



NEUTROPENIA CONGÉNITA SEVERA

ENTENDIENDO LOS DEFECTOS GENÉTICOS
SUBYACENTES EN LA NEUTROPENIA
CONGÉNITA SEVERA

Dra Mirta Cavieres Alvarez
Jornadas Chilenas de Hematología
y Medicina Transfusional
Agosto 2015

Definición



Neutropenia:

Disminución en el recuento absoluto de neutrófilos: RAN en sangre periférica: $< 1.500 \times \text{mm}^3$

- ¢ **Leve** : con RAN sobre $1.000 \times \text{mm}^3$
- ¢ **Moderada**: con RAN entre $500 - 1.000 \times \text{mm}^3$.
- ¢ **Severa** :con RAN bajo $500 \times \text{mm}^3$.
- ¢ **Muy severa**: RAN bajo $200 \text{ por } \text{mm}^3$.

Riesgo de infección bacteriana es inversamente proporcional al RAN.

Pero el riesgo también depende de otros factores:

- ¢ **Aguda** : Menos de 3 meses de duración
- ¢ **Crónica** : Más de 3 meses de duración.



Neutropenia



Enfoque diagnóstico:

La neutropenia es ¿ Adquirida o Congénita?

Adquirida: Es lo más frecuente en Pediatría.

- o Secundaria a infección viral.
- o Neutropenia autoinmune.

Congénitas :

- o Aisladas:
- o Parte de una enfermedad genética compleja: Amplio rango de disfunción de órganos: páncreas , Sistema nervioso central, corazón, piel y músculo.

Neutropenia Congénitas



Congénitas Aisladas:

Neutropenia es la ÚNICA manifestación.

Neutropenia con inmunidad normal y sin manifestaciones extra hematopoyéticas:

- o Neutropenia congénita severa : NCS (N.Kostmann)
- o Neutropenia Cíclica.

Parte de una enfermedad genética compleja:

- o Enfermedad metabólica: Glucogenosis tipo Ib.
- o *Sd de WHIM: Hipogamaglobulinemia.*
- o *Sd de Bart: Cardiomiopatía + neutropenia.*
- o Sd Shwachman-Diamond: asociado con insuficiencia pancreática.



Neutropenia de Kostmann

- ¢ 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.
 - La maduración de eosinófilos y basófilos es normal.

Sobrevida: 11 /14 pacientes descritos inicialmente fallecieron antes del 1º año de vida.

Tratamiento: Antibióticos en forma profiláctica

Antibióticos para tratamiento de infecciones agudas.

Sobrevida: 50% sobrevida al año.

30% a los 5 años.

Neutropenia Congénitas Severas



No está clara la causa de esta enfermedad.

La inestabilidad genética es el mecanismo común subyacente:

1995: Mutación en el gen del receptor del G-CSF: CSF3R

1999 : Mutación del gen de la Elastasa del neutrófilo: ELA 2/ELANE

2007: Mutación Proteína Sd W.Aldrich (WASp)

2007: Mutación del Gen HAX-1.

2009: Mutación G6PC3. (Glucosa 6P complejo catalítico unidad 3)

2009: Mutación GFI1. (Factor de transcripción).

2014: Mutación Gen JAGN1. (Jagunal homólogo 1)

Un 30 % de los pacientes con NCS no se pueden clasificar definitivamente en términos genéticos.



Neutropenia Congénita Severa



1.- Mutación en el gen del receptor de G-CSF: CSF3R (1995)

- o Produce un receptor incompleto que retiene su capacidad de estimular el crecimiento celular pero pierde la capacidad de diferenciación.
- o Es una mutación adquirida.
- o No es la causa de la enfermedad.
- o Frecuencia : 20 - 40 %.
- o De estos, un 70% evolucionarán a una MDS / LMA.
- o 80% de los pacientes con NCS + LMA tienen esta mutación.
- o Es un paso precoz en la evolución a la leucemia.

Los pacientes portadores de esta mutación representan un subgrupo de alto riesgo de desarrollar una MDS/ LMA.



Neutropenia Congénita Severa



2.- Alteraciones del Gen de la Elastasa: (ELA 2/ ELANE) (1999)

- ¢ Es una mutación germinal, no adquirida.
- ¢ Presente en el 50 - 60% pacientes.
- ¢ *Con herencia autosómica dominante y esporádica.*
- ¢ La mutación impide el almacenamiento de esta enzima en los gránulos primarios de los neutrófilos.
- ¢ Esto lleva a una acelerada apoptosis de los promielocitos y su progenie.
- ¢ Año 1999: Se describe esta mutación en el 100% de los pacientes con neutropenia cíclica.

*Año 2000: Se encuentra esta mutación en pacientes con NCS.
Hay más de 50 distintas mutaciones descritas.*

Neutropenia Congénita Severa



3.- Mutación del Gen HAX-1: (2007)

- ¢ Mutación homocigota en una proteína anti apoptosis localizada en la mitocondria.
- ¢ Herencia autosómica recesiva. (15%)
- ¢ Se asocia a desestabilización de la membrana mitocondrial.
- ¢ Puede acompañarse de alteraciones neurológicas; retardo mental o epilepsia severa.

Se encontró en familiares de los pacientes originalmente descritos por R. Kostmann (Suecia) 2008 y.....Kurdistan.

Variantes genéticas de las N.C.S



GEN	Función normal del gen	Incidencia	Herencia	Características.
ELANE	Serino Proteasa	50 – 60 %	Autosómica Dominante.	Solo neutropenia
HAX1	Proteína anti apoptósica Mitocondrial	15 %	Autosómica Recesiva	Neutropenia Alteraciones SNC R.Mental,convulsiones
G6PC3	Metabolismo glucosa	Desconocida	Autosómica Recesiva	Anomalías cardíacas y urogenitales.
GFI1	Factor Transcripción. Reg. Oncoproteína.	Rara	Autosómica dominante	Monocitosis. Alt. Función linfocitos.
WAS	Homeostasis Cito esqueleto	Rara	Recesiva, Ligada al X	Monocitemia. Alterac. Activación Linfocitos T.
JAGN1	Glicolisación en neutrófilos	?	Recesiva?	Neutropenia. Anomalias oseas y Dentarias,

NEJM 2009,360:32-43

Br J Haemat 2012;158(3)363

Clinic Rev Allergy Immunol (2010) 38,68-74



Neutropenias Congénitas Severas N.C.S.

- o Es una enfermedad heterogénea.
- o Con una herencia autosómica recesiva, dominante , esporádica y ligada al X.
- o Infecciones severas desde los primeros meses 6 de vida, por neutropenia severa.
- o Supervivientes tienen un mayor riesgo de desarrollar una MDS/LMA.



Neutropenia Congénita Severa



Tratamiento:

1.- Uso de Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos : Filgastrin, GCS-F (1987)

¢ RINCS 1994

¢ Dosis: 0.8 a 100 mcg/ kg / día.

¢ Responden el 90% de los pacientes.

¢ Mantener un recuento absoluto de neutrófilos mínimo adecuado:

Que evite las infecciones bacterianas. ★

Utilizando la menor dosis posible.

2.- *Transplante de médula ósea:*

o *Pacientes no respondedores.*

o *Evidencia de MDS/ LMA*

¿Nuestra realidad? ¿presenta Donante HLA compatible?

NEJM,320,1989
Semin Hematol 43, 2006
Br J Haematol 2012;158(3)363
Blood 1993;81(10)2496-502



N.C.S. y riesgo de leucemia



Se considera que la neutropenia congénita severa es un cuadro pre-leucémico.

- ¢ Descrito casos de MDS y LMA previo uso de G-CSF.
 - ¢ Incidencia de MDS / Leucemia : 15 -21%.
 - ¢ NO descrito en otras patologías que también usan G-CSF por tiempo prolongado.
 - ¢ Incidencia es similar a la encontrada en Sd de Falla medular . A.F, D.C
- ¿¿Lo que sugiere que el G-CSF, no estaría relacionado con la evolución a la leucemia???

¿Relación con tiempo de uso y dosis empleada de G-CSF?

- ¢ Evitando la muerte precoz por infecciones, el G-CSF daría tiempo para una expresión tardía del potencial leucémico de estos pacientes.
- ¢ ¿Relación con uso de mayores dosis de G-CSF? (8-16 mcgs/kg)
- ¢ ¿Relación con alguna mutación específica?

CONTROL : Estudio anual de la Mutación del Receptor G-CSF .

Mielograma –Cariotipo Anual: Evidencia clínica de MDS/LMA

Neutropenia Congénita Severa

Experiencia Nacional 1988 - 2014



N ° pacientes : 26

14 Hombres y 12 Mujeres

- o Edad actual : Entre 2 años 10 meses y 24 años.
- o Dos pacientes son hermanos.
- o Dos pacientes son madre e hija.
- o Pacientes con T.M.O : 6
- o Fallecidos : 5 pacientes.
 - A los 2 y 4 años de edad (1994).

Previo al uso regular de Neupogen®

- Tres pacientes fallecidos por L.M.A. (12%)

Dosis G-CSF: 2.5 a 80 mcg / kg / día. SC



Neutropenia Congénita Severa

Experiencia Nacional 1988 - 2014



Tratamiento:

Dosis G-CSF: 2.5 a 80 mcg / kg / día. SC

- o Sin tto : 2 pacientes
- o Sin tto permanente: 4 pacientes

Dosis G-CSF $\leq$ 5 mcg/kg/día: 7

5-10 mcg/kg/día: 6

10-20 mcg/kg/día: 5

> 20 mcg/kg/día: 2

Respuesta al Tratamiento :

- o Total (RAN > 1.000) : 11 pacientes.
- o Parcial (RAN 500 - 1.000) : 8 pacientes.
- o Sin respuesta : (RAN < 500) : 1 paciente. (TMO)



Neutropenia Congénita Severa

Experiencia Nacional 1988 - 2014



Seguimiento :

- o Control cada 2 meses con hemograma.
- o Control anual con mielograma y cariotipo.
- o Densitometría ósea : Control bi anual según evolución.
- o Mutación del gen de la Elastasa
- o Mutación Receptor G-CSF.
- o Mutación HAX1, G6PC3, JAGN1.

Dra Germehausen
2007 – 2015



Neutropenia Congénita Severa

Experiencia Nacional 1988 - 2014



Complicaciones asociadas :

Leucemia Mieloblástica Aguda : 3 pacientes. (12%)

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 Congénita Severa

Experiencia Nacional 1988 - 2014



Trasplante de progenitores hematopoyéticos: 6 pacientes.

Indicaciones:

- 1.- Sin respuesta al G-CSF. Mayo 1998. (U.C)
- 2.- Anemia severa. Obs Mielodisplasia. Febrero 2000
- 3.- Electivo : 3 pacientes. Octubre 2003
Mayo 2005
Enero 2013 (U.C)
- 4.- Trasplante donante cordón : Agosto 2014
En paciente con Mutación del receptor de G-CSF.
Con pérdida de implante. En espera de nuevo TMO.



Neutropenia Congénita Severa

Experiencia Nacional 1988 - 2014



Estudio Moleculares: Hannover. Alemania.

1.-Mutación gen Elastasa:

Efectuado en 21 / 26 pacientes: 80 %

(+) 17/21: 81 % de nuestros pacientes.

H autosómica dominante/ Esporádica.

2.-Mutación Receptor G-CSF :

Presente en 5/21 pacientes: 24%

(Literatura refiere 20 -40%)



N.C.S: Estudios moleculares

Mutación receptor G-CSF



EDAD	ELANE	G-CSF-r	Dosis G-CSF	Evolución
1 15	Phe70Ser	Nt2396	5.0	TMO Electivo Bien.
2 17	Ser97Leu	Nt2396 Nt2429	6.0	(+) 2007-20014 Bien. TMO donante cordón
3 F.	Asp172fs	Nt2350	2.4	LMA M5 15 años. Fallecido
4 F.	Gly27Arg	Nt2390	30.0	LMA M5 9 años. Fallecida
5 12	His184Pro	Nt2429 (+) (-)	5.3	Bien, sin donante

Neutropenia Congénita Severa

Experiencia Nacional 1988 - 2014



Estudio Moleculares:

3.- Estudio de Mutación gen HAX 1: NO se encuentra.

Mutación hace el diagnóstico de Neutropenia de Kostmann.

¿Conclusión ?

4.- Estudio de Mutación gen G6PC3: (-) 4 Pacientes

5.- Estudio de Mutación gen JAGN1:

(+) 1 Paciente (4.8%) (-) 3 pac.

Con Diagnóstico genético : 18 / 21 : 86%

Sin diagnóstico genético : 3 / 21 : 15%



Neutropenia Congénita Severa

Experiencia Nacional 1988 - 2014



Conclusiones:

- o La N.C.S. es una enfermedad grave, con alta mortalidad por infecciones bacterianas severas, en la época previo al uso de G-CSF.
- o El uso de G-CSF en estos pacientes, ha cambiado en forma radical las condiciones y expectativas de vida.
- o La N.C.S. es una patología pre-leucémica, cuya mayor sobrevida actual ha permitido una expresión tardía del potencial leucémico de ella.
- o Debe indicarse el T.P.H. en aquellos pacientes que no respondan al uso de G-CSF, o presenten una complicación severa asociada.
- o *El T.P.H. debe considerarse una primera opción en estos pacientes que cuentan con un donante HLA compatible.*





Sólo aclarando las bases moleculares y celulares de las neutropenias congénitas, se podrán identificar los alelos mutantes que predisponen a la L.M.A. y se contaría con una base racional para determinar los riesgos y beneficios del uso de G-CSF en cada caso en particular.





MUCHAS GRACIAS

