

# Uso terapéutico de la Transfusión de Granulocitos en un paciente pediátrico con celulitis orbitaria y periorbitaria.

Therapeutic use of granulocyte transfusion in a pediatric patient with orbital and periorbital cellulitis.

Alba R<sup>1</sup>, Marcarian G<sup>1</sup>, Pugliese A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Transfusional. Hospital Nacional de Pediatría SAMIC  
Prof. Dr. J. P. Garrahan, CABA - República Argentina.

anamariapugliese@hotmail.com / apugliese@garrahan.gov.ar

Fecha de recepción: 16/07/2015  
Fecha de aprobación: 17/08/2015



PEDIATRÍA  
ARTÍCULO  
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA: 159 - 163  
Volumen 19 n° 2  
Mayo - Agosto 2015

## Resumen

La transfusión de granulocitos es considerada una terapéutica apropiada en pacientes con una infección grave asociada a neutropenia severa, con respuesta desfavorable al tratamiento antimicrobiano. Diversos estudios clínicos realizados a lo largo de los años han mostrado controversias en cuanto a las indicaciones, las dosis, la frecuencia de administración y la respuesta terapéutica. En este artículo se presenta el reporte de un paciente en edad pediátrica, con bicitopenia en estudio, febril, con infección severa documentada que recibió tratamiento farmacológico y terapia con transfusión de granulocitos, evolucionando favorablemente.

**Palabras Clave:** Neutropenia severa,  
Infección,  
Transfusión de Granulocitos.

## Abstract

Granulocyte transfusion is considered an appropriate therapy in patients with serious infections and severe neutropenia, with poor response to antimicrobial treatment. Clinical studies conducted over the years have shown controversies regarding indications, doses, frequency of administration and therapeutic response. In this article we report a pediatric patient with bicytopenia, fever and a documented severe infection who received drug treatment and granulocyte transfusion therapy, developing successfully.

**Keywords:** Severe neutropenia,  
Infection,  
granulocyte transfusion.

## Introducción

Los granulocitos son un subtipo de glóbulos blancos con una importante función en el sistema de defensa del organismo, principalmente en las infecciones bacterianas y micóticas. Su mecanismo de acción más importante es la fagocitosis del microorganismo, entre otras.

Los pacientes con neutropenia severa presentan mayor riesgo de sufrir enfermedades infecciosas concomitantes que aumentan su morbi-mortalidad empeorando su evolución y su pronóstico. Las infecciones micóticas invasivas son una de las principales causas de muerte en pacientes con neutropenia severa.<sup>(5)</sup>

Desde los años 90's, el desarrollo de nuevos quimioterápicos, drogas inmunosupresoras, como asimismo los avances en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, trajeron aparejado un incremento en los casos de neutropenia severa complicados con procesos infecciosos que amenazan la vida del paciente.

Simultáneamente se desarrollaron nuevas drogas estimulantes de colonias que administradas a donantes permitió la colecta de granulocitos por aféresis para obtener una dosis terapéutica apropiada.<sup>(1)(3)</sup>

La transfusión de granulocitos surgió como terapia de soporte para los pacientes con sepsis bacteriana o micótica asociada a neutropenia severa sin respuesta al tratamiento antimicrobiano adecuado, hasta la resolución del cuadro infeccioso o recuperación de su estado de supresión medular.<sup>(4)</sup>

Históricamente se realizaban colectas de granulocitos en donantes no estimulados o estimulados sólo con corticoides, obteniendo productos pobres en celularidad. El recuento de granulocitos circulantes es bajo en el adulto sano, siendo insuficiente para colectar una dosis terapéutica. Es por eso que los donantes aptos reciben un factor estimulante con el fin de aumentar la liberación de los granulocitos desde la médula ósea a sangre periférica. Existen distintos esquemas de movilización de donantes, el más utilizado consta de administrar "factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF)", y dexametasona 12 hs previas a la extracción, acorde al pico de respuesta medular post-administración.<sup>(1)(2)(7)</sup> El G-CSF estimula la producción y liberación de los granulocitos, aumenta su actividad bactericida y fungicida y aumenta su sobrevivencia. La donación se realiza por método de aféresis, utilizando un separador celular,

que permite una colecta selectiva de granulocitos con una dosis dentro del rango terapéutico en el producto resultante.

La unidad colectada debe tener una dosis mínima de  $1 \times 10^{10}$  granulocitos.<sup>(1)(6)(8)</sup> Debe estar irradiada para prevenir EICHT y debe ser administrada dentro de las 24 horas, lo más cercano posible al momento de la extracción.

Un factor importante en este tratamiento, es la logística de la colecta de los granulocitos, ya que no es un componente que se almacena regularmente, por lo que no está disponible como parte del stock de componentes.

Ante un paciente que requiere de esta terapéutica se convoca a los posibles donantes, siendo estos habitualmente familiares o personas vinculadas con el paciente, se les explica la importancia del tratamiento, riesgos y beneficios, como así también los pasos para la donación, el uso de estimulantes y sus posibles efectos adversos.

El centro encargado de la colecta debe considerar asimismo, como factor fundamental, el número de donantes, su compromiso y disponibilidad para el proceso dado que es posible que se requieran varias extracciones dependiendo de la duración de la terapia. La selección de los donantes se basa en un examen clínico y de laboratorio, no sólo apto para realizar donación mediante el método de aféresis sino también para recibir factor estimulante de colonias y corticoides.

Los granulocitos infundidos actúan en el foco de la infección por lo que se utiliza la evolución clínica del mismo como parámetro de seguimiento y no el recuento en sangre periférica.

Los criterios para iniciar transfusión de granulocitos son: 1) Neutropenia severa ( $< 500/\text{mm}^3$  Neutrófilos), 2) Posibilidad de recuperación de la neutropenia, 3) Infección micótica o bacteriana documentada, 4) Falta de respuesta a terapia antimicrobiana adecuada por 3 días en pacientes severamente comprometidos, 5) Disponibilidad de donantes ABO y RH compatibles.<sup>(1)(2)</sup>

La transfusión de granulocitos está contraindicada en pacientes no neutropénicos, con un fin profiláctico en pacientes neutropénicos y en pacientes con fiebre de origen desconocido.<sup>(2)</sup>

El paciente debe recibir premedicación con difenhidramina, hidrocortisona y acetaminofeno, con el fin de evitar efectos adversos tales como fiebre y

exantema alérgico/urticaria. Los efectos adversos si bien suelen ser leves a moderados, se han reportado con mayor frecuencia que en la transfusión de otros componentes sanguíneos e incluyen hipotensión, distrés respiratorio e incluso TRALI (injurias pulmonares agudas relacionadas a la transfusión). Asimismo, se ha documentado un mayor riesgo de efectos adversos en especial complicaciones respiratorias, en la asociación de la transfusión de granulocitos junto con la infusión de anfotericina EV, por lo que se recomienda un intervalo no menor de 6 hs, entre una infusión y la otra.

Los efectos adversos posibles son, entre otros: fiebre, escalofríos, EICH Transfusional, aloinmunización, TRALI e infección transmitida por transfusión (ITT).<sup>(1)(8)</sup>

En el siguiente artículo, se presenta el reporte de un paciente en edad pediátrica, con bicitopenia en estudio, febril, con infección severa documentada que recibió tratamiento farmacológico y terapia con transfusión de granulocitos.

### Caso Clínico

Paciente de 1 año y 6 meses, RNT PAEG nacida de embarazo controlado, con serologías negativas, sin complicaciones perinatológicas de relevancia. No presenta antecedentes personales ni familiares.

Consultó en Hospital de su ciudad de origen por presentar Síndrome febril prolongado, bicitopenia (neutropenia y anemia) e hiperplaquetosis, con aumento de transaminasas (GOT 166, GPT 135) acompañadas de hepatomegalia y adenopatías submaxilares al examen físico. Se le realizaron cultivos de sangre, orina, materia fecal, y médula ósea, sin rescate de germen, serologías negativas. se realizó PAMO: Escasos elementos mieloeritroides con grandes cúmulos de plaquetas.

Recibió tratamiento con ceftriaxona, ceftazidima, amikacina y gammaglobulina EV por 2 días consecutivos. Por empeoramiento de su estado clínico es derivada a nuestra institución.

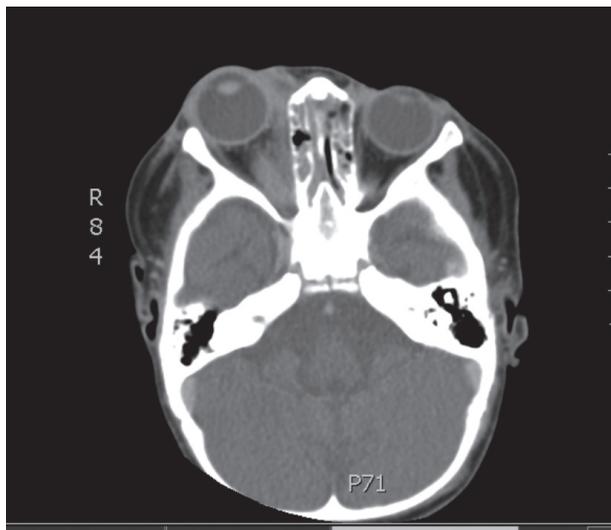
Al ingreso la paciente se encontraba en regular estado general, febril, hiporreactiva, con palidez generalizada, edema bipalpebral en ojo derecho, gingivostomatitis y adenopatías submaxilares, laterocervicales, e inguinales bilaterales, no adheridas a planos profundos de consistencia duro-elástica. Abdomen ligeramente distendido con hepatomegalia 2-3 traveses de dedo, diuresis y catarsis conser-

vada. Presentaba a su vez úlceras orales, por lo que se realizó Videoendoscopia Digestiva Alta (VEDA) y Videocolonoscopía (VCC) donde se evidenciaron lesiones ulcerosas profundas, con PCR positiva para adenovirus. Al comenzar con episodios de enterorragia masiva se intervino quirúrgicamente donde se detectaron dos bridas en yeyuno, resecándose 30 cm de yeyuno con anastomosis termino terminal.

Estudios realizados: Laboratorio: GB: 1920/mm<sup>3</sup>, Hb: 9.8 gr/dl, plaquetas: 703000/mm<sup>3</sup>, KPTT: 28 seg, TP: 100%, Albumina: 1.85 gr/dl, GOT: 32 UI/L, GPT: 24 UI/L; BT: 0.78 mg/dl, BD: 0.16 mg/dl, LDH: 919 UI/L, Ac. Úrico: 0.8 mg/dl, Na: 130 mEq/L, K: 4.4 mEq/L, Cl: 98 mEq/L, Ca: 8 mg/dl, P: 4.2 mg/dl, Mg: 1.73 mg/dl, creatinina: 0.23 mg/dl y urea: 11 mg/dl. HMC de ingreso negativos, y a los 5 días: 2/2 positivos para Klebsiella pneumoniae. Serologías (VDRL, HIV, VHC, VHB, Parvovirus, HBV, CMV, Toxoplasmosis, CHAGAS, RK 39 para Leishmaniasis, Leptospirosis) negativas. Lavado gástrico y PPD negativos. PAMO: Menos de 5% blastos, hipocelularidad a predominio granulocítica y eritrocitaria, serie megacariocítica aumentada y displásica. Ecografía abdominal: hígado aumentado de tamaño, homogéneo, sin lesiones. vesícula alitiásica, páncreas s/p, bazo s/p. No se observa líquido libre ni adenopatías. Ambos riñones s/p. Ecocardiograma: Sin cardiopatía estructural. Buena función sistólica del VI, FA 30, Arterias coronarias normales, derrame pericárdico mínimo laminar. Fondo de ojo: sin focos profundos infecciosos.

La paciente recibió tratamiento médico con distintos esquemas antimicrobianos: Piperacilina - Tazobactam 300 mg/Kg/día, Amikacina 15 mg/Kg/día, Vancomicina 40 mg/Kg/día, Meropenem 60 mg/Kg/día, Fluconazol 3 mg/Kg/día, Anfotericina liposomal 5 mg/Kg/día, Aciclovir 80 mg/Kg/día, Foscarnet 160 mg/Kg/día. Recibió además Metilprednisolona y Filgastrim 30ug/kg/día. Evolucionó en forma desfavorable, profundizando su neutropenia (leucocitos totales 1100/mm<sup>3</sup>) sin respuesta al factor estimulante de colonias a altas dosis, presentando aumento del eritema y flogosis de la lesión en párpado derecho con mayor ptosis, diagnosticándose clínicamente celulitis preseptal, confirmada con TAC que informó: Engrosamiento o proceso inflamatorio / edematoso de los tejidos blandos de la región interna intra y extra orbitaria derecha, de topografía pre y retroseptal, con absceso extraconal en región inferior e

interna de la orbita derecha, provocando desplazamiento del globo ocular y compromiso de la grasa, compatible con celulitis orbitaria y periorbitaria con absceso intraorbitario probablemente subperióstico, visualizándose mínima erosión ósea del piso de la orbita derecha. Se observa además sinusitis etmoidal bilateral e hipertrofia perimetral de la mucosa de los senos maxilares. **(Foto 1a)**



**Foto a:** TAC orbitaria pre-tratamiento.

Dada la situación clínica grave, la mala evolución a la terapéutica instaurada y ante la neutropenia severa con falta de respuesta al factor estimulante de colonias, sumado a la presencia de foco infeccioso evidenciado clínica y tomográficamente, acompañado de HMC positivos, se indica con urgencia la transfusión de granulocitos. Se realizaron 8 transfusiones de concentrado de granulocitos, todas ellas isogrupo, con una exposición a 4 donantes, con una mediana de celularidad por fracción de  $3.13 \times 10^{10}$  (r:  $2.61 - 3.91 \times 10^{10}$ ). **(Tabla 1)**

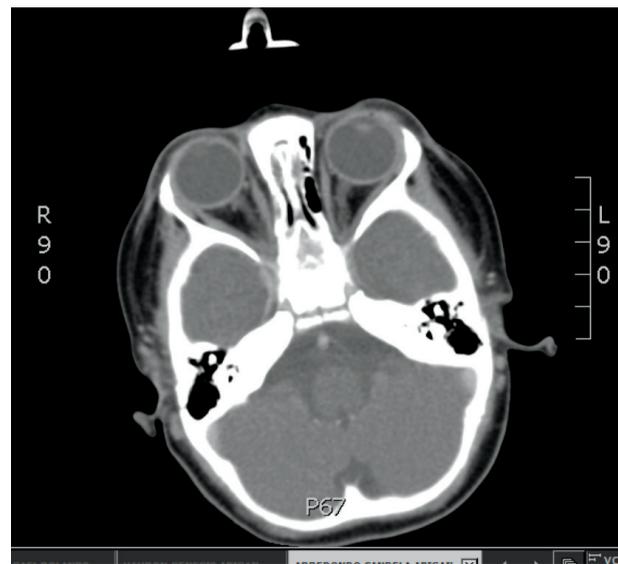
**Tabla 1:** Composición celular y volumen de las transfusiones de granulocitos.

| Nº de TRF | Vol (ml) | Rto. de GRN ( $\times 10^{10}$ ) | CGR (ml) | Rto. de PLQ (U) |
|-----------|----------|----------------------------------|----------|-----------------|
| 1         | 200      | 2.75                             | 12.21    | 1.47            |
| 2         | 190      | 2.61                             | 11.6     | 1.47            |
| 3         | 203      | 3.47                             | 16.26    | 2               |
| 4         | 200      | 3.47                             | 16.26    | 2               |
| 5         | 230      | 3.91                             | 8.5      | 2               |
| 6         | 230      | 3.91                             | 8.5      | 2               |
| 7         | 195      | 2.73                             | 13.7     | 1.51            |
| 8         | 200      | 2.8                              | 14.07    | 1.55            |

Completó 8 días de tratamiento, suspendiéndose las transfusiones debido a resolución de su neutropenia. Lab: GB: $4.730/\text{mm}^3$ , NT:  $1.135/\text{mm}^3$ .

La paciente progresó en forma favorable clínicamente. Al mes del comienzo de la terapia con granulocitos se pudo realizar microcirugía endonasal, donde se evidenció perforación septal posterior y cornete inferior y medio necrótico y friable. El cultivo de las muestras resultaron positivas para *Aspergillus Fumigatus* y *Acinetobacter* multirresistente. Completó tratamiento farmacológico con buena respuesta.

A los 2 meses se realizó TAC de órbita de control que informa: Comparativamente con la tomografía computada previa, actualmente se observa reducción de tamaño del proceso inflamatorio orbitario derecho con menor compromiso de la hendidura esfenoidal, del vértice orbitario y de la región intraorbitaria. Persiste moderado engrosamiento de los tejidos blandos de la región del piso orbitario derecho con osteólisis. Engrosamiento perimetral de la mucosa del seno maxilar derecho. Comparativamente con la tomografía computada previa ha disminuido el proceso inflamatorio de los senos paranasales. **(Foto b)**



**Foto b:** TAC orbitaria post-tratamiento

Ante la mejoría clínica y tomográfica con disminución de la colección aunque sin resolución, se otorgó egreso hospitalario completando tratamiento con Voriconazol 8mg/Kg/día, y Minociclina 4mg/Kg/día en forma ambulatoria, bajo seguimiento y control por los servicios de infectología, hematología, y oftalmología.

Completó un año de tratamiento antifúngico desde la toilette de rinosinusitis fúngica por *Aspergillus*, sin haber presentado nuevos episodios de neutropenia, con reactantes normales, muy buena evolución clínica y TAC sin colecciones (lesiones informadas como "cicatrizales/fibrosis"). Desde el punto de vista hematológico continua en estudio, sin diagnóstico definido.

Actualmente afebril, sin interurrencias, asintomática, con leve descarga mucosa nasal intermitente, continúa con controles con pediatra de cabecera, y hematólogo en su ciudad de origen.

### Discusión

La infección asociada a neutropenia severa es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes que reciben quimioterapia agresiva y/o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, así como en pacientes con inmunodeficiencias severas que afecten la serie granulocítica. La transfusión de granulocitos ha sido considerada una terapéutica apropiada para estos casos de infección asociada a neutropenia severa, debido a la elevada gravedad de estas situaciones.

En el caso reportado se observa una evolución favorable de una infección micótica y bacteriana severa, que no respondía al tratamiento antimicrobiano y los factores estimulantes. La transfusión de granulocitos permitió controlar clínicamente el cuadro infeccioso hasta que la paciente superó su neutropenia y poder continuar su tratamiento hasta la resolución completa del cuadro clínico.

Numerosos estudios clínicos se han desarrollado a lo largo de los años con el objetivo de esclarecer los puntos oscuros en relación a la transfusión de granulocitos, siendo los resultados dispares. En los últimos años se ha observado un auge de esta terapéutica, observándose resultados satisfactorios. Sin embargo no existe aún un nivel de evidencia clínica elevado que permita determinar la efectividad clínica de este tratamiento. Se requiere una mayor experiencia y análisis para poder alcanzar niveles de evidencia más elevados.

### Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Armando Cortes Buelvas, y col. Aplicaciones y Práctica de la Medicina Transfusional, 2012, Primera edición, Tomo I, cap 16.
2. Masey E. Clinical Guidelines for the use of granulocyte transfusions. 2012
3. Strauss, Ronald. Role of granulocyte/neutrophil transfusions for haematology/oncology patients in the modern era. *British Journal of Haematology*, 2012, 158, 299-306.
4. Agata Drewniak, Taco W. Kuijpers. Granulocyte transfusion therapy: randomization after all?. *Haematologica* 2009, 94(12), 1644-1648.
5. Karen Quillen, Edward Wong, y otros. Granulocyte transfusions in severe aplastic anemia: an eleven-year experience. *Haematologica* 2009, 94(12), 1661-1668.
6. Jose A. Cancelas, Anand Padmanabhan, Tuan Le, y otros. Spectra Optia granulocyte apheresis collections result in higher collection efficiency of viable, functional neutrophils in a randomized, crossover, multicenter trial. *Transfusion* 2015, 55:748-755.
7. R.G. Strauss, H.G. Klein, y otros. Preparation of granulocyte concentrates by apheresis: collection modalities in the USA. *Vox Sanguinis* 2011, 100, 426-433.
8. Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunoematología, Manual Técnico, Ed. 17, 2012.