

Neutropenia congénita: reporte de un caso clínico

Congenital neutropenia: a clinical case report

Sebastián Jiménez-Covarrubias,^{1*} Giovanni Sorcia-Ramírez²

¹Médico general, Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Puebla, San Andrés Cholula, México

²Pediatra, Alergólogo e Inmunólogo Clínico, Departamento de Alergología, Pediatría e Inmunología, Hospital Ángeles Puebla, México

Recepción: 26/06/2025

Aceptación: 07/08/2025

Publicación: 31/12/2025

*Correspondencia: Sebastián Jiménez Covarrubias. sebis2010@live.com, sebastian.jimenezco@anahuac.mx

Resumen

Antecedentes: La neutropenia congénita es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por un recuento bajo de neutrófilos, lo que predispone a infecciones recurrentes. La mutación en el gen ELANE es una causa común de este trastorno.

Caso clínico: Lactante femenina de 3 meses, con antecedente de infecciones bacterianas recurrentes desde el nacimiento. La paciente había padecido omfalitis y celulitis preseptal, asociadas con recuento bajo de neutrófilos en sangre. Ante la sospecha de neutropenia congénita, el panel genético identificó una mutación patogénica en el gen ELANE (c.164G>A, p.Cys55Tyr). Se instauró tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), lo que aumentó significativamente el recuento de neutrófilos y curó las infecciones recurrentes. La paciente tuvo notable mejoría clínica y actualmente se mantiene en protocolo terapéutico y seguimiento regular.

Conclusión: Este caso ilustra la importancia del diagnóstico temprano de la neutropenia congénita en pacientes pediátricos con infecciones bacterianas recurrentes y de difícil tratamiento.

Palabras clave: Neutropenia congénita; Neutrófilos; Infecciones recurrentes; Mutación ELANE; Celulitis; Factor estimulante de colonias de granulocitos; Diagnóstico oportuno.

Abstract

Background: Congenital neutropenia is a primary immunodeficiency characterized by a low neutrophil count, which predisposes to recurrent infections. A mutation in the ELANE gene is the most common cause of this disorder.

Case report: A 3-month-old infant with a history of recurrent bacterial infections since birth. The patient had presented with omphalitis and preseptal cellulitis, associated with a low blood neutrophil count. Suspecting congenital neutropenia, a genetic panel was performed, identifying a pathogenic mutation in the ELANE gene (c.164G>A, p.Cys55Tyr). Treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was initiated, resulting in a significant improvement in the neutrophil count and resolution of the recurrent infections. The patient showed significant clinical improvement and is currently on a therapeutic protocol and receiving regular follow-up.

Conclusion: This case illustrates the importance of early diagnosis of congenital neutropenia. In every case where a pediatric patient with recurrent and difficult-to-manage bacterial infections is studied.

Keywords: Congenital neutropenia; Neutrophils; ELANE mutation; Cellulitis; Granulocyte colony-stimulating factor; Early diagnosis.

ANTECEDENTES

Los neutrófilos son los granulocitos más abundantes en el cuerpo humano, desempeñan funciones de vital importancia para el sistema inmunitario, al ser las células que por medio de diversos mecanismos eliminan a ciertos microorganismos agresores del cuerpo tales como hongos y bacterias.¹ Estas células fungen como defensa a través de múltiples mecanismos, como la fagocitosis de patógenos, producción de enzimas antimicrobianas y proinflamatorias

y el estallido oxidativo, este último con el objetivo de generar especies reactivas de oxígeno tóxicas y ser liberadas en el espacio extracelular. Para llevar a cabo todos estos procesos, los neutrófilos expresan distintos receptores de reconocimiento de patrones, entre los que se encuentran los receptores tipo Toll, receptores de lectina tipo C y receptores tipo Nod, entre otros.¹

Una alteración cuantitativa en esta estirpe celular es un factor muy importante para el desempeño de la vida de un

paciente, ya que suele encaminar a una inmunodeficiencia, lo que ocasiona infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes que suelen tener una evolución tórpida y ser de difícil manejo.^{2,3}

La neutropenia congénita es considerada un tipo de defecto cuantitativo primario del sistema inmunológico, esta hace referencia a un recuento bajo de neutrófilos en un paciente recién nacido. Secundario a esta disminución de neutrófilos en sangre, el organismo realiza una compensación a la falta de estas células generando mayores cantidades de monocitos, por lo que podemos observar en los datos laboratoriales una monocitosis que se considera compensatoria.^{4,5} La definición bibliográfica de esta patología es un recuento de neutrófilos por debajo de 1500 células por mililitro, puede ser cíclica o crónica y puede o no estar relacionada con otros tipos de anomalías y síndromes congénitos.^{3,6} La clasificación de esta enfermedad puede realizarse por la gravedad de presentación, esto en base al grado de disminución celular; la neutropenia congénita severa se presenta con recuento de neutrófilos por debajo de las 500 células por mililitro.⁶

Esta patología es un trastorno de transmisión genética que puede ser dada por múltiples formas de herencia: dominante, recesiva o ligada al cromosoma X, todo esto según la mutación genética responsable de la alteración.^{3,5} La mutación genética más comúnmente asociada a esta patología, aproximadamente del 60%, es la herencia autosómica dominante, específicamente una mutación encontrada en el gen ELANE. Dicho gen se localiza en el cromosoma 19 y cuenta con 267 aminoácidos que codifican para la elastasa de los neutrófilos, esta se almacena en los gránulos azurofílicos que desempeñan un papel importante en la degradación de los microorganismos.^{6,7,8} La mutación de este gen da como resultado un plegamiento incorrecto de la elastasa en el neutrófilo, que finalmente provoca que la enzima se encuentre en una localización incorrecta y fuera de lo común en el neutrófilo, por lo que se induce estrés en el retículo endoplasmático, causando la apoptosis del neutrófilo.^{4,5,8}

Otro tipo de mutación genética asociada a esta enfermedad es la del gen HAX1, siendo aproximadamente el 20% de los casos. Dicha mutación es de herencia autosómica recesiva, por lo que es más común en familias consanguíneas, específicamente en zonas asiáticas y europeas.^{3,5,6}

En cuanto a la epidemiología, la neutropenia congénita es una enfermedad poco frecuente, su prevalencia estimada varía de 3 a 8.5 casos por millón de personas.^{3,4} En la década de 1950, previo al desarrollo de los antibióticos, la tasa de mortalidad de esta enfermedad era del 90% e incluso con uso de antibióticos, más del 80% de los pacientes morían por cuadros de sepsis secundario a infecciones bacterianas severas.^{4,6} Luego del advenimiento de los antibióticos el panorama y pronóstico de los pacientes que padecen esta patología cambió. Además, se comenzó a prescribir como tratamiento el factor estimulante de colonias de granulocitos, que también fue un gran avance ya que con esta terapia se logró incrementar el número de neutrófilos $>1 \times 10^9/l$ y con esto disminuir gradualmente la gravedad de los cuadros infecciosos en los pacientes.^{5,6}

Los pacientes que padecen esta patología suelen manifestar el cuadro clínico inicialmente dentro de los primeros meses de vida con infecciones bacterianas recurrentes las cuales pueden llegar a comprometer la vida del paciente. Estas infecciones suelen tener una evolución tórpida y de difícil tratamiento. Los tejidos más comúnmente afectados son la piel y el aparato respiratorio. La severidad y duración del cuadro infeccioso depende de la afectación cuantitativa de neutrófilos.^{3,5,6}

REPORTE DE CASO

Motivo de consulta

Lactante femenina de 3 meses de edad, con fecha de nacimiento el 26 de mayo de 2023, recibida en la consulta de pediatría por infecciones bacterianas recurrentes; onfalitis (**Figura 1**), celulitis periorbitaria preseptal derecha (**Figura 2**) y celulitis umbilical, de evolución tórpida y de difícil tratamiento.

Antecedentes de importancia

La paciente procede de un segundo embarazo, con restricción del crecimiento intrauterino, nacida de 36 semanas de gestación, por cesárea debido a presentación pélvica, y que fue hospitalizada al nacer durante 5 días por ictericia neonatal secundaria a incompatibilidad ABO, por lo que recibió tratamiento con fototerapia y administración de gammaglobulina humana. Los tamizajes de control no reportaron ninguna alteración aparente.

Curso clínico

A los 14 días de vida extrauterina manifestó un cuadro de onfalitis aguda, sin respuesta al tratamiento con antibiótico por vía oral de forma ambulatoria. Por este motivo se decidió ingresar a hospitalización para administrar terapia antimicrobiana por vía intravenosa, con lo que se curó y se dio de alta por mejoría parcial de los síntomas. Posteriormente,



Figura 1. Onfalitis aguda.



Figura 2. Celulitis preseptal derecha.

a los 5 meses de vida, lo familiares refirieron la reincidencia del cuadro de onfalitis aguda y el médico tratante decidió la hospitalización, para continuar con el tratamiento y el protocolo diagnóstico. Durante la hospitalización se transfundieron dos paquetes de eritrocitarios, y se administró tratamiento antimicrobiano no especificado. Posteriormente remitió el cuadro de manera parcial. A los 4 meses, teniendo 6 meses de vida, la paciente tuvo reincidencia. Los familiares informaron el inicio de un cuadro infeccioso de celulitis preseptal periorbitaria derecha ocasionada por

dacrioestenosis, nuevamente se decidió ingresarla a hospitalización para protocolo diagnóstico y tratamiento. Se solicitan cultivos que reportan *Candida parapsilosis*, y se añadió al diagnóstico celulitis umbilical. La paciente fue tratada con terapia antimicrobiana de amplio espectro con cefepime, vancomicina y fluconazol.

Diagnóstico y tratamiento

Al momento del ingreso a la primera hospitalización, la paciente presenta los siguientes datos laboratoriales; BH: Hb 6.9 g/dl, Hto 20.5%, Leucocitos 20,630 x mL, Neutrófilos 830 x mL, Linfocitos 16,090 x mL, Monocitos 2,060 x mL, Procalcitonina 113.83 ng/mL. Es importante enfatizar en el nivel elevado de leucocitos y la disminución importante de los neutrófilos, por lo que se decide solicitar complementariamente expresión de proteína CD18 en neutrófilos y monocitos que reportan dentro de parámetros normales (**Figura 3**), expresión de CD15 y CD11B en neutrófilos y monocitos sin alteraciones (**Figura 4**). Por la presencia de celulitis umbilical, se solicita cultivo de secreción de ombligo, haciendo el hallazgo de *Escherichia coli*. De igual forma se solicitan cultivos de la secreción ocular que presenta la paciente, los cuales reportaron la presencia de *Klebsiella pneumoniae* BLEE+ y *Candida parapsilosis*. Posterior a estas pruebas y, con la sospecha de neutropenia congénita, se decide realizar aspiración de médula ósea que reporta serie roja y megacariocítica normal, con respecto a serie granulocítica, se reporta disminución en todas las fases de maduración con menos del 10% de celularidad.

Luego de los hallazgos y el análisis minucioso del curso clínico de la paciente y la recurrencia de cuadros infecciosos de difícil tratamiento, se solicitó un panel genético dirigido

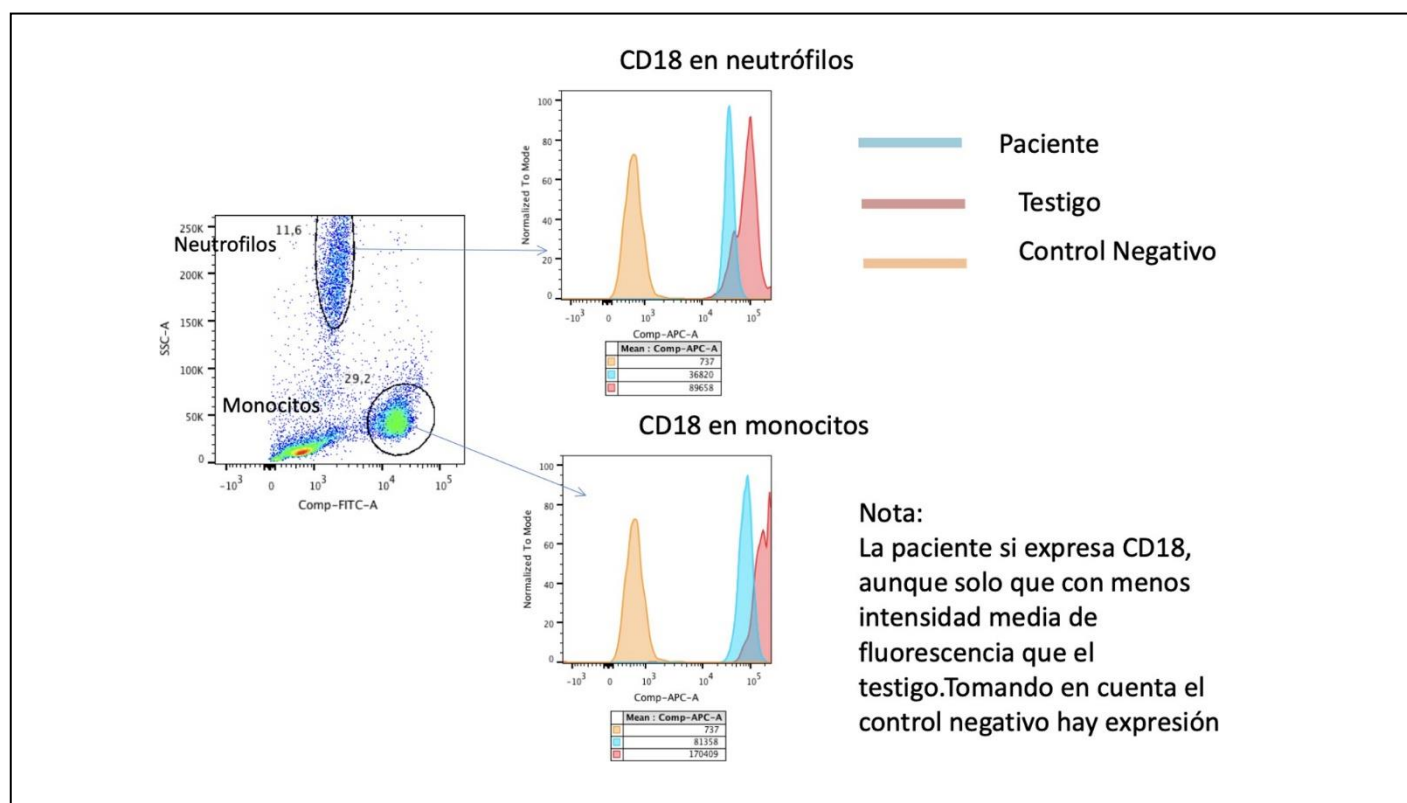


Figura 3. Expresión de CD18 en neutrófilos y monocitos. Se observa la expresión de CD18 en la paciente del caso expuesto.

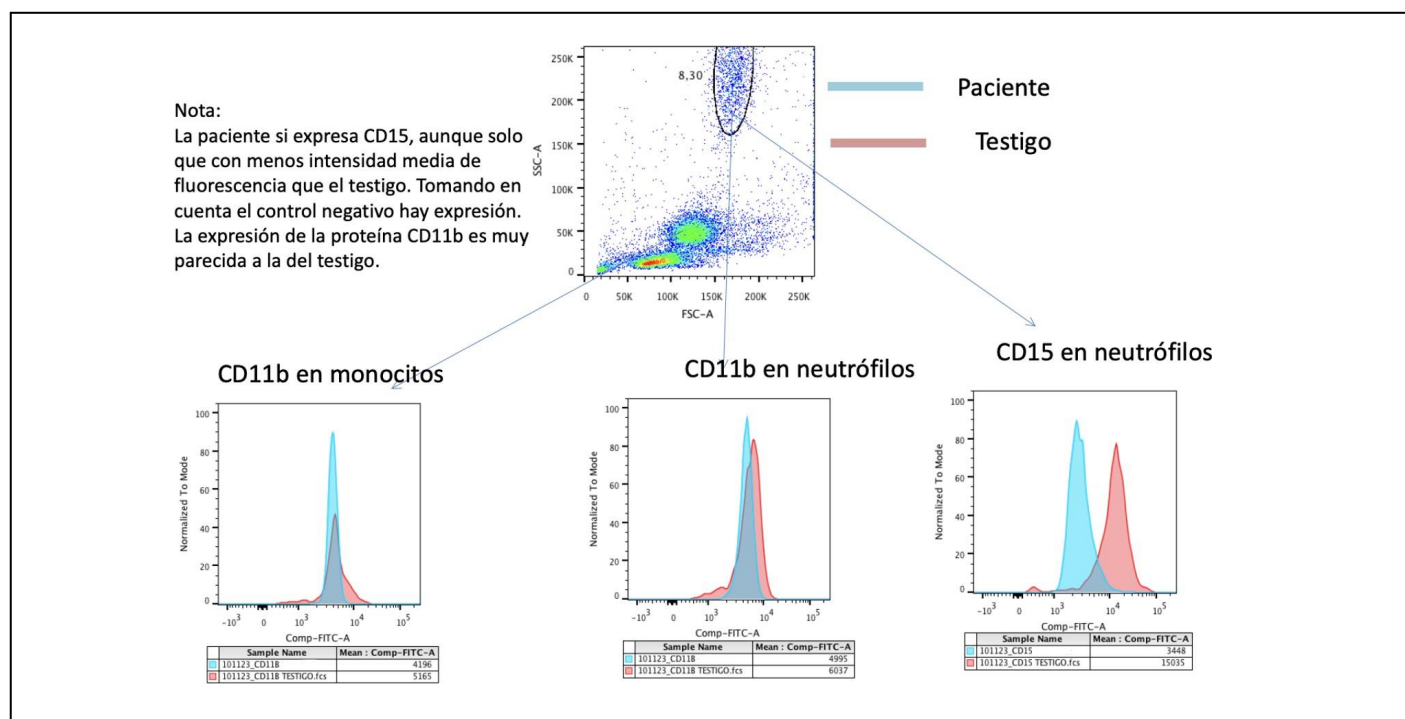


Figura 4. Expresión de CD15 y CD11B en neutrófilos y monocitos.

a la identificación de errores innatos de la inmunidad (EII), y reportó una variante patogénica en el gen ELANE, específicamente en c.164G>A (p.Cys55Tyr). **Cuadro 1**

Con el resultado del panel se confirmó el diagnóstico de neutropenia congénita relacionada con mutación genética en ELANE y se inició tratamiento con factor estimulante de colonia de granulocitos por vía subcutánea (10 mcg/kg) y tópica (5 mcg/mL) con apósitos cada 8 horas, además de la administración de inmunoglobulina humana por vía intravenosa (1 g/kg/do) y tópica, con lo que se observó mejoría del estado clínico y de las lesiones en la piel. **Figura 5**

Evolución

En la actualidad la paciente se mantiene en vigilancia continua y en protocolo terapéutico, con el objetivo de brindar

el tratamiento definitivo para la enfermedad (trasplante de células hematopoyéticas).

DISCUSIÓN

La neutropenia congénita es una enfermedad poco frecuente, que amerita una conducta diagnóstica rápida y eficiente por parte del equipo médico debido a su asociación con infecciones bacterianas. Lo anterior con el objetivo de prevenir complicaciones severas a corto y mediano plazo, y posteriormente establecer un manejo multidisciplinario. Esta enfermedad es un trastorno de transmisión genética, ya sea por herencia recesiva, dominante o ligada al cromosoma X. La herencia dominante supone la más común, específicamente con mutaciones en el gen ELANE. Los pacientes con neutropenia congénita padecen infecciones

Cuadro 1. Panel genético, que muestra la variante patogénica afectada en el gen ELANE y predispone a la enfermedad de la paciente.

Genes implicados	Variantes	Tipo de cigosidad	Interpretación
ELANE	c.164G>A (p.Cys55Tyr)	Heterocigoto	Patogénico
ELANE	c.391G>A (p.Ala131Thr)	Heterocigoto	Incierto
C8B	c.1552+2T>C (Splice donor)	Heterocigoto	Probablemente patogénico
RELB	c.1543G>C (p.Val515Leu)	Heterocigoto	Incierto
SLC10A2	c.562dup (p.Gln188Profs*8)	Heterocigoto	Incierto



Figura 5. Mejoría clínica de la lesión localizada en el ombligo, secundaria a una onfalitis, debdo al tratamiento con factor estimulante de colonia de granulocitos.

bacterianas graves durante el primer año de vida. El riesgo de infección se correlaciona con el grado de la enfermedad. Los sitios de infección más frecuentemente afectados son la piel y las mucosas de la orofaringe, además de generar infecciones bronquiales y pulmonares. Los pacientes con esta enfermedad tienen mayor riesgo de sufrir sepsis y desencadenar la muerte, un dato que debe recordarse. Es por este motivo que debe sospecharse en cualquier paciente que curse sus primeros meses de vida y padezca infecciones bacterianas recurrentes difícil tratamiento, o evolución tórpida.

En el diagnóstico diferencial, la neutropenia congénita comparte ciertas características con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o la enfermedad de Burton. Dicha enfermedad se considera una inmunodeficiencia primaria humoral, congénita y hereditaria 9. Fisiopatológicamente hablando, en esta patología existe una ausencia o reducción en la cantidad de células B, lo cual conlleva a una deficiencia parcial o total de inmunoglobulinas. El cuadro clínico de los pacientes suele manifestarse con infecciones bacterianas recurrentes de predominio respiratorio, a partir de los 6 meses de edad aproximadamente, cuando los anticuerpos maternos transmitidos por vía placentaria comienzan a disminuir.⁹ Las principales diferencias entre esta patología y la neutropenia congénita radican en el momento de aparición de las infecciones, las concentraciones séricas de inmunoglobulinas, que se mantienen normales en la neutropenia congénita, y en el tipo de infecciones que presenta cada paciente.⁹ Es importante conocer patologías cuya fisiopatología sea similar y tengan un curso clínico similar, esto con la finalidad de realizar un correcto diagnóstico diferencial y evitar retrasar la administración de tratamiento adecuado y complicaciones.

La paciente del caso expuesto tuvo las manifestaciones comentadas en la descripción bibliográfica de la patología, siendo una de las más importantes el antecedente de hospitalizaciones por infecciones recurrentes de piel y mucosas

desde nacimiento o los primeros meses de vida, requiriendo tratamiento multidisciplinario en hospitalización y terapia intensiva. La sospecha de la enfermedad de la paciente surgió mediante el análisis de las manifestaciones clínicas, además de los resultados de laboratorio, hallazgos en los antecedentes, el curso, manifestación y evolución de los cuadros infecciosos a lo largo de su vida.

De acuerdo con la bibliografía actual, para realizar el diagnóstico de la enfermedad se requieren criterios fundamentales: el primero y uno de los más importantes es por medio de la sospecha clínica en el paciente y el reconocimiento de antecedentes infecciosos, como fueron mencionados en el caso clínico presentado. Esto es fundamental para establecer el diagnóstico presuntivo y solicitar los estudios pertinentes para cada paciente. En caso de sospecha es importante conocer el recuento de neutrófilos en sangre por medio de la biometría hemática, pues los pacientes con esta enfermedad reportan recuentos crónicamente reducidos.⁶ Posteriormente, al presentar los datos clínicos y un recuento disminuido de neutrófilos en sangre, se recomienda solicitar estudios específicos para confirmar el diagnóstico. El aspirado de médula ósea es útil como método temprano ya que es posible descartar otras patologías tales como leucemia, anemia aplásica o algún tipo de mielodisplasia. Los hallazgos que se pueden encontrar en el aspirado de médula ósea en pacientes con neutropenia congénita son un aumento en el número de promielocitos y mielocitos, y una escasez de metamielocitos, células en banda y neutrófilos maduros.⁶ Es importante destacar que este estudio se debe de realizar cuando el paciente se encuentre estable y sin ningún dato de respuesta inflamatoria o infección. Por último, pero no menos importante, se puede solicitar un análisis o panel genético, tal como se solicitó en el caso anteriormente reportado. Los paneles genéticos desempeñan un rol importante en el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad, pues puede determinarse qué tipo de mutación expresa el paciente y de esta forma determinar el tipo de alteración, incluso con qué se asocia para brindar el tratamiento oportuno de las infecciones y la enfermedad de base.⁶

En cuanto al tratamiento de la enfermedad, la bibliografía actual sugiere como primera elección el factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF), con la finalidad de incrementar la concentración absoluta de neutrófilos en sangre. Esta terapia se inicia con dosis diarias de entre 1-5µg por kg al día por vía subcutánea, valorando la respuesta que presente el paciente y si el recuento de neutrófilos aumenta considerablemente. En pacientes en los cuales esta terapia no funcione y los neutrófilos continúen en niveles inferiores a lo normal, se recomienda valorar la necesidad de un trasplante de células madre hematopoyéticas.⁶

DECLARACIONES

Declaraciones de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este estudio.

Responsabilidades éticas

En el presente estudio no se aplicaron maniobras experimentales ni se divulgaron datos personales. El paciente autorizó, mediante consentimiento informado, la toma de imágenes y la descripción del caso clínico para la publicación con fines académicos e investigativos.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este artículo no contiene ningún estudio con sujetos humanos o animales realizado por ninguno de los autores.

Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para publicar este artículo.

Referencias clave

1. Lehman KH, Segal BH. The role of neutrophils in host defense and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145 (6): 1535-44. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.038>
2. Mickey D, Valdes-Camacho J, Khan A, Kaufman D. Immunodeficiency: Quantitative and qualitative phagocytic cell defects. *Allergy Asthma Proc* 2024; 45: 299-304. <https://doi.org/10.2500/aap.2024.45.240049>
3. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 135: 173-84. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.003>
4. Guzman-Cotaya R, Baeza-Bastarrachea R, Espinosa-Padilla SE. Neutropenia congénita. *Alergia, Asma e Inmunología* 1998; 30 (1): 24-7. <https://dx.doi.org/10.35366/100114>

Permisos

Todas las figuras y cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. Lehman KH, Segal BH. The role of neutrophils in host defense and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145 (6): 1535-44. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.038>
2. Mickey D, Valdes-Camacho J, Khan A, Kaufman D. Immunodeficiency: Quantitative and qualitative phagocytic cell defects. *Allergy Asthma Proc* 2024; 45: 299-304. <https://doi.org/10.2500/aap.2024.45.240049>
3. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 135: 173-84. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.003>
4. Guzman-Cotaya R, Baeza-Bastarrachea R, Espinosa-Padilla SE. Neutropenia congénita. *Alergia, Asma e Inmunología* 1998; 30 (1): 24-7. <https://dx.doi.org/10.35366/100114>
5. Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13 (6): 613-21. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000014>
6. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, et al. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 26. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.32>
7. Wang J, Zhang H, Wang Y, Liang L, et al. Severe congenital neutropenia caused by ELANE gene mutation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101 (2): e31357. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031357>
8. Arun AK, Senthamizhselvi A, Hemamalini S. Spectrum of ELANE mutations in congenital neutropenia: a single-centre study in patients of Indian origin. *J Clin Pathol* 2018; 71 (11): 1046-50. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205235>
9. Vaca CL, Hidalgo JL. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, lo crucial del diagnóstico y tratamiento oportunos. *Cambios Rev Méd* 2019; 18 (1): 90-95. <https://doi.org/10.36015/cambios.v18.n1.2019.395>