



Center of
Excellence



Sesión Clínica de Inmunología

Profesor asesor: Dra. María del Carmen Zárate Hernández

Ponente: Dra. Daniela Robles Rodríguez
Residente de 2º año Alergia e Inmunología Clínica

27 Enero 2023






WORLD ALLERGY ORGANIZATION
A World Federation of Allergy, Asthma
& Clinical Immunology Societies

Center of
Excellence

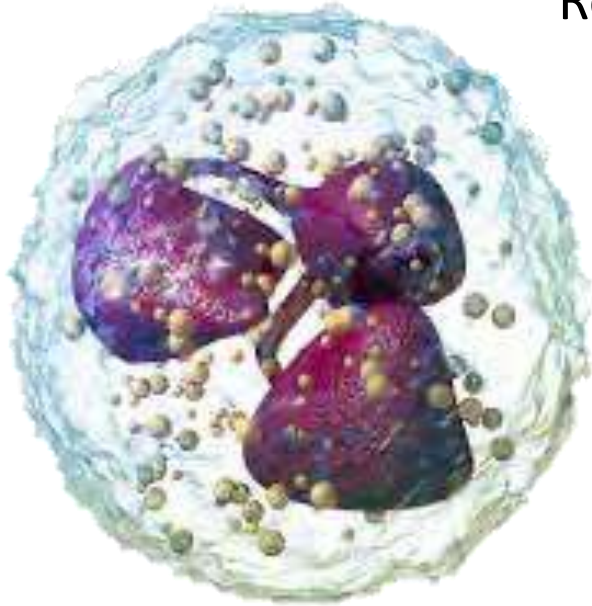


Síndromes de neutropenia congénita

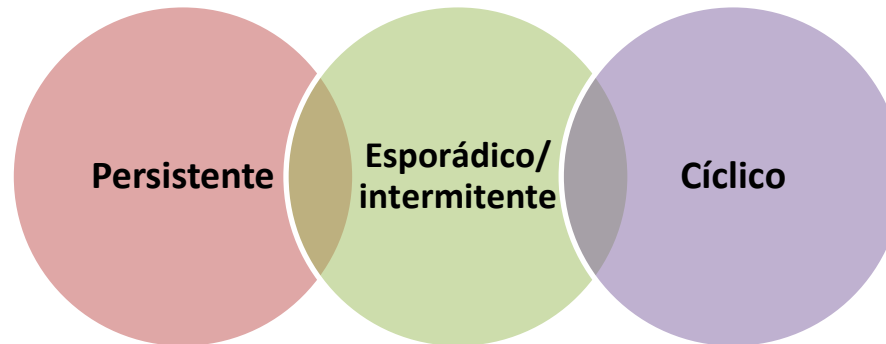


Introducción

Recuento absoluto de células PMN disminuye
Aumenta la susceptibilidad a patógenos



Neutropenia leve	<1500/mm ³
Neutropenia moderada	<1000/mm ³
Neutropenia grave	<500/mm ³

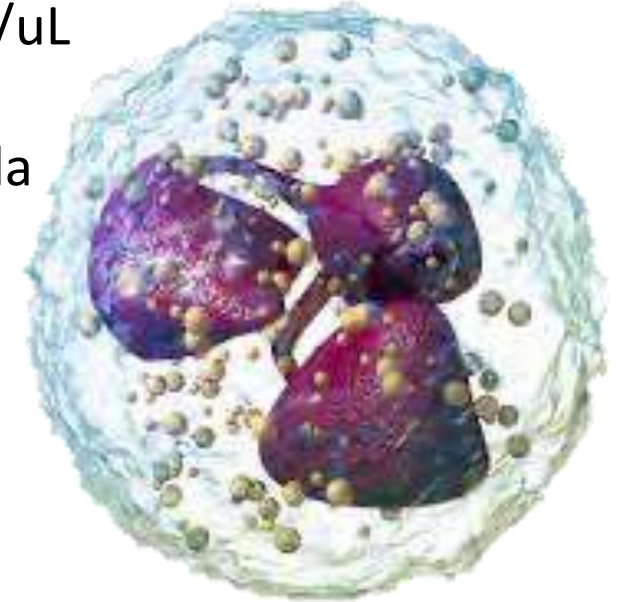


Klein C. Congenital neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:344-50.

Introducción

Excepción del primer año de vida y periodo neonatal
Recuento absoluto de neutrófilos menor de 2000/uL

El recuento depende de muchos factores como la
prematuridad y estrés materno.

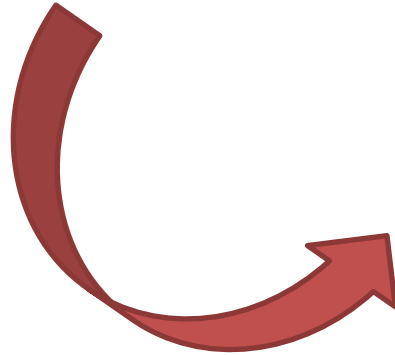
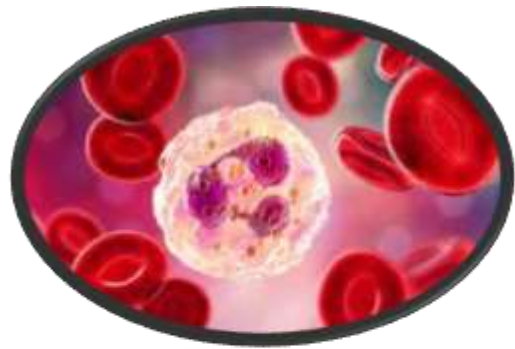


Sullivan, K. & Stiehm, R. Immune Deficiencies Stiehm's, Inborn Errors of Immunity , 2020 2ª Edición, Elsevier

Introducción

En la mayoría de los casos la causa es

- a) Iatrogénica
- b) Alo/autoanticuerpos
- c) Infecciones virales
- d) Inmunodeficiencias primarias**



Disfunción del sistema inmunológico que resulta en infecciones, predisposición a fenómenos autoinmunes y autoinflamatorios con alta tendencia a desarrollar malignidades.

Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Epidemiología

Es un trastorno raro,
la epidemiología fiable internacional y nacional es escasa



De acuerdo a registros de Francia e Irán,
prevalencia oscila entre 0.77 – 6/1,000,000 h

La prevalencia de los subtipos genéticos
dependen de las etnias

Sullivan, K. & Stiehm, R. Immune Deficiencies Stiehm's, Inborn Errors of Immunity , 2020 2ª Edición, Elsevier

Presentación clínica

Infecciones bacterianas graves en 1er año de vida.
El riesgo de infección se correlaciona con el grado y la duración de la neutropenia.



Sitios más afectados son: piel y mucosa,
bronquios y pulmón



Fracturas óseas
secundarias a la
osteopenia



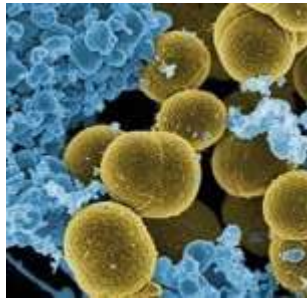
Sullivan, K. & Stiehm, R. Immune Deficiencies Stiehm's, Inborn Errors of Immunity, 2020 2ª Edición, Elsevier



Presentación clínica

Gram positivos y gram negativos involucrados

- *Staphylococcus, Streptococcus, Pseudomonas* y *Bacilli*.
- Infecciones fúngicas profundas (*Aspergillus* spp, *Candida* spp., *Mucormycosis*): períodos prolongados de neutropenia.



Característico: falta o disminución de infiltrados inflamatorios y pus.

Sullivan, K. & Stiehm, R. Immune Deficiencias Stiehm's, Inborn Errors of Immunity , 2020 2ª Edición, Elsevier

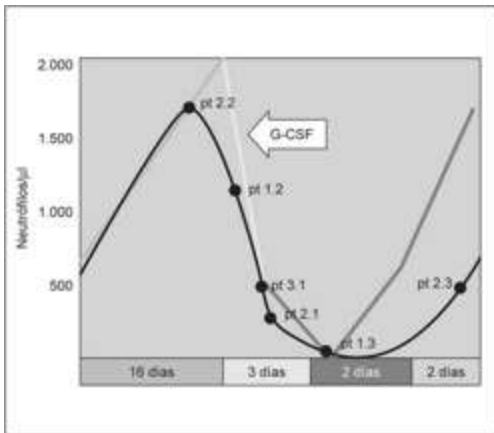
Abordaje diagnóstico

Características
clínicas

Características
hematológicas

Si no hay infecciones graves
recuentos por 4 semanas

Recuentos 2-3
veces por semana
durante 6 semanas



- Mayor # de:
- Monocitos y células B
 - **Hipergammaglobulinemia**
 - Eosinofilia

Boztug K, Welte K, Zeidler C, Klein C. Congenital neutropenia syndromes. Immunol Allergy Clin North Am. 2008 May;28(2):259-75, vii-viii.
Sullivan, K. & Stiehm, R. Immune Deficiencies Stiehm's, Inborn Errors of Immunity, 2020 2ª Edición, Elsevier

Abordaje diagnóstico

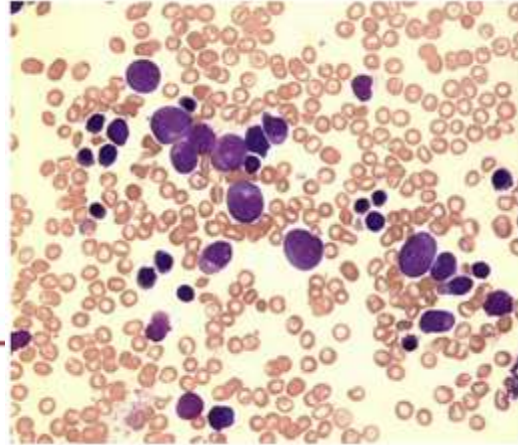
BOX 35.1 Morphological changes in congenital neutropenia

Pale neutrophils with poor granules

- *CEBPE*
- *SMARCD2*
- *SRP54*
- *GATA2*

Aberrant nuclear lobe structure

- *CXCR4*
- *CEBPE*
- *GATA2*



- Neutrófilos pálidos
- Disminución de la granulación
- Estructura lóbulo nuclear aberrante



Dependiendo de la sospecha diagnóstica se consideran las pruebas adicionales. Anticuerpos antineutrófilos, niveles de zinc, cobre, tripsinógeno, elastasa fecal, vitaminas



Dx genético

Guía para las opciones terapéuticas y asesoramiento genético

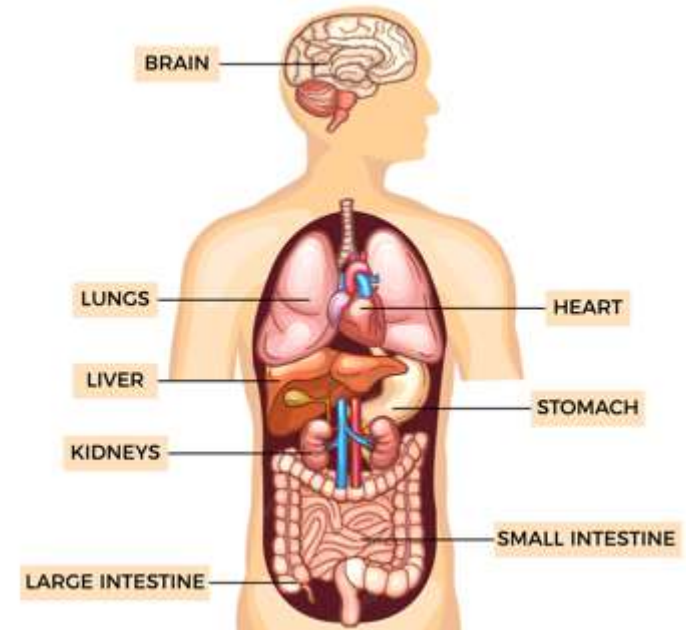
Sullivan, K. & Stiehm, R. Immune Deficiencies Stiehm's, Inborn Errors of Immunity , 2020 2ª Edición, Elsevier

Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. Nat Rev Dis Primers. 2017 Jun 8;3:17032.

TABLE 35.2 Congenital neutropenia and associated organ involvement (variable).

Genetic subtype of CN	Congenital neutropenia	Osteopenia	Skeletal system (growth delay/dysmorphic features/bv)	Skin/Hair	Neurological system	Cardiovascular system	Urogenital system	Gastrointestinal system	Endocrine system	Adaptive immune system	Mutated gene	Inheritance
SCN-ELANE											<i>ELANE</i>	<i>AD</i>
SCN-GFI1											<i>GFI1</i>	<i>AD</i>
SCN-WAS											<i>WAS</i>	<i>XL</i>
SCN-HAX1											<i>HAX1</i>	<i>AR</i>
SCN-AK2											<i>AK2</i>	<i>AR</i>
CEBPE											<i>CEBPE</i>	<i>AR</i>
SMARCD2											<i>SMARCD2</i>	<i>AR</i>
GATA2											<i>GATA2</i>	<i>AD (or sporadic)</i>
Glycogenosis Ib											<i>SLC37A4</i>	<i>AR</i>
G6PC3 deficiency											<i>G6PC3</i>	<i>AR</i>
Barth syndrome											<i>TAF1</i>	<i>XL</i>
SBDS											<i>SBDS</i>	<i>AR</i>
DNAJC21 deficiency (SBDS-like)											<i>DNAJC21</i>	<i>AR</i>
EFL1 deficiency (SBDS-like)											<i>EFL1</i>	<i>AR</i>
SRP54-deficiency (SBDS-like)											<i>SRP54</i>	<i>AD</i>
CHH											<i>RMRP</i>	<i>AR</i>
CHS											<i>LYST</i>	<i>AR</i>
GS type II											<i>RAB27A</i>	<i>AR</i>
HPS II											<i>AP3B1</i>	<i>AR</i>
LAMTOR2-deficiency											<i>LAMTOR2</i>	<i>AR</i>
VPS45-deficiency											<i>VPS45</i>	<i>AR</i>
Cohen syndrome											<i>COH1</i>	<i>AR</i>
Poikiloderma with neutropenia (MPN1)											<i>USB1</i>	<i>AR</i>
Neutropenia-CMT-II											<i>DNM2</i>	<i>AD</i>
WHIM syndrome											<i>CXCR4</i>	<i>AD</i>

Involucro de diferentes órganos



Sullivan, K. & Stiehm, R. Immune Deficiencies Stiehm's, Inborn Errors of Immunity , 2020 2ª Edición, Elsevier

Clasificación

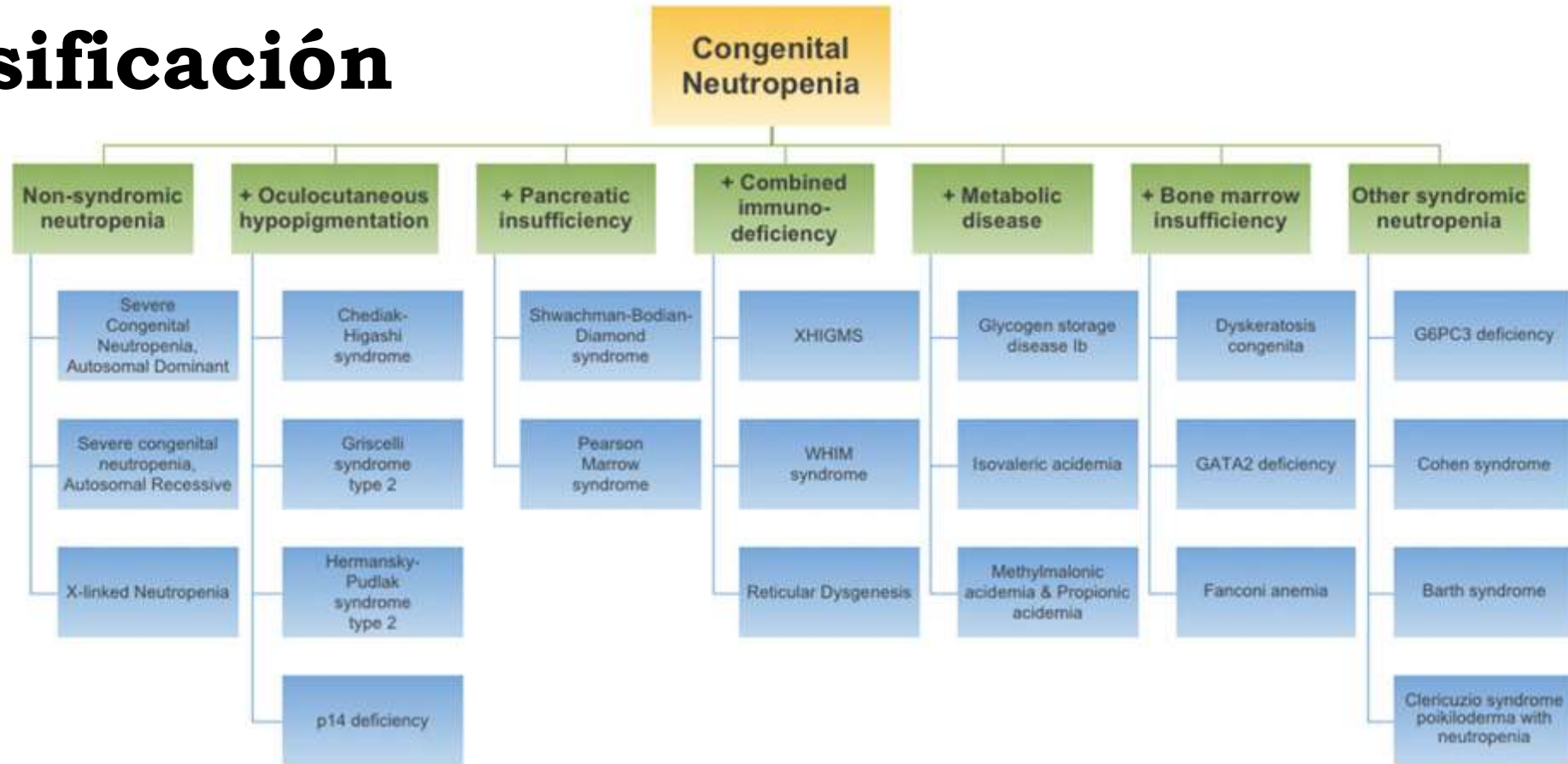


Fig. 1. Approach to Congenital Neutropenia.

Categorías heterogéneas, va desde la neutropenia congénita grave aislada hasta trastornos hereditarios más complejos.

Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Defectos genéticos y patrón de herencia

Table 1

Primary Immunodeficiencies associated with Congenital Neutropenia.

Category	Disease	Genetic defects	OMIM number	Inheritance	Associated Distinctive Features
Isolated Neutropenia	ELANE deficiency	<i>ELANE</i>	602700	AD	Cyclic neutropenia with reverse monocyte cycle
	GFI1 deficiency	<i>GFI1</i>	613107	AD	
	HAX1 deficiency	<i>HAX1</i>	610738	AR	Intellectual disability, neurodevelopmental delay, epilepsy
	VPS45 deficiency	<i>VPS45</i>	615285	AR	Bone marrow fibrosis, osteosclerosis, nephromegaly
	JAGN1 deficiency	<i>JAGN1</i>	616022	AR	Skeletal malformations, facial dysmorphia, mental disability, convulsions
	CSF3R deficiency	<i>CSF3R</i>	617014	AR	
CN and OCA-ID	X-Linked Neutropenia	<i>WAS</i>	601000	XLR	Monocytopenia, T-lymphopenia, myelodysplasia, leukaemia
	Chédiak-Higashi syndrome	<i>LYST</i>	606,897	AR	Coagulation defects, haemophagocytic lymphohistiocytosis, neurological degeneration, giant lysosomes
	Gricelli syndrome type II	<i>RAB27A</i>	603,868	AR	Haemophagocytic lymphohistiocytosis,
	Hermansky-Pudlak syndrome type II	<i>AP3B1</i>	603,401	AR	Coagulation defects, T-cell and NK-cell defects
CN and Pancreatic Insufficiency	MAP3IP deficiency	<i>LAMTOR2</i>	610,389	AR	Short stature, facial dysmorphia, decreased IgM
	Shwachman-Bodian- Diamond syndrome	<i>SBDS</i>	607,444	AR	Metaphyseal chondrodysplasia, delayed puberty, cognitive disability, short stature
CN and Combined Immunodeficiency	Pearson Marrow-Pancreas syndrome			MI	Sideroblastic anaemia, thrombocytopenia, neurological-, renal- and hepatic dysfunction
	X-Linked Hyper IgM syndrome	<i>TNFSF5</i>	600,386	XLR	Deficiencies of IgG and IgA, raised IgM levels, hepatitis, sclerosing cholangitis, liver cirrhosis
CN and Metabolic Disease	WHIM syndrome	<i>CXCR4</i>	612,643	AD	Warts, hypogammaglobulinaemia, myelokathexis,
	Reticular Dysgenesis	<i>AK2</i>	603,020	AR	B- and T-lymphocyte and NK-cell deficiency, life threatening infections during first days of life
	Defects of Amino Acid Metabolism	<i>IVD</i>	6243,500	AR	Acidosis and ketosis during first days of life neurological deterioration, pancytopenia, smell of dirty socks
		<i>MUT</i>	6251,000	AR	Severe metabolic decompensation in early childhood, brain- heart, skeletal muscle- and liver damage
		<i>PCCA</i>	606,054	AR	
		<i>PCCB</i>	606,054	AR	
Glycogen Storage Disease type Ib	<i>SLC37A4</i>	623220	AR	Interprandial hypoglycaemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, hyperuricemia, lactic acidosis, hepatomegaly, nephromegaly and growth retardation	
CN and Bone Marrow Failure	Dyskeratosis Congenita	<i>DKC1</i>	600,126	XLR	Reticular skin pigmentation, nail dysplasia, oral leucoplakia
	GATA2 Deficiency	<i>GATA2</i>	6137,295	AD	MonoMAC, dendritic cell, monocyte, B, and natural killer (NK) lymphoid deficiency, Emberger syndrome and familial myelodysplastic syndrome
Other Syndromes associated with CN	Fanconi Anaemia	<i>FANCA</i>	6227,650	AR	Pancytopenia, accelerated aging, osteoporosis, sarcopenia, increased risk of malignancy
	SCN4	<i>G6PC3</i>	611,045	AR	Dursun syndrome, intermittent thrombocytopenia, severe lymphopenia and thymus hypoplasia
	Barth Syndrome	<i>TAZ</i>	600,394	XLR	dilated cardiomyopathy, cardiac arrhythmia, skeletal myopathy
	Cohen Syndrome	<i>COH1</i>	607,817	AR	Mental retardation, autism spectrum disorder, microcephaly, facial dysmorphia, pigmentary retinopathy to neutropenia, hypertonia and joint laxity
	Poikiloderma with Neutropenia	<i>USB1</i>	604173	AR	Poikiloderma, short stature, hyperkeratotic nails and generalised hyperkeratosis on palms and foot soles

Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.





Subtipos NCG



Center *of*
Excellence

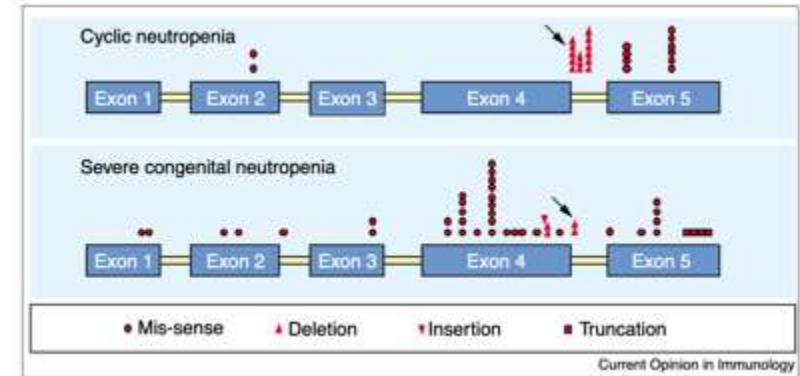
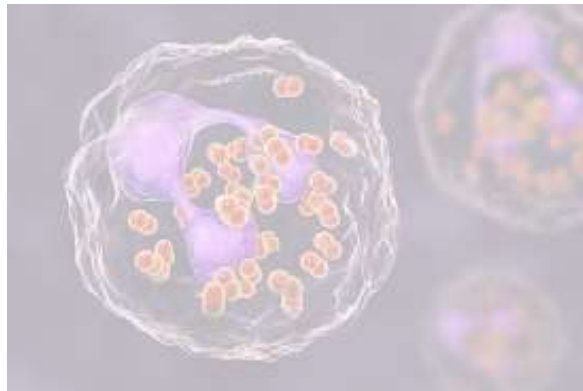


Neutropenia congénita no sindrómica

Neutropenia congénita grave (NCG) se aplica a enfermedades donde existe neutropenia grave (<500 PMN) por una detención de la maduración de la médula ósea en la serie mieloide.

Presentan infecciones bacterianas recurrentes en mucosas, cavidad oral y piel.
Periodontitis, estomatitis aftosa, abscesos son frecuentes, infecciones de vías respiratorias y otitis.

Algunos genes están asociados a manifestaciones neurológicas, retraso en el desarrollo y disminución de la función cognitiva.



Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jan;133:149-162.
Aprikyan AA, Dale DC. Mutations in the neutrophil elastase gene in cyclic and congenital neutropenia. *Curr Opin Immunol*. 2001 Oct;13(5):535-8.

Neutropenia congénita no sindrómica

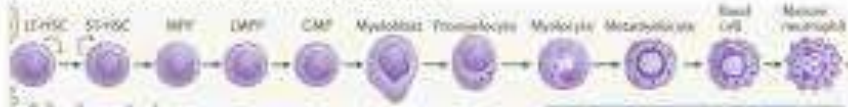
Se describe otra entidad que se asocia con neutropenia intermitente.

La **neutropenia cíclica (NCy)** se caracteriza por un nivel de PMN oscilante que varía entre la normalidad y el agotamiento total en ciclos de 18-21 días.

Ciclo inverso de monocitos: durante los periodos con PMN bajos, las poblaciones de monocitos aumentan para disminuir nuevamente cuando los PMN vuelven a los valores normales.

Curso de enfermedad más leve, con infecciones sólo en los periodos de bajos PMN.

A Normal neutrophil development



B Abberant neutrophil development in CN

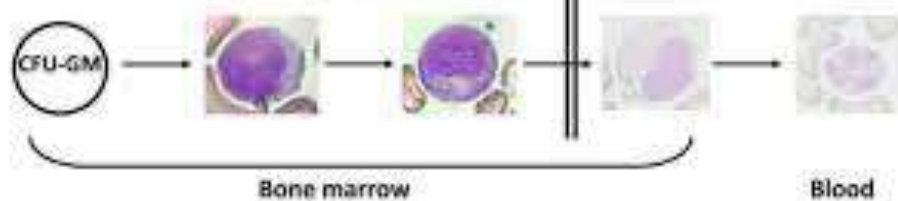


Figure 1. Maturation arrest of granulopoiesis in patients with severe congenital neutropenia

Boztug K, Welte K, Zeidler C, Klein C. Congenital neutropenia syndromes. Immunol Allergy Clin North Am. 2008 May;28(2):259-75, vii-viii.

Neutropenia congénita no sindrómica

Autosómica dominante

ELANE o ELA2 (gen que codifica la elastasa de neutrófilos)

Serina proteasa producida por los promielocitos y almacenada en los gránulos

En la inflamación se libera dañando los patógenos y el tejido local

Sintetiza elastasa no funcional que se acumula en el retículo endoplásmico

provocando estrés celular y respuesta proteica desplegada, llevando a la apoptosis

Causa
>50%

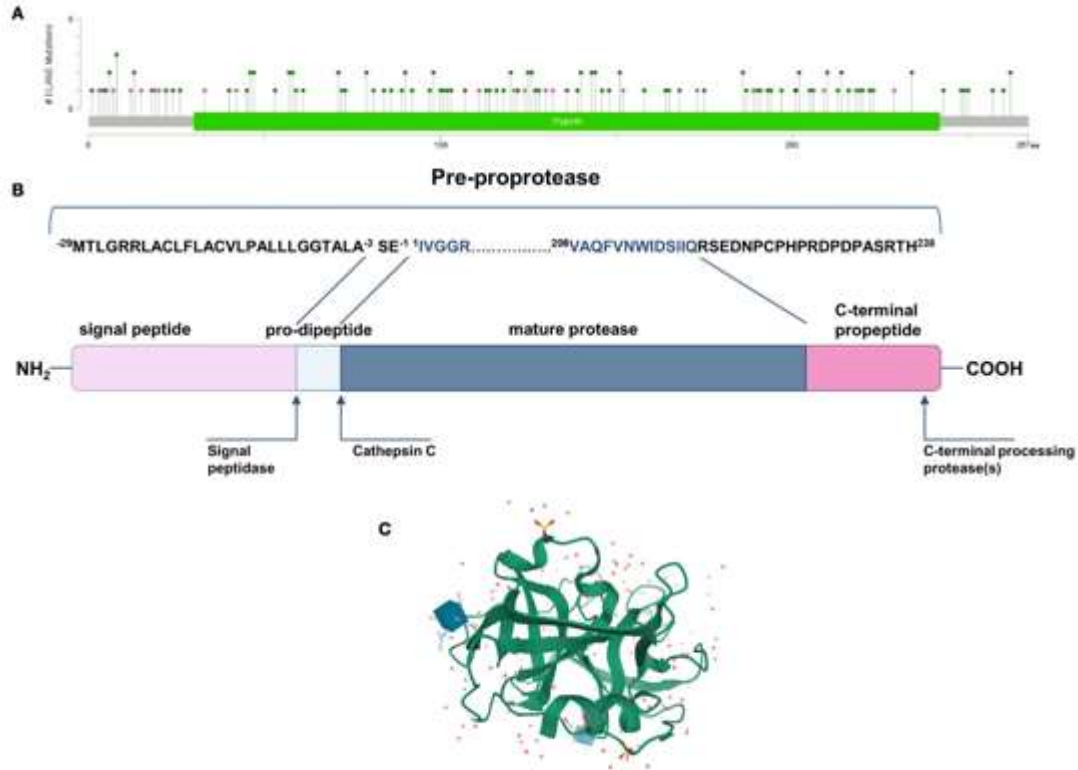
Gen del factor de crecimiento independiente 1 (GFI1) es más raro
Implicado en factores de transcripción cruciales para la hematopoyesis normal

Touw IP. Congenital neutropenia: disease models guiding new treatment strategies. Curr Opin Hematol. 2022 Jan 1;29(1):27-33.

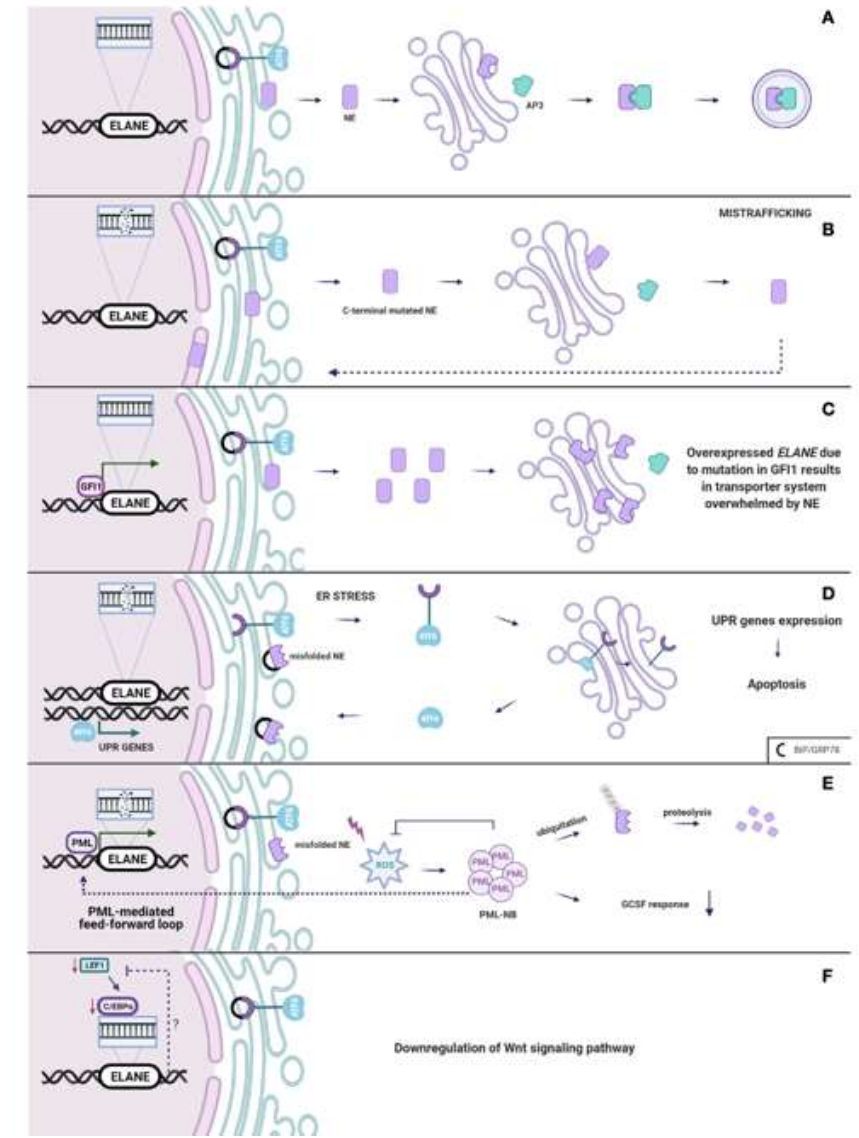
Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.



Mutaciones ELANE



Rydzynska Z, Pawlik B, Krzyzanowski D, Mlynarski W and Madzio J (2021) Neutrophil Elastase Defects in Congenital Neutropenia. *Front. Immunol.* 12:653932.



Neutropenia congénita no sindrómica

Autosómica recesiva

Menor frecuencia en
poblaciones occidentales

En medio oriente es más
frecuente debido a
consanguinidad

Mutación en el gen **HAX-1**
codifica una proteína de las
mitocondrias, retículo
endoplasmático y en el
núcleo celular

Participa en varias vías de
transmisión de señales

Deficiencia conduce
apoptosis manifestándose
con neutropenia,
discapacidad intelectual,
retraso en el desarrollo
neurológico y epilepsia



Klein C. Congenital neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:344-50.

Neutropenia congénita no sindrómica

Ligado a X

Wiskott-Aldrich es un síndrome hematológico caracterizado por trombocitopenia, hematoquecia, fiebre y eccema.

La proteína WASp para la que codifica este gen está asociada con diversos fenotipos cuya gravedad depende de la función residual.

Induce la reorganización del citoesqueleto de actina para el movimiento celular, tráfico vesicular e infección por patógenos.

Disminución de la expresión de WASp causa fenotipo leve de trombocitopenia ligada a X

Ausencia de WASp da la enfermedad clásica de forma temprana con infecciones graves

Neutropenia ligada a X resulta de mutación activadora constitucional de GTPasa de WASp, interrumpiendo la división celular



Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.



Neutropenia congénita acompañada de albinismo parcial oculocutáneo

Enfermedades autosómico recesivas que resultan de una biogénesis defectuosa, función o tráfico de lisosomas secretores intracelulares. El síntoma más llamativo es el **albinismo**.

Cabello de color gris plateado y las alteraciones son visibles en la pigmentación de los ojos. La presentación clínica es heterogénea e incluye síntomas hematológicos y neurológicos. Son vulnerables a las infecciones bacterianas piógenas, especialmente de las vías respiratorias y la piel.



Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Neutropenia congénita acompañada de albinismo parcial oculocutáneo

Síndrome Chédiak-Higashi

- Proteína **CHS1/LYST** deficiente, relacionada con los orgánulos relacionados con el tráfico de vesículas y lisosomas
- Su expresión conduce a funciones celulares aberrantes: gránulos de pigmento que no se distribuyen a queratinocitos y células epiteliales, exocitosis fallida de neutrófilos y reparación deficiente de membrana plasmática.

Síndrome Griscelli tipo II

- Mutación del gen **RAB27 A**, que codifica una de las enzimas Rab GTPasa. Importante para el movimiento clasificación y secreción de vesículas. Activa en el acoplamiento y secreción de gránulos en células de origen hematopoyético.
- Da como resultado albinismo y desgranulación alterada de las células inmunitarias.

Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.



Neutropenia congénita acompañada de albinismo parcial oculocutáneo

Síndrome Hermansky-Pudlak tipo II

- Mutación del gen **AP3B1**, que codifica el complejo proteico AP-3 mediando las proteínas de carga para el transporte por vesículas y a los lisosomas secretores. Se encuentran en células T citotóxicas, células NK y los neutrófilos.
- Las proteínas diana no alcanzan las vesículas y se acumulan en la membrana plasmática.

Deficiencia MAPBP1P ó p14

- Proteína endosomal expresada por el gen **LAMTOR2**. Regula los procesos celulares: transmisión de señales y proliferación de factores de crecimiento, así como la reorganización de endosomas. Altera la maduración y función de lisosomas especializados en neutrófilos, células T citotóxicas y melanocitos. Características faciales toscas y baja estatura.

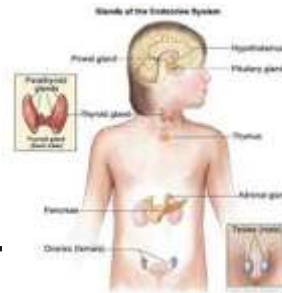
Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.



Neutropenia congénita acompañada de insuficiencia pancreática

Síndrome Shwachman-bodian-Diamond SBDS

- Triada sintomática: disfunción del páncreas exócrino, insuficiencia de MO y condrodisplasia metafisiaria
- Presentan retraso en el crecimiento e infecciones recurrentes, pubertad tardía, discapacidad cognitiva
- Neutropenia en casi todos, 1/3 es permanente, calidad defectuosa
- Mitad desarrollan anemia y/o trombocitopenia, mayor riesgo de neoplasias



Síndrome médula/páncreas de Pearson PMPS

- Trastorno mitocondrial muy raro, afecta 1:1,000,000
- Anemia sideroblástica macrocítica dependiente de transfusiones, neutropenia y trombocitopenia
- Disfunción neurológica, renal, hepática y pancreática exócrina, deficiencia de crecimiento
- Celularidad normal pero vacuolización característica de células progenitoras eritroides y mieloides, hemosiderosis y sideroblastos en anillo
- Sólo 20% sobrevive hasta los 6 años de vida, mueren por acidosis y sepsis



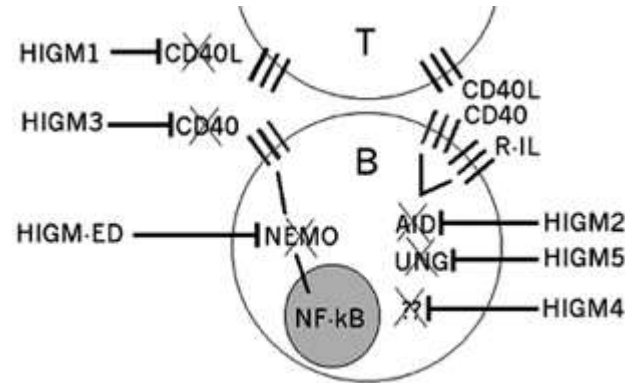
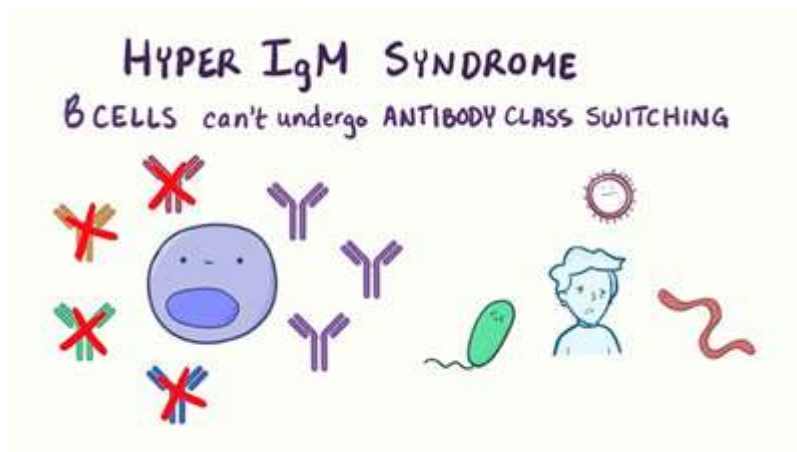
Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.



Neutropenia congénita acompañada de inmunodeficiencia combinada

Síndrome de **híper IgM ligado al cromosoma X** (XHIGMS) donde el cambio de clase de inmunoglobulina es defectuoso debido a una deficiencia de ligando CD40 (CD40L).
Causa profunda deficiencia de IgA e IgG que conduce a infecciones bacterianas del tracto respiratorio.

70% de los pacientes tienen neutropenia permanente o intermitente, también incluye datos clínicos: diarrea crónica, gingivitis y úlceras orales.



Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Neutropenia congénita acompañada de inmunodeficiencia combinada

Verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielotaxia (WHIM) rara enfermedad autosómica dominante.

Se caracteriza por verrugas inducidas por el VPH en **70%** de los casos, localizadas en las manos, pies, genitales y ano. Predisponen al desarrollo de neoplasias malignas principalmente cutáneas y mucosas. También existen defectos numéricos y funcionales de las células dendríticas.

Presentan infecciones graves recurrentes desde la infancia debido a los bajos ac y neutrófilos. La mayoría son de origen bacteriano y se dirigen al tracto respiratorio, senos paranasales y oído.

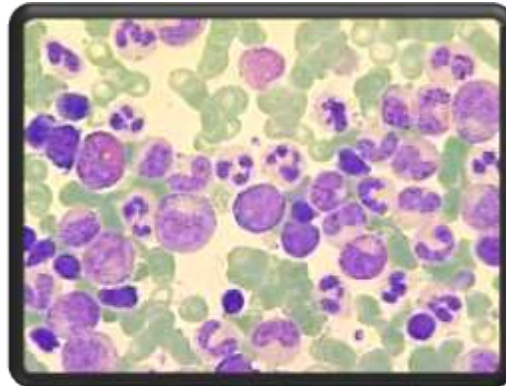


Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Neutropenia congénita acompañada de inmunodeficiencia combinada

Origen de la neutropenia se encuentra en la mielocatexis, debido a la incapacidad de la médula para liberar granulocitos neutrófilos maduros a la circulación, lo que lleva a la hiperplasia de la médula ósea. Los neutrófilos se localizan en órganos hematopoyéticos en lugar de en la sangre circulante.

Causado por mutaciones en el gen que codifica el receptor de quimiocinas CXCR4, conduce a una sensibilidad incrementada. Responsable de la localización de la médula ósea, tráfico de células progenitoras mieloides, movilización de linfocitos y liberación de neutrófilos de MO.



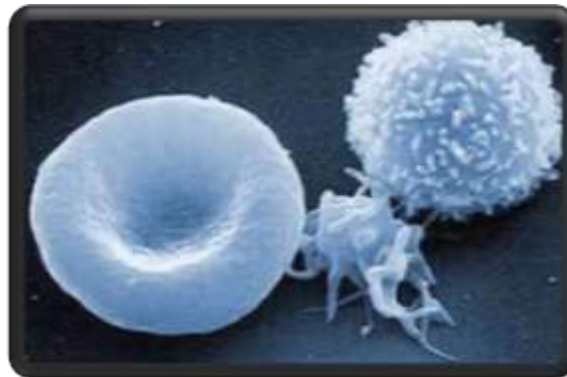
Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Neutropenia congénita acompañada de inmunodeficiencia combinada

Es la variante más grave de la inmunodeficiencia combinada grave (SCID).

En la **disgenesia reticular (DR)** no sólo se altera la maduración de los linfocitos T, los linfocitos B y las células NK, además el desarrollo de los granulocitos de los neutrófilos es defectuoso.

Los pacientes con DR desarrollan infecciones bacterianas potencialmente mortales durante los primeros días de vida debido a la ausencia de los neutrófilos. Se asocia con parto prematuro, hipoplasia de los órganos linfoides y una pérdida auditiva neurosensorial profunda.



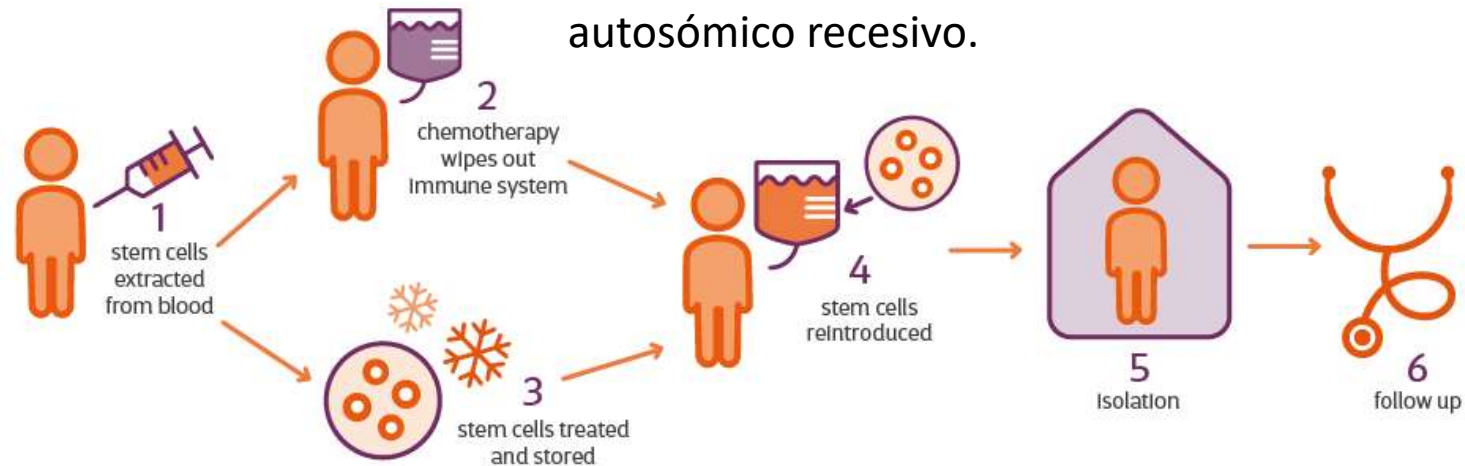
Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Neutropenia congénita acompañada de inmunodeficiencia combinada

Única opción terapéutica es el HSCT temprano

Eritropoyesis y trombopoyesis permanecen intactas, lo que sugiere defecto en las células progenitoras de los leucocitos mieloides y linfoides.

Causa se encuentra en metabolismo energético mitocondrial dañado, mutaciones en el gen AK2, autosómico recesivo.



Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Neutropenia congénita acompañada de enfermedad metabólica

Defectos del metabolismo de los aminoácidos: incremento en la acumulación de metabolitos de la enzima deficiente. Pueden causar acidemia e intoxicación

Trastornos del ácido orgánico se presentan después del nacimiento, crisis metabólica con bebé somnoliento e irritable debido a la cetosis y acidosis, no se alimenta y vomita, con rápido deterioro y muerte.

Acidemia isovalórica

- Deficiencia de la enzima isovalril-CoA deshidrogenasa, importante en el metabolismo de la leucina
- Olor característico a calcetines sucios, hallazgos neurológicos, anomalías hematológicas graves

Aciduria metilmalónica (MMA)

- Mutaciones en el gen MUT, codifica metilmalonil CoA

Aciduria propiónica (PA)

- Mutación de genes que codifican propionil CoA carboxilasa

Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Neutropenia congénita acompañada de enfermedad metabólica

Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo Ib GSD-Ib
Síndrome AR con defecto en el gen **SLC37A4** codifica el transportador de fosfato de glucosa 6 G6PT, manteniendo la homeostasis de glucosa interprandial, causando apoptosis de los neutrófilos
Pueden presentar varias características sindrómicas



Desarrollan hipoglucemia después de periodos cortos de ayuno, con hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, acidosis láctica, hepatomegalia, nefromegalia y retraso del crecimiento

Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.



Neutropenia congénita acompañada de falla medular

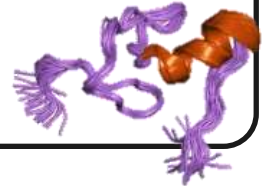
Disqueratosis congénita

- Síndrome de insuficiencia ósea hereditaria caracterizada por: pigmentación reticular de la piel, displasia de las uñas y leucoplasia oral, puede haber insuficiencia de médula ósea
- Se presenta alrededor de 10-15 años



Deficiencia de GATA 2

- Enfermedad caracterizada por monocitopenia e infecciones mucobacterianas
- Deficiencia linfoide de células dendríticas, monocitos, linfocitos B y NK
- Síndrome de Emberger y Síndrome mielodisplásico familiar



Anemia de Fanconi

- Múltiples mutaciones de genes que participan en la división y reparación celular
- AR, caracterizado por desarrollo temprano de insuficiencia de médula ósea que conduce a la pancitopenia, además desarrollan disfunción endócrina, osteoporosis y sarcopenia a edad temprana, así como síndromes mielodisplásicos

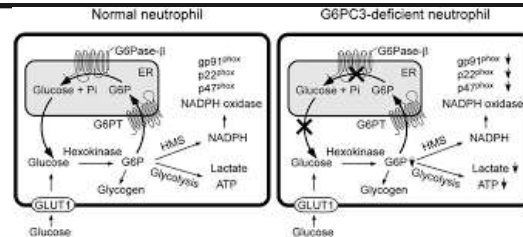


Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Otros síndromes acompañados de neutropenia congénita

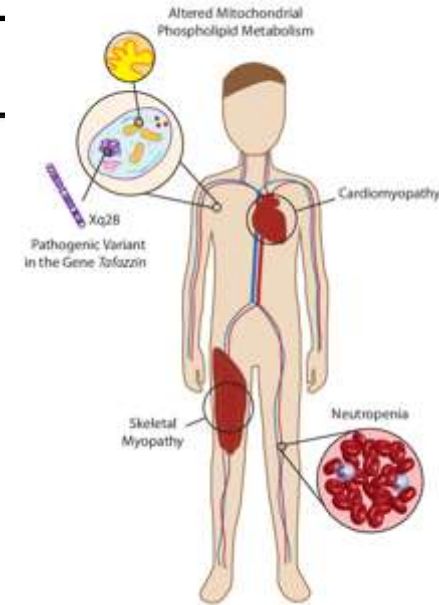
Deficiencia de G6PC3

- Asociada con versión AR de NCG
- Indispensable para la supervivencia y función de los neutrófilos y macrófagos, altera el estallido respiratorio e induce la apoptosis
- Síntomas de neutropenia grave, trombocitopenia intermitente, linfopenia e hipoplasia del timo
- Pueden presentar malformaciones congénitas cardiacas, patrón venoso superficial prominente y anomalías urogenitales y dismorfias faciales



Síndrome de Barth

- Recesiva ligada a X consiste en cardiomiopatía dilatada, miopatía esquelética y neutropenia
- Mutación en TAZ, gen que codifica la proteína fosfolípido aciltransferasa que actúa en la remodelación de la cardiolipina
- Los pacientes no tratados mueren pronto por septicemia o descompensación cardiaca
- Retraso psicomotor, debilidad muscular proximal



Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Otros síndromes acompañados de neutropenia congénita

Síndrome de Cohen

- AR, se caracteriza por retraso mental
- Trastorno espectro autista, microcefalia, facies típica retinopatía pigmentaria y neutropenia.
- Mutación del gen COH1 y VPS13B, participan en el transporte de las vacuolas al aparato de Golgi



Poiquilodermia tipo Clericuzio con síndrome de neutropenia

- Trastorno dermatológico e inmunológico
- Desarrollan en el primer año de vida una erupción papuloeritematosa en extremidades tronco y cara, después aparece la hipo-hiperpigmentación, telangiectasias y atrofia, hiperqueratosis de palmas y plantas



Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

TABLE 35.3 Differential diagnosis of congenital neutropenia.

Acquired conditions

Autoimmune neutropenia

Alloimmune neutropenia

Nutritional defects (copper-deficiency, zinc intoxication)

Drug induced neutropenia (metamizol, chloramphenicol, benzenes etc)

Myelodysplastic syndromes

Primary genetic defects of neutrophil granulocytes associated with neutropenia

ELANE

HAX1

G6PC3

CSF3R

GF11

WAS

P14/LAMTOR2

VPS45

HPS2

Genetically undefined (severe) congenital neutropenia

Monogenetic conditions affecting primarily other cells than neutrophil granulocytes with associated neutropenia

Metabolic diseases of amino acids (methylmalonic acidemia), 3-Methylglutaconic aciduria

CLPB-deficiency

Nephropathy (Finnish type) (nephrin deficiency, *NPHS1*)

Bone marrow failure syndromes (SBDS-like disorders, telomere deficiencies)

MonoMAC syndrome (*GATA2*)

Primary immunodeficiencies (SCID, BTK, CD40L, STK4, CHS, GS)

Cartilage-hair-hypoplasia (RMRP)

Charcot-Marie Tooth disease (DNM2)

Barth syndrom (TAZ)

Cohen disease (COH)

Ethnic neutropenia (DARC)

Diagnóstico diferencial

Sullivan, K. & Stiehm, R. Immune Deficiencies Stiehm's, Inborn Errors of Immunity , 2020 2ª Edición, Elsevier



Tratamiento

NCG es una inmunodeficiencia primaria que existe como una enfermedad aislada o como parte de un complejo sindrómico.



El pilar del tratamiento son:

- Medidas preventivas generales
- Tratamiento con antibióticos
- Atención en caso de infección



Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Tratamiento



Prevención de complicaciones infecciosas
Cobertura específica antibiótica, en función del lugar y la gravedad, y de los perfiles de sensibilidad y resistencia

Tratamiento empírico en pacientes críticos: penicilinas o cefalosporinas resistentes a las betalactamasas de amplio espectro



Sullivan, K. & Stiehm, R. Immune Deficiencies Stiehm's, Inborn Errors of Immunity, 2020 2ª Edición, Elsevier



Tratamiento

El **factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)** es una parte integral del tratamiento
Potente promotor del desarrollo y de la función de los neutrófilos

Reduce la frecuencia y la gravedad de las infecciones, el uso de antibióticos, riesgo de sepsis y la hospitalización. Además, mejora la calidad de vida y aumenta las posibilidades de supervivencia

Efectos Adversos: esplenomegalia, trombocitopenia, osteopenia, osteoporosis, **dolor óseo**, vasculitis, erupciones cutáneas y en 25% desarrollo de leucemia mieloide o síndrome mielodisplásico.



Respuesta 90%

Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Tratamiento



CHO células de ovario de hámster chino



Escherichia coli

3-5 mg/kg de peso corporal/día/subcutánea.

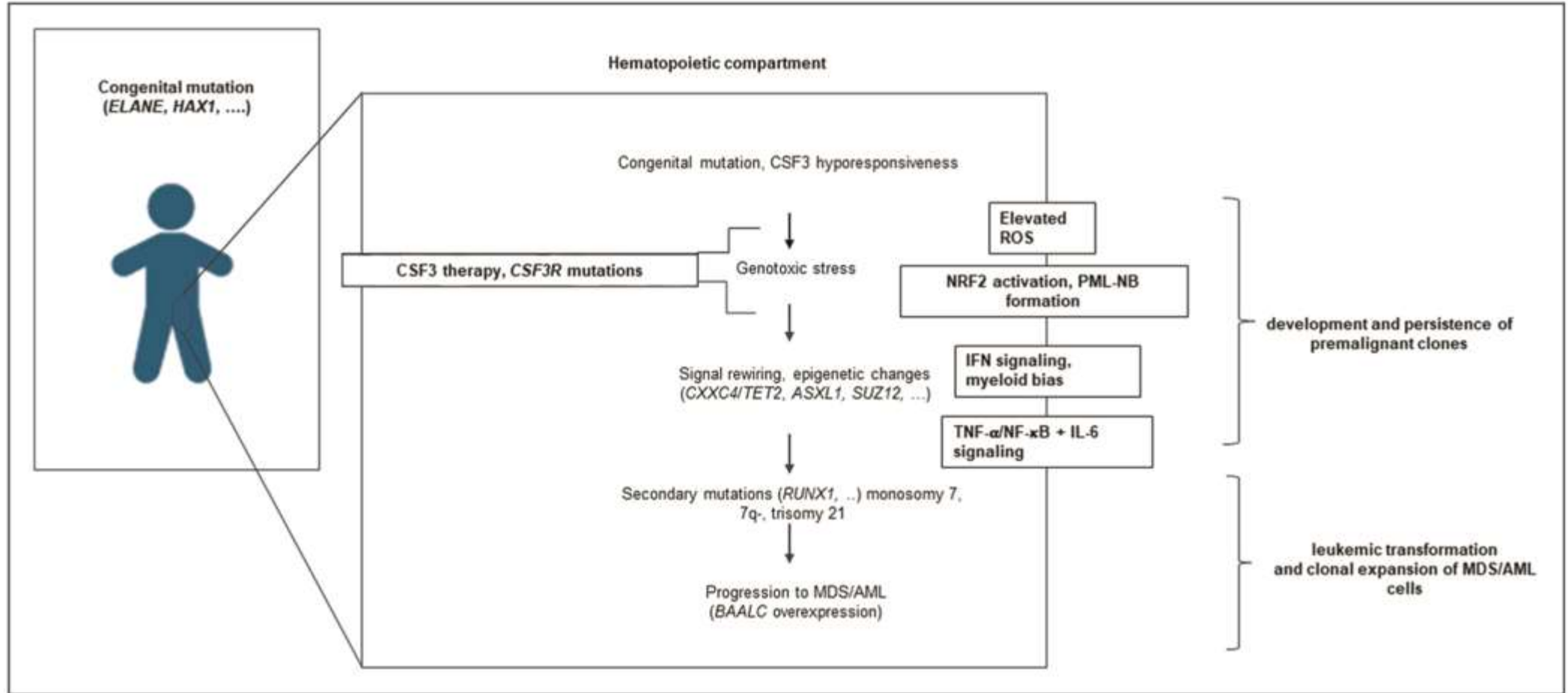
>50 mg/kg no respondedores

Reducción del riesgo de muerte por sepsis de 50% durante el primer año de vida

Incidencia acumulada de 8% a los 10 años de tratamiento

Sullivan, K. & Stiehm, R. Immune Deficiencias Stiehm's, Inborn Errors of Immunity, 2020 2ª Edición, Elsevier

Complicación



Touw IP. Congenital neutropenia: disease models guiding new treatment strategies. *Curr Opin Hematol.* 2022 Jan 1;29(1):27-33.

Respuesta al tratamiento

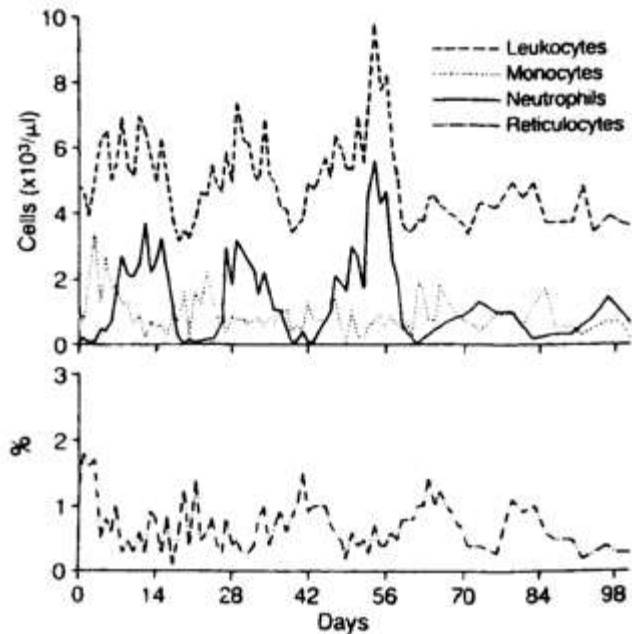


Figure 1. Typical cycle for neutrophils, monocytes, leukocytes, and reticulocytes in a patient with cyclic neutropenia. (Reprinted with permission.²)

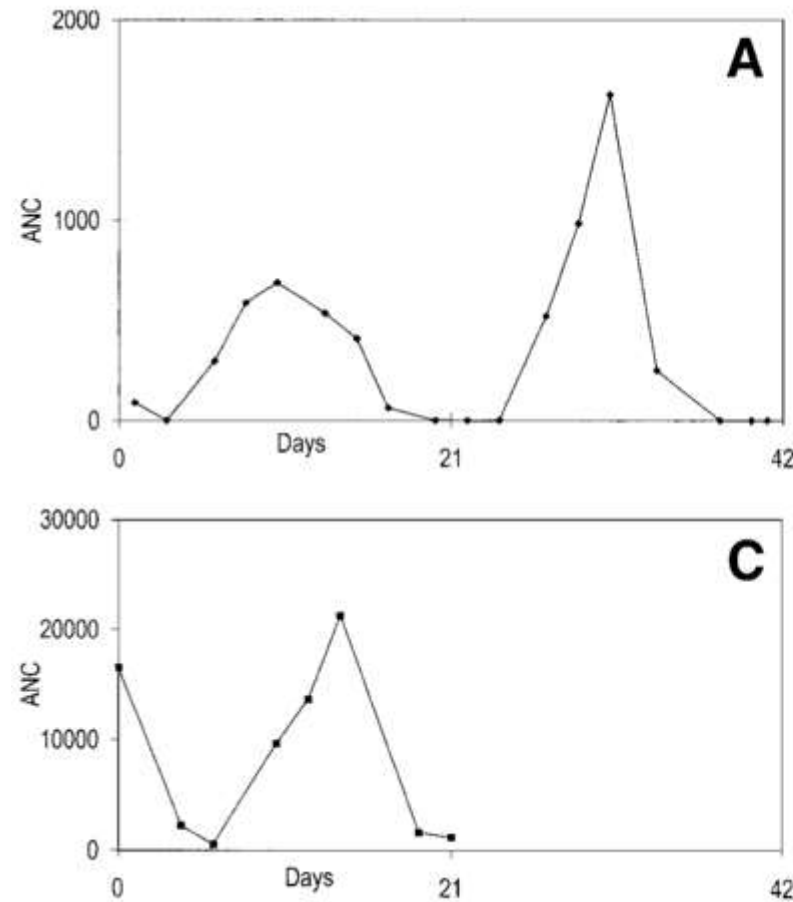


Figure 4. (A) Serial blood neutrophil counts (ANC) for a patient with cyclic neutropenia before G-CSF treatment. Serial counts for the same patient on daily G-CSF treatment during (B) year 1 and (C) year 14. The counts illustrate that cycling continues with a shorter duration of neutropenia and a shorter cycle length, ie, 14 v 21 days, with G-CSF therapy.

Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. Semin Hematol. 2002 Apr;39(2):89-94.

Tratamiento

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es para algunos la única opción terapéutica.
Único que logra una curación genuina.

Indicaciones absolutas: falta de respuesta a G-CSF o el desarrollo de LMA o SMD. Hacer selección cuidadosa, debido al mal pronóstico de estos pacientes.



Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162.

Tratamiento

Supervivencia

Supervivencia combinada general y libre de eventos sin transformación maligna es excelente en 89% y 75%, de manera respectiva

Fuente

Células coincidente con HLA y HLA de MO
HSC de sangre periférica movilizada
Células del cordón



Futuro

Se necesitan más estudios para definir factores de riesgo, estratificación racional de las opciones terapéuticas y determinar el valor potencial de las nuevas estrategias terapéuticas.

Sullivan, K. & Stiehm, R. Immune Deficiencias Stiehm's, Inborn Errors of Immunity, 2020 2ª Edición, Elsevier

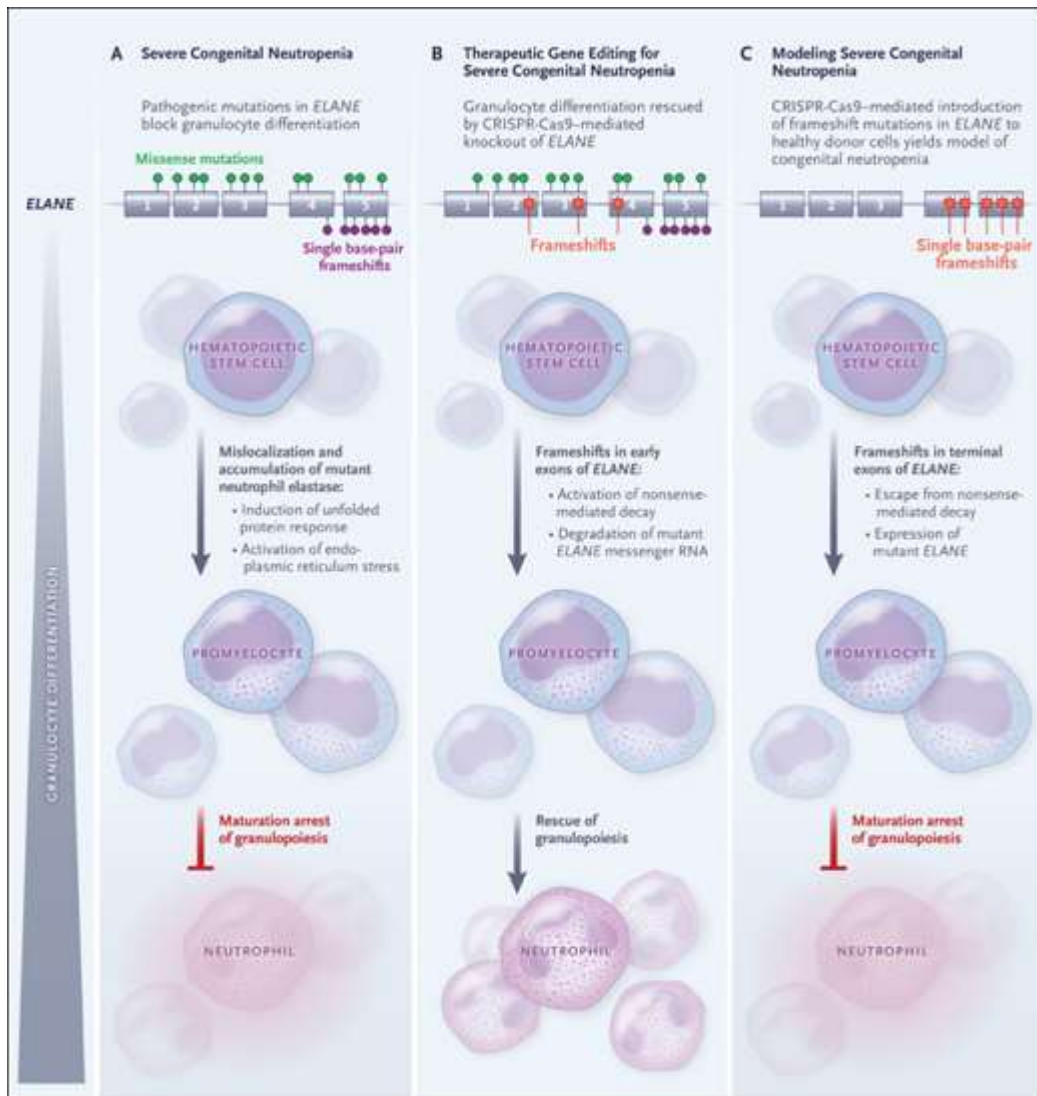
Tratamiento

Se están desarrollando alternativas al tratamiento con G-CSF y HSCT.

Proyecto que intenta promover la supervivencia de los neutrófilos mediante la administración de inhibidores de la elastasa de neutrófilos.

Terapia génica

Esperanza de lo que podría estar disponible para los pacientes en las próximas décadas.



Skokowa J. Circumventing Mutation to Nix Neutropenia. N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1956-1958.

Conclusiones

Existe una gran diversidad de factores genéticos y vías funcionales que controlan la diferenciación, mantenimiento y descomposición de los neutrófilos.

Un creciente conocimiento no sólo es relevante para el diagnóstico individualizado y asesoramiento terapéutico para los pacientes y sus familias, sino también para la comunidad científica en general.

El descubrimiento de nuevas vías que controlan la vida y la muerte de los neutrófilos puede abrir nuevos horizontes para el desarrollo de nuevas terapias.



WAO

WORLD AEROSOL ORGANIZATION

A World Federation of Allergy, Asthma
& Clinical Immunology Societies

Center *of*
Excellence



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN