

# Trombosis portal como causa de trombopenia persistente en la neutropenia aloimmune neonatal con anticuerpos HNA-2a

J. Gramage Tormo, M. Urán Moreno, V. Rocamora Romero, A. de la Morena Campillo, D. Echenique Lara  
Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario «San Juan». Alicante

## Resumen

La neutropenia aloimmune neonatal (NAN) es una patología poco frecuente, que se debe a la producción materna de anticuerpos IgG frente a antígenos específicos de los neutrófilos fetales (HNA), de herencia paterna y no presentes en los neutrófilos de la madre. Estos anticuerpos maternos pasan al feto a través de la placenta, provocando la eliminación de los neutrófilos fetales e incrementando el riesgo de infección durante el período neonatal. Existen siete subtipos de HNA, pero los que más a menudo se relacionan con la NAN son el HNA-1a, el HNA-1b y el HNA-2a. El tratamiento de elección es el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) y, en casos refractarios, otras opciones terapéuticas son la gammaglobulina intravenosa o los corticoides. La sepsis neonatal y la trombopenia persistente son dos complicaciones frecuentemente asociadas a la NAN. La trombopenia en la NAN se produce comúnmente por tres mecanismos: la propia sepsis, el efecto iatrogénico del G-CSF, y por reacción cruzada entre los anticuerpos anti-HNA y las plaquetas. En este caso clínico presentamos un cuarto mecanismo que, de forma multifactorial y asociado a los tres mecanismos previos, explica la trombopenia persistente en nuestro caso de NAN.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Neutropenia aloimmune neonatal, anti-HNA-2a, sepsis neonatal, onfalitis, trombosis de la vena porta

## Abstract

*Title:* Portal vein thrombosis as a cause of thrombocytopenia persistent in neonatal alloimmune neutropenia HNA-2a

The alloimmune neonatal neutropenia (NAN) is a rare condition that affects newborn maternal IgG antibody production against specific antigens of neutrophils (HNA) of paternal inheritance and not present on neutrophils from the mother and in antigens present in the fetus. These maternal antibodies pass the fetus through the placenta causing the elimination of the fetal neutrophils, increasing the risk of infection during the neonatal period. There are seven subtypes of HNA, but the most often related to NAN are the HNA-1a, HNA-1b and HNA-2a. The treatment of choice is G-CSF and refractory cases, intravenous immunoglobulin or corticosteroids, are other treatment options.

Neonatal sepsis and persistent thrombocytopenia are two complications frequently associated with NAN. Thrombocytopenia in NAN, commonly occurs by three mechanisms: sepsis own, iatrogenic effect of G-CSF and cross-reactivity between antibodies and platelets anti-HNA. In our case report we present a fourth mechanism, so multifactorial and associated with the previous three mechanisms explains the persistent thrombocytopenia in our case NAN.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Neonatal alloimmune neutropenia, anti-HNA-2a, neonatal sepsis, anti-HNA-2a, umbilical cord infection, portal vein thrombosis

## Introducción

El diagnóstico diferencial de la neutropenia neonatal es muy complejo, pero entre las causas más frecuentes cabe destacar la sepsis, la prematuridad o la preeclampsia materna. Otras causas menos comunes, pero que también deberíamos plantearnos en un neonato con neutropenia, son las neutropenias congénitas, entre ellas el síndrome de Kostman, las neutropenias inmunes o las aloinmunes, entre otras muchas causas<sup>1</sup>.

La neutropenia aloinmune neonatal (NAN) es una patología diagnosticada con poca frecuencia<sup>2</sup>. Su incidencia se ha estimado entre el 0,1 y el 0,2% de los recién nacidos<sup>3</sup>. El tratamiento habitual se basa en estimular la producción de granulocitos mediante el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) y antibioterapia para prevenir y/o tratar infecciones<sup>3</sup>. En las NAN resistentes a G-CSF, como el caso que presentamos, la segunda línea de tratamiento para incrementar la cifra total de neutrófilos es la gammaglobulina intravenosa<sup>3</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo es analizar los aspectos clínicos de esta patología recalando la importancia de la sospecha clínica de esta entidad, con el fin de establecer un diagnóstico y un tratamiento precoces, fundamentales para una buena evolución, así como destacar la trombosis portal como una de las causas de trombopenia persistente en la NAN.

## Caso clínico

Recién nacido de 37 semanas y 3.220 g de peso al nacimiento, hijo de madre sana y con el antecedente de un hermano diagnosticado a los 8 días de vida de onfalitis y mastitis en el contexto de una neutropenia neonatal no filiada, que precisó tratamiento con G-CSF y se resolvió finalmente a los 2 meses de edad.

Dada la presencia de ictericia neonatal, se realizó al paciente una analítica a los 6 días de vida, a partir de la cual se le diagnosticó casualmente una agranulocitosis. Ante dicho hallazgo analítico, y con el paciente asintomático, se inició antibioterapia con vancomicina y amikacina intravenosa y G-CSF. A las 24 horas, coincidiendo con un incremento de la cifra total de neutrófilos hasta 250, el paciente presentó signos iniciales de onfalitis (figura 1) y un incremento de los reactantes de fase aguda (valores de proteína C reactiva máxima de 5,7 mg/dL). Asimismo, se detectó una alteración de la coagulación (IQ 8%, APTT 58,5 s, dímero D 1.340 µg/L), que precisó una transfusión de plasma fresco congelado. A pesar del tratamiento con G-CSF, el paciente presentó un nuevo descenso de la cifra de neutrófilos totales hasta 78, por lo que, ante el empeoramiento clínico y la persistencia de la neutropenia, se administraron 2 dosis de gammaglobulina intravenosa y se mantuvo el tratamiento con G-CSF.

A partir del tercer día de ingreso, la respuesta al tratamiento fue adecuada, con un incremento progresivo de los neutrófilos (figura 2), por lo que se suspendió el G-CSF tras 8 días de tratamiento. A pesar de la mejoría de la clínica infecciosa y la cifra de neutrófilos totales, se mantuvo la trombopenia de forma persistente (figura 3), asociando un incremento progresivo del dímero D de hasta 17.500 µg/L, pese a la normalización de la coagulación al resolverse la sepsis clínica. Todos los cultivos tomados fueron negativos (antes de su recogida, había recibido varias dosis de antibioterapia profiláctica por su estado de agranulocitosis).

Ante la trombopenia persistente a pesar de la resolución de la sepsis, de la suspensión del tratamiento con G-CSF y el incremento progresivo de las cifras de dímero D, se sospechó una trombosis secundaria a la onfalitis inicial, que se confirmó al detectarse un trombo en la vena porta en la ecografía abdominal (figura 4a). Cabe resaltar que este paciente no fue portador en ningún momento de catéter venoso central, causa más frecuente en el periodo neonatal de los trombos venosos. Se completó el tratamiento



Figura 1. Placa eritematosa en la piel adyacente al cordón umbilical compatible con una onfalitis

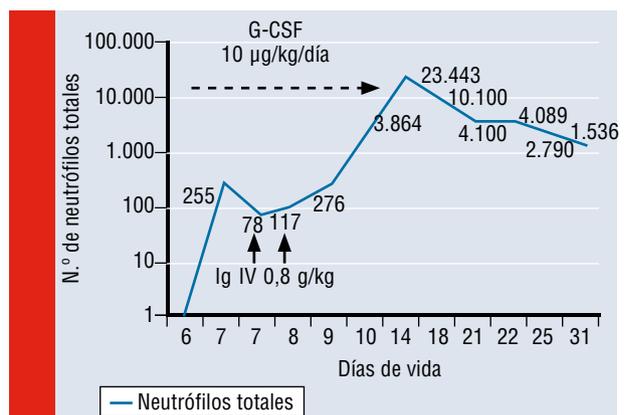
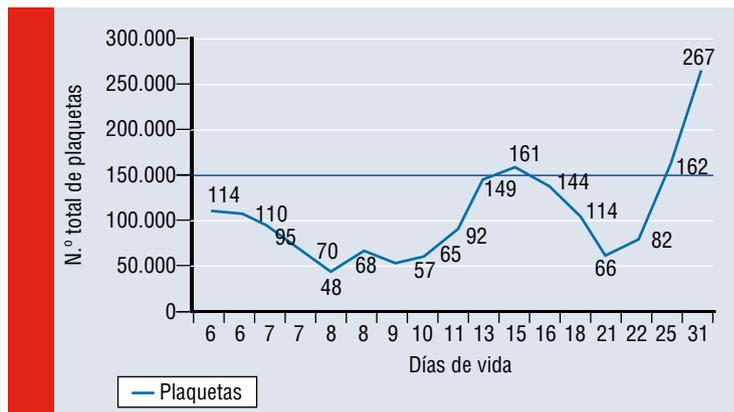


Figura 2. Evolución de los neutrófilos totales durante el primer mes de vida



**Figura 3.** Evolución del número total de plaquetas durante el primer mes de vida

con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) durante 30 días, que se suspendió ante la normalización de los resultados analíticos y ecográficos (figura 4b).

Con el antecedente de neutropenia neonatal no filiada en el hermano del paciente, nuestras sospechas diagnósticas de NAN se confirmaron al detectarse anticuerpos antineutrófilo de especificidad HNA-2a en suero materno, con un estudio de los antígenos específicos de los neutrófilos HNA-2a negativos en la madre y positivos en el padre.

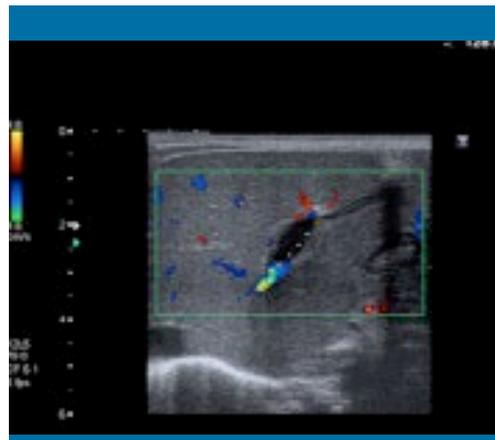
## Discusión

La NAN es una causa infrecuente de neutropenia neonatal que afecta a menos del 1% de los recién nacidos<sup>1</sup>. Esta prevalencia probablemente esté infravalorada por el curso autolimitado de esta patología y la dificultad diagnóstica en el estudio de los granulocitos, que hace que en muchas ocasiones esta entidad no se diagnostique o se atribuya a otras etiologías más comunes<sup>2</sup>.

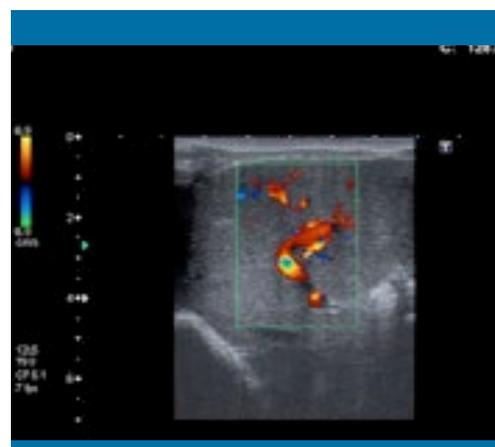
La fisiopatología de la NAN se basa en la aloinmunización materna y el paso transplacentario de anticuerpos que se encargan de eliminar las células fetales que expresan el antígeno causante de la sensibilización materna. Este mecanismo fisiopatológico es muy similar al que ocurre en la trombocitopenia aloinmune neonatal o en la isoimmunización Rh/ABO<sup>1</sup>. Concretamente la NAN se produce por una sensibilización materna frente a los antígenos específicos de los granulocitos (HNA) presentes en los neutrófilos del feto, adquiridos por herencia paterna y no presentes en los neutrófilos de la madre. Estos anticuerpos maternos IgG atraviesan de forma pasiva la placenta a partir de la semana 28 de gestación, eliminando los neutrófilos fetales a partir del tercer trimestre de embarazo y durante el periodo neonatal, hasta que estos anticuerpos maternos disminuyen sus niveles del suero del recién nacido<sup>4</sup>. La persistencia de la neutropenia es variable, y los anticuerpos maternos pueden persistir en el suero del recién nacido hasta 6 meses después del nacimiento<sup>4,5</sup>, lo que explica el carácter recidivante de la neutropenia aloinmune durante los primeros meses de vida. La severidad de la neutropenia depende tanto del título de anticuerpos maternos que se alcancen en el suero fetal como del subtipo de IgG que atraviesa la placenta<sup>5</sup>.

Los primeros investigadores que diferenciaron los antígenos granulocitarios en NA1, NA2 y NB1 fueron Lalezary y Radel, en 1974<sup>4</sup>. Pero no fue hasta 1999 cuando Brux propuso el sistema de los antígenos humanos de los neutrófilos (HNA), basándose en la localización de las glucoproteínas de los antígenos. En el sistema HNA propuesto por Brux, y aceptado por la Guidelines of the International Workshop on Human Gene Mapping, hay siete tipos de antígenos asignados a cinco glucoproteínas<sup>4</sup>. De este modo, el sistema HNA está formado por los antígenos HNA-1a, HNA-1b, HNA-1c, HNA-2a, HNA-3, HNA-4 y HNA-5, pero los que más frecuentemente se relacionan con la NAN son los antígenos HNA-1a, HNA-1b y HNA-2a<sup>4,6</sup>.

La NAN es una patología benigna y autolimitada<sup>2</sup>, aunque hay casos potencialmente graves debido a las complicaciones que puede acarrear. Las complicaciones infecciosas son las que más a menudo se asocian a la NAN. Durante este periodo de neutropenia,



**Figura 4a.** Trombo portal secundario a una onfalitis



**Figura 4b.** Resolución del trombo portal tras finalizar el tratamiento con enoxaparina

el neonato tiene un elevado riesgo de desarrollar infecciones<sup>4</sup>, sobre todo de sepsis vertical por *Staphylococcus aureus*, estreptococo betahemolítico y *Escherichia coli*, infecciones cutáneas y onfalitis<sup>3</sup>. En la literatura médica también se ha descrito la asociación entre la NAN y el retraso en la separación del cordón umbilical<sup>2,7</sup>.

La trombosis portal que presentamos en este caso es una complicación de la onfalitis originada por el estado de neutropenia en la NAN, aún no descrita en la bibliografía. En este caso sospechamos la posibilidad de una trombosis de origen abdominal debido a la trombocitopenia persistente, junto con el ascenso progresivo del dímero D (a pesar de la resolución de la sepsis) y la presencia de onfalitis.

En la literatura médica se recogen varios casos de NAN asociados a trombocitopenia, relacionándose ambos hallazgos analíticos con diferentes agentes causales, como el tratamiento con G-CSF<sup>1</sup>, la sepsis o la propia NAN por reacción cruzada de los anti-HNA contra las plaquetas<sup>8</sup>. Estos tres factores, también presentes en el caso aquí presentado, junto con la trombosis portal, son probablemente la causa multifactorial de la trombopenia persistente en la NAN.

La sospecha clínica, el diagnóstico de exclusión de otras etiologías y la demostración de la presencia del anticuerpo anti-HNA específico en el suero materno, junto con el estudio antigénico específico de los neutrófilos de ambos progenitores, son los pilares básicos en el diagnóstico de la NAN.

El estudio antigénico específico de los neutrófilos es un procedimiento costoso del que no disponen todos los centros hospitalarios, por lo que el aspirado de médula ósea sería una alternativa diagnóstica en los casos dudosos o que no puedan acceder al estudio antigénico. En nuestro caso, no fue necesaria la realización de aspirado de médula ósea, pues con la sospecha clínica, la presencia de anti-HNA-2a en el suero materno y el estudio de los antígenos específicos de los neutrófilos de ambos progenitores se alcanzó el diagnóstico.

El estudio de la médula ósea en la NAN suele demostrar característicamente la existencia de un stop madurativo, con abundantes precursores mieloides y un escaso número de neutrófilos segmentados y formas en banda<sup>2</sup>. Sin embargo, la ausencia de dicho stop madurativo no invalida el diagnóstico de NAN.

En cuanto al abordaje terapéutico, la antibioterapia empírica se debe mantener de forma profiláctica durante las primeras 72 horas y sólo se proseguirá con la pauta antibiótica completa en los casos en que se detecte infección<sup>5</sup>. La primera línea de tratamiento es el G-CSF, que actúa incrementando el número de neutrófilos en sangre periférica al aumentar la granulopoyesis a expensas de la formación de otras series celulares y al disminuir la expresión de los HNA, que son menos vulnerables a la acción de los anticuerpos maternos. La respuesta al tratamiento suele ser rápida, ya que se observa una mejora en el recuento de los neutrófilos en las primeras 72 horas<sup>5</sup>. En casos resistentes al tratamiento con G-CSF se pueden asociar corticoides o gammaglobulinas intravenosas<sup>5</sup>. La ausencia de respuesta inicial al G-CSF (en las primeras 24-48 h) no indica resistencia a este tratamiento; en estos casos se debe ir incrementando la dosis para obtener la respuesta<sup>5</sup>.

## Bibliografía

1. Wiedl C, Walter AW. Granulocyte colony stimulating factor in neonatal alloimmune neutropenia: a possible association with induced thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54: 1.014-1.016.
2. Ceden Romero P, Muro Brussi M, García Alonso L, Muñoz Díaz E, Cabanillas Vilaplana L, Sáez Pérez E. Neutropenia neonatal aloimmune: tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos. *An Esp Pediatr*. 1996; 45: 536-538.
3. Desenfants A, Jeziorski E, Plan O, Rodiere M. Intravenous immunoglobulins for neonatal alloimmune neutropenia refractory to recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Perinat*. 2011; 28: 6.
4. Hee Han T, Chey MJ, Sup Han K. A case of neonatal alloimmune neutropenia associated with anti-human neutrophil antigen-1a (HNA-1a) antibody. *J Korean Med Sci*. 2006; 21: 351-354.
5. Maheshwari A, Christensen RD, Calhoun DA. Resistance to recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in neonatal alloimmune neutropenia associated with anti-human neutrophil antigen-2a (NB1) antibodies. *Pediatrics*. 2002; 109: e64.
6. Tomicic M, Starcevic M, Zach V, Bingulac-Popovic J, Hundric-Haspl Z. A case of neonatal neutropenia due to anti-fc gamma receptor IIIb isoantibodies treated with recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Case Rep Med*. 2009; 717545.
7. Kemp A S, Lubitz L. Delayed umbilical cord separation in alloimmune. *Arch Dis Child*. 1993; 68: 52-53.
8. Taaning E, Jensen L, Varming K. Simultaneous occurrence of foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia and neonatal neutropenia due to maternal neutrophilic autoantibodies: a case study and review of the literature. *Acta Paediatr*. 2012; 101(9): 896-899.