



# Neutropenia congênita

## *Congenital neutropenia*

Paolo Ruggero Errante, VMD, PhD<sup>1</sup>, Josias Brito Frazão, BSc, MSc<sup>1</sup>, Antônio Condino Neto, MD, PhD<sup>1</sup>

### RESUMO

Buscamos aqui revisar os mecanismos imunopatológicos relacionados à neutropenia congênita. O termo neutropenia congênita é utilizado para designar uma série de distúrbios neutropênicos, de caráter permanente, intermitente, grave (< 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue), ou moderado (entre 500-1.500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue), que podem acometer pele e mucosa do trato respiratório e gastrointestinal. Quando a neutropenia é diagnosticada, ela deve ser distinguida das formas adquiridas, incluindo a neutropenia pós-viral e a autoimune, da forma congênita, que pode ser uma enfermidade isolada ou fazer parte de uma doença genética. Cinquenta por cento das formas congênicas de neutropenia apresentam manifestação extra-hematopoiética com resposta imune adaptativa normal e infecções recorrentes no início da vida. O tratamento destes pacientes tem por objetivo o controle e a prevenção de infecções através do uso profilático de antibióticos, e outra forma de tratamento consiste na utilização de fator estimulador de colônia de granulócitos recombinante humano (rHUG-CSF), que aumenta o número de granulócitos, diminui o número de infecções e melhora de forma significativa a sobrevida e qualidade de vida. A revisão foi realizada por levantamento bibliográfico de banco de dados obtidos através de pesquisa direta, LILACS, MEDLINE e capítulos de livros. A revisão literária demonstra a importância dos neutrófilos pela defesa do hospedeiro contra micro-organismos, e defeitos genéticos que envolvem estas células acarretam maior susceptibilidade a infecções microbianas em locais como pele e mucosa do trato respiratório e gastrointestinal. Estes defeitos genéticos dos neutrófilos envolvem o seu número, função, ou ambos. Como estes defeitos envolvendo fagócitos são de caráter congênito e hereditário, as crianças são os pacientes predominantes. Os neutrófilos apresentam um papel importante na imunidade inata, prevenindo o surgimento de infecções de repetição. O tratamento com rHUG-CSF aumenta o número de granulócitos, diminui o número de novas infecções e melhora de forma significativa a sobrevida e qualidade de vida. O transplante de células-tronco hematopoiéticas é indicado em casos refratários ao tratamento com rHUG-CSF que apresentam infecções recorrentes graves e resistência ao tratamento sem detecção de mielodisplasia/leucemia.

**Descritores:** Neutropenia, neutropenia congênita, ELANE, G6PC3, síndrome de Shwachman-Diamond.

### ABSTRACT

Here we aim to review pathogenic mechanisms related to congenital neutropenia. The term congenital neutropenia has been used to designate a series of neutropenic disorders that can be permanent, intermittent, severe (< 500 neutrophils/mm<sup>3</sup>) or moderate (500-1500 neutrophils/mm<sup>3</sup>), which could affect the skin and mucosa of the respiratory and gastrointestinal tracts. When neutropenia is diagnosed, it is necessary to distinguish between the acquired form, including post-viral and autoimmune neutropenia, and the congenital form, a disease that can occur either alone or as part of a genetic disease. Fifty percent of the congenital forms of neutropenia have extra-hematopoietic manifestations, with normal adaptive immune response and recurrent

<sup>1</sup> Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), SP.

**Correspondência para:**  
Antônio Condino Neto  
E-mail: condino@icb.usp.br

Agências financiadoras:  
CAPES/CNPq, FAPESP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 30.07.2012,  
aceito em 23.03.2013.

infections in early life. Treatment of these patients focuses primarily on controlling and preventing infections through the use of prophylactic antibiotics; another treatment approach is the use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rHUG-CSF), which increases the number of granulocytes, reduces the number of infections, and significantly improves survival rates and quality of life in these patients. Papers were directly searched on the LILACS and MEDLINE database. Book chapters were also reviewed. The literature reviewed underscores the importance of neutrophils for host defense against microorganisms and the association between genetic defects involving these cells and an increased susceptibility to microbial infections in the skin and mucosa of the respiratory and gastrointestinal tracts. Genetic defects may affect neutrophil number, function, or both. Because defects involving phagocytes have a congenital and hereditary origin, children are the most common patients. Neutrophils have an important role in innate immunity, preventing the emergence of recurrent infections. Treatment with rHUG-CSF increases the number of granulocytes, decreases the number of new infections, and significantly improves survival rates and quality of life. Hematopoietic stem cell transplantation is indicated in patients refractory to rHUG-CSF treatment with severe and recurrent infections and resistance to treatment with no detection of myelodysplasia/leukemia.

**Keywords:** Neutropenia, congenital neutropenia, ELANE, G6PD3, Shwachman Diamond syndrome.

## INTRODUÇÃO

Os neutrófilos, ou leucócitos polimorfonucleares neutrofilicos são a população mais abundante de leucócitos no sangue que medeiam as fases iniciais da resposta inflamatória. Durante o desenvolvimento fetal, os leucócitos são produzidos primariamente no fígado fetal nos dois primeiros meses de vida, e após o quinto mês de gestação, esta função passa a ser realizada na medula óssea. Os neutrófilos são produzidos a partir de células precursoras da medula óssea, comprometidas para a linhagem mielóide<sup>1</sup>. A mielopoiese é um processo que ocorre no microambiente estromal da medula óssea, auxiliado por citocinas como o fator de crescimento de granulócitos (G-CSF), fator de crescimento de monócitos-granulócitos (GM-CSF), fator de células precursoras (SCF), interleucina-3 (IL-3) e interleucina-6 (IL-6). São produzidos por linfócitos T, monócitos, fibroblastos, células endoteliais e reticuloendoteliais. Os estágios de maturação dos neutrófilos são mieloblasto, promielócito, neutrófilo mielócito, neutrófilo metamielócito, neutrófilo bastonete e finalmente neutrófilo segmentado<sup>2</sup>. Durante os estágios de diferenciação mielóide dos neutrófilos, ocorre perda do receptor CD34 (marcador de células-tronco), com transitória expressão de HLA-DR, surgimento de CD13 e CD38 nos mieloblastos. No estágio de mieloblasto e promielócito não ocorre expressão de CR3 e FcγRIII, que estão presentes nos estágios subsequentes da mielopoiese (Tabela 1). Sob condições fisiológicas, os neutrófilos necessitam de 9 a 11 dias para sofrerem maturação e atingirem a circulação sanguínea. Os estágios de mieloblastos e promieloblastos levam

18 a 24 horas para se desenvolverem, o mielócito 52 horas; e para alcançarem a circulação sanguínea, 96 a 144 horas. Em condições basais,  $6,0 \times 10^7$  neutrófilos/kilograma de peso vivo são repostos a cada hora. Em situações de *stress* e infecção o *turnover* é acelerado<sup>1,2</sup>. A maturação dos neutrófilos na medula óssea ocorre em duas situações distintas; ontogenia fisiológica e resposta a infecções. Morfologicamente, os neutrófilos apresentam aparência esférica com 12 a 15  $\mu\text{m}$  de diâmetro, núcleo segmentado com três a cinco lóbulos

**Tabela 1** - Proteínas de superfície dos neutrófilos

Função	Nome
Moléculas de adesão	CD11a/CD18 ou LFA-1 CD11b/CD18 ou CR3 CD11c/CD18 ou gp150/95 CD62L ou L-selectina sLewx ou CD15s ou LECAM-1, LAM-1 VLA-6 LRI ou proteína ligadora de ECM
Receptores de anticorpos	FcγRII ou CD32 FcγRIII ou CD16
Receptores de complemento	CR1 ou CD35 CR2 ou CD21 CR3 ou CD11b/CD18 CR4 ou CD11c/CD18

conectados e citoplasma rico em três tipos de grânulos, específicos, azurófilos e terciários. Os grânulos primários ou azurófilos são expressos a partir do estágio promielócito, sendo ricos em hidrolases, proteases e mieloperoxidase. Os grânulos secundários ou específicos são expressos no estágio metamielócito, e contém lisozima, colagenase e elastase. Os grânulos terciários contêm gelatinases, catepsinas e glicoproteínas, sendo considerados por alguns autores variação morfológica dos grânulos primários ou secundários, ou artefatos por contaminação de células polimorfonucleares neutrofílicas por monócitos<sup>1</sup> (Tabela 2). Depois de maduros, os neutrófilos circulam em média 6 a 10 horas no sangue e sobrevivem por até 48 horas nos tecidos inflamados. Neutrófilos circulantes correspondem a apenas 3 a 5% de todos os neutrófilos no corpo humano, cujo número total pode chegar a  $3,5 \times 10^8$  células/kilograma de peso vivo. Se não forem recrutados para um local inflamado dentro desse período, eles sofrem apoptose e fagocitose por macrófagos residente do fígado ou baço. Durante a resposta inflamatória, os neutrófilos se acumulam ao longo da superfície endotelial, migram entre as junções intercelulares da região pós-capilar e atingem o tecido inflamado, onde causam a morte e destruição dos patógenos<sup>3</sup>.

## NEUTROPENIA

O número de neutrófilos circulantes no recém-nascido é elevado nas primeiras 72 horas de vida e perdura durante os dois primeiros meses, com gradual decréscimo a partir dessa idade. A contagem de neu-

trófilos em neonatos é extremamente variável (12.000 a 15.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue)<sup>4</sup>. Partos com mais de 12 horas de duração estão associados a alto número de neutrófilos no sangue, ao passo que partos prematuros, com menos de 32 semanas de gestação, estão associados com baixo número de neutrófilos no sangue. O número de neutrófilos pode variar em situações de stress, sazonalidade ou patologias<sup>2</sup>. Neutropenia é definida como redução do número absoluto de neutrófilos na circulação sanguínea (abaixo de 2.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue em crianças entre 2 a 12 meses de idade e abaixo de 1.500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue em crianças com mais de um ano de idade),<sup>1,4</sup> sendo considerada grave quando a contagem for inferior a 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue, e crônica quando permanece baixa durante os últimos 3 meses.

A neutropenia pode ser classificada como de grau leve (1.000-1.500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue), moderado (500-1.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue) ou grave (< 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue)<sup>1</sup>. A neutropenia é confirmada através da realização de leucogramas repetidos, sendo necessários três por semana, durante seis semanas para a neutropenia cíclica. A neutropenia é considerada permanente se observada em todas as amostras, ou intermitente se são observados períodos de normalização espontânea; e cíclica se ocorre a intervalos periódicos de 21 dias (podendo variar de 14-36 dias)<sup>5</sup>. A neutropenia é considerada central quando existe depleção celular da medula óssea, com deficiência dos estágios iniciais de maturação, ou periférica se a maturação dos neutrófilos na medula óssea é normal<sup>6</sup>.

**Tabela 2 -** Conteúdo dos grânulos dos neutrófilos

Grânulos primários (azurófilos)	Grânulos secundários (específicos)	Grânulos terciários
Mieloperoxidase	Lactoferrina	Gelatinase
Fosfatase ácida	Aminopectidase	Catepsina
Elastase	Lisozima	Glicoproteínas
Catepsina G	Proteína ligadora de B12	Citocromo b
Esterase	Fosfolipase A2	Ubiquinona
β-Glicuronidase	Colagenase	CD11b, CD11c, CD18
β-Galactosidase	Ativador do plasminogênio	
Azul sulfatase	Citocromo b	
5´-Nucleotidase	Sialidase	
Lisozima		
Hidrolases ácidas		
Proteases neutras		
Proteínas catiônicas		
Sialidase		
Defensinas		
Catelicinas		
Mucosubstância sulfatada		

Monocitose, eosinofilia e hipergamaglobulinemia podem estar associadas com a neutropenia, de maneira inversa com a gravidade da doença. A monocitose compensatória está associada com boa tolerância clínica a infecções em inúmeras formas de neutropenia<sup>5</sup>. A frequência e a gravidade das infecções dependem não só da contagem e velocidade de queda do número de neutrófilos, mas também de anormalidades da função fagocitária, déficits da função imune adaptativa, condições do hospedeiro e germe específico. Pacientes com neutropenia crônica grave apresentam alto risco de infecção, da mesma maneira que pacientes com neutropenia por depleção celular da medula óssea. Na neutropenia central, o risco de infecção é baixo em contagens acima de 1.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue, moderado entre 1.000 a 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue e alto em contagens abaixo de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue<sup>4</sup>. Os locais mais afetados são pele e mucosas e do trato digestório, respiratório e genitourinário. Distúrbios orais são frequentes em pacientes com neutropenia central e crônica grave, na forma de estomatite erosiva e hemorrágica, gengivite e úlceras na língua. Lesões gastrintestinais são comuns, causando dor abdominal e diarreia, mimetizando Doença de Crohn, e estando associadas à infecção e ulceração perianal. Os principais agentes são o *Staphylococcus aureus*, *S. epidermitis*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia asteroides*, *Pneumococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, bacilos gram-negativos, *Candida albicans* e *Aspergillus spp.*<sup>1</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO DAS NEUTROPENIAS CONGÊNITAS

Não existe um consenso absoluto para a classificação das neutropenias congênitas, sendo a genotipagem a informação mais importante para distinguir a neutropenia congênita de outras formas de neutropenia. O termo neutropenia congênita não é utilizado de forma homogênea<sup>6</sup>, não sendo utilizado quando acompanhado de alterações da imunidade adaptativa ou extra-hematopoiéticas. Na Tabela 3 estão descritas neutropenias congênitas segundo a presença ou ausência de manifestações extra-hematopoiéticas e defeitos associados.

### Neutropenia congênita grave

A neutropenia congênita grave corresponde a um grupo genético heterogêneo<sup>1,4,6</sup> que afeta a diferenciação mieloide de neutrófilos, acometendo 3-4/1x10<sup>6</sup> indivíduos. A forma autossômica dominante pode ser causada por mutação do gene *ELANE*, localizado no cromossomo 19q13.3, ou por mutação do gene *CSF3R* localizado no cromossomo 1p35p34, ambas consideradas neutropenia congênita sem manifestação extra-hematopoiética. Outras formas de neutropenia congênita grave incluem

a mutação do gene *GFI1* localizado no cromossomo 1p22, na forma de herança autossômica dominante; e mutação do gene *HAX1* localizado no cromossomo 1q21.3 na forma autossômica recessiva. Outra forma de herança autossômica recessiva é causada por mutação do gene *G6PC3* localizado no cromossomo 17q21; e a mutação do gene *WAS* localizado no cromossomo Xp11<sup>6</sup> é ligada ao cromossomo X. A neutropenia congênita grave por mutação de *GFI1* e *WAS* é acompanhada de defeito da imunidade inata ou adaptativa sem alterações extra-hematopoiéticas, ao passo que a mutação *G6PC3* causa neutropenia congênita com manifestação extra-hematopoiética. Pacientes com neutropenia congênita grave apresentam contagem abaixo de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue, febre, infecções recorrentes do trato respiratório, digestório e pele no primeiro ano de vida<sup>7</sup>. Vinte por cento dos pacientes desenvolvem leucemia ou síndrome mielodisplásica durante a adolescência<sup>8</sup>.

### Neutropenia congênita grave com mutação de *ELANE*

Esta enfermidade é causada por mutações do gene *ELANE*<sup>9</sup> localizado no cromossomo 19p13.31<sup>10</sup>. O gene *ELANE* codifica a proteína elastase 2 de neutrófilos, uma serino protease que hidrolisa a elastase e a enzima  $\alpha$ 1-antitripsina, possuindo homologia com outras duas proteases produzidas por células polimorfonucleares: proteinase 3 e azurocidina. Estas três proteínas, elastase 2, proteinase 3 e azurocidina são codificadas por genes localizados no cromossomo 19p13.3 e são reguladas conjuntamente, o que explica seu envolvimento na neutropenia congênita grave e neutropenia cíclica. A elastase 2 está presente no interior dos grânulos específicos ou azurófilos, e degrada a proteína da membrana externa A (OmpA) da *Escherichia coli* e fatores de virulência das bactérias *Shigella*, *Salmonella* e *Yersinia*. Mutações em *ELANE* causam apoptose prematura de mielócitos, interrompendo o ciclo normal de maturação<sup>11</sup>. A mutação *ELANE* é observada em 50% dos pacientes com neutropenia congênita grave, e em pacientes com neutropenia cíclica. Na neutropenia congênita grave são observadas infecções bacterianas e fúngicas recorrentes, estomatite, neutropenia com menos de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue, monocitose, eosinofilia, hipergamaglobulinemia e distúrbios na maturação dos neutrófilos na medula óssea<sup>12</sup>. O tratamento destes pacientes consiste na utilização do fator estimulador de colônia de granulócitos recombinante (rHUG-CSF), que aumenta o número de granulócitos circulantes no sangue, diminui o número de infecções e melhora de forma significativa a sobrevida e qualidade de vida<sup>6</sup>. A literatura descreve o surgimento de mielodisplasia<sup>13</sup> ou leucemia mieloide aguda<sup>14</sup> em uma frequência muito baixa após tratamento prolongado com rHUG-CSF em pacientes com mutação em *ELANE*. Embora esta associação não se encontre bem estabelecida, pacientes

**Tabela 3 -** Defeitos congênitos dos neutrófilos envolvendo o número e/ou função

Nome	OMIM	Alterações	Defeitos associados	Herança	Localização do gene	Gene	Referências
<b>Neutropenia congênita sem manifestação extra-hematopoiética</b>							
Neutropenia congênita grave	202700	Diferenciação mielocítica		AD	19q13.3	<i>ELANE</i>	1, 4, 6, 7, 8
Neutropenia congênita grave com mutação somática de CSF3R	202700	Diferenciação mielocítica, sem resposta a G-CSF			1p35p34	<i>CSFR3</i>	15, 16
<b>Neutropenia congênita sem manifestação extra-hematopoiética, com defeito da imunidade inata/adaptativa</b>							
Neutropenia congênita grave	202700	Diferenciação mielocítica	Linfopenia	AD	1p22	<i>GFI1</i>	7
Neutropenia/Mielodisplasia associada ao X	301000	Diferenciação mielocítica	Monocitopenia	X	Xp11.4-p11.21	<i>WAS</i>	21, 22, 23
Síndrome WHIM	193670	Diferenciação mielocítica	Linfopenia, trombocitopenia	AD	2q21	<i>CXCR4</i>	23,25,26
<b>Neutropenia congênita com manifestação extra-hematopoiética</b>							
Síndrome de Kostmann	202700	Diferenciação mielocítica	Defeitos cognitivos e neurológicos, retardo mental	AR	1q21.3	<i>HAX1</i>	17, 18
Neutropenia cíclica	162800	Diferenciação mielocítica	Trombocitopenia e monocitopenia que ocorre durante os períodos de neutrofilia	AD	19p13.3	<i>ELANE</i>	27, 28, 29
Síndrome de Shwachman-Diamond	260400	Quimiotaxia	Pancitopenia, condrodysplasia, insuficiência pancreática exócrina, cardiomiopatia, retardo mental	AR	7q11.22	<i>SDBS</i>	33, 34, 35, 36
Neutropenia com malformação cardíaca e urogenital	202700	Diferenciação mielocítica	Defeitos estruturais cardíacos, urogenitais, teleangiectasia venosa do tronco e membros	AR	17q21	<i>G6PC3</i>	19, 20
Síndrome de Barth	302060	Diferenciação mielocítica	Cardiomiopatia hipertrófica	X	Xq28	<i>TAZ (G4.5)</i>	7, 38, 39, 40
Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2	608233	Diferenciação mielocítica	Albinismo	AR	5q14.1	<i>AP3B1</i>	43, 44, 45, 46
Neutropenia com mutação de AP14	610789	Diferenciação mielocítica	Albinismo	AR	1q21	<i>AP14</i>	52
Poikiloderma tipo clericuzio	604173	Diferenciação mielocítica	Poikiloderma, alterações cutâneas	AR	16q13	<i>16ORF57</i>	53, 54, 55, 56
Doença do acúmulo de glicogênio tipo 1b	232220	Quimiotaxia, Produção O <sub>2</sub> <sup>-</sup> , Microbicida	Hipoglicemia, acidose, hiperlipidemia, neutropenia, hepatomegalia	AR	11q23.3	<i>G6PT1</i>	58, 59, 60, 61

OMIM = *Online Mendelian Inheritance in Man*, AD = autossômica dominante, AR = autossômica recessiva, X = ligada ao X, N = nenhuma.

**Tabela 3 -** Defeitos congênitos dos neutrófilos envolvendo o número e/ou função (*continuação*)

Nome	OMIM	Alterações	Defeitos associados	Herança	Localização do gene	Gene	Referências
<b>Neutropenia congênita com manifestação extra-hematopoiética</b>							
Síndrome de Cohen	216550	Diferenciação mielocítica	Retardo psicomotor, microencefalia, distrofia retinocoroidal progressiva, miopatia, articulações hiperflexíveis	AR	8q22-q23	VPS138	66, 67, 68, 69
<b>Enfermidades não associadas à neutropenia congênita, mas que apresentam neutropenia crônica</b>							
Deficiência de IRAK4	606883	Diferenciação mielocítica	Defeito na sinalização mediada por Toll like receptors	AR	12q12	IRAK4	72, 73, 74, 75
Síndrome de Charot Marie Tooth	602378	Diferenciação mielocítica	Neuropatia axonal, catarata congênita	AD	19q13.2-p12	DNM2	77, 78, 79
Hipoplasia cabelo-cartilagem	250250	Diferenciação mielocítica	Nanismo, displasia metafisária linfopenia, trombocitopenia	AR	9q21-p12	RMRP	80, 81, 82, 83

OMIM = *Online Mendelian Inheritance in Man*, AD = autossômica dominante, AR = autossômica recessiva, X = ligada ao X, N = nenhuma.

com mutação em *ELANE* sob tratamento prolongado com rHUG-CSF devem ser monitorados para o desenvolvimento de leucemia mieloide aguda<sup>14</sup>.

#### *Neutropenia congênita grave com mutação somática de CSF3R*

Esta é uma neutropenia congênita cujo fenótipo clínico é semelhante à neutropenia congênita grave por mutação em *ELANE*. Pacientes com mutação em *CSFR3* apresentam alto risco de evolução para síndrome mielodisplásica e/ou leucemia mieloide aguda<sup>15</sup> e são incapazes de responder à terapia com rHUG-CSF em doses superiores a 100 µg/kg/dia. Camundongos *knock-in* para *CSF3R*<sup>16</sup> reproduzem a mutação observada em seres humanos, e o tratamento com rHUG-CSF aumenta o número de neutrófilos circulantes sem risco de desenvolvimento de leucemia mieloide aguda ou mielodisplasia nestes animais<sup>13</sup>.

#### *Neutropenia congênita grave com mutação de GF11*

Esta é uma neutropenia congênita grave com herança autossômica dominante por mutação do gene *GF11*, localizado no cromossomo 1q22, que codifica um fator de transcrição repressor da enzima elastase, que

afeta a diferenciação mieloide. Além de agranulocitose, é observado neste grupo de pacientes interrupção da maturação na fase promielocítica, linfopenia de células T e B, hipogamaglobulinemia, anemia e trombocitopenia. Pacientes com mutação em *GF11* apresentam infecções bacterianas recorrentes a partir dos 3 meses de idade, principalmente na boca e região perineal<sup>7</sup>.

#### *Síndrome de Kostmann*

A síndrome de Kostmann, neutropenia congênita grave autossômica recessiva tipo 3 ou agranulocitose genética infantil, é uma herança autossômica recessiva com mutação no gene *HAX1*<sup>17</sup>, localizado no cromossomo 1q21.3. Este gene desempenha um papel significativo na apoptose de neutrófilos, impedindo a diferenciação dos neutrófilos nos estágios promielócito e mielócito. A enfermidade é caracterizada por início precoce de neutropenia extremamente grave (< 200 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue), infecções bacterianas graves e morte de crianças com menos de 3 anos de idade<sup>18</sup>. As infecções bacterianas comumente envolvem seios nasais, pulmão, fígado, pele e mucosa oral. Aproximadamente 40% dos pacientes apresentam diminuição da densidade óssea e osteoporose. Uma pequena porcentagem de pacientes



apresenta defeito cognitivo e neurológico associado à neutropenia<sup>17</sup>. O tratamento destes pacientes consiste no uso de rHUG-CSF, permitindo que a contagem de neutrófilos atinja 1.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue. Em casos graves e refratários é indicado o transplante de medula óssea.

#### *Neutropenia com malformação cardíaca e urogenital*

A neutropenia com malformação cardíaca e urogenital é uma enfermidade autossômica recessiva causada por mutação do gene *G6PC3*<sup>19</sup>, localizado no cromossomo 17q21, que inibe a atividade da enzima glicose-6-fosfatase e aumenta a apoptose de neutrófilos e fibroblastos. Crianças com neutropenia com malformação cardíaca e urogenital apresentam início precoce de infecções bacterianas recorrentes graves e neutropenia extremamente grave (< 200 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue), onde 75% das crianças afetadas morrem antes dos 3 anos de idade. Os pacientes afetados apresentam defeitos cardíacos ou malformação urogenital, veias subcutâneas proeminentes e angiectasia<sup>19,20</sup>. O tratamento consiste na utilização de rHUG-CSF.

#### *Neutropenia/Mielodisplasia ligada ao X*

A neutropenia/mielodisplasia ligada ao X é uma neutropenia congênita com padrão de herança ligada ao cromossomo X, causada por mutação no gene *WAS*<sup>21</sup>, localizado no cromossomo Xp11.4-p11.21<sup>22</sup>. O *WAS* é o gene responsável pela regulação da mobilização da actina do citoesqueleto dos leucócitos, causando interrupção da maturação no estágio promielócito/mielócito<sup>23</sup>. Os pacientes apresentam infecções bacterianas recorrentes graves nos primeiros meses de vida, neutropenia grave (< 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue), monocitose ou monocitopenia, diminuição do número de células NK CD3-CD16+CD56+, linfopenia de células B, aumento do número de células TCD8, e desequilíbrio da proporção CD4/CD8 para abaixo de 0,5<sup>21</sup>, a despeito da quantidade normal de linfócitos T CD4. A literatura reporta casos de baixos níveis séricos de IgA<sup>21</sup> e trombocitopenia<sup>23</sup>. Uma vez que estes pacientes apresentam displasia de células da medula óssea (megacariócitos gigantes, micromegacariócitos, hipogranularidade, redução da granulopoiese e número excessivo de blastos), podem desenvolver leucemia<sup>22</sup>. O tratamento envolve o uso profilático de antibiótico, e o rHUG-CSF é recomendado em casos de neutropenia grave com risco de sepse.

#### **Síndrome WHIM**

A síndrome WHIM é causada por mutação do gene *CXCR4* localizado no cromossomo 2q22.1<sup>23</sup> que codifica o receptor *CXCR4* para a quimiocina CXCL12. É uma he-

rança autossômica dominante cujo gene afetado está envolvido no processo de organogênese, ontogenia dos linfócitos B e mielopoiese. São comuns nestes pacientes neutropenia, hipogamaglobulinemia, infecção recorrente do trato respiratório e displasia cervical e vulvar<sup>25</sup>. Esta enfermidade foi descrita inicialmente em uma família cujo pai e duas filhas apresentavam infecção crônica por papilomavírus, infecção bacteriana sinopulmonar, linfopenia, hipogamaglobulinemia, hiperplasia da medula óssea e neutropenia com anormalidade morfológica (núcleo hipersegmentado, citoplasma vacuolizado). A ocorrência de neutropenia e retenção de neutrófilos na medula óssea é denominada *myelokathexis* (kathexis = retenção)<sup>26</sup>.

#### **Neutropenia cíclica**

A neutropenia cíclica é uma enfermidade autossômica dominante<sup>27</sup> causada por mutação do gene *ELANE*, localizado no cromossomo 19p13.3<sup>28</sup> acometendo 1/1x10<sup>6</sup> indivíduos. A enfermidade é caracterizada por períodos de neutropenia (< 1.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue) com duração de 3-10 dias que se repetem em intervalos de 21 dias<sup>29</sup>, podendo variar de 14-36 dias. A neutropenia é acompanhada por trombocitopenia, eosinofilia, linfocitose e monocitose<sup>5</sup>. Os sintomas mais comuns durante a neutropenia são febre, mal-estar, periodontite, ulceração da mucosa oral, impetigo e linfadenopatia, sintomas comuns em crianças e adolescentes, ao passo que adultos apresentam neutropenia leve a moderada sem ciclos bem definidos. Celulite, enterocolite necrosante e bacteremia são complicações graves que podem ser fatais<sup>27</sup>. O diagnóstico é realizado através de hemogramas, duas vezes por semana durante 6 semanas. A maioria dos pacientes com neutropenia cíclica durante os surtos de neutropenia e infecções associadas são tratados com antibióticos ou imunoglobulinas para uso endovenoso (IgEV). Em casos graves, o tratamento consiste na utilização de rHUG-CSF em pacientes sintomáticos<sup>27</sup>, aumentando a contagem de neutrófilos para mais de 1.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue. Embora a maioria dos pacientes não necessitem de rHUG-CSF, nos casos graves de neutropenia cíclica não responsivos a terapia com rHUG-CSF é indicado o transplante de medula óssea<sup>30</sup>. Modelo animal de estudo da enfermidade é encontrado em cães da raça Collie cinza como herança autossômica recessiva<sup>31</sup> causada por mutação no gene que codifica a subunidade beta da proteína adaptadora do complexo-3 (AP3), responsável pela exportação de proteínas do trans-Golgi para os lisossomos<sup>32</sup>.

#### **Síndrome de Shwachman-Diamond**

A síndrome de Shwachman-Diamond é uma enfermidade autossômica recessiva com mutação do gene

*SBDS*<sup>33</sup> localizado no cromossomo 7q11.22<sup>34</sup>, caracterizada por pancitopenia, insuficiência pancreática exócrina, condrodysplasia, susceptibilidade a infecções, leucemia e anormalidades esqueléticas. Sua incidência tem sido estimada em 1/75.000 indivíduos. O gene *SBDS* é responsável pela sobrevivência dos precursores granulocíticos e quimiotaxia de neutrófilos. Esta síndrome é a segunda causa mais comum de insuficiência pancreática após a fibrose cística e a terceira causa hereditária de insuficiência da medula óssea após a anemia de Fanconi e anemia de Blackfan-Diamond. Os pacientes apresentam na primeira infância má absorção, esteatorreia e retardo do crescimento. Neutropenia é a anormalidade hematológica mais comum, observada em 98% dos pacientes, seguido de anemia (42%), trombocitopenia (34%) e pancitopenia (19%). Infecções bacterianas do trato respiratório, otite média, sinusite, pneumonia, estomatite, paroníquia, osteomielite e bacteremia são comuns<sup>35</sup>. Anomalias esqueléticas são relatadas em mais de 75% dos pacientes, e mais de 50% destes indivíduos têm baixa estatura com velocidade de crescimento normal. Distúrbios cognitivos e graus variáveis do desenvolvimento mental são observados em 15% dos pacientes<sup>36</sup>. A morte geralmente ocorre por sepse ou neoplasia. O tratamento envolve o uso de antibiótico, e o uso de rHUG-CSF em pacientes com a síndrome de Shwachman-Diamond é menos frequente. Estes pacientes necessitam de atenção especial, uma vez que a insuficiência pancreática pode levar ao surgimento de déficit nutricional e de vitaminas lipossolúveis<sup>6</sup>.

### **Síndrome de Barth**

A síndrome de Barth, ou miopatia cardioesquelética com neutropenia e anormalidade mitocondrial ou acidúria 3-metilglucataconica tipo II é uma enfermidade ligada ao cromossomo X com mutação no gene *TAZ*, localizado no cromossomo Xq28. Esta enfermidade foi descrita inicialmente por Barth et al.<sup>37</sup> como uma herança ligada ao cromossomo X cujos pacientes apresentavam cardiomiopatia dilatada, fibrose endomiocárdica, miopatia, neutropenia e anormalidade mitocondrial (mitocôndrias concêntricas, com corpos de inclusão e cristas alongadas)<sup>38</sup>. Também apresentam acidose metabólica por alteração do metabolismo do ácido 3-metilglutacônico e 2-etilidracrilico<sup>39</sup>. A apresentação inicial da doença varia desde uma cardiomiopatia dilatada congênita na infância à insuficiência cardíaca congestiva, infecções bacterianas recorrentes e neutropenia<sup>40</sup>. A síndrome de Barth é a primeira doença descrita com erro inato do metabolismo afetando a cardiolipina, um componente da membrana interna das mitocôndrias necessário para o transporte na cadeia de elétrons<sup>41</sup>. Os pacientes possuem diminuição da cardiolipina total e subclasses, como cardiolipina-tetralineoyl. Para o tratamento dos sintomas cardíacos, os digitálicos não são efetivos e a

suplementação com L-carnitina causa rápida deterioração do *status* cardíaco. Ácido pantotênico, um precursor da coenzima A melhora a função cardíaca, contagem de neutrófilos, hipocolestolemia e hiperucemia<sup>6</sup>. O diagnóstico da síndrome de Barth é baseado na tríade cardiomiopatia dilatada, neutropenia e aumento dos níveis do ácido 3-metilglutacônico<sup>37-39</sup>. Um modelo desta síndrome foi desenvolvido na *Drosophila melanogaster*, acarretando redução da atividade locomotora e anormalidades das cristas mitocondriais<sup>42</sup>.

### **Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2**

A síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2 (HPS2)<sup>43</sup> é uma enfermidade autossômica recessiva com mutação no gene *AP3B1*<sup>44</sup>, localizado no cromossomo 5q14.1<sup>45</sup> responsável pelo tráfico de proteínas do trans-Golgi e compartimento tubular endossomal ao compartimento endossomo/lisossomo. Esta mutação causa perda da subunidade 3A deste complexo transportador<sup>46</sup> e aumento da expressão de CD63 na membrana dos lisossomos<sup>47</sup>. Os pacientes apresentam albinismo oculocutâneo parcial, complicações hemorrágicas, plaquetas granuladas, neutropenia<sup>48</sup>, leve retardo mental<sup>6</sup>, periodontite e queda de dentes<sup>45</sup>. Pacientes com HPS2 apresentam defeito na ligação de CD1B ao complexo proteico adaptador AP3, causando defeito na apresentação de antígenos lipídicos<sup>49</sup>, perda de microtúbulos responsáveis pela movimentação de perforinas e granzimas até a sinapse inumológica e defeito na atividade citotóxica de células T CD8<sup>50</sup> e NK<sup>51</sup>. A HPS2 difere das outras formas de HPS pelo aumento na susceptibilidade a infecções<sup>45</sup>. O tratamento com rHUG-CSF previne o surgimento de infecções bacterianas, embora tenha sido descrito caso de linfocitose hemofagocítica fulminante e resistência ao tratamento com rHUG-CSF<sup>48</sup>.

### **Neutropenia com mutação de AP14**

Esta enfermidade autossômica recessiva é causada por mutação do gene *AP14*, localizado no cromossomo 1q21, responsável pelo empacotamento lisossomal. A proteína adaptadora p14 está associada com a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) que sinaliza para o endossomo tardio, importante para a função de neutrófilos, células B, TCD8 e melanócitos. Os pacientes acometidos apresentam albinismo parcial, neutropenia grave e susceptibilidade a infecção por pneumococos<sup>52</sup>.

### **Poikiloderma de Clericuzio com neutropenia**

A Poikiloderma de Clericuzio com neutropenia<sup>53</sup> é uma enfermidade autossômica recessiva que afeta o gene *16ORF57*<sup>54</sup> localizado no cromossomo 16q13, apresentando várias similaridades com a síndrome



Rothmund-Thompson, como manifestações esqueléticas, catarata e predisposição a osteossarcoma<sup>55,56</sup>. Os pacientes apresentam atrofia cutânea, eritema papular e genodermatose. As lesões aparecem no início da vida na forma de *rash* que gradualmente se propagam para os membros e se transformam em placas hipo ou hiperpigmentadas com teleangiectasia<sup>54</sup>. Ocorre neutropenia grave com interrupção da maturação dos neutrófilos no estágio promielócito, neutropenia cíclica ou de apresentação variável. Pode ocorrer hipergamaglobulinemia policlonal e infecção broncopulmonar<sup>55</sup>.

### **Doença do acúmulo do glicogênio tipo 1b**

A doença do acúmulo do glicogênio tipo 1b<sup>58</sup> é uma doença autossômica recessiva causada por mutação no gene *G6PT1*<sup>59</sup>, localizado no cromossomo 11q23.3<sup>60</sup>, que causa deficiência na produção do transportador 1 de glicose-6-fosfato, responsável pelo transporte da glicose-6-fosfato para o lúmen do retículo endoplasmático. No retículo endoplasmático está localizada a unidade catalítica da G6Pase, responsável pela manutenção da glicemia sanguínea. A atividade da G6Pase necessita de dois componentes da membrana microssomal: um transportador específico do sistema glicose-6-fosfato que lança G6P do citoplasma para o lúmen do retículo endoplasmático (uma G6P translocase), e a enzima glicose-6-fosfato fosfohidrolase, ligada à superfície luminal da membrana. Os pacientes apresentam hepatoesplenomegalia, hipoglicemia, acidose láctica com atividade latente normal de glicose-6-fosfato no fígado, hiperlipidemia, doença inflamatória intestinal, estomatite, abscessos e neutropenia<sup>61</sup>. Defeitos na motilidade, quimiotaxia, *burst* oxidativo e morte microbiana são atribuídos ao deficiente metabolismo da via hexose monofosfato e glicólise anaeróbica<sup>62,63</sup>. Uma vez que os neutrófilos são responsáveis pela defesa de barreiras naturais como as mucosas, infecção e ulceração oral e anal, pneumonia e septicemia são comuns<sup>64</sup>. Os principais agentes são *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* do grupo A e *Escherichia coli*. O uso de rHUG-CSF na dose de 5 µg/kg/dia é indicado para a correção da neutropenia e controle de infecções graves, sendo obtidos bons resultados após 48 horas de tratamento<sup>65</sup>. A literatura reporta alguns pacientes cujo uso prolongado de rHUG-CSF esteve associado a trombocitopenia e esplenomegalia.

### **Síndrome de Cohen**

Esta síndrome autossômica recessiva com mutação do gene *VPS13B*<sup>66</sup> localizado no cromossomo 8q22-q23<sup>67</sup> está associada com moderado a grave retardo psicomotor, microcefalia, anormalidade facial, miopatia, hipotonia, distrofia retinocoroidal progressiva<sup>68</sup>, obesidade do tronco, hiperextensão de ligamentos, prolapso de

valva mitral, refluxo gastroesofágico e hérnia de hiato<sup>69</sup>. A neutropenia está presente em mais de 90% dos casos relatados, sendo responsável pelo desenvolvimento de infecções crônicas da pele e gengivoestomatite<sup>67</sup>. O diagnóstico diferencial inclui síndrome de Marfan, síndrome de Sotos, hipotireoidismo, e retardo mental sem causa estabelecida. Pode ocorrer trombocitopenia transitória ou persistente<sup>70</sup>. Para o correto diagnóstico é fundamental a presença de retardo psicomotor não progressivo, desarranjo motor, microcefalia, aspecto facial típico, hipotonia infantil, hiperextensão das articulações, alterações oculares (distrofia retinocoroidal em pacientes com mais de 5 anos de idade) e períodos isolados de granulocitopenia<sup>68,70</sup>. O fenótipo muda com o passar da idade, e as alterações psicomotoras são profundas em 22%, moderada em 6%, e leve em 11% dos pacientes<sup>68,71</sup>.

### **Deficiência de IRAK4**

A deficiência de IRAK4 é uma enfermidade autossômica recessiva causada pela mutação do gene *IRAK4* localizado no cromossomo 12q12, que codifica o receptor de interleucina-1 associado à quinase 4 (IRAK4), que causa defeito na sinalização mediada por TLR4/IL1R<sup>72</sup>. Os pacientes apresentam infecções piogênicas recorrentes, celulite, osteomielite e baixa resposta inflamatória<sup>73</sup>. Os agentes mais comuns são *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. A maioria dos pacientes apresenta níveis de anticorpos contra proteínas e polissacarídeos normais, embora tenham sido descritos pacientes com baixa resposta ao LPS ou *S. aureus*<sup>74</sup>. PBMC destes pacientes respondem normalmente ao TNF- $\alpha$ , mas não a IL-1 $\beta$ , IL-18, e agonistas de TLR1-6 ou TLR9. Pacientes com mutação em IRAK4 apresentam neutropenia moderada que tende a se normalizar durante os períodos de infecção<sup>75</sup>, e seus neutrófilos produzem baixas quantidades de ânion superóxido<sup>76</sup>. Alguns pacientes são incapazes de sustentar uma resposta mediada por anticorpos contra polissacarídeos e proteínas, apresentando infecções bacterianas e fúngicas recorrentes, necessitando muitas vezes de terapia intravenosa com imunoglobulinas<sup>73,74</sup>.

### **Síndrome de Charot-Marie Tooth**

A síndrome de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é uma enfermidade autossômica dominante com mutação no gene *DNM2*<sup>77</sup> localizado no cromossomo 19p13.2<sup>78</sup>. Esta síndrome apresenta grande heterogeneidade clínica e genética, afetando o sistema nervoso periférico, causando fraqueza progressiva e atrofia muscular. A CMT neuropática é subdividida em CMT1 e CMT2 baseado em critérios clínicos e eletrofisiológicos. A CMT1 ou neuropatia sensorial ou motor hereditária

do tipo I (HMSN I) é uma neuropatia desmielinizante, ao passo que a CMT2 ou HMSN II é uma neuropatia axonal<sup>79</sup>. Outras formas dominantes da doença incluem CMTDIC, causada por mutação do gene *YARS* localizado no cromossomo 1p35-p34.1; CMTDID, causado por mutação do gene *MPZ* localizado no cromossomo 1q22; e CMTDIE causado por mutação do gene *INF2* localizado no cromossomo 14q. A neutropenia nestes pacientes é de moderada e levemente sintomática, embora possa ser grave no início da infância<sup>78</sup>.

### Hipoplasia cabelo-cartilagem

A hipoplasia cabelo-cartilagem<sup>80</sup> é uma enfermidade autossômica recessiva que afeta o gene *RMRP*<sup>81</sup> localizado no cromossomo 9q21-p12<sup>82</sup>, com incidência estimada em 1/23.000 nascidos vivos. As alterações esqueléticas nos incluem nanismo, membros curtos, mãos pequenas, hiperextensibilidade articular (especialmente mãos, punhos e pés), extensão limitada dos cotovelos, *genu varum*, encurtamento do fêmur, tibia menor que a fíbula, displasia metafisária e deformidade torácica. A histopatologia óssea demonstra hipoplasia cartilaginosa. Outros sinais clínicos incluem cabelos finos e esparsos, braquicefalia ocasional, lordose lombar, escoliose leve, atresia do esôfago e doença de Hirschsprung<sup>83</sup>. Os pacientes apresentam susceptibilidade a varicela, herpes simplex, linfopenia de células T CD4 e NK<sup>84</sup>, baixa resposta proliferativa a mitógenos policlonais como fitohemaglutinina (PHA), cocanavalina A (Con-A), pokeweed mitogen (PWM)<sup>85</sup>. São comuns anemia macrocítica<sup>86</sup> e trombocitopenia<sup>87</sup>. Também é observada má absorção intestinal e megacólon<sup>88</sup>. Pode ocorrer linfoma, carcinoma basocelular, carcinoma hepático primário e carcinoma duodenal<sup>89,90</sup>. Pneumonia por *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*<sup>89</sup> e bronquiectasia<sup>84</sup> são comuns. O tratamento pode incluir o uso de interferon recombinante humano (rHU-IFN) em crianças com varicela ou imunossuprimidos com câncer<sup>91</sup>, ou aciclovir para varicela<sup>92</sup>, sendo contraindicado o uso de vacina contra poliomielite contendo vírus vivo atenuado.

### Outras enfermidades que podem apresentar neutropenia

Neutropenia também pode ser observada em pacientes com síndrome de Bruton<sup>93</sup>, deficiência de CD40L<sup>94</sup>, síndrome do linfócito desnudo tipo II 95, ataxia-teleangiectasia<sup>96</sup>, síndrome de Wiskott-Aldrich<sup>97</sup>, disgenesia reticular<sup>98</sup>, síndrome 22q11<sup>99</sup>, síndrome de Chédiak Higashi<sup>94</sup>, síndrome de Grisceli tipo 2 (GS2)<sup>100</sup>, linfohistiocitose fagocítica familiar<sup>101</sup>, anemia de Blackfan-Diamond<sup>102</sup>, anemia de Fanconi<sup>103</sup>, Propionyl-CoA Carboxylase deficiência<sup>104</sup>, síndrome de Pearson<sup>105</sup>, febre familiar do Mediterrâneo<sup>106</sup> e síndrome nefrótica do tipo Finlandês 1 (NPHS1)<sup>107</sup> (Tabela 4).

### DIAGNÓSTICO DA NEUTROPENIA CONGÊNITA

O diagnóstico de neutropenia congênita é suspeito em crianças com infecção bucal recorrente e grave associada com neutropenia e infecção bacteriana ou fúngica persistente. O mielograma é fundamental para o diagnóstico, na busca de neoplasia hematológica, maturação mieloide, hipereosinofilia, monocitose, hemofagocitose e myelokathexis. Outros exames incluem níveis de anticorpos antineutrófilos, dosagem de imunoglobulinas séricas, imunofenotipagem, marcadores pancreáticos (tripsinogênio sérico, elastase fecal) e dosagem de vitaminas lipossolúveis (vitamina A, E, D)<sup>6</sup>. Como diagnóstico diferencial, deve-se investigar neutropenia aloimune, muitas vezes observada durante o nascimento, sendo inicialmente grave (< 100 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue), cuja contagem normaliza após 3 a 6 meses de idade, causada por incompatibilidade materno-fetal pela sensibilização da mãe com antígenos derivados de neutrófilos. Outra causa comum de neutropenia em crianças é a neutropenia autoimune primitiva ou neutropenia crônica benigna, cujos pacientes apresentam quadro moderado a grave de infecção com menos de 8 meses de idade, acompanhada de monocitose, eosinofilia e esplenomegalia. Esta neutropenia pode desaparecer espontaneamente após 12 a 36 meses. Outras causas de neutropenia incluem lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Evans e neutropenia idiopática. Estudos iniciados na década de 40 demonstraram que grupos étnicos não brancos (africanos, afro-caribenhos, afro-americanos e seus descendentes) apresentam como característica racial contagem de leucócitos e neutrófilos mais baixa, sendo esta variação denominada neutropenia étnica benigna, pseudoneutropenia, neutropenia benigna dos negros, neutropenia hereditária benigna e leucopenia e neutropenia familiar benigna. Tal condição pode ser interpretada muitas vezes de forma errônea, levando a investigações desnecessárias. A neutropenia étnica benigna é frequente em pessoas da raça negra (4,5%), seguida de caucasianos (0,8%), apresentando contagem entre 500 a 1.500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue, ausência de infecções ou sintomas clínicos<sup>1,4,6,7</sup>.

### PROFILAXIA E TRATAMENTO

Pacientes com neutropenia congênita não são susceptíveis a infecções virais. Nestes pacientes podem ser utilizadas vacinas contendo vírus vivos atenuados, sendo recomendado o uso de vacinas contra influenza e até pneumococos, mas contraindicado o uso de BCG<sup>6</sup>. A profilaxia consiste no uso de antibióticos de amplo espectro, principalmente sulfametazol/trimetopina 50 mg/kg/dia, segundo experiência com o tratamento de pacientes com Doença Granulomatosa Crônica (DGC). O uso de antibióticos endovenosos e profiláticos aumenta

**Tabela 4 -** Outras enfermidades que podem apresentar neutropenia

Nome	OMIM	Alterações	Defeitos associados	Herança	Localização do gene	Gene	Referências
<b>Outras imunodeficiências e síndromes que podem apresentar neutropenia</b>							
Síndrome de Bruton	300300	Diferenciação de linfócitos B	Hipogama-globulinemia	X	Xq22.1	<i>BTK</i>	93
Deficiência de CD40L	300386	Troca de isótipo de cadeia pesada	Hipogama-globulinemia	X	Xq26.3	<i>CD40LG</i>	94
Síndrome do linfócito desnudo tipo II	209920	Ausência de expressão do MHC classe II	Hipogama-globulinemia		16p13.13	<i>MHC2TA</i>	95
Ataxia-teleangiectasia	208900	Ataxia, teleangiectasia, fragilidade cromossômica	Hipoplasia tímica, baixa produção de IgG2, IgA, linfopenia	AR	11q22.3	<i>ATM</i>	96
Síndrome de Wiskott-Aldrich	300299	Diferenciação mielocítica	Linfocitose de T CD8, linfopenia de NK	X	Xp11.23	<i>WAS</i>	97
Disgenesia reticular	267500	Agranulocitose, hipoplasia tímica	Leucopenia	AR	1p35.1	<i>AK2</i>	98
Síndrome 22q11	188400	Hipoplasia tímica e da paratireoide, Tetralogia de Fallot	Linfopenia		22q11.21	<i>TBX1</i>	99
Síndrome de Chédiak Higashi	214500	Albinismo parcial, hepato-esplenomegalia, corpúsculos de inclusão gigantes em granulócitos	Leucopenia, quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos reduzida, redução da ADCC de células NK	AR	1q42.3	<i>LYST</i>	94
Síndrome de Grisceli tipo 2	607624	Albinismo parcial, febre, trombocitopenia	Hipogama-globulinemia		15q21.3	<i>RAB27A</i>	100
Linfohistiocitose fagocítica familiar	267700	Febre, hepato-esplenomegalia, Infiltração de órgãos por linfócitos e macrófagos	Leucopenia	AR	10q22 17q25.1 6q24.2 19p13.3-p13.2	<i>PRF1</i> <i>UNC13D</i> <i>STX11</i> <i>STXBP2</i>	101
Anemia de Blackfan-Diamond	105650	Aplasia eritroide congênita, retardo no crescimento, fadiga	Pancitopenia	AD	19q13.2	<i>RPS19</i>	102
Anemia de Fanconi	227650	Retardo do crescimento, má formação renal, cardíaca e esquelética	Leucopenia	AR	16q24.3	<i>FANCA</i>	103
Propionyl-CoA Carboxylase Deficiência	606054	Vômitos, letargia, cetose, trombocitopenia	Hipogama-globulinemia		3q22.3 13q32.3	<i>PCCB</i> <i>PCCA</i>	104

OMIM = *Online Mendelian Inheritance in Man*, AD = autossômica dominante, AR = autossômica recessiva, X = ligada ao X, N = nenhuma, ADCC = citotoxicidade celular dependente de anticorpo, MHC = complexo principal de histocompatibilidade.

**Tabela 4 -** Outras enfermidades que podem apresentar neutropenia (*continuação*)

Nome	OMIM	Alterações	Defeitos associados	Herança	Localização do gene	Gene	Referências
<b>Outras imunodeficiências e síndromes que podem apresentar neutropenia</b>							
Síndrome de Pearson	557000	Anemia sideroblástica com vacuolização de células da medula óssea, disfunção pancreática exócrina	Leucopenia	N		<i>mtDNA deleção</i>	105
Febre familiar do Mediterrâneo	608107	Surtos recorrentes de febre, dor abdominal, torácica e articular, amiloidose		AR	16p13.3	<i>MEFV</i>	106
Síndrome nefrótica do tipo 1 Finlandês	256300	Síndrome nefrótica		AR	19q13.12	<i>NPHS1</i>	107

OMIM = *Online Mendelian Inheritance in Man*, AD = autossômica dominante, AR = autossômica recessiva, X = ligada ao X, N = nenhuma, ADCC = citotoxicidade celular dependente de anticorpo, MHC = complexo principal de histocompatibilidade.

significativamente o tempo de sobrevida dos pacientes, embora a qualidade seja baixa, em função do número de infecções recorrentes<sup>4</sup>. O uso de concentrado de granulócitos é restrito a casos de celulite ou infecções bacterianas e fúngicas que não respondem à antibiótico-terapia. De maneira geral, em pacientes com DGC, não é recomendável a transfusão de concentrado de granulócitos profilática, uma vez que a meia-vida dos neutrófilos é curta e não se pode esperar a normalização de sua função. Um dos grandes problemas é a doença do enxerto *versus* hospedeiro nas transfusões de granulócitos, atribuída à contaminação do concentrado com linfócitos imunocompetentes. Reações adversas agudas são frequentes e potencialmente graves, com elevação da temperatura do receptor durante ou logo após as transfusões, principalmente quando a velocidade de transfusão é superior a  $2,0 \times 10^{10}$ /hora. Outra complicação possível é a hemólise das hemáceas do doador, ou mesmo do receptor, se não for respeitada a compatibilidade ABO; e reação adversa aguda causada pela concentração dos granulócitos no leito vascular pulmonar, levando à dispneia, infiltrados pulmonares e hipoxemia, principalmente em pacientes aloimunizados.

Os critérios de eficácia do tratamento da neutropenia congênita incluem redução das complicações decorrentes da infecção, número de infecções e melhora na qualidade de vida<sup>1,6</sup>. Casos moderados de neutropenia acompanhados de infecção leve ou superficial são tratados com antibióticos orais, ao passo que neutropenia grave e septicemia necessitam de

hospitalização. Nesta situação são necessários exames como hemocultura, urinálise, cultura e antibiograma, raios-x de tórax e uso imediato de antibióticos endovenosos, como cefalosporinas de terceira geração e aminoglicosídeos. Se a febre persistir por mais de 48 horas, são indicados antifúngicos<sup>6</sup>. Em casos graves, é indicado o uso de rHUG-CSF na dose inicial de 5 µg/kg/dia. O tratamento para correção da neutropenia consiste no uso de fatores de crescimento hematopoiético (rHUG-CSF, rHUGM-CSF). Na prática, o rHUG-CSF é mais utilizado, pois o rHUGM-CSF é menos eficaz, e menos tolerável (causa sintomas semelhante à gripe e eosinofilia). O rHUG-CSF é encontrado em duas formas: filgrastim (Neupogen 330 µg ou 480 µg) e lenograstin (Granocyte 130 µg ou 340 µg)<sup>4,6,8</sup>. Estas duas moléculas são semelhantes, sendo o lenograstin a forma glicosilada do rHUG-CSF, possuindo os mesmos efeitos biológicos, embora alguns estudos apontem maior aumento na produção de neutrófilos pelo uso de filgrastim<sup>108</sup>. O esquema de tratamento consiste em duas fases, uma de indução e outra de manutenção. A fase de indução é avaliada individualmente, sendo indicado o rHUG-CSF na dose de 5 µg/kg/dia, por via subcutânea, com efeito verificado através do aumento da contagem de neutrófilos ( $> 1.500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue) acompanhado de melhora clínica. Caso a resposta seja rápida ou excessiva ( $> 5.000$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue), a dose deve ser reavaliada. Uma vez determinada a dose mínima de indução, o tratamento de manutenção pode ser estabelecido, sendo monitorado a cada 4 a 6 meses. Dois terços dos

pacientes com neutropenia congênita grave respondem à dose diária de 2 a 10 µg/kg; 20% a doses de 10 a 20 µg/kg; e um pequeno número de pacientes a doses superiores a 100 µg/kg<sup>4,6,8</sup>. Em pacientes com neutropenia cíclica a dose indicada é de 5 µg/kg/dia, e a contagem pode exceder em algumas ocasiões 30.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue<sup>6</sup>. Quando utilizado em períodos inferiores a 15 dias na dose de 1 a 5 µg/kg/dia em pacientes pediátricos e adultos com câncer que receberam quimioterapia, pode causar sintomas semelhantes à gripe. Dor óssea é descrita em apenas 2 a 5% dos casos, que desaparece rapidamente após interrupção do tratamento<sup>1,6</sup>. Em pacientes que necessitam de tratamento prolongado, o rHUG-CSF pode causar monocitose (> 1.500 monócitos/mm<sup>3</sup> de sangue), eosinofilia e trombocitopenia, que tende a ser moderada e regride com redução da dose<sup>4,6,8</sup>. A trombocitopenia pode levar à esplenomegalia, principalmente na doença do acúmulo de glicogênio Ib, com ruptura do baço e necessidade de cirurgia emergencial. Pode ocorrer vasculite leucocitoclástica (síndrome de Sweet) em tratamentos com menos de 1 mês de duração<sup>6</sup>. Glomerulonefrite mesangioproliferativa foi descrita, com desaparecimento após redução de dose ou interrupção do tratamento, e osteoporose é vista em um quarto dos pacientes com neutropenia congênita grave<sup>109</sup>, seguido de fratura patológica.

Existe um aumento do risco de desenvolvimento de leucemia e mielodisplasia em pacientes com neutropenia congênita submetidos ao tratamento com rHUG-CSF com mutação em *ELANE*<sup>110</sup>, *HAX1*<sup>111</sup>, *WASP*<sup>112</sup>, *SBDS*<sup>113</sup>, *G6PC3* ou *SLC37A4*<sup>114</sup>, mas ausente em pacientes com neutropenia cíclica. O risco aumenta com uso de altas doses de rHUG-CSF (acima de 15 µg/kg/dia) durante longos períodos<sup>115</sup>. O monitoramento do risco de leucemia pode ser feito através da contagem rotineira de leucócitos, hemácias, plaquetas, e mielograma. Existe outra forma de rHUG-CSF (PergFilgrastim Neulasta), uma combinação de filgrastim com polietilenoglicol, que possui meia-vida de 15 a 80 horas; diminuindo o número de injeções, o que por outro lado, possibilita o surgimento de superdosagem, efeitos adversos e perda da eficácia<sup>116</sup>. Outra possibilidade de tratamento é o transplante de células tronco hematopoiéticas (*hematopoietic stem cell transplantation/HSCT*), sendo indicado em casos refratários ao tratamento com rHUG-CSF que apresentam infecções recorrentes graves, resistência ao tratamento (dose superior a 50 µg/kg/dia), ou pacientes com pancitopenia sem detecção de mielodisplasia/leucemia<sup>1,6,117,118</sup>. A terapia gênica é uma estratégia terapêutica promissora para formas variantes de neutropenia congênita, contudo, tais estratégias experimentais ainda necessitam de uma avaliação cuidadosa dos potenciais riscos e seus benefícios<sup>119-123</sup>.

## DISCUSSÃO

Os neutrófilos são a população mais abundante de leucócitos no sangue que atuam nas fases iniciais da resposta inflamatória. Neutropenia é definida como redução do número absoluto de neutrófilos na circulação sanguínea, abaixo de 2.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue em crianças entre 2 a 12 meses de idade, e abaixo de 1.500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue em crianças com mais de um ano de idade, sendo considerada grave quando a contagem for inferior a 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue, e crônica quando permanece baixa durante os últimos 3 meses.

Pacientes com neutropenia congênita grave apresentam contagem abaixo de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue, febre, infecções recorrentes e graves da pele, trato respiratório e digestório no início da vida. A suspeita de neutropenia congênita deve ser avaliada através de exames clínicos e laboratoriais seguindo de diagnóstico molecular. A identificação dos defeitos moleculares permite o diagnóstico molecular de muitos pacientes, servindo como pré-requisito para uma melhor avaliação da evolução da doença e riscos associados às terapias. A neutropenia congênita grave corresponde a um grupo genético heterogêneo que afeta a diferenciação mieloide para a produção de neutrófilos. A forma autossômica dominante pode ser causada por mutação do gene *ELANE* e mutação do gene *CSF3R*, ambas consideradas neutropenia congênita sem manifestação extra-hematopoiética. Outras formas de neutropenia congênita incluem a mutação dos genes *GFI1*, *HAX1*, *G6PC3* e *WAS*.

O diagnóstico da neutropenia congênita é suspeito em crianças com infecção bacteriana ou fúngica persistente associado com neutropenia. A profilaxia consiste no uso de antibióticos de amplo espectro, que aumentam significativamente o tempo de sobrevida dos pacientes. As formas de tratamento para correção da neutropenia incluem o uso de fatores de crescimento hematopoiético recombinante humano (rHUG-CSF e rHUGM-CSF) e o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Existe um aumento do risco de desenvolvimento de leucemia e mielodisplasia em pacientes com neutropenia congênita submetidos ao tratamento com rHUG-CSF. Além disso, formas de terapias gênicas podem fornecer uma fonte curativa poderosa como estratégia terapêutica para formas variantes de neutropenia congênita no futuro próximo. Apesar disso, tais estratégias, experimentais ainda, necessitam de uma avaliação cuidadosa dos potenciais riscos e seus benefícios. As neutropenias congênitas representam um modelo natural de estudo da granulopoiese, e inúmeras alterações moleculares responsáveis pela neutropenia não envolvem somente genes com papel transcricional na granulopoiese, mas também em funções do retículo endoplasmático, garantindo a estabilidade dos grânulos, seu tráfico



intracelular ou empacotamento de proteínas. Dessa forma, os conhecimentos das bases moleculares das neutropenias congênicas providenciam importantes informações sobre a diferenciação mielóide, granulopoiese, assim como com relação à busca de novas abordagens terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

1. Van den Berg JM, Kuijpers TW. Defects in number and function of neutrophilic granulocytes causing primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr.* 2011;170:1369-76.
2. Smaaland R, Sothem RB, Laerum OD, Abrahamsen JF. Rhythms in human bone marrow and blood cells. *Chronobiol Int.* 2002;19:101-27.
3. Underhill DM, Ozinsky A. Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:825-52.
4. DelVecchio A, Christensen RD. Neonatal neutropenia: what diagnostic evaluation is needed and when is treatment recommended? *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 2:S19-24.
5. Peng H-W, Chou C-F, Liang D-C. Hereditary cyclic neutropenia in the male members of a Chinese family with inverted Y chromosome. *Brit J Haemat.* 2000;110:438-40.
6. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:1-28.
7. Skokowa J, Germeshausen M, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenia: inheritance and pathophysiology. *Curr Opin Hematol.* 2007;14:22-8.
8. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C, Bolyard AA, Scarlata D, Boxer LA, et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood.* 2000;96:429-36.
9. Ishikawa N, Okada S, Miki M, Shirao K, Kihara H, Tsumura M, et al. Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X mutation in the HAX1 gene. *J Med Genet.* 2008;45:802-7.
10. Smith BN, Ancliff PJ, Pizzey A, Khwaja A, Linch DC, Gale RE. Homozygous HAX1 mutations in severe congenital neutropenia patients with sporadic disease: a novel mutation in two unrelated British kindreds. *Brit J Haemat.* 2008;144:762-70.
11. Skokowa J, Cario G, Uenal M, Schambach A, Germeshausen M, Battmer K, et al. LEF-1 is crucial for neutrophil granulocytogenesis and its expression is severely reduced in congenital neutropenia. *Nature Med.* 2006;12:1191-7. Note: Erratum: *Nature Med.* 2006;12:1329.
12. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *New Eng J Med.* 2000;343:1703-14.
13. Dong F, Brynes RK, Tidow N, Welte K, Lowenberg B, Touw IP. Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *New Eng J Med.* 1995;333:487-93.
14. Rosenberg PS, Alter BP, Link DC, Stein S, Rodger E, Bolyard AA, et al. Neutrophil elastase mutations and risk of leukaemia in severe congenital neutropenia. *Brit J Haemat.* 2007;140:210-13.
15. Tidow N, Pilz C, Teichmann B, Muller-Brechlin A, Germeshausen M, Kasper B, et al. Clinical relevance of point mutations in the cytoplasmic domain of the granulocyte colony-stimulating factor receptor gene in patients with severe congenital neutropenia. *Blood.* 1997;89:2369-75.
16. McLemore ML, Poursine-Laurent J, Link DC. Increased granulocyte colony-stimulating factor responsiveness but normal resting granulopoiesis in mice carrying a targeted granulocyte colony-stimulating factor receptor mutation derived from a patient with severe congenital neutropenia. *J Clin Invest.* 1998;102:483-92.
17. Aytekin C, Germeshausen M, Tuygun N, Tanir G, Dogu F, Ikinciogullari A. Eponym. Kostmann disease. *Eur J Pediatr.* 2010;169:657-60.
18. Aytekin C, Germeshausen M, Tuygun N, Tanir G, Dogu F, Ikinciogullari A. Kostmann disease with developmental delay in three patients. *Eur J Pediatr.* 2010;169:759-62.
19. Boztug K, Appaswamy G, Ashikova A, Schäffer AA, Salzer U, Diestelhorst J, et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med.* 2009;360:32-43.
20. Xia J, Bolyard AA, Rodger E, Stein S, Aprinkian AA, Dale DC, et al. Prevalence of mutations in *ELANE*, *GFI1*, *HAX1*, *SBDS*, *WAS* and *G6PC3* in patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol.* 2009;147:535-42.
21. Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SGM, Schwartz M, Van den Oord JJ, et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nature Genet.* 2001;27:313-17.
22. Ancliff PJ, Blundell MP, Cory GO, Calle Y, Worth A, Kempski H, et al. Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia. *Blood.* 2006;108:2182-9.
23. Beel K, Cotter MM, Blatny J, Bond J, Lucus G, Green F, Vanduppen V, et al. A large kindred with X-linked neutropenia with an I294T mutation of the Wiskott-Aldrich syndrome gene. *Brit J Haematol.* 2008;144:120-6.
24. Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN, Taniuchi S, Bohinjec J, Francois F, et al. Mutations in the chemokine receptor gene *CXCR4* are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nature Genet.* 2003;34:70-4.
25. Gorlin RJ, Gelb B, Diaz GA, Lofsness KG, Pittelkow MR, Fenyl JR Jr. WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: clinical, hematological, and molecular studies. *Am J Med Genet.* 2000;91:368-76.
26. Liu Q, Chen H, Ojode T, Gao X, Anaya-O'Brien S, Turner NA, et al. WHIM syndrome caused by a single amino acid substitution in the carboxy-tail of chemokine receptor *CXCR4*. *Blood.* 2012 [Epub ahead of print].
27. Palmer SE, Stephens K, Dale DC. Genetics, phenotype, and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. *Am J Med Genet.* 1996;66:413-22.
28. Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in *ELA2*, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nature Genet.* 1999;23:433-6.
29. Morley AA, Carew JP, Baikie AG. Familial cyclical neutropenia. *Brit J Haematol.* 1967;13:719-38.
30. Krance RA, Spruce WE, Forman SJ, Rosen RB, Hecht T, Hammond WP, et al. Human cyclic neutropenia transferred by allogeneic bone marrow grafting. *Blood.* 1982;60:1263-6.
31. Dale DC, Ward SB, Kimball HR, Wolff SM. Studies of neutrophil production and turnover in grey collie dogs with cyclic neutropenia. *J Clin Invest.* 1972;51:2190-6.
32. Lothrop CD Jr, Coulson PA Jr, Nolan HL, Cole B, Jones JB, Sanders WL. Cyclic haematopoiesis in grey collie dogs: interactions of hematopoietic and endocrine systems. *Endocrinology.* 1987;120:1027-32.
33. Kuijpers TW, Alders M, Tool ATJ, Mellink C, Roos D, Hennekam RCM. Hematologic abnormalities in Shwachman Diamond syndrome: lack of genotype-phenotype relationship. *Blood.* 2005;106:356-61.
34. Popovic M, Goobie S, Morrison J, Ellis L, Ehtesham N, Richards N, et al. Fine mapping of the locus for Shwachman-Diamond syndrome at 7q11, identification of shared disease haplotypes, and exclusion of TPST1 as a candidate gene. *Europ J Hum Genet.* 2002;10:250-8.
35. Dror Y, Ginzberg H, Dalal I, Cherepanov V, Downey G, Durie P, et al. Immune function in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Brit J Haematol.* 2001;114:712-7.
36. Toivainen-Salo S, Makitie O, Mannerkoski M, Hamalainen J, Valanne L, Autti T. Shwachman-Diamond syndrome is associated with structural brain alterations on MRI. *Am J Med Genet.* 2008;146A:1558-64.
37. Barth PG, Van't Veer-Korthof ET, Van Delden L, Van Dam K, Van der Harten JJ, Kuipers JRG. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leukocytes. In: Busch HFM, Jennekens FGI, Schotte HR, eds. *Mitochondria and Muscular Diseases*. Beetsterzwaag, The Netherlands: Mefar (pub) 1981. p. 161-4.
38. Hodgson S, Child A, Dyson M. Endocardial fibroelastosis: possible X linked inheritance. *J Med Genet.* 1987;24:210-14.

39. Kelley RI, Clark BJ, Morton DH, Sherwood WG. X-linked cardiomyopathy, neutropenia, and increased urinary levels of 3-methylglutaconic and 2-ethylhydracrylic acids. (Abstract) *Am J Hum Genet.* 1989;45 (suppl):A7.
40. Orstavik KH, Skjorten F, Hellebostad M, Haga P, Langslet A. Possible Xlinked congenital mitochondrial cardiomyopathy in three families. *J Med Genet.* 1993;30:269-72.
41. Barth PG, Valianpour F, Bowen VM, Lam J, Duran M, Vaz FM, et al. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. *Am J Med Genet.* 2004;126A:349-54.
42. Xu Y, Condell M, Plesken H, Edelman-Novemsky I, Ma J, Ren M, et al. A Drosophila model of Barth syndrome. *Proc Nat Acad Sci.* 2006;103:11584-8.
43. Spritz RA. Multi-organellar disorders of pigmentation: tied up in traffic. *Clin Genet.* 1999;55:309-17.
44. Huizing M, Scher CD, Strovel E, Fitzpatrick DL, Hartnell LM, Anikster Y, et al. Nonsense mutations in ADTB3A cause complete deficiency of the beta-3A subunit of adaptor complex-3 and severe Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *Pediatr Res.* 2002;51:150-8.
45. Jung J, Bohn G, Allroth A, Boztug K, Brandes G, Sandrock I, et al. Identification of a homozygous deletion in the AP3B1 gene causing Hermansky-Pudlak syndrome, type 2. *Blood.* 2006;108:362-9.
46. Fontana S, Parolini S, Vermi W, Booth S, Gallo F, Donini M, et al. Innate immunity defects in Hermansky-Pudlak type 2 syndrome. *Blood* 2006;107:4857-6.
47. Dell'Angelica EC, Shotelersuk V, Aguilar RC, Gahl WA, Bonifacio JS. Altered trafficking of lysosomal proteins in Hermansky-Pudlak syndrome due to mutations in the beta-3A subunit of the AP-3 adaptor. *Molec Cell.* 1999;3:11-21.
48. Enders A, Zieger B, Schwarz K, Yoshimi A, Speckmann C, Knoepfle E-M, et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. *Blood.* 2006;108:81-7.
49. Sugita M, Cao X, Watts GFM, Rogers RA, Bonifacio JS, Brenner MB. Failure of trafficking and antigen presentation by CD1 in AP-3-deficient cells. *Immunity.* 2002;16:697-706.
50. Clark RH, Stinchcombe JC, Day A, Blott E, Booth S, Bossi G, et al. Adaptor protein 3-dependent microtubule-mediated movement of lytic granules to the immunological synapse. *Nature Immunol.* 2003;4:1111-20.
51. Fontana S, Parolini S, Vermi W, Booth S, Gallo F, Donini M, et al. Innate immunity defects in Hermansky-Pudlak type 2 syndrome. *Blood.* 2006;107:4857-64.
52. Bohn G, Allroth A, Brandes G, Thiel J, Glocker E, Schäffer AA, Ret al. A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med.* 2007;13:38-45.
53. Mostefai R, Morice-Picard F, Boralevi F, Sautarel M, Lacombe D, Stasia MJ, et al. Poikiloderma with neutropenia, Clericuzio type, in a family from Morocco. *Am J Med Genet.* 2008;146A:2762-9.
54. Tanaka A, Morice-Picard F, Lacombe D, Nagy N, Hide M, Taieb A, et al. Identification of a homozygous deletion mutation in C16orf57 in a family with Clericuzio-type poikiloderma with neutropenia. *Am J Med Genet.* 2010;152A:1347-8.
55. Wang LL, Levy ML, Lewis RA, Chintagumpala MM, Lev D, Rogers M, et al. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet.* 2001;102:11-7.
56. Wang LL, Gannavarapu A, Clericuzio CL, Erickson RP, Irvine AD, Plon SE. Absence of RECQL4 mutations in poikiloderma with neutropenia in Navajo and non-Navajo patients. (Letter) *Am J Med Genet.* 2003;118A:299-301.
57. Concolino D, Roversi G, Muzzi GL, Sestito S, Colombo EA, Volpi L, et al. Clericuzio-type poikiloderma with neutropenia syndrome in three sibs with mutations in the C16orf57 gene: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet.* 2010;152A:2588-94.
58. Senior B, Loridan L. Functional differentiation of glycogenoses of the liver with respect to the use of glycerol. *New Eng J Med.* 1968;279:965-70.
59. Kure S, Suzuki Y, Matsubara Y, Sakamoto O, Shintaku H, Isshiki G, et al. Molecular analysis of glycogen storage disease type Ib: identification of a prevalent mutation among Japanese patients and assignment of a putative glucose-6-phosphate translocase gene to chromosome 11. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;248:426-31.
60. Chou JY, Mansfield BC. Molecular genetics of type 1 glycogen storage diseases. *Trends Endocr Metab.* 1999;10:104-13.
61. Ambruso DR, McCabe ERB, Anderson D, Beaudet A, Ballas LM, Brandt IK, et al. Infectious and bleeding complications in patients with glycogenosis Ib. *Am J Dis Child.* 1985;139:691-7.
62. Ueno N, Tomita M, Ariga T, Ohkawa M, Nagano S, Takahashi Y, et al. Impaired monocyte function in glycogen storage disease type Ib. *Europ J Pediatr.* 1986;145:312-14.
63. Kuijpers TW, Maianski NA, Tool ATJ, Smit PA, Rake JP, Roos D, et al. Apoptotic neutrophils in the circulation of patients with glycogen storage disease type 1b (GSD1b). *Blood.* 2003;101:5021-4.
64. Talente GM, Coleman RA, Alter C, Baker L, Brown BI, Cannon RA, et al. Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med.* 1994;120:218-26.
65. Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V. Treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *New Eng J Med.* 1992;326:1666-9.
66. Parri V, Katzaki E, Uliana V, Scionti F, Tita R, Artuso R, et al. High frequency of COH1 intragenic deletions and duplications detected by MLPA in patients with Cohen syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:1133-40.
67. Kolehmainen J, Black GCM, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Traskelin A-L, et al. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1359-69.
68. Kivitie-Kallio S, Summanen P, Raitta C, Norio R. Ophthalmologic findings in Cohen syndrome: a long-term follow-up. *Ophthalmology.* 2000;107:1737-45.
69. Rivera-Brugues N, Albrecht B, Wiczorek D, Schmidt H, Keller T, Gohring I, et al. Cohen syndrome diagnosis using whole genome arrays. *J Med Genet.* 2011;48:136-40.
70. De Ravel TJL, Dillen K, Frys JP. A new association of mental retardation, short stature, unusual face, radio-ulnar synostosis and retinal pigment abnormalities: Cohen syndrome with thrombocytopenia. (Letter) *Genet Counsel.* 2002;13:475-6.
71. Kivitie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet.* 2001;102:125-35.
72. Ku C-L, von Bernuth H, Picard C, Zhang S-Y, Chang H-H, Yang K, et al. Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med.* 2007;204:2407-22.
73. Picard C, Puel A, Bonnet M, Ku C-L, Bustamante J, Yang K, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science.* 2003;299:2076-9.
74. Haraguchi S, Day NK, Nelson RPJr, Emmanuel P, Duplantier JE, Christodoulou CS, Good RA. Interleukin 12 deficiency associated with recurrent infections. *Proc Nat Acad Sci.* 1998;95:13125-9.
75. Hoarau C, Gerard B, Lescanne E, Henry D, Francois S, Lacapere JJ, et al. TLR9 activation induces normal neutrophil responses in a child with IRAK-4 deficiency: involvement of the direct PI3K pathway. *J Immunol.* 2007;179:4754-65.
76. Singh A, Zarembek KA, Kuhns DB, Gallin JI. Impaired priming and activation of the neutrophil NADPH oxidase in patients with IRAK4 or NEMO deficiency. *J Immunol.* 2009;182:6410-17.
77. Gallardo E, Claeys KG, Nelis E, Garcia A, Canga A, Combarros O, et al. Magnetic resonance imaging findings of leg musculature in Charcot-Marie-Tooth disease type 2 due to dynamin 2 mutation. *J Neurol.* 2008;255:986-92.
78. Zuchner S, Noureddine M, Kennerson M, Verhoeven K, Claeys K, De Jonghe P, et al. Mutations in the pleckstrin homology domain of dynamin 2 cause dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. *Nature Genet.* 2005;37:289-94.

79. Claeys KG, Zuchner S, Kennerson M, Berciano J, Garcia A, Verhoeven K, et al. Phenotypic spectrum of dynamin 2 mutations in Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Brain*. 2009;132:1741-52.
80. McKusick VA, Eldridge R, Hostetler JA, Egeland JA, Ruangwit U. Dwarfism in the Amish. II. Cartilage-hair hypoplasia. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1965;116:285-326.
81. Hirose Y, Nakashima E, Ohashi H, Mochizuki H, Bando Y, Ogata T, et al. Identification of novel RMRP mutations and specific founder haplotypes in Japanese patients with cartilage-hair hypoplasia. *J Hum Genet*. 2006;51:706-10.
82. Ridanpaa M, Sulisalo T, de la Chapelle A, Kaitila I. Genetic and physical mapping of the cartilage-hair hypoplasia locus on 9p13. (Abstract) *Am J Hum Genet*. 1995;57:A201.
83. Bonafe L, Schmitt K, Eich G, Giedion A, Superti-Furga A. RMRP gene sequence analysis confirms a cartilage-hair hypoplasia variant with only skeletal manifestations and reveals a high density of single-nucleotide polymorphisms. *Clin Genet*. 2002;61:146-51.
84. Toiviainen-Salo S, Kajosaari M, Piihonen A, Makitie O. Patients with cartilage-hair hypoplasia have an increased risk for bronchiectasis. *J Pediatr*. 2008;152:422-8.
85. Makitie O, Kaitila I, Savilahti E. Susceptibility to infections and in vitro immune functions in cartilage-hair hypoplasia. *Europ J Pediatr*. 1998;157:816-20.
86. Williams MS, Ettinger RS, Hermanns P, Lee B, Carlsson G, Taskinen M, et al. The natural history of severe anemia in cartilage-hair hypoplasia. *Am J Med Genet*. 2005;138A:35-40.
87. Fryns JP. Hypersplenism and portal hypertension with vena porta thrombosis in cartilage-hair hypoplasia (metaphyseal chondrodysplasia, McKusick type, MIM \*250250). (Letter) *Genet Counsel*. 2000;11:277-8.
88. Makitie O, Kaitila I. Cartilage-hair-hypoplasia clinical manifestations in 108 Finnish patients. *Europ J Pediatr*. 1993;152:211-7.
89. Bailly-Botuha C, Jaubert F, Taam RA, Galmiche L, Picard C, Bellon G, de Blic J. Diffuse lymphoplasmacytic bronchiolitis in cartilage-hair hypoplasia. *J Pediatr*. 2008;152:429-33.
90. Taskinen M, Ranki A, Pukkala E, Jeskanen L, Kaitila I, Makitie O. Extended follow-up of the Finnish cartilage-hair hypoplasia cohort confirms high incidence of non-Hodgkin lymphoma and basal cell carcinoma. *Am J Med Genet*. 2008;146A:2370-5.
91. Arvin AM, Kushner JH, Feldman S, Baehner RL, Hammond D, Merigan TC. Human leukocyte interferon from the treatment of varicella in children with cancer. *New Eng J Med*. 1982;306:761-5.
92. Wood MJ. Current experience with antiviral therapy for acute herpes zoster. *Ann Neurol*. 1994;35:S65-S68.
93. Winkelstein JA, Marino AG, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine*. 2006;85:193-202.
94. Wan C, Yu HH, Lu MY, Lee JH, Wang LC, Lin YT, et al. Clinical manifestations and outcomes of pediatric chronic neutropenia. *J Forms Med Assoc*. 2012;111:220-7.
95. Will N, Seger RA, Betzler C, Dockter G, Graf N, Büttner M, et al. Bare lymphocyte syndrome-combined immunodeficiency and neutrophil dysfunction. *Eur J Pediatr*. 1990;149:700-4.
96. Perreault S, Bernard G, Lortie A, Le Deist F, Decaluwe H. Ataxia-telangiectasia presenting with a novel immunodeficiency. *Pediatr Neurol*. 2012;46:322-4.
97. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(1 Suppl):84-90.
98. Cosar H, Kahramaner Z, Erdemir A, Kanik A, Turkoglu E, Sutcuoglu S, et al. Reticular dysgenesis in a preterm infant: a case report. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010;27:646-9.
99. Akar NA, Adekile AD. Chromosome 22q11.2 deletion presenting with immune-mediated cytopenias, macrothrombocytopenia and platelet dysfunction. *Med Pric Pract*. 2007;16:318-20.
100. Bohn G, Welte K, Klein C. Severe congenital neutropenia: new genes explain an old disease. *Cuur Opin Rheumatol*. 2007;19:644-50.
101. Yamamoto K, Watanabe A, Kakahara T, Tanaka A, Uchiyama M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with preceding neurologic signs and neutrophilia. *Pediatr Int*. 2000;42:167-9.
102. Da Costa L, Moniz H, Simansour M, Tchernia G, Mohandas N, Leblanc T. Diamond-Blackfan anemia, ribosome and erythropoiesis. *Transfus Clin Biol*. 2010;17:112-9.
103. Leguit RJ, van den Tweel JG. The pathology of bone marrow failure. *Histopathology*. 2010;57:655-70.
104. Watkins D, Rosenblatt DS. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157:33-44.
105. Finsterer J. Hematological manifestations of primary mitochondrial disorders. *Acta Haematol*. 2007;118:88-98.
106. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*. 2000;95:3223-31.
107. Ulinski T, Aoun B, Toubiana J, Vitkevicius R, Bensman A, Donadieu J. Neutropenia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of urinary ceruloplasmin loss. *Blood*. 2009;113:4820-1.
108. Carlson G, Ahlin A, Dahilof G, Elinder G, Henter J, Paimblad J. Efficacy and safety of two different rG-CSF preparation in the treatment of patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol*. 2004;126:127-32.
109. Yakisan E, Sching E, Zeidler C, Bishop NJ, Reiter A, Hirt A, et al. High incidence of significant bone loss in patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome). *J Pediatrics*. 1997;131:592-7.
110. Rosemberg PS, Alter BP, Link DC, Stein S, Rodger E, Bolyand AA, et al. Neutropil elastase mutations and risk of leukaemia in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol*. 2008;140:210-3.
111. Yetgin S, Olcay L, Koc A, Gemmeshausen M. Transformation of severe congenital neutropenia to early acute lymphoblastic leukemia in a patient with HAX1 mutation and without G-CSF administration or receptor mutation. *Leukemia*. 2008;22:1797.
112. Beel K, Vandenbergh P. G-CSF receptor (CSF3R) mutations in X-linked neutropenia evolving to acute myeloid leukemia or myelodysplasia. *Haematologica*. 2009;94:1449-52.
113. Dror Y. Schwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:892-901.
114. Pinski M, Burzynski J, Yhap M, Fraser RB, Cummings B, Ste-Marie M. Acute myelogenous leukemia and glycogen storage disease 1b. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:756-58.
115. Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience on the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica*. 2005;90:45-53.
116. Fioredda F, Calvillo M, Lanciotti M, Lanza T, Giunti L, Castagnola E, et al. Pegfilgrastim in children with severe congenital neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:465-7.
117. Leguit RJ, van den Tweel JG. The pathology of bone marrow failure. *Histopathology*. 2010;57:655-70.
118. Connelly JA, Choi SW, Levine JE. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2012;19:44-51.
119. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25:89-100.
120. Booth C, Gaspar HB, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:659-66.
121. Porteus M. Homologous recombination-based gene therapy for the primary immunodeficiencies. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1246:131-40.
122. Rivat C, Santilli G, Gaspar HB, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Hum Gene Ther*. 2012;23:668-75.
123. Ginn SL, Alexander IE. Gene therapy: Progress in childhood disease. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:466-71.