

NEUTROPENIA CRÓNICA SEVERA

Manual para el paciente y su familia

Escrito por el

Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa

AUDREY ANNA BOLYARD, R.N., B.S.
TAMMY COTTLE
CAROLE EDWARDS, R.G.N/ R.S.C.N., BSC.
SALLY KINSEY, M.D.
BEATE SCHWINZER, PH.D.
CORNELIA ZEIDLER, M.D.

Traducido por:

Dra. CRISTINA DÍAZ DE HEREDIA
Hematología Pediátrica
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
Àrea Infantil

ÍNDICE

	PÁGINA
Introducción	3
¿Cómo se forma la sangre?	4
¿Qué es la Neutropenia?	5
Tipos de Neutropenia Crónica Severa	6
Neutropenia congénita severa	7
Neutropenia cíclica	10
Síndrome de Shwachman-Diamond	11
Glucogenosis tipo Ib	12
Neutropenia idiopática	12
Neutropenia autoinmune	12
Neutropenia asociada a otros trastornos	13
Diagnóstico de la Neutropenia Crónica Severa	13
Hemograma	13
Otros análisis de sangre	13
Aspirado/Biopsia de médula ósea	13
Evaluación citogenética y estudios moleculares	14
Otras investigaciones	14
Tratamiento de la Neutropenia Crónica Severa	14
Factor estimulador del del crecimiento de colonias	15
granulocíticas (G-CSF)	16
Transplante de médula ósea (TMO)	16
Otros tratamientos	17
Manejo de la Neutropenia Crónica Severa a largo plazo	17
Control de la médula ósea	17
Embarazo	17
Efectos psicológicos	18
El Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa	19
Grupos de apoyo	22
Preguntas y respuestas frecuentes acerca de la Neutropenia Crónica Severa	23
Anexo A	26
Glosario	27

INTRODUCCIÓN

Neutropenia Crónica Severa (NCS) es el nombre dado a un grupo de alteraciones en las que la neutropenia es el problema principal. La severidad y síntomas de la neutropenia difieren ampliamente entre los diferentes subtipos de neutropenia que existen, e incluso, difieren de paciente a paciente. Este manual fue diseñado para facilitar una mejor comprensión de la NCS. Fue escrito para responder a muchas de las preguntas que tiene usted acerca de la neutropenia y de su tratamiento. Esperamos que lo encuentre útil y pueda ayudarle a Ud. y/o su niño. El objetivo de este documento es darle información y animarle a que después haga preguntas a su médico. Existen programas de investigación en desarrollo sobre la Neutropenia Crónica Severa y su manejo. Por consiguiente, este manual no incluye toda la investigación en curso, pero se pueden conseguir actualizaciones en la página WEB del Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa.

Este manual fue escrito por los miembros del Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa (RINCS). El RINCS se estableció inicialmente en 1994 esponsorizado por AMGEN Inc., Thousand Oaks, CA,USA., sin embargo, el 1 de Julio de 2000 se convirtió en una organización independiente especializada en investigar y educar sobre la neutropenia crónica. Quisiéramos agradecer a los miembros del consejo de Asesores del Registro por sus contribuciones y a Debra Scarlata y Carol Fier de Amgen Inc. por revisar el contenido de este documento.

A efectos de este documento "usted" se refiere a usted o su niño.

A lo largo del texto hay palabras y frases que aparecen en *Cursiva*. Su explicación se encuentra en el glosario, en la página 27.

¿CÓMO SE FORMA LA SANGRE?

Las células sanguíneas se producen en la *Médula Ósea*.

La *médula ósea*, como su nombre lo indica, se localiza dentro de los huesos. El esqueleto de un adulto está compuesto de diferentes tipos de huesos. Los huesos de los brazos y piernas son largos y poseen una cavidad interna que contiene tejidos principalmente grasos, nervios y vasos sanguíneos. La médula en los huesos largos es de color amarillo y a causa de su contenido graso es llamada médula amarilla o grasa. Esta médula grasa, en un adulto, no participa activamente en la producción de células sanguíneas.

La médula ósea que forma la sangre se encuentra dentro de un tipo diferente de hueso que es plano, como el esternón y el hueso pélvico. Estos huesos contienen en su interior una especie de esponja hecha de la sustancia del hueso formada por pequeños nidos de células sanguíneas en formación, células que forman una matriz de soporte y una red de nervios y pequeños vasos sanguíneos nutritivos. El término médico que se utiliza para nombrar la formación de las células sanguíneas es *hematopoyesis* (ver figura 1).

Hay tres tipos básicos de células sanguíneas:

- Los *glóbulos rojos* (o *eritrocitos*) son los encargados de llevar el oxígeno de los pulmones a todos los tejidos del organismo.
- Las *plaquetas* son esenciales para la coagulación de la sangre
- Los *glóbulos blancos* (*leucocitos*) se encargan de defender al cuerpo contra infecciones. Hay tres tipos principales de *glóbulos blancos*: *granulocitos*, *monocitos*, y *linfocitos*. Los *neutrófilos* constituyen la mayor parte de los *granulocitos*.

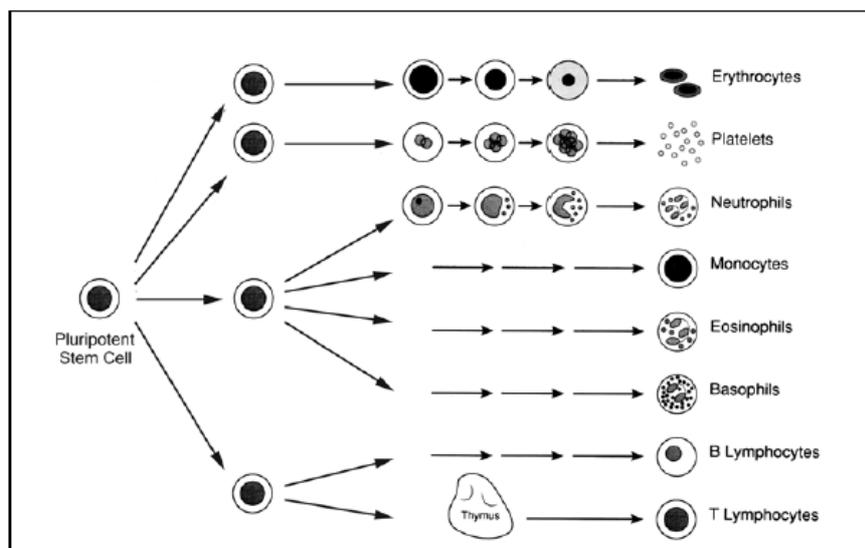


Figura 1. Todas las células sanguíneas que aparecen en la parte final del esquema derivan de una sola célula, la "célula madre", también llamada *célula madre hematopoyética pluripotente*.

El crecimiento y desarrollo de la sangre está cuidadosamente controlado por la *médula ósea* al producir el número correcto de cada tipo de célula.. Aproximadamente, cada segundo se producen 3.000.000 de glóbulos rojos y 120.000 *glóbulos blancos*. Las células maduras salen de la *médula ósea* y pasan al torrente vascular y circulan a través de la sangre por todo el cuerpo. Todas estas células sanguíneas se derivan de un solo tipo de célula llamada *célula madre*. Sólo una proporción muy pequeña de médula ósea y células sanguíneas son *células madres*. Éstas son las células que se necesitan extraer para el trasplante de células madres o médula ósea (TMO) (ver página 18).

Todas las células sanguíneas mueren, pero su vida media varía entre los diferentes tipos de células. Los glóbulos rojos viven aproximadamente cuatro meses después de que salen de la médula ósea, las plaquetas viven sólo unos días y los granulocitos (neutrófilos) sólo unas horas.

¿QUÉ ES LA NEUTROPENIA?

El término neutropenia significa que el número de *neutrófilos* en sangre es demasiado bajo. Los *neutrófilos* tienen un papel muy importante en la defensa del cuerpo contra las infecciones bacterianas (ver figura 2) y por eso, un paciente con muy pocos neutrófilos es más susceptible a presentar infecciones bacterianas. La neutropenia puede ocurrir por razones diferentes. Los pacientes con cáncer pueden tener neutropenia a causa de la *quimioterapia* que reciben. Algunas veces la neutropenia ocurre después de una infección viral. Algunas personas nacen con neutropenia, y en otros casos no se llega a conocer la causa.

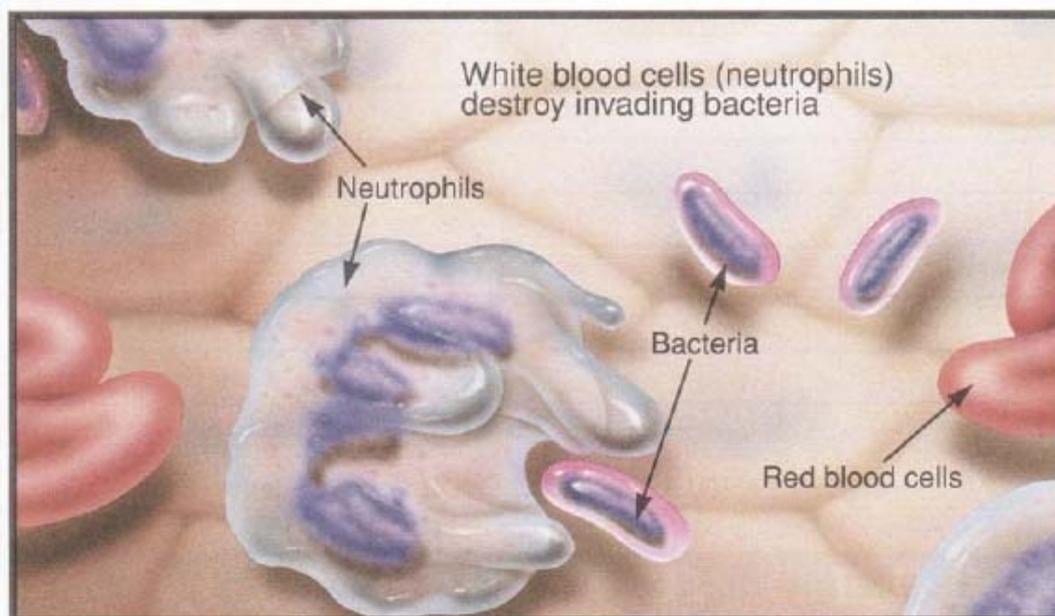


Figura 2. Imagen de un neutrófilo en la pared de un vaso sanguíneo destruyendo una bacteria.

El nivel de neutropenia puede variar considerablemente. En general, la sangre de un adulto sano contiene aproximadamente 1500 a 7000 *neutrófilos* por mm^3 ($1.5 - 7.0 \times 10^9/\text{L}$). En los niños menores a 6 años el número de neutrófilos puede ser mas

bajo. La severidad de la neutropenia generalmente depende del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que se describe a continuación:

- Neutropenia Leve, cuando el RAN es inferior a 1500 por mm^3 ($1.5 \times 10^9/\text{L}$), pero superior a 1000 por mm^3 ($1.0 \times 10^9/\text{L}$).
- Neutropenia Moderada, cuando el RAN está entre 500 y 1000 por mm^3 ($0.5 - 1,0 \times 10^9/\text{L}$).
- Neutropenia Severa, cuando el RAN es inferior a 500 por mm^3 ($<0.5 \times 10^9/\text{L}$).

La duración de la neutropenia puede ser corta. En estos casos, el paciente presenta una neutropenia aguda. Pero, si un paciente presenta una neutropenia por un período mayor a tres meses, decimos que el paciente sufre una neutropenia crónica.

Los síntomas que presente el paciente dependerán del nivel de neutropenia. Cuanto menor sea el recuento de neutrófilos, mayor es el riesgo de infección. Este riesgo aumenta si la neutropenia persiste más de tres días. Los tipos de infección incluyen: otitis media, amigdalitis, faringitis, aftas bucales, gingivitis y abscesos cutáneos. La fiebre (temperatura corporal $> 38.5^\circ \text{C}$ / 101.3°F) se debe tomar muy seriamente y consultar al médico.

La neutropenia severa puede acarrear problemas serios, que requieren de atención inmediata ya que el paciente puede desarrollar una infección bacteriana, fúngica o mixta. Estas infecciones pueden comprometer la vida cuando el paciente continuamente presenta neutropenia severa y por eso es importante que si el paciente desarrolla cualquier señal o síntoma de infección, visite al médico y sea tratado lo más precozmente posible con antibióticos para luchar contra la infección.

TIPOS DE NEUTROPENIA CRÓNICA SEVERA

La Neutropenia crónica severa crónica puede existir desde el nacimiento (neutropenia congénita) o puede presentarse en cualquier momento de la vida (Neutropenia adquirida). Puede desarrollarse por sí sola o como un síntoma que acompaña a otra enfermedad. La siguiente lista le ofrece ejemplos de los diferentes tipos de neutropenias crónicas.

- Neutropenias que se presentan desde el nacimiento:
 - Neutropenia congénita severa (Síndrome de Kostmann)
 - Neutropenia cíclica
- Enfermedades metabólicas asociadas a neutropenia
 - Síndrome de Shwachman-Diamand
 - Glucogenosis tipo 1b
- Neutropenias que se adquieren durante la vida
 - Neutropenia Idiopática
 - Neutropenia Autoimmune

Los tipos diferentes tipos de neutropenia se describen más detalladamente a continuación:

Neutropenia congénita severa o síndrome de Kostmann

La Neutropenia congénita severa a menudo llamada *Síndrome* de Kostmann es un tipo infrecuente de neutropenia que se presenta al nacimiento. Es una enfermedad hereditaria y por eso, puede afectar a más de un miembro familiar, pero también es posible que afecte a un solo miembro de una familia. De cualquier modo, actualmente, no existe ningún examen prenatal disponible. La neutropenia congénita usualmente es muy severa y los neutrófilos a menudo están completamente ausentes en la sangre de estos pacientes al momento del diagnóstico. Los pacientes afectados de Neutropenia Congénita o Síndrome de Kostmann, usualmente muestran una detención en la maduración (ver figura 3) en las fases tempranas de desarrollo del neutrófilo en la médula ósea. Esto significa que raramente sus neutrófilos maduran completamente a células capaces de luchar contra las infecciones.

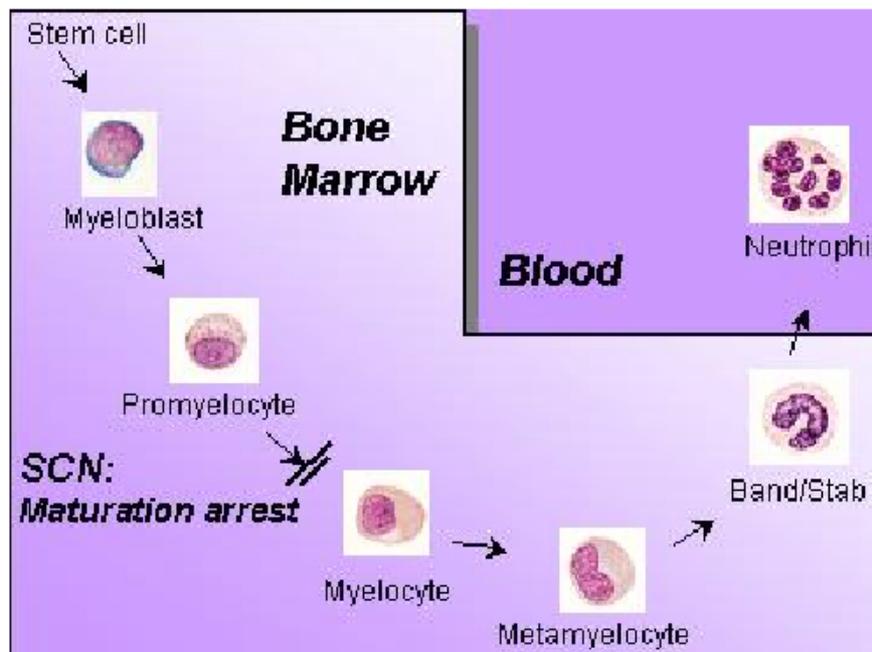


Figura 3. En individuos sanos la maduración de los granulocitos da lugar a la formación de neutrófilos segmentados, que salen de la médula ósea y pasan a la sangre. En los pacientes afectados de Síndrome de Kostmann esta maduración está bloqueada en un estadio precoz, a nivel del *promielocito*.

Estos pacientes padecen, durante sus primeros meses de vida, de infecciones bacterianas severas, tales como: onfalitis (infección del ombligo), pulmonía, abscesos cutáneos y otitis media. Por este motivo la mayoría de pacientes son diagnosticados precozmente durante la infancia. Para obtener un diagnóstico correcto se requiere una muestra de sangre y de médula ósea (ver capítulo 'Como se diagnostica la Neutropenia Severa' en la página 13).

Para establecer el diagnóstico se precisa una muestra de médula ósea. En primer lugar, ésta se mira al microscopio. Posteriormente se realizan otros estudios: citogenético, análisis del receptor del G-CSF (factor estimulante del crecimiento de

colonias granulocíticas)y, si es posible, se envía una muestra al Banco de médula ósea del RINCS (Banco de la médula ósea) para posibles futuras investigaciones.

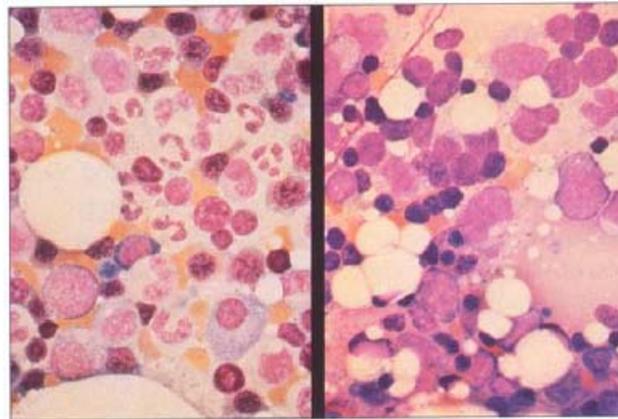


Figura 4. Médula ósea de un paciente con neutropenia congénita severa mostrando ausencia de neutrófilos maduros (imagen derecha) comparada a la médula ósea de un individuo sano con neutrófilos en todos los estadios madurativos (imagen izquierda).

El examen citogenético estudia los cromosomas de la médula ósea. En la mayoría de los pacientes con neutropenia, esta prueba es completamente normal. Algunas alteraciones en los cromosomas de las células no tienen trascendencia, pero otras pueden indicar una progresión hacia la leucemia (ver figura 5). Ésta es la razón más importante para la investigación rutinaria anual de la médula ósea.

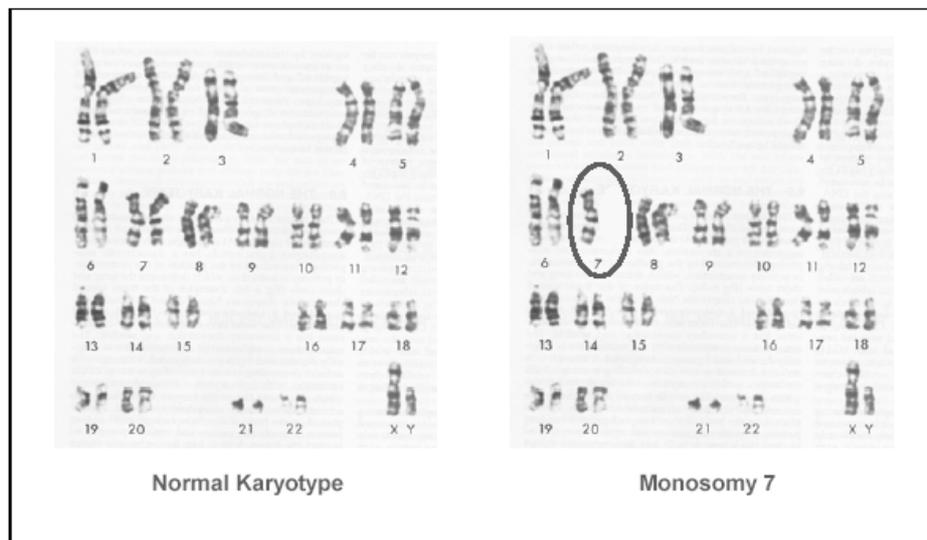


Figura 5. Cada célula humana (excepto los oocitos y espermatozoides) contiene 2 pares de 22 cromosomas y 2 cromosomas sexuales adicionales (mujeres: XX, hombre: XY) tal y como se muestra en izquierda de esta figura. Los cambios preleucémicos pueden estar representados por pérdidas de ciertos cromosomas y dar lugar por ejemplo a un a monosomía 7, como se muestra en la parte derecha de la imagen.

El análisis del *receptor de G-CSF* nos da información sobre la estructura de este receptor. Este receptor está localizado en todos los granulocitos. Su función es

unirse con la citoquina G-CSF para mandar una señal a la célula para que madure, se divida o refuerce su función. En algunos pacientes con Neutropenia Congénita el *receptor del G-CSF* desarrolla cambios que podrían indicar una progresión hacia la leucemia y por eso este análisis es otro indicador que se necesita realizar regularmente.

Tan pronto como un paciente es diagnosticado de Neutropenia Congénita debe iniciar tratamiento con un factor de crecimiento hematopoyético llamado G-CSF (también conocido como filgrastim o lenograstim). Los ensayos clínicos con G-CSF se iniciaron en AMGEN en 1987 y dieron como resultado un incremento drástico en las expectativas y calidad de vida de estos pacientes. Cuando mejora y se estabiliza el recuento de neutrófilos el paciente puede llevar una vida normal, ir a la guardería o a la escuela y hacer deporte. Antes de que el G-CSF estuviera disponible, la mayoría de los pacientes morían de infecciones bacterianas severas durante los primeros años de vida, porque ningún otro tratamiento podía corregir su neutropenia adecuadamente. Incluso el tratamiento con antibióticos sólo podía prolongar la vida de estos pacientes por un corto período de tiempo, ya que ambos, los neutrófilos y los antibióticos son necesarios para combatir las infecciones bacterianas. El único tratamiento completamente curativo del Síndrome de Kostmann es el trasplante de médula ósea (TMO).

El G-CSF es una citoquina natural producida por el cuerpo humano. Una citoquina es una proteína producida por las células, que es esencial para la regulación de otras células. Los pacientes con Neutropenia Congénita también producen G-CSF, pero por razones todavía desconocidas, la respuesta de sus neutrófilos a la cantidad normal de G-CSF en sangre, está disminuída. Cuanto menor es el recuento de neutrófilos, mayor es el riesgo de infección. La aparición de infecciones bacterianas severas está fuertemente relacionado con un bajo número de neutrófilos. En la mayoría de pacientes las infecciones bacterianas se curan y ocurren menos frecuentemente una vez que el recuento de neutrófilos se estabiliza alrededor de 1000/mm³ ($1.0 \times 10^9/L$) al iniciar el tratamiento con G-CSF. Dependiendo de cada persona, algunas combatirán la infección con una cifra de neutrófilos más baja, y otros requerirán una cifra más alta.

Los pacientes con Neutropenia Congénita presentan también una respuesta diferente al tratamiento con G-CSF. Esto explica la gran variación en las dosis (cantidad) de G-CSF que los pacientes reciben. Para mayor información respecto al G-CSF vea el capítulo "Tratamiento de la Neutropenia Crónica Severa" página 14. Sólo un subgrupo muy pequeño de pacientes con Neutropenia Congénita no responden aún con dosis muy altas de G-CSF. Para los pacientes que no responden a las dosis de G-CSF de 100 mcg/Kg o más durante 14 días, se debe iniciar inmediatamente la búsqueda de un donante de médula ósea y una vez se disponga de un donante compatible realizar un trasplante de médula ósea (TMO). El TMO es un procedimiento muy complejo, para mayor información contacte con su médico.

Durante los últimos 10 años, se ha recopilado información de más de 700 pacientes con neutropenia crónica. Esta información revela que los pacientes que tienen Neutropenia Congénita Severa tienen un alto riesgo (alrededor del 9%) de desarrollar leucemia comparado con individuos sanos. Por eso, se recomienda que todos los pacientes con Neutropenia Congénita se hagan anualmente un examen

de médula ósea y un análisis citogenético. El TMO se considerará si el análisis citogenético muestra ciertas anomalías.

Además de la neutropenia, los pacientes con Síndrome de Kostmann pueden tener menor intensidad ósea que puede llevar a *osteopenia u osteoporosis*, (adelgazamiento de los huesos que se ve usualmente en mujeres mayores). La *osteoporosis* puede verse también en niños con neutropenia crónica severa, pero su causa todavía no está clara. Los cambios en contenido mineral del hueso (cantidad de calcio) posiblemente representan un síntoma adicional del subyacente defecto genético. De cualquier modo, y según toda la información actualmente disponible, solo pocos pacientes presentarán problemas clínicos como dolor y/o fracturas debido a su *osteoporosis*. La causa exacta de la osteoporosis todavía no se conoce, ni tampoco sus implicaciones a largo plazo. Por esto, es tan importante supervisar regularmente la densidad del hueso del paciente asegurando así su seguridad y bienestar.

Neutropenia cíclica

La Neutropenia cíclica es otro tipo de neutropenia hereditaria. Como su nombre indica, en esta enfermedad el número de neutrófilos muestra un patrón cíclico con una duración del ciclo de 21 días. Estos ciclos varían de paciente a paciente ya que algunos presentan neutropenia durante todo el ciclo y otros mantienen recuentos bajos durante unos días y una cifra normal el resto del ciclo (ver figura 6). La frecuencia de infecciones bacterianas dependerá de la duración del período de neutropenia que el paciente experimente. Aquellos que tienen un mayor periodo de neutropenia dentro del ciclo, sufren más infecciones que los que tienen fases de neutropenia cortas.

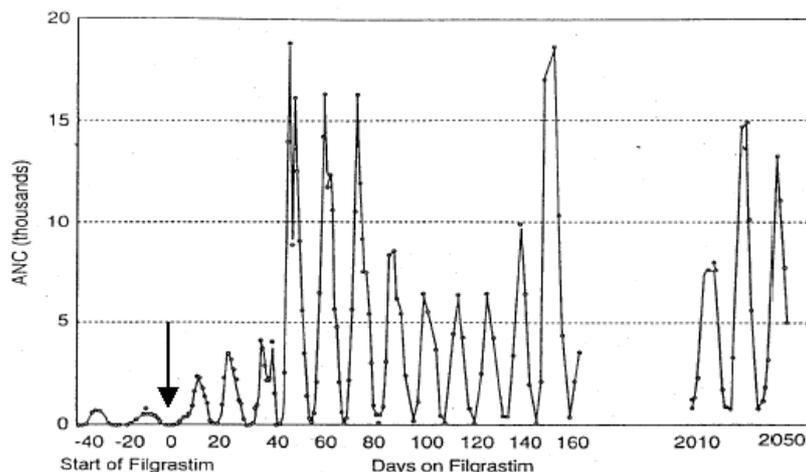


Figura 6. El número absoluto de neutrófilos en sangre en los pacientes con neutropenia cíclica según un patrón típico. Cuando están en tratamiento con G-CSF el patrón cíclico todavía se produce, pero la duración del ciclo y de la fase neutropénica se acortan.

Si las infecciones (típicamente estomatitis aftosa - inflamación y ulceración de la mucosa de la boca) ocurren aproximadamente en intervalos de 3 semanas, se considerará el diagnóstico de neutropenia cíclica y será necesario realizar recuentos

en sangre (al menos 3 veces por semana durante seis semanas) con el objetivo de buscar el patrón cíclico típico de los neutrófilos en esta enfermedad.

Casi todos los pacientes con neutropenia cíclica tienen períodos de neutropenia severa (ANC menos que 200 células/ μl) ($0.2 \times 10^9/\text{L}$) presentando cada 3 semanas ciertos síntomas. Sin embargo, son poco frecuentes las infecciones severas como otitis media, pulmonía y bacteremia. La neutropenia cíclica ocurre porque los niveles de producción de células por parte de las células madre de la médula ósea fluctúan. A diferencia de otras causas de neutropenia, en este caso la médula ósea cambia durante el ciclo, desde una producción normal a un severo estancamiento en la maduración del neutrófilo. El defecto genético subyacente de la neutropenia cíclica se ha descubierto recientemente. Esto puede llevar en el futuro a nuevos tratamientos.

Otras células sanguíneas como las plaquetas o los glóbulos rojos pueden mostrar también oscilaciones con un patrón cíclico. La neutropenia cíclica puede ocurrir esporádicamente, sin embargo, existen familias en donde la neutropenia cíclica es hereditaria y en donde puede haber más de un hijo afecto. Tanto en el Síndrome de Kostmann, como en la Neutropenia cíclica, los pacientes se benefician del tratamiento con G-CSF.

Síndrome de Shwachman-Diamond

A los pacientes que presenten un aumento de volumen y frecuencia de deposiciones fecales se les debe examinar la función pancreática, para descartar el síndrome de Shwachman-Diamond (SSD).

El SSD es un trastorno hereditario (*autosómico recesivo*) con alteraciones multisistémicas que incluyen: insuficiencia pancreática (problemas en la digestión de las grasas y gran volumen de grasa fecal), neutropenia, y talla baja. Al diagnóstico los hallazgos de SSD son extremadamente variables. A la gran mayoría de pacientes se les diagnostica en la infancia por deposiciones grassa y retraso de crecimiento, con o sin presencia de alteraciones hematológicas (incluyendo neutropenia). Sin embargo, otros hallazgos rasgos menos comunes pueden estar presentes al diagnóstico. Éstos incluyen talla muy baja, alteraciones esqueléticas, y un aumento de crecimiento del hígado. El SSD debe considerarse aún cuando no hayan síntomas de insuficiencia pancreática páncreas ya que un porcentaje significativo de pacientes la desarrolla más tarde, e incluso los síntomas pueden haberse resuelto antes del diagnóstico de la neutropenia.

Si la neutropenia se convierte en severa, estos pacientes también padecerán de infecciones bacterianas y el tratamiento con G-CSF será útil. Muchos de los pacientes tratados con G-CSF responden con un aumento de neutrófilos en sangre y una disminución de los episodios infecciosos. En el SSD pueden estar disminuidas en un grado variable otras células sanguíneas llevando a una anemia y/ o trombocitopenia.

Los pacientes con SSD, al igual que los pacientes con Neutropenia Congénita o Síndrome de Kostmann, tienen riesgo de desarrollar leucemia, por eso se recomienda practicar un examen anual de la médula ósea y estudio citogenético.

Glucogenosis tipo Ib

La glucogenosis Ib es un trastorno metabólico infrecuente que afecta al metabolismo de la **glucose-6-fosfatasa**. El hígado, bazo y otros tejidos acumulan glucógeno. Los pacientes presentan aumento del hígado y bazo, estancamiento en el crecimiento, problemas renales, hipoglicemia (azúcar en sangre bajo) e infecciones recurrentes. La presencia de un bazo agrandado se puede asociar además a un bajo número de glóbulos rojos y plaquetas, causando anemia y trombocitopenia. La neutropenia crónica en estos pacientes va acompañada de una función defectuosa de las células encargadas de matar las bacterias. Con el tratamiento con G-CSF, los pacientes no sólo responden con un aumento de neutrófilos sino también con una mejoría de su actividad.

Neutropenia idiopática

El término Neutropenia Idiopática describe varios tipos de neutropenia que pueden ocurrir en cualquier momento de la vida por razones desconocidas. Por eso, la neutropenia idiopática, puede presentarse tanto en niños como en adultos. Como ya se describió para los otros tipos de neutropenia, la frecuencia y severidad de las infecciones está ligada al número de neutrófilos. La cifra de neutrófilos y la clínica de estos pacientes varían considerablemente, pero en general, aquellos con una neutropenia más severa son los que tienen infecciones más frecuentes. La mayoría de pacientes responden bien al tratamiento con G-CSF pero requieren tratamiento a largo plazo.

Neutropenia autoinmune

(Presencia de anticuerpos específicos contra el neutrófilo)

En niños neutropénicos de 6 meses a 4 años que no tengan Neutropenia Congénita, la presencia de anticuerpos específicos anti-neutrófilo produce la propia destrucción de los neutrófilos en la sangre. A este trastorno se le llama neutropenia autoinmune, y es la causa más frecuente de neutropenia en este grupo de edad. Aunque estos niños carecen de neutrófilos en sangre periférica, generalmente no sufren infecciones bacterianas severas.

Los anticuerpos anti-neutrófilo específicos se detectan en el suero de estos pacientes a través de diferentes pruebas inmunológicas en sangre. Si se identifican anticuerpos anti-neutrófilo, el paciente debe seguir control médico, pero no necesariamente requerirá tratamiento con antibióticos o con G-CSF.

Dependiendo de la frecuencia de las infecciones y del recuento de neutrófilos, el médico considerará administrar profilaxis con antibióticos orales. Para los niños con infecciones severas, el tratamiento con G-CSF es el indicado. En la mayoría de los niños la neutropenia se normaliza en 2-3 años.

La Neutropenia autoinmune ocasionalmente se presenta en gente joven (20 a 40 años) predominantemente en mujeres y en este caso va asociada a otras enfermedades.

Otros Transtornos asociados a Neutropenia

Existen otros trastornos que se asocian a neutropenia como parte de los síntomas. Dependiendo de la naturaleza de la condición principal, la forma como se trate la neutropenia puede diferir del tratamiento de la neutropenia crónica severa “pura”, descrito anteriormente.

Los principales trastornos que pueden presentar neutropenia son:

- Anemia Aplásica Severa
- Enfermedad Viral
- Post quimioterapia o radioterapia
- Fármacos
- Anemia de Fanconi.

Existen otros desórdenes raros, congénitos o adquiridos, que se asocian a neutropenia como la mielocatesis, Síndrome de Hiper IgM, o Inmunodeficiencias Combinadas.

Esta lista puede estar incompleta ya que continuamente se está descubriendo más información acerca de las enfermedades asociadas con neutropenia.

Diagnóstico de la Neutropenia Crónica Severa

Cuando se sospecha un diagnóstico de Neutropenia los médicos realizarán un hemograma y más exámenes si fuese necesario. Estas pruebas incluirán un examen de médula ósea del paciente. Las investigaciones principales que se realizarán se explican a continuación:

Hemograma:

Como ya se mencionó, la primera prueba que se practica ante la sospecha de neutropenia es el hemograma. Con este procedimiento se efectúa un recuento de neutrófilos. Si es bajo se debe repetir el hemograma para estar seguros si la neutropenia continúa. En pacientes con Neutropenia crónica severa la cifra de neutrófilos puede variar ligeramente, pero, contrariamente a la neutropenia cíclica, siempre se queda en muy bajo nivel.

A veces la cifra de neutrófilos puede ser normal si se trata de una neutropenia cíclica, pero otras veces es muy baja. En este caso su médico sospechará este trastorno y solicitará hemogramas tres veces por semana durante un periodo de al menos seis semanas, para ver si sigue un patrón cíclico regular.

Otros análisis de sangre:

Su médico solicitará un examen de anticuerpos antineutrófilo para descartar neutropenia autoinmune (ver sección sobre neutropenia autoinmune en la página 12).

Aspirado y/o biopsia de médula ósea:

Si su médico, por los análisis de sangre, piensa que tiene neutropenia es importante hacer un examen de la médula ósea (viendo las células al microscopio), para confirmar el diagnóstico (ver figura 4 en la página 8).

Las células de la médula ósea se extraen de las crestas ilíacas de la pelvis o, a veces, del esternón. La técnica podrá variar entre los distintos centros de tratamiento. Su médico le explicará cómo realizará el procedimiento.

Hay dos métodos diferentes para examinar la médula ósea. El primero, aspira una muestra de sangre, igual que se toma una muestra de sangre de la vena, desde el medio del hueso (aspirado de médula ósea). El segundo, extrae un pedazo pequeño de hueso (biopsia de médula ósea) y se procesa diferente, examinando la estructura de la médula.

Evaluación citogenética y estudios moleculares:

Como se mencionó previamente (página #) es importante hacer un estudio citogenético. Cualquier anomalía morfológica de las células de la médula podría ir precedida por un cambio en la citogenética.

Hay técnicas adicionales por las cuales algunas alteraciones citogenéticas pueden ser monitorizadas, su médico se lo explicará.

La neutropenia crónica severa (NCS) es una enfermedad infrecuente. Algunos hospitales participan en proyectos de investigación y puede desear discutir con usted otras investigaciones.

Otras Investigaciones:

Para estar seguro acerca del diagnóstico de algunas enfermedades que no se limitan al sistema hematológico como el Síndrome de Shwachman-Diamond (ver página 11) o la Glucogenosis Ib (ver página 12), será necesario hacer pruebas adicionales. Su médico le explicará las pruebas que se requieren. A veces esto implica ser visto por otro especialista.

Tratamiento de la Neutropenia Crónica Severa

Los tratamientos empleados en el manejo de la Neutropenia congénita, cíclica e idiopática son:

- **Factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF)**
- **Transplante de Médula ósea (TMO)**
- **Otros que incluyen otras citoquinas, antibióticos, vitaminas, fármacos inmunosupresores, inmunoglobulinas, corticoesteroides y transfusiones de glóbulos blancos.**
- **Tratamientos de soporte**

Tan importantes como el tratamiento prescrito por su médico, son la nutrición e higiene incluyendo la higiene dental, para disminuir el riesgo de infección. Sin embargo, los tratamientos nutricionales no van a elevar el número de neutrófilos en los casos de neutropenia crónica severa.

El tratamiento específico para usted, debe ser discutido con su médico. En estas discusiones se deben incluir los beneficios y riesgos potenciales del tratamiento.

Factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF)

El G-CSF es una citoquina producida normalmente por el cuerpo humano. El G-CSF, que se administra como tratamiento, no proviene del ser humano, sino de procesos industriales que elaboran cuidadosamente una sustancia idéntica (ingeniería genética) que posee la actividad y función que ocurre naturalmente con la citoquina. Por eso no hay ningún riesgo de infección viral con el tratamiento con G-CSF.

El G-CSF estimula la producción y la maduración de los neutrófilos, mejorando su función anti-bacteriana. Actúa a través de un receptor localizado en los granulocitos que une el G-CSF a la célula y produce señales de división, maduración o reforzamiento de su función (ver figura 3 en página 7).

Los pacientes con NCS producen su propio G-CSF, pero por razones desconocidas éste no produce los efectos normales en el sistema hematológico. Por este motivo se necesita del tratamiento adicional con G-CSF.

La dosis y frecuencia de administración del G-CSF requerida para aumentar y mantener el recuento de neutrófilos a 1000 por mm³ ($1.0 \times 10^9/L$) varía extensamente. Para la mayoría de pacientes, 5-20 microgramos (mcg) por kilogramo (kg) de peso de G-CSF administrado diariamente a través de una inyección subcutánea es usualmente suficiente, pero algunos pacientes necesitan dosis mas altas, incluso a 120 mcg/ kg diarios, mientras que otros requieren dosis muy bajas, como 0,01 mcg/kg/día. Algunos pacientes con Neutropenia Cronica severa no necesitan recibir diariamente el G-CSF pero, en el caso de presentar una infección pueden hacerse modificaciones de la dosis.

El G-CSF se administra generalmente por inyección subcutánea (justo debajo de la piel). Los sitios recomendados de punción son: la parte inferior del abdomen, la parte superior y exterior de los brazos, y la parte superior y exterior de los muslos (figura 7).

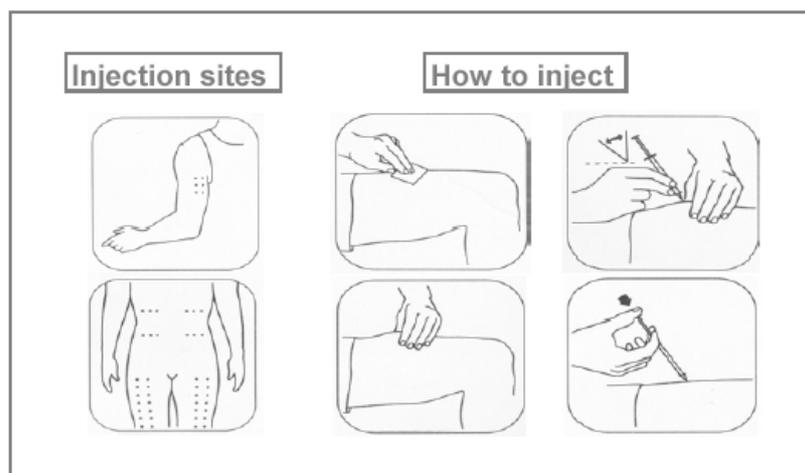


Figura 7.

Si es posible uno mismo puede administrarse el G-CSF. Esto proporciona independencia y control en al menos un aspecto del tratamiento. Como en cualquier inyección subcutánea frecuente, se recomienda rotar los lugares de punción para prevenir cicatrices e incomodidad para el paciente. Esta inyección no es dolorosa

generalmente, pero, de vez en cuando, durante el tiempo de administración, se puede experimentar escozor.

La administración de G-CSF puede dar como resultado un dramático aumento del número de neutrofilos en sangre y es sin duda la terapia más eficaz para tratar la NCS. Algunos pacientes en tratamiento con G-CSF presentan dolor de huesos o músculos y esplenomegalia. Otros efectos secundarios son bastante raros, sin embargo, algunos pacientes han experimentado plaquetopenia, reacciones en los lugares de punción, erupciones cutáneas, hepatomegalia, dolor articular, osteoporosis, vasculitis cutánea, hematuria, proteinuria, alopecia, y exacerbación de algunos trastornos preexistentes de la piel, como la psoriasis. Si usted está preocupado porque podría experimentar éstos u otros efectos colaterales, dígaselo a su doctor.

Además, se han observado en pacientes con Neutropenia Congenita que han sido tratados con G-CSF, anomalías citogenéticas, transformación a síndrome mielodisplásico y a leucemia aguda mieloblástica. Sin embargo, se desconoce si el desarrollo de estas anomalías está relacionado con la administración diaria del G-CSF, o se debe a la historia natural de la Neutropenia Congenita (ver página 7)

Transplante de Médula Osea (TMO)

El TMO es una opción de tratamiento para la NCS. Se considerará en caso de que no exista respuesta al tratamiento con G-CSF, o en pacientes que hayan desarrollado leucemia o mielodisplasia en el transcurso de su enfermedad. El TMO es un procedimiento arriesgado, por esta razón no se recomienda como primera opción terapéutica. Su médico podrá discutir esto con usted.

Otros tratamientos

Corticoesteroides

En ciertas ocasiones los corticoesteroides han sido efectivos para aumentar el número de neutrófilos en sangre. Los esteroides favorecen la salida de los neutrofilos de la médula ósea hacia la circulación sanguínea. Sin embargo, no estimulan la producción de neutrófilos en la médula osea y pueden disminuir el número de otros tipos de glóbulos blancos, lo que aumenta el riesgo de infección. En general, los esteroides no se han demostrado eficaces en la NCS. Sólo en una proporción muy pequeña de pacientes podrían tener algún beneficio. A parte de un incremento del riesgo de infección, el uso a largo plazo de esteroides puede provocar otros efectos secundarios, como por ejemplo inducir el desarrollo de diabetes mellitus.

Transfusiones de glóbulos blancos

La transfusión de glóbulos blancos es raramente utilizada. Generalmente se reserva para el tratamiento de infecciones severas con compromiso vital. El reemplazo de los neutrófilos por transfusión no es factible a largo plazo por dos razones: porque el almacenamiento de estas células es difícil, ya que el neutrófilo maduro tiene una vida muy corta y solo es posible su almacenamiento por unas pocas horas y porque, como en toda transfusión sanguínea, pueden transmitirse infecciones virales.

Tratamientos de soporte

Existen varios tratamientos de soporte. Los más importantes son:

- Cuidado bucal: incluye chequeos dentales regulares. La higiene oral es muy importante, se recomienda el uso de enjuagues con un antiséptico bucal.
- Vacunas: Las personas con NCS tienen un sistema inmune normal, lo que les permite crear anticuerpos para protegerse de las enfermedades virales. Así pues, deben administrarse todas las vacunas recomendadas según el calendario de cada país.
- Control de la temperatura- Si tiene fiebre de 38,5° o superior debe consultar al médico.
- Higiene general: lavado de manos frecuente
- En ocasiones es necesaria una profilaxis con antibióticos y/o antifúngicos
- En caso de viajes al extranjero, debe notificarlo a su médico y saber dónde en caso de emergencia puede contactar con un médico. En la página 20f encontrará una lista de expertos en neutropenia que cooperan con el RINCS en diferentes países europeos.

Manejo de la neutropenia crónica severa a largo plazo

La clave en el tratamiento de la NCS es que el paciente pueda llevar una vida normal. Esto incluye escolarización, vacaciones, vida familiar y social.

El hemograma le proporciona a su médico la información necesaria para supervisar su recuento de neutrófilos (RAN) e ir ajustando las dosis de G-CSF que usted requiera .

Cuando se inicia el tratamiento con G-CSF, su doctor seguirá muy de cerca su RAN, generalmente durante 4 a 10 semanas, para verificar que dosis de G-CSF necesita. El Registro sugiere que una vez establecida la dosis, el paciente con NCS, sea visitado mensualmente y se le realice un hemograma. La sangre puede extraerse aproximadamente 18 horas después de que se haya administrado el G-CSF en los pacientes que reciben G-CSF diariamente. Los pacientes que reciben dosis menos frecuentemente, se harán el hemograma antes de la siguiente administración de la medicación. Esto permite que el médico supervise el RAN en su punto más bajo.

Control de la Médula Ósea

El aspirado y la biopsia de médula ósea, ayudan al médico a diagnosticar al paciente. El examen de médula ósea ayudará a confirmar si el paciente tiene neutropenia congénita. Una vez que el diagnóstico ha sido confirmado, el Registro sugiere que los pacientes con neutropenia congénita sean seguidos anualmente con controles de médula ósea y citogenética. Para los pacientes con un tipo de neutropenia diferente a la congénita, quedará a discreción de su médico el efectuarle controles anuales de médula ósea.

Embarazo

El RINCS recoge información sobre pacientes con NCS y embarazo. El número de embarazos reportado hasta la fecha es relativamente pequeño y por tanto hay poca información sobre los efectos del G-CSF durante esta época. Por esta razón el uso

del G-CSF durante el embarazo debe ser evaluado por su médico, quien analizará los riesgos y beneficios del tratamiento enfocados a su situación particular. Como aún no se ha establecido si la administración del G-CSF es segura durante el embarazo, los expertos del RINCS recomiendan que se evite este tratamiento durante el primer trimestre. Es importante discutir este tema con su médico antes de quedarse embarazada, así su médico podrá programar la dosificación de G-CSF durante este período.

Efectos psicológicos

La dinámica familiar, escolar y laboral puede verse afectada por el estrés causado por la enfermedad crónica de un miembro de la familia, al igual que les sucede a familiares y pacientes con diabetes, epilepsia, fibrosis quística, o con otras enfermedades crónicas.

Tras el diagnóstico de NCS los pacientes y familiares pueden experimentar sentimientos de confusión, desconcertación, y posible enojo. La NCS es difícil de diagnosticar. Algunos pacientes necesitarán tratamiento de por vida, otros presentarán infecciones constantes y otros sólo infecciones intermitentes. Pueden presentarse dificultades en la vida familiar normal cuando pacientes que aún no están diagnosticados de NCS presenten enfermedades imprevisibles. A veces es necesario evitar o retrasar vacaciones o viajes porque podrían presentarse infecciones. Estas familias pueden sentirse aisladas de sus amigos y comunidad, necesitando hablar con otras familias que tienen este problema. El unirse a grupos de apoyo, conducidos por las familias o profesionales ayuda a lidiar con estos sentimientos.

El desarrollo psicomotor de los niños en edad pre-escolar incluye el dominio de su ambiente. Los niños con NCS deben involucrarse en su cuidado personal en la medida que sea posible según su edad. Éste incluiría aprender a limpiar heridas y arañazos, lavarse bien las manos y ayudar en la administración del G-CSF. A esta edad podría ser de ayuda el darle una muñeca "neutropénica", permitiendo que el niño/a actúe como su cuidador, incluso podría querer darle medicación, permitiendo así que el niño/a saque sus frustraciones respecto a la neutropenia y comience el proceso de aprendizaje por imitación.

Todos los niños en edad escolar utilizan la escuela como medio de socialización y desarrollo académico. Éste es esencial para que el niño supere el desarrollo psicomotor de la niñez. El niño con SCN requerirá cuidados de todo el personal de la escuela (profesores, enfermeras, entrenadores) para que pueda entender La NCS.

La adolescencia es un tiempo difícil para la mayoría de los niños. Los niños con NCS se darán cuenta de que son diferentes a los demás niños. Ésta será la primera vez en que él o ella entiendan que padecerán NCS el resto de su vida. Los jóvenes pueden sentir que la SCN afecta su escolarización y sus relaciones con los demás, y es usual, que respondan negando su condición. Pueden desarrollar conductas tales como no cuidarse infecciones superficiales, falta de higiene bucal o interrumpir la administración del G-CSF.

En esta fase el adolescente lucha por mantener una imagen positiva de sí mismo, por lo que luchará contra cualquier cosa que lo etiquete como negativo. Es importante que los padres estén alertas frente a cualquier señal de cambio en

hábitos o conductas que indiquen depresión o enfado inusual (como falta de interés en la escuela o mal comportamiento). Los padres tienen que confiar en su intuición y conocimiento de la conducta normal de su hijo. Si detectan cambios en la conducta del adolescente deberán contactar con el médico, para discutir sus preocupaciones

El Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa

El Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa (RINCS) se estableció en 1994 para supervisar el curso clínico, tratamiento y evolución de la enfermedad en los pacientes con neutropenia crónica severa (NCS). El Registro dispone de la colección de datos a largo plazo sobre esta enfermedad más grande del mundo. Se benefician del Registro los pacientes, sus familias y los médicos, a quienes se les provee de información actualizada acerca de la historia de la NCS y sus opciones de tratamiento.

Los pacientes pueden ser incluidos si:

1. El RAN está debajo de 500 por mm^3 ($0.5 \times 10^9 / \text{L}$) por lo menos tres veces durante los tres meses anteriores a la inclusión en el Registro. Si ya están bajo tratamiento con G-CSF deben tener un RAN inferior a $500/\text{mm}^3$ antes del inicio del G-CSF. Los pacientes con Síndrome de Shwachman-Diamond se considerarán una excepción y pueden ser enrolados con un RAN más alto, incluso sin neutropenia.
2. Si hay una historia de infecciones recurrentes.

Los pacientes no serán incluidos si:

1. Su neutropenia es secundaria a fármacos
2. El paciente presenta cualquiera de las siguientes enfermedades:
 - Trombocitopenia (los pacientes con Síndrome de Shwachman-Diamond y Glucogenosis Ib son una excepción)
 - Síndrome mielodisplásico
 - Anemia aplásica
 - HIV positivo
 - Enfermedades autoinmunes (como artritis reumatoide)
3. Si el paciente ha recibido previamente (en los 5 años anteriores) quimioterapia por cáncer.

Los pacientes que se incluyen en el Registro requieren los siguientes exámenes:

1. Una evaluación completa de la médula ósea confirmando el diagnóstico de NCS
2. Una evaluación citogenética, si se ha considerado o iniciado el tratamiento con G-CSF.
3. El consentimiento por escrito del paciente, permitiendo la utilización de sus datos de forma anónima.

Los objetivos del RINCS son:

- Documentar el curso clínico de la NCS y supervisar clínicamente los cambios significativos, por ej.: la respuesta al tratamiento y la seguridad de éste a largo término.
- Estudiar la incidencias y evolución de los siguientes eventos adversos: osteoporosis, esplenomegalia, vasculitis, trombocitopenia, alteraciones citogenéticas, síndrome mielodisplásico y leucemia.
- Establecer una red médica para mejorar la comprensión de la NCS.
- Establecer una base de datos demográfica que permita investigaciones
- Recolectar muestras de médulas óseas, en diferentes estadios de la enfermedad para futuras investigaciones.

El RINCS consta de:

Una Junta de asesores compuesta por médicos especialistas en hematología:

- Dra. Blanche Alter, National Cancer Institute, Rockville, MD, USA
- Dra. Mary Ann Bonilla, Centro Médico de St. Barnabus, West Orange, NJ, USA
- Dr. Laurence Boxer, Universidad de Michigan, Ann Arbor, MI, USA
- Dra. Bonnie Cham, Manitoba Cancer Treatment & Research Foundation, Winnipeg, MB, Canadá
- Dr. David C. Dale, SCNIR Co-Director, Universidad de Washington, Seattle, WA, USA
- Dr. Jean Donadieu, Hôpital Trousseau, Paris, Francia
- Dr. Melvin Freedman, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canadá
- Dr. George Kannourakis, Marian House, Ballarat, Victoria, Australia
- Prof. Sally Kinsey, St James's University Hospital, Leeds, West Yorkshire, Inglaterra
- Dr. Bertrand Liang, Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA, USA
- Dr. Lee Reeves, Pinckney, MI, USA
- Prof. Karl Welte, SCNIR Co-Director, Medizinische Hochschule, Hannover, Alemania
- Dr. Jerry Winkelstein, John Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Y además cuenta con un panel de médicos hematólogos europeos a lo largo de los países europeos:

- **Alemania**

Dr. Gundula Notheis, Dr.von Haunersche Spitalklinik, Munich

Prof. Dr. Karl Welte, Dr. Cornelia Ziedler, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

- **Austria**

Dr. Katharina Clodi, Landeskinderklinik, Linz

- **Bélgica**

Prof. Andries Louwagie, A.Z. Sint Jan

Prof. Christiane Vermeylen, U.C.L. St. Luc., Bruselas

- **España**

Dr. Evaristo F. Feliu, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Dr. Juan J. Ortega, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona

- **Francia**

Dr. Jean Donadieu, Hôpital Trousseau, Paris

- **Grecia**

Dr. Antonis Kattamis "Agia Sophia" Children's Hospital, Atenas

Dra. Helen Papadaki, Hospital Universitario Heraklion, Creta, Grecia

- **Holanda**

Dr. Marie Bruin, Het Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Dr. Sonja Zweegman, Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam

Dr. A.Y.N. Schouten-van Meeteren, Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam

- **Hungría**

Prof. Laszlo Marodi. Universidad de Debrece, Debrecen

- **Inglaterra**

Prof. Sally Kinsey, St Jame's University Hospital , Leeds

- **Irlanda**

Dr. Owen Smith, Tallaght Hospital, Dublin

- **Israel**

Dr. Yigal Barak, Hospital Kaplan, Rehovot

- **Italia**

Dr. Maurizio Aricò, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina", Palermo

Dr. Fabio Tucci, AZ Meyer, Firenze

- **Noruega**

Dr. Tore Abrahamsen, Dept. de Pediatría, Rikshospitalet, Oslo

Dr. Geir Tjonnfjord, Rikshospitalet, Oslo

- **Polonia**

Dr. Krzysztof Kalwak, Uniwersitäts-Kinderklinik, Wroclaw (Breslau)

- **República Checa**

MUDr. Jaroslava Voglova, Oddeleni Klinicke Hematologie, Hradec Kralove

- **Rusia**

Prof. Nadja Torubarova, Instituto de Pediatría RAMS, Moscú

- **Serbia**

Dr. Mirjana Gotic, Clinical Center of Serbia, Belgrado

- **Suecia**

Dr. Göran Elinder, Karolinska Institutet Södersjukhuset, Estocolmo

Prof. Jan Palmblad, Hospital Universitario Huddinge, Huddinge

- **Turquía**

Assoc. Prof. Aydan Ikinciogullari, Universidad de Ankara, Ankara

Se puede obtener información acerca del Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa (RINCS) en:

Europa:

Registro Internacional de Neutropenia crónica severa
Medizinische Hochschule Hannover
Kinderklinik
D-30623 Hannover, Alemania
Teléfono + 49 (0) 511 5571-05
FAX + 49 (0) 511 5571-06
www.mh-hannover.de/kliniken/paed_haemonko/scn/

USA:

Registro Internacional de Neutropenia crónica severa
600 Stewart St., Suite 1503
Seattle, WA 98101
Teléfono +1(206)543-9749
FAX +1 (206) 543-3668
UW Box 356422
<http://depts.washington.edu/registry/>

Australia:

Centro de investigación del Cáncer
Universidad de Ballarat
St. John of God Hospital
1002 Mair St
Ballarat
Victoria
Australia 3350
Teléfono + 61 (353) 33-4811
Fax +61(353)33-4813

Grupos de apoyo

Los Grupos de apoyo pueden ofrecer ayuda contactando a las familias con otras que tienen algún miembro de la familia con NCS. Estos contactos pueden aliviar a las familias de los sentimientos que sufren cuando uno de sus miembros presenta una enfermedad crónica.

Canadá

Neutropenia Support Association Inc.
Telefono (800) 663-8876(solo dentro de Canadá)

Europa

Interessengemeinschaft Neutropenie Hannover, Alemania
Telefono: + 49 (4441) 911133

USA

National Neutropenia Network, Inc.
Telefono: (800) 638-8768(solo dentro de USA)

Grupo de Apoyo al Síndrome de Shwachman
Telefono (877) 737-4685 (solo dentro de USA)

Preguntas y Respuestas Frecuentes acerca de la Neutropenia crónica severa

P: ¿Porqué mi hijo tiene NCS?

Nadie sabe en verdad cómo y porqué se desarrolla la NCS. Se cree que es una enfermedad genéticamente heredada. En los pacientes con neutropenia congénita (Síndrome de Kostmann), se cree que se hereda como un **desorden autosómico recesivo**. Ésto significa que son los padres los portadores del gen responsable de la enfermedad. La única forma de que su niño pueda transmitir la enfermedad a su/sus hijos es casándose con otra persona que también sea portador del gen.

La neutropenia cíclica se hereda como un **desorden autosómico dominante**. Esto se produce cuando un padre la padece, y tiene un gen “dominante” sobre el de su compañero/a. En estos casos de neutropenia cíclica, existe el riesgo de que su niño transmita desorden a su familia.

De cualquier modo en todos los subtipos de neutropenia hereditaria hay excepciones a lo anteriormente mencionado, ej: en algunos casos la enfermedad puede ocurrir por primera vez en una familia, sin que ningún padre porte el gen.

P: ¿Mi niño con neutropenia crónica tendrá un desarrollo normal, sobre todo en la etapa de crecimiento?

Los Niños con neutropenia crónica se desarrollan de manera normal. Aunque los niños con neutropenia congénita tienden a ser más pequeños que los que tienen otras neutropenias crónicas o los que no tienen ningún tipo de neutropenia.

P: ¿Mi niño/a debe vacunarse, es seguro para él/ella?

En general, no hay problema en que su hijo se vacune, y todas las vacunas de rutina están recomendadas. Su médico discutirá con usted cualquier limitación basada en el diagnóstico de su niño.

P: Mi niño recientemente tuvo una gripe muy fuerte, sin embargo, mi doctor no lo trató con antibióticos, pero cuando mi hijo se cortó debido a una caída, mi doctor se los recetó. Cuando le pregunte porqué, me dijo que esta gripe era un tipo de infección diferente, en donde los antibióticos no sirven. Ahora estoy sumamente confuso/a acerca de con qué tipo de infecciones tengo que tener más cuidado. ¿Me lo puede explicar?

Los neutrófilos son las células más importantes contra las infecciones bacterianas y fúngicas. Su hijo tiene un número reducido de neutrófilos, por eso tiene mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas. Las heridas de la piel, abrasiones, úlceras etc. corren peligro de ser infectadas por las bacterias. Las infecciones

bacterianas se tratan con antibióticos. En cambio, los virus son los causantes de catarros, gripe y otras enfermedades de la niñez, como el sarampión. Para éstas, los antibióticos no son efectivos, sino que normalmente se eliminan gracias a los linfocitos, que no están disminuidos en la sangre de su hijo. Si duda acerca del tipo de infección que tiene su hijo, deberá consultar al médico.

P: ¿Cuales son las expectativas de vida de un niño con neutropenia crónica?

Antes de contar con el G-CSF, las personas con neutropenia crónica sufrían de muchos problemas de infecciones. Algunas morían a temprana edad. Actualmente los pacientes que son tratados con G-CSF y cuentan con un RAN normal, pueden tener una expectativa de vida normal.

P: ¿Cuándo debe empezar mi hijo con el G-CSF?

Su hijo debe comenzar el tratamiento con G-CSF si padece de frecuentes úlceras en la boca o infecciones que limitan su calidad de vida. Cada persona es distinta: el mismo número de neutrófilos puede resultar en un número diferente de infecciones en cada individuo. Lo importante es reducir el número y la severidad de las infecciones que tiene su hijo, cualquiera que sea el número de neutrófilos.

P: ¿Existe un límite de tiempo en cuanto a la duración del tratamiento con G-CSF?

El RINCS ha recogido información de muchos individuos que han recibido el G-CSF durante más de once años. Esto significa que el tratamiento es seguro y permanece efectivo.

P: ¿Puede tomarse el G-CSF por vía oral?

No, porque el G-CSF es una proteína y sería destruida en el estómago y el intestino durante el proceso de la digestión.

P: ¿Es seguro someterse a una intervención quirúrgica mientras se está en tratamiento con G-CSF?

Sí, mientras el cirujano conozca la enfermedad del paciente y que sigue tratamiento con G-CSF. El paciente debe obtener un informe médico y consejos respecto al esquema de dosificación del G-CSF del hematólogo antes de recibir la cirugía.

P: Mi hija, que tiene 7 años, quiere ir de campamento con su escuela. Como tiene neutropenia congénita severa y yo le administro diariamente el G-CSF soy reticente a que vaya, pero tampoco quiero que pierda estas oportunidades. ¿Qué debo hacer ?

Debe alentar a su hija a participar en todas las actividades que sean con otros niños de su misma edad. Ir a acampar requerirá arreglos especiales para el almacenamiento y administración del G-CSF, que se pueden hacer con el doctor o enfermera del campamento.

P: Mi hijo ha recibido el G-CSF desde que se le diagnosticó con el síndrome de Kostmann hace tres meses. Aunque ya está mucho mejor, todavía tiene úlceras bucales, que le causan mucha incomodidad. ¿Hay algo que se pueda hacer?

Los niños pueden beneficiarse con un buen cuidado bucal que incluye hilo dental, chequeos regulares, y el uso de enjuagues bucales tales como clorhexidina. También sería útil comentar con su médico la dosis de G-CSF; podría ser que necesitara aumentarla.

P: Tengo 27 años y tengo neutropenia ciclica, por lo que recibo tres veces a la semana el G-CSF. Mi novio y yo queremos casarnos en unos meses y poco después queremos tener hijos. Ante esto: a) ¿Qué probabilidades hay de que nuestro hijo tenga neutropenia ciclica y b) ¿Qué precauciones especiales debo tomar mientras estoy embarazada?

Hay un 50% de propabilidades de que su hijo tenga neutropenia cíclica, siempre que su compañero no la tenga. Esto se debe a que la neutropenia ciclica sigue un patrón hereditario autosómico dominante. Por eso es aconsejable visitar a un genetista para discutir en cada caso su riesgo.

Como el G-CSF puede pasar de la placenta al feto, es mejor antes de embarazarse, discutir con su médico el tratamiento con el G-CSF y desarrollar un plan para luchar contra las infecciones que pudieran ocurrir. Actualmente no se recomienda el uso del G-CSF durante el primer trimestre de embarazo. Si está embarazada debe discutir con su médico las dosis del tratamiento y qué síntomas (fiebre, infección) causados por la neutropenia requerirían contactar con su médico.

P: ¿Puede una dieta mejorar mi enfermedad?

Una dieta equilibrada será beneficiosa para la salud de toda la familia, ya que provee de nutrientes esenciales y vitaminas que aseguran buena salud y promueven el crecimiento y desarrollo. No se conocen vitaminas, hierbas suplementarias o dietas especiales que ayuden a un aumento en la cifra de neutrófilos.

P: ¿Puede mi hijo participar en actividades escolares?

Sí, si su hijo no tiene un bazo muy grande, bajo número de plaquetas u otra condición médica que contraindique participar en actividades deportivas u otras actividades. Su escuela debe estar informada de la neutropenia de su hijo y reportar a los padres cualquier lesión.

P: ¿Qué consejos debo dar a los maestros de mi hijo?

Explíqueles acerca del diagnóstico de su hijo y pídales que estén pendientes sobre cualquier fiebre o infección que su niño pueda desarrollar. Asegúrese de que sepan esto, así su hijo podrá participar en todas las actividades escolares y no se le tratara de una manera diferente. (Ver anexo)

P: ¿Dónde y cómo puedo contactar con otros pacientes?

La pagina web de la NCS le guía hacia grupos de ayuda en EEUU y Canadá. Su médico podría tambien ayudarlo buscando la página web o contactando con la oficina apropiada en Alemania, Australia o E.E.U.U. (ver página 22).

P: ¿Dónde puedo encontrar más información sobre esta enfermedad?

La pagina web del RINCS cuenta con información disponible. Adicionalmente puede ponerse en contacto con las oficinas del Registro (ver página 22).

Anexo A

Información para las Escuelas respecto a la Neutropenia Crónica Severa

Para: _____

De: _____

Neutropenia Crónica Severa (SCN) es el nombre dado a un grupo de alteraciones en donde la neutropenia es el problema principal. La neutropenia se produce cuando el número de neutrófilos en sangre es demasiado bajo. Los neutrófilos son muy importantes ya que defienden al cuerpo contra infecciones bacterianas y por este motivo los pacientes con muy pocos neutrófilos son más susceptibles a contraer infecciones bacterianas. Este trastorno no es contagioso, no se transmite de persona a persona. Se trata de un desorden de la sangre genético. Se transmite a través del DNA de los padres, de la misma manera que el niño adquiere el color del pelo o de los ojos.

La Neutropenia se trata con inyecciones de una citoquina llamada **G-CSF** o **Neupogen** que ayuda al cuerpo a crear neutrófilos para luchar contra la infección.

Por favor ayudennos a luchar contra las infecciones limpiando heridas menores con un jabón antiséptico o betadine. Por favor, notifíqueme el día de la lesión para que pueda supervisar la herida y en caso de heridas que requieran de cuidado especial avísenme de inmediato.

En caso que la fiebre supere _____ por favor llámenme en seguida.

Si tiene preguntas sobre la salud de mi hijo/a , puede contactarme a los siguientes teléfonos:

Para mayor información respecto a la neutropenia, contactar con el Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa (RINCS). La dirección web es:
[http:// depts.washington.edu/~ registry/](http://depts.washington.edu/~registry/)

Glosario

Alopecia: Pérdida de pelo

Anemia: Muy pocos glóbulos rojos en la sangre.

Anemia Aplástica: Es un déficit de todos los elementos que forman la sangre, representa un fracaso de la capacidad regenerativa de células de la médula ósea.

Anticuerpos: Son proteínas producidas por un subgrupo de glóbulos blancos, los linfocitos, que también son responsables de la defensa del cuerpo. Los anticuerpos normalmente se dirigen contra estructuras extrañas como patógenos o células transfundidas. A veces se dirigen también contra estructuras y células del propio cuerpo, por ej: en caso de anticuerpos anti-neutrófilo en donde los anticuerpos reconocen y destruyen los propios neutrófilos del paciente.

Artralgia : dolor en alguna articulación.

Artritis: inflamación de las articulaciones.

Artritis Reumatoide: inflamación crónica de varias articulaciones, también llamada poliartritis.

Autosómico Dominante: Es un tipo específico de herencia genética. En un patrón hereditario dominante, como el de la Neutropenia Cíclica, el niño presentará la enfermedad si uno de sus padres le transmite el gen afectado. El término *autosómico* significa que esta herencia es independiente del sexo del hijo/a.

Autosómico Recesivo: Es un tipo específico de herencia genética. En un patrón hereditario recesivo, como el del Síndrome de Kostmann, el niño presentará la enfermedad sólo si ambos padres le transmiten el gen afectado. El término *autosómico* significa que esta herencia es independiente del sexo del hijo/a.

Bandas: Neutrófilos jóvenes. Usualmente son contados como neutrófilos y contribuyen en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN).

Basófilos: subgrupo de granulocitos, que pueden aumentar después de la esplenectomía.

Célula madre hematopoyética pluripotente: células que tienen el potencial para convertirse en cualquier célula sanguínea.

Citogenética: referente a los cromosomas.

Cromosomas: llevan toda la información genética y se localizan en el núcleo de la célula. Cambios en los cromosomas pueden indicar el desarrollo de una enfermedad. Se detectan a través del examen citogenético.

Cutáneo: referente a la piel

Eritrocitos: glóbulos rojos.

Esplenectomía: extirpación quirúrgica del bazo.

Esplenomegalia: agrandamiento del bazo.

Examen citogenético: método por el que los cromosomas pueden ser analizados bajo el microscopio.

Factores de crecimiento hematopoyético: proteínas que estimulan la producción (crecimiento) de células sanguíneas.

Filgrastim, nombre internacional no comercial para el r-metHuG-CSF.

Fórmula leucocitaria: Subclasificación de los glóbulos blancos.

G-CSF: Factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas.

Glóbulos blancos: subgrupo de células sanguíneas consistentes en monocitos, granulocitos y linfocitos, que juntos constituyen el sistema inmune y defienden al cuerpo contra infecciones.

Granulocito: subtipo de leucocitos, que a su vez se subclasifica en neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

Hematopoyesis: formación de la sangre

Hemograma: Es un resumen del número de los diferentes tipos de células presentes en la sangre en el momento de extracción de ésta.

Hepatomegalia: agrandamiento del hígado.

Incidencia: número de nuevos casos de una enfermedad en un cierto período de tiempo.

Ingeniería genética: un método por el que, por ejemplo, el gen humano del G-CSF es transferido a células de otra especie como por ej: bacterias y así éstas son capaces de producir las cantidades deseadas de este producto a gran escala.

Lenograstim: nombre internacional no comercial para rHuG-CSF glicosilado.

Leucemia: enfermedad maligna de los glóbulos blancos.

Leucemia Aguda mieloide (LAM): Es una forma aguda de leucemia, una enfermedad maligna de los globulos blancos que afecta a los granulocitos y/o monocitos. Se caracteriza por la presencia de celulas inmaduras, anormales, en la médula ósea y sangre periférica.

Leucocitos: glóbulos blancos que se subclasifican en granulocitos, monocitos y linfocitos.

Linfocitos: subgrupo de leucocitos, que son los responsables de la defensa del cuerpo contra virus (Linfocitos T) y la producción de anticuerpos (Linfocitos B).

Médula ósea: es el material esponjoso localizado en el centro de nuestros huesos. Es el hogar de nuestras células madres, que se reproducen para crear nuestra sangre: glóbulos blancos, glóbulos rojos, plaquetas, linfocitos B y T y macrófagos.

Metabólico: se refiere al equilibrio entre la absorción, degradación y utilización de la comida.

Mielocatesis: una forma muy rara de neutropenia congénita que se caracteriza por la incapacidad de los neutrófilos de salir de la médula ósea y entrar a la sangre.

Monocitos: subgrupo de leucocitos, que luchan contra las infecciones fagocitando y digiriendo partículas infecciosas.

Morfológico: se refiere a la forma física y tamaño.

Neutrófilos: subgrupo de granulocitos que defienden el cuerpo contra las bacterias. Los neutrófilos son también conocidos como segmentados, polimorfonucleares o neutrófilos segmentados.

Osteopenia: moderada desmineralización de la sustancia ósea.

Osteoporosis: grave desmineralización de la sustancia ósea

Plaquetas: subgrupo de células sanguíneas responsable de la coagulación de la sangre, llamadas también trombocitos.

Profilaxis: cualquier procedimiento para evitar eventos no deseados por ej. el desarrollo de infecciones.

Promielocitos: precursores de los granulocitos en la médula ósea.

Proteinuria: aparición de proteínas en la orina.

Psoriasis: enfermedad caracterizada por piel escamosa.

Quimioterapia: Tratamiento farmacológico que destruye células cancerígenas.

RAN (recuento absoluto de neutrófilos): Se determina sumando el porcentaje de neutrófilos con el porcentaje de bandas en la sangre, multiplicando ese número por el número de globulos blancos y dividiendo el producto por 100. Este número representa la cantidad de neutrófilos que están disponibles para defender al cuerpo en el momento que se extrae la muestra de sangre. Un RAN normal para una persona no neutropénica, está generalmente entre 1800-7000.

Receptor del G-CSF: estructura en la superficie de los granulocitos donde se une el G-CSF. Después de unirse a un receptor, la célula recibe información de cómo proceder, ej: crece, divide, madura, etc.

Síndrome: complejo de varios síntomas de la enfermedad.

Síndrome Mielodisplásico (SMD): síndrome caracterizado por la aparición de células atípicas en la médula ósea. El SMD puede progresar a leucemia

Subcutáneo: debajo de la piel.

Trombocitos: subgrupo de células sanguíneas responsables de la coagulación de la sangre, llamados también plaquetas.

Trombocitopenia: disminución en el número de plaquetas en la sangre (< 150000 por mm³).

Vasculitis: inflamación de pequeños vasos sanguíneos.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humano.