

Neutropenia congénita de tipo IV: reporte de un caso

Congenital neutropenia type IV: case report

María V. Peruffo^a, Gabriela Nainsztein^a, Verónica Salvaneschi Quiña^a, Celeste Samaruga^a,
María F. Cuello^b, Silvina Romano^b, Horacio Caferrí^c

RESUMEN

La neutropenia congénita grave (NCG) es una entidad heterogénea cuya característica común es un recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$. Presenta gran heterogeneidad genética, las mutaciones más frecuentes son las del gen de la elastasa 2 (*ELA 2*). El tratamiento de primera elección es la administración de factor estimulador de colonias de granulocitos. Los pacientes con NCG presentan infecciones graves en etapas tempranas de la vida. Se presenta una paciente con NCG asociada a fenotipo peculiar con facies triangular, retromicrognatia, patrón venoso prominente en miembros inferiores, comunicación interauricular y mal progreso ponderal, en quien se diagnosticó déficit de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, subunidad catalítica 3 (G6PC3). A pesar de lo infrecuente de esta mutación como causa de NCG (2%), su conocimiento cobra importancia porque la coexistencia del fenotipo característico con una NCG orienta en la solicitud del estudio genético que permite arribar al diagnóstico.

Palabras clave: neutropenia congénita, deficiencia de glucosafosfato deshidrogenasa, genética.

ABSTRACT

Severe congenital neutropenia (SCN) is a heterogeneous disease whose more common feature is an absolute neutrophil count less than $0.5 \times 10^9/l$. It presents great genetic heterogeneity. Autosomal dominant inherited mutations of the elastase 2 gene (*ELA2*) represent the most common etiology. The first choice treatment is the administration of granulocyte colony stimulating factor. Patients with SCN develop severe infections early in life. We present a patient who associated SCN to a peculiar phenotype, characterized by triangular facies, retromicrognathia, prominent venous pattern in the lower limbs, atrial septal defect and poor weight progress, in whom a deficiency of the enzyme glucose 6 phosphate dehydrogenase,

a catalytic subunit 3 (G6PC3), was diagnosed. Despite the infrequency of this mutation as the origin of SCN (2%), its knowledge becomes important because the coexistence of the characteristic phenotype and SCN guides the request for the genetic study that allows reaching the diagnosis.

Key words: neutropenia, congenital; glucosephosphate dehydrogenase deficiency, genetics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e213>

Cómo citar: Peruffo MV, Nainsztein G, Salvaneschi Quiña V, Samaruga C, et al. Neutropenia congénita de tipo IV: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):e213-e217.

INTRODUCCIÓN

La neutropenia congénita grave (NCG) es el primer error congénito de la inmunidad reconocido por Rolf Kostmann en 1950, en familias consanguíneas de Suecia;¹ más tarde, se atribuyó este síndrome a mutaciones en el gen *HAX1*.² Es una entidad heterogénea cuya característica común es un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a $0,5 \times 10^9/l$ por un fallo primario en la mielopoiesis. Se manifiesta con infecciones bacterianas graves desde edades muy tempranas, con ausencia de pus como característica.¹ A la alteración cuantitativa de los neutrófilos se agrega una alteración cualitativa con acortamiento de su vida media.³

Entre las causas de neutropenia congénita existen formas no sindrómicas de NCG (causadas por mutaciones en los genes *ELA 2*, *HAX 1*, *GFI1* o *WAS*) y sindrómicas, causadas por mutaciones en genes que controlan el metabolismo de la glucosa (*SLC37A4* y *G6PC3*) o la función lisosomal (*LYST*, *RAB27A*, *ROBLD3/p14*, *AP3B1* y *VPS13B*). Más aún, defectos en genes que codifican proteínas lisosomales (*AK2* y *TAZ*) se asocian con síndromes de neutropenia congénita.¹ Las mutaciones del gen de la elastasa 2 (*ELA 2*) son la causa más frecuente de NCG autosómica dominante, y las mutaciones del gen *HAX1*, de NCG autosómica recesiva. En aproximadamente un 25 % no se identifica ninguna alteración genética, según datos reportados por el Registro Internacional de NCG (SCNIR, por su sigla

- Servicio de Terapia intermedia. Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- Servicio de Hematología. Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- Servicio de Hematología. Hospital Interzonal Dr. José Penna, Bahía Blanca, Argentina.

Correspondencia:
María V. Peruffo: mperuffo2304@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-6-2021
Aceptado: 25-11-2021

en inglés).³ Las mutaciones en el gen *HAX1* se asocian con frecuencia a neutropenia, retraso mental y convulsiones,² mientras que otras mutaciones en el gen *G6PC3* se asocian con neutropenia y un síndrome polimalformativo que se caracteriza por la presencia de facies triangular, retromicrognatia, patrón venoso prominente en miembros inferiores, cardiopatía congénita (comunicación interauricular) y mal progreso ponderal, como el descrito en nuestra paciente.^{3,4} A pesar de ser una etiología infrecuente de NCG, su coexistencia con el fenotipo peculiar descrito orienta a la solicitud del estudio genético, por lo que es relevante conocerlo.

CASO CLÍNICO

Niña de 2 meses nacida a término, con retraso de crecimiento intrauterino, primera hija de una pareja consanguínea perteneciente a una comunidad menonita. La niña fue derivada por presentar neutropenia persistente y un fenotipo peculiar caracterizado por facies triangular, retromicrognatia, patrón venoso prominente en miembros inferiores y cardiopatía congénita (comunicación interauricular de tipo ostium secundum) y mal progreso ponderal. Presentaba antecedente de infección urinaria por *Escherichia coli*.

Presentaba serologías negativas para VDRL, VIH, Chagas, hepatitis B y C, citomegalovirus, rubéola y toxoplasmosis; y poblaciones linfocitarias normales. Se realizaron potenciales evocados auditivos con resultado patológico; el

fondo de ojo mostraba ambos ojos albinoides.

Las ecografías abdominal y cerebral fueron normales.

Se realizó una punción aspiración de médula ósea (MO) a fin de evaluar la mielopoyesis. Se observó detención de la maduración de la serie mieloide, con predominio de promielocitos asociado a ausencia de neutrófilos en el extendido periférico, en reiteradas oportunidades. El citogenético de MO mostró un cariotipo 46 XX (en 20 metafases analizadas).

Se inició tratamiento con factor estimulante de granulocitos (G-CSF), con lo que se logró la elevación del recuento de neutrófilos (*Tabla 1*).

Por las características fenotípicas coexistentes con NCG, se sospechó deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa catalítica (*G6PC3*). Se solicitó estudio genético, panel de inmunodeficiencias por método captura de exones con Nextera Rapid Mendelics Custom Panel V2®, seguida de secuenciación de nueva generación con IlluminaHiSeq® y alineamiento e identificación de variantes utilizando protocolos de bioinformática, teniendo como referencia la versión GRCh37 del genoma humano. Se detectó la mutación homocigota del gen de glucosa-6-fosfatasa catalítica 3 (*G6PC3*) variante Ch17:42.152.402G>A (o, de manera alternativa, c.482 G>A-ENST00000269097), que promueve la sustitución del aminoácido arginina en el codón 161 por glutamina (p.Arg161Gln). Este hallazgo permitió el diagnóstico genético de deficiencia de *G6PC3*. Se indicó tratamiento con G-CSF con

TABLA 1. Evolución de índices hematimétricos en la internación

Días de internación	2	5	13	19	21	23	27	33	34	37
Hematocrito (%)	30	32	26,2	30,5	29,7	30,8	27,8	32,2	32,9	34,1
Hemoglobina (g/dl)	11	11,2	9,3	11	10,8	11,3	11,7	10,7	11	11,8
Hematíes (x 10 ⁶ /mm ³)	3,30	3,54	3,04		3,56	3,71	3,76	3,72	3,82	4,04
Reticulocitos (%)	1-2									
Leucocitos (mm ³)	2600	3000	1800	4690	3200	4440	5860	3000	5800	5600
Neutrófilos (%)		0		24	20	20	24	8	20	12
Mielocitos (%)									4	16
Linfocitos (%)	48	40	76	44	60	44	68	64		44
Monocitos (%)	52	60	24	30	20	24	6	28	30	28
Plaquetas (mm ³)	767 000	606 000	579 000	596 000	405 000	279 000	304 000	258 000	277 000	288 000
Factor estimulante de granulocitos (G-CSF)	15 µg c/24 h	15 µg sc	15 µg sc	15 µg sc	15 µg sc	50 µg sc	75 µg sc	50 µg sc	50 µg sc	50 µg sc
		↑				↑		↑	↑	↑
		(inicio de G-CSF)								

sc: vía subcutánea.

buena respuesta de neutrófilos y ausencia de infecciones graves. Junto con los servicios de Hematología y Genética, se informó a la familia y se le brindó asesoramiento genético. Luego de

cuatro años de seguimiento, la niña continúa en tratamiento con G-CSF, sin internaciones, y ha tenido un hermano varón con la misma patología y tratamiento.

Tabla 2. Neutropenias congénitas monogénicas

Subgrupo	Enfermedad	Gen y localización	Herencia	Proteína	Función	Fisiopatología	Manifestaciones hematológicas	Manifestaciones extramedulares
Neutropenias congénitas sin manifestaciones extramedulares	Neutropenia congénita grave (NSC1) Neutropenia cíclica	ELANE (Cr 19)	AD	Elastasa del neutrófilo	Involucrada en la respuesta inflamatoria	Activación UPR, por plegamiento anormal de proteína. Bloqueo y apoptosis del neutrófilo	Neutropenia grave o neutropenia cíclica. Detención de la maduración	No
	Deficiencia de CSF3R (NCG7)	CSF3R (Cr 1)	AD o AR	Receptor del factor estimulante de colonias 3	Receptor del G-CSF	Diferenciación anómala del neutrófilo	Neutropenia. Falta de respuesta al tratamiento con G-CSF	No
Neutropenias congénitas sin manifestaciones extramedulares con alteración de la inmunidad	Deficiencia de GFI1 (NCG2)	GFI1 (Cr 1)	AD	Factor de crecimiento independiente-1	Factor de transcripción para el mantenimiento de HSC	Reducción de la diferenciación mieloide	Neutropenia grave. Linfopenia	No
	Neutropenia congénita (ligada al X)	WAS (Cr X)	Ligada al X	Proteína del syndrome de Wiskott-Aldrich	Regulador del citoesqueleto	Disrupción del citoesqueleto, apoptosis prematura	Neutropenia. Detención de la maduración. Linfopenia. Alteración de la fagocitosis	No
	Síndrome WHIM	CXCR4 (Cr 2)	AD	Receptor de quimiocina tipo 4 C-X-C.	Receptor de CXCL12. Involucrado en crecimiento y diferenciación celular	Mayor respuesta al ligando de quimiocinas. Retención de neutrófilos en la médula ósea	Neutropenia grave. Mielocatexis. Linfopenia (hipogamma)	No
Neutropenias congénitas con manifestaciones extramedulares	Síndrome de Kostmann (NCG3)	HAX1 (Cr 1)	AR	Proteína X-1 asociada a HCLS1	Mantiene el potencial de membrana mitocondrial	Incremento de la apoptosis de las células mieloides y neuronales	Neutropenia grave. Detención de la maduración	SNC: retraso madurativo y convulsiones
	Deficiencia de G6PC3 (NCG4)	G6PC3 (Cr 17)	AR	Glucosa 6-fosfatasa (Sc3)	Hidroliza glucosa 6-fosfatasa en glucosa y fosfato	Alteración de la homeostasis de la glucosa. Activación UPR. Apoptosis de células mieloides	Neutropenia grave. Detención de la maduración	Patrón venoso prominente. Defectos auriculares. Uropatía
	Déficit de VPS45 (NCG5)	VPS45 (Cr 1)	AR	Clasificador de proteínas vacuolares 45	Trasporte de proteínas intracelulares	Alteración de la maduración y función del neutrófilo con aumento de la apoptosis	Neutropenia, disfunción del neutrófilo, mielofibrosis	Hepatomegalia y nefromegalia
	Déficit de JAGN1 (NCG6)	JAGN1 (Cr 20)	AR	Proteína jagunal homóloga 1	Proteína transportadora desde el RE al aparato de Golgi	Alteración en la glicosilación de proteínas. Incluye CSF3R. Ausencia de gránulos	Neutropenia grave. Poca respuesta G-CSF	Baja estatura, defectos óseos y dentarios
	Deficiencia de GATA 2	GATA2 (Cr 3)	AD	Proteína de unión GATA 2	Factor de transcripción esencial para la hematopoyesis	Maduración anormal del neutrófilo	Neutropenia, monocitopenia y trombocitopenia	Proteinosis alveolar, linfedema
	Síndrome de Shwachman-Diamond	SDBS (Cr 7)	AR	Síndrome de Shwachman-Diamond	Biogénesis del ribosoma, estabilización del huso mitótico	Defectos en la maduración de la subunidad ribosómica 60S	Neutropenia moderada, frecuentemente bi-tricitopenia	Insuficiencia pancreática exocrina, displasia esquelética. Alteraciones cardíacas y hepáticas
	Glucogenosis de tipo Ib	SLC37A4 (Cr 11)	AR	Proteína G6-P translocasa	Trasporte de glucosa del citoplasma al RE	Apoptosis del neutrófilo	Neutropenia, disfunción del neutrófilo y monocito	Hipoglucemia, hepatomegalia y enterocolitis
	Enfermedad de Barth	TAZ (Cr X)	Ligado X	Aciltransferasa Taz1p	Metabolismo de la cardioplipina, un fosfolípido de las membranas mitocondriales	Alteración de la homeostasis de membrana	Neutropenia de diferente gravedad	Miocardiopatía, miopatía, retraso del crecimiento

NCG: neutropenia congénita grave; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; UPR: *unfolded protein response*; G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; HSC: célula madre hematopoyética; RE: retículo endoplásmico; SNC: sistema nervioso central.

Adaptada de: Xia J, et al.⁶ y Corey SJ, et al.⁷

DISCUSIÓN

La NCG de tipo IV es causada por una mutación en el gen de la G6PC3. Su incidencia es de $<1/1\,000\,000^5$ y constituye el 2 % de todas las NCG. Se reconocen actualmente mutaciones monogénicas responsables de los diferentes fenotipos de las neutropenias congénitas.^{4,6} En la *Tabla 2* se detalla la clasificación de las neutropenias congénitas monogénicas y sus características clínicas.^{6,7} En el 2009, Dursun y cols., describieron por primera vez, en dos hermanos de Turquía, la asociación de neutropenia grave intermitente con un síndrome caracterizado por hipertensión pulmonar, comunicación auricular de tipo *ostium secundum* y cambios displásicos con un patrón de herencia autosómico recesivo.⁸ Por su parte, Boztug, Banka y cols., describieron un subgrupo de pacientes con NCG con mutaciones bialélicas en el gen de *G6PC3*, que codifica la subunidad catalítica 3 de la glucosa 6 fosfatasa. Desde entonces, se han reportado 90 casos.⁹

El gen *G6PC3* se localiza en 17q21.31, consiste en 6 exones y codifica la proteína G6PC3. La gran mayoría de las mutaciones se describen en el exón 6,¹⁰ aunque se describen mutaciones en todos los exones^{4,11} y mutaciones que generan formas no sindrómicas de NCG, lo que sugiere que toda NCG debiera ser estudiada para déficit de G6PC3.¹²

Además de una neutropenia grave, estos pacientes presentan tres características principales: anomalías en la piel con ectasia venosa superficial, anormalidades cardíacas (principalmente comunicación auricular) y defectos urogenitales.^{4,13}

El cuadro está caracterizado por NCG que ocurre en un fenotipo continuo que incluye los siguientes rasgos:

- **NCG aislada no sindrómica (10 %)**^{12,14}
- **Deficiencia clásica de G6PC3** (conocida como NCG de tipo IV), que incluye NCG más otras anomalías:^{4,9,11}
 - Trombocitopenia intermitente (66 %).
 - Defectos cardíacos congénitos (77 %).
 - Patrón venoso superficial prominente (ectasia venosa, 66 %) que puede no estar presente al nacimiento y desarrollarse en etapas más tardías.¹⁴
 - Defectos urogenitales (44 %), especialmente en los varones, que suelen presentar criptorquidia.
- **Deficiencia grave de G6PC3** (síndrome de Dursun), que es la deficiencia clásica de G6PC3 más:

- Hipertensión pulmonar primaria desde período neonatal.
- Hipoplasia tímica.

Los pacientes presentan, también, retraso del crecimiento intrauterino, fallo de medro y pobre crecimiento posnatal. Otros hallazgos en las formas clásicas y graves incluyen enfermedad inflamatoria intestinal similar a enfermedad de Crohn (EII) y alteraciones endocrinas (deficiencia de hormona del crecimiento, hipogonadismo hipogonadotrófico, pubertad retrasada e hipotiroidismo).

Si bien al inicio se describe, en la fisiopatología del cuadro hematológico, la detención madurativa de las células mieloides como hallazgo patognomónico en el examen de MO,⁴ subsecuentes reportes identifican MO hiperclulares y normocelulares.¹⁰ Más recientemente, exámenes secuenciales suelen mostrar maduración normal y, raras veces, detención en la maduración. Un incremento de la apoptosis y la mielocatexis serían las causas de la NCG.⁴ El mecanismo subyacente al incremento de la apoptosis de neutrófilos, en ausencia de G6PC3, involucra un aumento del estrés en el retículo endoplásmico (RE), que suele encontrarse en casos de plegamiento deficiente de proteínas en el RE. En un intento por contrarrestar los efectos adversos de estos productos tóxicos, la célula inicia procesos de reparación que culminan en la apoptosis. La enzima glucosa sintetasa cinasa-3 β (GSK3 β), clave en regular la diferenciación celular y apoptosis, estaría implicada en esta vía. En ausencia de glucosa intracelular, se activa la GSK3 β , que fosforila la molécula antiapoptótica Mcl1 (proteína de secuencia 1 de células mieloides), la cual es degradada. Los neutrófilos de pacientes con deficiencia de G6PC3 contienen abundante GSK3 β no fosforilada e incremento de Mcl1 fosforilada; esto sugiere una disminución del mecanismo antiapoptótico mediado por Mcl1. Esta alteración puede, en parte, ser responsable del fenotipo en este trastorno, al afectar no solo a neutrófilos, sino también a fibroblastos.⁴

El tratamiento se fundamenta en la administración de factor estimulante de granulocitos (G-CSF),¹⁴ con aumento del recuento de neutrófilos y disminución de la incidencia de infecciones. Entre el 10 % y el 40 % de los pacientes no responden al tratamiento³ y necesitan un trasplante de células hematopoyéticas (TCH). El TCH está indicado, además, en caso de transformación leucémica, tempranamente en estudio citogenético con alteraciones

cromosómicas - en especial la monosomía del cromosoma 7,³ y en pacientes con EEI. La EEI no siempre mejora en relación con el recuento de neutrófilos, ya que los neutrófilos deficientes del G6PC3 liberan mediadores proinflamatorios cuando están expuestos a las bacterias intestinales, por lo que hay inflamación intestinal a pesar del tratamiento con G-CSF. El TCH es una opción terapéutica efectiva en pacientes con deficiencia de G6PC3 asociada con EEI refractaria al tratamiento con inmunosupresores.¹⁵ A pesar de que el riesgo de leucemogénesis es más bajo en pacientes con deficiencia de G6PC3 que en quienes tienen NCG por otras causas,¹¹ se ha descrito un caso de leucemia mieloide aguda, por lo cual es prioritario el seguimiento a largo plazo.

La presencia de neutropenia grave persistente en el período neonatal y de lactancia sugiere el diagnóstico de NCG. Las características fenotípicas de la paciente aquí presentada permitieron orientar el estudio genético, arribar al diagnóstico de deficiencia de G6PC3 y brindar asesoramiento genético a la familia. ■

REFERENCIAS

- Klein C. Congenital Neutropenia. In Sullivan KE, Stiehm R (Eds). *Stiehm's Immune Defic*. Academic Press; 2014:605-18. [Acceso: 17 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124055469000297>
- Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet*. 2007; 39(1):86-92.
- Milá M, Rufach A, Dapena JL, Arostegui JI, et al. Neutropenia congénita grave: Análisis de las características clínicas, estudios diagnósticos, tratamiento y seguimiento a largo plazo. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75(6):396-400.
- Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, Schäffer A, et al. A novel syndrome with congenital neutropenia caused by mutations in G6PC3. *N Engl J Med*. 2009; 360(1):32-43.
- Orphanet. Neutropenia congénita grave autosómica recesiva por deficiencia de G6PC3. [Acceso: 17 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=331176
- Xia J, Bolyard AA, Rodgeer E, Stein S, et al. Prevalence of mutations in ELANE, GF11, HAX1, SBDS, WAS, and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol*. 2009; 147(4):535-42.
- Corey SJ, Oyarbide U. New monogenic disorders identify more pathways to neutropenia: from the clinic to next-generation sequencing. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017(1):172-80.
- Dursun A, Ozgul RK, Soydas A, Tugrul T, et al. Familial pulmonary arterial hypertension, leucopenia, and atrial septal defect: A probable new familial syndrome with multisystem involvement. *Clin Dysmorphol*. 2009; 18(1):19-23.
- Dasouki M, Alaiya A, ElAmin T, Shinwari Z, et al. Comprehensive multi-omics analysis of G6PC3 deficiency-related congenital neutropenia with inflammatory bowel disease. *iScience*. 2021; 24(3):102214.
- Banka S, Chervinsky E, Newman WG, Crow YJ, et al. Further delineation of the phenotype of severe congenital neutropenia type 4 due to mutations in G6PC3. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19(1):18-22.
- Boztug K, Rosenberg PS, Dorda M, Banka S, et al. Extended spectrum of human glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 deficiency: Novel genotypes and phenotypic variability in severe congenital neutropenia. *J Pediatr*. 2012; 160(4):679-83.e2.
- Banka S, Wynn R, Byers H, Arkwright PD, Newman WG. G6PC3 mutations cause non-syndromic severe congenital neutropenia. *Mol Genet Metab*. 2013; 108(2):138-41.
- Banka S, Newman WG, Özgül RK, Dursun A. Mutations in the G6PC3 gene cause Dursun syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(10):2609-11.
- Banka S, Newman WG. A clinical and molecular review of ubiquitous glucose-6-phosphatase deficiency caused by G6PC3 mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:84.
- Goenka A, Doherty JA, Al-Farsi T, Jagger C, et al. Neutrophil dysfunction triggers inflammatory bowel disease in G6PC3 deficiency. *J Leukoc Biol*. 2021; 109(6):1147-54