

Agranulocitosis. A propósito de un caso

Rodríguez-Jorge BL, León- Rayas Y, García-Sánchez D, Acosta-Fonseca M, Santa Cruz-Lleonard ME, Aguilar- Lezcano L
Hospital Pediátrico Paquito González Cueto, Cienfuegos, Cuba.
Email: vdtec@hosped.cfg.sld.cu

RESUMEN

La agranulocitosis se caracteriza, hematológicamente, por la desaparición o disminución intensa de los granulocitos con conservación de los otros elementos de la sangre y, en el orden clínico, por un cuadro agudo y grave de sepsis intensa con lesiones ulceronecróticas localizadas sobre todo en la mucosa bucofaríngea, se presenta frecuentemente secundaria al uso de medicamentos. Presentación del caso: Paciente femenina, blanca, de 3 años de edad, procedencia urbana, embarazo que cursó con anemia. Antecedentes de faringoamigdalitis a repetición. Acude porque comienza con manifestaciones catarrales asociadas a fiebre de 38 grados, apareciendo posteriormente lesiones en mucosa oral como úlceras, valorada en servicio de emergencia se ingresa con impresión diagnóstica gingivoestomatitis, al día siguiente comienza con toma del estado general, signos evidentes de deshidratación, oliguria, abdomen distendido y hepatomegalia. Se realizan complementarios: cifras de hemoglobina en 67 g/L, reticulocitos en $2 \times 10^{-3}/L$, con leucocitos totales en $2 \times 10^9/L$ con 1% de neutrófilos, neutropenia grave, con predominio linfocitario, presencia de linfocitos atípicos, plaquetas $320 \times 10^9/L$, sin otras alteraciones; hemogasométricamente estable. Se traslada a cuidados intensivos planteándose como problemas clínicos una gingivoestomatitis herpética aguda, deshidratación isotónica ligera y neutropenia febril severa secundaria a posible infección viral. Se indica tratamiento con Claforán según protocolos y estimulantes de colonias granulopoyéticas, se estabiliza clínicamente pero luego de 6 días sin mejoría se decide realizar medulograma que informa: blastos menor que 3 %; concluyendo médula ósea compatible con el diagnóstico de agranulocitosis, mejora

progresivamente y luego de 16 días de evolución en sala egresa. Paciente con una evolución favorable a pesar que la Agranulocitosis secundaria a infección viral en la edad pediátrica es poco frecuente.



Palabras clave: agranulocitosis, neutropenia, infección viral.

INTRODUCCIÓN

Los granulocitos neutrófilos son las células más importantes en la defensa natural del huésped contra los microorganismos (especialmente bacterias y hongos), lo que explica el elevado riesgo de infección en los sujetos con neutropenia o disfunción de los neutrófilos. Gran parte de esta función está mediada por los gránulos existentes en el citoplasma. La neutropenia se define como una cifra absoluta de neutrófilos inferior a $1\ 500/\mu\text{L}$ en sangre periférica en adultos. En niños menores de 12 meses se considera como límite inferior de la normalidad la cifra de $1\ 000/\mu\text{L}$. La consecuencia fisiopatológica de la neutropenia es el aumento del riesgo de infecciones.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, blanca de 3 años de edad, procedencia urbana, producto de embarazo que cursó con anemia durante toda su evolución, por lo cual requirió ingreso en el hogar materno; parto sin alteraciones. Antecedentes de faringoamigdalitis a repetición, sin precisar etiología, no obstante recibía tratamiento antibiótico. Ingresó con diagnóstico de gingivoestomatitis herpética aguda y deshidratación ligera, con historia de, 15 días previos, manifestaciones catarrales y fiebre de 38°C , evolucionó a una laringitis aguda de posible etiología viral y se le impuso tratamiento con dexametazona; a los 3 días recibió tratamiento con azitromicina con diagnóstico de una otitis media aguda, mejorando clínicamente durante dos días, reapareciendo la fiebre de $39,5^{\circ}\text{C}$, 3 a 4 picos al día, persistente, apareciendo lesiones ulcerosas en mucosa oral, que se interpretó como una gingivoestomatitis.

Evolutivamente la fiebre mejoró, pero la niña se mostraba decaída, inapetente, con vómitos ocasionales, lo que condicionó su remisión e ingreso hospitalario.

Posteriormente muestra empeoramiento de su condición clínica, con toma marcada de su estado general, signos evidentes de deshidratación, oliguria, polipnea, taquicardica, abdomen distendido, hepatomegalia, palidez, cifras de hemoglobina en 67 g/L, reticulocitos en $2 \times 10^{-3}/L$, con leucocitos totales en $2 \times 10^9/L$ con 1 % de neutrófilos, neutropenia muy grave, predominando linfocitosis, algunos linfocitos atípicos, plaquetas normales en número $320 \times 10^9/L$, con un patrón de anemia carencial en lámina periférica, sin otras alteraciones; hemogasométricamente una alcalosis respiratoria compensada con ligera alcalemia e hiponatremia; ultrasonido abdominal que informa ectopia renal derecha en fosa iliaca, sin otras alteraciones. Se traslada a cuidados intensivos, planteándose como problemas clínicos una gingivostomatitis herpética aguda, deshidratación isotónica ligera y neutropenia febril grave secundaria a posible infección viral.

Se indica tratamiento con claforán, hidratación parenteral dirigida a corregir los trastornos hidroelectrolíticos, factor estimulante de colonias granulopoyéticas, (filgastrim); y transfusión de concentrado de glóbulos a 10 mL/kg.

La paciente evolucionó desfavorablemente, manteniendo temperatura entre $37-38^{\circ}C$, con respiración bucal atribuible a empeoramiento de las lesiones mucosíticas, extendiéndose a faringe y aparentemente laringe, pues se mostraba inapetente de forma extrema con dificultad para la deglución, con cierto compromiso de su estado nutricional en el de cursar de los días.

Desde el punto de vista respiratorio mantenía polipnea superficial, subcrepitantes bibasales, apareciendo infiltrados pulmonares bilaterales, de aspecto congestivo, desarrollando una neumonía de base derecha, con derrame pleural ligero, que evolucionó a lesión que se enes discretas en pulmón izquierdo, asociándosele al tratamiento vancomicina por la posibilidad de la etiología bacteriana del proceso.

A pesar del tratamiento correctivo de la anemia y deshidratación, mantenía taquicardia, polipnea, congestión pulmonar clínica y radiológicamente, hepatomegalia que alcanzó 3-4 cm y edemas en zonas declive; se realiza electrocardiograma con tendencia al microvoltaje, sugestivo de participación miocárdica en el curso de la infección viral, no obstante ecocardiograma normal; por lo que recibe tratamiento con furosemida, digoxina y posteriormente dobutamina.

Presentó en su evolución cuadro de deposiciones líquidas abundantes, verdosas, fétidas, en número frecuente, de 6 a 10 deposiciones diarias; con distensión abdominal.

Estable, sin mejoría clínica ni hematológica, después de 6 días con Filgastrim, y a pesar de tener elementos en contra de enfermedad hematológica maligna, se decidió realizar medulograma, que evidenció sistema eritropoyético y megacariopoyético íntegros. Detención de la maduración en promielocitos, con blastos menor del 3 %; médula ósea compatible con el diagnóstico de agranulocitosis.

A partir de entonces la paciente comenzó a mejorar tanto clínica como hematológicamente, evolucionando a la resolución paulatina de sus manifestaciones, se decide traslado al servicio de hematología, donde permaneció hasta un nivel de recuperación que permitió su egreso hospitalario con una estadía total de 16 días.

DISCUSIÓN

La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica inferior a $1,5 \times 10^9/L$.¹ La agranulocitosis consiste en la ausencia o brusca disminución de los granulocitos, manteniéndose conservadas las otras series. Se relaciona en más del 70 % de los casos con una reacción idiosincrásica a fármacos.¹

Incidencia:² La incidencia es variable según la patología implicada. Varía entre 1-5 casos/1 000 000 de habitantes. Más frecuente en el sexo femenino.

La etiología es diversa están implicados factores que afectan a la producción medular de granulocitos, y defectos funcionales, incluso defectos en la distribución y renovación. Lo más frecuente es la toxicidad mediada por fármacos.¹⁻³

Clasificación:¹

Trastornos de la producción

- Defectos adquiridos: *fármacos*: analgésicos, antibióticos, antitiroideos, diuréticos, AINEs, etc; *déficits nutricionales*: vitamina B12, ácido fólico; *enfermedades de la médula ósea*: aplasia medular, SMD, etc; *otras*: hiperesplenismo, sepsis, viriasis, etc.
- Defectos congénitos: síndrome de Kostman, disgenesia reticular, síndrome de Schawachman-Diamond-Oski, disqueratosis congénita, neutropenia cíclica, deficiencia de p14; otras: mielocatexis, síndrome del leucocito perezoso, etc.

Trastornos de la distribución y renovación

- Neutropenia autoinmune: la causa más frecuente en la infancia es la presencia de anticuerpos específicos anti-neutrófilos.
- Neutropenia neonatal isoimmune: Neutropenia transitoria durante las primeras semanas de vida que puede ser grave o relativamente leve. La incidencia es de 1-2/2 000 nacidos. Se debe al paso transplacentario de anticuerpos IgG maternos que actúa deteniendo la granulocitosis de los granulocitos. La patogénesis de esta entidad es similar a la isoimmunización frente al sistema Rh.
- Neutropenia por hiperesplenismo: Neutropenia postinfecciosa: la causa más común de neutropenia aislada adquirida son las infecciones que cursan con neutropenia pueden ser de origen bacteriano, viral o parasitario. Los mecanismos incluyen redistribución, secuestro, agregación y destrucción por anticuerpos circulantes. Los microorganismos más implicados son: bacterias (*Salmonella* 25-50 %, *Shigella* 2 %, *Brucella* 20-30 % y tuberculosis 15-25 %), parásitos (malaria frecuente, *Rickettsias* 75 %) y virus (VIH 40-50 %, VEB esporádica, CMV poco frecuente y hepatitis frecuente).

La presencia de síndrome febril o febrícula asociados a neutropenia es un signo que orienta hacia un proceso infeccioso es, por esto, que la valoración clínica y el empleo de exploraciones complementarias permiten el diagnóstico.

Trastornos de la función : enfermedad granulomatosa crónica

Otros defectos del metabolismo oxidativo: déficit de G6PHD y déficit de mieloperoxidasa. Los neutrófilos no producen superóxido. Los pacientes habitualmente no presentan sintomatología.

Agranulocitosis inducida por fármacos

Se diferencian diferentes mecanismos básicos:

- Toxicidad directa sobre la síntesis de ADN de las células precursoras. Es un mecanismo dosis-dependiente y la disminución de los granulocitos se observa luego de 2-8 semanas (ej: clozapina, dapsona).
- Mecanismo inmunológico: el fármaco actúa como hapteno y se producen anticuerpos que van a destruir el granulocito. En el momento que vuelve a ingerirse el fármaco tiene lugar una reacción inmune, siendo este mecanismo independiente de la dosis. (ej: propiltiouracilo, flecainida).
- Sensibilidad anormal de los precursores mieloides a concentraciones terapéuticas del fármaco o de sus metabolitos.

Existen múltiples medicamentos con los que se describen el desarrollo de esta complicación entre ellos se destacan: antitiroideos, anticonvulsivantes, psicofármacos, antibióticos, dipirona, antihistamínicos, quelantes de hierro, entre otros.

Clínica: ⁴

- La presentación clínica es muy variable, puede cursar de manera asintomática. • Con mayor frecuencia: infecciones de repetición, fiebre, malestar general, cuadros ulceronecroticos (orales, faríngeos, en mucosa anal).

- La triada clásica de la agranulocitosis se caracteriza por fiebre alta de tipo séptico, úlceras necróticas en las mucosas en ausencia de pus y neutropenia extrema. • Puede evolucionar a cuadros sépticos graves, shock y muerte.

Diagnóstico:^{1,5} Anamnesis. Es fundamental una adecuada anamnesis que incluya los antecedentes familiares, la edad de aparición de la sintomatología y su duración, historia de ingesta de fármacos o presencia de síntomas constitucionales.

Exploración física. Es necesario realizar una búsqueda de adenopatías, hepatomegalia, úlceras bucales, abscesos cutáneos, malformaciones a otros niveles.

Pruebas de laboratorio

- Analítica con fórmula leucocitaria y frotis de sangre periférica.
- Perfil bioquímico y serológico.
- Despistaje de enfermedades autoinmunes.
- Niveles de vitamina B12 y ácido fólico.
- Niveles de inmunoglobulinas séricas.
- Valor anticuerpos antieosinófilos y antineutrófilos.

Pruebas de imagen. Radiografía de tórax, ecografía, tomografía abdominal, para valorar el tamaño del bazo e hígado o la presencia de adenopatías. Estudio medular. en la agranulocitosis inducida por fármacos es característico encontrar dos patrones:

- Patrón hipoplásico: ausencia de componente mieloide, con plasmocitosis reactiva, incremento de mastocitos y linfocitosis.



- Hiperplasia promielocítica. En este momento se puede confundir con una parada madurativa a este nivel pero no es tal, sino que indica una recuperación de la médula ósea. Pronóstico: varía en función del mecanismo desencadenante:
- Relacionado con fármacos: buen pronóstico dado la capacidad para suprimir el fármaco.
- Trastornos congénitos que afectan a la producción y función: el pronóstico es muy variable, dependiendo de la patología implicada.
- Relacionados con fenómenos de autoinmunidad/aloinmunidad: suelen cursar con infecciones leves y autolimitadas.

Tratamiento: ²El manejo clínico de la neutropenia depende del grado y la causa de la neutropenia, el aspecto más importante es el tratamiento de las complicaciones infecciosas ya que los pacientes pueden desde permanecer asintomáticos o desarrollar un episodio de sepsis o infecciones crónicas.

- En caso de proceso infeccioso asociado iniciar terapia antibiótica de amplio espectro, antifúngico profiláctico y antivírico.
- Inicio de tratamiento con factor estimulante de colonia granulocitaria (G-CSF sc 5 µg/kg/día), hasta conseguir unas cifras de neutrófilos superior a $1 \times 10^9/l$. La administración de factor estimulante de colonias granulocíticas es segura y eficaz en pacientes con neutropenia severa, incluida en este grupo las neutropenias severas congénitas y las infecciones graves frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanz MA, De la Rubia J. Neutropenia. En: Manual práctico de hematología clínica. 4a ed. Barcelona: Antares; 2012. p. 119-24.
2. Scheinberg; P, Young; NS. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2012; 120 (6): 1185-96.
3. Patrikh; S, Bessler; M. Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes. Curr Opin Pediatr. 2012; 24: 23-32.

4. Ovalle; C. Estudio de neutropenias en la infancia. Repositorio Documental Universidad de Valladolid. 2016. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/19415>
5. Paredes; PL, Urrutia; JP. Pancitopenia inducida por virus en la edad pediátrica. Repositorio Universidad Técnica de Ambato. 2014. Disponible en: <http://repositorio.uta.edu.ec/jspin/handle/123456789/23870>

