



### Leucopenia

En nuestro medio, teniendo en cuenta variaciones regionales y raciales, la leucopenia del adulto se define como la disminución del número total de leucocitos circulantes hasta niveles inferiores a  $3500/\text{mm}^3$ . Como en condiciones normales las dos terceras partes están representadas por polimorfonucleares (PMN) y el tercio restante por linfocitos, en la práctica sólo la disminución de ambos subtipos de células adquiere relevancia clínica.

Los leucocitos en el torrente circulatorio representan tan sólo una parte mínima del total del individuo; el mayor volumen de estas células se encuentra en la médula ósea. Una cantidad igual a la de los PMN circulantes se encuentra marginada en los vasos o adherida al endotelio, constituyendo el fondo de reserva marginal. La producción granulocítica es controlada, entre otros, por las propias células de origen, los factores tróficos de crecimiento y las moléculas de adhesión. La leucopenia puede presentarse como un hecho esperable en respuesta a un tratamiento determinado (quimioterapia, radioterapia, etc.) o como signo semiológico que expresa un problema a resolver.

### Neutropenia

La neutropenia se define como la disminución de PMN circulantes por debajo de  $1800/\text{mm}^3$ . Según su etiología puede ser primaria o secundaria; esta última es mucho más frecuente y se define como aquella neutropenia en la que puede reconocerse una causa subyacente. Dentro de las etiologías posibles se mencionan infecciones, drogas, enfermedades metabólicas, lupus eritematoso sistémico, carencias nutricionales, hemopatías malignas, etc. Las formas primarias son más raras; en la infancia la agranulocitosis congénita se llama enfermedad de Kostmann, pero también se ve en el síndrome de Schwachman-Diamond, mielocitosis, etc. Entre los jóvenes y adultos se describen a la neutropenia cíclica, la neutropenia crónica idiopática y la neutropenia crónica autoinmune (en esta última, los defectos pueden localizarse en los receptores de los factores de crecimiento o del gen *L-Fas*). Las formas congénitas suelen presentarse desde la infancia temprana, mientras que las adquiridas, lo hacen en la infancia tardía, juventud o adultez.

La neutropenia también puede ser aguda y transitoria (como ocurre en relación con una infección), puede estabilizarse en el tiempo hasta la cronicidad, progresar, o mostrar variaciones cíclicas. En este último caso los ciclos suelen ser de 21 días. La bicitopenia o pancitopenia habitualmente corresponden a un daño medular mayor o hiperesplenismo.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	17/07	01/08

La neutropenia asociada con fármacos puede clasificarse en:

- transitoria y esperable (inmunosupresores, quimioterapia)
- idiosincrática o relacionada a dosis (danantizol, anticonvulsivantes)
- por hipersensibilidad (dipirona, antiinflamatorios y una lista muy extensa)<sup>1</sup>

Las infecciones bacterianas o virales, agudas o crónicas, se encuentran entre las más frecuentes. Acorde con el agente patógeno, la neutropenia puede resultar por:

- daño o supresión de progenitores hemopoyéticos (virus: VIH, dengue, fiebre hemorrágica argentina, Epstein Barr)
- inhibición transitoria de la producción (sarampión, influenza, rubéola)
- marginación o migración excesiva (sepsis por gramnegativos)<sup>2</sup>

La neutropenia inmune se puede producir por anticuerpos dirigidos contra los PMN (los más frecuentes son NA1, NA2, ND1 y ND2, o contra moléculas del sistema HLA). En el lupus y el síndrome de Felty, la leucopenia es un hallazgo frecuente asociado con este mecanismo.<sup>3</sup> La gravedad de la neutropenia se asocia con el riesgo de adquirir infecciones, particularmente cuando se encuentra deteriorado el fondo de reserva granulocítico medular. La siguiente guía tiene sólo valor orientador y se refiere a una duración mínima de la neutropenia de 7 días:<sup>4</sup>

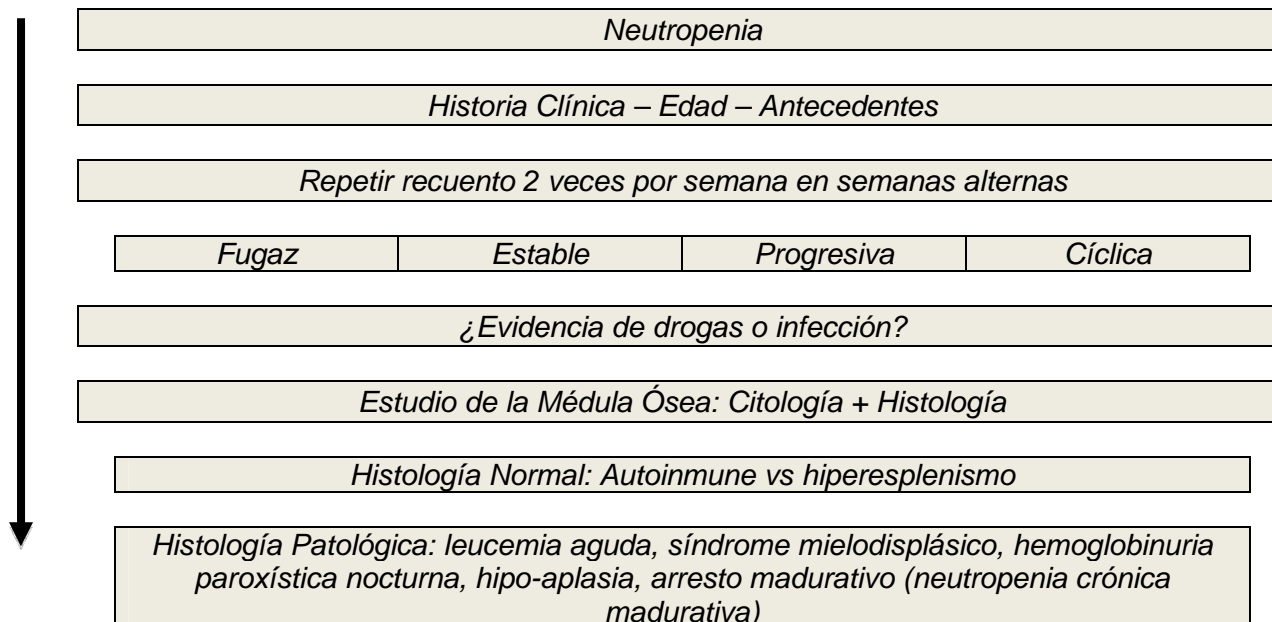
<i>PMN circulantes x10<sup>9</sup>/L</i>	<i>Intensidad de neutropenia</i>	<i>Riesgo de infección</i>
> 1.0	Leve	Habitual
0.5 a 1.0	Intermedia	Aumentado
0.2 a 0.5	Grave	Grave
< 0.2	Agranulocitosis	Constante

Realizar una prueba terapéutica con factores de crecimiento tiene mucho valor en la enfermedad de Kostmann, otras congénitas y en la neutropenia crónica idiopática.

Clasificación de la neutropenia según la patogenia:

<i>Patogenia</i>		<i>Etiología</i>
<i>Por producción independiente</i>	Disminución de la masa de progenitores granulopoyéticos	Aplasia, insuficiencia medular, aplasia granulocítica, enfermedad de Kostman, leucemia aguda, virosis
	Granulopoyesis ineficaz	Síndromes mielodisplásicos Déficit de B <sub>12</sub> o folatos
<i>Por aclaramiento excesivo</i>	Marginación exagerada Mayor emigración vascular Destrucción inmune Secuestro	Activación del complemento, infecciones por gramnegativos, hiperesplenismo auto o aloinmune
Mecanismo mixto		Neutropenia crónica idiopática Leucemia de linfocitos grandes granulares

**Algoritmo de estudio de las Neutropenias**



### Linfopenia

La linfopenia se define como la disminución de la cifra de linfocitos circulantes por debajo de  $1000/\text{mm}^3$ . En circulación se puede encontrar la totalidad de las subpoblaciones linfocitarias.<sup>5</sup> Dada la variación en los patrones de recirculación característico de cada subpoblación y el tiempo de estadía en los órganos linfoides centrales y/o periféricos, la patogenia de la linfopenia resulta un hecho complejo. Debería tenerse en cuenta que las células linfoides están destinadas a la apoptosis y que sólo el encuentro antigénico las rescata de ese evento.<sup>6</sup> Las causas de linfopenia comprenden producción insuficiente, aclaramiento excesivo (exacerbación de apoptosis) y redistribución o retención en los órganos linfoides centrales o periféricos. Excluyendo aquellas condiciones en las que la linfopenia es un resultado esperable por la aplicación de un procedimiento, las principales patologías son:

<i>Congénitas</i>	<i>Adquiridas</i>
Inmunodeficiencia común variable <sup>7</sup>	VIH
Síndrome de inmunodeficiencia combinada severa	Enfermedad de Hodgkin
Deficiencia de adenosín deaminasa	Infecciones bacterianas, tuberculosis
Enfermedad de Wiskott Aldrich	Enfermedad de Cushing
Otras inmunodeficiencias	Hipercortisolismo

### Leucocitosis

Se informa leucocitosis cuando el recuento de glóbulos blancos es superior a  $10000/\text{mm}^3$  (límite de confianza del 95%).<sup>8</sup> Es recomendable corroborar los resultados repitiendo el hemograma al menos una vez y descartarlas causas reactivas, sin descuidar las hemopatías. La existencia de leucocitosis no implica necesariamente patología, ya que se describe ante situaciones absolutamente fisiológicas como temperaturas extremas, estrés (ejercicio, parto, convulsiones) o embarazo.<sup>9</sup>

<b>ALGORITMO INICIAL: leucocitos &gt; <math>10000/\text{mm}^3</math></b>	
Células inmaduras (leucemia)	Sin células inmaduras Determinar tipo de células: Neutrofilia > $7500/\text{mm}^3$ Linfocitosis > $4500/\text{mm}^3$ Eosinofilia > $400/\text{mm}^3$ Basofilia > $100/\text{mm}^3$ Monocitosis > $800/\text{mm}^3$

### Neutrofilia

Se define como el aumento de neutrófilos en la circulación por encima de  $7500/\text{mm}^3$ . Puede deberse al pasaje de leucocitos del *pool* marginal, al aumento de la salida de neutrófilos de la médula ósea, o excepcionalmente, a la prolongación del tiempo de circulación en sangre. Ante un paciente con valores confirmados, es fundamental realizar una minuciosa historia clínica y reconocer causas que pueden ser fisiológicas o secundarias (infecciones, necrosis tisular, fármacos, vacunas, exposición a venenos o endotoxinas, alteraciones metabólicas o endocrinas). En pacientes fumadores, ésta puede ser la causa, una vez descartado el resto de las etiologías. La exploración física proporcionará datos que apoyen algunas de las etiologías mencionadas, o bien signos que sugieran neoplasia, hemólisis o hemorragia. Es necesario constatar el tamaño del hígado, bazo y adenopatías periféricas accesibles a la exploración. La presencia de esplenomegalia puede acompañar a procesos infecciosos, pero cuando se presenta en un paciente asintomático, es un dato más para sospechar un síndrome mieloproliferativo. En cuanto a las pruebas complementarias, es fundamental la revisión al microscopio del frotis de sangre periférica para reconocer formas inmaduras o displásicas si las hubiera. La existencia de cifras altas de plaquetas y desviación izquierda con/sin basofilia hará sospechar la presencia de un síndrome mieloproliferativo. Es fundamental descartar la existencia de blastos y alteraciones morfológicas de leucocitos (granulaciones tóxicas, vacuolización y cuerpos de Döhle) que sugieran procesos infecciosos.<sup>10</sup> La existencia de un cuadro leucoeritroblástico (formas mieloides inmaduras junto a eritroblastos circulantes) obliga a descartar mielofibrosis, infiltración medular por neoplasia y hemólisis o hemorragia aguda. El frotis también es útil para valorar la morfología de la serie roja, especialmente para descartar hemólisis autoinmune o microangiopática. La determinación de la fosfatasa alcalina granulocítica (FAG) es útil para diferenciar leucocitosis con desviación izquierda reactiva, en cuyo caso obtendremos un índice de FAG alto, de síndromes mieloproliferativos crónicos, especialmente la leucemia mieloide crónica, donde la FAG es baja.<sup>11</sup>

<b>NEUTROFILIA (recuento &gt; <math>7500/\text{mm}^3</math>)</b>	
Fosfatasa alcalina leucocitaria:	<u>Causas fisiológicas</u> : ejercicio, gravidez, posprandial, infecciones bacterianas
Sólo si es baja: leucemia mieloide crónica (BCR/ABL)	<u>Causas patológicas</u> : síndrome mieloproliferativo,
Si es normal, no descarta	<u>Inflamación/necrosis</u> : infarto de miocardio, colagenopatías, neoplasias
	<u>Fármacos</u> : corticoides, antiepilépticos, litio
	<u>Metabólicas</u> : acidosis, eclampsia
	<u>Otros</u> : hemólisis, hemorragia, hipoxia, asplenia, tabaquistas, idiopática

<b>LINFOCITOSIS (recuento &gt; 4500/mm<sup>3</sup>)</b>	
Considerar formas REACTIVAS	
Linfocitos "atípicos"	
SÍ	NO
Mononucleosis infecciosa Hepatitis viral Citomegalovirus Toxoplasmosis Algunos fármacos (ej. litio)	Fisiológico: crónica (tuberculosis, brucelosis) o aguda (micoplasma, coqueluche, parotiditis)  Monoclonal (leucemia linfática crónica, leucemia de células vellosas, leucemia linfática aguda, linfoma Hodgkin y no Hodgkin, mieloma)

<b>EOSINOFILIA (recuento &gt; 400/mm<sup>3</sup>)</b>	
Considerar REACTIVA	
Clínica y laboratorio positivo para: alergia, parasitosis, tumores, colagenosis, enfermedades digestivas, dermatosis	
Si se descarta lo anterior, buscar infiltrados pulmonares:	
SÍ	NO
Síndrome de Loeffler	Síndrome hipereosinofílico primario crónico

<b>MONOCITOSIS (recuento &gt; 800/mm<sup>3</sup>)</b>	
Considerar REACTIVA	
Clínica y laboratorio positivo para: mielodisplasia, síndrome mieloproliferativo, histiocitosis, leucemia aguda	
SÍ	NO
Estudios específicos (punción de médula ósea, citometría, citogenético, biología medular)	Infecciones: bacterianas, rickettsias, protozoarios  Colagenopatías  Digestivas: esprúe, colitis, úlcera  Otros: hemodiálisis, PTA, esplenectomía



<b>BASOFILIA (recuento &gt; 100/mm<sup>3</sup>)</b>	
Considerar REACTIVA	
Clínica y laboratorio positivos para: mastocitosis, síndrome mieloproliferativo, leucemia mieloide crónica, leucemia de células basófilas	
SÍ	NO
Estudios específicos (punción de médula ósea, citometría, citogenético, biología medular)	Reacciones de hipersensibilidad Urticaria pigmentosa Colitis ulcerosa Anemia hemolítica Radiaciones

### **Bibliografía**

1. Van del Klauw M Am J Hematology 57: 206, 1998
2. Franchini G ASH Ed book: 409, 2000
3. Kaushik A. Blood 81: 1984, 1993
4. Tefferi A. Blood 96,:3644, 2000
5. English L. Progress in Hematology, 1998
6. Ponzinibbio C, Hematología 3: 1, 1999
7. Rosen F, NEJM 311: 235, 1984
8. Shapiro MF and Greenfield S, Ann Intern Med 1987; 106:5
9. Bain BJ. Quantitative changes in blood cells. A practical guide (2th ed.). Oxford: Blackwell, Science, 1996.
10. Coates T, Baehner R. Leukocytosis and Leukopenia. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, eds. Hematology.
11. Gay JC, Athens JW. Variations in leukocytes in disease. Wintrobe's Clinical Hematology (10th ed.). Baltimore: Lippincott