

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Neutropenia congénita grave y cíclica:
genética y fisiopatología

Autor

Acosta Peñafiel Alexander Joshue

Curso & Paralelo

4to Semestre "C"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

13 de Mayo del 2019

Manta- Manabí - Ecuador



NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE Y CÍCLICA: GENÉTICA Y FISIOPATOLOGÍA¹

INTRODUCCIÓN

Hay dos formas principales de neutropenia hereditaria: neutropenia congénita cíclica y la neutropenia congénita grave (NCG). La **neutropenia cíclica** es un trastorno autosómico dominante en el que los recuentos de neutrófilos fluctúan entre niveles casi normales y casi cero con una periodicidad de 21 días. En contraste, la NCG, también conocido como **síndrome de Kostmann**, consiste en neutropenia crónica y profunda, con una característica de detención de la maduración promielocítica en la médula ósea. A diferencia de la neutropenia cíclica, la NCG muestra una frecuente adquisición de mutaciones somáticas en el gen, **CSF3R**, que codifica el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (**G-CSFR**), y una fuerte predisposición a desarrollar mielodisplasia (MDS) y/o leucemia mieloide aguda (LMA). La neutropenia cíclica es causada por mutaciones heterocigotas en el gen, **ELANE** (anteriormente conocido como ELA2), que codifica la serina proteasa de los gránulos de neutrófilos, **elastasa de neutrófilos**. NCG es genéticamente heterogénea, pero se asocia más frecuentemente con mutaciones ELANE. Mientras que algunas de las diferentes **mutaciones missense** en ELANE exhiben correlación fenotipo-genotipo, las mismas mutaciones a veces se encuentran en pacientes con cualquier forma de neutropenia hereditaria. Las mutaciones conducen a la producción de un polipéptido mutante, pero no se ha identificado ninguna anomalía bioquímica común, incluidos los efectos sobre la proteólisis. Se han avanzado dos teorías no mutuamente excluyentes para explicar cómo las mutaciones podrían producir neutropenia.

¹ Fundamentado en la bibliografía de base para el curso de Fisiopatología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí: Hammer G.D, McPhee S.J. 2015. *Fisiopatología de la enfermedad, una introducción a la medicina clínica*. En: "Trastornos de la sangre", p. 133-135. 7ma edición. Mc Graw Hill Education.

PALABRAS CLAVE

Neutropenia cíclica, neutropenia congénita grave, *ELANE* , elastasa de neutrófilos, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)

CONTEXTO: NEUTROPENIA

Los recuentos normales de neutrófilos en sangre periférica suelen oscilar entre 1500 y 8500 células / μ l después de la edad de un año (Manroe et al. 1979) , aunque varían entre individuos de diferentes partes del mundo y en diferentes edades. La "neutropenia étnica benigna" se ha utilizado para describir los niveles de neutrófilos normalmente más bajos observados en ciertas poblaciones, incluidos los afroamericanos y algunos grupos del Medio Oriente (Haddy, Rana, y Castro 1999) . Dentro de los individuos, los recuentos de neutrófilos fluctúan en respuesta a factores ambientales y del hospedador, así como a los ciclos circadianos (Sennels et al. 2011).

Históricamente, ha habido dos clases primarias de neutropenia hereditaria.

La primera es la neutropenia cíclica (a veces denominada hematopoyesis cíclica), en la que el recuento de neutrófilos oscila con una periodicidad de aproximadamente 21 días, fluctuando entre niveles casi normales y un nadir que dura varios días y que a menudo llega a cero (**Figura 1**) (Lange 1983). Las primeras descripciones de la neutropenia cíclica datan de la primera mitad del siglo XX (Reimann 1948; Borne 1949). La periodicidad del ciclo de neutrófilos se ejemplifica en un caso inusual en el que un niño con leucemia linfoblástica aguda recibió un trasplante alogénico de médula ósea de su hermana, quien, junto con otros miembros de la familia, padecía de neutropenia cíclica (Krance et al. 1982). El receptor se curó de leucemia, pero desarrolló neutropenia cíclica, que ella no había heredado al nacer. Sorprendentemente, los recuentos de neutrófilos para las dos hermanas posteriormente realizaron un ciclo sincrónico en los mismos días del calendario. Los monocitos también realizan ciclos en estos pacientes, pero sus recuentos normalmente lo hacen en una fase opuesta a la de los neutrófilos. Debido a que **los recuentos de monocitos suelen ser mucho más bajos que los**

neutrófilos, el ciclo también es menos aparente, probablemente debido a una mayor variación en los errores de muestreo con los recuentos sanguíneos en serie. Casi todos los casos de neutropenia cíclica son autosómicos dominantes o representan *de novo* mutaciones autosómicas dominantes en *ELANE*, que codifica la elastasa de neutrófilos (M. S. Horwitz et al. 2013).

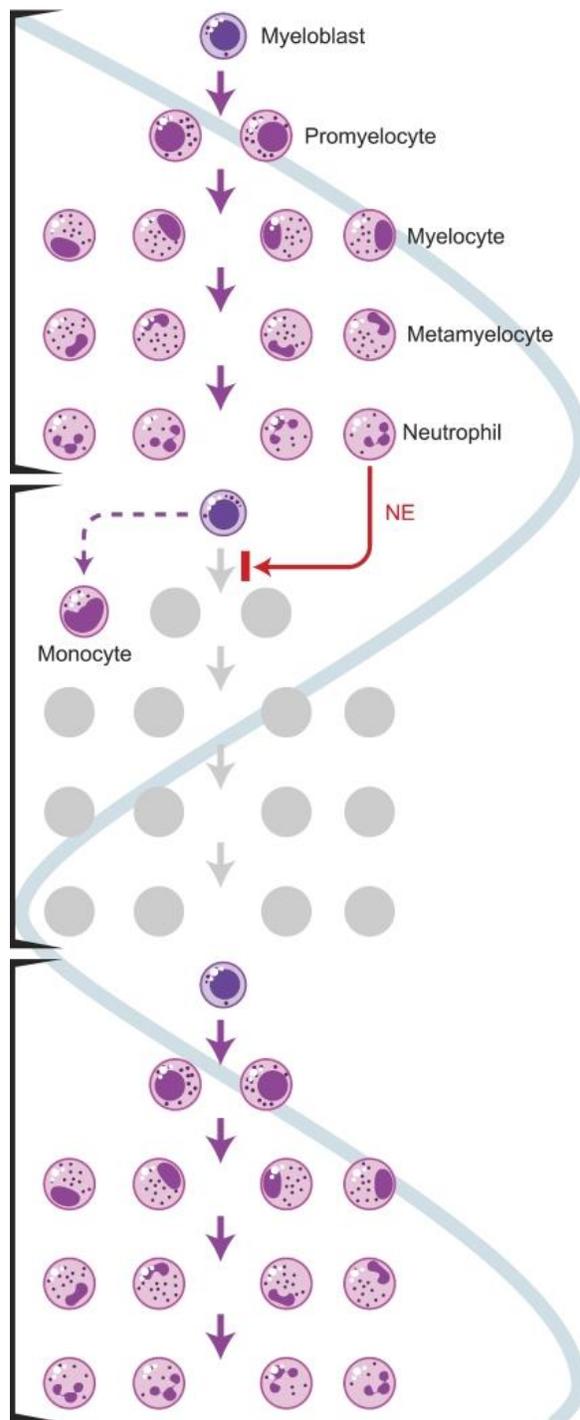


Figura 1. Hipótesis del circuito de retroalimentación para explicar el ciclo hematopoyético. Se postula que la elastasa de neutrófilo (NE) inhibe la diferenciación adicional por un mieloblasto (línea roja). La onda sinusoidal azul denota oscilaciones de recuento de neutrófilos. En este modelo, la NE es producida por la cohorte de neutrófilos de diferenciación terminal y finalmente se retroalimenta para inhibir la producción adicional de neutrófilos, lo que resulta en la pérdida del ciclo inhibitorio, al menos por un tiempo, hasta que la producción de neutrófilos se reanuda, seguida nuevamente por acción inhibitoria de la NE de forma cíclica. (M. S. Horwitz et al. 2007)

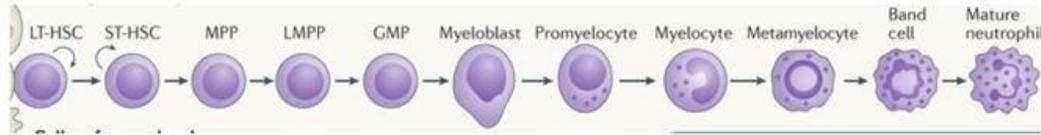
La descripción del **segundo tipo principal de neutropenia hereditaria** se atribuye generalmente a Kostmann, quien en 1956 describió un síndrome ahora epónimo de "agranulocitosis infantil" no cíclica observada entre familias que residen en una zona remota del norte de Suecia (Kostmann 1956; G. Carlsson y Fasth 2001). Las personas con este trastorno demuestran una neutropenia grave no cíclica con un paro característico de la diferenciación granulocítica en el estadio de promielocito evidente en el examen de médula ósea (M. S. Horwitz et al. 2013). Si bien una parte sustancial del trastorno ahora más a menudo denominado NCG es el resultado de mutaciones alélicas, heterocigotas (y por lo tanto de acción dominante) en *ELANE* (que a veces se superponen con las mutaciones observadas en la neutropenia cíclica), ahora se sabe que NCG representa un grupo de trastornos genéticamente heterogéneos (Klein 2011).

Una **característica clínica importante** de la NCG (**Figura 2**) que la diferencia en gran medida de la neutropenia cíclica es el riesgo de progresión de la enfermedad a mielodisplasia (MDS) y / o leucemia mieloide aguda (LMA) (Göran Carlsson et al. 2012). En una serie, la incidencia acumulada de MDS / LMA fue del 31%, y aunque la leucemia se observa anecdóticamente con la neutropenia cíclica, su aparición es poco frecuente. La transformación leucémica que surge con los síndromes de insuficiencia de la médula ósea hereditaria está bien descrita y no es exclusiva de NCG; se encuentra con una frecuencia similar, por ejemplo, en el síndrome de Shwachman-Diamond (Donadieu et al. 2012).

Sin embargo, una característica única de la progresión leucémica en la NCG es la asociación fuerte (aunque no completamente invariable) con las mutaciones adquiridas del gen *CSF3R*, que codifica el Receptor G-CSF (**Figura 3**). Si bien este es el tema de otro capítulo en este tema, **existe la preocupación de que el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinantes (rhG-CSF) eleva el riesgo de transformación maligna en NCG** (Donadieu et al. 2012), particularmente en vista de la fuerte asociación con mutaciones somáticas del gen del Receptor de G-CSF y la demostración en ratones

de que las mutaciones de G-CSFR asociadas a NCG confieren dominancia clonal solo con la administración de exógeno G-CSF (Liu et al. 2008).

A Normal neutrophil development



B Abberant neutrophil development in CN

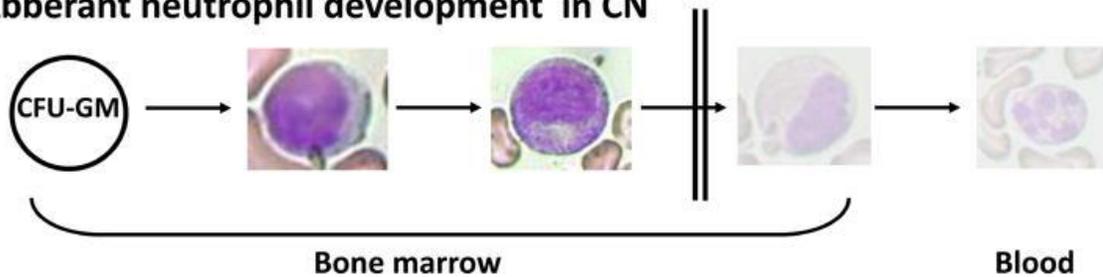


Figura 2. Detención de la maduración de la granulopoyesis en pacientes con neutropenia congénita grave- **A.** Diferenciación normal de las células progenitoras mieloides en neutrófilos en la médula ósea y la sangre periférica. **A la derecha:** en mayo se indican frotis de médula ósea teñidos con Giemsa de un promielocito individual sano (flecha negra) y granulocitos de neutrófilos (flecha blanca). **B.** En pacientes con neutropenia congénita grave, la maduración de las células precursoras granulocíticas se detiene en la etapa de promielocitos y mielocitos, que se acumulan en la médula ósea. **Derecha:** en un frotis de médula ósea teñido con hematoxilina-eosina de un paciente con neutropenia congénita grave no hay granulocitos maduros y un número elevado de promielocitos (flecha). La morfología de los promielocitos también es diferente: en los pacientes con neutropenia congénita grave, los promielocitos tienen múltiples vacuolas (flecha blanca), un núcleo abultado y son mucho más grandes que los promielocitos de individuos sanos.

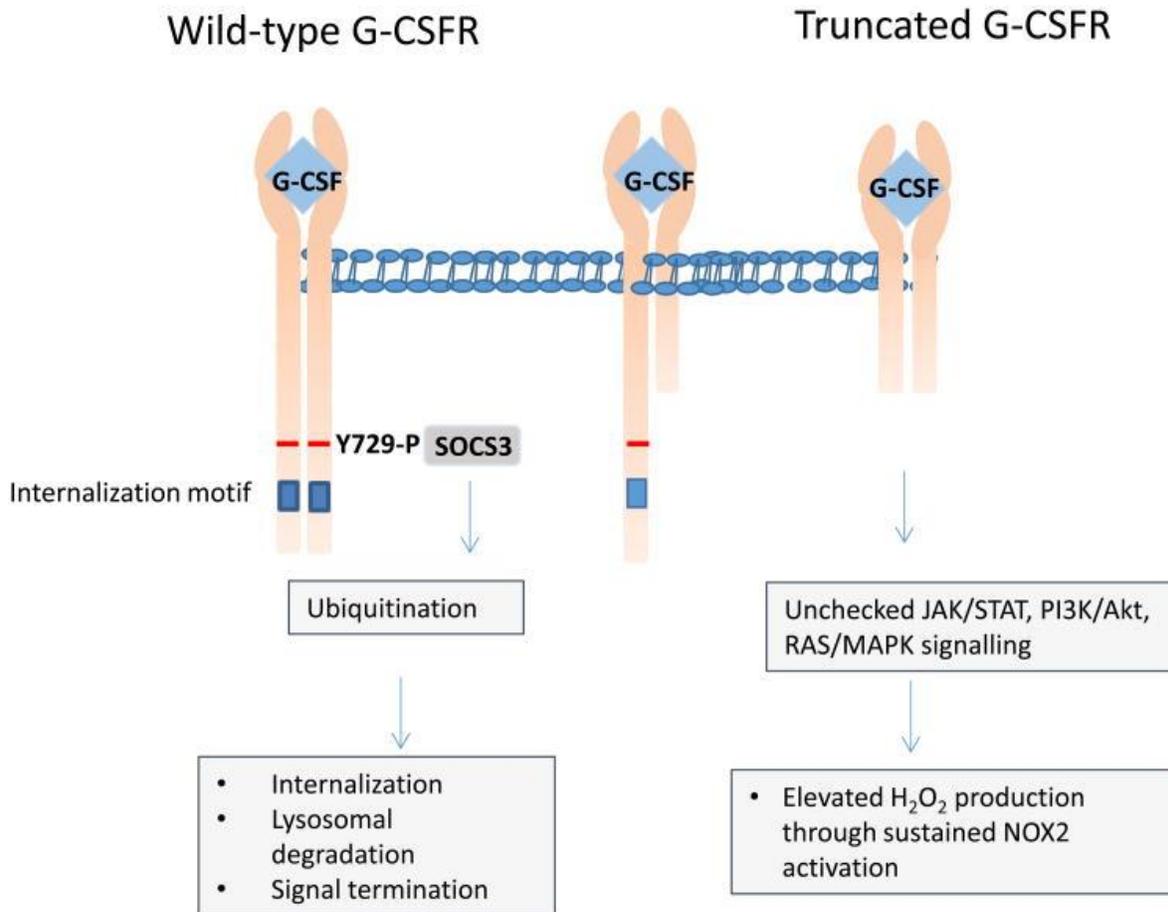


Figura 3. La acción dominante de los mutantes de truncamiento de G-CSFR conduce a la proliferación sostenida y la señalización de supervivencia. La proteína G-CSFR madura nativa consta de 836 aminoácidos, mientras que las formas truncadas de la proteína CSF3R por lo general varían entre 715 y 790 aminoácidos de longitud. Las G-CSFR truncadas carecen de la capacidad de someterse a una endocitosis, debido a la eliminación de un motivo de di-leucina esencial para la internalización. Además, se ven obstaculizados por el tráfico endosómico y la degradación lisosomal, debido a la pérdida de (fosfo-tirosina Y729, el sitio de unión del supresor de la señalización de citoquinas 3 (SOCS3), que media la ubiquitinación de un residuo de lisina de membrana proximal crítica. (Liu et al. 2008)

FISIOPATOLOGÍA: DEFICIENCIA FUNCIONAL DE NEUTRÓFILOS ADEMÁS DE NEUTROPENIA.

Una propiedad a menudo pasada por alto de la neutropenia cíclica y la NCG es que probablemente existen deficiencias funcionales de los neutrófilos que pueden contribuir al riesgo de infección incluso en adición a la neutropenia observada en tales individuos. La microscopía electrónica de células progenitoras mieloides de pacientes con NCG revela anomalías ultraestructurales en la formación de gránulos primarios de neutrófilos que contienen las enzimas hidrolíticas responsables de efectuar la defensa antimicrobiana (Lightsey et al. 1985). Los neutrófilos de los pacientes con NCG son deficientes en péptidos antimicrobianos, incluidas las defensas α (Pütsep et al. 2002). También se informa de la abundancia reducida de transcritos que codifican otros componentes de gránulos de neutrófilos (Kawaguchi et al. 2003; Sera et al. 2005).

Una forma de tratamiento en gran parte exitosa de neutropenia cíclica y NCG implica la administración de rh-GCSF, que aumenta el recuento de neutrófilos en la mayoría de los sujetos dentro del rango normal. Sin embargo, los neutrófilos recuperados de la sangre periférica de pacientes con NCG tratados muestran anomalías en la maduración de los gránulos, y los neutrófilos son funcionalmente deficientes en la actividad antimicrobiana contra patógenos fúngicos y bacterianos (Donini et al. 2007). Esto puede reflejarse en los tipos de organismos que se encuentran con individuos con neutropenia cíclica y NCG, que pueden mostrar vulnerabilidad a patógenos poco comunes (van Winkelhoff et al. 2000).

Por otro lado, el fenómeno no es necesariamente una característica única de NCG. Cuando los neutrófilos se recolectan de células CD34 + de sangre periférica de donantes sanos, se expanden *ex vivo* en presencia de un cóctel de citoquinas que incluye G-CSF, los neutrófilos resultantes exhiben de manera similar cantidades reducidas de componentes granulares, incluida la elastasa de neutrófilos, así como una actividad bactericida limitada (Dick, Prince, y Sabroe 2008).

La osteoporosis y otros defectos de mineralización ósea se observan en la NCG, aunque pueden ser un efecto secundario del tratamiento con rhG-CSF. La administración de G-CSF reduce la densidad mineral ósea activando los osteoclastos e inhibiendo los osteoblastos (Christopher y Link 2008). La remodelación ósea también podría ser secundaria a los efectos de la producción y / o activación de neutrófilos desregulados en el microentorno de la médula ósea.

PATOGENIA DE LA NEUTROPENIA CONGÉNITA GRÁVE Y CÍCLICA.

Las oscilaciones distintivas del recuento de neutrófilos en la neutropenia cíclica han atraído una atención considerable. Se han propuesto modelos teóricos de diferentes niveles de complejidad matemática (Pacheco et al. 2008). Un elemento común a algunos modelos implica la perturbación de un bucle de realimentación (Morley 1979). Las respuestas anormales al G-CSF o la pérdida celular acelerada a través de la apoptosis que afecta a la célula madre hematopoyética pueden ser un ejemplo de un bucle autorregulador (Haurie, Dale, y Mackey 1998).

Un modelo de feedback que se favorece, supone que los neutrófilos maduros elaboran un inhibidor de la mielopoyesis cuya concentración depende de la cantidad de neutrófilos presentes. En la operación normal, si la destrucción periférica de los neutrófilos en respuesta a una infección, inflamación u otro estrés lleva a su consumo, los niveles bajos del inhibidor permitirán que la mielopoyesis continúe (M. Horwitz et al. 2003).

Una vez que los niveles de neutrófilos hayan aumentado adecuadamente, el inhibidor presumiblemente amortiguaría la producción. Si hubiera una perturbación en este circuito de manera que el hipotético mediador (o las vías sobre las que actuó) tuviera su "ganancia" establecida en un nivel demasiado alto, entonces la producción de neutrófilos se inhibiría en exceso, pero solo por un tiempo debido a que el inhibidor La síntesis misma es dependiente de la producción de neutrófilos. Uno puede imaginar cómo esto llevaría a un patrón cíclico.

De hecho, existe apoyo para este modelo de "*chalone*", como se lo denominó (Rytömaa 1973), que precede al descubrimiento del papel de las mutaciones en la elastasa de neutrófilos en formas hereditarias de neutropenia. Una búsqueda de moléculas que poseen capacidad inhibitoria predicha conduce a la purificación de una fracción de membrana de neutrófilos (Leitch y Levy 1994).

El componente activo dentro de la fracción podría ser suprimida con inhibidores químicos de la elastasa de neutrófilos, dando la hipótesis de que la elastasa de neutrófilos era en sí misma la *chalone* responsable para gobernar niveles de estado estacionario de neutrófilos (El Ouriaghli et al. 2003). Si bien es atractivo suponer que un *chalone* defectuoso podría producir un circuito de retroalimentación demasiado sensible, un problema potencial radica en la observación de una ausencia de neutropenia entre individuos que son genéticamente mosaicos de mutaciones de la elastasa de neutrófilos (como se explicó anteriormente).

En esta circunstancia especial, la presencia de la mutación en algunos precursores mieloides es insuficiente para afectar la producción de neutrófilos a partir de células progenitoras que carecen de la mutación. Si bien la observación parece descartar la posibilidad de que la elastasa de neutrófilos esté actuando como un factor difusible, no excluye la posibilidad de que tenga un efecto más local, si no completamente celular, dentro del microambiente de la médula ósea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO:

La neutropenia congénita grave generalmente se diagnostica en la primera infancia. En los recién nacidos, una pista diagnóstica podría ser una infección umbilical aguda y grave, que puede ocurrir en los primeros días de vida. Durante las primeras semanas de vida, el niño puede comenzar a tener fiebres asociadas con síntomas respiratorios, que incluyen signos de neumonía. Unas pocas semanas o meses después pueden aparecer celulitis o abscesos de tejido profundo. La gingivitis severa y la periodontitis (**Figura 3**) pueden desarrollarse dentro de los primeros dos años (M. Horwitz et al. 2003).

A menudo hay retrasos prolongados entre los primeros síntomas y la confirmación del diagnóstico. Los niños que se presentan con fiebre y los síntomas de una infección respiratoria o de la piel no reciben de manera rutinaria un recuento de glóbulos blancos con un recuento diferencial para descubrir la neutropenia; en la mayoría de los casos, estos problemas comunes no son causados por una neutropenia congénita grave. Además, la neutropenia en la primera infancia es comúnmente un trastorno autoinmune (Sera et al. 2005), que generalmente remite espontáneamente durante los primeros 3 o 4 años de vida, por lo que los recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) bajos a menudo se descartan como indiferentes. El diagnóstico precoz de neutropenia congénita grave depende de que un clínico experto reconozca que las fiebres e infecciones recurrentes sugieren un problema hematológico o inmunológico subyacente. La pista más relevante a menudo es que el paciente está más gravemente enfermo de lo que se esperaría. Las úlceras bucales recurrentes y dolorosas, o los problemas en los dientes o las encías son otras pistas importantes para impulsar el recuento de células sanguíneas (**Figura 4**).



12 year old boy without G-CSF treatment



2 ½ year old girl, G-CSF non-responder

Figura 4. Gingivitis grave y periodontitis en pacientes con neutropenia congénita grave. Las fotografías de las cavidades bucales de dos pacientes con neutropenia congénita grave causada por mutaciones *ELANE* muestran una encía enrojecida y periodontitis hipertrófica inflamada. La periodontitis es común en pacientes con neutropenia congénita grave (Göran Carlsson et al. 2012)

Cuando neutropenia es una de las manifestaciones de un síndrome, las otras características, tales como fallos orgánicos, diarrea, mala absorción, falta de crecimiento, etc., a menudo se reconocen primero y el diagnóstico de la congénita grave sigue la neutropenia. No se puede sobreestimar que un examen físico cuidadoso sea el punto de partida crítico para el diagnóstico de neutropenia congénita grave. Además, la historia familiar es extremadamente importante para determinar si hay varias personas en la misma familia con los mismos problemas médicos o similares y si los padres del paciente son consanguíneos.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Desde fines del decenio de 1980, se han logrado avances sustanciales en el diagnóstico, la comprensión de la heterogeneidad molecular y genética, la fisiopatología y el tratamiento de estas enfermedades.

La **detección temprana** de neutropenia congénita grave ya en los primeros meses de vida, la terapia con G-CSF y el TCMH han contribuido a tasas de supervivencia de > 80%. Sin embargo, se necesita un examen genético regular para detectar y monitorear los eventos moleculares asociados con la **leucemogénesis**.

Para reducir el riesgo de leucemogénesis, se deben investigar las estrategias de tratamiento con dosis bajas o sin G-CSF. En las células madre pluripotentes inducibles (iPSC) obtenidas de pacientes que albergan mutaciones *ELANE*, el inhibidor de la elastasa de los neutrófilos **sivelestat** promueve la diferenciación de los promielocitos en los neutrófilos maduros (aunque el mecanismo aún no está claro). Por lo tanto, *sivelestat* podría ser un tratamiento alternativo o adyuvante. Además, el uso de **nicotinamida (vitamina B3)** además del tratamiento con G-CSF para estimular la granulopoyesis de emergencia y, por lo tanto, reducir el riesgo de adquisición de mutaciones de CSF3R y leucemogénesis.

El descubrimiento de más de 20 genes causantes de neutropenia mutada responsables de la neutropenia congénita grave en los últimos 20 años solo fue posible debido a la mejora de las **tecnologías de secuenciación** de próxima generación. Sin embargo, en un número sustancial de pacientes con neutropenia congénita grave no se pudieron detectar mutaciones hasta el momento.

Las **cuidadosas consultas anamnésicas**, el asesoramiento genético y la secuenciación de próxima generación y el análisis bioinformático pueden ayudar a detectar mutaciones en estos pacientes, especialmente en aquellos que adquirieron la mutación *CSF3R*, ya que este evento es exclusivo de neutropenia congénita grave y, por lo tanto, una confirmación adicional del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Borne, S. 1949. «Cyclic Neutropenia in an Infant». *Pediatrics* 4 (1): 70-78.
- Carlsson, G., y A. Fasth. 2001. «Infantile Genetic Agranulocytosis, Morbus Kostmann: Presentation of Six Cases from the Original "Kostmann Family" and a Review». *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 90 (7): 757-64.
- Carlsson, Göran, Anders Fasth, Elisabet Berglöf, Kristina Lagerstedt-Robinson, Magnus Nordenskjöld, Jan Palmblad, Jan-Inge Henter, y Bengt Fadeel. 2012. «Incidence of Severe Congenital Neutropenia in Sweden and Risk of Evolution to Myelodysplastic Syndrome/Leukaemia». *British Journal of Haematology* 158 (3): 363-69. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09171.x>.
- Christopher, Matthew J., y Daniel C. Link. 2008. «Granulocyte Colony-Stimulating Factor Induces Osteoblast Apoptosis and Inhibits Osteoblast Differentiation». *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 23 (11): 1765-74. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080612>.
- Dick, Emily Patricia, Lynne Rebecca Prince, y Ian Sabroe. 2008. «Ex Vivo-Expanded Bone Marrow CD34+ Derived Neutrophils Have Limited Bactericidal Ability». *Stem Cells (Dayton, Ohio)* 26 (10): 2552-63. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2008-0328>.
- Donadieu, Jean, Odile Fenneteau, Blandine Beaupain, Sandrine Beaufils, Florence Bellanger, Nizar Mahlaoui, Anne Lambilliotte, et al. 2012. «Classification of and Risk Factors for Hematologic Complications in a French National Cohort of 102 Patients with Shwachman-Diamond Syndrome». *Haematologica* 97 (9): 1312-19. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.057489>.
- Donini, Marta, Stefania Fontana, Gianfranco Savoldi, William Vermi, Laura Tassone, Francesca Gentili, Elena Zenaro, et al. 2007. «G-CSF Treatment of Severe Congenital Neutropenia Reverses Neutropenia but Does Not Correct the Underlying Functional Deficiency of the Neutrophil in Defending against Microorganisms». *Blood* 109 (11): 4716-23. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-045427>.
- El Ouriaghli, Frank, Hiroshi Fujiwara, J. Joseph Melenhorst, Giuseppe Sconocchia, Nancy Hensel, y A. John Barrett. 2003. «Neutrophil Elastase Enzymatically Antagonizes the in Vitro Action of G-CSF: Implications for the Regulation of Granulopoiesis». *Blood* 101 (5): 1752-58. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-06-1734>.
- Haddy, T. B., S. R. Rana, y O. Castro. 1999. «Benign Ethnic Neutropenia: What Is a Normal Absolute Neutrophil Count?» *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 133 (1): 15-22. <https://doi.org/10.1053/lc.1999.v133.a94931>.
- Haurie, C., D. C. Dale, y M. C. Mackey. 1998. «Cyclical Neutropenia and Other Periodic Hematological Disorders: A Review of Mechanisms and Mathematical Models». *Blood* 92 (8): 2629-40.
- Horwitz, Marshall, Feng-Qian Li, Dalila Albani, Zhijun Duan, Richard E. Person, Kimberly Meade-White, y Kathleen F. Benson. 2003. «Leukemia in Severe Congenital Neutropenia: Defective Proteolysis Suggests New Pathways to

- Malignancy and Opportunities for Therapy». *Cancer Investigation* 21 (4): 579-87.
- Horwitz, Marshall S., Seth J. Corey, H. Leighton Grimes, y Timothy Tidwell. 2013. «ELANE Mutations in Cyclic and Severe Congenital Neutropenia—Genetics and Pathophysiology». *Hematology/oncology clinics of North America* 27 (1): 19-41. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2012.10.004>.
- Horwitz, Marshall S., Zhijun Duan, Brice Korkmaz, Hu-Hui Lee, Matthew E. Mealiffe, y Stephen J. Salipante. 2007. «Neutrophil Elastase in Cyclic and Severe Congenital Neutropenia». *Blood* 109 (5): 1817-24. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-019166>.
- Kawaguchi, Hiroshi, Masao Kobayashi, Kazuhiro Nakamura, Nakao Konishi, Shin-ichiro Miyagawa, Takashi Sato, Hidemi Toyoda, et al. 2003. «Dysregulation of Transcriptions in Primary Granule Constituents during Myeloid Proliferation and Differentiation in Patients with Severe Congenital Neutropenia». *Journal of Leukocyte Biology* 73 (2): 225-34.
- Klein, Christoph. 2011. «Genetic Defects in Severe Congenital Neutropenia: Emerging Insights into Life and Death of Human Neutrophil Granulocytes». *Annual Review of Immunology* 29: 399-413. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101259>.
- Kostmann, R. 1956. «Infantile Genetic Agranulocytosis; Agranulocytosis Infantilis Hereditaria». *Acta Paediatrica. Supplementum* 45 (Suppl 105): 1-78.
- Krance, R. A., W. E. Spruce, S. J. Forman, R. B. Rosen, T. Hecht, W. P. Hammond, y K. G. Blume. 1982. «Human Cyclic Neutropenia Transferred by Allogeneic Bone Marrow Grafting». *Blood* 60 (6): 1263-66.
- Lange, R. D. 1983. «Cyclic Hematopoiesis: Human Cyclic Neutropenia». *Experimental Hematology* 11 (6): 435-51.
- Leitch, H. A., y J. G. Levy. 1994. «Reversal of CAMAL-Mediated Alterations of Normal and Leukemic in Vitro Myelopoiesis Using Inhibitors of Proteolytic Activity». *Leukemia* 8 (4): 605-11.
- Lightsey, A. L., R. T. Parmley, W. L. Marsh, A. K. Garg, W. J. Thomas, B. Wolach, y L. A. Boxer. 1985. «Severe Congenital Neutropenia with Unique Features of Dysgranulopoiesis». *American Journal of Hematology* 18 (1): 59-71.
- Liu, Fulu, Ghada Kunter, Maxwell M. Krem, William C. Eades, Jennifer A. Cain, Michael H. Tomasson, Lothar Hennighausen, y Daniel C. Link. 2008. «Csf3r Mutations in Mice Confer a Strong Clonal HSC Advantage via Activation of Stat5». *The Journal of Clinical Investigation* 118 (3): 946-55. <https://doi.org/10.1172/JCI32704>.
- Manroe, B. L., A. G. Weinberg, C. R. Rosenfeld, y R. Browne. 1979. «The Neonatal Blood Count in Health and Disease. I. Reference Values for Neutrophilic Cells». *The Journal of Pediatrics* 95 (1): 89-98.
- Morley, A. 1979. «Cyclic Hemopoiesis and Feedback Control». *Blood Cells* 5 (2): 283-96.
- Pacheco, Jorge M., Arne Traulsen, Tibor Antal, y David Dingli. 2008. «Cyclic Neutropenia in Mammals». *American Journal of Hematology* 83 (12): 920-21. <https://doi.org/10.1002/ajh.21295>.
- Pütsep, Katrin, Göran Carlsson, Hans G. Boman, y Mats Andersson. 2002. «Deficiency of Antibacterial Peptides in Patients with Morbus Kostmann: An

- Observation Study». *Lancet (London, England)* 360 (9340): 1144-49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11201-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11201-3).
- Reimann, H. A. 1948. «Periodic Disease; a Probable Syndrome Including Periodic Fever, Benign Paroxysmal Peritonitis, Cyclic Neutropenia and Intermittent Arthralgia». *Journal of the American Medical Association* 136 (4): 239-44.
- Rytömaa, T. 1973. «Role of Chalone in Granulopoiesis». *British Journal of Haematology* 24 (2): 141-46.
- Sennels, Henriette P., Henrik L. Jørgensen, Anne-Louise S. Hansen, Jens P. Goetze, y Jan Fahrenkrug. 2011. «Diurnal Variation of Hematology Parameters in Healthy Young Males: The Bispebjerg Study of Diurnal Variations». *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 71 (7): 532-41. <https://doi.org/10.3109/00365513.2011.602422>.
- Sera, Yasuhiko, Hiroshi Kawaguchi, Kazuhiro Nakamura, Takashi Sato, Masakazu Habara, Satoshi Okada, Nobutsune Ishikawa, Seiji Kojima, Osamu Katoh, y Masao Kobayashi. 2005. «A Comparison of the Defective Granulopoiesis in Childhood Cyclic Neutropenia and in Severe Congenital Neutropenia». *Haematologica* 90 (8): 1032-41.
- Winkelhoff, A. J. van, A. Y. Schouten-van Meeteren, J. A. Baart, y C. M. Vandenbroucke-Grauls. 2000. «Microbiology of Destructive Periodontal Disease in Adolescent Patients with Congenital Neutropenia. A Report of 3 Cases». *Journal of Clinical Periodontology* 27 (11): 793-98.

Todas las bibliografías fueron obtenidas de la plataforma de National Center for Biotechnology Information (NCBI), y administradas en Zotero®. Para obtener el repertorio completo en formato RDF y artículos de acceso libre dar click en el siguiente enlace:

https://drive.google.com/file/d/1yKnwms2Us6tqhF_aPy7nyGpHgEqcv54D/view?usp=sharing