

Diagnóstico de citopenias. Algoritmo de estudio

How to approach cytopenias.

Flores, MG

Hospital Durand

mariagabyflores@gmail.com



SIMPOSIO CONJUNTO
EHA-SAH:
PATOLOGÍA
HEMATOLÓGICA
BENIGNA

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 250-278
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: trombocitopenia,
neutropenia,
agranulocitosis

Keywords: thrombocytopenia,
neutropenia,
agranulocytosis

I. Trombocitopenia. ¿Cómo planteamos su diagnóstico?

La trombocitopenia es un motivo frecuente de consulta. Se define trombocitopenia a un recuento menor de 150.000 plaquetas/mm³, aunque valores ligeramente inferiores pero estables no suelen asociarse a patología y algunos autores sugieren considerar como significativos recuentos menores de 100.000 plaquetas/mm³(1). Las causas pueden ser múltiples y su incidencia suele variar en diferentes situaciones clínicas. Determinar el mecanismo que produce la trombocitopenia y arribar a un diagnóstico etiológico es un desafío que debemos resolver para poder implementar un tratamiento apropiado.

Principales mecanismos que producen trombocitopenia

La megacariopoyesis y trombopoyesis son procesos complejos que se desarrollan en la MO y están regulados por citoquinas y especialmente por la trombopoyetina (TPO). Su duración es de 4 a 7 días, y durante el mismo se produce la migración celular desde el nicho osteoblástico al nicho vascular. En este proceso se produce la proliferación y diferenciación de la célula madre hematopoyética y los progenitores, el desarrollo de la poliploidía, la formación de proplaquetas y la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos para formar las plaquetas(2). Las plaquetas son luego liberadas a la

circulación, donde su vida media es de alrededor de 7 a 10 días. La alteración de alguno de estos procesos puede determinar desarrollo de plaquetopenia, ya sea por disminución de la producción o por au-

mento de la destrucción por mecanismo inmune o no inmune y, en ocasiones, por secuestro esplénico o hemodilución⁽³⁾.

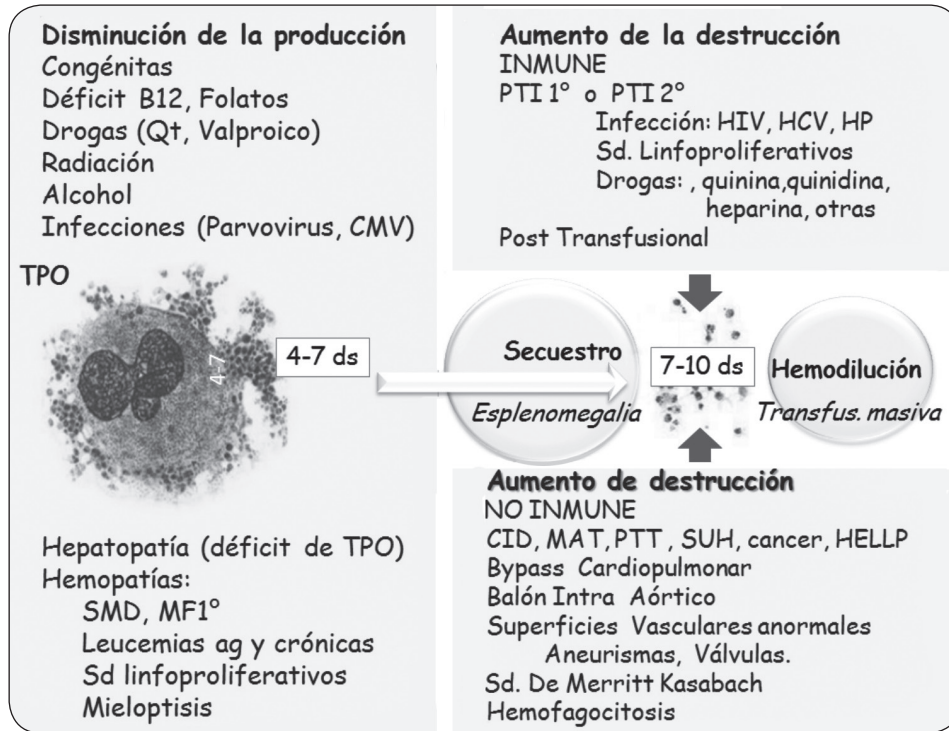


Figura 1. Mecanismos de producción de trombocitopenia

Es de destacar que en muchos casos los mecanismos que intervienen en un tipo de trombocitopenia son múltiples y actúan en forma combinada, como en el caso de la trombocitopenia inmune (PTI), donde al aumento de destrucción se agrega un déficit de producción por aumento de la apoptosis de los megacariocitos y disminución relativa de la TPO⁽⁴⁾, o la trombocitopenia asociada a la hepatitis por virus C (HCV) donde, además de un mecanismo frecuente de destrucción inmune, se suma un déficit de producción de TPO y, a veces, de hiperesplenismo⁽⁵⁾. La plaquetopenia a veces puede ser el primer síntoma de otra enfermedad más grave como el HIV o una mielodisplasia. Las causas de la trombocitopenia suelen variar según el escenario donde se desarrolle, ya sea que se trate de un paciente en la consulta externa, o en la unidad de internación de cuidados críticos o recuperación cardiovascular, o ya sea que se desarrolle en una mujer embarazada⁽⁶⁾.

Estudio de una trombocitopenia aislada. La sistemática diagnóstica debe comenzar con la identifica-

ción del escenario del paciente, que orientará el interrogatorio, examen físico y las pruebas diagnósticas.

1. El interrogatorio

Se debe interrogar acerca de la presencia de epistaxis, gingivorragias, menorragias en la mujer, petequias, hematomas y heces con melena o hematoquezia. Debe interrogarse también la existencia de sangrados frente a desafíos hemostáticos como traumas, extracciones dentales, cirugías y partos. Deberán preguntarse los antecedentes familiares⁽⁷⁾, los antecedentes previos de trombocitopenia o de sangrado, exposición a drogas, bebidas con quininas como el agua tónica⁽⁸⁾, vacunaciones, viajes recientes (malaria, riketsiosis, dengue), transfusiones recientes, ingesta de alcohol, tóxicos o infecciones virales, HIV, hepatitis y otras⁽⁹⁾.

2. El examen físico

Se deberán constatar signos de sangrado como petequias, equimosis en piel y mucosas, que no

suelen manifestarse cuando las plaquetas son mayores de 50.000, salvo que las plaquetas sean disfuncionales o haya coagulopatía asociada o uso de drogas que alteren su función⁽¹⁾, la presencia de isquemia en alguna extremidad o necrosis cutánea que puede hacer sospechar una trombocitopenia por heparina (HIT)⁽¹⁰⁾. También debe examinarse la presencia de anomalías esqueléticas (síndromes congénitos), o soplos cardíacos de alguna válvula disfuncional. Deberá evaluarse la presencia de adenomegalias y hepato/esplenomegalia o signos que indiquen la presencia de otras citopenias (palidez) o patologías asociadas como estig-

mas de hepatopatía (ictericia, *spiders*, circulación colateral), signos de infección u otras neoplasias.

3. Pruebas complementarias

El hemograma completo es indispensable para evaluar la presencia de otras citopenias, el recuento diferencial para descartar la presencia de células patológicas y alteración de la fórmula. Un examen cuidadoso del frotis es fundamental, nos permitirá descartar una pseudo-trombocitopenia y orientar inicialmente el diagnóstico según la presencia de macro o microplaquetas, fragmentación eritrocitaria, alteraciones cuantitativas y/o

Tabla 1. Alteraciones del hemograma y del frotis de sangre periférica

| Prueba | Utilidad |
|-----------------------------|--|
| Recuento sanguíneo | <p>Evaluar otras citopenias (<i>indispensable para el diagnóstico de PTI</i>)</p> <p>Presencia de leucocitosis neutrofílica (<i>que podría sugerir causa infecciosa</i>)</p> <p>Linfocitosis (<i>atribuible a virosis o síndrome linfoproliferativo</i>)</p> |
| Frotis de sangre periférica | <p>Descartar pseudotrombocitopenia (<i>agregados plaquetarios con EDTA</i>)</p> <p><u>Morfología y tamaño de las plaquetas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Macroplaquetas → PTI (<i>cuando hay aumento de destrucción, coexisten plaquetas de tamaño aumentado con otras normales</i>) • Plaquetas gigantes → sugieren trombocitopenias congénitas <p>Síndrome de la plaqueta gris: <i>plaquetas de coloración grisácea con disminución de gránulos α, y tendencia al sangrado</i></p> <p>Bernard Soulier (<i>mutaciones que afectan GPIb-GPIX-V</i>).</p> <p>May Hegglin y otros síndromes asociados a mutación de MYH9 (<i>con inclusiones citoplasmáticas en neutrófilos similar cuerpos de Dölhe</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas pequeñas → Wisoth Aldrich, plaquetopenia ligada al X (<i>mutación del gen WAS</i>) <p><u>Morfología eritrocitaria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Esquistocitos → <i>sugieren microangiopatía (PTT, SUH o CID)</i> • Esferocitos → <i>pueden observarse en síndrome de Evans</i> • Macrocitosis → anemia megaloblástica, SMD • Dacriocitos y eritroblastos circulantes → mieloptisis • Ocasionalmente inclusiones intracelulares por parásitos <p><u>Morfología leucocitaria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Granulaciones tóxicas, vacuolas citoplasmáticas → sepsis • Pseudopelguer, hipogranularidad, blastos → SMD, LMA (<i>acá las citopenias suelen ser múltiples</i>) • Cuadro leucoeritroblástico → mieloptisis • Inclusiones citoplasmáticas similar cuerpos de Dölhe → trombocitopenia congénita • Linfocitos anormales → virosis, linfoproliferativos. |

morfológicas de las otras células sanguíneas⁽¹¹⁾
 El primer paso en el estudio de una trombocitopenia es descartar la presencia de una falsa trombocitopenia.

a. Pseudotrombocitopenia

Es un fenómeno que ocurre in vitro cuando se utiliza sangre anticoagulada con EDTA en contadores celulares y que puede observarse en 0.07-0.2% de la población⁽¹²⁾. Es necesario reconocerlo para evitar estudios o tratamientos innecesarios. Su incidencia es un poco mayor en pacientes internados⁽¹³⁾. Esta alteración es ocasionada por la presencia de anticuerpos naturales circulantes que tienen baja afinidad contra glicoproteínas de la membrana plaquetaria, pero éstas modificarían su conformación por exposición al anticoagulante, aumentando la afinidad de los anticuerpos. En el frotis pueden observarse acúmulos plaquetarios o fenómenos de satelitismo en los neutrófilos. Los recuentos son mayores o se normalizan cuando

se hace el recuento con otros anticoagulantes, como citrato o heparina, aunque un pequeño porcentaje puede también presentar fenómenos de aglutinación con citrato. Se puede repetir la prueba utilizando sulfato de magnesio como anticoagulante⁽¹⁴⁾.

b. Trombocitopenias verdaderas

Las causas y la aproximación diagnóstica difiere entre aquellos pacientes que se presentan a la consulta externa, donde generalmente podemos plantearnos una serie de estudios para el diagnóstico diferencial, y la trombocitopenia del paciente crítico internado en cuidados intensivos o cirugía cardiovascular, donde las decisiones son más urgentes y las pruebas diagnósticas son escasas. También es particular la situación de la trombocitopenia en la mujer embarazada, donde las causas son variadas y pueden determinar conductas terapéuticas muy

Tabla 2. Causas de trombocitopenia en diferentes escenarios

| Paciente ambulatorio | Paciente internado | | Mujer embarazada |
|--|---|--|---|
| | Cuidados generales, UTI | Cirugía cardiovascular | |
| - PTI - HIV, HCV - Drogas - Helicobacter pylori - CMV, otros virus - Vacunas - Colagenopatías - LES, AR, SAF - Congénitas-inmunodeficiencia - Mielodisplasias - Hemopatías | - Infecciones - PTT/SUH - Drogas - CID - Hepatopatías - HIT - MAS - Quimioterapia - Hemopatía | - HIT - <i>By pass</i> Cardiopulmonar - Inhibidor GPIIb/IIIa - Otras drogas - Dilucional | - Trombocitopenia gestacional. - PTI - HELLP - Preeclampsia. - PTT/SUH - <i>Abruptio placentae</i> |

Adaptado de Stasi Hematology 2012⁽¹⁵⁾

diferentes⁽³⁾.

4. Otras pruebas de laboratorio que pueden ser de utilidad en casos particulares⁽³⁾:

1. Serologías para HCV y HIV
2. Colagenograma

3. Perfil tiroideo
4. IgG antiplaquetas asociada a drogas
5. TP, KPTT, fibrinógeno y D-D
6. Detección de Ac. anti factor plaquetario 4 y

- prueba de liberación de serotonina
7. Ecografía de bazo
 8. Proteinograma
 9. Citometría de flujo (CMF)
 10. Punción (PAMO) y biopsia de médula ósea (BMO)
 11. Centellograma hepatoesplénico
 12. Doppler del eje espleno portal
 13. Endoscopia digestiva alta (VEDA) para evaluar varices esofágicas
 14. Rx de tórax (como parte de la evaluación general)

Las siguientes pruebas deberán orientarse según los hallazgos clínicos previos y el estudio del hemograma y frotis de sangre periférica. No hay estudios de laboratorio concluyentes para diagnosticar la causa de una trombocitopenia y cuando la etiología no fuera clara deberá realizarse un estudio de la médula ósea para descartar hemopatía⁽¹⁵⁾. Cuando la trombocitopenia es aislada y no hay otras alteraciones -salvo quizás una ferropenia asociada a pérdidas crónicas-, la causa más frecuente suele ser la PTI y la trombocitopenia inducida por drogas (TID).

Etiología de las trombocitopenias

1. Trombocitopenias más frecuentes en la consulta externa

Trombocitopenia inmune. PTI.

A pesar de que la PTI es la causa más frecuente de trombocitopenia aislada, no hay pruebas lo suficientemente sensitivas o específicas que confirmen el diagnóstico, por lo que aún hoy, el diagnóstico de la PTI es un diagnóstico de exclusión⁽¹⁶⁾. La PTI también puede ser secundaria, o sea asociada a otros desórdenes, y esta situación, que representa 18-20% de los casos, es en parte la razón de la extensa evaluación que debemos realizar al diagnóstico. Las causas de PTI secundarias incluyen el síndrome antifosfolipídico, el síndrome de Evans, la inmunodeficiencia común variable, efectos secundarios por drogas, infección por citomegalovirus, *Helicobacter pylori*, hepatitis C, HIV, varicela zoster, desórdenes linfoproliferativos, efectos colaterales del trasplante de médula ósea, vacunas y lupus sistémico eritematoso⁽¹⁶⁾. Sin embargo, la prevalencia de enfermedades autoinmunes con PTI sin signos o sínto-

mas adicionales es baja⁽⁴⁾.

Con respecto a su fisiopatología se sabe que la PTI es el resultado de un desorden inmunológico adquirido donde la trombocitopenia es el resultado de la destrucción plaquetaria por anticuerpos, aunque en ocasiones puede estar mediada por linfocitos T. También se ha demostrado que la megacariopoyesis está comprometida en la PTI por acción de los anticuerpos y niveles relativamente bajos de TPO. Por lo tanto, en la PTI no sólo hay aumento de la destrucción periférica, sino también está comprometida la producción de plaquetas. Los anticuerpos están presentes en 60% -70% de los pacientes y están dirigidos contra las glicoproteínas de superficie GPIIb/IIIa y GP1b/IX/V. Hoy se reconoce que el tipo de epitope con el que reaccionan puede influir el curso de la enfermedad y alterar en forma diferente la depuración plaquetaria, la apoptosis de las plaquetas y la inhibición de los megacariocitos⁽¹⁷⁾. No hay consenso universalmente aceptado de los estudios adicionales a realizar en estos pacientes. Según las recomendaciones del International Consensus Report en investigación y manejo de la PTI⁽¹⁶⁾, además del hemograma y frotis inicial, los estudios recomendados incluyen: reticulocitos, prueba de Coombs directa, dosaje de inmunoglobulinas, grupo sanguíneo, serología para HIV y HCV. La investigación del *Helicobacter pylori* (HP) con el test de la ureasa es controvertido, pero según este consenso debe realizarse siempre. Este Consenso también sugiere el examen de médula ósea en mayores de 60 años, o en menores en caso de citopenias o anormalidades adicionales. Ellos no encuentran evidencia suficiente para recomendar la investigación rutinaria de anticuerpos antiplaquetarios, antifosfolipídicos ni antinucleares. Las guías del ASH, a diferencia de éstas, no recomiendan el examen de médula ósea ni aún para los mayores de 60 años, siempre que los hallazgos del examen físico y el hemograma sean característicos de PTI y recomiendan la determinación del HP sólo en áreas de mayor prevalencia⁽¹⁸⁾. La mayoría de los pacientes podrán ser diagnosticados por una historia clínica detallada, el examen físico completo y la evaluación cuidadosa del hemograma y el frotis⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Se realizarán los estudios complementarios recomendados para descartar causa secundaria.

Trombocitopenia inducida por drogas (TID)

Si bien algunas drogas como los quimioterápicos, linezolida, bortezomib, tiazidas, etc, pueden producir trombocitopenia por una acción directa sobre los precursores hematopoyéticos, acá nos referiremos a la trombocitopenia inducidas por drogas que son mediadas por mecanismos inmunes. La lista de drogas que se reportan como causa probable de TID es muy larga y diariamente se agregan nuevos reportes. La lista puede ser con-

sultada en www.ouhsc.edu/platelets⁽¹⁹⁾.

La TID puede simular una PTI y sólo un buen interrogatorio y un alto nivel de sospecha puede ayudarnos al diagnóstico. Diferentes criterios han sido utilizados para reportar drogas implicadas en TID. En esta tabla los autores requirieron la presencia de tres criterios: criterios clínicos, de laboratorio (anticuerpos dependientes de droga contra) y reportes como eventos adversos (**Tabla 3**).

Tabla 3. Drogas implicadas en la producción de TID⁽⁸⁾

| Drogas que reúnen los tres criterios | | |
|--------------------------------------|----------------|---------------------|
| • abciximab | • ibuprofeno | • ranitidina |
| • acetaminofeno | • irinotecan | • rifampina |
| • amiodarona* | • naproxeno | • simvastatina |
| • ampicilina | • oxaliplatino | • sulfametoxazol |
| • carbamazepina | • fenitoína | • tirofiban |
| • eptifibatide | • piperacilina | • trimetoprim-sulfa |
| • etambutol | • quinidina | • valproico ácido |
| • haloperidol | • quinina | • vancomicina |

* sólo criterio de laboratorio y reporte de evento adverso

En un grupo de pacientes a los que se les diagnosticó PTI, hubo 28 pacientes (8% de todo el grupo) en los que la trombocitopenia fue atribuida a drogas (TID), siendo la causa más frecuente la quinina, que representó el 46% de los casos⁽²⁰⁾. La trombocitopenia por drogas se presenta generalmente luego de 2-3 días de haber iniciado una droga a la que previamente estuvo expuesto, ó 1-3 semanas luego de haber iniciado una droga nueva. Sin embargo una trombocitopenia severa también puede ocurrir en forma inmediata a la primera administración, como se observa con el uso de drogas antitrombóticas que bloquean el sitio de unión del fibrinógeno a la GP IIb-IIIa de la plaqueta (abciximab, tirofiban y eptifibatide). La trombocitopenia se resuelve 5 a 10 días después de haber suspendido la droga que la ocasionó⁽¹⁹⁾. Debe sospecharse TID en individuos que presentan trombocitopenias recurrentes sin diagnóstico claro o en sujetos recientemente expuestos a

medicaciones nuevas y que se presentan con una plaquetopenia moderada o severa.

Varios son los mecanismos que podrían estar implicados en la producción de la trombocitopenia. Algunas drogas pueden generar anticuerpos específicos contra la droga, que a su vez está unida en forma no covalente a la membrana de la plaqueta formando un complejo droga-glicoproteína, como ocurre con la quinina. Otras generan un aumento de afinidad de anticuerpos naturales presentes previamente que, en ausencia de la droga, tienen baja afinidad por los epitopes plaquetarios. Este mecanismo se atribuye a otras drogas como la vancomicina, ranitidina, DAINÉ, sulfametoxazol, rifampicina y beta lactámicos. El tirofiban se une al GPIIb/IIIa, provocando un cambio conformacional que inhibe la interacción de la plaqueta con el fibrinógeno. Anticuerpos naturales reconocen este nuevo complejo induciendo trombocitopenia en horas de iniciada la medicación. El ab-

ciximab es un anticuerpo monoclonal anti GP IIIa que tiene un componente murino, la trombocitopenia también puede aparecer en forma inmediata. Otras drogas, como el oro y levodopa, pueden generar la producción de autoanticuerpos con un mecanismo similar a la PTI. Aunque el mecanismo hapteno se describe con algunas drogas, hay pocas evidencias de que tenga un rol claro en la TID^(20,21,22). Una forma particular de trombocitopenia inducida por drogas es la trombocitopenia inducida por heparina (HIT) que se desarrollará más adelante.

Las pruebas que se utilizan para estudiar las trombocitopenias por fármacos son la detección de anticuerpos que reaccionan con las plaquetas sólo en presencia de las drogas. Estos métodos, sin embargo, tienen limitaciones, principalmente por su falta de estandarización. Generalmente estas pruebas utilizan la citometría de flujo (CMF) como método para detección de la inmunoglobulina. Entre los inconvenientes que estas pruebas tienen, hay que considerar que no todos cuentan con laboratorios capaces de realizar estos estudios, además a veces no es la droga sino un metabolito de la misma la responsable de la reacción, y hay drogas que son insolubles en soluciones acuosas y, por lo tanto, son difíciles de investigar^(21,23). A veces hay que tener en cuenta al interrogar al paciente que la noxa puede no ser un medicamento. Se han descrito trombocitopenias secundarias a la ingesta de hierbas medicinales, o bebidas tales como agua tónica (que contiene quininas), jugo de arándanos, nueces, leche de vaca, y lupines⁽²⁴⁾.

Trombocitopenias congénitas

Aunque las trombocitopenias congénitas son raras y suelen diagnosticarse en edades tempranas, algunas formas más leves pueden manifestarse en la edad adulta, muchas veces frente a desafíos hemostáticos. Es importante reconocerlas para no confundirlas con PTI y administrarles tratamientos inconvenientes. Por otra parte, poder reconocer algunas mutaciones que se manifiestan como trombocitopenias congénitas (*ANKRD26*, *RUNXI*) tiene importancia pronóstica por su asociación a hemopatías malignas.

La evaluación de las características morfológicas y el tamaño de las plaquetas, la presencia de inclusiones celulares y el reconocimiento de alte-

raciones fenotípicas en el paciente, cuando están presentes, así como también la presencia de una historia familiar positiva, orientarán su diagnóstico. Los desórdenes relacionados a *MHY9* cursan con macrotrombocitopenias y tienen generalmente inclusiones citoplasmáticas en los neutrófilos que semejan cuerpos de Dölhe (como el síndrome de May-Hegglin, y otros considerados variantes como el síndrome de Epstein, Fletcher y Sebastian). Otros cuadros que presentan macrotrombocitopenias son el síndrome de Bernard-Soulier (mutación en GPIb-GPIX-V) y el síndrome de la plaqueta gris. En el síndrome de Wiscott Aldrich y en el síndrome de trombocitopenia ligado al X (mutación del *WAS*) se encuentran plaquetas pequeñas. La trombocitopenia congénita amegacariocítica y otras que cursan con alteraciones óseas tienen plaquetas de tamaño normal. Varios de estos síndromes, pero no todos, cursan con alteraciones fenotípicas⁽²⁵⁾ (Tabla 4). En la mayoría de los cuadros sindrómicos, los defectos asociados a la trombocitopenia se diagnostican en los primeros meses de vida como el síndrome de Jacobsen, o el síndrome de Wiscott Aldrich. Sin embargo, en otros las manifestaciones sindrómicas pueden aparecer más tarde en la vida y no estar presentes cuando se detecta la trombocitopenia, por lo que su causa genética pasa desapercibida. Ejemplo de esto son los síndromes relacionados al *MYH9*. Las formas más severas, como el Bernard Soulier bialélico o la trombocitopenia amegacariocítica, se identifican en la infancia, pero los más leves pueden diagnosticarse en jóvenes. Los cuadros que suelen escapar a la identificación en la niñez son los relacionados al *MYH9*, la trombocitopenia asociada al *ANKRD26* o el desorden familiar asociado a LMA (*RUNXI*) y el Bernard Soulier monoalélico entre otros. En una serie reciente donde examinaron 800 pacientes con trombocitopenias congénitas, la edad media de diagnóstico de la trombocitopenia relacionada a *ANKRD26* fue de 30 años, el síndrome de Bernard Soulier monoalélico de 33 años, y las trombocitopenias relacionadas a *MYH9* de 35 años, la mayoría habían sido previamente diagnosticados como PTI y cerca del 20% habían recibido tratamientos inútiles⁽²⁶⁾. Las trombocitopenias congénitas hoy se conocen más y se sabe que son mucho menos infrecuentes de lo que creíamos. Afectan a 2.7:100,000 habitantes⁽²⁷⁾.

Tabla 4. Principales trombocitopenias congénitas y síndromes asociados

| Plaquetas pequeñas VP menor de 7 fl | Plaquetas normales VP 7-11 fl | Plaquetas grandes/gigantes VP mayor de 11 fl |
|--|---|---|
| Wiskott Aldrich (WAS) (<i>inmunodeficiencia, eccema linfoma</i>) | Desorden familiar plaquetario / LMA (RUNXI) (<i>SMD/LMA</i>) | Desórdenes asociados a MYH9 (May Hegglin y Sd relaciona- dos) (<i>inclusiones PMN, en algunos sordera, nefritis, cataratas</i>) |
| Trombocitopenia ligada al X (WAS) (<i>ninguno</i>) | Cromosoma 10/THC2 (ANKRD26) (<i>ninguno</i>) | Trombocitopenia mediterránea (<i>ninguno</i>) |
| | Trombocitopenia amegacariocítica congénita (MPL) (<i>Falla medular en 2° década</i>) | Bernard Soulier (<i>ninguno</i>) |
| | Trombocitopenia con ausencia de radio (<i>Corta estatura, ausencia de radio</i>) | Sd. velofacial / Sd. Di George (<i>cardiopatía, alteraciones tiroi- deas, tímica, cognitivas</i>) |
| | | Mutación GATA-1 (<i>anemia, diseritropoyesis, talasemia</i>) |
| | | Síndrome de la plaqueta gris (<i>ninguno</i>) |
| | | Trombocitopenia Paris/Trous- seau - Sd. Jacobsen (<i>alt. facial y cognitivas</i>) |

Von Willebrand 2B. Otra alteración congénita que puede a veces manifestarse en la edad adulta es el von Willebrand 2B. La enfermedad de von Willebrand (VW) es la alteración de la hemostasia hereditaria más frecuente. VW tipo 2B representa aproximadamente el 5% de los casos y es debida a mutaciones del gen del factor VW que le confiere una afinidad aumentada por la glicoproteína plaquetaria Ib. Este aumento de la afinidad produce agregación de las plaquetas que, secundariamente, son secuestradas o destruidas. Esto genera una trombocitopenia leve a moderada en 30% de los pacientes⁽²⁸⁾. En ocasiones se ha reportado que el agregado de plaquetas puede acompañarse de un recuento muy disminuido de plaquetas y el examen del frotis de sangre periférica revela la presencia de una pseudotrombocitopenia⁽²⁹⁾. El VW plaquetario o pseudo VW, es un cuadro congénito más infrecuente que VW tipo 2B que cursa también con plaquetopenia leve y manifestaciones similares. La mutación afecta, en cambio, a la GPIIb α de la plaqueta, determinando mayor afinidad por el factor VW.

Otras causas de trombocitopenia que suelen presentarse en el paciente ambulatorio o en la consulta clínica son:

Trombocitopenia y hepatopatía

La plaquetopenia es una complicación frecuente de la enfermedad hepática crónica. Las causas pueden ser múltiples y comprenden una disminución en la producción de TPO, un aumento de la destrucción en el bazo agrandado y una alteración de la hematopoyesis por acción directa del alcohol o infecciones virales⁽³⁰⁾. En ocasiones infecciones virales, como HCV, pueden asociarse a producción de anticuerpos y PTI secundarias. Hoy se sabe que las plaquetas no sólo tienen un rol en la hemostasia, sino que también liberan una serie de factores de crecimiento que pueden promover la regeneración hepática: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento del hepatocito (HGF), planteando que su déficit, podría ocasionar una retroalimentación negativa sobre la regeneración hepática⁽³¹⁾. En estos pacientes la trombocitopenia difícilmente sea una citopenia aislada, sobre todo cuando la

hepatopatía es de larga data y se asocia a hipertensión portal con hiperesplenismo. No suele ser muy severa, aunque a veces limita procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Trombocitopenia y HIV

En los primeros tiempos la prevalencia de trombocitopenia en HIV era 5-15% en los pacientes infectados y 20-45% en pacientes con SIDA. En la era del tratamiento con antirretrovirales (HAART) la incidencia ha disminuido a valores de aproximadamente 3% y su hallazgo se asocia en series actuales a pacientes que tienen una tasa elevada de replicación del virus HIV, coinfección por HCV y hepatitis crónica avanzada⁽³²⁾. Sin embargo, hay series que refieren que hasta en un 10% de los pacientes la trombocitopenia puede ser el primer síntoma de su HIV⁽³⁾. La infección por HIV puede producir trombocitopenia por destrucción inmune de las plaquetas, por reactividad cruzada de los anticuerpos antivirales o complejos inmunes circulantes y también por mecanismos citopáticos secundarios a la infección de megacariocitos y alteraciones del microambiente. La trombocitopenia que se presenta en períodos más tempranos de la infección generalmente se debe a la destrucción inmune de las plaquetas, mientras que cuando se desarrolla en la enfermedad más avanzada suele predominar la alteración de la hemopoyesis, la plaquetopenia suele ser más severa y frecuentemente tiene asociadas otras citopenias. Otros mecanismos pueden también contribuir al desarrollo de trombocitopenia en estos pacientes, como las co-infecciones, efecto de los fármacos

que se utilizan para tratamiento del HIV o de sus complicaciones (zidovudina, acyclovir, trimetoprima sulfametoxazol y anfotericina), infecciones oportunistas y neoplasias⁽³³⁾. Un mecanismo adicional de trombocitopenia en el paciente HIV es la microangiopatía trombótica. La incidencia de este cuadro ha disminuido drásticamente desde la era previa a los tratamientos actuales, desde cifras de un 7% inicialmente hasta menos de 0,5% en la actualidad. Esto se debe a que estos tratamientos logran una reducción eficiente de la carga viral de los pacientes⁽³⁴⁾.

Trombocitopenias y agentes infecciosos

Distintos agentes infecciosos pueden cursar con trombocitopenia y sus mecanismos son muy variados. Algunos promueven supresión de la médula por efecto directo o mediado por citoquinas, hemofagocitosis o, en otros casos, destrucción inmune o consumo. A veces también contribuye el efecto de los fármacos empleados en su tratamiento o un mecanismo de hiperesplenismo. Algunos virus pueden interactuar con glicoproteínas de la plaqueta formando complejos virus-IgG-receptor plaquetario o generando reacciones cruzadas de anticuerpos⁽³⁵⁾. Frente a un paciente febril, con signos de infección y trombocitopénico deben realizarse pruebas tendientes a su diagnóstico etiológico como serologías, cultivos o, en algunos casos, investigación directa del agente infeccioso. En la Tabla 5 se resumen algunos de los agentes infecciosos más frecuentes y sus principales mecanismos de acción (**Tabla 5**).

Tabla 5. Trombocitopenia asociada a infecciones

| Agente | Mecanismo de trombocitopenia |
|-----------------------------|--|
| Virus HIV | PTI MAT Supresión medular por infección de progenitores Infecciones oportunistas (CMV, micoplasma, EBV, etc) Fármacos Síndrome hemofagocítico |
| Hepatitis C ⁽³⁰⁾ | PTI Hipertensión portal con hiperesplenismo Disminución de TPO (hepatopatía crónica) Medicamentos como interferón |
| CMV | Supresión medular por infección de progenitores Medicamentos como el ganciclovir |

| Agente | Mecanismo de trombocitopenia |
|------------------------|--|
| Dengue ⁽³⁶⁾ | Supresión medular por infección de progenitores Destrucción de plaquetas por apoptosis Destrucción inmune por anticuerpos con reactividad cruzada CID |
| Parvovirus | Supresión medular por infección de progenitores |
| H. pilori | PTI. (ac de reacción cruzada contra la citotoxina asociada a gen A (CagA)) |
| E. coli | HUS (productora de toxina Shiga) |
| Ehrlichia | CID Síndrome hemofagocítico Granulomas |
| Malaria | CID Hiperesplenismo |

(Adaptado de Wann⁽³⁾ Hematol Oncol Clin N Am 2012)

Otras causas como cuadros carenciales (anemia megaloblástica por déficit de B12 o folatos), hiperesplenismo secundario a otros procesos como síndromes linfoproliferativos o mieloproliferativos, tesaurismosis, suelen cursar con otras citopenias y hallazgos característicos y escapan al objetivo de esta revisión.

2. Trombocitopenias más frecuentes en el paciente crítico

Las principales causas de trombocitopenia en el paciente crítico incluyen sepsis, CID, drogas, microangiopatías trombóticas, hemodilución por transfusiones masivas o expansión con grandes cantidades de fluidos y, ocasionalmente, púrpura aloimmune post transfusional⁽³⁾. Hasta un 50% de los pacientes presentan trombocitopenia en algún momento de su estadía en una Unidad de Cuidados Intensivos, y 5-20% presentan trombocitopenias severas menores de $50.000 \times 10^9/l$. La trombocitopenia persistente en el paciente crítico

se asocia a mayor mortalidad⁽³⁷⁾. En el 50% de los casos la trombocitopenia es secundaria a sepsis. Varios estudios muestran que la presencia de trombocitopenia en el paciente séptico se correlaciona con disfunción de órganos, enfermedad más severa y mayor riesgo de muerte⁽³⁸⁾. Los mecanismos que producen la plaquetopenia en la sepsis son múltiples y complejos: el consumo periférico por unión de plaquetas activadas al endotelio favoreciendo su secuestro, la unión de anticuerpos no específicos promoviendo la hemofagocitosis bajo el estímulo de citoquinas inflamatorias, la activación de trombina. El estado procoagulante que acompaña a la sepsis severa puede culminar en una CID con consumo de plaquetas que, en algunos estudios, estuvo presente en el 25% de los pacientes trombocitopénicos con sepsis⁽³⁸⁾. El índice del ISTH para diagnóstico de CID puede ser útil y es uno de los más específicos para diagnóstico de CID aguda de causa infecciosa⁽³⁹⁾. Se aplica sólo en presencia de causa probable.

Tabla 6. Índice ISTH (CID ≥ 5)

| Parámetro | Puntaje | | | |
|--------------------|-----------------|------------|----------------------|-----------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Plaquetas | >100.000 | 50-100.000 | <50.000 | |
| DD o PDF | N /< 0.4 mg/mil | | ↑mod /0.4-4.0 µg/mil | ↑fuerte /> 4.0 µg/mil |
| TP | <3'' | >3'' | >5'' | |
| Fibrinógeno | >1g/L | ≤1g/L | | |

Hoy se sabe que las plaquetas tienen un rol en la inmunidad innata y adquirida, y estudios recientes sugieren que la trombocitopenia podría agravar la respuesta del huésped a la sepsis⁽⁴⁰⁾. La trombocitopenia se asocia a mal pronóstico en el paciente con shock séptico⁽⁴¹⁾.

Otra causa frecuente de trombocitopenia en el paciente internado son las secundarias al uso de fármacos, reportándose hasta en un 25% de las trombocitopenias en los pacientes críticos⁽⁴²⁾. Aunque algunos fármacos, como ya se ha señalado, pueden ejercer una acción directa sobre la producción de plaquetas, los mecanismos inmunes dependientes de las drogas (TID) son una fracción importante de estos casos. Acá la trombocitopenia es más severa y la caída más brusca. Muchos antibióticos se reportan entre las causas más frecuentes, como la vancomicina, betalactámicos, sulfas, etc. Una mención especial requieren los inhibidores de GPIIb/IIIy la heparina.

Trombocitopenia inducida por heparina (HIT)

Es una complicación poco frecuente pero potencialmente fatal. Dado el extenso uso de la heparina en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica, hemodiálisis y cirugía cardiovascular, su sospecha es frecuente, aunque su incidencia real en el paciente crítico es de aproximadamente 1%. Es 10 veces más frecuente con heparina no fraccionada que con heparina de bajo peso molecular, y es más frecuente en el paciente sometido a cirugía que en el paciente clínico⁽⁴³⁾. El HIT es el resultado de la producción de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4. En un porcentaje de pacientes esto causa activación plaquetaria y generación de trombina que determina trombosis. Su diagnóstico es complejo, ya que muchas otras causas pueden ocasionar trombocitopenia con más frecuencia que la heparina en estos pacientes, y la evaluación clínica por sí sola no garantiza el diagnóstico o la exclusión del HIT⁽⁴⁴⁾. Cursa con una disminución de plaquetas mayor al 30%-50% del valor basal, y la trombocitopenia suele ser moderada, (50.000-70.000/mm³), raramente es menor a 20.000/mm³. Suele aparecer 5-10 días después de la exposición a la heparina en pacientes no expuestos previamente, y en aquellos expuestos dentro de los últimos 3 meses aparece antes, incluso en las primeras horas. Menos frecuentemente su aparición puede ser más tardía, ocurriendo días después que su administra-

ción ha cesado. A veces la exposición previa a la heparina puede pasar inadvertida, como ocurre cuando utilizan un *flash* para destapar tubuladuras. Las manifestaciones clínicas incluyen trombosis venosas y arteriales, necrosis en la piel en el sitio de la inyección de la heparina o reacciones sistémicas después de la administración endovenosa. El cuadro es una emergencia y se debe evaluar la probabilidad clínica de HIT y la necesidad de solicitar pruebas de laboratorio para detección de los anticuerpos. Uno de los pre-test más frecuentemente utilizados es el índice de las 4T. Este test no tiene ni una sensibilidad ni una especificidad del 100%, y debe ser una guía sin reemplazar el criterio clínico (Tabla 7).

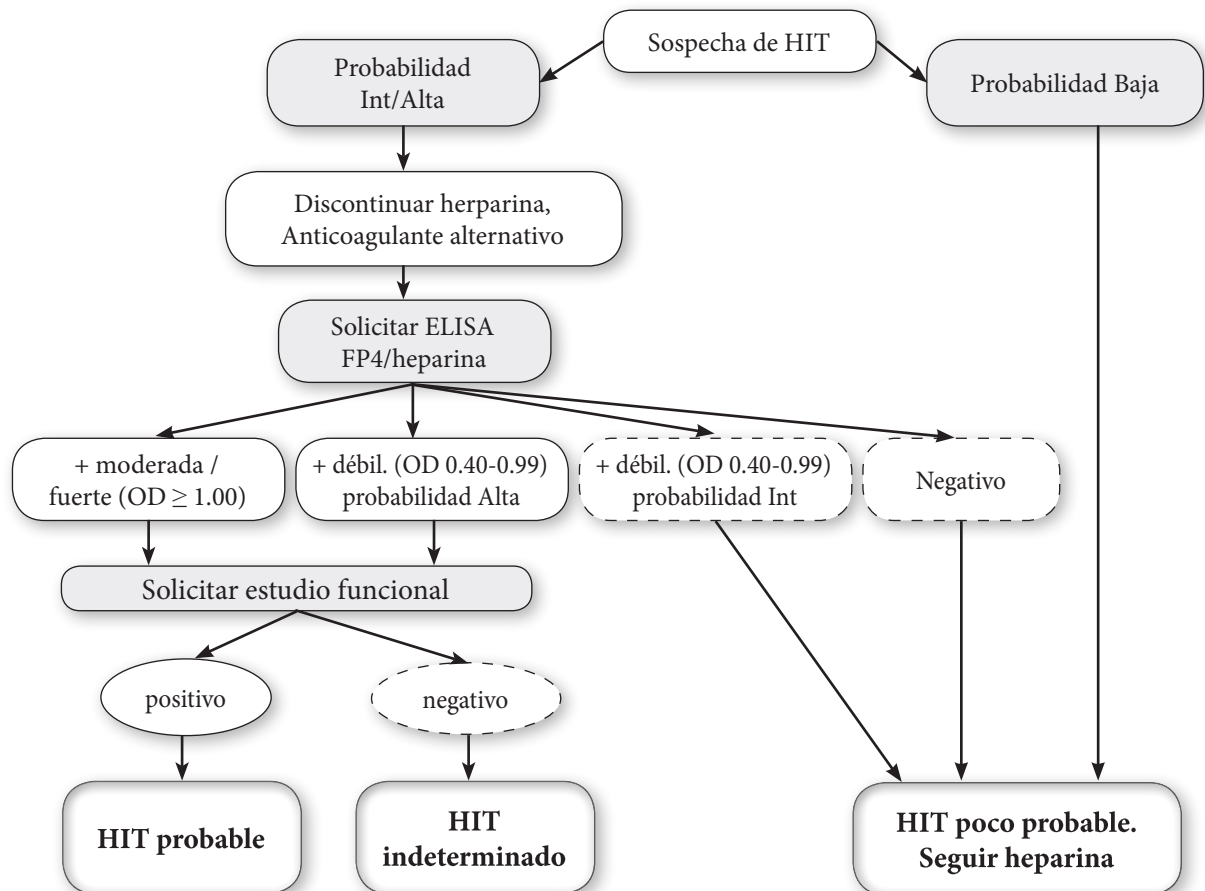
Es mayor su valor predictivo negativo (VPN) que el valor predictivo positivo (VPP). Así un pre-test de baja probabilidad tiene un VPN de 99.8% que prácticamente excluye el HIT, mientras que un pre-test de probabilidad alta o intermedia tiene un VPP de 64% y 14% respectivamente⁽⁴³⁾. En pacientes con sospecha elevada de HIT se debe suspender la heparina y administrar un anticoagulante alternativo hasta que los resultados de las pruebas de laboratorio estén disponibles. La prueba de oro es la de liberación de serotonina (SRA), que sólo es realizable en pocos centros. Existen pruebas comerciales por Elisa con una sensibilidad mayor al 90%, pero con una especificidad más baja, que detectan los anticuerpos independientemente de su capacidad de activar las plaquetas. Lecturas con ELISA con alta densidad óptica suelen asociarse a HIT clínicamente relevante, mientras que los de baja densidad muestran una asociación pobre, por lo que la densidad óptica relativa tiene un valor diagnóstico adicional⁽⁴⁴⁾. El valor predictivo negativo del ELISA es alto, pero no 100%, y algún anticuerpo podría llegar a no detectarse. Otros ensayos inmunológicos incluyen pruebas automatizadas y más rápidas. Las pruebas funcionales consideradas como patrón oro son la SRA y también la activación inducida por plaquetas (HIPA), pero ambas son complejas y están poco disponibles⁽⁴⁴⁾.

Utilizando el test de las 4T y el algoritmo de las pruebas de laboratorio, aun puede ocurrir algún caso de sobrediagnóstico, subdiagnóstico o diagnóstico equivocado, por lo que el juicio clínico criterioso sigue teniendo un rol clave para el diagnóstico de estos pacientes⁽⁴⁴⁾ (Figura 2).

Tabla 7. Pre-test de probabilidad de HIT. Índice de las 4T⁽⁴⁵⁾

| Puntos | 2 | 1 | 0 |
|-------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| Trombocitopenia | →Disminución 50% y nadir ≥ 20000 | →Disminución 30-50% o →Nadir 10000-19000 | →Disminución < 30% o →Nadir <10.000 |
| Tiempo de aparición | →5-10 días o → ≤ 1 día si la exposición previa dentro de los 30 días | →5-10 días pero no claro, (ej. faltan recuentos) o →más del día 10, o → ≤ 1 día con heparina entre 30-100 días antes | < 4 días sin exposición previa |
| Trombosis | →Nueva confirmada o →Necrosis cutánea o →reacción sistémica con bolo de HNF | →Trombosis progresiva o recurrente o →lesión no necrotizante (eritematosa) o →Trombosis sospechada no probada | Ninguna |
| Otra causa de trombocitopenia | No aparente | Posible | Definitiva |

Probabilidad alta: 6-8; probabilidad intermedia: 5-6; probabilidad baja: ≤ 3



OD: densidad óptica

Figura 2. Algoritmo diagnóstico en HIT - Adaptado de Cuquer. Blood 2012⁽⁴³⁾

Púrpura post transfusional

Es una complicación rara y debe sospecharse cuando un paciente presenta una caída brusca de las plaquetas 1-4 días después de una transfusión. Frecuentemente son mujeres mayores, multíparas que se presentan con sangrados una semana después de una transfusión de glóbulos rojos o plaquetas. La trombocitopenia se debe a aloanticuerpos de la paciente dirigidos contra antígenos de las plaquetas transfundidas, más frecuentemente contra el antígeno HPA-1a. La causa por la que se destruyen las plaquetas de la misma paciente -siendo que carecen de ese antígeno-, es poco clara, pero una posibilidad es que el mecanismo se deba a que actúan como observador inocente, o se generan anticuerpos cruzados o autoanticuerpos. La trombocitopenia suele ser severa, el sangrado persistente y la mortalidad de aproximadamente 10%. Ni bien se sospecha debe infundirse gammaglobulina EV⁽⁴⁶⁾.

Microangiopatía trombótica

Es una causa de trombocitopenia asociada a anemia hemolítica de causa microangiopática que esta fuera del alcance de esta revisión. Sin embargo su diagnóstico diferencial como causa de una trombocitopenia debe estar siempre presente por constituir una verdadera emergencia, ya que requiere un diagnóstico rápido y un tratamiento específico que debe ser rápidamente instaurado. El hallazgo de esquistocitos en el frotis, policromatofilia, anemia con parámetros de hemólisis en el laboratorio, con o sin síntomas neurológicos o insuficiencia renal, debe alertarnos de su presencia. Se incluyen en este grupo diversos cuadros como PTT, SUH, aSUH (atípico) entre los más frecuentes. La microangiopatía puede también ocurrir en forma secundaria a ciertos tumores, post TCPH y con el uso de ciertas drogas (mitomicina, gemcitabine, bevasizumab, inhibidores de la calcineurina, clopidogrel y otras)⁽⁶⁾.

3. Trombocitopenias más frecuentes en el paciente cardiológico

Muchos mecanismos pueden desencadenar trombocitopenia en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular (CCV). Puede haber destrucción de las plaquetas en el circuito extracorpóreo, hemodilución, efecto de drogas, púrpura post trans-

fusional aloimmune, sepsis, y otros. El nadir de plaquetopenia del paciente sometido a CCV suele observarse al segundo o tercer día de la cirugía y luego se recupera rápidamente. Entre las drogas que pueden asociarse a trombocitopenia en el paciente cardiológico se encuentra el abciximab y los fibanes. El abciximab genera anticuerpos en 1-2% de los pacientes expuestos por primera vez y 10-20% en los expuestos por segunda vez. En el análisis de los 4 grandes estudios de abciximab controlados con placebo, aproximadamente 6% de los pacientes sometidos a intervenciones coronarias mostraron trombocitopenia, pero de ellos 1/3 fueron pseudotrombocitopenias. La pseudotrombocitopenia sería una condición benigna de laboratorio que no requeriría, según los autores, la suspensión de la medicación⁽⁴⁷⁾. La incidencia de trombocitopenia fue menor con tirofiban, 0.3%-1.5%; y con eptifibatide, 1.2%. La trombocitopenia ocurre generalmente a las pocas horas de su administración por la presencia de anticuerpos naturales que reaccionan frente al cambio conformacional de la GP al unirse a la droga. Un mecanismo más tardío de trombocitopenia se ha descrito con el abciximab que podría deberse a anticuerpos que se generan por tratarse de un monoclonal quimérico⁽⁴⁸⁾. El HIT es una causa importante de trombocitopenia en pacientes sometidos a CCV y se describe en 1-3% de los pacientes. Usualmente se presenta después de la recuperación inicial de la trombocitopenia. Hay que tener en cuenta que 25-70% de los pacientes luego de la cirugía desarrollan pruebas inmunológicas positivas para anticuerpos anti heparina-FP4 y la mayoría de ellos no tienen HIT⁽⁴⁹⁾.

4. Trombocitopenias más frecuentes en el embarazo y post parto

La trombocitopenia es frecuente en el embarazo y ocurre en aproximadamente 10% de los embarazos. El 75% de los casos se deben a **trombocitopenia incidental del embarazo** (TIE), cuadro que no tiene mayor significado clínico. Cursa con plaquetas levemente disminuidas, entre 110 y 150.000/mm³, mientras que sólo 1-5% tienen menos de 100.000 plaquetas. Niveles inferiores a 70.000/mm³ son raros. La disminución de plaquetas se hace evidente a mediados del 2do trimestre del embarazo, y se atribuye principalmente a he-

modilución y posiblemente también a un aumento de la depuración plaquetaria. Las plaquetas vuelven a la normalidad 1 a 2 meses después de finalizado el embarazo⁽⁵⁰⁾. Es fundamental reconocer esta entidad y realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de trombocitopenia.

La **PTI** puede presentarse en la mujer embarazada y aunque sólo representa el 3% de todas las trombocitopenias, es la causa más frecuente de recuentos menores de 50.000 durante el primer y segundo trimestre del embarazo. Para el diagnóstico es importante interrogar si la paciente tiene historia previa de trombocitopenia o sangrado, aunque 1/3 de las PTI en mujeres embarazadas se diagnostican por primera vez durante el embarazo⁽¹⁾. Tampoco hay que olvidarse de interrogar la historia familiar que pudiera sugerir una trombocitopenia congénita no diagnosticada. Diferenciar una PTI de una TIE es muy importante por el riesgo que tiene la primera de causar trombocitopenia en el neonato. Una embarazada sin historia conocida de PTI, pero que se presenta a principio del embarazo con recuentos plaquetarios menores a $100 \times 10^9/L$ y que se acentúan a medida que el embarazo avanza, debe ser interpretada como una PTI. También debe hacernos sospechar PTI una paciente que se presenta con un recuento en el tercer trimestre menor a $70 \times 10^9/L$, si no conocemos

ningún valor previo. Si bien esta sospecha probablemente no nos hará cambiar la conducta frente al parto si los recuentos están estables, nos servirá para instrumentar los controles posteriores en el neonato. Ellos podrán desarrollar trombocitopenia con un nadir entre el 2º y 5º día 10% tendrán plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ y 5% $< 20 \times 10^9/L$.

Otras causas que pueden cursar con trombocitopenia se asocian generalmente a cuadros clínicos severos relacionados al embarazo, como la **pre-eclampsia** (PEC) o el **HELLP** (hemólisis, transaminasas elevadas, plaquetas disminuidas), cuya patogenia es similar a la PTT o el hígado graso del embarazo (HGE). Estos cuadros requieren un rápido diagnóstico y tratamiento. PEC es la causa más frecuente de trombocitopenia asociada a evidencias de microangiopatía trombótica, y se presenta tardíamente, en el 2do y 3er trimestre del embarazo. Infrecuentemente puede presentarse en la primera semana del post parto. Aproximadamente la mitad de las mujeres con PEC tienen trombocitopenia con plaquetas generalmente entre $50-100 \times 10^9/L$. El HELLP es una variante del PEC que cursa con plaquetopenia más severa, daño hepático y hemólisis microangiopática. Deben diferenciarse de **PTT** y **SUH**, ya que tanto en PEC como HELLP, el cuadro clínico revierte con la finalización del embarazo^(50,51).

Tabla 8. Características de las principales MAT en el embarazo

| Síntoma | PEC | HELLP | HGE | aSUH | PTT |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| Hipertensión | +++ | +++ | + | ++ | + |
| Proteinuria | +++ | ++ | | +++ | |
| Dolor abdominal | + | ++ | ++ | | |
| Ictericia | | | ++ | | |
| Síntomas neurológicos | + | + | + | | ++ |
| Plaquetopenia | + | +++ | + | +++ | +++ |
| Hemólisis | | +++ | + | +++ | +++ |
| Bilirrubina | | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Insuficiencia renal | | + | ++ | +++ | + |
| CID | | ++ | +++ | | |
| Hipoglucemia | | | +++ | | |
| Transaminasas | + | +++ | +++ | | |
| Momento presentación | 3er T | 3er T | 3er T | Pos P | 2 y 3er T |

(+++) presentes en 80-100%; (++) presentes en 50-80%; (+) presentes en 20-50%; vacío (): 0-20%.
(Adaptado de Cines B. Blood 2013)⁽⁵⁰⁾

Conclusión

La trombocitopenia aislada es una causa frecuente de consulta en la práctica hematológica. Los mecanismos que la producen pueden involucrar un déficit de producción, un aumento de la destrucción, hiperesplenismo y hemodilución, mecanismos que pueden a veces actuar en forma combinada. Las causas, la severidad, y la urgencia suelen variar en los distintos escenarios, y en él debemos situarnos teniendo presente las causas más frecuentes. Algunas preguntas que debemos responder frente a una plaquetopenia son, en pri-

mer lugar, si la trombocitopenia es verdadera, luego tratar de responder cual es la causa que la provoca y si el cuadro representa una urgencia (ya sea porque es una trombocitopenia muy severa con riesgo de sangrado o porque la causa que la produce es una emergencia como por ejemplo una microangiopatía, HIT, o una hemopatía aguda). Una cuidadosa historia clínica, el hemograma y el examen del frotis de sangre periférica nos permitirán orientar el diagnóstico y las pruebas complementarias que en cada caso debemos solicitar.

II. Neutropenias. ¿Cómo estudio una neutropenia aislada?

Los neutrófilos son células efectoras de la inmunidad innata con una actividad crítica en la fagocitosis y la inflamación. Se producen en la médula ósea a partir de progenitores tempranos en un proceso que dura 7-10 días y está regulado por varias citoquinas. Los precursores neutrófilos representan la mitad de la celularidad de la médula ósea y el 50% de esa masa

granulocítica está constituida por el *pool* de reserva (neutrófilos segmentados y cayados) disponibles para ser movilizados rápidamente. Los neutrófilos circulan en la sangre periférica durante 3-6 horas y luego pasan a los tejidos donde viven 2-3 días. Los neutrófilos de los recuentos sanguíneos representan sólo 2-3% de la masa total de neutrófilos, durante sólo 1-2% del tiempo de su vida⁽⁵²⁾ (**Figura 1**).

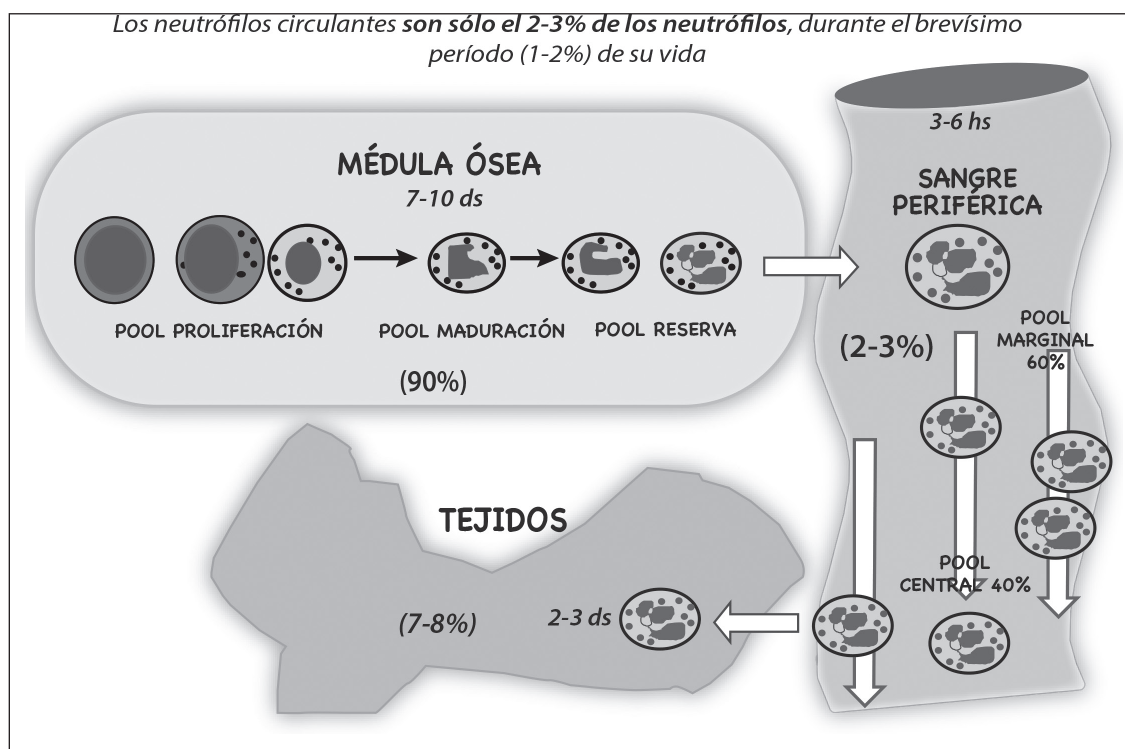


Figura 1. Representación del ciclo de vida del neutrófilo

Se define neutropenia como la disminución del número absoluto de neutrófilos (segmentados y en cayado) en la sangre periférica. El número normal de neutrófilos varía con la edad y también con la etnia, aceptándose como valores normales cifras de neutrófilos superiores a 1500/mL. Para algunos habitantes de Medio Oriente y de África los valores normales pueden ser inferiores, con un límite alrededor de 1000/mL⁽⁵³⁾. La consecuencia funcional de la neutropenia depende en gran parte, pero no exclusivamente, de su severidad.

La neutropenia se clasifica según su gravedad:

| | |
|-------------------|--------------------|
| →leve | PMN: 1000-1500 /mL |
| →moderada | PMN: 500-1000 /mL |
| →severa | PMN: <500 /mL |
| →agranulocitosis: | PMN: <200 /mL |

Una neutropenia leve no aumenta el riesgo de infección, una moderada lo aumenta levemente pero sobre todo si hay otra rama de la inmunidad comprometida. La neutropenia severa aumenta el riesgo en todos los pacientes y, si es menor de 200/mL, la infección suele ser grave y con riesgo de vida⁽³⁾. El riesgo de infección depende también de la causa y la duración de la neutropenia, de si está preservado el *pool* de reserva en la médula ósea y si la causa compromete otras barreras naturales, como ocurre, por ejemplo, en el tratamiento quimioterápico de una leucemia⁽⁵⁴⁾. Las neutropenias por su origen pueden ser congénitas o adquiridas y a su vez pueden representar una alteración primaria o bien ser consecuencia de una alteración secundaria extrínseca a la progenie mieloide.

Las neutropenias primarias son las más raras y entre ellas encontramos:

Neutropenias primarias que se presentan en la infancia:

- Neutropenia congénita severa (NCS)
- Neutropenia cíclica (NCy)
- Neutropenias asociadas a síndromes congénitos (Shwachman-Diamond, síndrome de Barth, síndrome Hermansky Pudlak tipo 2, entre otras)
- Neutropenias asociadas a inmunodeficiencias
- Neutropenia crónica benigna de la infancia o neutropenia autoinmune

Neutropenias primarias que se presentan en jóvenes y adultos:

- La neutropenia cíclica
- La neutropenia crónica idiopática (NCI)
- La neutropenia crónica autoinmune (NCA)

Las neutropenias secundarias son las formas más frecuentes. En ellas se reconoce otra causa primaria que tiene a la neutropenia entre sus consecuencias.

- infecciones
- drogas
- enfermedades autoinmunes: LES, Felty, otras
- carencias nutricionales (B12, ácido fólico, cobre)
- leucemia linfocitos grandes granulares
- hemopatías malignas
- enfermedades metabólicas

Las neutropenias crónicas son aquéllas que persisten más de 3 meses.

¿Cómo nos situamos frente a un paciente neutropénico?

Paciente agudamente enfermo. Frente a un paciente con una neutropenia aislada el primer paso es evaluar si está febril o postrado y requiere hospitalización y administración de antibióticos. Esta manifestación es típica de una neutropenia aguda y severa como puede verse, por ejemplo, en una agranulocitosis. La gravedad dependerá del recuento, de lo agudo de su instalación y si ha comprometido las reservas de la MO. Además de las mediadas habituales del paciente neutropénico febril, se debe discontinuar la medicación sospechada. El paciente internado también puede desarrollar neutropenia durante su evolución, a veces secundaria a los fármacos que está recibiendo, o durante una sepsis grave, frecuentemente como señal ominosa, que refleja el agotamiento de las reservas medulares y la activación del complemento con secuestro de granulocitos por el endotelio pulmonar⁽⁵⁵⁾.

Paciente ambulatorio con neutropenia aislada (a éste nos referiremos en la presente revisión). Suele detectarse en el transcurso de una evaluación y en él se planteará el algoritmo diagnóstico.

Interrogatorio

El estudio comenzará con la historia clínica, donde deberá recabarse la etnia, los antecedentes familiares y personales que sugieran episodios previos o recurrentes de infecciones y la gravedad de los mismos. Es importante investigar los recuentos sanguíneos previos cuando estén disponibles. También deberá interrogarse sobre la alimentación, fármacos que se estén administrando, antecedentes de alcoholismo, drogadicción, factores de riesgo para HIV, antecedentes o signos y síntomas que sugieran episodios recientes de infecciones virales, colagenopatías u otras enfermedades sistémicas asociadas.

Examen físico

Debe realizarse un examen físico detallado buscando signos de infección, llagas en la boca, infecciones en la piel y en la región perianal, e investigar la presencia de viceromegalias, adenopatías y otras anomalías.

Hemograma y frotis

Además del hemograma que nos permita descartar otras citopenias, debemos evaluar cuidadosamente un frotis en busca de anormalidades en los neutrófilos que orienten el diagnóstico, como ser granulaciones tóxicas, cuerpos de Dölhe (infección), desviación a izquierda (infección, mieloptosis), hipogranularidad, pelgueroideos (mielodisplasia) hipersegmentación (deficiencias nutricionales) o inclusiones (babesiosis, malaria), aunque en algunas de estas situaciones es probable que otra citopenia también esté presente. La repetición del hemograma, además de la confirmación de esta citopenia, nos permitirá un tiempo de observación para que puedan irse resolviendo las causas transitorias y menos importantes de neutropenia. Si hubiera sospecha de ciclicidad, la repetición de dos hemogramas semanales por 4-6 semanas permitirá registrar su manifestación⁽⁵⁶⁾.

Pruebas complementarias

Otros estudios complementarios que pueden ser de utilidad incluyen: reticulocitos, LDH, VSG, factor reumatoideo, anticuerpos anti DNA, anticuerpos anti-péptidos citrulinados, anticuerpos antinucleares, proteinograma con dosaje de inmunoglobulinas, perfil tiroideo, serologías para HIV, dosajes de folatos y B12. Otras serologías en caso de sospecha de infección viral reciente como CMV o EBV o hepatis

deben ser contempladas. En caso de que la clínica lo sugiera se podrán solicitar cultivos para Shigella y Salmonella y si la sospecha fuera de Babesiosis o Anaplasma se solicitarán las pruebas correspondientes⁽⁵⁷⁾.

Los **anticuerpos antineutrófilos** tienen un porcentaje alto de falsos positivos y falsos negativos, requieren laboratorios especializados y son técnicamente complejos, por lo que su utilización en la práctica tiene para algunos autores un valor limitado. Los anticuerpos antineutrófilos están presentes no sólo en las neutropenias inmunes y neutropenias inmunes por drogas, sino también en la neutropenia aloinmune neonatal, la neutropenia post TCPH (trasplante de células progenitoras hematopoyéticas), el TRALI, (lesión pulmonar aguda producida por transfusión) y la reacción febril transfusional. Las pruebas directas que investigan el anticuerpo pegado al neutrófilo son poco específicas por la frecuente absorción pasiva de complejos inmunes a esta célula. Las pruebas que investigan anticuerpos circulantes contra antígenos del neutrófilo como el test de aglutinación y el de inmunofluorescencia -que utilizan PMN frescos de un panel de donantes-, son las más utilizadas. Su sensibilidad depende de que en el panel estén presentes todos los epitopes necesarios. Además, algunas mujeres multíparas pueden tener anticuerpos anti HLA que pueden dar falsos positivos en estas pruebas. Algunos anticuerpos pueden estar en bajas concentraciones o tener baja afinidad, por lo que pueden no detectarse si estas pruebas se realizan una sola vez. En caso de utilizarse estas pruebas se recomienda el uso de ambas juntas y su repetición mejora la sensibilidad⁽⁵⁶⁾. La especificidad del anticuerpo puede confirmarse por una prueba que se basa en el uso de un anticuerpo monoclonal dirigido a inmovilizar un antígeno específico del polimorfonuclear (MAIGA)^(57,58,59).

Punción y biopsia de médula ósea

La punción de médula es aconsejable en pacientes con infección severa o fiebre recurrente que requieran un rápido diagnóstico, aquéllos con neutropenia persistente o siempre que algún hallazgo sugiera la necesidad de descartar una leucemia, mielodisplasia u otra hemopatía. El estudio se complementará con un estudio citogenético y citometría de flujo. Este estudio nos permitirá descartar una hemopatía, evaluar signos de displasia en uno o más linajes, evaluar

la celularidad global y la serie granulocítica en sus distintos compartimentos. Una disminución de los progenitores mieloides y los neutrófilos maduros en general sugiere una disminución de la producción, mientras que un número normal de precursores y del *pool* de reserva sugiere destrucción periférica, como en la neutropenia autoinmune. Sin embargo, esta presunción, no validada científicamente, se ha visto cuestionada por recientes investigaciones que indican que los neutrófilos senescentes vuelven a la médula ósea para su destrucción. Un freno madurativo a nivel de promielocitos es característico de las NCS, pero también se ha visto en algunas neutropenias secundarias a drogas, donde es un signo de mayor gravedad que deberá tenerse en cuenta junto con otros datos clínicos como edad, hipotensión, y otros para indicar un soporte más intensivo y factores⁽⁵⁹⁾.

Prueba de estimulación con corticoides.

En pacientes con neutropenias crónicas, leves o asintomáticas, algunos autores proponen investigar la reserva de la médula ósea con métodos menos invasivos. La prueba con corticoides consiste en la administración oral de prednisona 1-2 mg/kg como una dosis única. Después de haber realizado un recuento basal, se repite el hemograma a las 4-6 horas de la administración del corticoide: un aumento a más del doble de neutrófilos indica la presencia de una buena reserva medular que puede ser movilizada por el estrés o infección⁽⁵⁴⁾.

Etiología de la neutropenia

La neutropenia familiar benigna o étnica (NE)

Es una neutropenia leve a moderada sin propensión a infecciones, que se describe en familias originarias de África (Etiopía, Nigeria, Liberia) o de Medio Oriente (Iraq, Saudí, Omán) donde generalmente otros miembros de la familia están afectados en forma asintomática⁽⁵³⁾. La NE se ha relacionado a una mutación del gen que codifica para el antígeno Duffy receptor de quimoquinas (DARC) en el cromosoma 1q22. La mutación afecta el sitio de unión GATA1 del promotor específico eritroide del gen *FyB-GATA* que silencia selectivamente el gen en los glóbulos rojos. Los portadores homocigotas son resistentes a la infección por *Plasmodium vivax*, lo que les ha dado una selección positiva a los portadores en esta área endémica. Sin embargo se descono-

ce por qué la falta del antígeno Duffy en los eritrocitos genera niveles más bajos de neutrófilos⁽⁶⁰⁾. Es importante reconocer esta NE, ya que son variantes normales y no requieren otros estudios ni consideraciones a la hora de requerir algún fármaco.

Neutropenias secundarias

Son las más frecuentes y, generalmente, transitorias aunque algunas relacionadas a virus pueden tener una duración más prolongada.

1. Neutropenias secundarias a drogas

Tienen una incidencia de 2-15 casos por millón, sin embargo siempre deben ser consideradas dentro de las causas posibles de neutropenia en un paciente. La incidencia aumenta con la edad (probablemente porque están más expuestos a múltiples drogas) y es más frecuente en mujeres. La agranulocitosis se define como la aparición de una neutropenia severa (<500 /mL) durante el tratamiento con un fármaco o durante los 7 días de iniciado si ya había estado previamente expuesto, y la neutropenia se recupera un mes después de suspendido el fármaco. Casi todas las clases de medicamentos han sido implicados. En una serie reciente que evaluó episodios de agranulocitosis, la causa más frecuente estuvo representada por los antibióticos (49.3%), especialmente beta-lactámicos y cotrimoxazol; drogas antitiroideas (16.7%); neurolépticos y antiepilépticos (11.8%); antivirales (7.9%); y antiagregantes plaquetarios como ticlopidina y aspirina (6.9%)⁽⁶¹⁾. La mortalidad de la agranulocitosis oscila entre 5 y 10%, pero es más alta en pacientes mayores de 75 años, siendo en una serie de 14.8% vs 4,2%⁽⁶²⁾. La patogénesis es heterogénea. En algunos casos la neutropenia ocurre después de una exposición prolongada, o con el uso de altas concentraciones del fármaco, como se ha observado con beta lactámicos, carbamazepina o ácido valproico, atribuyéndose estos casos a una inhibición de la granulopoyesis por la droga. También se ha visto una toxicidad directa de los precursores en algunos pacientes bajo tratamiento con clorpromazina. En otros casos la neutropenia ocurre en forma aguda después de una exposición al fármaco. Diversos mecanismos inmunes se ponen en juego en estas situaciones: complejos inmunes, haptenos, activación de complemento, pudiéndose detectar anticuerpos contra la droga y, a veces, también autoanticuerpos. La clozapina se ha visto que puede

inducir apoptosis celular por un mecanismo que implica un metabolito tóxico, inestable, generado por acción del citocromo P450 y la mieloperoxidasa, que se une a proteínas celulares deplecionando el glutatión intracelular (GSH) y generando muerte celular⁽⁶³⁾. Estudios farmacogenómicos recientes han identificado ciertos locus del HLA fuertemente asociados al riesgo de agranulocitosis con drogas antitiroideas⁽⁶⁴⁾ y con clozapina⁽⁶⁵⁾. El levamisol, formulado originalmente como un antihelmíntico veterinario, y utilizado posteriormente como un inmunomodulador en desórdenes autoinmunes, se asoció a desarrollo de agranulocitosis en 2.5-13% de pacientes expuestos, lo que motivó su posterior

retiro del mercado. Sin embargo el levamisol se encuentra en la cocaína adulterada. Según registros del Centro para Control y Prevención de Enfermedades de EEUU, en 2009 el levamisol estuvo presente en el 70% de la cocaína adulterada, con cifras que se estiman hoy mayores al 80%, siendo causa frecuente de agranulocitosis en consumidores de cocaína⁽⁶⁶⁾. El rituximab se ha asociado al desarrollo de neutropenia tardía, 3, 4 ó más semanas después de finalizado el tratamiento, neutropenia cuya duración puede a veces ser prolongada. Aunque la mayoría son leves a moderadas, algunas pueden ser severas y asociarse a complicaciones infecciosas⁽⁶⁷⁾.

Tabla 1. Principales drogas asociadas a neutropenia

| Grupo | Droga |
|--------------------|---|
| Antiplaquetarios | ticlopidina |
| Antitiroideos | metimazol, propiltiouracilo |
| Psicofármacos | clozapina, fenotiazinas |
| Antiarrítmicos | procainamida, digoxina, |
| Antivirales | lamotrigina, zidovudina, ganciclovir |
| Antimicóticos | fluconazol, ketoconazol |
| Antibióticos | beta lactámicos, cefipime, vancomicina, trimetoprima sulfametoxazol, rifampicina, cloranfenicol |
| Anticonvulsivantes | difenilhidantoína , carbamazepina |
| DAINE | dipirona, ibuprofeno |
| Diuréticos | furosemida, espironolactona, tiazidas |
| Moléculas | rituximab, infliximab, etarceptnet |
| Antimaláricos | quinina, cloroquina, dapsona |
| Quelantes | deferiprone |
| Otros | sulfazalacina, levamisol |

1. Neutropenias secundarias a infecciones

Múltiples virus se han relacionado al desarrollo de neutropenias transitorias, particularmente en niños. La neutropenia suele aparecer coincidiendo con la viremia, se resuelve dentro de la semana y la mayoría de ellas son leves a moderadas. Dentro de los virus reportados más frecuentemente se encuentran el herpes virus 6, enterovirus, influenza A H1N1, parvovirus, Epstein Barr, y adenovirus⁽⁶⁸⁾. Una neutropenia leve que resuelve en pocos días también es frecuente en las etapas iniciales de una infección por

Epstein Barr, sin embargo en raros casos se ha descrito la aparición de una neutropenia más tardía, alrededor de las 6 semanas, probablemente relacionada a mecanismos inmunológicos⁽⁶⁹⁾. Las bacterias se asocian más infrecuentemente a neutropenias pero algunas infecciones pueden presentarla en su evolución como por ejemplo: infecciones por salmonella, shigela, brucelosis, tularemia y micobacterias. Su desarrollo en la sepsis grave, como ya se comentó, es un factor de mal pronóstico.

3. Neutropenia y HIV

La neutropenia es frecuente en los pacientes HIV y suele ser multifactorial. El virus tiene efectos citotóxicos directos sobre el tejido hematopoyético, habiéndose encontrado partículas virales en los precursores en médula ósea. Se han detectado sustancias solubles inhibitorias producidas por las células infectadas que suprimen la granulopoyesis, así como también niveles disminuidos de factor estimulante de colonias que revelan una alteración concomitante del microambiente. La prevalencia y severidad de la neutropenia correlaciona con estadios avanzados de la infección por HIV, cargas virales elevadas y recuentos bajos de CD4. En esta situación es frecuente que se encuentre asociada a pancitopenia. Otros factores, como uso de ciertas drogas (AZT, trimetoprima sulfametoxazol, ganciclovir), la concurrencia de infecciones, la coexistencia de neoplasias hematológicas y sus correspondientes tratamientos colaboran con el desarrollo de neutropenia en estos pacientes⁽⁷⁰⁾. El uso de tratamientos antiretrovirales está asociado a la resolución o la prevención de la neutropenia, aunque esta ventaja no se observa con la zidovudina, lo que es consistente con su efecto mielosupresor. Un estudio sobre 1729 mujeres infectadas, con un seguimiento medio de 7 ½ años, encontró recuentos de neutrófilos menores de 2000/mm³ en 79% y menos de 1000/mm³ en 31% de las pacientes. Aunque el riesgo de infección fue un poco mayor en este grupo, no se tradujo en un impacto negativo en la sobrevivencia⁽⁷¹⁾. Si bien la neutropenia es un signo habitual de enfermedad avanzada, hay reportes aislados de aparición de citopenias durante la etapa de infección aguda⁽⁷²⁾.

4. Neutropenias en enfermedades autoinmunes

La neutropenia puede ser diagnosticada en el curso de diferentes enfermedades inmunológicas, como LES, AR, Sögren, entre otras. En **lupus** su incidencia se reporta alrededor del 20-50% de los pacientes, aunque la mayor parte de los casos son neutropenias leves, y en sólo 1% a 5% de los casos los recuentos son menores a 1000/mL⁽⁵⁸⁾. La neutropenia está mediada principalmente por la presencia de anticuerpos antineutrófilos, aunque en algunos pacientes también se ha evidenciado una disminución de la granulopoyesis mediadas por linfocitos T. Además de los mecanismos inherentes a la autoinmunidad, en algunos casos las medicaciones

utilizadas pueden contribuir al desarrollo de neutropenia (antibióticos, ciclofosfamida). Si bien la mayor parte de las neutropenias son leves, se han descrito algunos casos aislados de mayor severidad⁽⁷³⁾. En cuanto a los anticuerpos, se ha postulado que anticuerpos anti-Ro podrían tener reacción cruzada con epitopes del neutrófilo. En una serie de pacientes con LES, los pacientes que tenían anticuerpos anti-Ro+ tenían niveles de neutrófilos menores que los que no tenían este anticuerpo⁽⁷⁴⁾. Lo primero a tener en cuenta en el tratamiento de la neutropenia en el lupus es tratar la enfermedad de base. Si la neutropenia persistiera en pacientes bien controlados es importante descartar efecto de medicaciones concurrentes o infecciones agregadas.

Neutropenia y síndrome de Felty. El síndrome de Felty (SF) en una variante de artritis reumatoidea (AR) que se caracteriza por esplenomegalia, leucopenia con neutropenia y artropatía severa, acompañado muchas veces de nódulos reumatoideos, fibrosis pulmonar y vasculitis. El 90% de los enfermos son HLA DR4, al igual que ocurre en la mayoría de los pacientes con leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG), lo que sugiere una íntima relación entre estas dos enfermedades que parecen ser partes del espectro de una misma entidad⁽⁷⁵⁾. El síndrome de Felty se observa en 1-3% de los pacientes con AR. Se postula que en algunos pacientes con AR se produce una expansión de linfocitos T CD8 favorecidos por homocigocidad para el HLA DR 4. Esta expansión clonal se observa en 1/3 de los pacientes con síndrome de Felty. En forma similar a lo que ocurre en la LLGG, la neutropenia suele responder a mecanismos múltiples y complejos: destrucción de los neutrófilos por anticuerpos, presencia de inmunocomplejos, aumento del FAS ligando, mecanismos de citotoxicidad celular, supresión de la mielopoyesis por citoquinas y, en algún grado, secuestro secundario al hiperesplenismo⁽⁷⁶⁾. Durante el proceso de NETosis, mecanismo que tendría un rol patogénico importante en estos pacientes, se libera cromatina de los neutrófilos en respuesta a estímulos inflamatorios o infecciosos. Por activación de enzimas se deamina la arginina de los núcleos de histona a citrulina^(76,77). Estas histonas deaminadas son comunes en SF pero no en AR, y este proceso de NETosis genera activación de linfocitos B autoreactivos con producción de anticuerpos e inmunocomplejos⁽⁷⁷⁾.

5. Neutropenia asociada a leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG)

La leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG) es una proliferación clonal de linfocitos T citotóxicos CD8+, frecuentemente asociado a enfermedades autoinmunes y citopenias. La artritis reumatoidea se presenta en 1/3 de los pacientes, que además muestran neutropenia y esplenomegalia, hallazgos similares a los pacientes con síndrome de Felty⁽⁷⁵⁾. Estudios realizados en LLGG sugieren que los linfocitos CD3+ grandes granulares fueron activados por antígenos y se ha demostrado más recien-

temente la presencia de mutaciones activantes de STAT 3 y STAT5b, que jugarían un rol en la persistencia de la expansión del clon⁽⁷⁸⁾. Los pacientes tienen en sangre periférica más de 500µL de linfocitos que expresan marcadores de linfocitos T citotóxicos CD3+/CD8+/CD57+ y/o CD16+ con reordenamiento del receptor T. La neutropenia es el hallazgo más común y se observa en 70%-80% de los casos. La neutropenia es producto de una alteración en la granulopoyesis mediado por células y un aumento de la destrucción por mecanismos humorales. Puede haber una esplenomegalia leve a moderada^(76,79).

Tabla 2. Principales neutropenias adquiridas de causa secundaria

| Causa | Mecanismo | Clínica |
|-------------------------------------|---|---|
| Neutropenia. Post infecciosa | Virus: por citotoxicidad directa, o anticuerpos, y/o por alteración del estroma. Bacterias: consumo, y/o marginación | EVB, CMV, rubeola, papera, HIV, HCV HBV, sepsis, Salmonella. Shigela, Brucela Reserva en MO puede estar normal o disminuida (si compromete precursores). |
| Neutropenia asociada a drogas | Por anticuerpos complejos inmunes o complemento. Algunas mielosupresión, c/disminución de precursores | Mecanismo Inmune: agranulocitosis. La mayoría tiene arresto tardío. Puede cursar con disminución de la reserva. |
| Neutropenia asociada a LLGG | Aumento de apoptosis x Fas ligando. Se encuentra mutación STAT3 en 40% | Infecciones recurrentes, esplenomegalia, artritis. Proliferan L. T clonales CD3+, CD8+, CD16+, o CD56+, CD57+. |
| Neutropenia por déficit nutricional | Déficit B12, folatos, Cu | Con otras citopenias y cambios morfológicos |
| Hipersplenismo | Secuestro | Citopenias asociadas |
| Marginación | Activación de complemento | Diálisis, quemados, sepsis |

Después de haber descartado las causas secundarias de neutropenia y de acuerdo a la edad y antecedentes, en un paciente con neutropenia crónica, debemos plantearnos las causas primarias de neutropenia. Las neutropenias congénitas son raras, generalmente severas y se diagnostican en su mayoría en la infancia. Sólo haremos una breve mención.

6. Neutropenias congénitas

Algunos de estos cuadros afectan principalmente la mielopoyesis, mientras que otros forman parte de un cuadro más complejo con afección de diversos órganos o asociados a inmunodeficiencias. Algunos de estos cuadros desarrollan su fenotipo completo con la edad. Los cuadros principales se describen en la **Tabla 3**.

La neutropenia cíclica (NCy) y la neutropenia cró-

nica severa (NCS) son enfermedades raras. Las mutaciones del gen ELANE se han identificado como la causa de la NCy y de un porcentaje importante de las NCS, aunque ésta última es genéticamente más heterogénea. ELANE es un gen que codifica la elastasa del neutrófilo, una proteasa almacenada en los gránulos primarios de los precursores neutrófilos. Esta mutación desencadenaría la apoptosis de los neutrófilos en desarrollo, activando la respuesta celular a proteínas no plegadas y generando el freno madurativo que se observa en la MO. Se conocen más de 120 mutaciones del gen ELANE y se describen algunas asociaciones genotipo/fenotipo, algunas de ellas asociadas a una peor evolución⁽⁸⁰⁾. En la NCy los neutrófilos fluctúan entre valores cercanos a los normales y a cero, con una periodicidad de 21 días. El nadir de la neutrope-

nia se asocia al desarrollo de fiebre, úlceras en la boca, faringitis, sinusitis y en ocasiones infecciones más graves. Suele presentarse temprano en la niñez pero también puede, en ocasiones, seguir un curso más asintomático. No suelen evolucionar a SMD/LMA, y responden a G-CSF acortando la duración y la profundidad del nadir aunque sin desaparecer completamente la ciclicidad. En contraste, la NCS consiste en una neutropenia crónica severa que se presenta con infecciones en el primer mes de vida y que muestra en la médula un freno madurativo a nivel del promielocito. Contrariamente a lo que ocurre con la NCy, la NCS tiene una fuerte predisposición a desarrollar mielodisplasia (SMD) y leucemia mieloblástica aguda (LMA). El uso de antibióticos y G-CSF ha mejorado marcadamente la calidad y la expectativa de vida de estos pacientes, pero aquéllos que responden mal o presentan signos de evolución clonal son candidatos al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)^(81,82). Mientras

que algunas mutaciones de ELANE sólo se observan en la forma NCy, y otras sólo en NCS, algunas se encuentran en ambos cuadros. En estos últimos posiblemente intervengan otros genes modificando su expresión⁽⁸³⁾. La incidencia acumulada de evolución a SMD/LMA en NCS es de 31% y se asocia generalmente a la adquisición de mutación en el gen CSF3R, mientras que la evolución a SMD/LMA es muy infrecuente en la NCy⁽⁸¹⁾. Esta evolución puede observarse también en otros cuadros como el síndrome de Shwachman-Diamond. Las NCS son genéticamente heterogéneas y se han identificando otros genes como HAX1, GF11, G6PC3, VPS45A, JAGN1 entre otros. El reconocimiento de estas nuevas alteraciones genéticas y los mecanismos que llevan al desarrollo de la neutropenia son importantes no sólo para mejorar el diagnóstico genético de estas entidades sino también porque comienzan a ofrecer nuevas perspectivas para tratamientos dirigidos⁽⁸⁴⁾.

Tabla 3. Principales causas genéticas de neutropenia

| N. congénitas | Herencia | Alteración | Clínica |
|---|----------|----------------------|--|
| N. cíclica (NCy) | AD | ELA2 | Ciclan PMN c/21 días. También monocitos. |
| Neutropenia congénita severa (NCS) | AD | ELA2 (35-84%) | Neutropenia crónica, arresto en promielocitos. Riesgo de evolución a SMD/LMA |
| | AD | Gfi 1 (raro<5%) | Neutropenia crónica, linfopenia. Progenitores mieloides circulantes |
| | AR | HAX1 10% Sd. Kostman | Neutropenia crónica. Arresto en promielocitos No SMD/ LMA. Alteración desarrollo neurológico |
| | AD | G CSF (raro) | Refractaria a G- CSF, sin SMD ni LMA |
| | AR | SLC37A4 | Enfermedad de depósito de glicógeno Ib |
| | AR | G6PC3 | Cardiopatías congénitas y otras |
| | AR | STK4 AR | Linfopenia, cardiopatía |
| Wiskott Aldrich | Ligada X | WASP (raro) | Variante neutropénica de Wiskott Aldrich |
| Sd. Hermansky Pudlak Tipo 2 | AR | AP381 | NCS. Cuerpos densos plaquetarios. Albinismo oculocutáneo |
| Sd. Chediack Higashi | AR | LYST | Neutropenia, albinismo oculocutáneo, lisosomas gigantes, disfunción plaquetaria |
| Sd. de Barth | Ligada X | TAZ1 | Neutropenia crónica o cíclica. Miocardiopatía dilatada. Aciduria metilglutacónica |
| Sd. de Cohen | AR | COH 1 | Retardo mental, dismorfismo, neutropenia |
| Schwachman Diamond | AR | SBDS | Neutropenia, luego anemia/plaquetopenia. Estatura corta, disfunción pancreática |

PMN: polimorfo nucleares. AD: autosómica dominante. AR: autosómica recesiva. Ligada X: herencia ligada al X

Neutropenia autoinmune de la infancia

Es ocasionada por la presencia de anticuerpos anti-neutrófilos. Se diagnostica habitualmente entre los 5 y 16 meses. En el 90% de los casos no está asociada a riesgo de infecciones bacterianas importantes ni aún en presencia de neutropenias severas. El 95% de los niños tienen remisiones espontáneas entre los 7 y los 30 meses⁽⁸⁵⁾. La MO suele ser normo o hiper-celular y suele encontrarse una disminución del número de neutrófilos segmentados. Los anticuerpos están presentes en muchos de estos niños pero no en todos y, como hemos dicho, las técnicas para su detección suelen tener dificultades. Los anticuerpos reconocen antígenos en la membrana de los neutrófilos, la mayoría localizados en el receptor tipo 3b para Fc de la (IgG) inmunoglobulina G (receptor FcγIIIb), ocasionando su destrucción periférica⁽⁸⁶⁾. Responden bien a G-CSF, aunque no suelen requerir tratamiento⁽⁸⁵⁾.

La neutropenia crónica idiopática del adulto

En las mujeres adultas, las neutropenias inmunes y las neutropenias idiopáticas son relativamente comunes con una relación mujer a hombre de 5:1. Por la dificultad de tener pruebas diagnósticas específicas muchas veces los términos "neutropenia autoinmune" y "neutropenia idiopática" se utilizan como sinónimos⁽⁵⁴⁾. Son neutropenias adquiridas caracterizadas por una reducción de los neutrófilos circulantes de causa inexplicada, usualmente de curso benigno y sin complicaciones importantes. Es la causa más frecuente de neutropenia crónica del adulto. Las evidencias sugieren que son debidas a mecanismos inmunológicos^(87,88). En una serie de 108 pacientes con neutropenias primarias severas del adulto en 1/3 de los pacientes investigados se detectaron anticuerpos antineutrófilos. En otros pacientes de este grupo se detectaron en cambio poblaciones clonales de linfocitos T (no LLGG) como evidencia de mecanismos alterados de la inmunidad celular. Es de destacar que en algunos de estos pacientes también se detectaron en forma simultánea, anticuerpos circulantes⁽⁸⁸⁾. Aunque algunos autores diferencian dentro de las neutropenias crónicas dos grupos: las neutropenias crónicas autoinmunes, que cursan con anticuerpos antineutrófilos, y las neutropenias crónicas idiopáticas, en las que no pueden detectarse anticuerpos y que hoy se asocian a una alteración de la inmunidad celular, no es claro

si éstos constituyen grupos diferentes. No parece haber diferencias en cuanto a las complicaciones o evolución en estos grupos. Las NCA y NI son más frecuentes en mujeres de edad media. En el registro francés el motivo del diagnóstico fue incidental en el 62% de los casos, 10% por aftas en la boca y 23% por infecciones. Las infecciones bacterianas severas se observaron sólo en el 10% de los pacientes. Las médulas óseas fueron normo, hiper o hipo celulares y en algunos pacientes se encontró arresto madurativo. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía autoanticuerpos positivos en ausencia de enfermedades autoinmunes⁽⁸⁹⁾.

Varios estudios atribuyen un rol en la patogenia de la NI a poblaciones de linfocitos T activados oligoclonales con propiedades mielosupresoras, sugiriendo que un estímulo antigénico pudiera tener un rol en el desarrollo de la enfermedad. Además se ha encontrado la presencia de un microambiente inflamatorio con aumento del FAS ligando y citoquinas inhibitorias, que sugerirían que la NI podría compartir -aunque en un grado muy atenuado-, características fisiopatológicas con otros síndromes de fallo medular mediados por mecanismos inmunes, como la aplasia medular adquirida, los síndromes mielodisplásicos y la leucemia de linfocitos grandes granulares^(88,89). También se ha descrito acortamiento anormal de los telómeros para la edad, en los leucocitos de sangre periférica de estos pacientes, aunque su significado no es claro⁽⁹⁰⁾. El diagnóstico de NI y NCA es un diagnóstico de exclusión, una vez que se han descartado deficiencias nutricionales, hemopatías, enfermedades autoinmunes, infecciones, drogas y linfocitos grandes granulares. En NI y NCA el citogenético es normal. Es importante en estos cuadros descartar una mielodisplasia que pudiera presentarse con una neutropenia aislada, eventualidad que ocurre en 1-2% de los SMD⁽⁹¹⁾. Para ello es imprescindible un examen cuidadoso de la morfología de sangre periférica y de la médula ósea para descartar cambios displásicos, como hipogranularidad, neutrófilos pelgueroideos o micro-megacariocitos. El estudio citogenético, la biopsia y la citometría de flujo (CMF) aportan datos para el diagnóstico diferencial⁽⁹²⁾.

Neutropenia aislada como manifestación de una mielodisplasia

La neutropenia refractaria, incluida dentro los SMD con displasia unilineal y menos de 5% de blastos, es una entidad poco frecuente. Es cuestionada por algunos autores⁽⁹²⁾, y su definición se basa en la presencia de displasia en una única línea -que pudiera no ser la granulocítica-, y la presencia de una o hasta 2 citopenias. Por otra parte, existen SMD que al diagnóstico presentan únicamente neutropenia o trombocitopenia (citopenia única). En un registro de 1910 pacientes con SMD⁽⁹⁴⁾ se encontraron sólo 29 casos de neutropenia aislada (1.5% de todos los SMD) y 38 pacientes con trombocitopenia aislada

(2% de los SMD). Cuando se observó cómo se clasificaban estos pacientes con citopenias únicas dentro de la clasificación WHO 2008, se vió que 37.3% pertenecían a SMD con displasia multilineal, 34,3% a SMD con exceso de blastos I, y 11.9% a SMD con exceso de blastos II. Sólo 3 pacientes eran SMD con displasia unilineal. Con un seguimiento de 3 años, 20% de las neutropenias aisladas y 40% de trombocitopenias aisladas desarrollaron citopenias adicionales. Esto significa que la neutropenia refractaria, como era definida por la WHO 2008, es rara y que los SMD que se presentan al diagnóstico con neutropenia única se asocian con frecuencia a displasia multilineal o a aumento de blastos^(93,94).

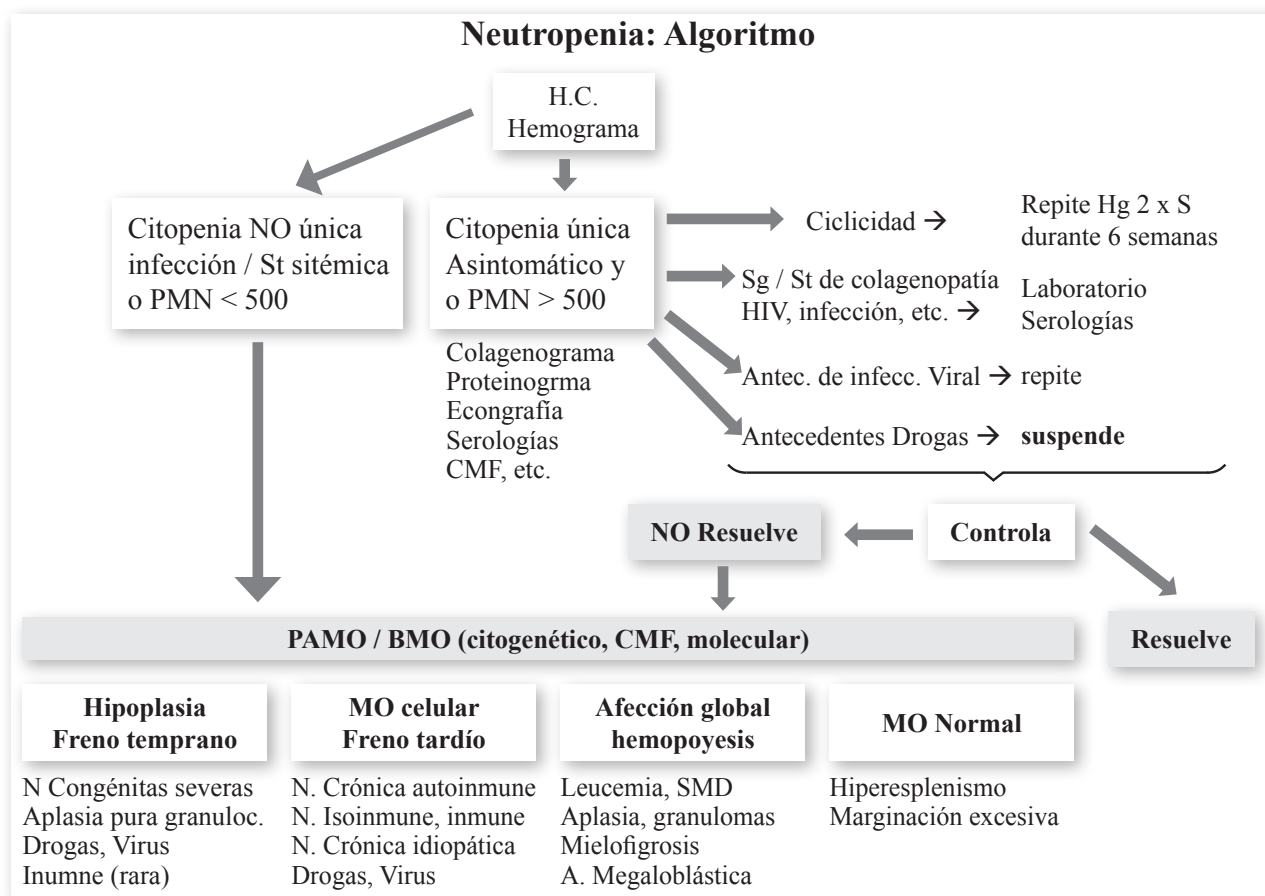
Tabla 4. Neutropenias adquiridas primarias

| Tipos | Mecanismos | Clínica |
|---|---|--|
| N. crónica autoinmune de la infancia | Ac anti PMN | Resuelve 95% entre 7 y 30 meses. PMN<500. MO= con precursores normales o elevados. Poco riesgo de infección. |
| N. autoinmune del adulto | Ac anti neutrófilos | Solo o con enfermedades autoinmunes. MO= generalmente arresto tardío. |
| N. crónica idiopática | Aumento de apoptosis en MO. (Linf. T CD8 activados. TNF, INF γ) | Leve (N 800-1000). Crónica. MO puede haber leve hipoplasia mieloide. Pocas infecciones |
| N. aloinmune | Inmunización materna por Ag PMN del padre | N. moderada o severa en período neonatal. Dura 3 ó 4 m. Riesgo de infección |
| N. étnica (NE) | Polimorfismo Duffy | Leve. PMN 800-1400. Diagnóstico de exclusión No hay riesgo de infección. Familiares con neutropenia |

Conclusiones

Las neutropenias se definen por valores menores de 1.5×10^9 /L y abarcan un amplio rango de diagnósticos, desde variantes étnicas normales hasta neutropenias muy graves, como las neutropenias congénitas o las agranulocitosis. La evaluación estará guiada por la gravedad de la situación, la edad, la presentación clínica, el estado del paciente y la duración de la neutropenia. La evaluación de laboratorio incluye hemogramas completos repetidos en varias oportunidades, con un examen cuidadoso del frotis, serologías, estudios inmunológicos y un oportuno examen de médula ósea con citogenético y citometría de flujo cuando se requiera. La investigación de anticuerpos antineutrófilos podría tener utilidad en

algunos casos en el contexto de los hallazgos clínicos y de la médula ósea. Aquellos pacientes con neutropenias crónicas no atribuibles a drogas, infecciones, enfermedades inflamatorias, autoinmunes, LLGG o hemopatías malignas se interpretarán como una neutropenia crónica idiopática, condición similar a la neutropenia crónica autoinmune, atribuibles ambas a mecanismos inmunológicos, y actualmente no consideradas como condiciones premalignas. Por otra parte, el avance en el conocimiento de los genes responsables de las neutropenias congénitas, permitirá identificar mejor y más correctamente, estos casos, tan raros y tan complejos.



Declaración de conflictos de interés:

La autora declara haber recibido honorarios de parte de Laboratorio Roche y Laboratorio Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Stasi R, Amadori S, Osborn J et al. Long-Term Outcome of Otherwise Healthy Individuals with Incidentally Discovered Borderline Thrombocytopenia. *PLoS Medicine*. 2006; 3(3):e24.
2. Kaushansky K. Thrombopoiesis. *Semin Hematol*. 2015 Jan;52(1):4-11.
3. Wong E, Rose MG, Why Does My Patient Have Thrombocytopenia? *Hematol Oncol Clin N Am*. 26 (2012) 231–252.
4. Lambert and Gernsheimer. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia *Blood*. 2017;129,(21) 2829-2835.
5. Dahal S, Upadhyay S, Banjade R, et al Thrombocytopenia in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9; e2017019
6. Alberio L. My patient is thrombocytopenic! Is (s)he? Why? And what shall I do? A practical approach to thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2013;33(2):83-94.
7. Drachman J. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood*. 2004; 103,(2)390-398.
8. Reese J, Li X, Hauben M et al Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods. *Blood*. 2010;116(12):2127-2133.
9. Franchini M, Veneri D, Lippi G, Thrombocytopenia and infections, *Expert Review of Hematology*. *Expert Rev Hematol*. 2017 Jan;10(1):99-106.
10. Warkentin T. Heparin-induced thrombocytopenia. *Current Opinion in Critical Care*. 21(6):576–585, DEC 2015.

11. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med.* 2005;353(5):498-507.
12. Bizzaro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10- year follow-up. *Am J Hematol.* 1995;50(2): 103-109.
13. Schuff-Werner P, Steiner M, Fenger S et al . Effective estimation of correct platelet counts in pseudothrombocytopenia using an alternative anticoagulant based on magnesium salt *British Journal of Haematology.* 2013, 162, 684–692.
14. Choccalingam Ch, Nandagopal Radha R and Snigdha N. Estimation of Platelet Counts and Other Hematological Parameters in Pseudothrombocytopenia Using Alternative Anticoagulant: Magnesium Sulfate. *Blood Disorders.* 2017 Volume 10: 1–6.
15. Stasi. How to approach thrombocytopenia. *Hematology.* 2012; 191-197.
16. Provan D, Stasi R, Newland AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115(2):168-186.
17. Lambert P and Gernsheimer T. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood.* 2017 129: 2829-2835.
18. Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology. 2011 evidence based practice guideline for immune thrombocytopenia *Blood.* 2011;117(16):4190-4207.
19. George J and Aster R. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology.* 2009 ; 153–158.
20. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population based cohort of 245 patients. *Br J Haematol.* 2003;122(6):966- 974.
21. Kam T and Alexander M. Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *Journal of Pharmacy Practice* 2014, Vol. 27(5) 430-439.
22. Priziola J, Smythe M, Dager W. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2010 Vol. 38, No. 6 (Suppl.) S145-S154.
23. Arnold D, Nazi I, Warkentin T et al. Approach to the Diagnosis and Management of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *Transfus Med Rev.* 2013 July ; 27(3): 137–145.
24. Derek J. Royer, James N. George et al. Thrombocytopenia as an adverse effect of complementary and alternative medicines, herbal remedies, nutritional supplements, foods, and beverages. *European Journal of Haematology.* 2010; 84:421–429.
25. Rao AK and Songdej N. Inherited thrombocytopenias: the beat goes on. *Blood.* 2015; 125:748-750.
26. Balduini CL, Savoia A, Seri M. Inherited thrombocytopenias frequently diagnosed in adults. *J ThrombHaemost.* 2013; 11:1006–19.
27. Balduini C and Noris P. Innovation in the field of thrombocytopenias: achievements since the beginning of the century and promises for the future. *Hematologica.* 2016;101(1):2-4.
28. Mikhail S, Sreiff M, Zeidan A. An update on type 2B von Willebrand disease. *Expert Review of Hematology.* 2014;7 (2) 217-231.
29. McGinnis E. and Vercauteren S. VonWillebrand disease type 2B. *Blood.* 2016 128:2743; doi: <https://doi.org/10.1182/Blood.-2016-08-729459>.
30. Dahal S, Upadhyay S, Banjade R et al. Thrombocytopenia in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017; 9; e2017019.
31. Kurokawa T, Ohkohchi N. Platelets in liver disease, cancer and regeneration. *World J Gastroenterol.* 2017 May 14; 23(18): 3228-3239.
32. Marks K, Clarke R, Bussel J et al. Brief Report: Risk Factors for Thrombocytopenia in HIV-infected Persons in the Era of Potent Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 December ; 52(5): 595–599.
33. Vannappagari V, Nkhoma E, Atashili J et al. Prevalence, severity, and duration of thrombocytopenia among HIV patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Platelets.* 2011; 22 (8) 611-618.
34. Saab K, Elhadad S, Copertino D et al Thrombotic Microangiopathy in the Setting of IV Infection: A Case Report and Review of the Differen-

- tial Diagnosis and Therapy. *AIDS Patient Care and STDs*. 2016; 30 (8): 359-364.
35. Franchini M, Veneri D and Lippi G . Thrombocytopenia and infections. *Expert Review of Hematology*. 2016.<http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2017.1271319>.
 36. Leal de Azeredo E, Monteiro R, Maria de-Oliveira Pinto LM. Thrombocytopenia in Dengue: Interrelationship between Virus and the Imbalance between Coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators. *Mediators of Inflammation*. 2015, Vol 2015. Article ID 313842, 16 pages.
 37. Greinacher A and Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Blood*. 2016 128(6): 3032-3042.
 38. VenkataCh, Kashyap R, Farmer JC et al. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care*. 2013;1(1):9.
 39. Takemitsu T, Wada H, Hatada T et al. Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011: 105/1 :201–205.
 40. Theodora A. M. Claushuis T, Van Vught L, Scicluna B. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood*. 2016;127(24):3062-3072.
 41. Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S et al. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Critical Care Medicine*. 2016; 44(4): 764-72.
 42. Priziola J, Smythe M, Dager W. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2010 Vol. 38, No. 6 (Suppl.) S145-S154.
 43. Cuker A. and Cines D. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(10):2209-2218.
 44. Favaloro E, MCCAughan G and PasalicL. Clinical and laboratory diagnosis of heparin induced thrombocytopenia: an update. *Pathology*. 2017;1–10 <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.02.005>
 45. Cuker A, Gimotty P, Crowther A et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for Heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;120(20):4160-4167.
 46. Delicou S, Bella M. Alloimmune Thrombocytopenic Disorders: A Review. *EMJ Oncol*. 2015; 3(1): 59-64.
 47. Sane D, Damaraju L. Occurrence and Clinical Significance of pseudothrombocytopenia During Abciximab Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:75–83.
 48. Curtis BR, Divgi A, Garritty M, Aster RH. Delayed thrombocytopenia after treatment with abciximab: a distinct clinical entity associated with the immune response to the drug. *J Thromb Haemost*. 2004;2(6):985-992.
 49. Selleng S, Malowsky B, Strobel U et al. Early onset and persisting thrombocytopenia in postcardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):30-36.
 50. Cines B, Levine L. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017-05-781971.
 51. Thoma M, Robinson S, Scully M. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2016, 173, 821–830.
 52. Hoffman R. Granulopoiesis and monocytopenia. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 5th ed. 2008, Churchill Livingstone.
 53. Srdjan D, Hassib N, Lolowa A et al. Prevalence of neutropenia in children by nationality. *BMC Hematology*. (2016):16:15.
 54. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Sem Hematol*. 2013; 50:198–206.
 55. Palmblad J, Nilsson CC, Höglund P et al. How we diagnose and treat neutropenia in adults. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9:479–487.
 56. Kaplinsky Ch, Goldstein I, Flomenblit L et al. Detection of anti-neutrophil antibodies in Autoimmune Neutropenia of infancy. A Multicenter study. *IMAJ*. 2010;(12):91-96.
 57. Reagan J, Castillo J. Why is my patient neutropenic? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012; 26(2): 253-266.

58. Laurence A. How to approach neutropenia Hematology. 2012; 174-182.
59. Palmblad J, Dufour C, Papadaki HA. How we diagnose neutropenia in the adult and elderly patient. Haematologica. 2014; 99:1130–1133.
60. Ramsuran V, Kulkarni H, He W et al. Duffy-Null–Associated Low Neutrophil Counts Influence HIV-1 Susceptibility in High-Risk South African Black Women. Clinical Infectious Diseases. 2011; 52(10):1248–1256.
61. Andre's E, Mourot-Cottet R, Maloisel F et al. QJM: Idiosyncratic drug-induced neutropenia and agranulocytosis. An International Journal of Medicine. 2017;1-7.
62. Mourot-Cottet R, Maloisel F, Severac F. Idiosyncratic Drug-Induced Severe Neutropenia and Agranulocytosis in Elderly Patients (>75 years): A Monocentric Cohort Study of 61 Cases. Drugs - Real World Outcomes. 2016; 3:393–399.
63. Bhatt V and Saleem. A. Drug-Induced Neutropenia –Pathophysiology, Clinical Features, and Management. Annals of Clinical & Laboratory Science. 2004;34 (2):131-137.
64. Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. Drugs in R&D. 2017;17(1):91-96.
65. 64 65. More than 25 years of genetic studies of clozapine-induced agranulocytosis. BMC Res Notes. 2015; 13(8) 240.
66. Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K et al. Risk factors for late-onset neutropenia after rituximab treatment of B-cell lymphoma. Hematology. 2015;20(4):196–202.
67. Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S et al. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jun;31(6):575-7.
68. Massoll AF, Powers SC, Betten DP. Agranulocytosis occurrence following recent acute infectious mononucleosis. *Am J Emerg Med*. 2017 May;35 (5):803.e5-803.e6.
69. Shi X, Sims M, Hanna M et al. Neutropenia during HIV Infection: Adverse Consequences and Remedies. *Int Rev Immunol*. 2014 ; 33(6): 511–536.
70. Levine A, Karim R, Mack W et al. Neutropenia in Human Immunodeficiency Virus Infection Data From the Women's Interagency HIV Study. *Arch Intern Med*. 2006;166:405-410.
71. Colsona P, Foucaultb C, Mokhtari M. Severe transient neutropenia associated with acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *European Journal of Internal Medicine*. 2005;(16):120–122.
72. Fayyaz A, Igoe A, KurienB et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015; 2(1): e000078. Published online 2015 Mar 3.
73. Kurien BT, Newland J, Paczkowski C et al. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen. *Clin Exp Immunol*. 2000;120:209–17.
74. Kurien BT, Newland J, Paczkowski C et al. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen. *Clin Exp Immunol*. 2000;120:209–17.
75. Liu X and Loughran T. The spectrum of LGL and Felty's Syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2011;18(4):254–259.
76. Owlia MB, Newman K and Akhtari M. Felty's Syndrome, Insights and Updates. *The Open Rheumatology Journal*, 2014;8:129-136,
77. Dwivedi N, Upadhyay J, Neeli I et al. Felty's Syndrome Autoantibodies Bind to Deiminated Histones and Neutrophil Extracellular Chromatin Traps. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(4): 982–992.
78. Clemente MJ, Przychodzen B, Jerez A et al. Deep sequencing of the T-cell receptor repertoire in CD8+ T-large granular lymphocyte leukemia identifies signature landscapes. *Blood*. 2013; 122 (25):4077-4085.
79. Steinway E, Leblanc F, Loughran T. The pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemia. *Blood Rev*. 2014 May 28(3): 87–94.
80. Makaryan, V, Zeidler C., Bolyard A et al. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. *Current Opinion in Hematology*. 2015;22(1):3-11.

81. Horwitz M, Corey D, Grimes L et al. ELANE Mutations in Cyclic and Severe Congenital Neutropenia. *Genetics and Pathophysiology. Hematol Oncol Clin North Am.* 2013; 27(1):19–41.
82. Horwitz M, Duan Z, Korkmaz B et al. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood.* 2007;109:1817-1824.
83. Newburger P, Pindyck T, Zhu Z et al. Cyclic Neutropenia and Severe Congenital Neutropenia in Patients with a Shared ELANE Mutation and Paternal Haplotype: Evidence for Phenotype Determination by Modifying Genes *Pediatr Blood. Cancer.* 2010; 55(2): 314–317.
84. Klein C. Children with rare diseases of neutrophil granulocytes: from therapeutic orphan to pioneers of individualized medicine. *Hematology.* 2016 33-37
85. Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev.* 2013; 34:173–184.
86. Bruin M, Dassen A, Pajkrt D et al. Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. *Ther Adv Hematol.* 2015;6(1):15-24.
87. Dale D and Bolyard A. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. *Curr Op Hematol.* 2017; 24:46–53.
88. Dale DC. How I diagnose and treat neutropenia. *Curr Op Hematol.* 2016;23:1–4.
89. Sicre de Fontbrune F, Moignet A, Beaupain B et al. Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients. *Blood.* 2015;126:1643–1650.
90. Pavlaki KI, Kastrinaki M-C, Klontzas M, Velegraki M, Mavroudi I and Papadaki HA. Abnormal telomere shortening of peripheral blood mononuclear cells and granulocytes in patients with chronic idiopathic neutropenia. *Haematologica.* 2012; 97(5):743-750.
91. Marinier D, Mesa H, Rawal A. Refractory cytopenias with unilineage dysplasia: a retrospective analysis of refractory neutropenia and refractory thrombocytopenia. *Leuk Lymphoma.* 2010; 51 (10): 1923-1926.
92. Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood.* 2014; 124:1251–1258.
93. Gyan E, Dreyfus F, Fenaux P. Refractory Thrombocytopenia and Neutropenia: a Diagnostic Challenge. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.* 2015;7(1):e2015018. doi:10.4084/MJHID.2015.018.
94. Gyan E, Andrieu V, Sanna A et al. Groupe Francophone des Myélodysplasies, Fondazione Italiana per le Sindromi Mielodisplastiche (FISMonlus), and Düsseldorf MDS Registry. Myelodysplastic syndromes with single neutropenia or thrombocytopenia are rarely refractory cytopenias with unilineage dysplasia by World Health Organization 2008 criteria and have favourable prognosis. *Br J Haematol.* 2016; 175 (5):975-979.