



NEUTROPENIA EN PEDIATRÍA

DRA. MAEETH SCARPATI OCHOA

RESIDENTE 1ER AÑO - USS

13 - MARZO - 2025

INTRODUCCIÓN

- Los neutrófilos, se producen diariamente.
- Vida útil promedio es de 7 a 10 días.
- Sólo entre el 2 y el 5% entran en la circulación, mientras que el resto permanece en el depósito de almacenamiento de la médula ósea o residentes en tejidos..
- Desempeñan un papel importante en la inflamación aguda y la defensa del huésped contra patógenos microbianos.
- La neutropenia es un hallazgo de laboratorio frecuente en niños.
- Sus causas afecciones benignas, trastornos autoinmunes, infecciones y neoplasias malignas.

DEFINICIÓN

- **NEUTROPENIA:** Disminución del número absoluto de neutrófilos circulantes en sangre.
- **Clasifica:**
 - **Número de Neutrófilos:** Leve, Moderada y severa.
 - **Duración:** Aguda y crónica

Numero de Neutrófilos

1. Leve: RAN entre 1 000 y 1 500/ μ l.

2. Moderada: RAN 500 y 1 000/ μ l.

3. Grave: RAN inferior a 500/ μ l.

DURACIÓN DE LA NEUTROPENIA

AGUDA O TRANSITORIA:
<3 Meses

CRÓNICA: >3 Meses, esta
puede ser persistente o
cíclica.

ETIOLOGÍA

Localización :

- Central: Médula ósea
- Periférica: Destrucción

Aparición:

- Congénita
- Adquirida

ETIOLOGÍA

Neutropenia central (defecto medular)	Neutropenia periférica (destrucción periférica)
Congénitas	Infecciosas
<ul style="list-style-type: none">- Síndrome de Kostmann- Neutropenia cíclica- Disgenesia reticular- Síndrome de hipoplasia cartilago-pelo- Neutropenia asociada a otras alteraciones de la inmunidad: agammaglobulinemia ligada a X, síndrome hiper-IgM, etc.- Síndrome de Shwachmann-Diamond, síndrome de Chédiak-Higashi- Neutropenia asociada a enfermedades metabólicas: glucogénesis tipo 1b, acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica- Mielocatexis- Insuficiencia medular: aplasia medular (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita), infiltración medular (osteoporosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick)	<ul style="list-style-type: none">- Infección viral: VIH, VEB, hepatitis A y B, VRS, Influenza, sarampión, rubeola- Infección bacteriana: tifoidea, paratifoidea, brucella, tuberculosis

GENES

Tabla 5. Genes conocidos asociados con síndromes de neutropenia congénita.

Gene	Herencia/Ubicación	Síndromes
<i>ELANE</i> [53, 1999 .54]	Dominante/19q13.3	Neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica
<i>CSF3R</i> [55]	Dominante/1p35-p34.3	Mutación de la línea germinal de CSF3R Neutropenia congénita grave
<i>ERA</i> [56]	Ligado al cromosoma X/Xp11.4-p11.21	Neutropenia crónica
<i>CXCR2</i> [57]	Recesivo/2q35	Síndrome de Shwachman-Diamond
<i>SBDS</i> [58]	Recesivo/7q11.22	Síndrome EFL1
<i>Inglés como lengua extranjera (EFL1)</i> [59]	Recesivo/15q25.2	Síndrome GATA2
<i>GATA2</i> [60]	Dominante/3q21.3	Neutropenia congénita grave
<i>G6PC3</i> [61]	Recesivo/17q21	Almacenamiento de glucógeno tipo Ib
<i>SLC37A4</i> [62]	Recesivo/11q23.3	

ETIOLOGÍA

Adquiridas

- Déficits nutricionales: malnutrición, déficit de cobre, déficit de vitamina B12, déficit de ácido fólico, nutrición parenteral
- Aplasia medular: idiopática o secundaria a fármacos, irradiación, infecciones, reacciones inmunológicas
- Infiltración medular (neoplásica): primaria (leucemia) o secundaria

Por fármacos

De origen inmunológico

- Neutropenia autoinmune/
neutropenia crónica benigna
- Neutropenia neonatal aloinmune
o isoimmune

Hiperesplenismo/secuestro
reticuloendotelial

FÁRMACOS

Tabla 4. Medicamentos asociados con neutropenia idiosincrásica inducida por fármacos (adaptado de las referencias).⁴⁵–⁴⁸]).

Medicamentos	
Amoxicilina	Metronidazol
Bencilpenicilina	Noramidopirina
Carbamazepina	Piperacilina/tazobactam
Carbimazol	Quetiapina
Cefepima	Salazopirina
Cefotaxima	Sulfametoxazol/trimetoprima
Ceftriaxona	Sulfasalazina
Ciprofloxacino	Tacrolimús
Clindamicina	Teicoplanina
Clozapina	Tiamazol
Cotrimoxazol	Ticlopidina
Ibuprofeno	Tobramicina
Levetiracetam	Torseמידa
Linezolid	Valganciclovir
Meropenem	vancomicina
Metamizol (dipirona)	Venlafaxina

CAUSAS

Tabla 3. Causas de neutropenia según la edad de aparición (adaptado de Ref.4]).

neonato	Bebé/Niño	Adulto
Infección Hipertensión materna Anticuerpos maternos Trastornos de neutropenia constitucional	Infección Neutropenia autoinmune Neoplasias que reemplazan la médula ósea Reacciones idiosincrásicas a medicamentos	Reacciones idiosincrásicas a medicamentos Infecciones Neoplasias que reemplazan la médula ósea Quimioterapias
<i>Neutropenia cíclica</i> <i>Síndrome de Kostmann</i> <i>Chmisíndrome de Diac-Higashi</i>	Trastornos vasculares del colágeno Trastornos de inmunodeficiencia Terapias mieloablativas Trastornos de neutropenia constitucional anemia megaloblástica deficiencia de cobre	Trastornos vasculares del colágeno Trastornos de inmunodeficiencia

NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE

1. Neutropenia congénita grave/síndrome de kostmann:

- Mutaciones en la elastasa-2 de los neutrófilos (ELA-2)

Patrones de herencia: AD, AR y ligada al cromosoma X.

Ausencia del factor de crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF): Detención de la maduración en la etapa promielocítica/mielocítica.

- Causa rara de neutropenia, presentación 1-2 pacientes por cada 1 000 000 nacidos vivos

Tratamiento: Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)

NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE

Síndrome de Shwachman-Diamond



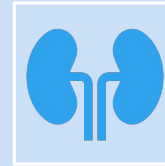
- Mutación autosómica recesiva.



- Causado por mutaciones en el gen SBDS, localizado cromosoma 7.



- Presenta una disminución de la producción y diferenciación de los granulocitos.



- Asociado a displasia metafisaria y deficiencia del páncreas exocrino.

NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE

Neutropenia cíclica:

- Intervalos regulares cada 21 días (rango: 12-31 días).

- La neutropenia tiene una duración de 3-5 días.

-Las Infecciones mortales son poco frecuentes

- La fiebre recurrente y las infecciones orofaríngeas, cutáneas son comunes.

- Pacientes evaluados tienen ELA-2 mutaciones genéticas. .

- La mayoría de los pacientes responden al G-CSF y no existe un mayor riesgo de neoplasia hematológica.

NEUTROPENIA AGUDA TRANSITORIA

Infección viral (varicela, VEB, sarampión, CMV, hepatitis, VIH):



La infección viral puede suprimir la granulopoyesis de la médula ósea, directamente o mediante un proceso inmunitario.



El grado de neutropenia es muy variable, desde leve hasta grave.



La neutropenia asociada al VIH puede ser particularmente sintomática y estar asociada a aspergilosis y piomiositis.



Neutropenia grave e infección, el tratamiento puede incluir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

NEUTROPENIA AGUDA TRANSITORIA

Neutropenia inducida por fármacos (no inmunitaria):

Los linajes celulares con alta renovación celular, como los precursores de granulocitos, pueden verse afectados de forma significativa y suprimirse directamente.

los medicamentos son responsables de aproximadamente el 70 % de todos los casos de neutropenia.

Tasas de mortalidad 12 %-25 %.

Implicado fármacos como las fenotiazinas, los antitiroideos y el cloranfenicol.

La neutropenia puede mejorar espontáneamente al suspender el fármaco.

NEUTROPENIA AGUDA TRANSITORIA

Quimioterapia:

Debido a la toxicidad directa de los precursores de neutrófilos en la médula ósea.

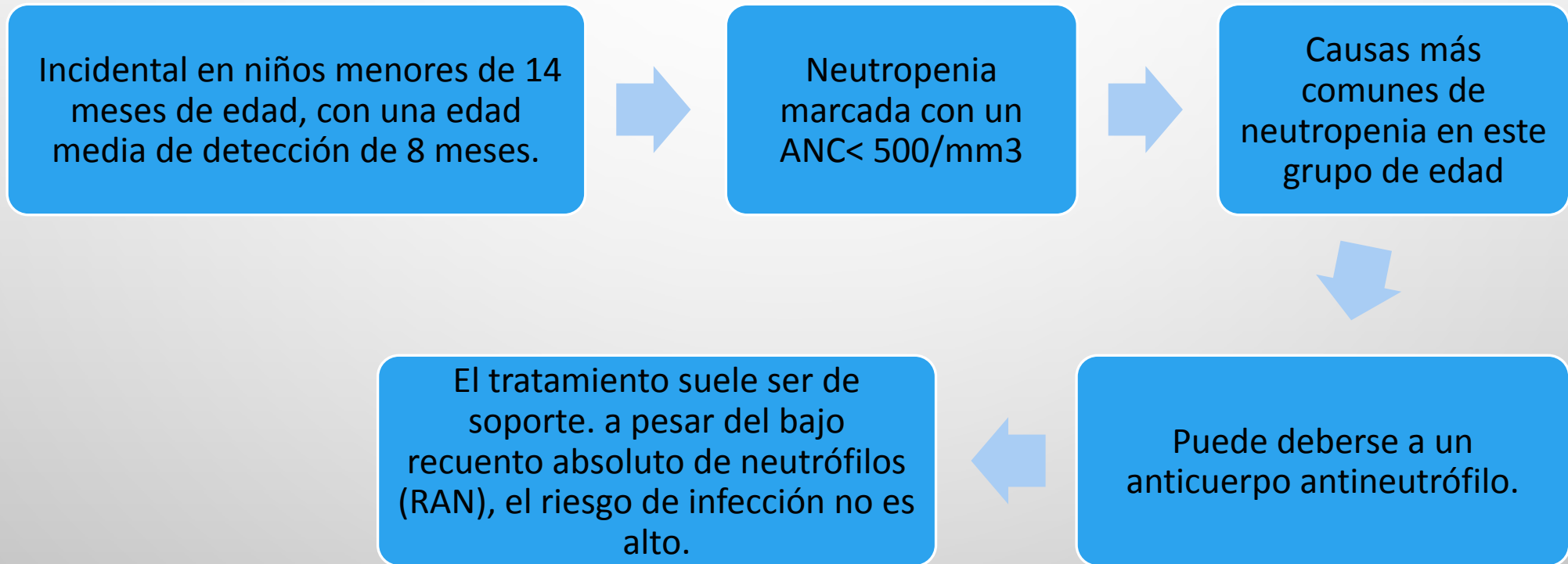
La gravedad de la neutropenia depende de la intensidad y la pauta del tratamiento.

En pacientes con baja reserva medular, existe un alto riesgo de infección.

La neutropenia es inusualmente prolongada o grave, puede estar indicada una biopsia de médula ósea.

NEUTROPENIA CON RESERVA ÓSEA NORMAL

Neutropenia crónica benigna de la infancia y la niñez



NEUTROPENIA CON RESERVA ÓSEA NORMAL

Neutropenia familiar benigna o étnica:

Grupos étnicos específicos, como la población negra estadounidense y sudafricana, yemení, beduinos negros y judíos falasha, donde se hereda de forma anómala.

Desconoce la causa de la neutropenia.

Detecta incidentalmente y no aumenta el riesgo de infección.

Diagnóstico se realiza tras descartar causas clínicamente significativas de neutropenia en individuos de los grupos afectados.

No se indica tratamiento.

NEUTROPENIA CON RESERVA ÓSEA NORMAL

Neutropenia autoinmune:



Desarrolla espontáneamente, aunque también se asocia con púrpura trombocitopénica inmunitaria, anemia hemolítica inmunitaria, lupus eritematoso sistémico.



Destrucción mediada por anticuerpos, aunque también puede producirse secuestro esplénico.



La biopsia de médula ósea revela un aumento de la celularidad de la médula ósea con detención tardía de la maduración.



La terapia se basa en la identificación y el tratamiento del trastorno autoinmunitario primario.

NEUTROPENIA CON RESERVA ÓSEA NORMAL

Neutropenia aloinmune:

La aloinmunización materna es una posible causa de neutropenia en recién nacidos.

Los anticuerpos específicos de neutrófilos HNA-1a/1b/2a se identifican en el 50% de los casos. incluyen HNA-1c, HNA-3a y HNA-4a.

Grado de neutropenia suele ser de moderado a grave.

Resuelve espontáneamente a los 2-3 meses de edad.

Mayor riesgo de infección en los lactantes afectados, que se manifiesta como infección cutánea.

NEUTROPENIA CON RESERVA ÓSEA NORMAL

- **NEUTROPENIA INDUCIDA POR FÁRMACOS (MEDIADA POR ANTICUERPOS):**
 - Poco frecuente, con una frecuencia estimada de 3,4
 - Pacientes suelen presentar fiebre, dolor de garganta, sepsis, estomatitis y neumonía.
 - Tasa de mortalidad es relativamente alta.
 - La biopsia de médula ósea puede mostrar una detención tardía de la maduración de los granulocitos.
 - El tratamiento consiste en suspender el fármaco causante.

DIAGNÓSTICO

- Clínica:
 - Grado de neutropenia
 - Duración
 - Enfermedades de base
 - Infecciones bacterianas

DIAGNÓSTICO

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

EXAMEN

Analítica sanguínea:

la realización del hemograma y la revisión manual de la fórmula leucocitaria por el hematólogo son fundamentales para el diagnóstico de neutropenia. Se debe repetir el hemograma pasados 3 meses desde su hallazgo inicial para ver si esta persiste (neutropenia crónica) o no (neutropenia transitoria)

TABLA V. HISTORIA CLÍNICA (ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA) QUE SE DEBE REALIZAR ANTE UN PACIENTE PEDIÁTRICO CON NEUTROPENIA.

Anamnesis	Exploración física
Origen	Valoración ponderoestatural
Antecedentes familiares: consanguineidad, muertes prematuras, neutropenia, etc.	Fenotipo y malformaciones
Infecciones previas o intercurrentes: frecuencia, gravedad y localización	Lesiones a nivel cutáneo: verrugas, etc.
Ingesta de fármacos	Hipotonía
Hábitos nutricionales	
Presencia de aftas orales cíclicas	

MANEJO

- Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF): neutropenia crónica y grave, iniciar dosis bajas, 3 mcg/kg/día, aumentar de forma progresiva si se requiere .
 - Objetivo es mantener neutrófilos $1 \times 10^3/\text{mcl}$ para disminuir el riesgo de infecciones.
- **Antibiótico profiláctico: No hay necesidad de antibióticos en pacientes con neutropenia afebril.**

BIBLIOGRAFÍA

- DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA NEUTROPENIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DR. THOMAS D. COATES. UpToDate. REVISIÓN DE LITERATURA ACTUALIZADA HASTA: FEBRERO DE 2025.
- FRATER, J. L. (2020). HOW I INVESTIGATE NEUTROPENIA. *INTERNATIONAL JOURNAL OF LABORATORY HEMATOLOGY*, 42, 121-132.
- KATSARAS, G., KOUTSI, S., PSAROULAKI, E., GOUNI, D., & TSITSANI, P. (2024). NEUTROPENIA IN CHILDHOOD—A NARRATIVE REVIEW AND PRACTICAL DIAGNOSTIC APPROACH. *HEMATOLOGY REPORTS*, 16(2), 375-389.