



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Evolución y factores pronósticos en pacientes pediátricos con neutropenia autoinmune. Experiencia de dos años de consulta.

Máster Condicionantes Genéticos, Nutricionales y
Ambientales del Crecimiento y Desarrollo

AUTORA: Miriam Desvaux García

Curso 2021-2022

Tutoras:

Dra. Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate. DNI 71636620S

Dra. M^a Pilar Samper Villagrasa. DNI 17851169H

Servicio de Pediatría. Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital
Universitario Infantil Miguel Servet. Zaragoza

TITULO: Evolución y factores pronósticos en pacientes pediátricos con neutropenia autoinmune. Experiencia de dos años de consulta.

RESUMEN: La neutropenia autoinmune (NAI) de la infancia es una patología en la que anticuerpos del paciente reconocen a los antígenos de membrana de neutrófilo. En la mayoría de los casos tiene un curso benigno, especialmente en pacientes menores de tres años. Para su diagnóstico, se utiliza la prueba de detección de anticuerpos antineutrófilo. En el estudio, se describe una muestra de 150 pacientes, 46 con diagnóstico de NAI. Se comparó ambos grupos obteniendo diferencias en que el grupo con NAI consulta en un mayor número de ocasiones por episodios febriles en el Servicio de Urgencias ($p=0,014$) pero no presentan mayor número de ingresos ($p=0,053$). Posteriormente, se realizó una encuesta a los padres de los pacientes. Un 25% pensaban que su hijo tiene mayor predisposición a padecer infecciones, lo que demuestra la importancia de la educación de la enfermedad. Se llevó a cabo un estudio de supervivencia en los pacientes con NAI obteniendo menor mediana de curación los pacientes con diagnóstico a la edad menor de 3 años ($=0,006$).

La NAI en pacientes menores de 3 años es una enfermedad benigna con resolución espontánea, sin predisposición a desarrollar infecciones graves. En pacientes mayores de 3 años tiene mayor duración y un recuento de neutrófilos bajo más mantenido a lo largo del tiempo.

PALABRAS CLAVE: neutropenia autoinmune, neutrófilos, anticuerpos antineutrófilo, leucocitos, supervivencia

TITLE: Evolution and prognosis factors in primary autoimmune neutropenia of infancy. Experience of a specialised clinic for two years.

ABSTRACT: Autoimmune neutropenia of infancy is a disease in which antibodies recognize membrane antigens of neutrophils. In most cases show a benign course, especially in children under three years. For its diagnosis, we use a test which detects antineutrophil antibodies in the blood of patients. We identified 150 patients with neutropenia, 46 of them with autoimmune neutropenia. We compared both groups

and we found that patients with autoimmune neutropenia go to Emergency Services due to fever more times ($p=0,014$) but they haven't more numbers of hospitalization ($p=0,053$). After that, we perform a questionnaire for parents. A 25% of them think that their children are at increased risk of serious infections, so it is very important to explain the benign course of the disease. We perform a survival study in patients with autoimmune neutropenia. Median value for months of disease in patients under three years was minor than rest of patients ($p=0,006$).

Autoimmune neutropenia has a benign course without risk to developing complications. It has a spontaneous resolution, especially in patients under three years old. However, in patients older than three years has more time of duration and more persistent of low absolute neutrophil count.

KEYWORDS: autoimmune neutropenia, neutrophils, antineutrophil antibodies, leucocytes, survival

ABREVIATURAS:

CEICA: Comité de Ética de Investigación de Aragón

CMV: citomegalovirus

D – GIFT: test directo de inmunofluorescencia de granulocitos

DE: desviación estándar

G – CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

GAT: aglutinación de granulocitos

GIFT: test de inmunofluorescencia de granulocitos

HLA: antígeno leucocitario humano

HNA: antígenos de neutrófilo humano

I – GIFT: test indirecto de inmunofluorescencia de granulocitos

IC: intervalo de confianza

IDCS: inmunodeficiencia combinada severa

LES: lupus eritematoso sistémico

NAI: neutropenia autoinmune

NP no AI: neutropenia no autoinmune

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

SCNIR: Registro Internacional de Neutropenia Grave

VRS: virus respiratorio sincitial

INDICE

1. Introducción	3
1.1 Definición y epidemiología	3
1.2 Etiología y clasificación de neutropenia	4
1.2.1 Etiología de las neutropenias congénitas	4
1.2.2 Etiología de las neutropenias adquiridas	6
1.3 Neutropenia autoinmune	9
1.3.1 Definición y epidemiología	9
1.3.2 Fisiopatología	9
1.3.3 Clínica	10
1.3.4 Diagnóstico	11
1.3.5 Evolución	13
1.3.6 Tratamiento	14
2. Justificación	16
3. Objetivos	17
3.1 Objetivo general	17
3.2 Objetivos específicos	17
4. Material y métodos	18
4.1 Tipo de estudio y muestra	18
4.2 Variables del estudio	20
4.3 Análisis estadístico	22
5. Resultados	23
5.1 Características de la muestra	23
5.1.1 Características descriptivas del grupo de pacientes con neutropenia no autoinmune	23
5.1.2 Características descriptivas del grupo de pacientes con neutropenia autoinmune	25
5.2 Análisis estadístico	30
5.3 Análisis de detección de anticuerpos antineutrófilo	32
5.4 Estudio de curación	33
5.5 Cuestionario de calidad de vida	39

6. Discusión	41
7. Limitaciones	48
8. Perspectivas de futuro	50
9. Conclusiones	51
10. Agradecimientos	52
11. Bibliografía	53
12. Anexos	57
12.1 Anexo I. Dictamen favorable del CEIC Aragón	57
12.2 Anexo II. Solicitud de acceso a historias y documentación clínica del Hospital Universitario Miguel Servet con fines de investigación	58
12.3 Anexo III. Cuestionario de evaluación de calidad de vida en pacientes con neutropenia autoinmune	59

1. INTRODUCCION

1.1. DEFINICION Y EPIDEMIOLOGIA

La neutropenia se define como recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo. Los límites de normalidad para el recuento de neutrófilos son variables según la edad. En pacientes entre 2 semanas y un año de edad el límite bajo se encuentra en $1 \times 10^9/l$ o $1000/\mu l$, mientras que en pacientes por encima del año de vida, en $1,5 \times 10^9/l$ o $1.500/\mu l$ ⁽¹⁻⁴⁾. Así, por encima de año de edad, un recuento de neutrófilos de $1,5 \times 10^9/l$ o $1.500 - 1.000/\mu l$ indica neutropenia leve, moderada cuando el RAN se encuentra entre 1 y $0,5 \times 10^9/l$ o de 1000 a $500/\mu l$ y grave cuando el recuento es menor de $0,5 \times 10^9/l$ o $500/\mu l$ ⁽²⁾.

Esta definición de neutropenia puede aplicarse a todas las edades y grupos étnicos, salvo recién nacidos y ciertas poblaciones. Los recién nacidos hasta las dos semanas de vida presentan gran variabilidad en el RAN. Esta variabilidad se encuentra relacionada con el sexo, presentando las niñas mayor RAN que los niños, edad gestacional, tipo de parto y posible retraso del crecimiento intrauterino ^(3, 4).

Existen también ciertas poblaciones como afroamericanos, judíos yemenitas, etíopes y grupos árabes que presentan recuentos de neutrófilos más bajos ^(3 - 7). En el caso de etnia afroamericana, se ha estudiado que los habitantes con recuentos por debajo de $2 \times 10^9/l$ tienen una reserva de polimorfonucleares comprometida en la médula ósea pero los aspirados de médula ósea son normales y la liberación de progenitores aumenta. Este grupo de pacientes no son propensos a padecer infecciones. Este tipo de neutropenia se conoce con el nombre de neutropenia étnica benigna y se encuentra relacionada con el gen del receptor de quimiocinas atípico tipo 1 (ACKR1) ^(5, 6).

1.2 ETIOLOGIA Y CLASIFICACIÓN DE LA NEUTROPENIA

Según su mecanismo de producción, podemos clasificar la neutropenia en los siguientes tipos ^(4, 7, 9):

1. Disminución en la producción de los neutrófilos.
2. Incapacidad de transferencia de neutrófilos de médula ósea a sangre periférica.
3. Aumento del secuestro de los neutrófilos.
4. Aumento de destrucción de neutrófilos.

Existen otras formas de clasificar la neutropenia. Por ejemplo, se puede distinguir entre neutropenia transitoria y neutropenia crónica, definiéndose como neutropenia transitoria aquella con una duración menor de 3 meses ⁽¹⁰⁾. En esta revisión, se clasifica a las neutropenias en congénitas y adquiridas.

1.2.1 ETIOLOGIA DE LAS NEUTROPENIAS CONGENITAS

Dentro de las neutropenias congénitas, podemos distinguir tres grupos. Estos grupos los forman las neutropenias asociadas a enfermedades metabólicas, asociadas a otras inmunodeficiencias y las no asociadas a otras alteraciones ⁽⁴⁾ (Tabla 1).

Neutropenia congénita	
No asociada a otras alteraciones	Síndrome de Kostmann o neutropenia congénita grave
	Neutropenia cíclica
	Síndrome WHIM
Asociada a enfermedades metabólicas	Síndrome de Shwachman-Diamond-Oski
	Glucogenosis Ib
	Acidemias orgánicas
	Síndrome de Barth
	Síndrome de Pearson
Asociadas a inmunodeficiencia	Agammaglobulinemia ligada a X o autosómica recesiva
	Inmunodeficiencia variable común
	Inmunodeficiencia combinada grave
	Disgenesia reticular
	Hipoplasia cartílago-pelo
	Disqueratosis congénita
	Déficit de IgA
	Síndrome linfoproliferativo autoinmune
	Síndrome hiper IgM
	Síndromes de albinismo-neutropenia: Síndrome de Chediak-Higashi de Griscelli

Tabla 1. Tipos de neutropenia congénita ⁽⁴⁾.

Dentro de las neutropenias no asociadas a otras alteraciones se encuentra la neutropenia congénita grave o síndrome de Kostmann, la neutropenia cíclica y el Síndrome de WHIM.

La **neutropenia congénita grave** engloba a un grupo de trastornos hereditarios en los que hay una alteración en la diferenciación de los neutrófilos dando lugar a neutropenia crónica grave ^(11, 12).

En 1956, Rolf Kostmann describió por primera vez la neutropenia congénita grave como un síndrome a partir de una niña sueca con infecciones recurrentes, con cuatro hermanos fallecidos y otros cuatro con enfermedad cutánea de repetición ⁽¹¹⁾. Esta enfermedad está causada por una mutación en el gen HAX1, con herencia autosómica recesiva. Este gen, es fundamental para el mantenimiento del potencial de la membrana mitocondrial interna y proteger a las células mieloides de la apoptosis ^(11, 12).

A partir de él, se han descrito alteraciones en otros genes relacionados con la neutropenia congénita grave. Entre ellas se encuentran las mutaciones en el gen de la elastasa (ELANE) en el 50-60% de los pacientes que lo padecen, dando lugar a una enfermedad de herencia autosómica dominante. Otras mutaciones se han descrito en los genes G6PC3, GFI1, SBDS, JAGN1, SRP54 y DNAJC21 ⁽¹²⁾.

Estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar infecciones como otitis, gingivitis, infecciones cutáneas, neumonías, abscesos profundos y sepsis bacteriana desde el periodo neonatal. El estudio de médula ósea revela una detención en la maduración de la mielopoyesis a nivel de los promielocitos, originando un recuento de neutrófilos reducido con un número elevado de precursores promielocíticos atípicos ^(11, 12).

La **neutropenia cíclica** es una enfermedad rara caracterizada por fluctuaciones regulares en el recuento de neutrófilos en sangre. Esto da lugar a periodos de neutropenia, aproximadamente con una frecuencia de 21 días. Su herencia autosómica dominante, debida generalmente a mutaciones en el gen de elastasa de neutrófilos (ELANE) ⁽¹³⁾.

El **Síndrome WHIM** es un tipo de inmunodeficiencia primaria de herencia autosómica dominante debida principalmente a alteraciones en el gen CXCR4. Su nombre se debe al acrónimo de su tétrada diagnóstica de verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis. La mielocatexis consiste en una alteración de la liberación de los neutrófilos maduros, quedando retenidos en la médula ósea. Algunos pacientes también asocian defectos del desarrollo del sistema cardiovascular, urogenital y nervioso ⁽¹⁴⁾.

1.2.2 ETIOLOGIA DE LAS NEUTROPENIAS ADQUIRIDAS

La neutropenia adquirida es más común que la neutropenia congénita ⁽⁸⁾. Dentro de ellas encontramos la neutropenia de causa infecciosa, inducida por fármacos, de causa nutricional, autoinmune, hiperesplenismo y debidas a trastornos de la médula ósea ^(4, 10) (tabla 2).

Neutropenia adquirida	
Neutropenia postinfecciosa	Virus: influenza, adenovirus, VRS, enterovirus, CMV. Bacterias: fiebre tifoidea, brucelosis, rickettsiosis Hongos
Inducida por fármacos	Clozapina, olanzapina, carbamacepina, valproato, metimazol, propiltiuracilo, sulfasalazina, penicilinas, trimetropin/sulfametoxazol, rituximab.
Neutropenia nutricional	Deficiencia de B12 Deficiencia de folato Deficiencia de cobre
Neutropenia de causa autoinmune	Primaria Neutropenia neonatal aloinmune y autoinmune Neutropenia autoinmune primaria Aplasia de glóbulos blancos Otros: linfocitos T gamma y Felty Activación de complemento
	Secundaria Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Evans, tiroiditis, etc...
Hiperespenismo	Cursa con anemia y trombopenia.
Trastornos de la médula ósea	Anemia aplásica adquirida, síndrome mielodisplásico, leucemia, metástasis.

Tabla 2. Tipos de neutropenia adquirida ⁽⁴⁾. VRS: virus respiratorio sincital. CMV: citomegalovirus.

La causa más común de neutropenia adquirida es la **neutropenia infecciosa**. Casi cualquier virus o la respuesta del organismo al mismo puede ser causa de neutropenia transitoria. En la mayoría de los casos, la neutropenia es de corta duración y rara vez se complica con sobreinfección bacteriana. La neutropenia es más duradera en caso de infección por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, influenza y parvovirus. También puede asociarse con sepsis bacteriana aguda. En este caso se trata de un factor de mal pronóstico ya que indica un agotamiento de la reserva de la médula ósea ⁽¹⁵⁾.

La **neutropenia de causa farmacológica** puede variar desde neutropenia leve hasta agranulocitosis. Se encuentra en su mayoría relacionada con edad avanzada y

comorbilidades. Los fármacos que se relacionan de forma más frecuente con su aparición se refieren en la Tabla 2 ^(4, 15).

Menos frecuentes son las **neutropenias de causa nutricional**, principalmente relacionada con la deficiencia de vitamina B12, folato o cobre. Los niveles séricos disminuidos orientan a este diagnóstico. La nutrición rara vez se considera como causa de neutropenia aislada ya que suele cursar con anemia y trombocitopenia concurrentes ⁽³⁾.

Dentro de la **neutropenia de causa autoinmune**, se puede distinguir entre neutropenia primaria y secundaria. La **neutropenia de causa secundaria** se relaciona con otros trastornos autoinmunes. El Síndrome de Evans y la trombocitopenia autoinmune son las enfermedades asociadas con mayor frecuencia en la infancia ⁽³⁾.

El síndrome de Evans fue descrito por primera vez en 1951. Se define como la aparición concomitante o secuencial de trombocitopenia inmune y anemia hemolítica autoinmune debida a anticuerpos calientes que suelen ser de isotipo IgG. En un 20% de los pacientes pediátricos, la neutropenia autoinmune puede también formar parte de la enfermedad. Sigue un curso crónico o remitente-recurrente. Las terapias de tratamiento de primera línea consisten en rituximab, azatioprina, esplenectomía, ciclosporina y micofenolato mofetilo ^(16, 17).

En el grupo de las **neutropenias de causa primaria** destacan la neutropenia neonatal, causada por la transferencia pasiva de anticuerpos isoimunes o autoinmunes. Esta enfermedad puede pasar desapercibida en lactantes asintomáticos pero en otros puede conducir a la aparición de sepsis u otras infecciones como neumonía y onfalitis ^(8, 10). Dentro de este grupo se encuentra también la neutropenia autoinmune primaria, que se desarrollará en los siguientes apartados.

1.3 NEUTROPENIA AUTOINMUNE PRIMARIA

1.3.1 DEFINICION Y EPIDEMIOLOGIA

La neutropenia autoinmune primaria es una forma de presentación relativamente frecuente de neutropenia en la infancia ^(2, 3). Fue en 1975, cuando se demostraron por primera vez las bases inmunológicas de esta patología en los estudios de Lalezari et al. y Boxer et al., mostrando una asociación de neutropenia junto con la presencia de anticuerpos específicos contra la membrana de los neutrófilos ^(15, 18, 19). Así, esta enfermedad se caracteriza por destrucción periférica de los neutrófilos debido a esta reacción inmunológica, dando lugar a un recuento bajo de neutrófilos ^(3, 4, 15).

Se ha estimado que su prevalencia es de 1 de cada 100.000 niños menores de 10 años. Probablemente este dato se encuentre infraestimado ya que en estudios europeos recientes describen que está presente en hasta 1 de cada 6.300 recién nacidos vivos ^(7, 13, 20). Se trata de una enfermedad con curso clínico autolimitado y buen pronóstico ⁽²⁾.

La mediana de edad al diagnóstico se encuentra entre los 7 y los 9 meses ^(3, 4). En algunos estudios no se han encontrado claras diferencias entre el sexo de los pacientes mientras que otros describen que esta enfermedad es casi dos veces más frecuente en sexo femenino que en masculino ^(2, 3).

1.3.2 FISIOPATOLOGIA

La neutropenia autoinmune primaria es una enfermedad mediada por anticuerpos. Consiste en que los anticuerpos del paciente reconocen como ajenos a los antígenos de membrana del neutrófilo. Estos antígenos se encuentran principalmente localizados en el receptor de inmunoglobulina G (IgG) Fc tipo 3b (FcγR3b/CD16b). Así, FcγR3b es un receptor IgG de baja afinidad específico de neutrófilos, que provoca la destrucción periférica de los mismos ^(3, 20-24). Tiene un papel importante en la eliminación de complejos autoinmunes, en la fagocitosis y en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos ⁽²²⁾.

Hasta la fecha, se han descrito cinco sistemas de antígenos de neutrófilos (HNA) dando lugar a cinco proteínas polimórficas que forman parte de la membrana de los granulocitos ^(3, 21). Al menos consta de cuatro alelos FCGR3B * 01 (HNA - 1a), FCGR3B * 02 (HNA - 1b, 1d) y FCGR3B* 03 (HNA - 1c), dando lugar a cuatro isoformas. Los principales antígenos implicados en la neutropenia autoinmune en la infancia son HNA-1a y HNA-1b ^(3, 18). Los otros antígenos son HNA – 2 (glicosilfosfatidilinositol 58- 64 o CD177), HNA – 3 (proteína 2 similar al transportador de colina) que consta de HNA – 3a y HNA – 3b, HNA – 4 (integrina alfa M) que consta de HNA – 4a y HNA – 4bw, y HNA – 5 (integrina alfa L) que consta de HNA – 5a y HNA – 5bw ^(3, 20, 21).

La presentación de los antígenos al sistema inmunológico se realiza a través del sistema HLA que codifica los antígenos leucocitarios humanos. Dentro del sistema HLA hay antígenos específicos relacionados con enfermedades autoinmunes. Concretamente, se ha asociado la neutropenia autoinmune con los genotipos HLA – DR2, HLA - DRB1 * 14 y DQB1 * 05:03 ^(19, 22).

Es conocido el papel de los neutrófilos en la inflamación aguda y defensa del organismo frente a infecciones bacterianas. Para su adecuado funcionamiento, los neutrófilos deben producirse en la médula ósea, transferirse a la circulación periférica, migrar al área de infección y realizar la fagocitosis de los microorganismos. La presencia de neutropenia aumenta la predisposición a la infección pero el principal factor en esta relación es el almacenamiento de neutrófilos en la médula ósea. En el caso de la neutropenia autoinmune, al producirse destrucción de los neutrófilos en sangre periférica, el riesgo de infección es menor ⁽²⁵⁾.

1.3.3 CLINICA

En la mayoría de los pacientes, el hallazgo de la neutropenia es casual siendo objetivado en un hemograma realizado por cualquier otra causa. Por otro lado, los síntomas que deben hacer sospechar de neutropenia son infecciones de repetición como tos, fiebre, infecciones recurrentes y úlceras orales ⁽⁹⁾.

En la historia clínica del paciente debe constar si han sido objetivados recuentos de neutrófilos previos en el rango de neutropenia, historia de infecciones recientes, la presencia de síntomas, ingesta de fármacos y antecedentes familiares de inmunodeficiencias. En la exploración física, se debe señalar si hay presencia de lesiones bucales, gingivitis, lesiones dermatológicas, perineales o perirrectales, fenotipo y búsqueda de adenopatías y hepatoesplenomegalia ⁽⁹⁾.

En el caso de la neutropenia autoinmune, en general hay baja frecuencia de infecciones y éstas suelen ser de poca gravedad. Es de señalar que algunos casos, principalmente lactantes de corta edad, tienen mayor riesgo de sufrir infecciones graves ⁽²⁾.

1.3.4 DIAGNOSTICO

El primer paso en el diagnóstico consiste en confirmar la neutropenia. Se debe tomar una segunda muestra de sangre periférica solicitando **hemograma** completo con recuento absoluto de neutrófilos e incluir recuento de reticulocitos, asegurándose de que la muestra se toma en condiciones adecuadas. En pacientes con neutropenia autoinmune, los recuentos absolutos de monocitos, eosinófilos y basófilos suelen ser normales aunque el recuento total de glóbulos blancos puede estar reducido. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes pueden presentar monocitosis ^(3, 4). Se requiere frotis de sangre periférica con revisión manual de fórmula para confirmar el número bajo de neutrófilos ^(4, 25, 26).

Para asegurar que no es una neutropenia transitoria, se recomienda monitorizar los recuentos de neutrófilos. Si la neutropenia ha sido hallada en contexto de cuadro por infección viral, se debe solicitar hemograma completo a las 2-4 semanas. Generalmente, la neutropenia mejora en estos casos tras este periodo, sin necesidad de solicitar otros estudios complementarios. Se puede considerar adecuado el diagnóstico de neutropenia relacionada con infección si después de 8 -12 semanas el RAN vuelve a la normalidad ^(3, 25).

El diagnóstico de certeza de la neutropenia autoinmune se realiza ante la positividad de **anticuerpos antineutrófilo**. La presencia de estos anticuerpos apoya el diagnóstico de neutropenia autoinmune y excluye otras causas de neutropenia evitando investigaciones más costosas e invasivas ⁽¹⁵⁾. La técnica de elección de este procedimiento por su mayor sensibilidad es el test de inmunofluorescencia de granulocitos (GIFT), pudiendo realizarse prueba directa (D – GIFT) o indirecta (I – GIFT) ^(2, 3, 28, 31).

El D – GIFT consiste en hallar anticuerpos anclados a la membrana de los neutrófilos del paciente, mientras que I – GIFT lleva a cabo la detección de anticuerpos en el suero del paciente tras hacerlos reaccionar con una muestra de donante ^(2, 3). Posteriormente, para el análisis celular de ambas técnicas, se utiliza un citómetro de flujo ^(13, 29, 30).

Ambas técnicas tienen limitaciones. El método D – GIFT tiene un elevado número de falsos positivos debido tanto, a la unión inespecífica de Inmunocomplejos de IgG unidos al receptor Fc γ , un número insuficiente de células diana en la muestra del paciente y por la necesidad de recibir una muestra de sangre entera fresca del paciente en lugar de solo el suero congelado necesario para el I – GIFT ⁽³⁾. En cambio, I – GIFT presenta baja tasa de falsos positivos pero sí cuenta con tasa significativa de falsos negativos. La causa de la tasa de falsos negativos se atribuye a niveles bajos de anticuerpos o falta de realizar el patrón HNA completo ^(3, 29 - 32).

Es complicado realizar la estimación de la sensibilidad y especificidad del test de detección de anticuerpos antineutrófilo y son pocos los estudios en los que se estiman los valores de sensibilidad y especificidad. Un estudio realizado en el año 2010 en Israel por Sella R, Flomenblit L, Goldstein I y Kaplinsky C que constaba de 120 pacientes, con 45 de ellos positivos en el test diagnóstico estima un valor de especificidad del 85% (IC 95%: 65-95%) y sensibilidad del 62,5% (IC 95%: 50-73%). Otro estudio realizado por Taichi estimaba valores similares de sensibilidad y especificidad ^(30, 31).

Otra técnica de laboratorio utilizada para el hallazgo de estos anticuerpos es la prueba de **aglutinación de los granulocitos (GAT)**, siendo la segunda técnica de diagnóstico.

Puede usarse la combinación de ambas técnicas para la detección de anticuerpos reactivos a los neutrófilos del paciente ^(3, 29).

El **estudio de médula ósea**, no se recomienda realizar de rutina en estos pacientes. En la mayoría de los casos, este estudio no aporta información. Se recomienda realizar en casos de infecciones graves, estomatitis grave, episodios de fiebre alta recurrente o con hallazgos de laboratorio que sugieran otros trastornos como síndromes mielodisplásicos y leucemia ^(15, 27).

Los hallazgos más comunes en médula ósea en pacientes con neutropenia autoinmune son una celularidad normal o aumentada con o sin escasez relativa de las etapas más maduras del desarrollo de granulocitos debida a una pausa en el proceso de maduración de los neutrófilos. Presentan normalidad en las células de la serie roja y megacariocitos ^(15, 27).

1.3.5 EVOLUCION

Como se ha comentado anteriormente, en los pacientes con neutropenia autoinmune son infrecuentes las infecciones graves debido a que los neutrófilos circulantes son funcionalmente normales ⁽³³⁾. Los estudios realizados a largo plazo indican que la enfermedad en pacientes pediátricos tiene una duración de 3 a 5 años, con una mediana de 17 meses. En estos pacientes, la enfermedad remite de forma espontánea en la mayoría de los casos. En cambio, en el caso de adultos es más frecuente en mujeres y asociada a otras enfermedades autoinmunes y presenta una menor tendencia a la remisión espontánea permaneciendo el recuento de neutrófilos estable con un valor bajo durante años ^(3, 26).

Las infecciones graves ocurren en un porcentaje del 12% al 20% de los pacientes pediátricos afectados ⁽³⁾.

1.3.6. TRATAMIENTO

Los pacientes con neutropenia e infecciones y fiebres recurrentes podrían beneficiarse del tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) ^(26, 30, 33 - 36).

El **G – CSF** es un factor de crecimiento hematopoyético producido en el organismo por diferentes células entre las que se encuentran las células T y B, macrófagos, monocitos, mastocitos, células endoteliales vasculares y fibroblastos. Su receptor se encuentra en células de la serie mieloide y algunas no hematopoyéticas. Su papel en la neutropenia autoinmune consiste en su capacidad para favorecer el crecimiento y maduración de células mieloides, promoviendo la proliferación y diferenciación de progenitores de neutrófilos, utilidad también usada en pacientes con leucemia ^(35, 36).

Se han realizado estudios que han demostrado un aumento significativo de los neutrófilos postmitóticos, de la relación postmitótica a mitótica de células mieloides y un aumento de la relación mieloide a eritroide tras el tratamiento con G - CSF. Se demostró también una disminución en los eventos relacionados con la infección y uso de antibiótico en pacientes tratados ^(26, 37).

La dosis inicial recomendada para la administración de G – CSF es de 1-2 µg/kg/día. Si se alcanza un objetivo de RAN mayor de 1×10^9 /l en un plazo de 5 -7 días se recomienda mantener esa dosis. En el caso contrario, se debe aumentar la dosis en 1-2 µg/kg/día cada 5 – 7 días ^(3, 15).

Como estimulador de proliferación de células mieloides, podría existir el riesgo de que la administración de G – CSF favoreciera la aparición de neoplasias malignas mieloides. Estos efectos se encuentran presentes en un número bajo de pacientes, por tanto, este riesgo no justifica la interrupción del tratamiento. Se podría decir que hay poca o ninguna evidencia de que este tratamiento predisponga la aparición de este tipo de tumores ^(15, 26).

El número de infecciones y síntomas tienen una gran variación de un paciente a otro. La decisión de administración de tratamiento con G – CSF ha de guiarse por la propia evolución clínica del paciente, más que por los recuentos de neutrófilos que presentan ⁽²⁶⁾.

No se recomienda el uso de otros tratamientos como corticoesteroides, esplenectomía, inmunoglobulina intravenosa y terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras (principalmente ciclofosfamida y metotrexato), a menos que sea necesario el tratamiento porque el paciente se encuentra sintomático y no haya respuesta a G – CSF ^(3, 26).

Dado que las infecciones graves son muy raras y el uso de **antibióticos** puede desencadenar resistencias bacterianas, en general no se recomienda la administración de antibióticos profilácticos en pacientes con neutropenia autoinmune ^(3, 38). Algunos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento antibiótico profiláctico, especialmente aquellos con infecciones de repetición como episodios recurrentes de otitis media aguda. El mejor fármaco profiláctico es trimetoprim/sulfametoxazol, aunque hemos de recordar que también se asocia con la aparición de neutropenia ^(3, 15).

En caso de pacientes con fiebre y neutropenia, sí se recomienda el uso temprano de antibioterapia, con amoxicilina/ácido clavulánico como primera elección ⁽³⁾.

2. JUSTIFICACION

Es frecuente el hallazgo de neutropenia aislada en las consultas de pediatría. La neutropenia puede deberse a múltiples causas e incluso ser la primera manifestación de una enfermedad sistémica, por lo que es importante su confirmación y seguimiento adecuado.

La neutropenia autoinmune es una causa de neutropenia frecuente en la infancia, especialmente en los primeros años de vida, aunque son pocos los estudios publicados. Con este trabajo, se propone realizar una revisión bibliográfica con la información disponible hasta el momento actual, así como intentar confirmar en nuestra muestra que se trata de una patología de curso benigno.

Otra de los motivos de este estudio es la necesidad de realizar un registro de los pacientes en seguimiento por las consultas de Hematología e Inmunología Pediátrica por neutropenia. Dentro de este grupo, se separará las causas de neutropenia para objetivar cual es el porcentaje real de pacientes con neutropenia autoinmune confirmada con respecto al total.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar si el riesgo de infecciones es menor en los pacientes con el diagnóstico de neutropenia autoinmune frente a los que presentan neutropenia por otras causas.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la prevalencia de la neutropenia y su causa, incluyendo causas congénitas y adquiridas.
- Revisar el porcentaje de pacientes que presentan fenómeno de autoinmunidad con respecto al total.
- Analizar el método de diagnóstico de la neutropenia autoinmune, el número de estudios necesarios hasta su positividad, tipo de test y el tiempo hasta la resolución de la misma.
- Estudiar la percepción de los pacientes sobre cómo influye la neutropenia autoinmune en su calidad de vida mediante una encuesta a padres o tutor legal.

4. MATERIAL Y METODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN

Se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo y analítico mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de neutropenia en seguimiento por las consultas de Hematología e Inmunología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza en el periodo de junio de 2019 a junio de 2021.

Los criterios de inclusión dentro del grupo de pacientes con neutropenia para participar en el estudio fueron:

- Pacientes con edad comprendida entre dos semanas y un año de edad con un RAN inferior a $1 \times 10^9/l$.
- Pacientes con edad comprendida entre un año y dieciocho años de edad con RAN inferior a $1,5 \times 10^9/l$.
- Mantener los valores nombrados anteriormente para cada rango de edad en un periodo mayor de 3 meses.

Para el grupo de pacientes con diagnóstico de neutropenia autoinmune, se incluyeron todos los criterios anteriores junto con el siguiente:

- Presentar positividad en uno de los dos test de detección de anticuerpos antineutrófilo (directo o indirecto) o ambos.

Los criterios de exclusión establecidos fueron:

- Pacientes en los que se produjeran pérdidas en el seguimiento.
- Presencia de trastornos subyacentes a favor de que se trate de neutropenia autoinmune secundaria con afectación de más de una de las series hematológicas.
- Pacientes con neutropenia de causa oncológica o quimioterápica.

Finalmente, fueron recolectados un total de 173 pacientes. Del grupo total, 125 presentaron diagnóstico de neutropenia de causa no autoinmune. Se excluyeron 11

pacientes de la muestra, 7 de ellos por presentar hallazgo de neutropenia en una ocasión, pero no confirmada en una segunda determinación. Otros dos por presentar diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y otro de ellos aplasia medular grado III. Se produjo una pérdida de seguimiento por traslado a otra comunidad.

La muestra contaba con 48 pacientes con el diagnóstico de neutropenia autoinmune primaria o secundaria. Se excluyó a un paciente con neutropenia de causa autoinmune por falta de datos por traslado a otra comunidad autónoma siendo un total de 28,8% (47) pacientes. Se excluyó a otro por presentar neutropenia autoinmune secundaria a Síndrome de Evans por afectación de dos series hematológicas, de forma que el porcentaje total con neutropenia autoinmune primaria fue un 28,2%, lo que corresponde con un total de 46 pacientes.

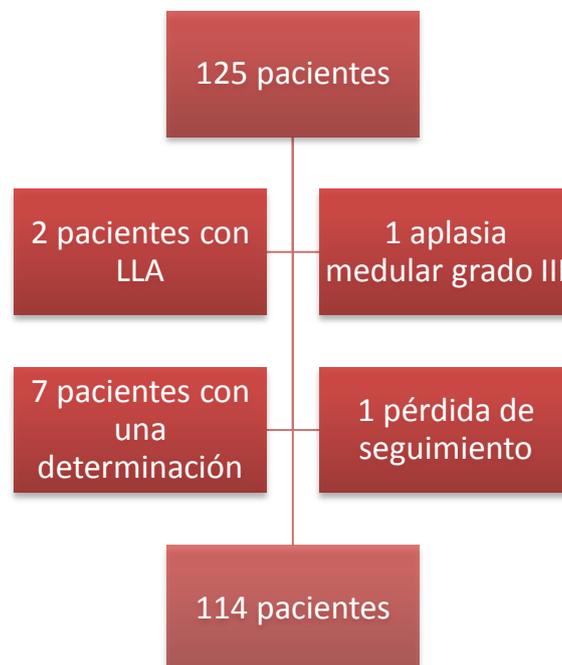


Gráfico 1. Algoritmo de pacientes incluidos en el estudio con diagnóstico de neutropenia. LLA: leucemia linfoblástica aguda.

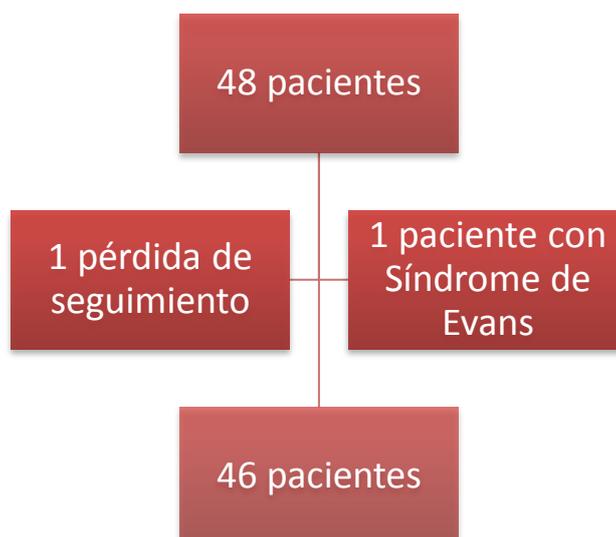


Gráfico 2. Algoritmo de pacientes incluidos en el estudio con diagnóstico de neutropenia autoinmune.

Para realizar el estudio, se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA, referencia PI22/106). Tras la aprobación por el Comité, se obtuvo permiso para el acceso a las historias clínicas de los pacientes que participaron en el estudio por parte del Servicio de Admisión y Documentación Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet. Ambos documentos se encuentran adjuntos en los anexos I y II.

4.2. VARIABLES DEL ESTUDIO

Se dividió a los pacientes en dos grupos. El primero comprende aquellos con diagnóstico de neutropenia por causa no autoinmune. En el segundo grupo se encuentran los pacientes con diagnóstico de neutropenia autoinmune por su positividad en el test directo o indirecto o ambos para la detección de anticuerpos antineutrófilo.

En el primer grupo de pacientes con diagnóstico de neutropenia de causa no autoinmune se recogió la fecha de nacimiento, sexo, valor mínimo o nadir de neutrófilos, realización de test de detección de anticuerpos antineutrófilo y fecha, número de episodios e ingresos por episodios febriles de consulta en Urgencias y si

han recibido algún tratamiento durante el curso de la enfermedad. Dentro de los episodios de consulta en Urgencias, se recogieron aquellos en los que el paciente presentaba una temperatura mayor de 37,5°C.

En el grupo de los pacientes con diagnóstico de neutropenia autoinmune se recogió fecha de nacimiento, sexo, fecha de diagnóstico, antecedentes personales y familiares y si contaban con alguno de causa autoinmune. Se registró el tipo de test con resultado positivo para detección de anticuerpos (directo, indirecto o ambos), el número de test realizados hasta el resultado positivo, la fecha de realización de analítica sanguínea con hallazgo de neutropenia, realización o no de estudio de médula ósea y si han recibido o no tratamiento antibiótico profiláctico y/o G – CSF.

Se consideró positividad en la prueba de detección de anticuerpos cuando en el test directo o indirecto se obtuvo un resultado positivo o positivo débil. Para la variable fecha de diagnóstico se tomó la fecha de realización de test de detección de anticuerpos antineutrófilo con resultado positivo.

Como valores analíticos se recolectó el valor nadir de neutrófilos, valor de leucocitos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y hemoglobina y plaquetas al diagnóstico. Para recolectar el número de infecciones, se registró los episodios de consulta al Servicio de Urgencias o ingresos que constaban en las historias clínicas de los pacientes. Se incluyeron en el estudio aquellos en los que se registró, en el mismo Servicio de Urgencias o en domicilio, una temperatura igual o superior a 37,5°C. Dentro de los episodios, se contabilizaron aquellos en los que el paciente presentaba foco de la fiebre con respecto a los que no la presentó.

Para determinar la edad actual de los pacientes y su edad al diagnóstico en ambos grupos, se utilizó como fecha el 1 de enero del año 2022.

4.3. ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático *IBM SPSS Statistic versión 20.0*. Inicialmente se hizo un estudio descriptivo de la muestra. Para las variables cuantitativas se obtuvo media, mediana, desviación estándar y valor máximo y mínimo. En el caso de variables cualitativas, se analizaron las frecuencias.

Se llevó a cabo recuento del test diagnóstico de detección de anticuerpos antineutrófilo en ambos grupos de pacientes. Se realizó contaje del tipo de test positivo para cada paciente y también se intentó determinar la sensibilidad del test en el grupo de pacientes con neutropenia autoinmune.

Posteriormente se realizó un análisis mediante la prueba de T de Student para comparar si había diferencias significativas entre los pacientes con neutropenia autoinmune y otros tipos de neutropenia en cuanto a número de consultas en Urgencias, ingresos y episodios totales de consulta. Tras este análisis, debido al mejor pronóstico que presenta la enfermedad en pacientes lactantes, se dividió a los pacientes en dos grupos en función de la edad. Los grupos consistieron en menores y mayores de 3 años y se llevó a cabo el mismo análisis.

Además, se realizó otra comparación mediante la prueba T de Student en función de si los pacientes menores de 3 años que acudían a guardería presentaban un mayor número de episodios de consulta en Urgencias y de ingresos que los que no acudían.

Se realizó también un análisis mediante la prueba ANOVA para evaluar estas variables en función del valor nadir de neutrófilos, dividiendo este valor en tres grupos según fuera neutropenia leve, moderada o grave.

Continuando con el valor nadir de neutrófilos, se realizó una comparación entre el valor nadir de neutrófilos y el número de test de detección de anticuerpos antineutrófilo realizados a cada paciente con neutropenia autoinmune. Para ello se utilizó la prueba T de Student dividiendo a los pacientes en dos grupos en función de si fue necesario realizar un test diagnóstico único o más de uno.

Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas cuando p fue menor de 0,05 para ambas pruebas estadísticas.

El estudio de supervivencia fue realizado con el mismo programa mediante la creación de curvas de Kaplan Meier. Se definió el tiempo de curación en meses como la ausencia de neutropenia en al menos dos análisis sanguíneos consecutivos separados al menos 3 meses. Posteriormente, se dividió a los pacientes según variables epidemiológicas y analíticas para analizar las diferencias en el tiempo de curación. Las variables utilizadas fueron sexo, edad actual, edad al diagnóstico, antecedente de prematuridad, valor nadir de neutrófilos y valor de leucocitos y monocitos al diagnóstico. El valor de p en función de los diferentes grupos, tanto clínicos como epidemiológicos fue obtenido mediante el test log-rank.

El valor mínimo establecido de p para considerar que hay diferencias estadísticamente significativas fue 0,05.

Finalmente, se llevó a cabo un cuestionario a los padres de los pacientes con neutropenia autoinmune con el objetivo de evaluar cómo influye la presencia de la enfermedad en su calidad de vida. La primera pregunta iba dirigida a los pacientes menores de tres años y hacía referencia a si el paciente acude o no a guardería. Las siguientes dos preguntas constaban de tres opciones de respuesta. La primera de ellas consistía en responder a cuantos días ha faltado el paciente a la guardería/colegio (siendo las opciones ninguno, menos de 10 días y más de 10 días), y la segunda era acerca de si la enfermedad interviene en la realización de las actividades de la vida diaria (siendo las opciones de respuesta nada, poco y mucho). La última pregunta consistía en responder si el progenitor del paciente pensaba que su hijo presentaba mayor predisposición a padecer enfermedades que el resto de pacientes de su misma edad. El cuestionario se encuentra adjunto en el anexo III.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

En el periodo de junio de 2019 a junio de 2021 se encontraban en seguimiento en consultas de Hematología e Inmunología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet un total de 160 pacientes con RAN en rango de neutropenia. De ellos, 28,7% (46) presentaron neutropenia autoinmune primaria y 71,2% (114) presentaron neutropenia por otra causa o se encontraban en estudio de la misma.

5.1.1. Características descriptivas del grupo de pacientes con neutropenia no autoinmune

En total, 114 pacientes con neutropenia fueron los que cumplieron los criterios de inclusión del estudio. En cuanto a la causa de la neutropenia, la más frecuente encontrada fue la infecciosa, siendo filiados 14% de pacientes (16). En segundo lugar se encontró la neutropenia étnica benigna, con un porcentaje del 9,64% (11). Un paciente se encontró filiado como neutropenia crónica benigna y otros dos como sospecha de la misma. Dos pacientes presentaron neutropenia de causa farmacológica. El resto de pacientes presentaban neutropenia de causa no filiada o se encontraban en estudio de la misma.

La edad media de los pacientes en seguimiento es de 6,28 años (DE 4,71), siendo la edad mínima de 0,7 años y la edad máxima 18,43. La mediana de edad fue de 4,51 años. Un 44,4% (52) de los pacientes fueron de sexo femenino y un 55,6% (65) fueron de sexo masculino.

Un 24,8% (88) de los pacientes fueron sometidos a la prueba de detección de anticuerpos antineutrófilo mientras que un 75,2% (29) no lo fueron. Un 75,9% (22) fueron sometidos en una ocasión, un 17,2% (5) en dos ocasiones y un 6,9% (2) lo hicieron en tres ocasiones.

En cuanto al valor nadir, la media fue de 835 neutrófilos por microlitro (μL) (con desviación típica de 308/ μL). El valor mínimo fue 200/ μL y el máximo de 1500/ μL .

La media del número de episodios febriles por lo que se consultó en Urgencias e ingresos fue de 2,31 (DE 3,13). El valor mínimo fue de 0 episodios y el máximo de 26. En cuanto a los episodios consultados en Urgencias, la media fue de 1,53 por paciente con máximo de 17 y mínimo de 0. La media de ingresos por paciente fue de 0,35 (DE 0,99) y mínimo de 0 y máximo de 9.

Se registraron un total de 225 episodios de consulta en Urgencias, en 17,33% (39) se encontró foco de la fiebre mientras que en el 82,66% (186) no se encontró el foco. En cuanto a los ingresos, se recogieron 39 ingresos, de los que el 46,15% (18) se encontró foco mientras que no se encontró en el 53,85% (21).

5.1.2. Características descriptivas del grupo de pacientes con neutropenia autoinmune

La media de edad de los pacientes que se encontraban en seguimiento fue de 7,10 años y la mediana de 4,64 años. La edad media al diagnóstico de la enfermedad fue de 4,91 años y la mediana al diagnóstico de 1,95 años. El valor máximo y mínimo de edad junto con la desviación típica se representa en la tabla 3.

	Edad actual (años)	Edad al diagnóstico (años)
Media	7,10	4,91
Mediana	4,64	1,95
Mínimo	0,84	0,26
Máximo	19,87	18,60
Desviación típica	5,73	5,42

Tabla 3. Edad actual y edad al diagnóstico de los pacientes con neutropenia autoinmune.

En el gráfico 3, se representa la distribución de pacientes en función de su edad. En él se objetiva que la mayoría de los pacientes se encuentran comprendidos en la edad entre 0 y 3 años.

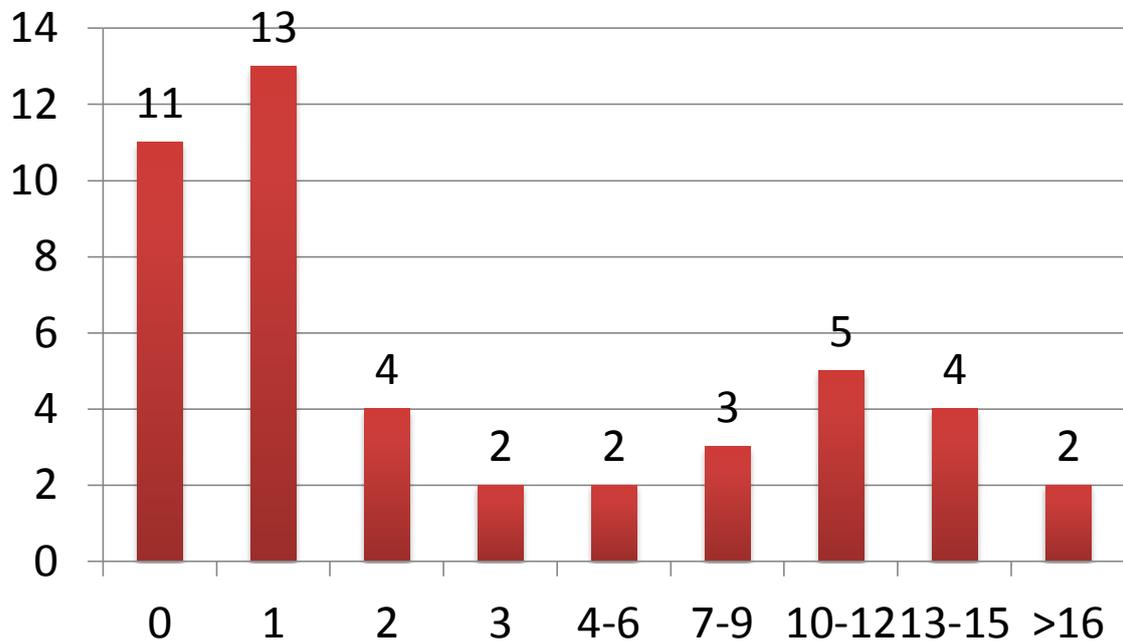


Gráfico 3. Distribución por edad del grupo de pacientes con neutropenia autoinmune. En eje horizontal, edades en años de los pacientes. En el eje vertical se representan las frecuencias.

En cuanto al sexo de los pacientes, dentro del grupo con neutropenia autoinmune primaria, el 52,2% (24) fueron de sexo femenino y el 47,8% (22) fueron de sexo masculino.

■ Femenino ■ Masculino

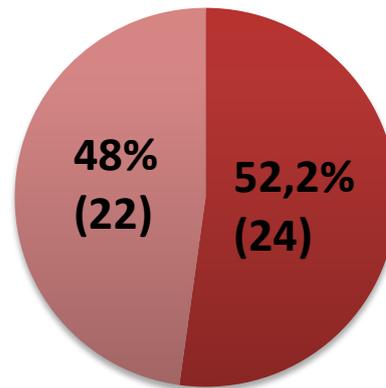


Gráfico 4. Distribución de la muestra en función del sexo, de un total de 46 pacientes.

Un 6,5% (3) de los pacientes de la muestra tenían antecedentes de enfermedades autoinmunes. Una de ellas presentaba enfermedad celíaca y psoriasis y otra se encontraba afectada de artritis reumatoide. El tercer paciente, de sexo masculino, tenía diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

Como otros antecedentes de interés, un 6,5% (3) de los pacientes padecían otras enfermedades hematológicas. Éstas consistían en déficit de IgA, hipogammaglobulinemia IgG e inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) T-B-NK sometida a trasplante alogénico de médula ósea en 2012. Un 13% (6) pacientes fueron prematuros.

En cuanto a antecedentes familiares, un paciente tenía antecedentes de enfermedades autoinmunes. Su padre presentaba enfermedad de Hashimoto y una tía abuela lupus eritematoso sistémico (LES). Destacar otro paciente cuyo padre presentaba uveítis de repetición, sin filiar. Como antecedentes familiares de enfermedades hematológicas, destacamos un 10,8% (5) de pacientes, déficit de cofactor IX, anemia de Fanconi, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, linfoma y leucemia.

En cuanto al valor nadir de neutrófilos, la media es de 460/ μ L (DE 325) con un valor mínimo de 80/ μ L y máximo de 1300/ μ L neutrófilos. La mediana del valor nadir es

400/ μ L. Un 65,6% (31) de pacientes presentaron valor nadir menor a igual a 500/ μ L, un 25% (12) entre 500 y 1000/ μ L y un 6.3% (3) mayor de 1000/ μ L.

Los valores analíticos al diagnóstico se encuentran representados en la tabla 4. En el valor de neutrófilos al diagnóstico, un 37,8% (18) presentaron neutropenia grave, un 35,4% (17) fueron neutropenia moderada y un 20,8% (10), neutropenia leve.

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	SD
Leucocitos/ μ L	6.455	6.000	2.940	12.300	2.584
Neutrófilos/ μ L	689	700	0	1.400	754
Monocitos/ μ L	914	600	200	3.780	754
Linfocitos/ μ L	4.508	3.780	1.000	10.400	2.614
Eosinófilos/ μ L	230	200	0	1.000	209
Hemoglobina (gr/l)	12	12,50	8	16,4	1
Plaquetas/ μ L	324.355	330.000	120.000	596.000	113.524

Tabla 4. Valores analíticos al diagnóstico y valor Nadir de neutrófilos. SD: desviación estándar.

La positividad de la prueba de detección de anticuerpos antineutrófilo fue mayor para el test directo único, con un 47,8% (22) de los resultados positivos. Le sigue el resultado positivo a ambas pruebas directa e indirecta en un 28,2% (13) de los casos. Finalmente, un 8,6% (4) pacientes obtuvieron resultado positivo en test indirecto. En un 15,2% (7) de los pacientes no se pudo determinar el tipo de test positivo por haber sido realizado en otro centro o no constar en su historia clínica. El 78,3% (36) de los pacientes obtuvieron resultado positivo con una única determinación de anticuerpos antineutrófilo, el 19,6% (9) necesitaron dos determinaciones y un 2,2% (1) fueron necesarias tres determinaciones.

En total, 75 pacientes del grupo de neutropenia autoinmune y el resto de neutropenias fueron sometidos a la prueba de detección de anticuerpos antineutrófilo lo que supone un 64,1% de la muestra. De ellos, un 61,3% (46) obtuvieron un resultado positivo.

La media de los episodios totales incluyendo tanto ingresos como consultas en Servicio de Urgencias fue de 4,27 (DE 5,62). Se realizaron una media de 0,79 ingresos (DE 1,69) por paciente y cada paciente realizó 2,91 consultas (DE 5,62) en Servicio de Urgencias de nuestro centro.

Se registraron un total de 157 episodios de consulta en Urgencias, de los cuales el 24,8% (39) de ellos fueron catalogados como fiebre sin foco. Se recolectaron 57 ingresos, de ellos el 37,8% (20) no se encontró foco de la fiebre durante su estancia en el centro. Tres pacientes con neutropenia autoinmune presentaron infecciones graves que consistieron en sepsis abdominal, ectima gangrenoso y colecistitis alitiásica con absceso.

Se realizó estudio de médula ósea en el 8,7% (4) de los pacientes, demostrando en todos ellos celularidad normal. En uno de ellos, se objetivó un incremento de la relación mieloide/eritroide.

Un 15,2% (7) de pacientes recibió tratamiento antibiótico profiláctico con trimetoprim/sulfametoxazol durante el seguimiento. En cuanto a otros tratamientos, un 4,3% (2) de pacientes recibieron tratamiento con C – CSF durante la evolución de la enfermedad. Uno de los pacientes, también afecto de inmunodeficiencia combinada severa T-B-NK+ tras trasplante de progenitores hematopoyéticos, recibió además tratamiento con inmunoglobulinas.

La media de duración de la enfermedad fue de 35,6 meses (SD 29,01). Posteriormente se dividió a los pacientes en grupos de mayor y menor de 3 años según la edad del diagnóstico. Los pacientes menores de 3 años presentaron una duración media de 24,9 meses y los mayores de 3 años de 51,8 meses.

5.2. Análisis estadístico

Tras el análisis descriptivo, se llevó a cabo la comparación en el número de consultas en Urgencias, ingresos y episodios totales entre el número de pacientes con neutropenia autoinmune y el resto de neutropenias.

Se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al número de consultas en Urgencias, siendo mayor en el grupo con neutropenia autoinmune (4,22 frente a 2,27) con un valor de $p=0,006$. Se obtuvieron también diferencias en el número de episodios totales, siendo el valor de $p=0,014$. No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto al número de ingresos por infecciones (tabla 5).

Variables		Media	Desviación típica	Valor de p
Episodios totales	NAI	4,22	5,64	0,006
	NP no AI	2,27	3,12	
Episodios en Urgencias	NAI	2,91	4,59	0,014
	NP no AI	1,50	2,25	
Ingresos	NAI	0,76	1,66	0,053
	NP no AI	0,34	0,99	

Tabla 5. Comparación de episodios de consulta en Urgencias, ingresos y episodios totales entre ambos grupos mediante T de Student. NP AI: neutropenia autoinmune. NP no AI: neutropenia no autoinmune

En el grupo menor de tres años no se encontraron diferencias significativas en los episodios totales y en los episodios en Urgencias. Se encontraron diferencias significativas en que los pacientes menores de tres años presentaban mayor número de ingresos que el grupo de pacientes con neutropenia autoinmune (tabla 6).

Variables		Media	Desviación típica	Valor de p
Episodios totales	NAI	2,86	3,20	0,105
	NP no AI	1,83	1,41	
Episodios en Urgencias	NAI	1,57	1,60	0,382
	NP no AI	1,16	1,46	
Ingresos	NAI	0,79	1,05	0,039
	NP no AI	0,31	0,57	

Tabla 6. Comparación de episodios de consulta en Urgencias, ingresos y episodios totales entre ambos grupos en pacientes menores de 3 años mediante T de Student. NAI: neutropenia autoinmune. NP no AI: neutropenia no autoinmune.

En el grupo de pacientes mayores de 3 años, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el número de episodios recogidos totales y de episodios de consulta en Urgencias. En cambio, no se obtuvieron diferencias significativas en el número de ingresos (tabla 7).

Variables		Media	Desviación típica	Valor de p
Episodios totales	NP AI	4,84	6,04	0,020
	NP no AI	2,50	3,70	
Episodios en Urgencias	NP AI	3,52	5,35	0,024
	NP no AI	1,67	2,90	
Ingresos	NP AI	0,74	1,89	0,199
	NP no AI	0,36	1,15	

Tabla 7. Comparación de episodios de consulta en Urgencias, ingresos y episodios totales entre ambos grupos en pacientes mayores de 3 años mediante T de Student. NP AI: neutropenia autoinmune. NP no AI: neutropenia no autoinmune.

En cuanto a los pacientes que acuden a guardería, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las tres variables a estudio. Los pacientes que acuden a guardería presentaron 1,29 episodios de consulta en Urgencias mientras que en los que no acuden fue 1,86 ($p=0,527$). En cuanto a los ingresos, los pacientes que no acuden a guardería presentaron una media de 0,33 y los que sí acuden 1,50 ($p=0,057$). En los episodios totales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo en el grupo de guardería una media de 1,71 y en de no guardería 4,29 ($p=0,133$).

Se dividió a los pacientes en tres grupos en función del valor nadir de neutrófilos. El primero de 0 a 500 neutrófilos/mm³, el segundo de 500 a 1000/mm³ y el tercero de 1000 a 1500/mm³. No se encontraron diferencias significativas entre el número de episodios totales, episodios de consulta en Urgencias e ingresos en función del valor nadir de neutrófilos ($p>0,05$).

Para finalizar, no se encontraron diferencias significativas en el valor nadir de neutrófilos entre el grupo de pacientes que solo habían sometidos a un test de diagnóstico de anticuerpos antineutrófilo con respecto a los que habían sido sometidos a más de uno ($p=0,882$).

5.3 Análisis de detección de anticuerpos antineutrófilo

Como se ha nombrado anteriormente, la prueba de diagnóstico de neutropenia autoinmune es la detección de anticuerpos antineutrófilo.

Dentro del grupo de pacientes con neutropenia por causa no autoinmune, se realizó el test diagnóstico a 28 pacientes de los 114 que componen la muestra, que corresponde con un porcentaje de 24,5%. El total de test realizados en este grupo fueron 37, con una media de test por paciente de 1,32.

En la muestra de 46 pacientes con el diagnóstico de neutropenia autoinmune se realizaron un total de 57 test diagnósticos, lo que corresponde a una media de 1,23 test por paciente. A partir de estos valores, se ha realizado la estimación de la

sensibilidad del test en esta muestra que corresponde con un 80%. La positividad del test diagnóstico es resumida en la tabla 8.

Tipo de test positivo	Porcentaje de la muestra (N)
Directo	47,82% (22)
Indirecto	8,69% (4)
Directo e indirecto	28,26% (13)
Desconocido	15,21% (7)

Tabla 8. Porcentaje de pacientes positivos en cada tipo de test de detección de anticuerpos antineutrófilo.

5.4 Estudio de curación

De los 46 pacientes de los que se tienen datos, se alcanzó la curación en 20 de ellos, lo que corresponde a un porcentaje del 43,5%. La duración de la enfermedad tiene una media de 63,48 meses (IC 95%: 47,36 – 79,61) y una mediana de 42,76 meses (rango 18,95 – 66,57).

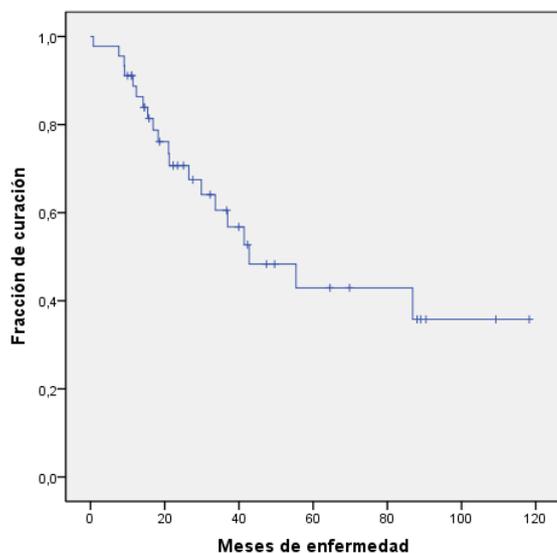


Gráfico 5. Tiempo de curación en pacientes con neutropenia autoinmune.

El tiempo de curación se comparó según varios factores epidemiológicos y analíticos. Se hicieron comparaciones en función del sexo, de la edad actual y al diagnóstico dividiendo al grupo en menores y mayores de 3 años, del valor nadir mayor y menor de 500/ μ l, del valor de leucocitos al diagnóstico siendo mayor y menor de 5000/ μ l y monocitos menor y mayor de 500/ μ l.

El tiempo de curación fue mayor en sexo masculino que en el sexo femenino aunque no alcanzó significación estadística ($p=0,055$). La mediana del tiempo de curación en el sexo femenino fue de 33,63 meses (22,89 – 44,37) y en el sexo masculino fue de 86,83 meses.

No se encontraron diferencias en el tiempo de curación según el valor nadir de neutrófilos menor de 500/ μ l, siendo la mediana de meses de curación de 36,96 meses (IC 95% 21,02 – 52,91) en nadir menor de 500/ μ l y de 55,36 meses en nadir mayor de 500/ μ l (IC 95% 30,87 – 79,86) ($p=0,641$).

Tampoco se encontraron diferencias en la curación en el recuento de monocitos al diagnóstico ($p=0,463$). Los pacientes con monocitos menor de 500/ μ l presentaron una mediana de 86,83 meses de duración de enfermedad (IC 95%: 26,61 – 147,05) y los que presentaron recuento mayor de 500/ μ l presentaron una mediana de 36,96 (IC 95%: 22,23 – 51,69). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el tiempo de curación si el valor de leucocitos al diagnóstico fue mayor o menor de 5000/ μ l ($p=0,372$).

No se encontraron diferencias en el tiempo de curación entre pacientes con antecedente de prematuridad y no prematuros ($p=0,212$). La mediana en este caso fue de 21,23 en pacientes prematuros (IC 95%: 0 – 43,54) y en pacientes a término fue de 55,35 (IC 95%: 30,68 – 80,04).

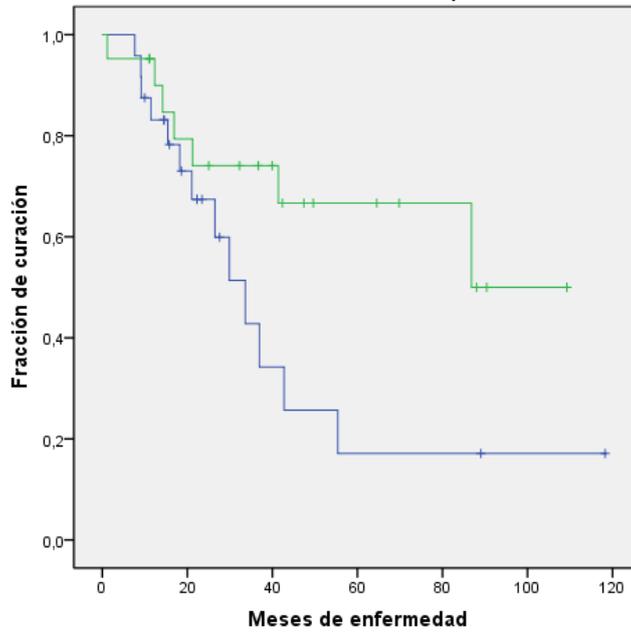


Gráfico 6. Tiempo de curación en función del sexo, siendo la línea azul el sexo femenino y la línea verde el sexo masculino.

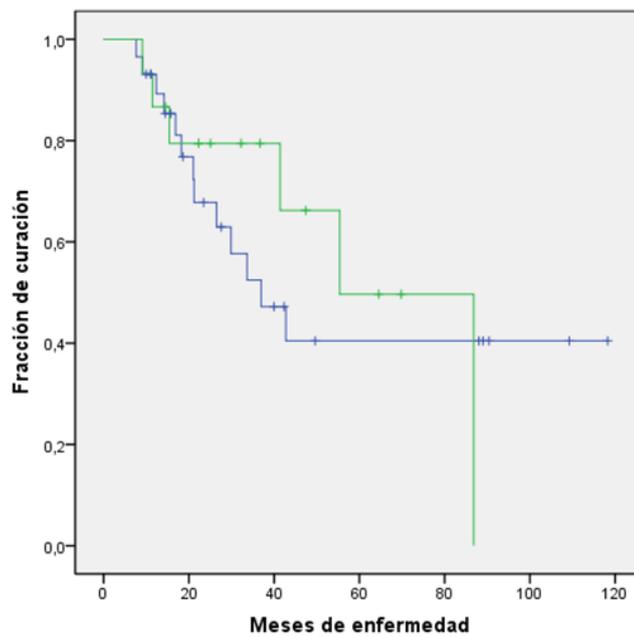


Gráfico 7. Tiempo de supervivencia en función de nadir, siendo la línea verde nadir $< 500/\mu\text{l}$ y la línea azul nadir $> 500/\mu\text{l}$.

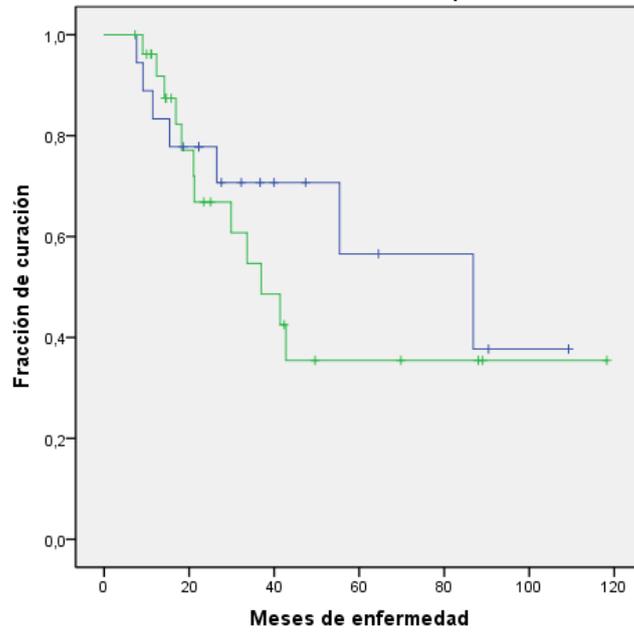


Gráfico 8. Tiempo de supervivencia en función del valor de monocitos al diagnóstico, siendo la línea verde monocitos $< 500/\text{mm}^3$ y la línea azul monocitos $> 500/\text{mm}^3$.

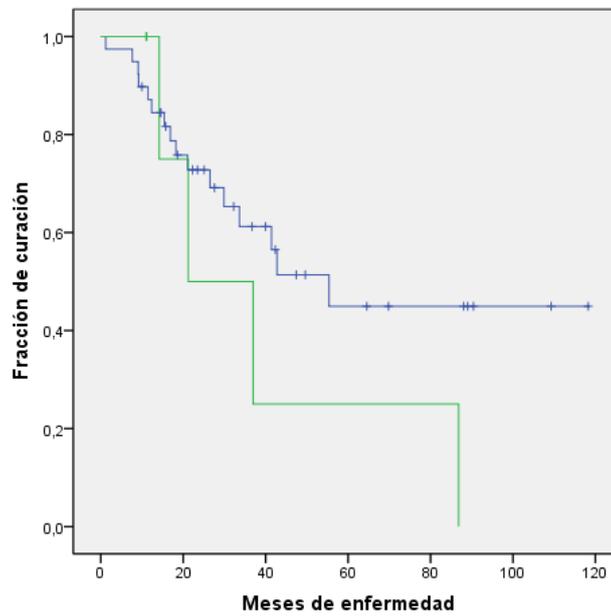


Gráfico 9. Tiempo de supervivencia en función del valor de antecedente de prematuridad, siendo la línea verde los pacientes con prematuridad.

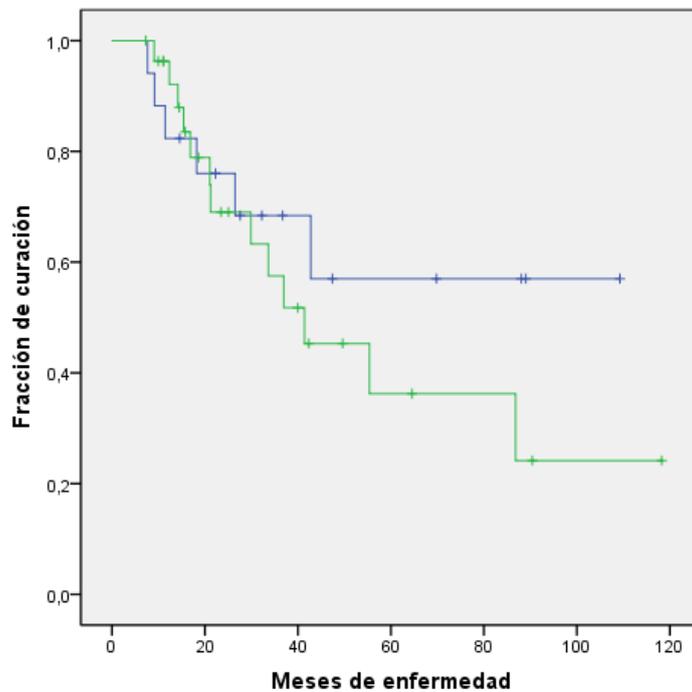


Gráfico 10. Tiempo de curación en función del valor de leucocitos al diagnóstico, siendo la línea azul los que han presentado menos de 5000/ μ l y la línea verde los que han presentado más de 5000/ μ l.

Se encontraron diferencias significativas en función de la edad actual, siendo la mediana del tiempo de curación en menores de tres años de 21,23 meses (13,19 – 29,27) frente a mayores de 3 años en los que fue de 86,83 (17,82 – 155,83) ($p=0,003$). También se encontraron diferencias significativas en la edad al diagnóstico ($p=0,006$), presentando el grupo menor de 3 años una mediana de 29,86 meses de duración de enfermedad (15,89 – 43,84).

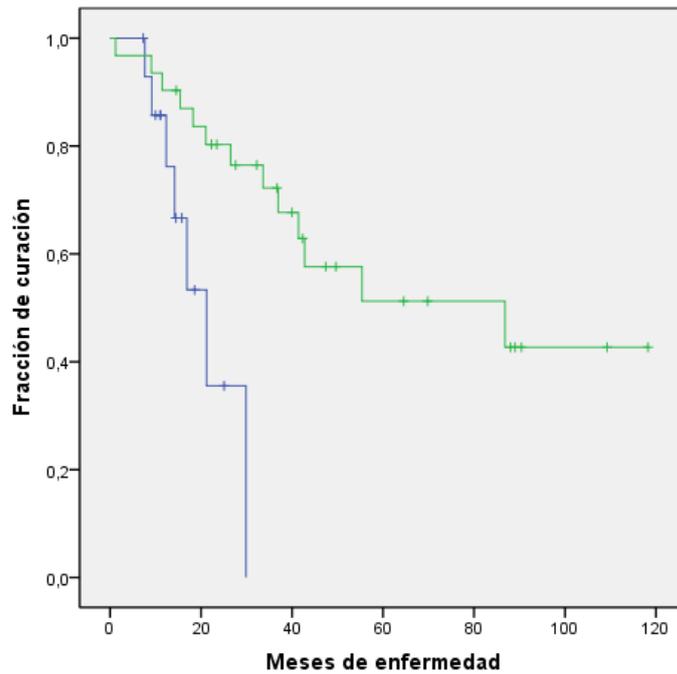


Gráfico 11. Tiempo de curación en función de la edad actual, siendo la línea azul los menores de 3 años y la línea verde los mayores de 3 años.

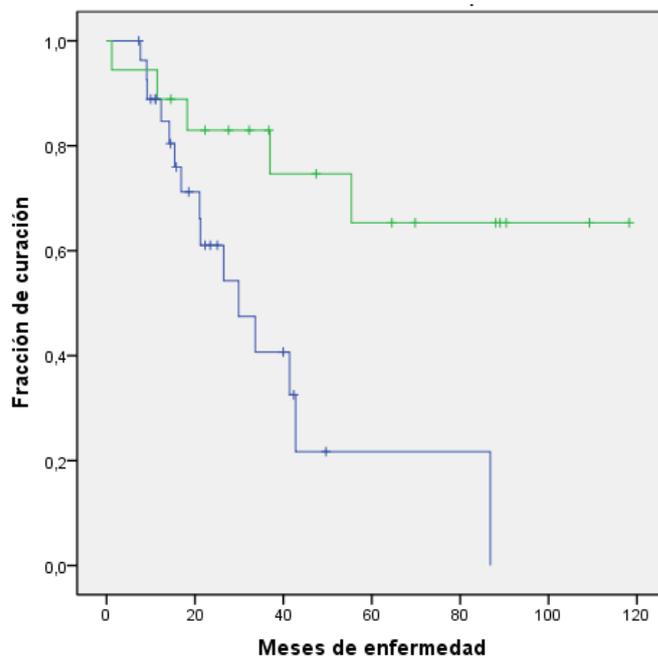


Gráfico 12. Tiempo de curación en función de la edad al diagnóstico, siendo la línea azul los menores de 3 años y la línea verde los mayores de 3 años.

En la tabla 9 se representan las variables analizadas anteriormente, con el número de pacientes dentro de cada grupo, el número de pacientes que alcanzaron la curación o el evento a estudio con su respectivo porcentaje y el valor de p.

Variable		Pacientes	Evento	Porcentaje de curación %	Valor p
Sexo	Hombre	21	7	33,3	0,055
	Mujer	24	13	54,2	
Edad actual	<3 años	13	7	53,8	0,003
	>3 años	32	13	40,6	
Edad al diagnóstico	<3 años	15	7	46,66	0,006
	>3 años	31	13	41,93	
Prematuridad	Sí	6	4	66,6	0,212
	No	39	16	41	
Nadir	<500/mm ³	29	13	44,8	0,641
	>500/mm ³	15	6	40	
Leucocitos	<6000/mm ³	27	6	22,22	0,372
	>6000/mm ³	28	13	46,42	
Monocitosis	<500/mm ³	18	7	38,88	0,463
	>500/mm ³	27	12	44,44	

Tabla 9. Supervivencia hasta la curación de la enfermedad en función de factores clínicos y epidemiológicos. El evento es la curación de la enfermedad. El valor de p ha sido obtenido mediante el test log Rank.

5.5 Cuestionario de calidad de vida

Para finalizar, se llevó a cabo un cuestionario de cuatro preguntas para evaluar cómo influye la enfermedad de neutropenia autoinmune en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. El cuestionario se encuentra adjunto en el anexo III.

Se recogieron un total de 8 cuestionarios. El 50% de los pacientes (4) faltaron al colegio o guardaría menos de 10 días o ninguno. El 12,5% (1) respondió que la enfermedad influye poco en la realización de las actividades de la vida diaria mientras que para el resto no influye nada.

La última pregunta consistió en evaluar el concepto de la enfermedad de los progenitores de los pacientes valorando si estos creen que sus hijos presentan mayor predisposición al riesgo de infecciones que el resto de niños. A esta pregunta, un 25% de los pacientes (2) respondieron que sí pensaban que su hijo presentaba mayor riesgo de desarrollo de infecciones.

6. DISCUSION

El hallazgo de neutropenia es frecuente en las consultas de pediatría. Bajo este hallazgo pueden subyacer múltiples causas, desde una causa infecciosa y nutricional hasta una enfermedad oncológica. Es por ello que desde los primeros pasos del diagnóstico es importante el despistaje de alteraciones en el resto de series hematológicas.

En este estudio se presentan 150 pacientes que han presentado neutropenia sin alteraciones del resto de series hematológicas, 46 de ellos con el diagnóstico de neutropenia autoinmune. La causa conocida más frecuente de neutropenia es la parainfecciosa, que supone en nuestra muestra un 14% de las neutropenias no autoinmunes. Probablemente este tipo de neutropenia se encuentre infradiagnosticada en nuestra muestra ya que es posible que, dada la tendencia a la autorresolución del cuadro, el diagnóstico se lleve a cabo desde Atención Primaria y los pacientes no sean derivados a consultas.

El siguiente grupo, es el grupo de neutropenia étnica benigna. En nuestra serie de paciente un 9,64% de pacientes con neutropenia se encuentran filiados con este diagnóstico. Determinar el porcentaje de este tipo de neutropenia es complicado, pues su prevalencia depende de la raza. Un estudio realizado en 2019 por Suheil Albert Atallah-Yunes, Audrey Ready y Peter E. Newburger en Estados Unidos estima una prevalencia en función de la raza. Habla de un 25 - 50% en africanos, 4,5% en afroamericanos, 10,7% en árabes, 11,8% en judíos yemenitas y 15,4% en judíos etíopes ⁽⁶⁾. Estos porcentajes son congruentes al porcentaje en torno al 10% de nuestro estudio, aunque en nuestro estudio no se ha recogido la raza de los pacientes.

Como se ha dicho anteriormente, en la muestra del estudio hay 46 pacientes con diagnóstico de neutropenia autoinmune. Corresponde con un porcentaje del 30% de todos los pacientes en seguimiento por la consulta. Este porcentaje contrasta con la prevalencia estimada de la enfermedad de neutropenia autoinmune en los estudios actuales que refieren que se encuentra en 1 de cada 6.300 pacientes ^(7, 13, 20).

Esta elevada estimación de casos con respecto a estos datos, puede deberse a una sobrestimación dentro de la misma muestra ya que no todos los pacientes que presentan neutropenia son derivados a la consulta y, como se ha mencionado anteriormente sospechamos que la neutropenia parainfecciosa está infraestimada en nuestro estudio. Si los pacientes con neutropenia parainfecciosa recibieran seguimiento por la Unidad, provocaría que la muestra contara con un mayor porcentaje de pacientes con este tipo de neutropenia transitoria y un menor porcentaje de pacientes con neutropenia autoinmune. Se suma que nuestro centro no es el único que realiza seguimiento de estos pacientes dentro de la Comunidad Autónoma de Aragón. Sin embargo, este porcentaje también puede hacer pensar en que la prevalencia de la enfermedad sea mayor de la que se estima de la población total, lo que puede ser debido principalmente al buen pronóstico de la enfermedad en pacientes lactantes y a la tendencia de la enfermedad a su resolución espontánea.

La edad media actual de los pacientes en seguimiento del grupo con neutropenia tiene una mediana de 4,64 con rango de 0,84 a 19,27 años. Este valor es algo menor que en otras series revisadas, aunque sigue siendo congruente si consideramos los rangos de edad. En una serie de 102 pacientes tomados del Registro Internacional de Neutropenia Grave (SCNIR) en 2019, se describe una mediana de edad en seguimiento de 5,18 con rango 1,37 a 22,71 años⁽³⁴⁾.

Destaca que la edad media de diagnóstico en nuestra serie (4,91 años) es elevada con respecto a la bibliografía revisada, en la que se habla de una mediana de edad al diagnóstico en torno al primer año de edad. Esto se puede explicar por el amplio rango de edad de pacientes en seguimiento por la Unidad, alcanzando los 18 años. Secundariamente, al contar con pacientes de mayor edad puede que el diagnóstico de neutropenia autoinmune se encuentre relacionado con alguna patología inmunológica cuyo diagnóstico aún no se haya alcanzado. Si nos fijamos en la mediana, esta tiene un valor de 1,95, lo que es más concordante con las revisiones previas^(3, 4, 27, 34).

En cuanto al sexo de los pacientes con neutropenia autoinmune, nuestra serie de pacientes no presenta diferencias entre hombres y mujeres. Este dato coincide con la

cohorte de pacientes de un estudio realizado en Rumanía 2021 por Jincan et al ⁽²⁾ en el que se presentan resultados similares, así como otros estudios revisados ^(3, 24).

La mayoría de pacientes con neutropenia autoinmune presentaron al diagnóstico un valor de neutrófilos entre 0 y 1000/ μ l con un valor nadir al diagnóstico también situado entre estas cifras en la mayoría de los casos. Este resultado es similar a uno de los artículos con mayor tamaño muestral de pacientes realizado en 2011 por Audrain et al, en que se objetiva que la mayoría de los pacientes al diagnóstico se encuentran en rango de neutropenia moderada-grave al diagnóstico ⁽²³⁾. Estos resultados son similares al artículo realizado por Wang et al, en 2009 ⁽²⁴⁾. Generalmente, los pacientes con neutropenia autoinmune, presentan recuentos bajos de neutrófilos sin relacionarse con una mayor gravedad de enfermedad.

En cuanto al test de detección de anticuerpos antineutrófilo, un estudio realizado por Sella et al. en el año 2010, plantea una sensibilidad del test del 62,5% (IC 95%: 50-73%). Estos resultados son similares a otro estudio realizado en el año siguiente por Taichi Ito ^(29, 30). Otro estudio realizado en Italia en 2015 coincide en estos resultados de sensibilidad, hablando de una sensibilidad del 61,8% en la primera prueba de detección. Pero, si se realizan más pruebas de detección en pacientes con alta sospecha y test negativo la sensibilidad aumenta. Así, en este estudio, la cuarta ocasión en la que se realiza la prueba el test alcanza una sensibilidad del 81,8% ⁽²⁷⁾.

En la serie de pacientes de este estudio la estimación de la sensibilidad general es del 80%, un porcentaje mayor que en revisiones anteriores. Este aumento de sensibilidad con respecto a estos estudios podría explicarse por un aumento en el panel de detección de antígenos de membrana de los neutrófilos con respecto al año en el que se han realizado los estudios anteriores y los avances en la técnica.

Un 28,2% de pacientes de la muestra han obtenido resultado positivo en test directo e indirecto. Si desglosamos la positividad del test en función del tipo de test de detección obtenemos que un 47,8% de pacientes han sido positivos en el test directo y un 8,7% en el test indirecto. Estos resultados han de ser interpretados con cautela debido al riesgo de presentar falsos positivos del test directo y del test indirecto de presentar falsos negativos.

El riesgo de falsos positivos del test directo es explicado principalmente por la unión inespecífica de los antígenos por los anticuerpos y al número insuficiente de células para su detección. En cambio, en el test indirecto existe mayor riesgo de falsos negativos debido a que no se lleva a cabo la detección de todos los antígenos HNA, sino los más frecuentes. Otra explicación es que existan niveles bajos de anticuerpos y que no la prueba no sea capaz de detectarlos ^(2,3). Por tanto, llevar a cabo este test diagnóstico tiene sus complicaciones, de forma que en la práctica es frecuente la necesidad de repetición de la prueba para obtener un resultado positivo.

En el grupo de 114 pacientes con neutropenia de origen no autoinmune, se ha realizado el test diagnóstico en 28 de ellos. Dado el porcentaje de pacientes con neutropenia sin filiar, es probable que la enfermedad de neutropenia autoinmune se encuentre infradiagnosticada en nuestra muestra. Se suma la presencia de la pandemia causada por el virus SARS-CoV2 durante el periodo que comprende el estudio, lo que implica una menor realización de test diagnóstico, tanto por no acudir los pacientes como por la menor implicación de los laboratorios en este tipo de pruebas en periodos de alta incidencia.

En cuanto al análisis del riesgo de infecciones relevantes en nuestra muestra, se objetivó de manera significativa que los pacientes con neutropenia autoinmune consultaron en más ocasiones en Urgencias con respecto a los demás diagnósticos.

Por otro lado, no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a un mayor número de ingresos por infección en los pacientes con neutropenia autoinmune, lo que apoya la benignidad de la enfermedad. Estos resultados coinciden con el registro llevado a cabo por el SCNIR en 2019 ya nombrado anteriormente, en el que se objetivó que los pacientes con neutropenia autoinmune presentan menor riesgo de presentar infecciones graves si eran comparados con pacientes con neutropenia congénita ⁽³⁴⁾.

Realizando el mismo análisis en función de la edad mayor o menor de 3 años, se obtuvieron resultados diferentes. El grupo de pacientes menores de 3 años con neutropenia autoinmune no presentó aumento en el número de consultas a Urgencias con respecto al grupo de neutropenia de causa no autoinmune. En cambio, se registraron un mayor número de ingresos con diferencias significativas. Estas

diferencias pueden atribuirse a una actitud menos conservadora en el tratamiento de pacientes de menor edad, en los que se decide ingreso en mayor porcentaje de ellos para tratamiento de antibioterapia intravenosa empírica.

En el grupo de edad mayor de 3 años, las diferencias significativas han sido encontradas en la comparación de episodios totales y en episodios de consulta en Urgencias. Estas diferencias han sido interpretadas como que los pacientes de mayor edad presentan mayor número de consultas pero al ser una enfermedad benigna, no repercute en un mayor número de ingresos.

Dividiendo a los pacientes menores de 3 años en función de si acuden o no a guardería, no se encontraron diferencias significativas aunque destaca que los pacientes que acuden a guardería presentan mayor número de episodios de consulta en Urgencias y de ingresos de causa infecciosa, lo que se atribuye al mayor contacto de estos pacientes con otros de su misma edad, favoreciendo la transmisión de agentes infecciosos.

En nuestra muestra, solo un 4,3% de pacientes recibieron tratamiento con G – CSF y un 15,2% recibió profilaxis antibiótica. En la serie recogida por el SCINIR, un 15,7% recibieron tratamiento con G – CSF y un 11,7% con antibióticos profilácticos. El análisis de infecciones mostró menor frecuencia de infecciones leves y graves en el grupo de pacientes con neutropenia autoinmune con respecto a los que presentar neutropenia congénita ⁽³⁴⁾. Si tenemos en cuenta el curso benigno de la enfermedad, la tendencia de tratamiento debería acercarse a nuestros resultados.

Definir qué factores son los que influyen en la evolución de los pacientes con neutropenia autoinmune puede ayudar al médico a orientarse acerca de si el paciente va a tener una enfermedad autolimitada o si el curso de la enfermedad va a ser más insidioso. También puede contribuir a ofrecer información a los progenitores de los pacientes, alejando el pensamiento de que su hijo presenta mayor predisposición al riesgo de infecciones graves y favoreciendo que la enfermedad interfiera lo menor posible en la vida diaria de los pacientes. En nuestra serie se encontraron diferencias en la edad de los pacientes y en el recuento total de leucocitos al diagnóstico.

En el estudio de supervivencia, no se obtuvieron diferencias significativas en la duración de la enfermedad en cuanto al sexo y antecedente de prematuridad. Tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia en el valor de monocitos al diagnóstico ni en el valor nadir de neutrófilos. Esto último apoya que la neutropenia autoinmune no presenta mayor duración de la enfermedad, siendo el recuento de neutrófilos independiente del curso de la misma.

Se encontraron diferencias significativas en el tiempo de duración de la enfermedad en función de si el paciente es mayor o menor de 3 años, apoyando la afirmación de que la enfermedad en lactantes tiene buen pronóstico y remite de forma espontánea en la mayoría de los casos ^(3, 26). En cambio, en pacientes de mayor edad o adultos, la enfermedad tiene un curso más insidioso, se encuentra asociada de forma más frecuente a otros trastornos autoinmunes y los niveles de neutrófilos se mantienen de forma más persistente por debajo del rango de normalidad.

Estos resultados son comparables a los de otros estudios, en los que se hace referencia a una resolución de la enfermedad espontánea en torno a los 3 - 5 años ^(3, 21, 24) en el caso de neutropenia autoinmune del lactante, siendo la media de años de evolución en pacientes menores de 3 meses de 3,25 años en nuestro estudio.

En el estudio realizado en Italia en 2015 nombrado anteriormente, se habla de una mediana de resolución de la enfermedad de 1,3 años, en una muestra de 157 pacientes con una mediana de edad de 0,70 años. Estos resultados contrastan con la mediana de supervivencia de la muestra del estudio, 3,56 años o 42,76 meses ⁽²⁷⁾. Si dividimos a los pacientes en función de la edad, obtenemos una mediana en el grupo de mayores de 3 años de 7,23 años. En cambio, en el grupo de menores de 3 años, se obtiene una mediana de supervivencia de 1,3 años (16,90 meses). Este valor coincide con el estudio previo lo que puede ser debido a que la población estudiada sea menor a la de nuestra muestra.

En cuanto al cuestionario para evaluar la calidad de vida de los pacientes, en la mayoría de los mismos la enfermedad no influye con realizar las actividades de la vida diaria, reforzando que se trata de una enfermedad de curso benigno. En el caso de la predisposición a padecer infecciones, un 25% de los padres de los pacientes opinan

que sus hijos presentan mayor predisposición al desarrollo de infecciones. Esto nos hace pensar en la importancia de una adecuada educación ante el diagnóstico de la enfermedad, para evitar que influya lo menos posible en el desarrollo de las actividades de la vida diaria de los pacientes. No obstante, el número de encuestas recogidas es escaso y sería necesario realizar una mayor recogida de datos para reafirmar estas conclusiones.

7. LIMITACIONES

Para realizar una adecuada interpretación de los datos, se debe tener en cuenta las limitaciones del estudio.

Se trata de un estudio retrospectivo con un tamaño muestral limitado y una muestra heterogénea. Se ha conseguido recopilar una muestra de 46 pacientes con neutropenia autoinmune, una muestra superior a otras series de pacientes pero aún no suficiente para encontrar asociaciones estadísticamente significativas.

Además, reseñar que el periodo de pandemia causada por el virus SARS-CoV2, se encuentra comprendida dentro de las fechas en las que se ha realizado el estudio, lo que puede influir en la recogida de un menor número de muestra para el estudio de anticuerpos y en una afluencia menor de los pacientes a las consultas.

Como otras posibles limitaciones del estudio, referir que el número total de casos de neutropenia puede estar infravalorado. Se han tenido en cuenta los pacientes con neutropenia en seguimiento con la consulta de Hematología e Inmunología pero existen casos de pacientes con neutropenia a los que se les realiza el seguimiento desde el Centro de Salud y en consultas externas de otro hospital en la localidad que no son derivados a la Unidad. Esto implica que la muestra cuente con un número menor de neutropenias transitorias, disminuyendo principalmente el número de neutropenias de causa parainfecciosa que es la causa más frecuente de neutropenia en la infancia.

En contraposición, según el protocolo "Neutropenia en Urgencias de Pediatría" vigente en el momento del estudio en nuestro centro, los pacientes con neutropenia leve y sin factores de riesgo son dados de alta con control en 3-4 semanas en su Centro de Salud, lo que implica que si los valores de neutrófilos continúan en nivel bajo, el paciente será derivado a consulta de Hematología e Inmunología. Los pacientes con neutropenia leve y factores de riesgo (infecciones de repetición, ingreso por infecciones graves, consanguinidad, antecedentes familiares de inmunodeficiencia y muertes prematuras, exploración con rasgos dismórficos, lesiones anales y bucales, adenopatías y hepatoesplenomegalia) son derivados a consulta de Hematología e Inmunología

Pediátrica ⁽³⁹⁾. Mediante esta vía de derivación de pacientes, se evita la reducción de tamaño muestral de los pacientes con neutropenia que requieren realizar estudios más completos para filiar su origen.

En el estudio de sensibilidad del test de detección de anticuerpos, debido a la limitación en el número de pacientes, no se ha realizado estimación de sensibilidad en función del número de test realizados. Se ha obtenido una estimación de sensibilidad del 80%, pero se debería tener en cuenta que en los pacientes con repetición del test diagnóstico que presenta la enfermedad y son negativos, la probabilidad de que presenten un resultado positiva aumenta en las repeticiones sucesivas de la prueba. Este análisis se planteará en revisiones posteriores, en los que se incluya a un mayor número de muestra.

En cuanto a la encuesta de evaluación de cómo influye la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes, decir que no se ha obtenido el número de encuestas esperable durante el tiempo de recogida. Se necesita la ampliación del estudio para alcanzar mayor fiabilidad en las conclusiones obtenidas a partir de ella.

8. PERSPECTIVAS DE FUTURO

La neutropenia es un hallazgo analítico frecuente en las consultas de Pediatría. La neutropenia autoinmune es una causa relativamente frecuente y de curso benigno, especialmente en pacientes lactantes. Pese a ello, son poco numerosas las publicaciones con respecto a la misma y generalmente estas tienen una muestra de pacientes limitada.

Posteriormente a la presentación de este trabajo, se pretende continuar la revisión de la enfermedad, así como el seguimiento de pacientes con diagnóstico de neutropenia autoinmune en consultas y aumentar el número de muestra. Se intentará realizar un análisis de sensibilidad más exacto con más pacientes diagnosticados, teniendo en cuenta el número de pruebas diagnósticas.

Del mismo modo, se continuará evaluando la calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario que se ha presentado en apartados anteriores, para demostrar que se trata de una enfermedad benigna y que su presencia no debe influir en las actividades de la vida diaria.

9. CONCLUSIONES

- 1) La neutropenia es frecuente en las consultas de pediatría. Su causa más frecuente es la parainfecciosa pero se ha de pensar en otras causas, especialmente si hay afectación de más de una serie hematológica.
- 2) La neutropenia autoinmune es una causa frecuente de neutropenia y probablemente se encuentre infradiagnosticada por su tendencia a la resolución, especialmente en pacientes menores de 3 años.
- 3) La prueba de detección de anticuerpos antineutrófilo ha de interpretarse con cautela, ya que existe riesgo de encontrar falsos positivos en el test diagnóstico directo y falsos negativos en el indirecto.
- 4) El valor nadir de neutrófilos es independiente del curso de la enfermedad. Un valor menor del mismo, no se relaciona con aumento del número de infecciones graves.
- 5) La neutropenia autoinmune es una patología benigna y autolimitada, especialmente en menores de 3 años. En los pacientes mayores de 3 años, la enfermedad tiene un curso más insidioso, y su remisión puede ocurrir más a largo plazo que en edades precoces.
- 6) Existe un porcentaje de padres de pacientes que creen que la enfermedad supone un aumento del riesgo de infecciones. Es importante hacer hincapié en la benignidad de la enfermedad para evitar que influya en la calidad de vida de los pacientes.

10. AGRADECIMIENTOS

Agradecer a la Unidad de Oncohematología Pediátrica del Hospital Miguel Servet, que ha presentado disponibilidad para que pudiera llevarse a cabo el estudio. Ha realizado el seguimiento y tratamiento de los pacientes para así poder objetivar su evolución. Ha llevado a cabo un importante papel al explicar a los progenitores de los pacientes en qué consiste el estudio así como llevado a cabo la recogida de las encuestas.

Agradecer también el papel del HCU en la revisión de la elaboración del trabajo.

Finalmente, al departamento de documentación y archivos del hospital, que ha contribuido en la aportación de las historias clínicas no disponibles electrónicamente, previo consentimiento de la dirección del hospital y CEICA.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1) David O, Fruchtman Y, Sergienko R, Kapelushnik J, Leibovitz E. The Infectious and Noninfectious Etiology, Clinical Picture and Outcome of Neutropenia in Immunocompetent Hospitalized Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Jun;37(6):570-575.
- 2) Jinca C, Serban M, Ursu E, Munteanu A, Arghirescu S. Primary autoimmune neutropenia of infancy and childhood in a cohort of patients from western Romania. *Exp Ther Med.* 2021 Mar;21(3):280.
- 3) Farruggia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol.* 2015 Feb;6(1):15-24.
- 4) Guerrero J, Cartón A, Barreda A, Menéndez J, Ruiz J. Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría. 6ª edición. Editorial Médica Panamericana. 2017:p1157-1163.
- 5) Palmblad J, Höglund P. Ethnic benign neutropenia: A phenomenon finds an explanation. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Dec;65(12):e27361..
- 6) Atallah-Yunes SA, Ready A, Newburger PE. Benign ethnic neutropenia. *Blood Rev.* 2019;37:100586.
- 7) Hsieh MM, Tisdale JF, Rodgers GP, Young NS, Trimble EL, Little RF. Neutrophil count in African Americans: lowering the target cutoff to initiate or resume chemotherapy?. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1633-1637.
- 8) Ozdemir ZC, Kar YD, Kasaci B, Bor O. Etiological causes and prognosis in children with neutropenia. *North Clin Istanbul.* 2021;8(3):236-242.
- 9) Thomas AE, Simpson LA. A step-by-step approach to paediatric neutropenia. *Paediatrics and Child Health.* 2017;27(11):511-516.
- 10) Newburger PE. Autoimmune and other acquired neutropenias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):38-42.
- 11) Stenhammar L, Strömberg L, Ljunggren CG. Kostmann's disease or severe hereditary neutropenia-the man behind the syndrome. *Ann Hematol.* 2020;99(10):2339-2341.

- 12) Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17032.
- 13) Mir P, Klimiankou M, Findik B, Hähnel K, Mellor-Heineke S, Zeidler C et al. New insights into the pathomechanism of cyclic neutropenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1466(1):83-92.
- 14) Heusinkveld LE, Majumdar S, Gao JL, McDermott DH, Murphy PM. WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Cure. *J Clin Immunol*. 2019;39(6):532-556.
- 15) Porretti L, Farruggia P, Colombo FS, Cattaneo A, Ghilardi R, Mirra N, et al. Diagnostic value of cell bound and circulating neutrophil antibody detection in pediatric neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Apr;65(4).
- 16) Audia S, Griénay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment. *J Clin Med*. 2020;9(12):3851.
- 17) Mannering N, Hansen DL, Frederiksen H. Evans syndrome in children below 13 years of age - A nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231284.
- 18) Lalezari P, Jiang AF, Yegen L, Santorineou M. Chronic autoimmune neutropenia due to anti-NA2 antibody. *N Engl J Med*. 1975;293:744– 747.
- 19) Boxer LA, Greenberg MS, Boxer GJ, Stossel TP. Autoimmune neutropenia. *N Engl J Med*. 1975;293:748-753.
- 20) Nielsen KR, Bojsen SR, Masmus TN, Fjordside AL, Baech J, Haunstrup TM et al. Association between human leukocyte antigens (HLAs) and human neutrophil antigens (HNAs) and autoimmune neutropenia of infancy in Danish patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(4):756-761.
- 21) Browne T, Dearman RJ, Poles A. Human neutrophil antigens: Nature, clinical significance and detection. *International Journal of Immunogenetics*. 2021;48(2):145-156.
- 22) Sachs UJ, Radke C, Bein G, Grabowski C, Simtong P, Bux J et al. Primary structure of human neutrophil antigens 1a and 1b. *Transfusion*. 2020 Apr;60(4):815-821.

- 23) Audrain M, Martin J, Fromont P, Prie ´ N, Thomas C, Muller J-Y. Autoimmune neutropenia in children: analysis of 116 cases. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 494–496
- 24) Wang LY, Wang CL, Chu CC, Lee HL, Ho HT, Liang DC et al. Primary autoimmune neutropenia in children in Taiwan. *Transfusion*. 2009 May;49(5):1003-6.
- 25) Celkan T, Koç BŞ. Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Turk Pediatri Ars*. 2015;50(3):136-144.
- 26) Dale DC, Bolyard AA. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2017;24(1):46-53.
- 27) Farruggia P, Fioredda F, Puccio G, Porretti L, Lanza T, Ramenghi U at al. Autoimmune neutropenia of infancy: Data from the Italian neutropenia registry. *Am J Hematol*. 2015 Dec;90(12):E221-2.
- 28) Sociedad Española de Inmunología. Grupo Español de Autoinmunidad (GEAI). *Protocolos de Diagnostico Inmunológico en Enfermedades Autoinmunes*. Elsevier. 2014:85-92.
- 29) Esmaeili B, Bayat B, Fazlollahi MR, Moradi L, Kalantari A, Nourbakhsh SM et al. Identification of Antibodies against Neutrophil Surface Antigens in Two Iranian Patients with Autoimmune Neutropenia. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021;8;20(6):771-777.
- 30) Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):208-214.
- 31) Sella R, Flomenblit L, Goldstein I, Kaplinsky C. Detection of anti-neutrophil antibodies in autoimmune neutropenia of infancy: a multicenter study. *Isr Med Assoc J*. 2010 Feb;12(2):91-96.
- 32) Ito T, Taniuchi S, Tsuji S, Iharada A, Hasui M, Kaneko K. Diagnosis of autoimmune neutropenia by neutrophil-bound IgG and IgM antibodies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Oct;33(7):552-555.
- 33) Callejas Caballero, I, Illán Ramos, M, Berzosa Sánchez, A, Anguita E, Ramos Amador JT. Autoimmune neutropenia associated with influenza virus infection in childhood: a case report. *BMC Infect Dis* 2021, 830.

- 34) Frömling F, Mellor-Heineke S, Gerschmann N, Röbbel L, Skokowa J, Karl Welte K et al. 102 Patients with Primary Autoimmune Neutropenia : An Analysis of the European Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR). *Blood* 2019; 134(1): 1039.
- 35) Lindqvist, Henric; Carlsson, Göran; Moell, Jacob; Winiarski, Jacek; Sundin, Mikael. Neutropenia in childhood: a 5-year experience at a tertiary center. *European Journal of Pediatrics*, 2015;174(6), 801–807.
- 36) Lotfi N, Thome R, Rezaei N, Zhang GX, Rezaei A, Rostami A et al. Roles of GM-CSF in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases: An Update. *Front Immunol*. 2019;10:1265.
- 37) Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J et al. Wang W, Jakubowski A, Winton E, Lalezari P, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood*. 1993 May 15;81(10):2496-2502
- 38) Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol*. 2017 Aug;178(3):351-363.
- 39) Unidad de Urgencias y Oncohematología de Hospital Universitario Miguel Servet. Protocolo de actuación ante neutropenia en Urgencias de Pediatría. Actualización 2020.

ANEXO I. Dictamen favorable del CEIC Aragón.



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI22/106

23 de marzo de 2022

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 23/03/2022, Acta Nº 06/2022 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Evolución y factores pronósticos en pacientes pediátricos con diagnóstico de neutropenia autoinmune. Experiencia de dos años de consulta.

Alumna: Miriam Desvaux Garcia

Tutoras: Carmen Rodríguez Vigil Iturrate y María Pilar Samper Villagrasa

Versión protocolo: V2. 15 de Marzo de 2022

Versión documento de información y consentimiento: V2. 15 de Marzo de 2022

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los consentimientos informados, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del trabajo.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI
03857456B
Fecha: 2022.03.25
12:40:51 +01'00'

María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO II. Solicitud de acceso a historias y documentación clínica del Hospital Universitario Miguel Servet con fines de investigación.



UNIDAD DE DOCUMENTACIÓN CLÍNICA Y ARCHIVO

Documentación Clínica y Archivo **SERVICIO DE ADMISIÓN Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET**

F-9_Z2(E)M_DC
Revisión A
Página 1 de 1

SOLICITUD DE ACCESO A HISTORIAS Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET CON FINES DE INVESTIGACIÓN

D./D^{ra}. MIRIAM DESVAUX GARCIA NIF.: 44918772W

Necesita acceder a información contenida en Historias Clínicas del Hospital Universitario Miguel Servet - (soporte electrónico y/o papel) -, para llevar a cabo el proyecto de investigación sobre

EVOLUCIÓN Y FACTORES PRONÓSTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS con DIAGNÓSTICO DE NEUTROPENIA AUTOINMUNE EXPERIENCIA DE DOS AÑOS DE CONSULTA
(Título del trabajo)

Con el objetivo de TRABAJO FIN DE MASTER

(Tesis doctoral, artículo, trabajo fin de grado, etc.)

La realización de este trabajo se realiza bajo la dirección de los siguientes profesionales:

D./D^{ña}. ORAMUN ROSALES IZQUIERTE
(Nombres de director/es de Tesis, Tutor de Residentes, profesionales que van a autorizar)

Y la autorización de CEICA
(CEICA, Comisión de Investigación del Centro, etc.)

COMPROMISO DEL SOLICITANTE:

El solicitante declara que los datos aportados en esta solicitud son correctos y se compromete al uso adecuado de la información que recabe de la documentación revisada, de conformidad con lo dispuesto en Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

La falta de la debida custodia o secreto de identificación personal de acceso, el uso de la información para cualquier otro fin que no sea el expresado o el quebranto de la confidencialidad de la información recogida, dará lugar a la exigencia de responsabilidades administrativas/civiles/penales que correspondan según infracción/falta/delito cometido conforme al marco normativo vigente.

Zaragoza, a 22 de 02 de 2022

Fdo.: [Signature]
(Solicitante)

Fdo.: [Signature]
(Centro, Organismo, Departamento Investigador)



Autorizado; Zaragoza, a 22 de 2 de 2022

Fdo.: Prof. Ana Laura Martínez
Responsable Unidad Documentación Clínica y Archivo

E-mail: informacionclinica.txt@salud.aragon.es Teléfono: 976 76 55 50. Fax: 976 76 55 53

Anexo II. Cuestionario de evaluación de calidad de vida en pacientes con neutropenia autoinmune

1. ¿Su hijo acude a guardería? (Responder si su hijo es menor de 3 años)
 - a. Sí
 - b. No
2. ¿Cuántos días ha faltado a guardería/colegio por fiebre o infecciones?
 - a. Ninguno
 - b. Menos de 10
 - c. Más de 10
3. ¿Le impide la enfermedad realizar las actividades de la vida diaria como el resto de niños?
 - a. Nada
 - b. Poco
 - c. Mucho
4. ¿Cree que su hijo presenta mayor predisposición al desarrollo de infecciones que el resto de niños?
 - a. Sí
 - b. No