfusión y transfusión de granulocitos con resultados variables^(2,9). El tratamiento más innovador en los últimos tiempos es con G-CSF, no sólo para la neutropenia aloinmune⁽³⁾, sino también para los cuadros secundarios a sepsis e incluso profilácticamente ante neutropenias severas^(10,11). Los resultados han sido generalmente buenos, con tratamientos cortos y sin efectos secundarios^(12,13).

El G-CSF incrementa la producción de neutrófilos, superándose la velocidad de destrucción y además actúa como inmunomodulador, disminuyendo la expresión de determinados antígenos en los neutrófilos haciéndolos, por tanto, menos vulnerables a la acción de los anticuerpos^(3,12). La dosis, vía de administración y duración del tratamiento no han sido aún firmemente establecidos en el recién nacido. Generalmente se uti-

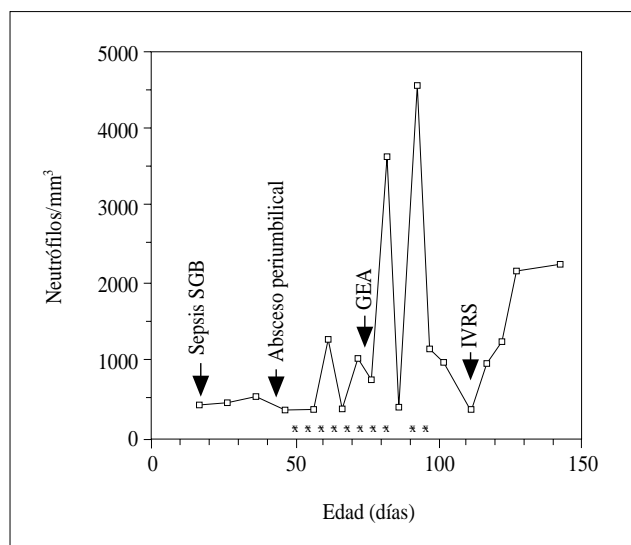


Figura 2. Evolución de la cifra de neutrófilos durante el tratamiento con G-CSF e infecciones intercurrentes. *: Días de tratamiento con G-CSF. Sepsis SGB: Sepsis por estreptococo grupo B. GEA: Gastroenteritis aguda. IVRS: Infección de vía respiratoria alta.

lizan 5 µg/kg/día, que es la dosis recomendada en lactantes, vía endovenosa (i.v.) o subcutánea (s.c.)⁽¹⁰⁾. Esta última parece inducir una respuesta y un descenso posterior de los neutrófilos más lento que la vía i.v. La respuesta al tratamiento suele ser rápida (24-72 h), requiriéndose en la mayoría de los casos descritos un escaso número de dosis (3-6 dosis). Se describen como posibles efectos secundarios, irritabilidad por dolor óseo, rash y esplenomegalia⁽¹¹⁾.

Nuestra experiencia con G-CSF no ha sido tan alentadora como en otros casos publicados^(3,11). Nuestro paciente presentó una evolución muy larvada y una lenta respuesta a la administración del fármaco, en lo que puede haber influido la aparición de dos procesos virales intercurrentes y el tipo de antígeno implicado. Mantuvimos un tratamiento prolongado ante la ausencia de efectos secundarios, pero no podemos descartar que la resolución definitiva del cuadro se deba a la evolución natural de la enfermedad más que al propio fármaco.

Cabe llamar la atención sobre la necesidad de pensar más frecuentemente en esta entidad, así como de realizar estudios controlados con este fármaco, con el fin de establecer de forma más precisa sus indicaciones, dosis, vía de administración, efectos secundarios y eficacia durante el período neonatal.

Bibliografía

- 1 Puig N, Montoro JA, Villalba JL, Gimeno M, Ample I, Molina J, Sagaseta M, Asensio A. Neutropenia neonatal aloinmune: estudio por citometría de flujo del primer caso descrito en España con identificación de un anti-NA1. *Sangre* 1993;**38**:235-238.
- 2 Cartron J, Tchermia G, Celton JL, Damay M, Cheron G, Farrokhi P, Badoual J. Alloimmune neonatal neutropenia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;**13**:21-25.

- 3 Gilmore MM, Stroncek DF, Korones DN. Treatment of alloimmune neonatal neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *J Pediatr* 1994;**125**:948-951.
- 4 Levine DH, Madyastha PR. Isoimmune neonatal neutropenia. *Am J Perinatol* 1986;**3**:231-233.
- 5 Baley NE, Stork EK, Warkentin PI, Shurin SB. Neonatal neutropenia. *AJDC* 1988;**142**:1161-1166.
- 6 Al-Mulla ZS, Christensen RD. Neutropenia in the neonate. *Clin Perinatol* 1995;**22**:711-739.
- 7 Stroncek DF, Skubitz KM, Plachta LB, Shankar RA, Clay ME, Herman J, Fleit HB, McCullough J. Alloimmune neonatal neutropenia due to an antibody to the neutrophil Fc-Y receptor III with maternal deficiency of CD16 antigen. *Blood* 1991;**77**:1572-1580.
- 8 Rios ER, Heresi G, Arévalo M. Familial Alloimmune Neutropenia of NA-2 specificity. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;**13**:296-299.
- 9 Yoshida Naoko, Shikata T, Sudo S, Matsumura A, Tsujii H, Doy Y, Kinugasa A, Sawada T, Saito K, Miyamoto M. Alloimmune neonatal neutropenia in monozygous twins. High-dose intravenous gammaglobulin therapy. *Acta Paediatr Scand* 1991;**80**:62-65.
- 10 Bedford Russell AR, Davies EG, Ball SE, Gordon-Smith E. Granulocyte colony stimulating factor treatment for neonatal neutropenia. *Arch Dis Child* 1995;**72**:F53-F54.
- 11 Nankervis CA, Seguin JH. Granulocyte colony-stimulating factor for neutropenia in neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;**149**:218-219.
- 12 Roberts RL, Szele CM, Scates SM, Boyd MT, Soderstrom KM, Davis MW, Glaspy JA. Neutropenia in an extremely premature infant treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *AJDC* 1991;**145**:808-812.
- 13 Rosenthal J, Healey T, Ellis R, Gillan E, Cairo MS. A two-year follow-up of neonates with presumed sepsis treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor during the first week of life. *J Pediatr* 1996;**128**:135-137.