



# Neutropenia Congénita Severa ( Neutropenia de Kostmann - Agranulocitosis congénita).

Cavieres M, Dal Borgo P, Silva R, Tordecilla J, Fernández E.  
Hospital Luis C. Mackenna, Roberto del Río, G. Grant Benavente.



# Neutropenia Congénita Severa

- Enfermedad descrita por Rolf Kostmann en 1956.
- Desorden autosómico recesivo.
- Asociado a neutropenia severa (  $RAN < 200 \times \text{mm}^3$  ).
- Infecciones bacterianas severas desde período de R.N.
- Examen de médula ósea :
  - Detención madurativa de la serie mieloide a nivel de promielocito -mielocito, con escasos o ausencia de neutrófilos maduros.
- Incidencia : 1- 2 casos por 1.000.000 personas.
- Previo al uso de G-CSF : 50% sobrevivida al año.  
30% a los 5 años.



# Neutropenia Congénita Severa

## Fisiopatología:

- No está clara la causa de esta enfermedad.
- La inestabilidad genética es el mecanismo común subyacente.
  - Mutación en el gen del receptor del G-CSF ( 1995)
  - Monosomía 7 y oncogen RAS
  - Mutación del gen de la Elastasa del neutrófilo. (2000)  
( ELA 2 ) .
- El 90% responde al tratamiento con G-CSF.( 1987)



# Neutropenia Congénita Severa

## 1.- Mutación en el gen del receptor de G-CSF:

- Es una mutación adquirida.
- No es la causa de la enfermedad.
- Frecuencia : 20 %.
- De estos, un 70% presenta una MDS / LMA.

## 2.- Monosomía 7 y Mutación del gen RAS:

Estas alteraciones se encuentran en la fase de transformación leucémica.



# Neutropenia Congénita Severa

## 3.- Alteraciones del Gen de la Elastasa: ( ELA 2)

- Es una mutación germinal, no adquirida.
- Presente 70% pacientes, con herencia autosómica dominante y esporádica.
- ¿ Gen en herencia autosómica recesiva?

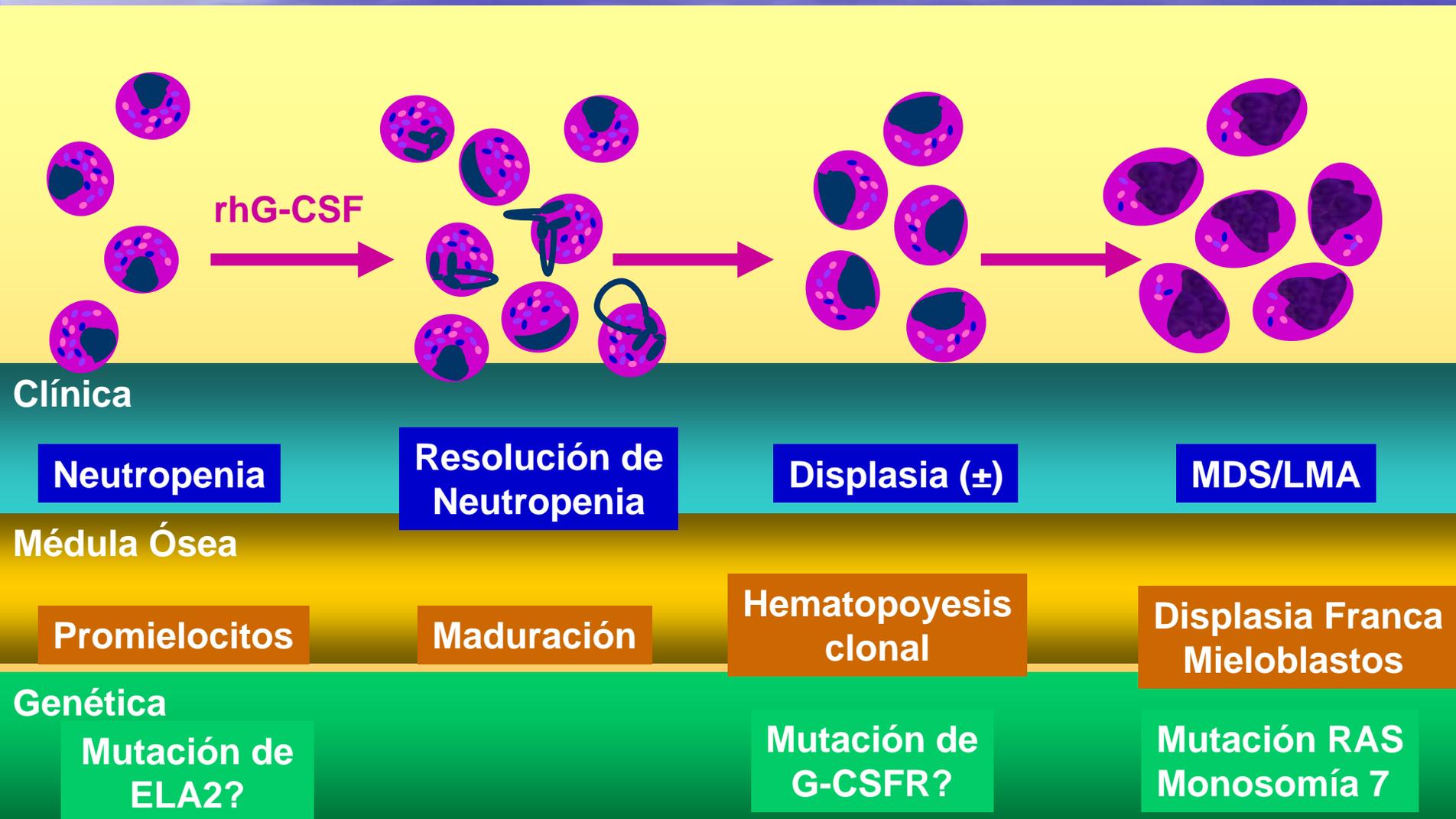


# Neutropenia Congénita Severa y leucemia

- Se considera que la N.C.S. es un cuadro pre-leucémico.
- Incidencia de MDS / Leucemia : 18 – 21 %.
- Hay descrito casos de MDS y LMA previo uso de G-CSF.
- No hay casos descritos de MDS / LMA, en pacientes con neutropenia cíclica ni idiopática, que han recibido tratamiento con G-CSF por periodos y dosis similares .

*AL evitar la muerte precoz por infecciones, el G-CSF daría tiempo para una expresión tardía del potencial leucémico de estos pacientes.*

# Modelo propuesto para alteraciones involucradas en la MDS/LMA en pacientes con N.C.S.





# Neutropenia de Kostmann

## Experiencia Nacional 1988 - 2007

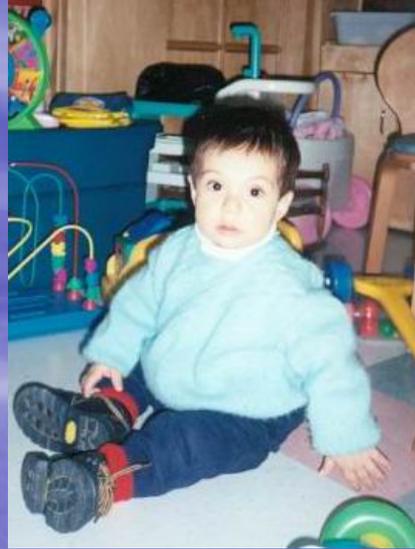
- N ° pacientes : 15  
9 Hombres y 6 Mujeres
- Edad actual : Entre 1 año 9 meses y 17 años.
- Dos pacientes son hermanos.
- Fallecidos : 4 pacientes.
- Una niña falleció a los 4 años y 4 meses de edad.  
( 1994). Previo al uso regular de Neupogen®
- Pacientes con T.M.O : 4
- Tres pacientes fallecidos por L.M.A. ( 20%)



# Neutropenia de Kostmann

## Experiencia Nacional 1988 - 2007

- Desde el año 1996 12 pacientes se han inscrito en el R.I.N.C.S, con lo cual reciben gratis Neupogen® para su tto.
- Reciben tratamiento en forma regular : 14 pacientes
- Dosis G-CSF : 2.5 a 80 mcg / kg / día. SC
- Respuesta al Tratamiento :
  - Total ( RAN > 1.500 ) : 11 pacientes.
  - Parcial ( RAN 500 - 1.000 ) : 2 pacientes.
  - Sin respuesta : ( RAN < 500 ) : 1 paciente. ( TMO)





# Neutropenia de Kostmann

## Experiencia Nacional 1988 - 2007

- De ellos, 13 con infecciones bacterianas desde 1<sup>o</sup> meses de vida.  
Dos con infecciones después del año de edad.
- El diagnóstico se hizo en 9 de ellos antes del año de edad, en 3 a los 2 años, y en 3 después de los 4 años.
- Sitios más frecuentes de infección :  
Broncopulmonar (7) ótico-sinusal ( 5) , piel (2)  
y abscesos hepáticos ( 1 )



# Neutropenia de Kostmann

## Experiencia Nacional 1988 - 2007

### Seguimiento :

- Control mensual o cada 2 meses con hemograma.
- Control anual con mielograma y cariotipo.
- Densitometría ósea : Al diagnóstico.

Control anual según hallazgos.

- Mutación del gen de la elastasa } Dra Germehausen
- Mutación Receptor G-CSF. } 2007-2008



# Neutropenia de Kostmann

## Experiencia Nacional 1988 - 2007

Complicaciones asociadas :

- Osteopenia : 11 pacientes evaluados.  
5 pacientes presentan osteoporosis , 4 con fracturas vertebrales, y 1 con osteopenia.  
Pacientes en tratamiento con Bifosfonatos con excelente respuesta. ( U.C)
- Esplenomegalia severa : 1 paciente.
- Trombopenia : No



# Neutropenia de Kostmann

## Experiencia Nacional 1988 - 2007

### Complicaciones asociadas :

Leucemia Mieloblástica Aguda : 3 pacientes. (20%)

1. M2, a los 4 años y 2 meses de edad.

Fallece 17 meses después. ( Hija única)

2. M5 + Monosomía 7 : 15 años edad.

Sin donante HLA compatible.

Fallece 2 años 2 meses después.

3. M5 ; A los ochos años años de edad.

Sin donante HLA compatible

Fallece un año después.



# Neutropenia de Kostmann

## Experiencia Nacional 1988 - 2007

T.P.H : 4 Pacientes.

### Indicaciones

- 1.- Sin respuesta al G-CSF. ( Mayo 1998 )
- 2.- Anemia severa. Obs Mielodisplasia. ( Febrero 2000 )
- 3.- Electivo : 2 pacientes. ( Octubre 2003)  
( Mayo 2005)



# Neutropenia de Kostmann

## Experiencia Nacional 1988 - 2007

Estudio Mutación Ela 2 : 11 pacientes

Con mutación : 8 pacientes.

Wild type : 3 pacientes

Estudio Mutación Receptor G-CSF

Presente en 3 pacientes:

- Fallecido por LMA. ( 17 años)
- TPH en forma electiva a los 11 años.
- Niño de 11 años de edad, se repite estudio. ¿ TPH?



Paciente	Mut. Ela 2	Mut. G-CSF-R	Dosis GCSF Mcg/kg/día	Evolución
JV 17 a	W.T		48.0	Sin donante TMO Bien
A.B Fallece 17a	Asp 172fs	nf 2350	2.4	L.M.A M5 (15 años) Monosomía 7 Osteopenia S/D
F.R	W.T		17.0	Bien, Con donante HLA
MC 14 a	W.T	W.T	5.0	T.P.H Octubre 2003 Hipoacusia por C.P Osteopenia
C.E 13 a	Phe70Ser	Nt 2396	5.0	T.P.H Mayo 2005 Bien
V.R 17 a	Val206Glu		6.0	Bien Sin donante TMO

Paciente	Mut. Ela	Mut. G-CSF-R	Dosis GCSF Mcg/kg/día	Evolución
S.V 5 años	His184Pro		5.3	Bien S/D
M.U 1 año 8m	Ile91Ser		10.0	Bien
E.B	Val65del	W.T	18.0	Bien. S/D Osteopenia
D.R 11 a	Ser97 leu	Nt 2396	6.0	Bien Osteopenia
L.A Fallece 10 años	Gly27Arg	W.T	30.0	M5 9 Años S/D Esplenomegalia Osteopenia



# Neutropenia de Kostmann

## Experiencia Nacional 1988 - 2007

### Conclusiones :

- La N. de Kostman es una enfermedad grave, con alta mortalidad por infecciones bacterianas severas, en la época previo al uso de G-CSF.
- El uso de G-CSF en estos pacientes, ha cambiado en forma radical las condiciones y expectativas de vida.
- Por el altísimo costo del Neupogen, era imposible plantear su uso en forma rutinaria en nuestros pacientes, situación que fue solucionada con el ingreso del ellos al R.I.N.C.S.



# Neutropenia de Kostmann

## Experiencia Nacional 1988 - 2007

- Debe indicarse el T.P.H. en aquellos pacientes que no respondan al uso de G-CSF, o presenten una complicación severa asociada.
- La N.K. es una patología pre-leucémica, cuya mayor sobrevida actual ha permitido una expresión tardía del potencial leucémico de ella.
- *¿ El T.P.H. debe considerarse una primera opción en estos pacientes que cuentan con un donante HLA compatible?.*





**MUCHAS GRACIAS**