

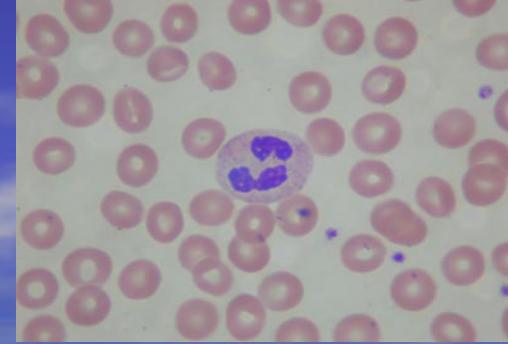
NEUTROPENIA –ENFASIS EN ADULTO

Dr. José Málaga Zenteno

Hematólogo

HCASE -ESSALUD

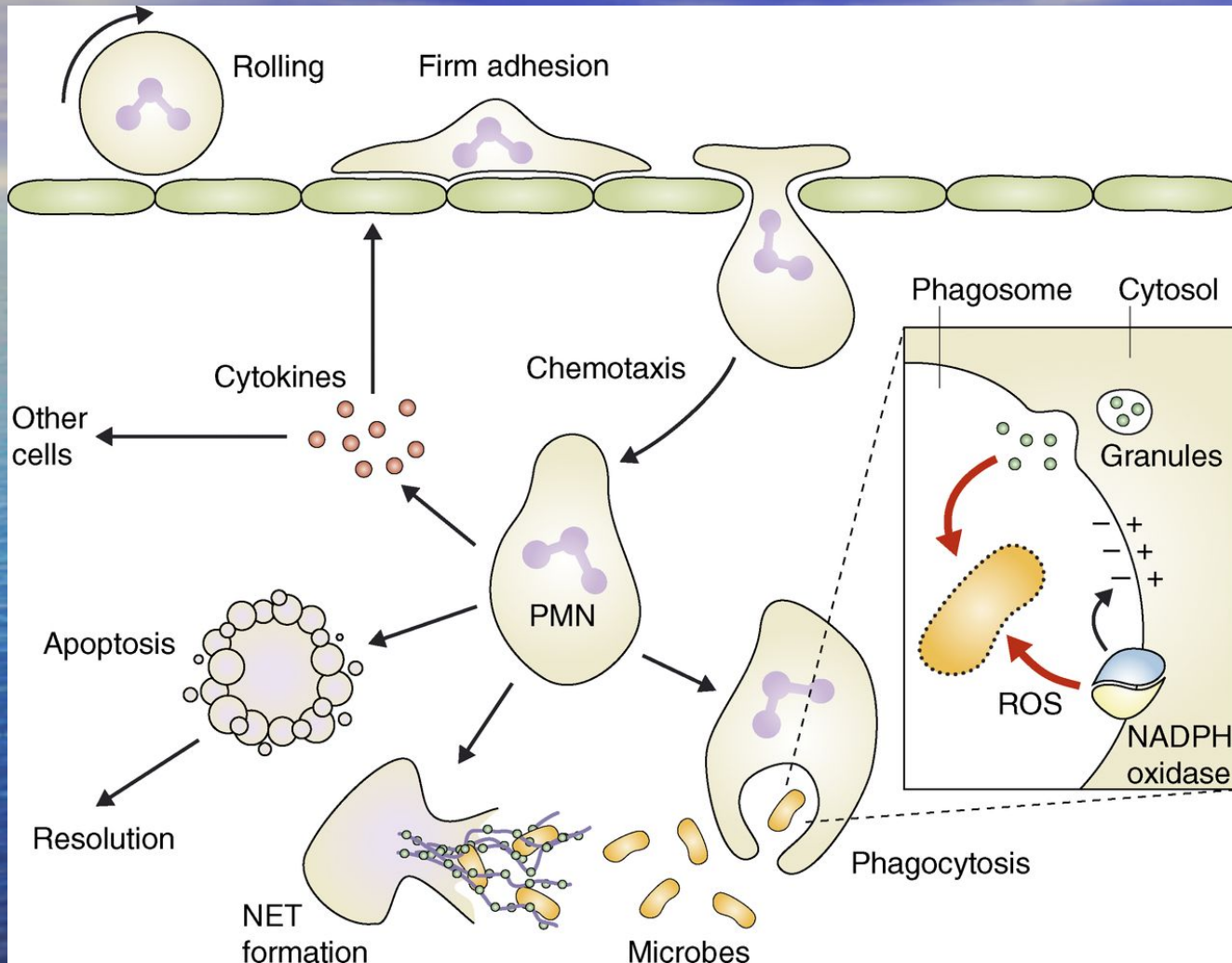
NEUTROFILOS *



- Son los leucocitos más abundantes en la circulación
- Se desarrollan y almacenan en la médula ósea
- Se liberan a la circulación
- Rol en la defensa inmunológica contra bacterias y hongos
 - Primera línea de inmunidad innata
 - Efectores en inmunidad adaptativa
- Rol en el desarrollo de la reacción inflamatoria

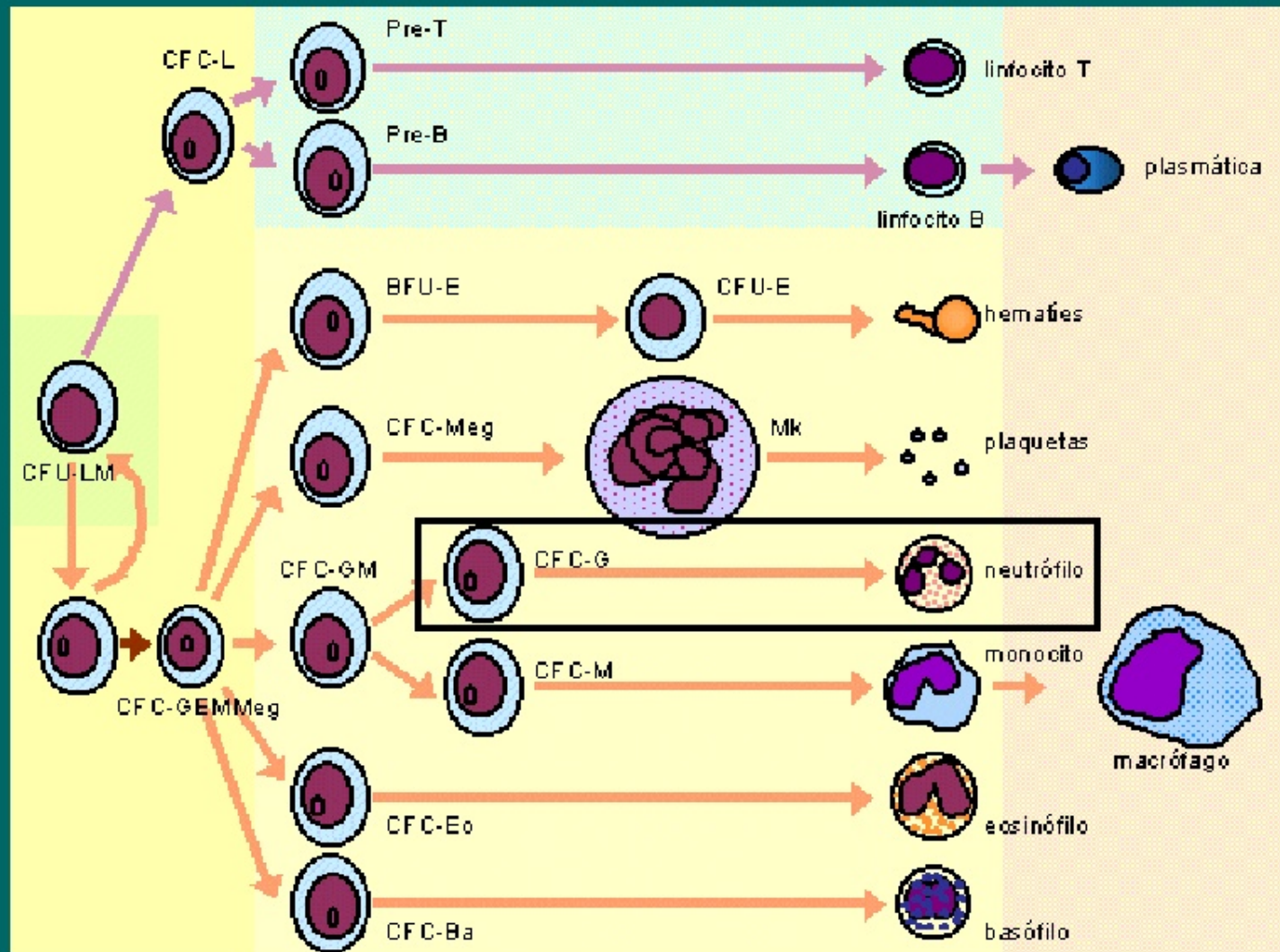
*Mocssai A. *JEM* vol. 210 (7): 1283-1299

FAGOCITOSIS

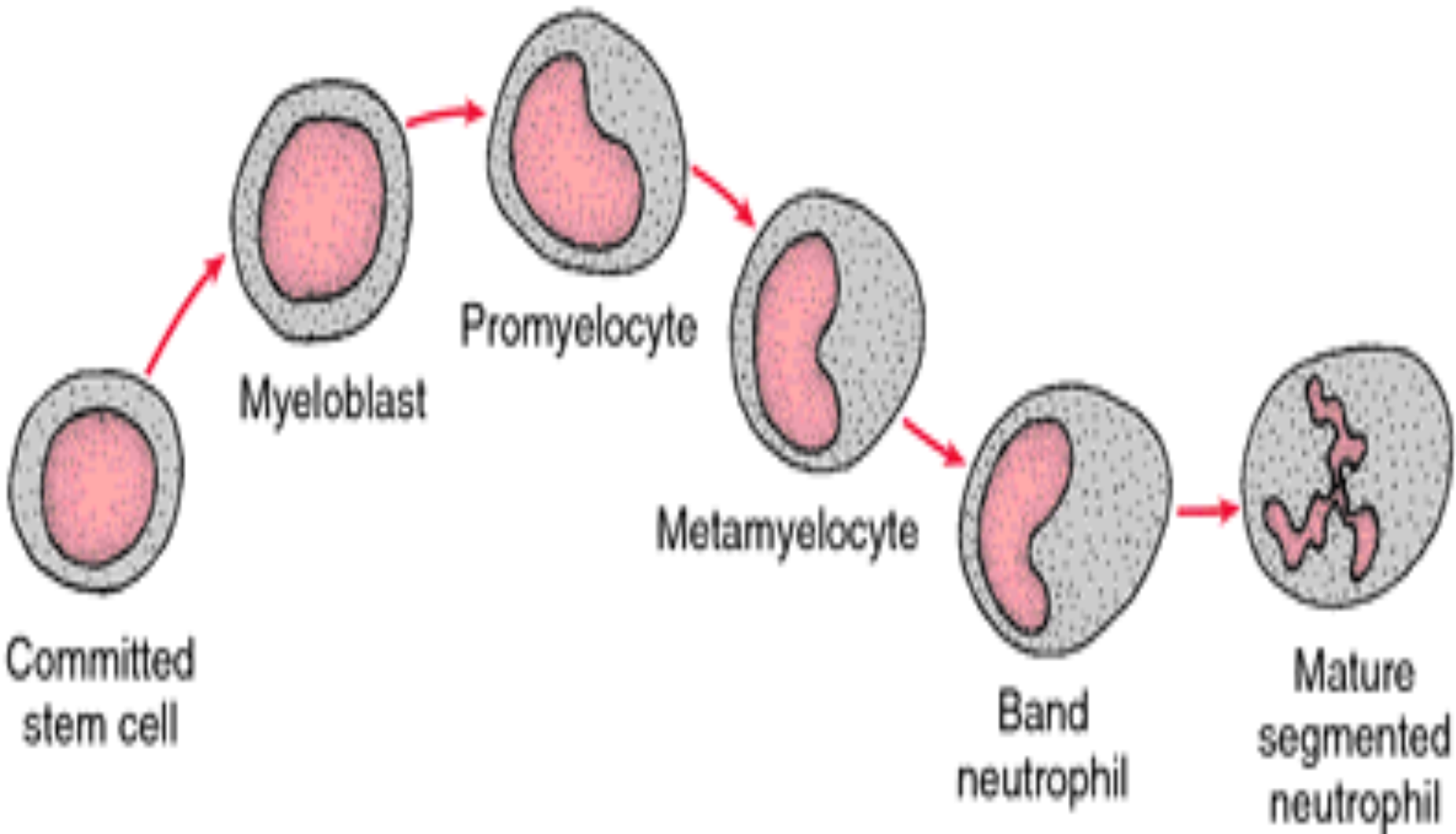


Attila Mócsai *J Exp Med* 2013;210:1283-1299

DEFINICIÓN (II)



ESTADIOS DE MADURACION DEL NEUTROFILO



- Diámetro :12 -15 um
- Número de lóbulos : 2-5
- Citoplasma tiñe rosado claro
- Gránulos rosado púrpura
- Citoplasma con apariencia granulosa
- Abastonados tienen un núcleo elongado, curvo o en forma de salchicha



Definición Leucopenia

- < 4000 LEUCOCITOS/ MM3 EN DOS O MAS OCASIONES *
- Rango normal de leucocitos: $4 - 11 \times 10^9/\text{ul}$
(4000 a 11000/mm3)

**Petri M. Arthritis Rheumatism 2012;64:2677–86.*

- NEUTROFILOS VALORES NORMALES:

RANGO RELATIVO DE NEUTROFILOS

NORMAL :

35-70%

RANGO ABSOLUTO DE NEUTROFILOS NORMAL:*

(RAN)

1.5 - 7.0 X 10⁹

(1500 - 7000 /MM³)

(1500 - 8000 /MM³)

RAN 2 SEMANAS A 1 AÑO : $\geq 1.0 \times 10^9$

(**>1000 / MM³**)

* Newburger P. Semin Hematol. 2013 July ; 50(3): 198–206.

DEFINICION DE NEUTROPENIA

- REDUCCIÓN EN EL NÚMERO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS (SEGMENTADOS Y ABSTONADOS) EN LA CIRCULACIÓN SANGUINEA *
- RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTROFILOS MENOR DE 1.5×10^9 (1500/mm³) **
- * Boxer L. Hematology 2012;174-182
- ** Newburger P. Semin Hematol. 2013 July ; 50(3): 198–206.

CALCULO DEL RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTROFILOS

$$\text{RAN} = \frac{(\% \text{SEGMENTADOS} + \% \text{ABASTONADOS}) \times \text{LEUCOCITOS} / \text{MM}^3}{100}$$

RAN NORMAL = 1.5 to 8.0 (1,500 to 8,000/mm³).

Ejemplo de cálculo del RAN en un paciente:

Leucocitos = 2,000 células/mm³ (2.0 x 10⁹)

Segmentados: 15% de los leucocitos

Abastonados : 5% de los leucocitos

Neutrófilos (segmentados. + abastonados): 20% de los leucocitos

$$\text{RAN} = \frac{20\% \times 2,000}{100} = 400 / \text{mm}^3 \text{ (0.4 x 10}^9\text{)}$$

100

Interpretación: Neutropenia severa

Rangos de severidad de la neutropenia

- Leve : $1.0 - < 1.5 \times 10^9$ neutrófilos /L
(**1000- < 1500/mm³**)
- Moderada : $0.5 - < 1.0 \times 10^9$ neutrófilos/L
(**500- < 1000/mm³**)
- Severa : $< 0.5 \times 10^9$ neutrófilos/L
(**< 500 /mm³**)
- Muy severa : $\leq 0.2 \times 10^9$ neutrófilos /L
(**\leq 200/mm³**)

FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN

- **Recuento de neutrófilos**
- **Duración de la neutropenia.**
- **Reserva medular de neutrófilos y sus precursores: dependiente de la etiopatogenia.**
- **Número de monocitos: por su capacidad fagocítica, pueden suplir parcialmente el déficit de neutrófilos.**
- **Afectación de otros componentes del sistema inmune.**
- **Funcionalidad de los neutrófilos y capacidad de acceder a los tejidos.**

Riesgo de infección

- RAN: $1.0 - <1.5 \times 10^9$
(1000- <1500/mm³) No daña defensa del
huesped *
- RAN: $0.5 - <1.0 \times 10^9$
(500- <1000/mm³) Ligero aumento de riesgo
de infección
- RAN: $0.2 - <0.5 \times 10^9$
(200- <500 /mm³) Riesgo aumentado de
infección en muchos
pacientes
- RAN: $\leq 0.2 \times 10^9$
(≤ 200 /mm³) Riesgo de infecciones
severas que amenazan
la vida (susceptible a
oportunistas) *

* Newburger P. Semin Hematol. 2013 ; 50(3): 198–206

- **Granulocitopenia es frecuentemente usado como sinónimo de neutropenia**
- **Agranulocitosis frecuentemente se refiere a $RAN \leq 0.2 \times 10^9$ ***
- **Criterios previos son derivados de experiencia con neutropenia secundaria a quimioterapia donde también hay daño a la inmunidad adaptativa ***
- **La neutropenia aislada y el resto del sistema inmune "normal", tendría menor riesgo de infección a cualquier RAN ***
- **Faltan Guías Clínicas Basadas en evidencia para el manejo de la neutropenia ****

* Newburger P. *Semin Hematol.* 2013; 50(3): 198–206

** Hay D. *BMJ* 2014;349:g5340

CAUSAS DE NEUTROPENIA

- 1.-PRODUCCION DISMINUIDA
- 2.-DESTRUCCION PERIFERICA
- 3.-CONSUMO EXCESIVO
- 4.-SECUESTRO

PATOGENIA

ORIGEN

- **CENTRAL**
 - Menor producción
 - Producción ineficaz
- **PERIFÉRICA**
 - Destrucción
 - Secuestro
 - Consumo

MECANISMO

- **GENÉTICO**
- **METABÓLICO** (hiperglicemia idiopática, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, síndrome DIDMOAD)
- **INMUNOLÓGICO**
- **REDISTRIBUCIÓN**
- **LISIS**

POCO ÚTIL EN LA PRACTICA CLÍNICA

ETIOLOGÍA (II)

ADQUIRIDAS

- **Infección**
- **Fármacos**
- **Neutropenia autoinmune.**
- **Neutropenia asociada a inmunodeficiencia**
- **Neutropenia asociada a enfermedad metabólica**
- **Neutropenia asociada a déficit nutricional**
- **Neutropenia asociada a Enfermedades del colágeno**
- **Hiperesplenismo. Secuestro a nivel SRE**
- **Infiltración medular**
- **Neutropenia crónica idiopática.**

ETIOLOGÍA

CONGÉNITAS

- Disgenesia reticular
- Neutropenia cíclica
- Neutropenia severa congénita (Enfermedad de Kostmann)
- Mielocatexis
- Sd. Shwachman-Diamond
- Sd. Chediak-Higashi
- Sd. fracaso medular

CLASIFICACION DE LA NEUTROPENIA*

1.- SEGÚN LA DURACION :

1.1.- AGUDA O TRANSITORIA

1.2.-CRONICA O PERSISTENTE

2.-SEGÚN LA AFECTACION DE LAS CELULAS PROGENITORAS

HEMATOPOYETICAS:

2.1.-EXTRINSECAS Y ADQUIRIDAS

2.2.-INTRINSECAS

* Newburger P. Semin Hematol. 2013;
50(3): 198–206

NEUTROPENIA AGUDA O TRANSITORIA:

INFECCIONES VIRALES

INFECCIONES BACTERIANAS SEVERAS

MALARIA

DROGAS

NEUTROPENIA SECUNDARIA A INFECCIONES

- **BACTERIAS**

- Fiebre tifoidea
- Shigelosis
- Brucelosis
- Tuberculosis
- Tularemia
- Rickettsia
- Sepsis grave

- **PARÁSITOS**

- Leishmaniasis
- Malaria

- **VIRUS**

- VHA, VHB, VHC
- VIH
- VEB
- CMV
- Parvovirus B19
- Rubéola y Sarampión (y su vacuna)
- VVZ
- Virus respiratorios: gripe y VRS.

NEUTROPENIA SECUNDARIA A FÁRMACOS

1. Analgésicos/antiinflamatorios

- Ibuprofeno
- Indometacina
- Fenilbutazona

2. Antibióticos

- Penicilinas
- Cloranfenicol
- Sulfonamidas
- Cotrimoxazol

3. Antiepilépticos

- Fenitoína
- Carbamazepina

4. Antitiroideos

- Propiltiouracilo
- Carbimazol
- Metimazol

5. Antihipertensivos/antiarrítmicos

- Hidralazina
- Procainamida
- Quinidina

6. Sedantes/ansiolíticos

- Clorpromazina
- Fenotiazinas

7. Otros

- Ranitidina
- Ticlopidina

NEUTROPENIA CRONICA

- Es aquella en que el RAN < 1500 por más de 3 meses
- Algunos individuos saludables pueden tener un RAN entre 1000 -1500/mm³
- Los recuentos seriados y seguimiento :
 - Permiten ver si el RAN está crónicamente reducido
 - Ver si en el tiempo otras anomalías hematológicas aparecen

- Ver si aparece evidencia de infección o enfermedad inflamatoria o maligna subyacente
- RAN de 500 -1000 / mm³ obliga a una evaluación profunda.
- Causas más comunes en niños y adultos de RAN en este rango es la neutropenia autoinmune o idiopática

- NEUTROPENIA SEVERA CRONICA:

- TERMINO QUE ENGLOBA UNA CATEGORIA DE ENFERMEDADES EN LAS QUE EL RAN ES CONSISTENTE O REGULARMENTE MENOS DE 500 NEUTROFILOS/MM³

- SUBTIPOS PRINCIPALES:

- ^NEUTROPENIA CONGENITA

- ^NEUTROPENIA CICLICA

- ^NEUTROPENIA AUTOINMUNE

- ^NETROPENIA IDIOPATICA

- ESTOS PACIENTES NECESITAN DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS CUIDADOSAS DEBIDO AL RIESGO DE INFECCIONES SEVERAS ASOCIADAS
- ES IMPORTANTE TENER VARIAS MEDIDAS DEL RAN CUANDO SE DEFINA LA SEVERIDAD DE LA NEUTROPENIA AGUDA O CRONICA *
- ***Dale DC. Support Cancer Ther 2006; 3:220-31**

NEUTROPENIA EXTRINSECA- ADQUIRIDA CRONICA

-NEUTROPENIAS NUTRICIONALES

- Deficit de Vitamina B12
- Déficit de ácido fólico
- Déficit de cobre
- Malnutrición calórico proteica severa

-NEUTROPENIA INMUNE Y AUTOINMUNE

- Neutropenia isoimmune neonatal

- Neutropenia crónica autoinmune de la infancia y niñez temprana (NCA)

 - ^Relativamente común

 - ^Curso benigno a pesar de RAN bajos

 - ^Usual resolución espontánea a los 3 a 5 años

 - ^Se suele detectar con la ocurrencia de un episodio de neutropenia febril

 - ^Mayoría tiene autoanticuerpos contra antígenos neutrofílicos

NEUTROPENIA NEONATAL ISOINMUNE

- ORIGINADA POR EL PASO DE AC IgG ANTINEUTROFILO MATERNAS AL RN
- INCIDENCIA: 2/1000 RN
- SE DIAGNOSTICA POR LA DETECCIÓN DE LOS Ac **EN LA MADRE**, QUE PUEDE NO PRESENTAR NEUTROPENIA
 - No precisa otras pruebas.
- ASINTOMÁTICA
- PERSISTE 3-4 MESES
- NO TRATAMIENTO
 - G-CSF o Ig IV si infección grave

-En niños mayores con NCA o múltiples citopenias inmunes sospechar de *desorden inmunológico congénito* tipo síndrome linfoproliferativo autoinmune

o

inmunodeficiencia variable común.

-NEUTROPENIA IDIOPATICA Y AUTOINMUNE

- Común en mujeres adultas 5/1
- Puede ser leve moderada o severa
- Riesgo de fiebre infecciones respiratorias y en piel
- Falta de pruebas diagnósticas definitivas
- Leve reducción de linfocitos frecuente
- En MO : Leve ↓ neutrófilos maduros y grupos de linfocitos
- Con infección RAN puede aumentar
- No es común progresar a otras enfermedades autoinmunesistémicas

-NEUTROPENIA DE ENFERMEDADES SISTEMICAS AUTOINMUNES:

- LES, AR, Sjögren ,S.Felty u otros
- Diagnóstico : Síntomas, signos, laboratorio
- Mayoría leve neutropenia
- LES : 50-60% pueden tener leucopenia *
- + - 17% : neutrófilos < 1000/mm³

*Fayyaz A. Lupus Science Med 2015:1-18

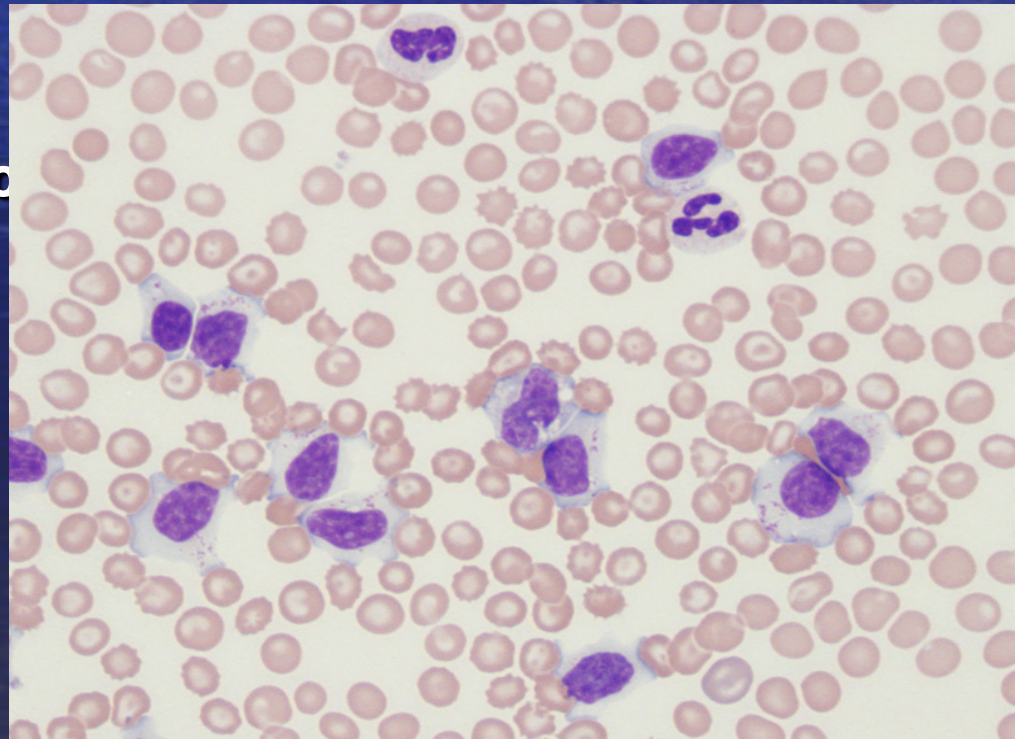
NEUTROPENIA IDIOPATICA CRONICA

- NO EVIDENCIA CLINICA
 - NO EVIDENCIA LABORATORIAL
 - NO EVIDENCIA IMAGENOLOGICA
- DE CAUSA DE NEUTROPENIA

-LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANULARES GRANDES (LGL) *

- Inhibición mediada por citoquinas de granulopoiesis
- Destrucción de neutrófilos por inmunidad humoral y celular
- Puede debutar con neutropenia
- Linfocitosis y esplenomegalia

*Mohan SR. Current Opin Hemato
16:27-34



-TRALI :INJURIA PULMONAR AGUDA RELACIONADA A TRANSFUSION

- Neutropenia por atrapamiento pulmonar de los neutrófilos del receptor :
 - opsonizados por los aloanticuerpos transfundidos o
 - activados por mediadores

CLASIFICACION DE LA NEUTROPENIA*

1.- SEGÚN LA DURACION :

1.1.- AGUDA O TRANSITORIA

1.2.-CRONICA O PERSISTENTE

2.-SEGÚN LA AFECTACION DE LAS CELULAS PROGENITORAS

HEMATOPOYETICAS:

2.1.-EXTRINSECAS Y ADQUIRIDAS

2.2.-INTRINSECAS

* Newburger P. Semin Hematol. 2013;
50(3): 198–206

NEUTROPENIAS INTRINSECAS

-Anormalidades genéticas o adquiridas en las Células Progenitoras Hematopoyéticas

que producen una falla en la médula ósea para producir neutrófilos maduros

-Pueden ser *congénitas o adquiridas*

-Ejemplo: Neutropenias congénitas

Leucemia Mieloide Aguda

Síndrome mielodisplásico

NEUTROPENIA CÍCLICA

- **PATOGENIA**

- Mutación del gen ELA2

- **CLÍNICA**

- Comienzo primer año
- Periodos de 3-5 días de neutropenia cada 14-40 días. Cualquier grado de neutropenia
- Aftas, fiebre o asintomático cuando neutropenia

- **DIAGNÓSTICO**

- Hemogramas seriados, 2-3 veces a la semana, durante, 6-8 semanas

- **TRATAMIENTO**

- Valorar G-CSF si grave.

- **PRONÓSTICO**

- Favorable. No SMD

NEUTROPENIA SEVERA CONGENITA (NSC)

- Mutaciones en gen ELANE
- Apoptosis excesiva de precursores mieloides tempranos : promielocitos
- MO : detención de la maduración en la médula ósea
- Hay producción inefectiva y severa neutropenia
- ANC < 500
- Aproximadamente 60 % de NSC tiene un diagnóstico genético preciso

EPIDEMIOLOGIA

- **Incidencia de Neutropenia severa inducida por drogas o : 2.4-15.4 X1000000/a ***
- **Agranulocitosis por drogas : 70% de casos ****
- **Neutropenia congénita: 6.2 x 1000000/a *****

** Andrès E . Curr Opin Hematol 2008;15:15-21.*

****Kauffman DW.European J Haematol 1996; 60: 23**

*****Orfanet J Rare Dis 2011;6:26**

EVALUACION CLINICA DE LA NEUTROPENIA

- HALLAZGO RELATIVAMENTE FRECUENTE
- BIEN TOLERADO LA MAYORIA DE VECES
- SI NORMALIZA RAPIDAMENTE (No exámenes)
- A VECES PUEDE SER UNA MANIFESTACION DE UNA ENFERMEDAD GRAVE
- RARA VEZ LA NEUTROPENIA SOLA PERSISTE Y ES LA CAUSA PRIMARIA DE SINTOMAS (exámenes exhaustivos)

- No hay guías estrictas para la investigación de la neutropenia * y de leucopenia
- La causa es frecuentemente evidente con la anamnesis e historia clínica
- A mayor severidad de neutropenia mayor probabilidad de que se inicie estudio

*Hay D. *BMJ* 2014;349:g5340

- HISTORIA FAMILIAR
- HISTORIA MEDICA CUIDADOSA
 - Frecuencia de la infección
 - Severidad de fiebre
 - Presencia de otros síntomas constitucionales
 - Inflamación oral :
 - ^Ulceras bucales ^ Gingivitis
 - ^Periodontitis ^Pérdida dental

ORAL ULCERS



-Otras infecciones comunes de pacientes con neutropenia :

-Celulitis -Sinusitis -Otitis -Faringitis

-Neumonía-Síntomas gastrointestinales

-Infecciones perirectales

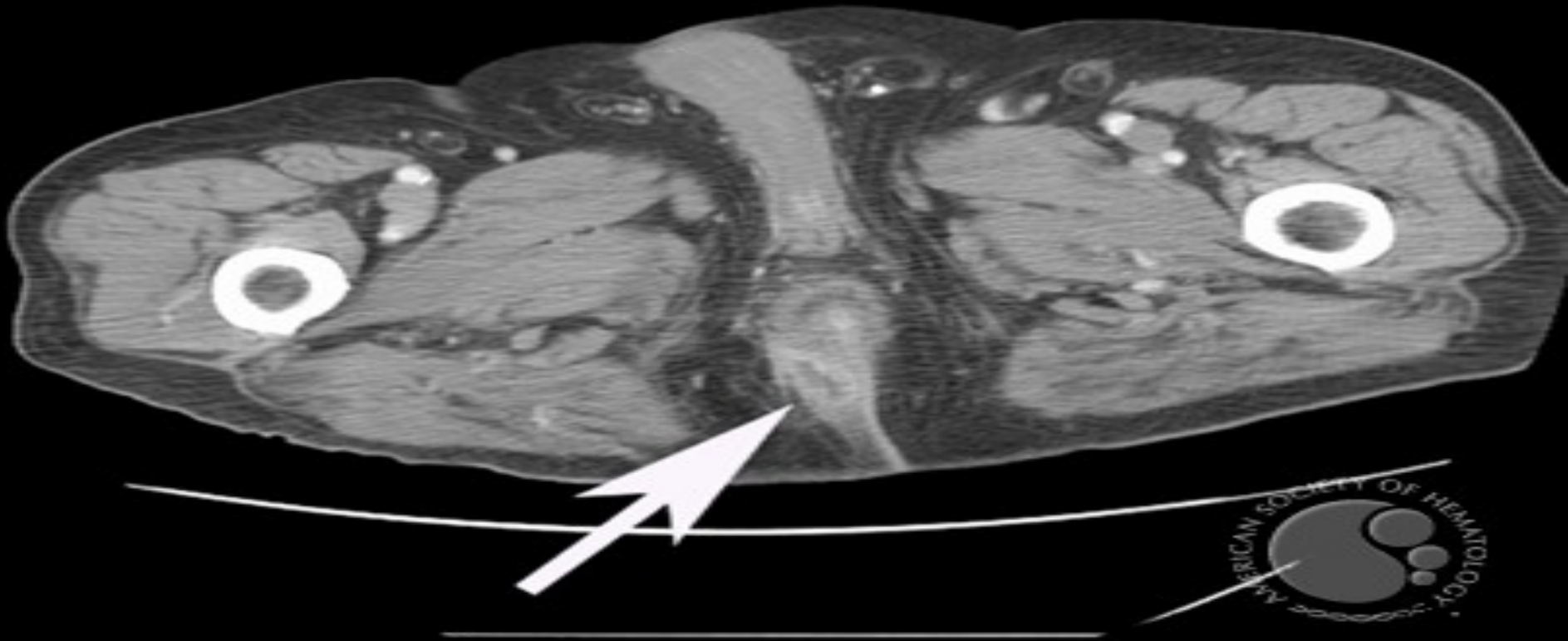
-Infecciones de tejidos profundos

-Sepsis

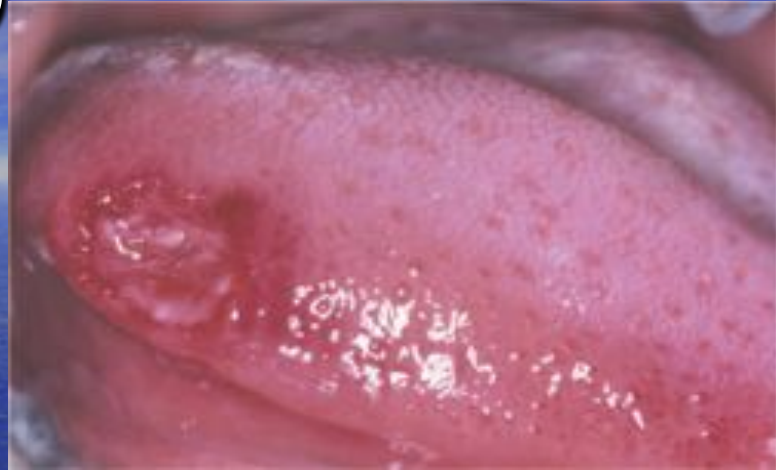
-Infecciones virales u otros síntomas que sugieran inmunodeficiencia

-Crecimiento y desarrollo

Absceso perirectal



EXAMEN FISICO



- -Ulceras bucales
- -Dientes anormales
- -Encias anormales
- -Evidencia de sinusitis aguda o crónica
- -Farinigitis
- -Otitis
- -Abdomen /Tórax
- -Examen perianal y perirectal
- -Anomalías congénitas

- -Neutropenia severa es asociada con una respuesta inflamatoria reducida *
- ^^ Puede haber menos dolor y eritema típico
- ^^ Examinar y re-examinar al paciente cuidadosamente

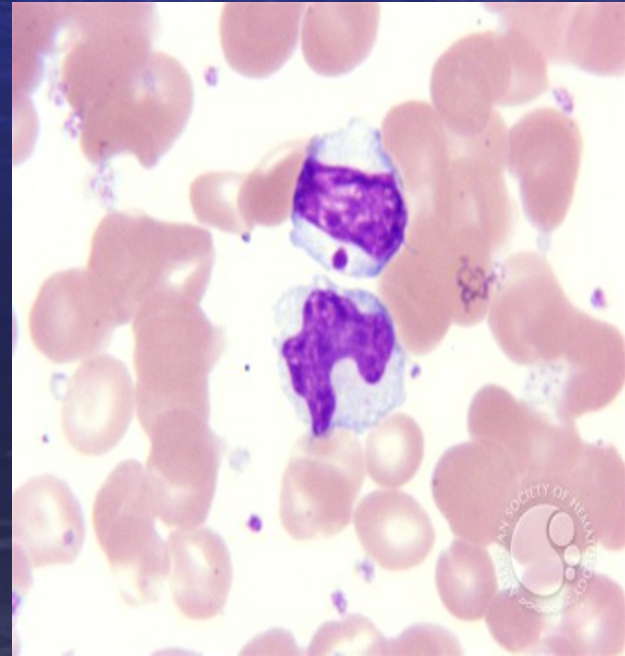
* Newburger P. Semin Hematol. 2013; 50(3): 198–206

PLAN DE TRABAJO *

- ANTES DE UN PLAN EXHAUSTIVO DE ESTUDIO , EXCLUIR INFECCION O DROGAS
- LUEGO REALIZAR :
 - BIOMETRIA HEMATICA COMPLETA
 - RECUENTO DIFERENCIAL LEUCOCITARIO
 - FROTIS DE SANGRE PERIFERICA
Tinción Wright

*Braden C. Medscape 2015. Jan

- **FROTIS DE SANGRE PERIFERICA:**
 - Confirma disminución de neutrófilos
 - Evalua morfología eritrocitaria , leucocitaria
 - Evalua morfología plaquetaria
 - Alteraciones cuantitativas
 - Presencia de precursores leucocitarios inmaduros
 - Presencia de linfocitos anormales



Neutropenia
Cíclica

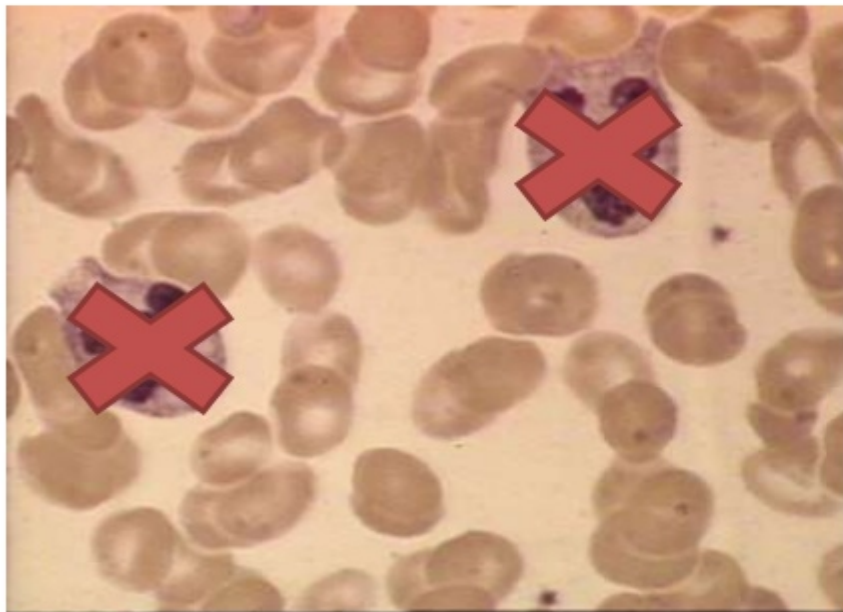
Etología

Patogenia

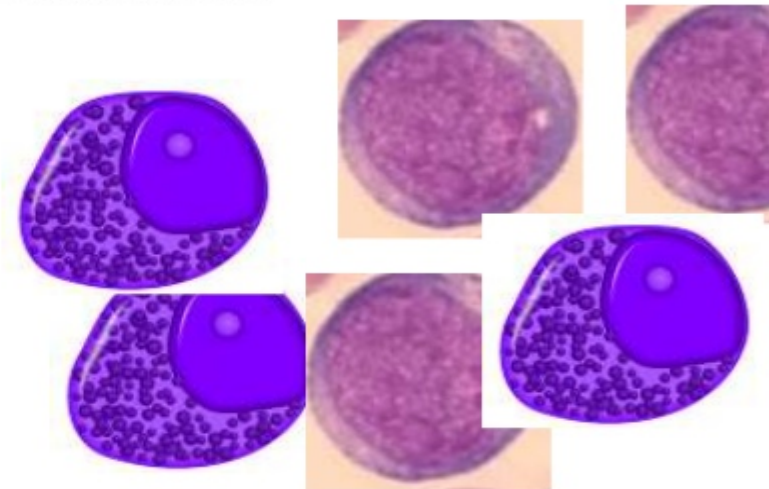
Patología

Manife
one

El frotis de sangre periférica parece normal, excepto por la escases de neutrófilos (maduros o inmaduros) durante el punto mas bajo de cada ciclo.



Durante el punto más bajo de cada ciclo, hay incremento de número de precursores mieloides tempranos, como promielocitos y mielocitos, y los neutrófilos maduros son inusuales.



-Neutropenia es usualmente descubierta como parte de una evaluación por :

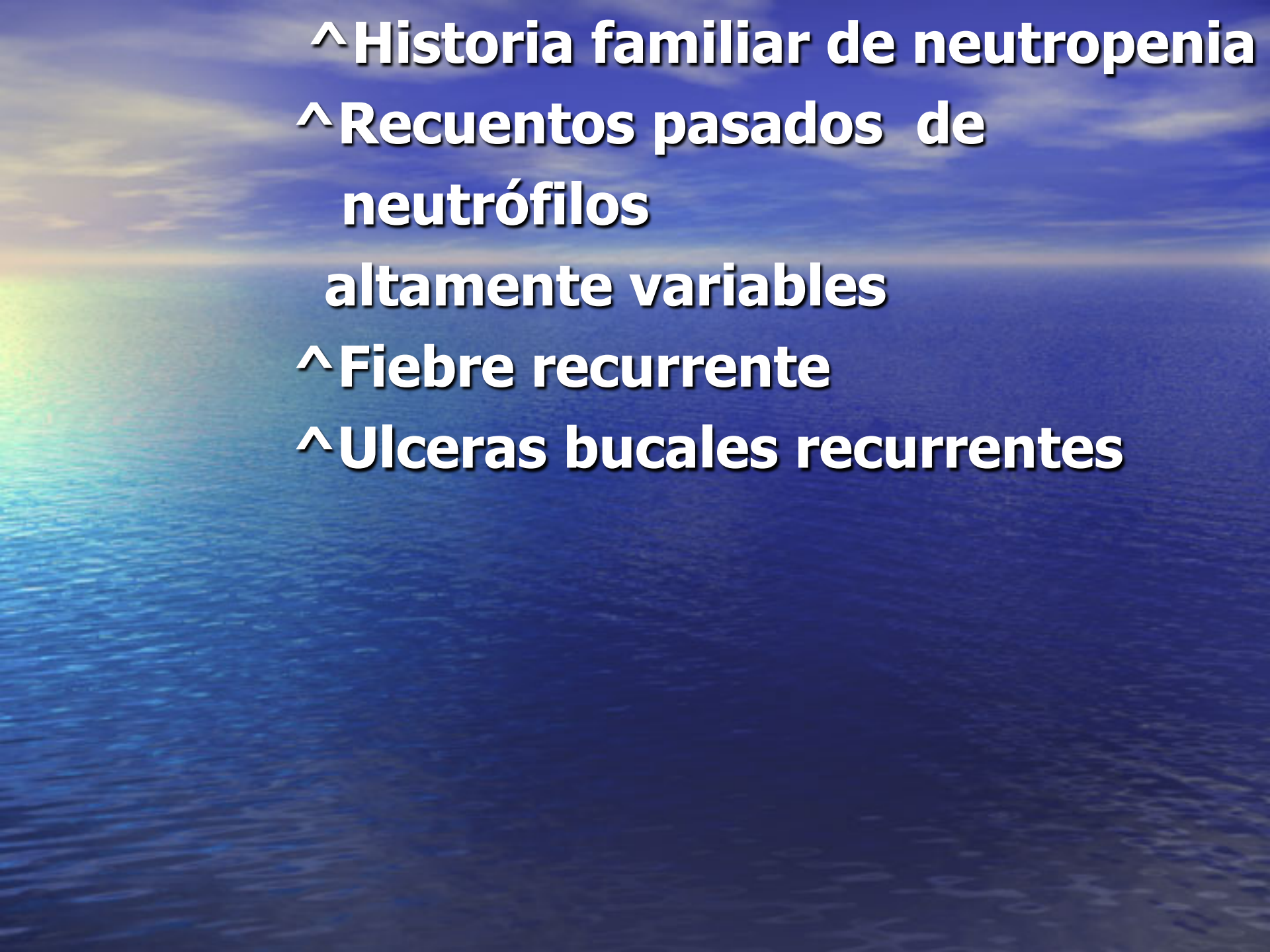
^Fiebre aguda + Infección

^Fiebre recurrente +Infección

^Un examen de salud general o por otra razón

-La severidad de la neutropenia y la historia médica anterior dirigen la evaluación posterior

^Reclamar previos hemogramas (incluso niñez)

- 
- The background of the slide is a photograph of a sunset over a vast body of water. The sun is partially visible on the left side, creating a bright, hazy glow that transitions into a deep blue sky. The water in the foreground is dark blue with gentle ripples.
- ^ Historia familiar de neutropenia**
 - ^ Recuentos pasados de neutrófilos altamente variables**
 - ^ Fiebre recurrente**
 - ^ Ulceras bucales recurrentes**

- **EVALUACION CON EXAMENES**
AUXILIARES DE
DIAGNOSTICO

- **PARA DETERMINAR LA SEVERIDAD Y LA DURACION DE LA NEUTROPENIA DEBEN HACERSE AL MENOS TRES DETERMINACIONES DEL RAN DURANTE TRES MESES**
- **Para descarte de Neutropenia Cíclica :**
 - ^ **El recuento leucocitario absoluto y recuento diferencial se hacen 3 veces/semana por 4 a 6 semanas**
 - ^ **Monocitos, linfocitos también varían**

- **Neutropenia < 1000/mm³: ***
 - Si es neutropenia aguda repetir RAN en 3 ó 4 semanas
 - Serología para virus (CMV,VEB u otros)y cultivos paramicroorganismos
 - Descontinuar drogas asociada a neutropenia
 - Pruebas para anticuerpos antineutrófilos
 - Dosaje de Inmunoglobulinas

* *Boxer L. HEMATOLOGY 2012; 174-182

- **ESTUDIOS ADICIONALES EN ALGUNOS PACIENTES:**

- ANA

- Dosaje de Inmunoglobulinas A,G, M

- Perfil hepático

- Citometría de flujo en Sangre periférica

- Reordenamiento de gen de Células T
para clonalidad de Células T

- Citometría de Flujo para
Hemoglobinuria Paroxística nocturna

- Pruebas de Anticuerpos Antineutrófilo :**
 - ^Si hay sospecha de neutropenia autoinmune**
 - ^Si no hay causa obvia de la neutropenia**
- Dosaje de vitamina B12**
- Dosaje de ácido fólico**
- HIV si hay factores de riesgo ***
- Análisis genético en neutropenia congénita y neutropenia cíclica.**
- Pacientes con antecedente de infecciones graves realizar estudio imagenológico completo.**

*** Braden C. Medscape 2015.**

-Ningún estudio imagenológico específico diagnostica neutropenia

^ Evaluación de infección

**^ Radiografía de huesos largos:
neutropenia congénita**

**^ Evaluación de masas ,
esplenomagalia (hiperesplenismo)**

● ESTUDIO DE MEDULA OSEA

^ Identifica anomalías en mielopoyesis

^ Descarta cambios displásicos y leucemia

^ A veces el Frotis de Aspirado Medular es útil en identificar el estadio del defecto de la mielopoyesis causante de neutropenia .Ej:

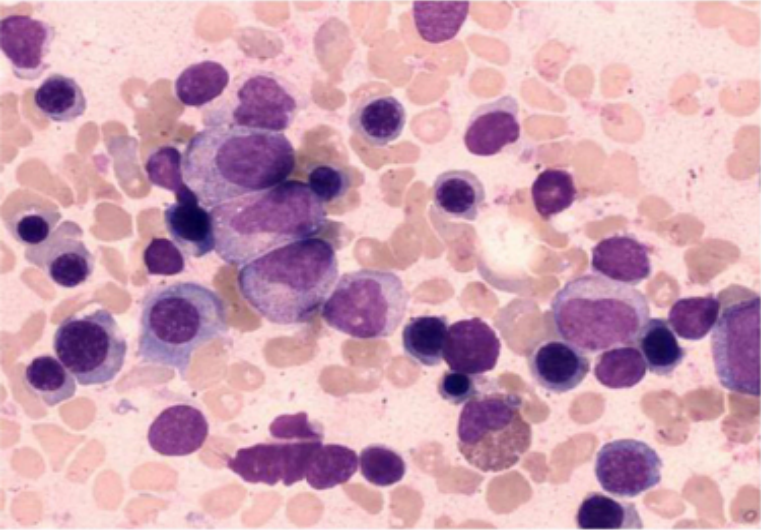
-Neutropenia Severa Congénita por la mutación en gen ELANE o HAX-1 usualmente tienen detención de la maduración con numerosos promielocitos , pero solo unas cuantas células mieloides maduras

MEDULA OSEA

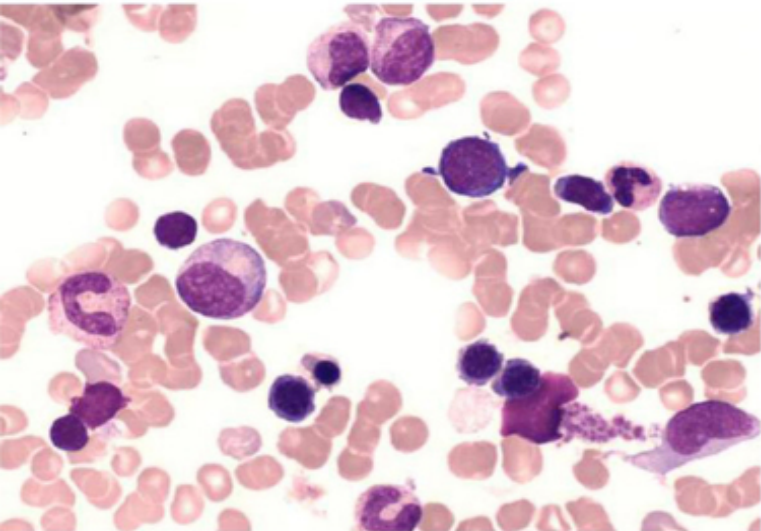
- Frecuentemente la morfología en la MO no sugiere una etiología de la neutropenia
- Puede ser:
 - Hipoplásica (ausencia de precursores mieloides)
 - Celular con detención de la maduración a nivel de promielocitos ,mielocitos (inducida por drogas , neutropenia inmune,neutropenia congénita)
 - A veces hipercelular

Patient (P4)

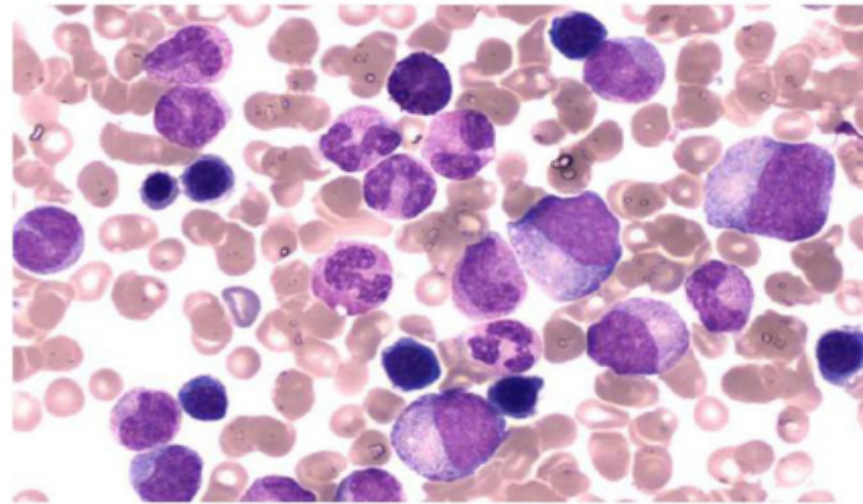
with blockage

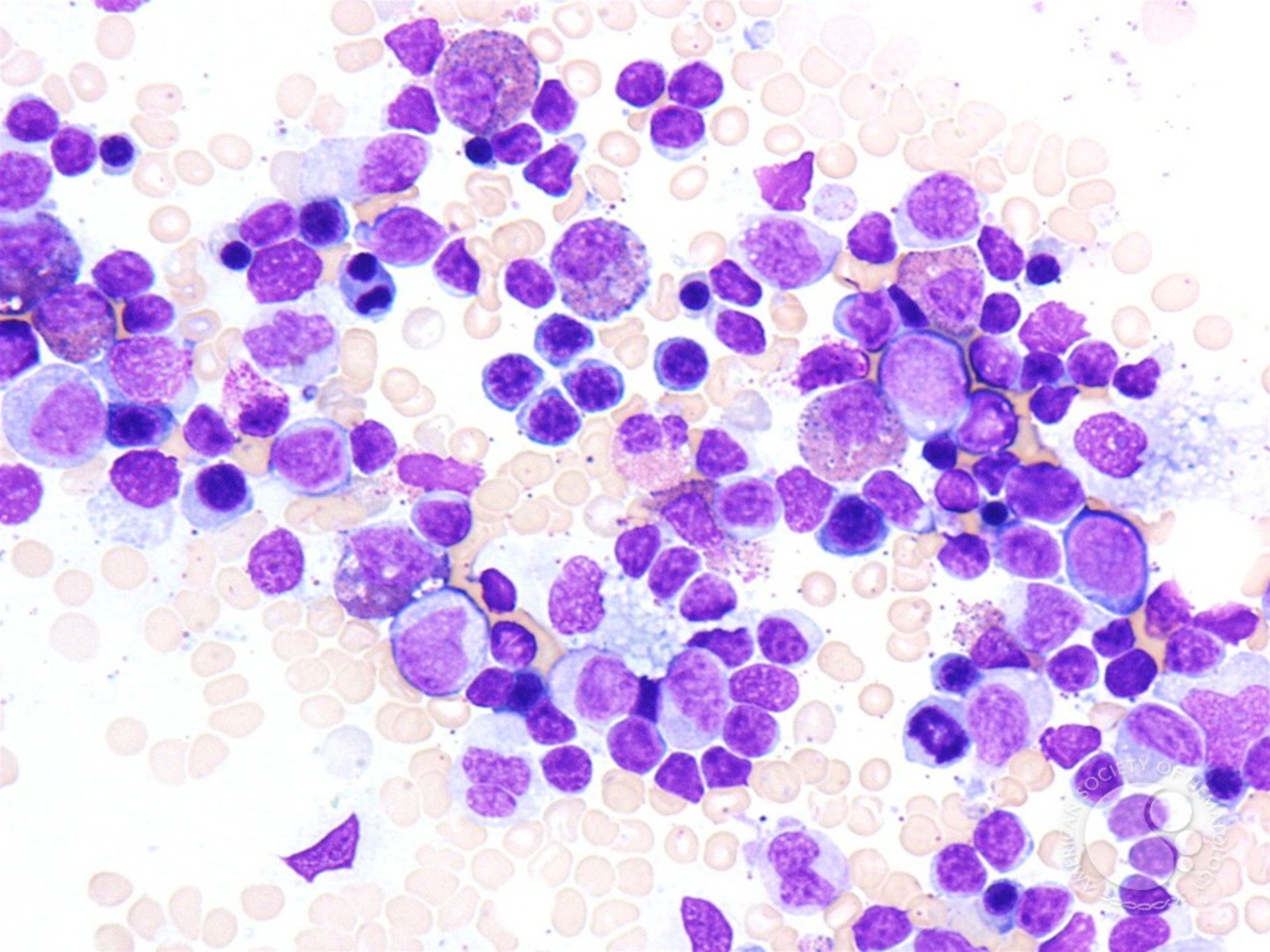


without blockage

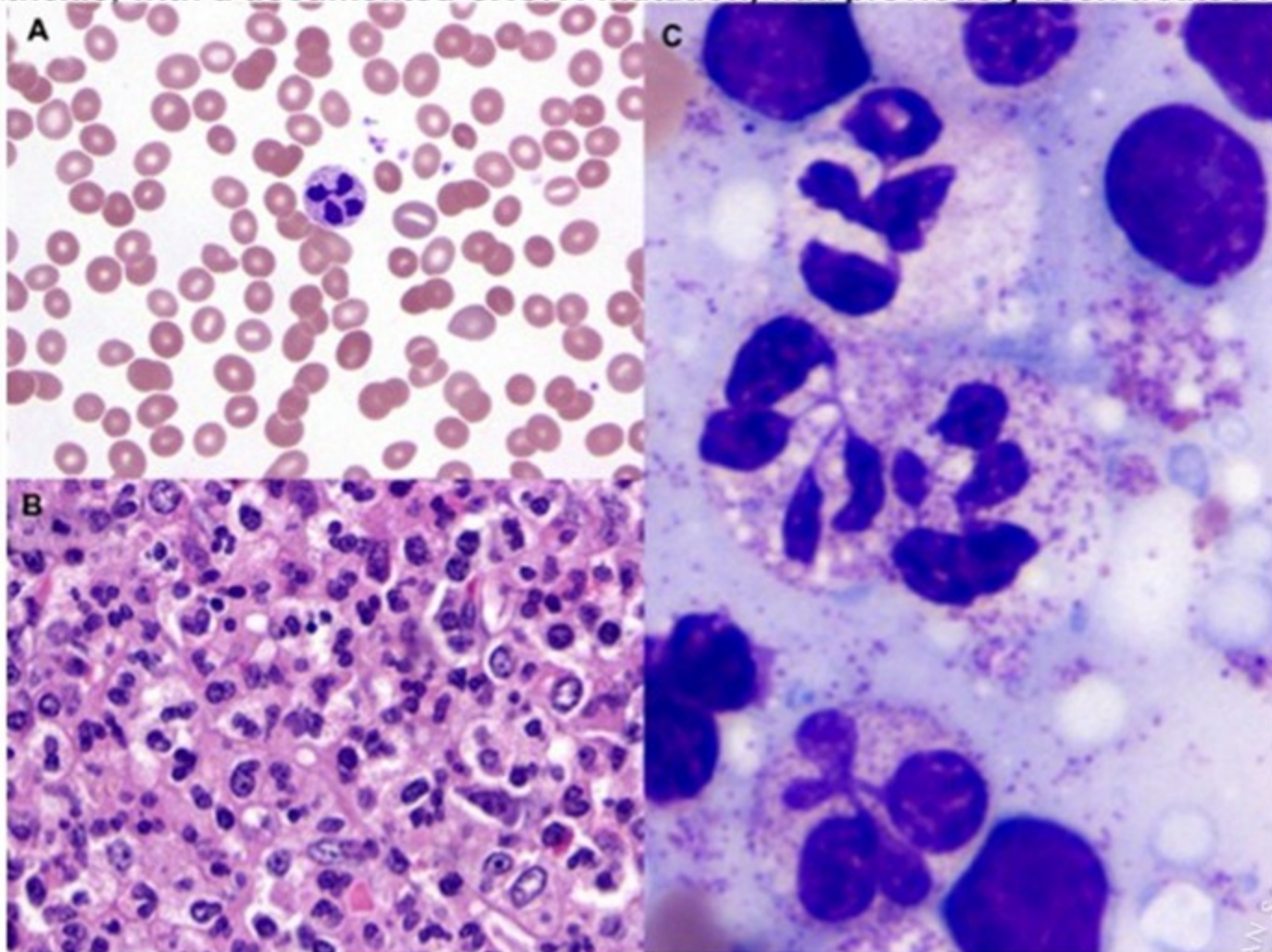


Healthy control





71-year-old man with a known history of WHIM syndrome (warts, hypogammaglobulinemia [IgG 271 mg/dL, IgM 39 mg/dL], infections with chronic neutropenia [$0.72 \times 10^9/L$], and osteomyelitis, with a documented CXCR4 mutation) had previously been treated for B-ce...



van Slambrouck C M , Gurbuxani S Blood 2013;121:875-875



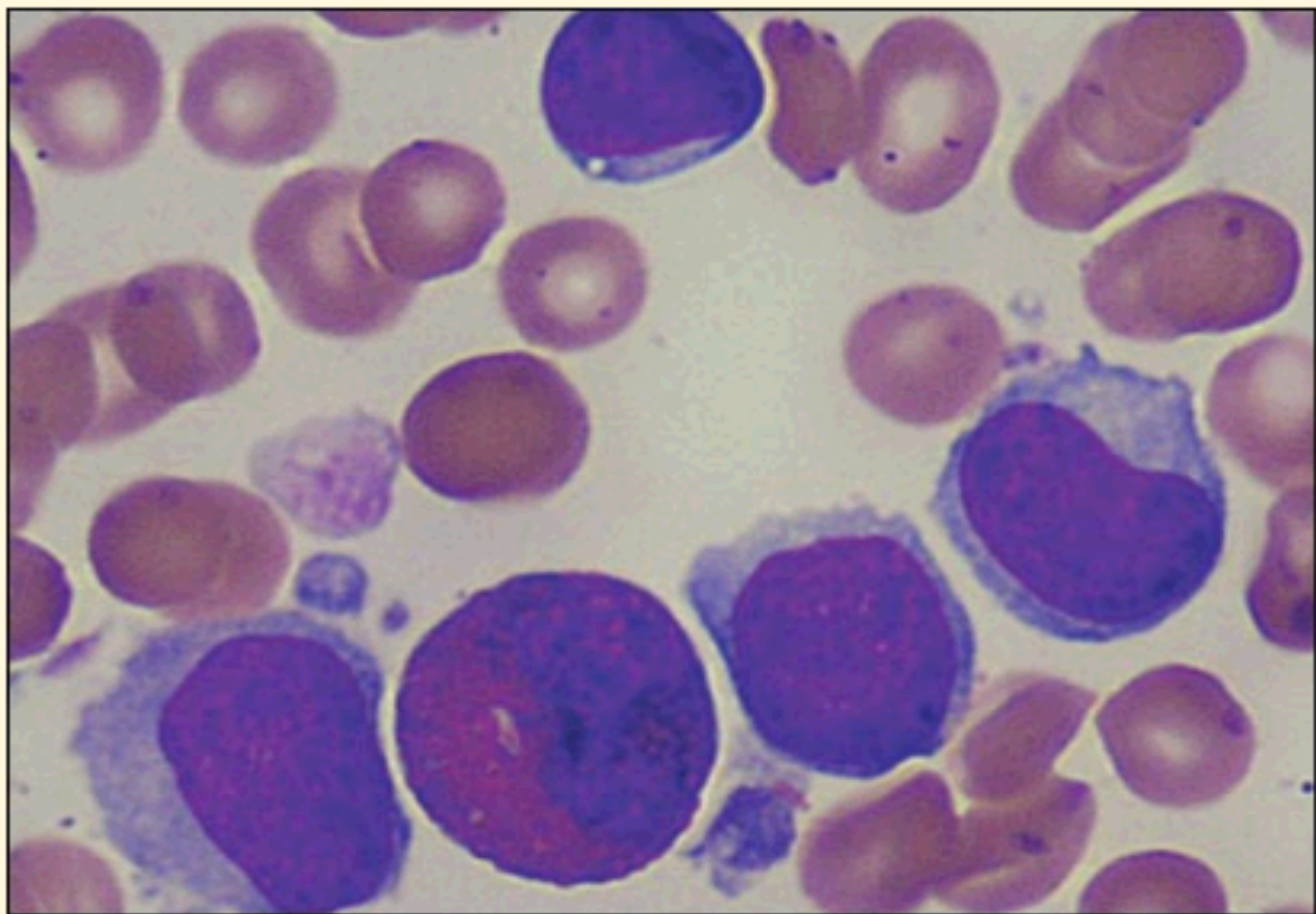


Figure 2 – In this bone marrow sample, 4 lymphocytes and 1 eosinophil are evident; neither myeloid precursors nor differentiated myeloid elements (bands, segmented

^ Citogenética de médula ósea ayuda a descartar alteraciones que se dan por ejemplo en Síndrome Mielodisplásico

^ Citometría de flujo :

-Ocasionalmente indicado

-Alteraciones en granulocitos

^ Biopsia de Médula Osea:

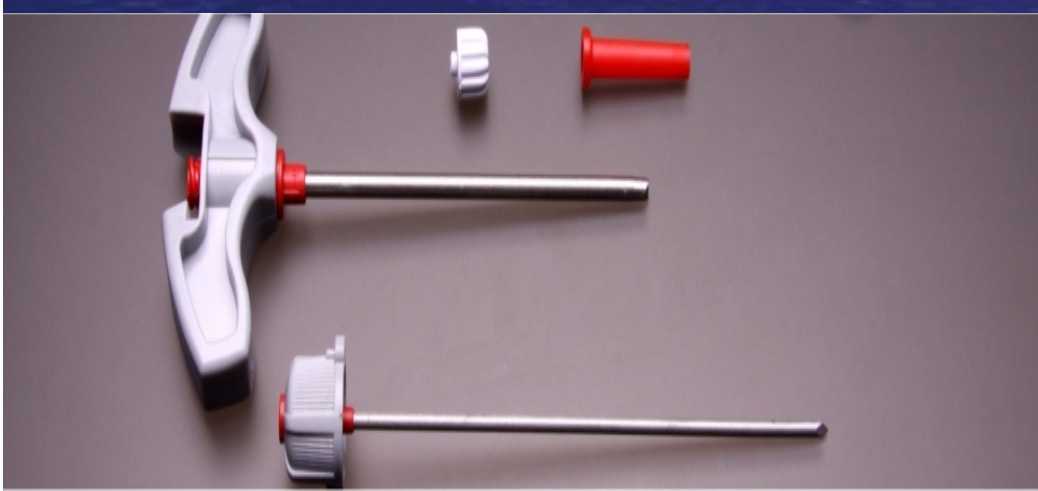
-Evalua celularidad

-Complemento de Frotis de AMO

- **Si neutropenia < 500 en 3 pruebas separadas:***
 - **AMO + Biopsia de Médula Osea + Citogenética**
- **Si hay pancitopenia sin causa evidente :
AMO+Biopsia M.O.**
- **Si hay neutropenia con otras alteraciones en la biometría hemática sin causa evidente :
AMO+Biopsia M.O.**

***Boxer L. HEMATOLOGY 2012; 174-182**

● Si neutrófilos $< 1000/mm^3$ o neutropenia asociada a infección grave o recurrente
Aspirado + Biopsia MO + Citogenética de MO.



MANEJO DE LA NEUTROPENIA

- ES INDIVIDUALIZADO
- DEPENDE DE :
 - CAUSA Y GRADO DE NEUTROPENIA
 - PRESENCIA DE ENFERMEDADES ASOCIADAS

-NEUTROPENIA SEVERA Y RESERVA MEDULAR DISMINUIDA : RIESGO SEPSIS

-NEUTROPENIA SEVERA Y MEDULA OSEA HIPERCELULAR : TENDENCIA A INFECCIONES CRONICAS O NO TIENEN INFECCION

-NEUTROPENIA SEVERA CON HIPOPLASIA MEDULAR Y/O INFECCIONES SEVERAS

EJ: -Mielosupresión post quimioterapia

-Aplasia -Neutropenia severa congénita

-Agranulocitosis por drogas(toxicidad medular)

- Si Neutropenia $> 1000/\text{mm}^3$ sin antecedente de infección grave o recurrente y paciente asintomático:
 - Repetir hemograma en un mes
 - En caso de estar usando fármaco asociado a neutropenia retirarlo
 - Si en los antecedentes, anamnesis , examen físico y análisis de rutina iniciales no hay alteración podría vigilarse con nuestro control posterior

-NEUTROPENIA CRONICA + RESERVA
MEDULAR DISMINUIDA :
CUIDADO DENTAL CON REGULARIDAD

- PRECAUCIONES PARA EVITAR INFECCIONES
 - La fuente de muchas infecciones es la piel y la flora intestinal
 - Lavado de manos
 - Higiene con agua y jabón
 - Mascarilla **

- NEUTROPENIA NO DAÑA LA CAPACIDAD DE DEFENSA ANTIVIRAL
- EVITAR AREAS HACINADAS -----VIRUS – HERIDAS , BRECHAS ' -----INFECCION BACTERIANA
- PARA EVITAR INFECCION FUNGICA NEUTROPENICOS DEBERIAN EVITAR POLVO DE LA CONSTRUCCION , DESECHOS DE AVES O ANIMALES

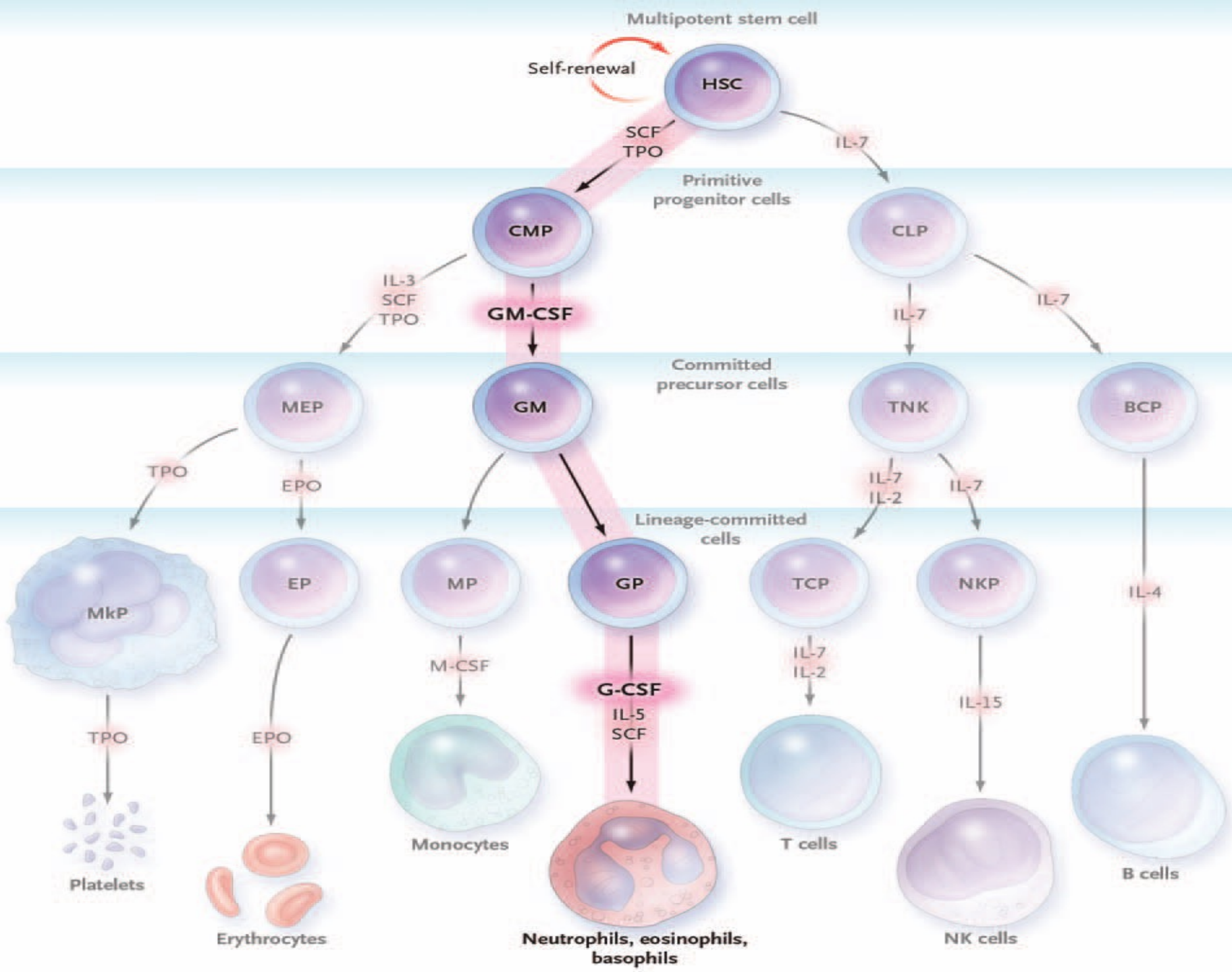
- BUENA HIGIENE DENTAL MINIMIZA GINGIVITIS CRONICA Y PERDIDA DE DIENTES
- LOS PACIENTES CON NEUTROPENIA CRONICA Y RESERVA MEDULAR DE NEUTROFILOS DISMINUIDA DEBERIAN DE RECIBIR CUIDADO DENTAL EN FORMA REGULAR
- GINGIVITIS CRONICA Y ESTOMATITIS RECURENTE PUEDEN SER FUENTES PRINCIPALES DE MORBILIDAD
- COLUTORIOS CON ANTIBIOTICOS TIPO CLORHEXIDINA (PERIDEX) DISMINUYEN GINGIVITIS

- Enfermedad Periodontal Crónica es una característica de neutropenia no tratada o refractaria
- NEUTROPENIA FEBRIL
 - ANTIBIOTICOS
 - FILGRASTIM

- FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS (G-CSF) (NEUPOGEN)

- Principal citoquina que controla el desarrollo y función de los neutrófilos

- Principal regulador del recuento neutrofílico en la sangre



-Corrige la neutropenia

-Disminuyen la morbilidad infecciosa relacionada a la neutropenia

^^Útil en :

-Neutropenia post quimioterapia
profilaxis primaria si hay riesgo de
neutropenia febril > 20% post
quimioterapia (NCCN 2015)

-Neutropenia Febril

-Neutropenia crónica :

->NEUTROPENIA SEVERA CONGENITA

-NEUTROPENIA CICLICA

-NEUTROPENIA IDIOPATICA/AUTOINMUNE

Dosis de quimioterapia

- 5 ugr/kg/d
- Ampollas de 300 ugr

Dosis en Neutropenia Severa Crónica

- 0.5 a 3 ugr/kg/d (puede llegar a interdiario)
Se ha usado hasta más de 10 años
Objetivo: llevar neutrófilos a $>1000/\text{mm}^3$

- NO HAY GUIAS ACTUALES PARA EL MANEJO EN NEUTROPENIA POR LES *

- Usualmente es leve en LES

- Neutropenia leve y LES: Manejo es expectante

- Neutropenia severa ▶ Sí tratamiento

- Neutrop. con riesgo de muerte ▶ Sí tratamiento

ESTUDIOS DE CASOS RETROSPECTIVOS

PUEDEN GUIAR LA TERAPEUTICA

***Fayazz A. Lupus Science & Medicine 2015; 2: e000078**

NEUTROPENIA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTEMICAS

- ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD
- TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

- **rhG-CSF : FILGRASTIM : SI PUEDE USARSE EN NEUTROPENIA POR LES * , ****
 - Con normal o incrementada granulopoyesis
 - Rápido aumento de neutrófilos dentro de 48h
- **CORTICOIDES, CICLOFOSFAMIDA : METILPREDNISOLONA ***
 - Pueden suprimir la neutropenia por LES.

* Euler H. J Rheumatol 1997;24:2153-7

** Fayazz A. Lupus Science & Medicine 2015; 2: e000078

NEUTROPENIA SECUNDARIA A FÁRMACOS

- SEGUNDA CAUSA MÁS FRECUENTE
- MECANISMO DE ACCIÓN.
 - TOXICIDAD: DIRECTA: Central o periférica
 - INDIRECTA: Autoanticuerpos
- DIAGNÓSTICO DE EXCLUSIÓN
- OCURRE HASTA 30 DÍAS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO Y DURA DE 2 SEMANAS A 2 MESES DEPUÉS DE LA SUPRESIÓN.
- TTO: SUPRESIÓN DEL FÁRMACO
 - Si es imprescindible y neutropenia moderada/leve se puede mantener con vigilancia hematológica

NO DATOS SOBRE G-CSE

CRITERIOS DE REFERENCIA A HEMATOLOGIA *

- 1.- SOSPECHA DE ENFERMEDAD PROGRESIVA
- 2.-SOSPECHA DE ENFERMEDAD GRAVE
- 3.-NUETROPENIA NO EXPLICADA CON
< 1000 neut./mm³
- 4.-ADICIONALES ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

*Hay D. *BMJ* 2014;349:g5340

PRONOSTICO

- VARIABLE DEPENDIENDO DE LA CAUSA
- AGRANULOCITOSIS :10 % DE MORTALIDAD
CON <100 neutrófilos/mm³ *

**Andersohn F. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. Ann Intern Med 2007;146:657-65.*

- La profilaxis con G-CSFs reduce la severidad y duración de la neutropenia inducida por quimioterapia y el consecuente riesgo de NF