

A.M. Pastor Gómez*, J. Estella Aguado,
T. Toll Costa, M. Mateo Moraja,
G. Romera Modamio*, I. Alcorta Loyola

An Esp Pediatr 1998;48:68-70.

Introducción

La agranulocitosis congénita infantil o síndrome de Kostmann (SK) se caracteriza por una neutropenia grave debida a un paro madurativo en los precursores de los neutrófilos en médula ósea a nivel del promielocito y/o mielocito. El número de neutrófilos en estos pacientes es inferior a $500 \times \text{mm}^3$, lo que les predispone a infecciones piogénicas que amenazan la vida a pesar de la presencia de una monocitosis y eosinofilia concomitantes. La patogenia del SK sigue siendo hoy en día poco conocida; las últimas investigaciones sugieren que la neutropenia es debida a niveles bajos de factor estimulante de los granulocitos (G-CSF) o bien a un defecto en los receptores para el mismo⁽¹⁾. Actualmente el tratamiento de elección es el uso de G-CSF, con lo que se ha observado un importante aumento de las cifras de neutrófilos, que ha permitido aumentar la supervivencia de estos pacientes⁽²⁻⁵⁾.

A continuación se presenta el caso de un lactante de 5 meses afecto de dicho síndrome y se discutirán las características de dicha enfermedad, su origen oscuro y sus posibilidades de tratamiento.

Observación clínica

El paciente era un varón de 5 meses de edad, que presentaba un cuadro de gastroenteritis aguda de 3 días de evolución, sin síndrome febril acompañante y una adenopatía laterocervical de 20 días de evolución.

En los antecedentes familiares destacaba la existencia de dos hijos paternos de otro matrimonio portadores de rasgo talasémico. No existía consanguinidad, ni otros antecedentes familiares de interés.

Era fruto de una primera gestación controlada, con serologías a citomegalovirus, toxoplasmosis, VIH y hepatitis B negativas. El parto fue a las 37,5 semanas, distócico con aplicación de fórceps por malposición fetal. Peso, talla y perímetro craneal al nacimiento estaban en el percentil 50. Tanto la lactancia artificial, que fue exclusiva, como la alimentación complementaria fueron bien toleradas. Recibió las dosis de vacuna DTP y polio oral a los 3 y 5 meses sin ningún tipo de inciden-

Tratamiento con G-CSF en un caso de neutropenia congénita infantil de Kostmann

Tabla I Analítica inicial y a los 4 días de sangre periférica del paciente

	1 ^{er} día	4 ^o día
Hematíes ($\times 10^{-12}/\text{L}$)	4,73	4,72
Hemoglobina (g/L)	116	112
Hematócrito (%)	36	34,9
HCM (pg)	24,5	23,7
CHCM (g/L)	31,9	32,1
Leucocitos ($\times 10^9/\text{L}$)	10,8	12,7
Plaquetas ($\times 10^9/\text{L}$)	299	609
Neutrófilos ($\text{n}^\circ/\text{mm}^3$)	98	254
Monocitos ($\text{n}^\circ/\text{mm}^3$)	2.850	3.050
Eosinófilos ($\text{n}^\circ/\text{mm}^3$)	101	2.030

VCM: Volumen corpuscular medio; HCM: Hemoglobina corpuscular media; CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media.

cias. Durante los 5 meses de vida presentó catarros de vías altas de repetición, sin otra patología de interés. En este tiempo no se realizó ninguna analítica sanguínea.

En la exploración física destacaba una adenopatía laterocervical derecha de 2×2 cm de tamaño, blanda y no adherida a planos profundos, y en la exploración otorrinolaringológica había unas amígdalas pultáceas. El resto de la exploración era normal, con un desarrollo pondoestatural adecuado para su edad.

En la analítica inicial había una neutropenia grave, con una cifra de neutrófilos de $98 \times \text{mm}^3$. Las series roja y plaquetaria permanecían en los límites de la normalidad y los valores de proteína C reactiva eran de 2,3 mg/L (Tabla I). En los estudios inmunitarios se evidenció una hipergammaglobulinemia con unos valores elevados de IgA, IgM, IgG y sus subclases IgG-1, IgG-2. En el estudio de las poblaciones linfocitarias había una elevación de los linfocitos B y unos linfocitos T discretamente disminuidos; el índice T-4/T-8 era de 1,2.

Las serologías practicadas para virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B19, virus VIH fueron negativas.

El estudio de médula ósea se realizó en tres ocasiones, observándose una serie granulocítica muy disminuida, oscilando entre el 11-37%, con un predominio de los promielocitos neutrófilos y de los mielocitos eosinófilos y un bloqueo madurativo a nivel del promielocito (Fig. 1). En el análisis ultraestructural los promielocitos tenían un núcleo con cromatina laxa, con nucle-

*Servicio de Pediatría, Unidad Integrada de Pediatría Hospital Clínic-Sant Joan de Déu. Servicio de Hematología, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.
Correspondencia: A.M. Pastor Gómez. Servicio de Pediatría. H. Clínic-Sant Joan de Déu. Pg. Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona).
Recibido: Febrero 1997
Aceptado: Abril 1997

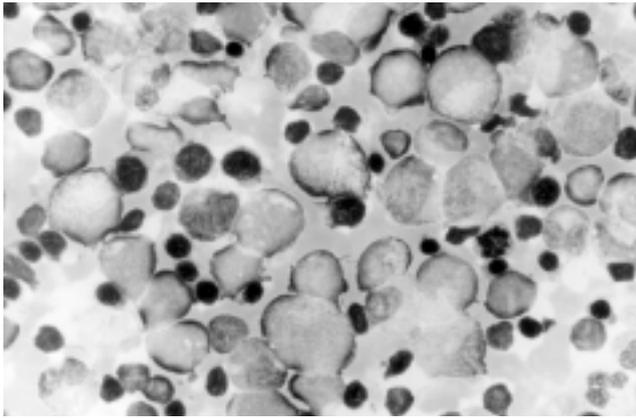


Figura 1. Estudio microscópico de médula ósea del paciente.

olo de mediano tamaño y frecuentes nucleosomas, la granulación primaria en el citoplasma estaba muy alterada con extracción parcial de su contenido; la zona golgiana era muy extensa con dictiosomas muy dilatados y había abundantes haces de microfilamentos en situación paranuclear preferente.

El cultivo «in vitro» de progenitores granulomonocíticos no obtuvo formación de colonias neutrófilas ni en médula ósea ni en sangre periférica, tanto en presencia de factores de crecimiento, como en ausencia de los mismos (ácido retinoico y RhG-CSF) (Tabla II).

En las analíticas seriadas la neutropenia se mantuvo con valores máximos de 200 neutrófilos \times mm^3 . A pesar del tratamiento antibiótico desde su ingreso y hasta el inicio de la terapia con factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), presentó tres cuadros febriles con hemocultivos negativos, pudiendo catalogarse sólo uno de ellos en forma de una otitis media aguda; además, tuvo un episodio de muguet oral y adenopatías laterocervicales persistentes y de aparición progresiva. A los 45 días de su ingreso se inició tratamiento con G-CSF subcutánea a dosis de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, obteniéndose una buena respuesta analítica con una elevación media de la cifra de neutrófilos a valores de 3.000 \times mm^3 y mantenida de manera constante si se administraba el G-CSF a diario; los dos intentos posteriores de comenzar una pauta de tratamiento a días alternos fracasaron, produciéndose caídas bruscas de las cifras de neutrófilos (Fig. 2). Desde entonces ha presentado cuadros de otitis media aguda de repetición (que requirieron la colocación de drenajes transtimpánicos bilaterales), un cuadro de celulitis en la mano derecha, con aislamiento en el cultivo de un *Staphylococcus* plasmococulasa negativo y buena respuesta a la terapia antibiótica; lesiones eczematosas en cuero cabelludo con impetiginización en varias ocasiones y un cuadro febril acompañado de un exantema maculopapuloso en tórax, junto con una adenopatía submandibular.

La densitometría ósea de columna lumbar (L2-L4) se le realizó al paciente con 20 meses de edad y después de 14 meses de tratamiento con G-CSF, obteniéndose unos valores de 0,377 g/cm^2 . Estos valores son inferiores en un 21% con respecto a la densidad detectada en este mismo sector vertebral en población nor-

Tabla II Cultivo *in vitro* de los progenitores granulocíticos

Médula ósea (los resultados se expresan en 2×10^5 de células sembradas)		
	Con FEC*	Sin FEC
Nº de agregados	- (VC**: 114 ± 79)	- (VC: 0)
Nº de colonias	20 (VC: 125 ± 48)	- (VC: 0)
Sangre periférica		
	Con FEC	Sin FEC
Nº de agregados	- (VC: 14 ± 6)	- (VC: 0)
Nº de colonias	2 (VC: $9,8 \pm 2,8$)	- (VC: 0)

* FEC: Factor estimulante de crecimiento (ácido retinoico y RhG-CSF)
** VC: Valor control

mal de similar sexo, edad y origen étnico del paciente, lo que significa una osteopenia de -1,4 desviaciones estándar. En la actualidad el paciente tiene 2 años y prosigue tratamiento con G-CSF.

Discusión

La neutropenia congénita severa fue descrita por Kostmann en 1956. Se transmite de forma autosómica recesiva y la asociación con consanguinidad y otras anomalías congénitas es frecuente. La cifra total de neutrófilos es extremadamente baja y se suele acompañar de eosinofilia y monocitosis. La hipergammaglobulinemia es común. Los enfermos desarrollan infecciones bacterianas piógenas y entéricas de repetición del tipo de celulitis cutánea, abscesos cutáneos superficiales o profundos, forunculosis, otitis media, estomatitis, gingivitis, neumonía y septicemia. Los microorganismos que se asocian con más frecuencia son el *Staphylococcus aureus*, la *Pseudomonas aeruginosa*, la *Escherichia coli* y *Klebsiella*. El hallazgo en médula ósea característico es la detención de la mielopoiesis a nivel de los promielocitos, con ausencia de neutrófilos en médula ósea y sangre periférica.

Existen dos hipótesis en la patofisiología de esta enfermedad: un defecto en la producción del factor estimulante de la colonia de granulocitos macrófagos (GM-CSF) o granulocitos (G-CSF) y/o un defecto en la respuesta a los mismos. Hay varias explicaciones posibles para el fallo en la regulación o producción de estos factores. Estas incluyen un cromosoma 17 anormal o delecionado con un fallo en la síntesis celular de G-CSF, fallo en la síntesis de análogos de G-CSF, receptores anormales celulares que no reconozcan las citoquinas o células diana con una respuesta disminuida al G-CSF⁽¹⁾.

Estudios mediante transcriptasa inversa del ARN mensajero y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han demostrado que los monocitos en sangre periférica de estos pacientes expresan el ARN mensajero de G-CSF y GM-CSF, siendo capaces de producir G-CSF y GM-CSF^(6,7). Además se ha demostrado en otros estudios comparativos realizados en médula ósea, suero de pacientes afectos de SK e individuos normales mediante técnica inmunológica de ELISA, que los niveles detectables de G-CSF, GM-CSF e interleuquina 6 no son significativamente di-

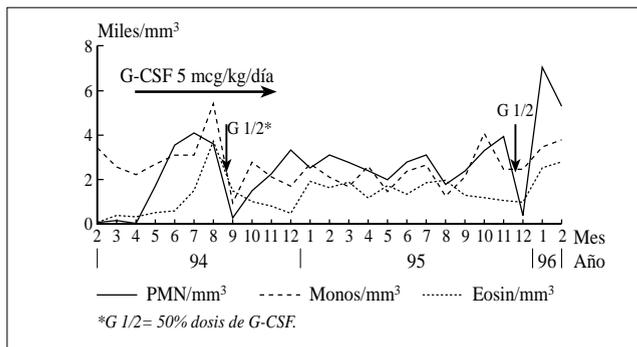


Figura 2. Evolución analítica desde la administración de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF).

ferentes. Estos resultados sugieren que los pacientes afectados de SK no tienen un defecto en la producción de G-CSF, sino un fallo en la respuesta de los precursores neutrófilos frente a niveles fisiológicos de dicho factor^(8,9).

La posible alteración del receptor de G-CSF es más controvertida. Mientras que se ha identificado en un paciente afecto de SK una mutación de un alelo del gen receptor de G-CSF⁽¹⁰⁾, estudios realizados mediante PCR en los receptores de individuos sanos y afectados de SK no han encontrado variaciones en la configuración estructural⁽⁹⁾. Se necesitarán más estudios para poder excluir defectos en partes del receptor que puedan alterar la transducción de la señal.

El trasplante de médula ósea alogénico es una alternativa terapéutica en pacientes afectados de enfermedades genéticas fatales que afectan a la «Stem cell» de las series hematopoyética y/o linfóide, tales como anemia aplásica congénita (Blackfan-Diamond), la enfermedad de Gaucher, la enfermedad granulomatosa crónica y la enfermedad en cuestión que afecta al paciente, el SK⁽¹¹⁾. Pero en la actualidad la mayoría de los pacientes están controlados en un registro internacional y están siendo tratados con G-CSF⁽²⁻⁵⁾. La elevación de neutrófilos secundaria a este tratamiento previene las infecciones y con ello permite un mejor desarrollo de los niños. Los pacientes que reciben tratamientos prolongados con G-CSF suelen tener una buena tolerancia, pero se han descrito efectos secundarios del tipo de esplenomegalia, con un caso de muerte por rotura esplénica como consecuencia de una hematopoyesis extramedular⁽¹²⁾, el síndrome de Sweet⁽¹³⁾, neumonitis intersticial⁽¹⁴⁾, un caso esporádico de vasculitis leucocitoclástica⁽¹⁵⁾ y osteopenia/osteoporosis como en el caso expuesto⁽¹⁶⁾. Se han descrito casos en series recientes de pacientes afectados de SK y tratamientos prolongados con G-CSF que han desarrollado leucemias agudas no linfoblásticas. La posibilidad de la transformación maligna con el tratamiento prolongado con G-CSF en pacientes con defectos congénitos en médula ósea evidencia un nuevo interrogante en el manejo terapéutico de esta patología^(4,17,18).

Bibliografía

1 Glasser L, Duncan B, Corrigan J. Measurement of serum granulocyte colony-stimulating factor in patient with congenital agranulocytosis

(Kostmann's Syndrome). *AJDC* 1991; **145**:925-928.

- 2 Ueda K, Hanawa Y, Takaku F y cols. The effect of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rG-CSF) on childhood neutropenias. (Abstract). *Rinsho Ketsueki* (Japan) 1991; **32**:212-220.
- 3 Frampton JE, Lee CR, Faulds D. Filgrastim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. *Drugs* 1994; **48**:731-760.
- 4 Zeidler C, Reiter A, Yakisan E, Koci B, Riehm H, Welte K. Long-term treatment with recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with severe congenital neutropenia. *Klin Paediatr* 1993; **205**:264-271.
- 5 Imashuku S, Tsuchida M, Sasaki M y cols. Recombinant human granulocyte-colony-stimulating factor in the treatment of patients with chronic benign granulocytopenia and congenital agranulocytosis (Kostmann's Syndrome). *Acta Paediatr* 1992; **81**:133-136.
- 6 Bernhardt TM, Burchart ER, Welte K. Assessment of G-CSF and GM-CSF mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with severe congenital neutropenia and human myeloid leukemic cell lines. *Exp Hematol* 1992; **1**:163-168.
- 7 Pietsch T, Bührer C, Mempel K y cols. Blood mononuclear cells from patients with severe congenital neutropenia are capable of producing granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1991; **77**:1234-1237.
- 8 Mempel K, Pietsch T, Menzel T, Zeldler C, Welte K. Increased serum levels of granulocyte colony-stimulating factor in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 1991; **77**:1919-1922.
- 9 Guba SC, Sartor CA, Hutchinson R, Boxer LA, Emerson SG. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) production and G-CSF receptor structure in patients with congenital neutropenia. *Blood* 1994; **83**:1486-1492.
- 10 Dong F, Hoefsloot LH, Schelen AM, Broeders CA, Meijer Y, Veerman AJ, Touw IP, Lowenberg B. Identification of a nonsense mutation in the granulocyte-colony-stimulating factor receptor in severe congenital neutropenia. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1994; **91**:4480-4484.
- 11 Zintl F, Hermann J, Fuchs D, Prager J, Müller A, Reinert B, Fuller J. Correction of fatal genetic diseases using bone marrow transplantation. *Kinderärztliche Praxis* 1991; **59**:10-15.
- 12 Zimmer BM, Berdel WE, Ludwig WD y cols. Fatal splenic rupture during induction chemotherapy with rhGM-CSF priming for acute monocytic leukemia. *Leuk Res* 1993; **17**:277-283.
- 13 Park JW, Mehotra B, Barnett BO y cols. The Sweet syndrome during therapy with granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Intern Med* 1992; **116**:996-998.
- 14 Katoh M, Shikoshi K, Takadam M. Development of interstitial pneumonitis during treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Hematol* 1993; **67**:201-202.
- 15 Yang YM, Mankad UN, Mancini E. Granulocyte colony stimulating factor associated leukocytoclastic vasculitis mimicking Henoch-Schönlein Purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 1993; **10**:193-195.
- 16 Bonilla MA, Gillio AP, Rugeiro M y cols. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *New Engl J Med* 1989; **320**:1574-1580.
- 17 Weinblatt ME, Scimeca P, James-Herry A, Sahdev I, Kochen J. Transformation of congenital neutropenia into monosomy 7 and acute nonlymphoblastic Leukemia in a child treated with granulocyte colony-stimulating factor. *J Pediatr* 1995; **126**:263-265.
- 18 Imashuku S, Hibi S, Nakajima F y cols. A review of 125 cases to determine the risk of myelodysplasia and Leukemia in pediatric neutropenic patients after treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (letter). *Blood* 1994; **84**:2380-2381.