



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANIFESTACIONES BUCALES DE
LA NEUTROPENIA CÍCLICA

T E S I N A

Que para obtener el Título de:

CIRUJANA DENTISTA

Presenta:

ROSA NANCY LÓPEZ MENDOZA *NOSE*

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rosa Nancy López Mendoza'.

DIRECTOR: C.D. FERNANDO BETANZOS SÁNCHEZ

MÉXICO, D. F.

2005

m. 342892



Dios:

Por darme la oportunidad de pertenecer a una familia maravillosa y permitirme realizar mis sueños mas anhelados al lado de mis seres queridos.

Mi Madre:

Por ser una gran mujer y una gran amiga. Por guiarme por el camino correcto para que pueda ser un buen ser humano, una buena hija y hermana.

Por darme su confianza y poner en mí sus esperanzas al igual que en mis hermanas. Al mismo tiempo por brindarme la oportunidad de convertirme en profesionista, lo cual no habría logrado sin su apoyo y sobre todo su amor incondicional. Jamás terminare de agradecerte todos los esfuerzos y sacrificios que has hecho para sacarnos adelante. Este trabajo es tan solo un pequeño tributo por todo lo que has hecho por mí. Te amo mamá, quiero que sepas que "Mis logros son tuyos". Gracias por todo y mas...

Mis hermanas:

Yenifer y Josselin por brindarme su apoyo y compartir grandes momentos de felicidad desde la infancia hasta el día de hoy, y sobre todo porque siempre están ahí cuando las necesito. A Valeria (mi nena) por brindarme grandes satisfacciones, por ser la niña mas hermosa y por ser un motivo de felicidad para todos. Gracias por estar a mi lado, las quiero mucho...

Mis tíos:

Alicia, Guadalupe y Victor por brindarme su confianza y apoyo. Por darme su consejo en los momentos más difíciles de mi vida, y por



formar parte fundamental de mi familia. Gracias por todo, los quiero mucho...

Mis amigos (as):

A mi amiga Nancy por brindarme su amistad incondicional durante tantos años, con la cual he compartido grandes momentos de felicidad y hoy vemos realizados nuestros sueños.

A mis amigos de la facultad **Mauricio, Yenitze, Silvia y Diana** con quienes he compartido años de aprendizaje. Por darme gratos momentos pero sobre todo porque se que siempre están ahí cuando los necesito.

Alguien muy especial:

A **Sergio Manuel López Paredes** por compartir conmigo un momento tan importante en mi vida, por brindarme tu ayuda de manera incondicional por ofrecerme tu cariño y confianza y por permitirme compartir tus sueños. Gracias por todos los momentos tan bellos que hemos pasado juntos. Te quiero mucho...

La Universidad Nacional Autónoma de México:

Por permitirme formar parte de la comunidad universitaria y darme la oportunidad de forjar mi destino dentro de sus aulas.

Mis Profesores:

Por compartir sus conocimientos y experiencias con todos nosotros al mismo tiempo que buscan nuestra superación personal y profesional.

Un agradecimiento especial al **Dr. Fernando Betanzos Sánchez** por ser mi director de tesina, por la dedicación y el esfuerzo para la realización de la misma.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1	Pág.
NEUTROPENIA CÍCLICA.....	9
1.1 Definición.....	9
1.2 Clasificación.....	9
1.3 Características de los neutrófilos.....	13
1.4 Etiología.....	24
1.5 Patogenia.....	26
 CAPÍTULO 2	
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	30
2.1 Manifestaciones generales.....	30
2.2 Manifestaciones bucales.....	32
2.3 Casos clínicos.....	39



CAPÍTULO 3	Pág.
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.....	51
3.1 Exámenes de laboratorio.....	51
3.2 Diagnóstico diferencial.....	52
CAPÍTULO 4	
PLAN DE TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.....	57
4.1 Tratamiento médico.....	57
4.2 Tratamiento dental.....	58
4.3 Pronostico.....	62
CONCLUSIONES.....	63
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	65



INTRODUCCIÓN

Los neutrófilos desempeñan un papel vital en la protección del organismo frente a las infecciones bacterianas y micóticas. Las alteraciones tanto en el número como en su función, pueden resultar una predisposición para infecciones, muchas veces comprometiendo la vida del paciente.

La Neutropenia cíclica es un trastorno granulopoyético congénito, se hereda de forma autosómica dominante. Se caracteriza por desaparición periódica de los PMN de la circulación en ciclos regulares de aproximadamente 21 días con periodos de neutropenia (menos de $200/\text{mm}^3$) de 3 a 5 días de duración.

Es caracterizada por periodos recurrentes de fiebre, anorexia, diaforesis, malestar, linfadenopatía cervical, faringitis y ulceraciones bucales y posiblemente infecciones que amenazan la vida, relacionadas con variaciones cíclicas en el número de neutrófilos.

Las condiciones orales que se asocian con la neutropenia cíclica incluyen **gingivitis severa, úlceras aftosas y periodontitis agresiva.**

A lo largo de las dos últimas décadas se han logrado notables avances en el tratamiento del paciente neutropénico. Uno de los más destacables ha sido la reducción de la morbimortalidad por complicaciones infecciosas, como consecuencia de los progresos logrados en la prevención de infecciones y en su tratamiento, así como el acortamiento del periodo de neutropenia gracias al empleo de factores de crecimiento hematopoyético.



El tratamiento empírico de los procesos febriles con antibióticos, cada vez más eficaces y con mayor espectro de acción, ha hecho que las infecciones bacterianas sean desplazadas por las fúngicas como primera causa de muerte en estos pacientes.

CAPÍTULO 1
NEUTROPENIA CÍCLICA



NEUTROPENIA CÍCLICA

1.1 DEFINICIÓN

Es un trastorno granulopoyético congénito, se hereda de forma autosómica dominante.¹ Se caracteriza por desaparición periódica de los PMN de la circulación en ciclos regulares de aproximadamente 21 días con periodos de neutropenia (menos de $200/\text{mm}^3$) de 3 a 5 días de duración, después de lo cual ocurre la recuperación espontánea aunque los neutrófilos tienden a permanecer en cifras menores a $1900/\text{mm}^3$.^{2, 3, 4}

La causa subyacente parece que tiene relación con un defecto hematopoyético en la célula madre de la médula ósea. La frecuencia de la enfermedad se estima más o menos de 1 en un millón.²

1.2 CLASIFICACIÓN

La neutropenia se clasifica en dos grupos: el primero, el más frecuente esta provocado por factores extrínsecos de las células mieloides de la médula; el segundo, excepcional, se debe a un defecto intrínseco que afecta a los progenitores mieloides.¹



Factores extrínsecos

Causas

- Infección
- Inducida por fármacos
- Neutropenia inmunitaria
- Secuestro reticuloendotelial
- Infiltración de la médula ósea
- Quimioterapia o radioterapia de la médula ósea
- Mielopoyesis ineficaz

Trastornos intrínsecos

Trastorno

- **Neutropenia cíclica**
- Neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann)
- Neutropenia idiopática crónica
- Síndrome de Shwachman Diamond
- Hipoplasia cartílago pilosa
- Disqueratosis congénita
- Síndrome de Chédiak Higashi
- Síndromes preleucémicos



La neutropenia también se clasifica dependiendo de la duración y la severidad.^{3, 5,6}

Según su duración:

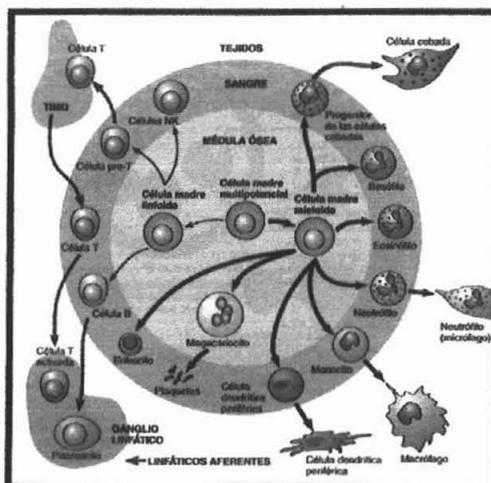
- Neutropenia aguda: de corta duración.
- Neutropenia crónica: la que se prolonga por un período mayor de 3 meses.

Dependiendo la severidad:

- Neutropenia leve: neutrófilos totales (NT) entre 1000 -1500x mm^3 .
- Neutropenia moderada: NT entre 500 -1000x mm^3 .
- Neutropenia severa: NT inferior a 500x mm^3 .

El establecimiento de este sistema de clasificación es útil porque permite predecir el riesgo que tiene el enfermo para desarrollar infecciones bacterianas, ya que existe una relación directa entre el grado de neutropenia y la gravedad de estas.³

Es posible catalogar a las neutropenias en relación con 3 espacios donde residen los neutrófilos: el compartimiento medular, la sangre periférica y los tejidos Fig. 1.⁷

Fig. 1 Compartimientos ⁷

Anomalías en cualquiera de estos espacios pueden motivar neutropenia. Los trastornos medulares, que corresponden a la mayor parte de las neutropenias, pueden surgir de lesión directa o por efectos en la maduración de las células hematopoyéticas. La lesión causada por medicamentos o sustancias químicas también es frecuente, y proviene de agentes citotóxicos por riesgos ambientales, tales como benceno, diclorodifeniltricloroetano (DDT) o dinitrofenol. Hay anomalías primarias en la maduración que se manifiestan como neutropenias congénitas y hereditarias; o trastornos secundarios de la maduración vinculados con deficiencia de ácido fólico o vitamina B12. ⁷



1.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS NEUTRÓFILOS

GLOBULOS BLANCOS (LEUCOCITOS)

La cantidad de leucocitos que hay en un adulto normal es de 6500 a 10 000 por mm^3 de sangre. Los leucocitos no funcionan dentro de la sangre, sino que la utilizan como medio de transporte desde la médula ósea hasta sus principales lugares de actividad en los tejidos.^{8,9}

Cuando llegan a su destino dejan la sangre mediante migración entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos (diapédesis), entran en los espacios del tejido conectivo y efectúan su función.⁹

CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA

Se distinguen 5 tipos de glóbulos blancos cuya proporción en la sangre es la siguiente:⁸

- Neutrófilos: 40-75%
- Eosinófilos : 5%
- Basófilos: 0.5%
- Linfocitos: 20-50%
- Monocitos: 1-5%



Los neutrófilos, eosinófilos y basófilos se agrupan con el nombre de **granulocitos** debido a que sus citoplasmas contienen gránulos muy visibles, aunque también se denominan **células mieloides** porque se originan de la médula ósea. Los linfocitos y los monocitos se denominan **agranulocitos** Fig. 2.⁸

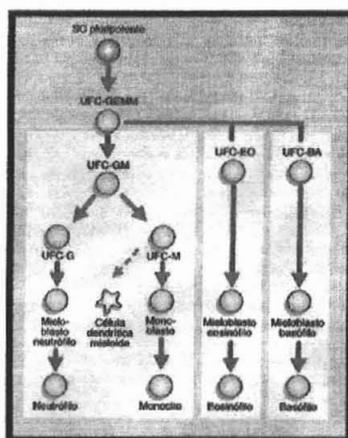


Fig. 2 Granulopoyesis¹⁰

GRANULOPOYESIS DE LOS NEUTRÓFILOS

Los granulocitos se originan a partir de un mismo tipo de célula madre unipotencial por un proceso de diferenciación en el que el primer precursor es el **mieloblasto (Mb)**, continuando con el **promielocito (Pm)**, **mielocito (Mc)**, **metamielocito (Mm)** y **célula en banda (B)** Fig. 3.⁸

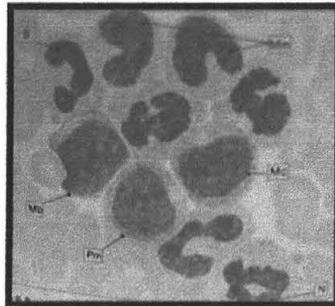


Fig. 3 Estadios morfológicos de la Granulopoyesis de los neutrófilos ⁸

El proceso de maduración desde el mieloblasto hasta neutrófilo dura alrededor de 7-8 días. Entre los estadios de mieloblasto hasta metamieloblasto se producen 5 divisiones celulares, después de las cuales ya no ocurre ninguna división, y entonces las células adquieren los receptores Fc y del complemento, así como la capacidad quimiotáctica. ⁸

Durante su **maduración**, los neutrófilos pasan por diversos **compartimentos anatómicos y funcionales**. Esos compartimentos son los siguientes: ¹¹

- **Compartimento medular de formación:** donde se producen y maduran los nuevos neutrófilos (4 días).
- **Compartimento medular de reserva:** contiene neutrófilos maduros mantenidos ahí durante un período de tiempo variable (4 días) antes de entrar a la sangre.
- **Compartimento circulante:** en este se encuentran neutrófilos suspendidos en el plasma que circulan por los vasos sanguíneos.



- **Compartimiento de marginación:** formado por los neutrófilos que no circulan.

Estos neutrófilos están en los capilares puestos temporalmente fuera de la circulación por la vasoconstricción, y unidos al endotelio de los vasos, no siendo arrastrados por el torrente sanguíneo. ¹¹

Hay un intercambio constante de células entre los compartimientos circulante y de marginación. El compartimiento de marginación posee la mitad de la cantidad total de neutrófilos de la sangre. **Este hecho explica por qué las neutrofilias no significan necesariamente un aumento de la producción de neutrófilos.** ¹¹

Existen datos que indican que la actividad de los neutrófilos, valorada mediante la determinación de la capacidad fagocítica o quimiotáctica, es menor a lo largo de la vida fetal que en la vida adulta. Sin embargo esto se debe, a la menor concentración de opsoninas del suero fetal y no a una característica propia de las células. Para activarse en presencia de opsoninas, los neutrófilos deben interactuar con microorganismos y/o con las citocinas producidas como respuesta a los estímulos antigénicos. ¹²



CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

NÚCLEO

Los neutrófilos presentan una gran actividad ameboide y fagocitaria, y se ha calculado que se desplazan a una velocidad promedio de 35mm por minuto.¹³ Su principal función es ingerir y destruir los microorganismos invasores. Desempeñan un papel básico en las fases iniciales de las respuestas inflamatorias agudas tisulares.⁸

Presentan un núcleo multilobulado (razón por la cual se les llama leucocitos polimorfonucleares) con un diámetro de 10-20 μm y gránulos citoplásmicos finos. La lobulación nuclear aumenta con la madurez; cuando se liberan de la médula ósea tienen un núcleo semejante a una banda. Los neutrófilos maduros por completo tienen de 4 a 5 lóbulos nucleares conectados por líneas finas de cromatina.^{8, 9, 14}

En las mujeres, alrededor del 3% de los núcleos presentan un pequeño un apéndice con forma de "palillo de tambor" que contiene al segundo cromosoma X inactivo condensado (corpúsculo de Barr) Fig. 4.^{8, 9}

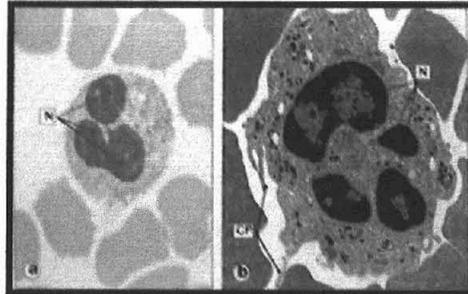


Fig. 4 Neutrófilo maduro⁸

CITOPLASMA

En el citoplasma de los neutrófilos pueden distinguirse 3 tipos (primario, secundario y terciario) de gránulos delimitados por una membrana.

- **GRÁNULOS PRIMARIOS** (azurofilicos): son lisosomas que contienen hidrolasas ácidas, mieloperoxidasa (sustancia digestiva y antibacteriana), elastasa (proteína que incrementa la permeabilidad bactericida), catepsina, colagenasa inespecífica y muramidasa.^{8,9,12}

Aunque son los primeros gránulos en aparecer durante la formación del neutrófilo, cuando las células maduran, su número decrece respecto a los gránulos secundarios.⁸

- **GRÁNULOS SECUNDARIOS** (específicos): contienen lactoferrina y lisozima.¹²



Son 2 veces más numerosos que los gránulos primarios. Contienen diversas enzimas que ayudan al neutrófilo a efectuar sus funciones antimicrobianas.^{8, 9}

- **GRÁNULOS TERCIARIOS:** contienen gelatinasa, catepsinas, glucoproteínas.⁸

Contienen enzimas que son secretadas al medio extracelular. En su membrana celular incorporan glucoproteínas que promueven los mecanismos de adhesión celular, por lo que están implicados en procesos fagocíticos.⁸

OTROS ORGANELOS

El citoplasma de los neutrófilos contiene muy pocos organelos. Solo se encuentran algunos sacos dispersos de retículo endoplásmico rugoso, algunos ribosomas libres y restos del aparato de Golgi que han participado en la formación de los gránulos en fases previas del desarrollo.⁸

Los neutrófilos tienden a actuar en tejidos desvascularizados en los que el oxígeno y la glucosa pueden ser escasos. Por esta razón contienen gran cantidad de glucógeno lo cual les permite realizar un metabolismo anaerobio principalmente a través de la vía glucolítica.⁸



FUNCIONES DE LOS NEUTRÓFILOS

La **fagocitosis** es el proceso por el cual las células ingieren partículas extracelulares para su posterior destrucción. Los neutrófilos desempeñan una función importante en la fagocitosis de bacterias y células muertas. Para poder llegar al foco infeccioso o al tejido dañado, los neutrófilos abandonan el torrente circulatorio adhiriéndose a las células endoteliales mediante moléculas de adhesión que se expresan en respuesta a la secreción de citocinas.⁸

Los neutrófilos presentan agentes quimiotácticos en los que se encuentran, fragmentos proteicos que se liberan cuando se produce la activación del complemento, factores procedentes de los sistemas fibrinolítico y de las cininas, sustancias producidas por otros leucocitos o por las plaquetas y determinados productos bacterianos. Los estímulos quimiotácticos inducen la marginación (adherencia a las células endoteliales) y la diapédesis de los neutrófilos Fig. 5.¹²

Estos acontecimientos se llevan a cabo de la siguiente manera:⁹

1. La fijación de los agentes quimiotácticos del neutrófilo al plasmalema de la célula facilita la descarga del contenido de los gránulos terciarios hacia la matriz extracelular.
2. La gelatinasa degrada a la lámina basal y facilita la migración del neutrófilo. Las glucoproteínas que se insertan en la membrana celular ayudan al proceso de fagocitosis.



3. El contenido de los gránulos específicos se descarga en la matriz celular, sitio en el que atacan a los microorganismos invasores y ayudan a la migración de los neutrófilos.
4. Los microorganismos fagocitados por los neutrófilos quedan encerrados en **fagosomas**. Enzimas y agentes farmacológicos de los gránulos azurofílicos suelen descargarse hacia la luz de estas vacuolas intracelulares, en la que destruyen los microorganismos ingeridos.
5. Las bacterias mueren no sólo por la acción de las enzimas, sino también por la formación de los compuestos reactivos de oxígeno que están dentro de los fagosomas de los neutrófilos.
6. En ocasiones el contenido de los gránulos azurofílicos se descarga en la matriz extracelular y produce lesión tisular.
7. Una vez que los neutrófilos han efectuado su función de eliminar a los microorganismos, mueren poco después ya que se consumió gran cantidad de energía y agoto sus reservas de glucógeno.
8. Cuando mueren, sus enzimas lisosómicas pasan al espacio extracelular y producen la licuefacción del tejido adyacente, dando como resultado la formación de **pus** que es la acumulación de leucocitos muertos, bacterias y líquido tisular.^{8,9}

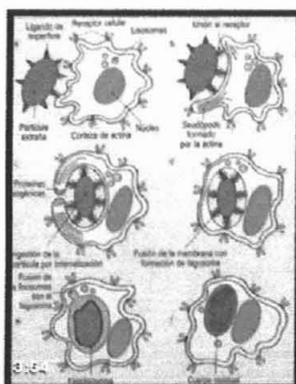


Fig. 5 Fagocitosis por los neutrófilos ⁸

FUNCIÓN ANORMAL DE LOS NEUTRÓFILOS

Se han descrito más de 15 defectos primarios en la función de los neutrófilos, y cuando menos 30 padecimientos en los cuales hay una depresión secundaria en la función de los neutrófilos. Los pacientes con estas enfermedades están predispuestos a infecciones que son relativamente leves cuando sólo está implicado el sistema de neutrófilos, pero graves cuando también interviene el sistema de monocitos y macrófagos tisulares. ¹⁵

TRASTORNOS CUANTITATIVOS

La neutropenia (disminución en el número de neutrófilos) se asocia con una respuesta celular defectuosa en la inflamación aguda que conduce a un aumento en la susceptibilidad a la infección. Es necesario que se produzca una reducción intensa en el recuento de neutrófilos de la sangre periférica (<1000 L) antes de que se incremente la infección. ¹⁴



TRASTORNOS CUALITATIVOS

La función anormal de los neutrófilos se puede manifestar bajo la forma de trastornos de su motilidad. Las anomalías intrínsecas que afectan la motilidad son poco usuales, por ejemplo el síndrome del leucocito perezoso, en el cual es anormal la emigración de los neutrófilos y el síndrome de Chédiak Higashi, caracterizado por movimiento defectuoso y desgranulación de los neutrófilos asociados con la presencia de inclusiones citoplasmáticas grandes constituidas por lisosomas aumentados de tamaño.¹⁴

ALTERACIONES DE LOS NEUTRÓFILOS

La presencia de un defecto en cualquier punto del ciclo vital del neutrófilo puede afectar a las defensas del huésped. La respuesta inflamatoria suele estar deprimida y el resultado clínico es la aparición de infecciones recurrentes y graves, producidas por bacterias y hongos. Las úlceras aftosas en la mucosa, la gingivitis y la enfermedad periodontal sugieren un trastorno de las células fagocitarias.

Los pacientes con trastornos congénitos del sistema fagocítico pueden presentar infecciones desde los primeros días de vida. Son frecuentes las infecciones de la piel, el oído, las vías respiratorias superiores e inferiores y el hueso. En algunos trastornos es variable la frecuencia de infección y los pacientes pueden evolucionar durante meses o incluso años sin que se presente una infección grave. El tratamiento activo de estas enfermedades ha permitido incrementar la vida de estos pacientes hasta más allá de los 30 años.¹⁶



1.4 ETIOLOGÍA

En México las cifras normales de leucocitos en sangre periférica se encuentran entre 4000 y 12000/mm³; de un 40 a 82% de estos será neutrófilos totales (NT). En el adulto hay neutropenia cuando el número de neutrófilos totales es menor a 1500/mm³.^{3,7}

Se desconoce la causa exacta de la neutropenia cíclica. No existe alguna predilección racial o desviación de género en su incidencia, pero el trastorno por lo común se diagnostica en niños y adolescentes.¹⁷

Los episodios de neutropenia pueden ser causados por el siguiente mecanismo: regulación anormal de las células precursoras hematopoyéticas que causa disminución de células progenitoras de granulocitos en la granulopoyesis causando reducción en la producción de neutrófilos.¹⁸

La Neutropenia cíclica es una enfermedad rara, puede ocurrir en forma esporádica o tener un patrón de herencia autosómica dominante.⁵

Es caracterizada por una variación episódica del número de neutrófilos circulantes y debida a una detención periódica de la maduración medular. En la mayoría de los pacientes el ciclo se repite cada 30 días con una fase neutropénica de 4 o 5 días de duración.^{1,4}



La cantidad de neutrófilos puede disminuir debido a una inadecuada producción de la médula ósea o bien por una elevada destrucción de glóbulos blancos en la circulación.⁶

Algunos casos de neutropenia cíclica han asociado una proliferación clonal de los gránulos de linfocitos en la sangre periférica y de la médula ósea. En un estudio *in vitro* de las células de la médula ósea, han mostrado variaciones cíclicas en la formación de colonias, indicando que la agranulocitosis es probablemente secundaria a un defecto en la regulación de las citoquinas de los precursores mieloides.¹⁹

La neutropenia cíclica (NC) en adultos ha sido asociada a un incremento de las células asesinas naturales (NK). Se ha sugerido que al comienzo de la infancia la NC no tiene una asociación significativa con las células NK, e indica que la terapia con G-CSF, no modifica el fenotipo de las células T, B y NK.¹⁹

Thompson reportó en un estudio a 40 mujeres entre 17 y 18 años, que presentaban neutropenia cíclica en el 1 o 2 día del ciclo menstrual. La observación de este trastorno endocrino ha sido esporádica y no se ha identificado la consecuencia del desequilibrio hormonal.²⁰

Varios autores han sugerido la relación entre la secreción de hormonas femeninas del ciclo menstrual, como prueba de la disfunción endocrina que se manifiesta en este trastorno.²⁰



1.5 PATOGENIA

Los neutrófilos maduran en la médula ósea en aproximadamente dos semanas. Después de entrar en el flujo sanguíneo, circulan por el mismo alrededor de 6 horas, buscando organismos infecciosos. Cuando encuentran uno, emigran hacia los tejidos, se adhieren a ellos y producen sustancias tóxicas que matan y digieren estos organismos. Esta reacción puede dañar el tejido sano que está alrededor del área de la infección.⁶

Dado que los neutrófilos generalmente representan más del 70% de los glóbulos blancos, una disminución en la cantidad de glóbulos blancos significa habitualmente que existe una disminución en el número total de neutrófilos.⁶

Los neutrófilos con su capacidad para ingerir bacterias y liberar enzimas tóxicas y radicales libres oxidantes en los sitios de infección, normalmente sirven como la primera línea de defensa del hospedero contra las bacterias que habitan en el intestino.¹⁷

En general, la neutropenia por cualquier causa coloca a los pacientes en riesgo de infecciones bacterianas graves, casi siempre por microorganismos entéricos como consecuencia de la alteración en las defensas del hospedero en las vías gastrointestinales.¹⁷



Si la neutropenia dura varios días, los pacientes están en riesgo de infecciones micóticas; esto se debe a que los hongos necesitan mas tiempo para reproducirse e invadir el torrente sanguíneo. Las infecciones de cualquier tipo sin tratamiento pueden llegar a ser rápidamente mortales en particular si la cifra del neutrófilo es menor de $250\mu\text{L}$.¹⁷

Los estudios de la cinética del neutrófilo en pacientes afectados indican que el defecto consiste en la producción anormal, más que en la disposición anormal de los neutrófilos. Se desconoce la causa exacta de las ondas cíclicas de maduración. Casi todos los pacientes tienen un ciclo entre 19 y 22 días; los neutrófilos no son el único elemento de la médula con ciclos. Las cifras de plaquetas y reticulocitos también tienen ciclos con una duración igual a los correspondientes de los neutrófilos. Presuntamente esto se debe a que las vidas medias de estos elementos son mucho más largas que la del neutrófilo.¹⁷

El mecanismo fisiopatológico esta dado por una expansión y contracción cíclicas de la reserva mieloide de la médula ósea, que probablemente se deba a un balance inadecuado entre los factores estimuladores de la mielopoyesis (G-FEC y FEC-GM) y los inhibidores (prostaglandina E, lisosomas).³



La médula ósea muestra, al inicio de la neutropenia, un incremento rápido de promielocitos y mielocitos, seguido de una elevación de las formas maduras metamielocitos y segmentados. Sin embargo, 10-14 días después del inicio de la neutropenia, solamente se observan formas maduras, con una ausencia casi completa de los precursores más jóvenes.²¹

Aunque no se conoce la patogenia exacta de la Neutropenia cíclica esta se sugerido como posibilidades la presencia de un defecto de la célula madre para responder a los reguladores de la hematopoyesis, la alteración en la regulación humoral o celular de la proliferación hematopoyética y la acumulación periódica de algún inhibidor de la proliferación de células hematopoyéticas.²¹

CAPÍTULO 2
MANIFESTACIONES CLÍNICAS



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

2.1 MANIFESTACIONES GENERALES

La neutropenia cíclica fue descrita por primera vez por Leale en 1910, como una rara enfermedad que afectaba a un niño de 19 meses el cual presentaba furunculosis, fiebre y úlceras orales.^{18, 22}

Se caracteriza por una variación periódica y regular en el número de neutrófilos periféricos, que oscila entre la normalidad y los valores neutropénicos. En muchos pacientes el ciclo es aproximadamente de 21 días, con un periodo de 3 a 10 días con neutropenia severa.^{1, 23}

Es caracterizada por periodos recurrentes de fiebre, anorexia, diaforesis, malestar, linfadenopatía cervical, faringitis y ulceraciones bucales y posiblemente infecciones que amenazan la vida, relacionadas con variaciones cíclicas en el número de neutrófilos.^{1, 2, 3, 4, 17, 23}

Los sitios que con mas frecuencia se afectan por infecciones localizadas en enfermos neutropénicos son la piel y tejidos blandos (furunculosis, celulitis y abscesos piógenos), la cavidad bucal (faringitis), las vías respiratorias (sinusitis, otitis media, neumonías), el área perianal (celulitis, abscesos) y las vías urinarias (pielonefritis).^{3, 4, 17, 24}



Los gérmenes que se aíslan mas a menudo en pacientes neutropenicos son *Sthaphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* y bacterias gramnegativas. ^{1,3}

La neutropenia cíclica tiende a mejorar con la edad. Aunque usualmente no es fatal, la muerte puede ocurrir al presentarse neumonía, celulitis, gangrena y peritonitis. El intervalo entre los episodios de neutropenia no es siempre clinicamente evidente, requiere estudios de laboratorio para su identificación. ²³

Es importante obtener un antecedente de la administración de antibióticos en pacientes neutropenicos infectados. Con frecuencia en enfermos con neutropenia los signos y síntomas usuales de infección están disminuidos o no se presentan porque no existen las células que median gran parte de la respuesta inflamatoria de una infección. ²⁴

En pacientes neutropenicos, las infecciones que en una persona normal estarían bien localizadas se diseminan con rapidez. En consecuencia, los enfermos con neutropenia infectados no solo constituyen un problema diagnostico sino, además como hay mayor propensión a cualquier infección ya este diseminada cuando se diagnostica, con frecuencia están peligrosamente enfermos. ²⁴



2.2 MANIFESTACIONES BUCALES

Numerosas investigaciones ha demostrado que los neutrófilos están presentes en los tejidos gingivales sanos y en los tejidos con inflamación gingival. El neutrófilo es la célula de defensa que protege al ligamento periodontal, fagocitando y matando microorganismos bacterianos. Así que se sugiere que la inadecuada función del neutrófilo, en combinación con factores que promueven la acumulación de placa, destruyen rápidamente el ligamento periodontal.²⁰

Las condiciones orales son asociadas con la neutropenia cíclica muchas incluyen **gingivitis severa** y **ulceras aftosas**, estas ultimas están presentes de 3 a 6 días y son recurrentes aproximadamente cada 3 semanas Fig. 6 y 7.^{4, 23}

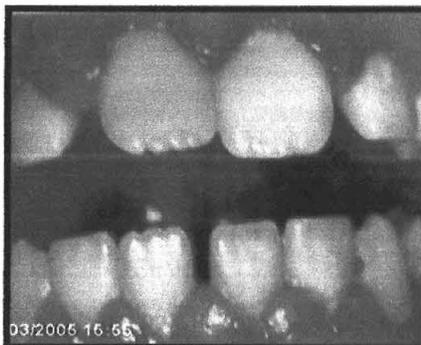


Fig. 6 Paciente con gingivitis severa²³



Fig. 7 Paciente con gingivitis²³

Además suele observarse **periodontitis agresiva** en niños y adolescentes, que pueden presentar pérdida de hueso, recesión gingival y movilidad dental.^{2, 4}

ULCERAS AFTOSAS MENORES

Pequeñas úlceras superficiales y dolorosas de la mucosa oral glandular que aparecen con cierta frecuencia y episódicamente en brotes de 1 a 5 lesiones. Las lesiones son redondas, con un diámetro de 0,5 mm a 1cm, con bordes marcados y crateriforme, presentan una base blanco amarillenta con un halo eritematoso.⁴

Las úlceras bucales se desarrollan en la mucosa oral superficial, esta es expuesta con el menor trauma particularmente los labios, la lengua, mucosa bucal y orofaringe Fig. 8. El halo eritematoso se presenta variablemente en la periferia de las úlceras. La gingiva es la región que mas se afecta severamente de la cavidad oral. Estas ulceraciones pueden localizarse en mucosa fija y móvil.²

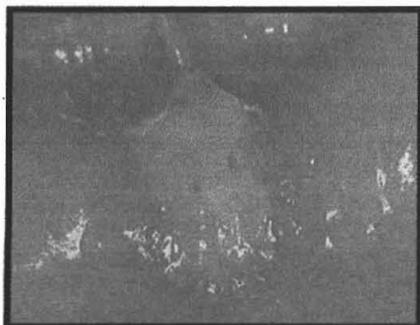


Fig. 8 Úlcera de la mucosa labial ²³

PERIODONTITIS AGRESIVA

La **periodontitis** se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes causada por microorganismos o grupos específicos de microorganismos que producen la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con formación de bolsas periodontales y recesión gingival. ²⁵

La **periodontitis agresiva** (antes periodontitis de inicio temprano) es la destrucción periodontal que tiene importancia en la adolescencia. La enfermedad se clasifica en dos formas: **localizada** y **generalizada**. ²⁵

La **periodontitis agresiva localizada (PAL)** se caracteriza por la pérdida ósea en torno a los primeros molares e incisivos. La **periodontitis agresiva generalizada (PAG)** se caracteriza por un patrón de extensa destrucción ósea. ²⁵



- **Periodontitis agresiva localizada:** molares e incisivos con > 3 mm de pérdida de inserción.
- **Periodontitis agresiva generalizada:** cuatro o más dientes con > 3 mm de pérdida de inserción.

Una característica de la periodontitis agresiva localizada es la falta de inflamación clínica pese a la presencia de bolsas periodontales profundas. La pérdida vertical de hueso alveolar en torno de los primeros molares e incisivos comienza en la pubertad de adolescentes. Afecta por igual a varones y mujeres, es más frecuente en la pubertad y alrededor de los 20 años de edad.²⁵

El *A. actinomycetemcomitans* es la principal bacteria que esta presente en la periodontitis agresiva localizada y generalizada. La eliminación de la bacteria se vincula con la mejoría clínica.²⁵

La bacteria produce una leucotoxina que mata a los neutrófilos, los cuales actúan como defensa ante las enfermedades periodontales. Diferentes cepas de *A. actinomycetemcomitans* sintetizan distintas cantidades de leucotoxina. Es probable que los pacientes con periodontitis agresiva alojen cepas con alto poder leucotóxico que las personas con un periodonto sano o con periodontitis crónica.²⁵



Otro factor que interviene en la patogénesis de la periodontitis agresiva es la función defectuosa de los neutrófilos. La disminución de la quimiotaxis de neutrófilos es un hallazgo constante en pacientes con formas localizadas o generalizadas de la enfermedad. Los estudios revelan que 70 o 75% de los pacientes con enfermedad localizada tienen quimiotaxis de los neutrófilos disminuida. Sin embargo no todos los pacientes con enfermedad localizada tienen deprimida la quimiotaxis de los neutrófilos y no todos los individuos con quimiotaxis disminuida de los neutrófilos padecen enfermedad localizada.²⁵

FACTORES ETIOLÓGICOS BACTERIANOS DE LA PERIODONTITIS AGRESIVA LOCALIZADA

Los primeros estudios microbiológicos de PAL proporcionaron evidencias claras de un fuerte vínculo entre la enfermedad y una microflora bacteriana peculiar en la que predominaba un microorganismo identificado después como *A. actinomycetemcomitans*. Otros microorganismos que se relacionaron con la PAL son *P. gingivalis*, *E. corrodens*, *C. rectus*, *F. nucleatum*, *E. capillus* y especies de *Capnocytophaga* y espiroquetas.²⁵

Los enfoques terapéuticos de las infecciones en las que interviene *A. actinomycetemcomitans* deben tomar en cuenta la interacción huésped parásito. La capacidad de *A. actinomycetemcomitans* para invadir y residir dentro de los tejidos gingivales parece proporcionar un reservorio a partir del cual la bacteria puede repoblar con rapidez la bolsa. Según los estudios clínicos, a veces podría ser necesaria una intervención quirúrgica y tratamiento antibiótico para controlar a *A. actinomycetemcomitans*.²⁵



En una descripción histopatológica de los cambios periodontales en la neutropenia cíclica, Bauer (1946) describió hemorragia en el ligamento periodontal con destrucción de las fibras principales y osteoporosis del hueso esponjoso con resorción osteoclástica. También identifico fragmentos pequeños de hueso necrotico en el ligamento periodontal así como hemorragia en la médula.⁷

Raramente se observan abscesos periodontales, probablemente porque el recuento de neutrófilos se normaliza en poco tiempo.⁴

CONTROL DE LA AGRESIÓN BACTERIANA

Los neutrófilos tienen una función importante en el control de la microflora periodontal. Son los primeros leucocitos en llegar al sitio de inflamación y siempre son el tipo celular dominante dentro del epitelio de unión y el surco gingival. Los trastornos de los neutrófilos son secundarios a infección periodontal invasora y periodontitis agresiva.²⁵

En la destrucción periodontal grave que afecta a la dentición primaria y permanente, va a ser evidente que existe una alteración en la quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos.²⁵

El raspado y alisado radiculares estimulan la producción de anticuerpos contra microorganismos como *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans*. La variabilidad en los niveles, tipos e intensidad de la unión del anticuerpo es evidente en los distintos pacientes, y la importancia del anticuerpo depende de su capacidad funcional.²⁵



Una de las funciones del anticuerpo es facilitar la depuración de microorganismos patógenos periodontales. Por ejemplo, el anticuerpo parece ser esencial para la opsonización y fagocitosis de *A. actinomycetemcomitans* y las cepas virulentas de *P. gingivalis*. Los anticuerpos también podrían neutralizar componentes bacterianos importantes para la colonización o para las interacciones con las células del huésped.²⁵

En la periodontitis agresiva localizada, se ha propuesto que la ausencia de una respuesta de anticuerpos del huésped contribuye a la progresión de la enfermedad.²⁵

Existe una cantidad de características que en general tiene que ver con la periodontitis agresiva. Entre éstas están la inconsistencia entre la cantidad de depósitos microbianos y la gravedad de la destrucción periodontal; la presencia de concentraciones elevadas de *A. actinomycetemcomitans*, y evidencia de trastornos de los fagocitos y de monocitos - macrófagos hipersensibles, que conducen a mayores concentraciones de PGE₂ e IL-1β.²⁵



2.3 CASOS CLÍNICOS

En el trabajo de David Deas se reporto el caso de un niño de 2 años con NC, que presentaba gingivitis recurrente y úlceras aftosas. Al realizarse el estudio de la flora microbiana de la cavidad bucal se encontraron los siguientes microorganismos: *P. intermedia*, *Rectus campylobacter*, *Capnocytophaga gingivalis*, y *Capnocytophaga sputigena*. No se menciona el tratamiento medico ni dental.²²

En la revisión que realizo Mark Sorin sobre la Neutropenia cíclica encontró los siguientes casos reportados:

Hartman y Badger presentaron el caso de un niño de 7 años el cual tiene NC, mostrando síntomas cada 3 semanas con una duración de 3 o 7 días. Los síntomas consistían en malestar, úlceras bucales, fiebre, dolor abdominal e infecciones de la piel. El paciente no tenía caries, mostraba moderada pérdida de hueso en los dientes posteriores y severa pérdida de hueso en los dientes anteriores.²⁶

Richard y colaboradores describieron el caso de una niña de 11 años con NC, la cual tenía **periodontitis prepuberal** afectando a la dentición primaria y a la permanente. El tratamiento consistió en limpiezas dentales programadas e instrucciones de de higiene oral.²⁶

Spencer y Fleming describieron el caso de una pequeña de 4 años con NC, mostrando inflamación y edema de los tejidos gingivales, de moderada a alta acumulación de placa, recesión gingival severa y pronunciada perdida de hueso alveolar.²⁶



Durante las fases de neutropenia la paciente experimento inflamación gingival severa. Entre los ciclos la inflamación gingival y el edema se redujeron y hubo una mejora en la higiene oral. La pérdida ósea y la recesión gingival eran progresivas.²⁶

El tratamiento consistió en la administración de un enjuague bucal a base de fluoruro de sodio al 0.2%, un día si y otro no, técnica meticulosa de higiene oral y visitas regulares de mantenimiento. La paciente no presentaba caries.²⁶

Long y colaboradores describieron el caso de 2 hermanos con NC. El primero hermano de 6 años presento gingivitis severa con ulceraciones. Bolsas periodontales entre 4 y 10mm. Presento caries y pérdida ósea horizontal en todos los dientes primarios. El segundo hermano de 4 años presentaba pérdida ósea horizontal en los incisivos superiores izquierdos. El tratamiento dental consistió en visitas mensuales para realizar profilaxis, limpieza dental e instrucciones de higiene oral.²⁶

Hammond y colaboradores describieron el caso de 6 pacientes con NC, a los cuales se les aplico factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) intravenoso y subcutáneo. Todos han tenido estomatitis aftosa recurrente, faringitis, linfadenopatía, fiebre y numerosas infecciones durante el periodo de neutropenia. El tratamiento con G-CSF redujo la frecuencia de inflamación orofaríngea, fiebre e infección en estos pacientes.²⁶



En el trabajo de Yukie Nakai se reporto el caso de una niña japonesa que en el año de 1989 comenzó a presentar episodios de fiebre, infecciones respiratorias, otitis media a la edad de 1 mes. Ella fue hospitalizada a la edad de 10 meses para controlar la fiebre, realizarle un conteo de las células blancas (leucocitos) y tratar la anemia. A la edad de 3 años comenzó a presentar ulcera bucales.¹⁸

Volvió a ser hospitalizada a la edad de 6 años, presentando fiebre, úlceras bucales, dolor en el oído izquierdo, linfadenopatía cervical y agrandamiento de los nódulos. El conteo sanguíneo con el diagnóstico diferencial confirmó la existencia de **neutropenia cíclica**. Durante los episodios de neutropenia, el conteo de neutrófilos cayó por debajo de 500mm^3 a menudo disminuyendo a 0.¹⁸

Se le administro diariamente una recombinación de factor estimulador de colonias de granulocitos, los antibióticos se le administraban cuando presentaba fiebre.¹⁸

A la paciente se le administro inyecciones intramusculares de rG-CSF diariamente con una dosis de $50\mu\text{g}$ en julio de 1997. Durante este tiempo tuvo recurrencia de fiebre y úlceras dolorosas pequeñas. Esto resulto en: un incremento en el conteo de neutrófilos de 200 a 300 células por mm^3 . A la paciente se le administro inyecciones con una dosis de $75\mu\text{g}$ 2 veces por semana en Marzo de 1998. Desde esa fecha no ha presentado síntomas de neutropenia.¹⁸



Historia dental y tratamientos

La madre de la paciente reporto que las úlceras orales aparecieron a los 3 años. Ella recibió tratamiento para estas lesiones pero no recibió tratamiento periodontal. Se canalizo a la paciente a la Escuela de Pediatría de la Universidad de Okayama al departamento de Odontopediatría a la edad de 7 años; para evaluar el manejo de la inflamación gingival y la maloclusión anterior.¹⁸

Al examen inicial mostró edema y eritema gingival, recesiones gingivales en el maxilar y la mandíbula en la zona de los caninos. El examen radiográfico mostró severa pérdida de hueso en los incisivos anteriores inferiores, y moderada pérdida de hueso en los primeros molares superiores e inferiores. El primer molar permanente no presento pérdida de hueso. Todos los dientes primarios y permanentes presentaron bolsas periodontales con una profundidad de 3 y 5 mm, se desarrollaron lesiones en la mucosa bucal Fig. 9 y 10.¹⁸

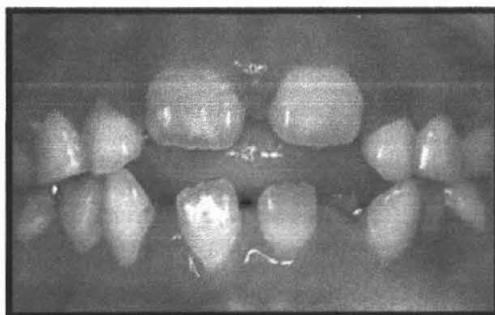


Fig. 9 Examen inicial¹⁸

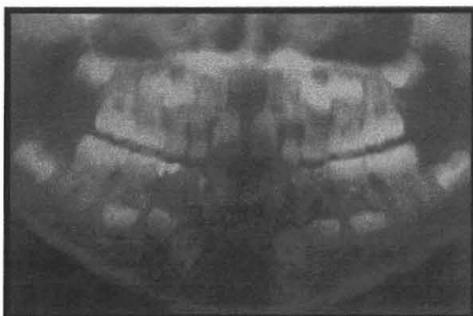


Fig. 10 Radiografía inicial ¹⁸

Durante los primeros 4 años, el tratamiento estuvo enfocado principalmente a mejorar la higiene oral, con una apropiada técnica de cepillado y el uso del hilo dental. En cada visita dental se removía la placa y el calculo subgingival. Para la limpieza dental se uso una copa de goma con una solución irrigante de lactato de etacridina al 0.1%. Este es un agente antiséptico que se utiliza para minimizar la formación de placa. También se aplicó Minociclina (pomada) dentro de las bolsas periodontales, para reducir el número de bacterias que causan la enfermedad periodontal. ¹⁸

Para reducir la formación de placa y la inflamación gingival durante la fase de neutropenia se le prescribió una solución antiséptica (Povidona), para que la utilizara en casa. ¹⁸

De acuerdo con el examen radiográfico a la edad de 10 años, la pérdida de hueso aparentemente ha progresado. Se encontraron bolsas periodontales con una profundidad de 5mm, en la región de los incisivos anteriores inferiores permanentes. El margen gingival de los incisivos superiores e inferiores mostraba severa inflamación e hiperplasia. La papila gingival



cubría la mitad de los dientes. El primer molar inferior permanente mostró resorción del hueso alveolar Fig. 11 y 12. ¹⁸

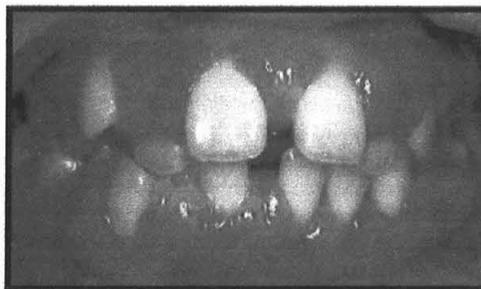


Fig. 11 Examen intraoral a los 10 años ¹⁸

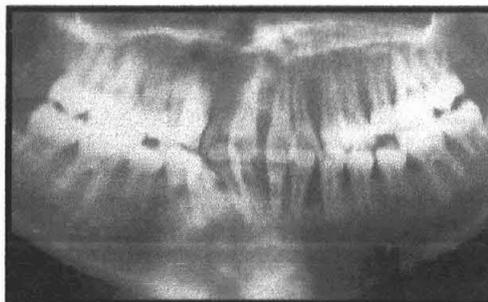


Fig. 12 Radiografía a los 10 años ¹⁸

Se le realizó una gingivectomía con anestesia local en el periodo donde no presentaba neutropenia. Debido a que las bolsas periodontales persistían en los incisivos superiores e inferiores permanentes. ¹⁸



Para eliminar el hábito de succión del pulgar, se corrigió la sobremordida de la región anterior, pero el hábito persistía. A la edad de 11 años la paciente fue sometida a una terapia miofuncional, realizaba ejercicios tales como apretar un botón, designado para fortalecer ambos labios, y ejercicios con la punta de la lengua, para corregir la posición de esta durante el acto de tragar los alimentos Fig. 13. ¹⁸

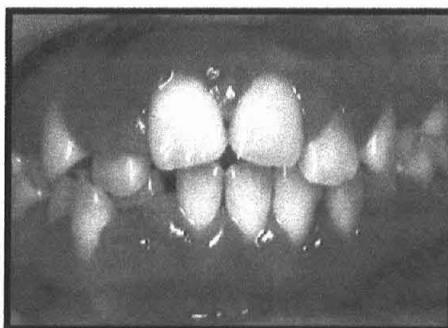


Fig. 13 Examen intraoral a los 11 años ¹⁸

A la edad de 12 años la paciente se encontraba libre de caries y sin pérdida de dientes. ¹⁸



En el trabajo de John Richard se hace la referencia del caso de una niña de 3 años que presentaba severa inflamación gingival y pérdida de dientes. El examen radiográfico mostró resorción ósea en la mayoría de las raíces de los dientes deciduos Fig. 14.²⁷

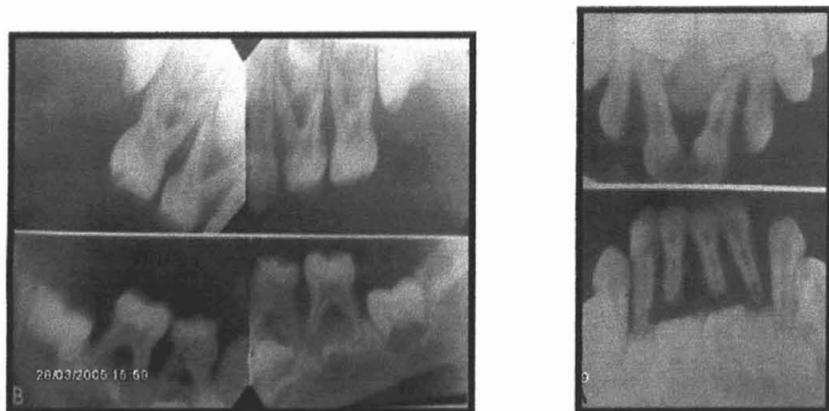


Fig. 14 Examen radiográfico a los 3 años²⁶

La inflamación de la gingiva se extendía dentro de la mucosa alveolar Fig. 15. Se les aconsejó a los padres de la niña llevar a cabo la extracción de todos los dientes deciduos, pero ellos no aceptaron esta recomendación.²⁷

La niña estuvo bajo supervisión médica porque tenía recurrentes infecciones en la piel y en los oídos. No se tuvo acceso a los estudios del laboratorio. Los pediatras avisaron la posibilidad de una falta de neutrófilos pero requerían estudios especiales que no se llevaron a cabo.²⁷

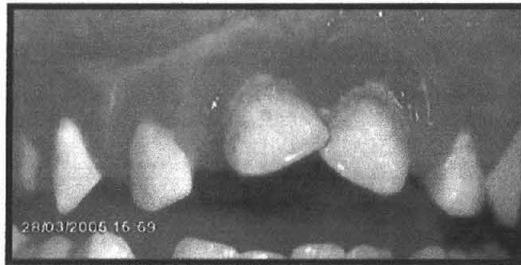


Fig. 15 Inflamación gingival a la edad de 3 años ²⁷

Cuando la niña tenía 11 años los padres reconocieron la inminente pérdida de todos los dientes permanentes y estuvieron de acuerdo con que se estudiara el caso. Ellos fueron referidos a la Universidad de Baylor al departamento de Periodoncia. La paciente mostraba agrandamiento gingival, edema y eritema, bolsas periodontales de 6 y 8mm de profundidad. En los primeros molares mostraba exposición de la raíz por su cara vestibular. También presentó maloclusión asociada al hábito lengua Fig. 16. ²⁷

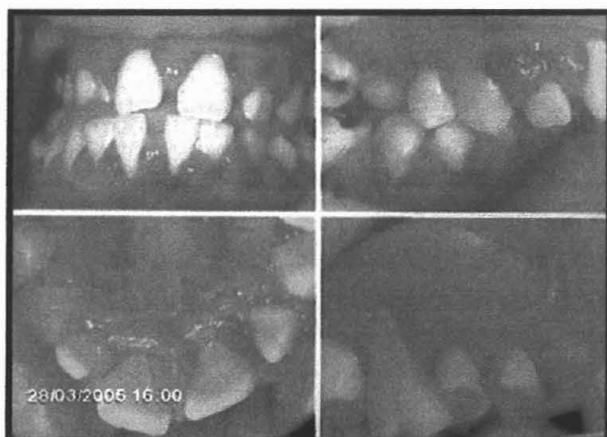


Fig. 16 Maloclusión, inflamación gingival e hiperplasia a la edad de 11 años ²⁷

El siguiente estudio que se le realizó fue un conteo completo de los glóbulos blancos avanzado con ácido ascórbico en plasma, hemoglobina A, C por medio de inmuno-electroforesis. Todos los resultados mostraron valores normales excepto por la diferenciación celular de las células blancas (leucocitos). El número de células blancas era de $4700/\text{mm}^3$, pero la diferenciación en el conteo mostró neutrófilos segmentados en un 9%. Se repitió el examen 10 días después y reveló $5500/\text{mm}^3$ con 0 neutrófilos. ²⁷



El hematólogo realizó un conteo de las células blancas 3 veces por semana durante 6 semanas y determinó que la paciente presentaba Neutropenia cíclica. En un periodo de 6 semanas la paciente presentó dolor de garganta y fiebre en dos ocasiones distintas. La paciente fue referida a la Universidad de Alabama al servicio de Hematología y oncología pediátrica para una evaluación. Se aspiró líquido de la médula ósea para observarse por medio de frotis y cultivos. Se le prescribió 80 mg de Bactrim 2 veces al día por razones profilácticas. En este punto no se especifican las condiciones médicas ni dentales.²⁷

Este caso es un ejemplo de la **periodontitis prepuberal** descrita por Page y Schroeder. En este caso se observó inflamación severa del margen gingival. Los antibióticos no tuvieron efecto y la recesión alveolar de las raíces progresó rápidamente. La paciente tuvo repetidas infecciones, especialmente otitis media. El resultado final de la periodontitis prepuberal no es conocido.²⁷

CAPÍTULO 3
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO



MÉTODOS DE DIAGNOSTICO

3.1 EXÁMENES DE LABORATORIO

Se debe estratificar los recuentos normales de neutrófilos por la edad y la raza. El límite normal inferior del recuento de neutrófilos se sitúa en 1500/ μ L para la raza blanca y en 1200/ μ L para la raza negra.¹

El instrumento mas importante para identificar alteraciones de los glóbulos blancos es la cuenta leucocitaria, prueba que forma parte de la biometría hemática. Las cifras normales de leucocitos por milímetro cúbico de sangre varían en el rango de 6000 a 10000, por lo que conocer las cifras totales será de gran utilidad para tomar decisiones con relación al tratamiento dental.²⁸

El recuento leucocitario puede disminuir a 3000 células por centímetro cúbico durante 5 días de cada mes. Fuera de dicho periodo el número de leucocitos se acerca a cifras normales, aunque se halla levemente descendido. Por tanto el diagnostico se lleva a cabo obteniendo recuentos leucocitarios semanales durante 6 semanas.⁴

El frotis de sangre periférica parece normal, excepto por la escasez de neutrófilos maduros e inmaduros, durante el pico de cada ciclo. Los neutrófilos individuales son normales. Sin embargo, la médula ósea tiene diferencias según el día del ciclo en el cual se examine. Durante el pico de cada ciclo aumenta la cantidad de precursores mieloides tempranos (promielocitos y mielocitos) y los neutrófilos son pocos.¹⁷



El diagnóstico de la neutropenia cíclica se realiza cuando se demuestren episodios de neutropenia de menos de 500 mm^3 de forma cíclica cada 3 semanas, que tienen una duración de 3 a 6 días. El recuento de neutrófilos debe ser realizado 2 ó 3 veces por semana durante 8 semanas para confirmar el diagnóstico.^{2,5}

Las características histopatológicas de la neutropenia cíclica son similares a otras ulceraciones neutropénicas y granulocitopénicas, si la biopsia se realiza en el punto más bajo del conteo de neutrófilos.²

En pacientes con NC se recomienda vigilar la cuenta leucocitaria, los valores absolutos de leucocitos y la fórmula diferencial para poder decidir el momento oportuno para llevar a cabo tratamientos quirúrgicos.²⁸

3.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se ha sugerido que la neutropenia cíclica y el síndrome de Kostmann se pueden sobreponer en muchos aspectos, a pesar de ser entidades clínicas distintas. El defecto primario en ambos es un trastorno de la cascada hematopoyética, en la etapa de maduración final de la célula progenitora o en una fase temprana del proceso de diferenciación de la línea granulocítica. Los resultados de estos estudios se pueden resumir en:

La neutropenia cíclica y el síndrome de Kostmann no son consecuencia de una disfunción o deficiencia del G-CSF. En ambos casos, se elevan los niveles del G-CSF en respuesta a la neutropenia o a infecciones.⁵



Se han encontrado mutaciones en el dominio citoplasmático del receptor del G-CSF en algunos pacientes con síndrome de Kostmann, pero no en enfermos con neutropenia cíclica.⁵

Los niños tanto con neutropenia cíclica como con síndrome de Kostmann, tienen una mutación de la ELA-2, formada tempranamente en la diferenciación de las células de la línea granulocítica. Esta mutación fue encontrada en el cromosoma 19p 13.3 que es el locus para varias enzimas de los gránulos primarios de los neutrófilos. Estas evidencias sugieren que esta mutación es la causa de ambas entidades. En ambas se ha encontrado una apoptosis acelerada de los precursores granulocíticos que es más severa en el síndrome de Kostmann. Este hallazgo ha permitido inferir que la mutación de la ELA-2 causa una muerte prematura de estas células por activación de los procesos de apoptosis directa o indirectamente.⁵

También se tiene que realizar el diagnóstico diferencial con las siguientes entidades:

- Neutropenia congénita
- Agranulocitosis
- Leucemia
- Sífilis

Neutropenia congénita: Es un trastorno hematológico caracterizado por una disminución constante y severa de los PMN en la sangre periférica y esta asociada con un aumento a la susceptibilidad de los pacientes a las infecciones bacterianas. La enfermedad tiene un rasgo hereditario autonómico recesivo.²⁹



Las características clínicas son las siguientes: ulceraciones recurrentes, infecciones bacterianas, infecciones de la piel, otitis media, infecciones respiratorias y urinarias, y periodontitis agresiva.²⁹

Agranulocitosis: Trastorno hematológico que ocurre como resultado de una severa reducción y algunas veces ausencia de los neutrófilos o de todos los granulocitos de la sangre o de la médula ósea. Los fármacos son la causa más común de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas incluyen: úlceras necróticas con la ausencia del halo rojo, sialorrea, disfagia, dificultad para tragar, fiebre, resfriado, dolor de cabeza, malestar general, sudoración e infecciones pulmonares, gastrointestinales y de la faringe.²⁹

Leucemias: Son un grupo heterogéneo de trastornos neoplásicos malignos de los tejidos formadores de células sanguíneas, caracterizados por defectos en la maduración y proliferación de leucocitos. Es más común en niños y adolescentes. Las características clínicas incluyen: anorexia, irritabilidad, fatiga, palidez, sangrado y fiebre. Las manifestaciones bucales frecuentes son petequias, sangrado de las encías, agrandamiento gingival y úlceras bucales. Se puede presentar linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia.²⁹

Sífilis: Es una enfermedad de transmisión sexual, causada por el *Treponema pallidum*. La enfermedad puede ser transmitida de manera congénita, en el periodo de gestación, o a través del contacto con lesiones perigenitales durante el parto. Los adolescentes se pueden infectar durante el contacto sexual sin protección.²⁹



Las características clínicas son las siguientes: aparición de lesiones en la lengua, labios, paladar y piso de boca. También se puede presentar linfadenopatía generalizada.²⁹

Una anamnesis y exploración clínica correctas nos pueden permitir una aproximación certera al diagnóstico etiológico, valorando la presencia de malformaciones congénitas, hepatoesplenomegalia, adenopatías, signos sugestivos de alteraciones de otras estirpes celulares, infecciones, etc. En todo caso, nos deben servir para evaluar la duración de la neutropenia, teniendo en cuenta el comienzo de la sintomatología infecciosa, el carácter permanente o intermitente de la neutropenia y la presencia de medicamentos capaces de generar disminución del número de neutrófilos.²¹

En ausencia de características claras y si no se trata de situaciones de carácter urgente, puede ser recomendable un período de observación, bajo vigilancia estrecha, de algunas semanas, objetivando la evolución de la patología infecciosa y los cambios en el recuento de neutrófilos.²¹

CAPÍTULO 4
PLAN DE TRATAMIENTO
Y PRONÓSTICO



PLAN DE TRATAMIENTO

4.1 TRATAMIENTO MÉDICO

El cuidado de los pacientes con neutropenia cíclica incluye terapia con antibióticos. Otros métodos que se han usado incluyen la esplenectomía, terapia con corticoesteroides y suplementos nutricionales. Los estudios han mostrado que la administración del factor estimulador de granulocitos (G-CSF), que permite disminuir el periodo de neutropenia tanto en duración como en amplitud y minimizar la frecuencia y gravedad de las infecciones sin inducir la formación de anticuerpos ni crear fenómenos de tolerancia.^{2, 3, 23}

El resultado de este tratamiento disminuye la neutropenia de 5 días a 1 día, mejorando el curso clínico de la enfermedad. Los ciclos se reducen de 18 a 21 días por 11 a 13 días, y la severidad de la mucositis y la infección se reduce.²

El apoyo clínico proviene de las observaciones en la administración de dosis farmacológicas del G-CSF a personas afectadas mostrando 3 efectos interesantes, este se aplica 3 veces por semana.^{17, 22}

El primero fue que a pesar de continuar los ciclos, las cifras promedio se incrementaron en todo el ciclo, de manera que los pacientes rara vez estuvieron neutropénicos.¹⁷



El segundo consistió en una disminución inmediata del periodo del ciclo de 21 a 14 días. El tercero fue el cambio relacionado de las variaciones en otras líneas celulares; el periodo del ciclo también disminuyó a 14 días, lo que sugiere que una célula madre temprana, es en realidad la parte fundamental del padecimiento.¹⁷

También se han aplicado infusiones de gammaglobulina para aumentar los neutrófilos en una situación de urgencia.²²

4.2 TRATAMIENTO DENTAL

En los pacientes con diagnóstico de NC el momento oportuno para el tratamiento dental debe ser cuando las cifras de neutrófilos sean mayores a 2000 mm³ de sangre el día de la consulta.²⁸

El cuidado óptimo de la higiene oral deberá mantenerse, para reducir el número y la severidad de las infecciones orales; y mejorar el pronóstico de las estructuras periodontales. Afortunadamente, para muchos pacientes con neutropenia cíclica, esta parece disminuir después de la segunda década de la vida.²

En los pacientes con NC llevar a cabo un régimen completo de higiene oral, eliminando la placa y el cálculo supragingival y subgingival, para minimizar la destrucción periodontal. La aplicación de Minociclina (pomada) en las bolsas periodontales también es auxiliar en el tratamiento, especialmente durante las fases de neutropenia.¹⁸



La terapia periodontal se debe realizar para prevenir la reinfección de los sitios tratados periodontalmente; es razonable controlar los patógenos a través de toda la cavidad bucofaringea y no solo en lesiones individuales de periodontitis. La terapia periodontal tiene los siguientes objetivos: ^{7, 27}

- Que el medicamento llegue al sitio de infección
- Que las concentraciones terapéuticas actúen en el fluido crevicular, el tejido conjuntivo gingival y el hueso alveolar
- Que el medicamento tenga los mínimos efectos secundarios

En el tratamiento de la enfermedad periodontal se puede utilizar el siguiente plan de tratamiento. ^{7, 27}

<i>Antibiótico</i>	<i>Microorganismos sobre los que actúa</i>	<i>Enfermedad a tratar</i>	<i>Dosis en adultos</i>
Amoxicilina con ácido clavulánico (Augmentin)	Bacterias gram-positivas	Absceso periodontal, gingivitis necrosante, periodontitis refractaria o de rápida progresión	250mg de amoxicilina, 125mg de ácido clavulánico cada 8 horas por 14 días
Clindamicina (Dalacin C) penetra en el tejido óseo	Bacterias gram-negativas	Periodontitis refractaria.	150mg cada 6 horas por 7 días



Metronidazol (Flagyl) alta concentración en el fluido crevicular	Bacterias anaerobias, bacterias negras pigmentadas y espiroquetas	Periodontitis refractaria, gingivitis necrosante	500mg cada 8 horas por 7 días
Tetraciclina, alta concentración en el fluido crevicular, inhibe enzimas colagenolíticas	A. actinomycetemcomitans, Prevotella intermedia, Porphyromonas gingivalis	Periodontitis agresiva, periodontitis refractaria	250mg 4 veces al día durante 15 días
Minociclina (Minocin)	Bacterias gram-positivas	Periodontitis prepuberal o de inicio temprano	100 a 200 mg 1 vez al día durante 15 días
Clorhexidina	Antiséptico bacteriano	Periodontitis y gingivitis	Durante 14 días

El tratamiento antibiótico sistémico ayuda a reforzar el procedimiento periodontal mecánico y apoyar el sistema de defensa del huésped para superar la infección y eliminar patógenos subgingivales que persisten después del tratamiento periodontal mecánico corriente (raspado y alisado radicular).²⁷



Los antibióticos locales se utilizan principalmente para evitar la aparición de resistencia de las bacterias hacia los medicamentos; y así depositar altas concentraciones del medicamento dentro de las bolsas periodontales.²⁷

La ventaja del tratamiento local radica en que se aplican pequeñas dosis de quimioterapia local dentro de la bolsa, para una mejor efectividad. Estos tratamientos locales se encuentran en las formas de gel, fibras o chips.^{18, 27}

La cirugía periodontal se debe evitar especialmente durante los episodios de neutropenia, porque el riesgo de infección posoperatoria es muy alto. El tratamiento de ortodoncia debe ser evitado porque existe el riesgo de acelerar la destrucción periodontal.¹⁸

La clorhexidina es el mejor agente antiplaca. Químicamente es una bisbiguanidina catiónica comercializada como una sal de gluconato. Las concentraciones de clorhexidina de 0,1 a 0.2% tienen propiedades inhibitorias de la placa supragingival. La naturaleza de la clorhexidina en concentraciones de 100 microgramos por mililitro se debe a su capacidad para orientarse en la porción lípida de la membrana citoplasmática, alterando la permeabilidad de esta y permitiendo la salida de los componentes intracelulares.⁷

Aunque es habitual que las bacterias desarrollen resistencia a los agentes antimicrobianos, parece que existen pocos microorganismos bucales resistentes a la clorhexidina cuando esta es utilizada para controlar la placa supragingival. Se aconseja tomar precauciones durante el embarazo, la lactancia y en niños menores de 18 años, ya que su seguridad y eficacia no han sido probadas en estos grupos.⁷



4.3 PRONOSTICO

Numerosos pacientes viven muchos años e incluso en algunos los síntomas mejoran con la edad. Los ciclos tienden a ser menos evidentes en los pacientes de mayor edad y el cuadro hematológico se parece al de la neutropenia crónica.¹

La enfermedad tiende a mejorar con la edad, aunque la muerte puede ocurrir en un 10% de los individuos afectados, por la aparición de pulmonía, celulitis, gangrena o peritonitis.²²

Desafortunadamente ni con el mejor cuidado profesional en casa, se evita que los dientes se pierdan por el avance de la enfermedad periodontal.²³



CONCLUSIONES

Los neutrófilos desempeñan una función muy importante en nuestro organismo. Son la primera línea de defensa ante infecciones bacterianas, virales y micóticas. Su función es la de eliminar a los microorganismos patógenos.

La Neutropenia cíclica es una rara enfermedad que se presenta en niños y adolescentes. La frecuencia de esta enfermedad se estima de 1 en un millón. Se desconoce la patogenia exacta de esta enfermedad, pero se sugiere como posibilidad la presencia de un defecto de la célula madre para responder a los reguladores de la hematopoyesis.

Esta enfermedad tiene variaciones periódicas en el número de neutrófilos que oscila entre la normalidad y los valores neutropénicos.

Los pacientes que padecen Neutropenia cíclica son propensos a infecciones oportunistas, debido a que el número de neutrófilos es bajo. Las características clínicas más frecuentes son: infecciones en la piel, en las vías respiratorias, en vías urinarias, etc.

En la cavidad bucal afecta principalmente a los tejidos periodontales y a los tejidos blandos que recubren a la cavidad. En la mayoría de los casos es frecuente la aparición de úlceras aftosas menores, gingivitis severa o moderada y periodontitis agresiva.

Desafortunadamente muchos pacientes tienen pérdida de hueso, y por consiguiente pérdida de órganos dentales.



Se han realizado estudios sobre la periodontitis agresiva, en la cual se ha comprobado que existe un fuerte vínculo entre la enfermedad y la microflora bacteriana en la cual predomina el *A. actinomycetemcomitans*. Se ha propuesto que la ausencia de una respuesta de los anticuerpos hacia el huésped contribuye a la progresión de la enfermedad.

El cuidado óptimo de la higiene oral debe mantenerse para reducir la severidad de las infecciones bacterianas y mejorar el pronóstico de las estructuras periodontales.

Se ha demostrado que la administración de factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) disminuye el periodo de neutropenia tanto en duración como en amplitud y minimiza la frecuencia y gravedad de las infecciones.

Afortunadamente la Neutropenia cíclica parece disminuir con la edad. Desafortunadamente ni con el mejor cuidado bucal se puede evitar la pérdida de órganos dentarios.



FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Behrman E. R. Tratado de Pediatría. 16^a. ed. México: Editorial Mc-Graw Hill Interamericana, 2001. Vol. 1 Pp. 681-686.
2. Neville B. W. Oral and Maxillofacial Pathology. 2^a.ed. Editorial W.B. Saunders Company, 2002. Pp 507-508.
3. Uribe E. M. Tratado de Medicina Interna. 2^a.ed. México: Editorial Panamericana, 1995. Pp. 1196-1198.
4. Sapp J. P., Eversole, R. L. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. España: Editorial Harcourt. Madrid, 1998. Pp. 390.
5. <http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih>
6. <http://www.msd.es/publicaciones/mmerck>
7. Genco J. R. Periodoncia. 1^a.ed. México: Editorial Mc-Graw Hill Interamericana, 1993. Pp. 176, 220-222.
8. Stevens A., Lowe J. Texto y atlas de Histología. 1^a reimpresión. España: Editorial Mosby Doyma, 1995. Pp. 71-73.



9. Gartner P.L., Hiatt L. J. . Histología, texto y atlas. 1ª.ed. México: Editorial Mc-Graw Hill Interamericana, 1997. Pp. 200-202.
10. Dvorkin M A. Cardinali D. P. Bases Fisiológicas de la práctica médica. 13ª.ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 2003. Pp. 336.
11. Junqueira L.C., Carneiro J. Histología básica. 4ª.ed. España: Editorial Masson, 1996. Pp. 238-240.
12. Roitt I., Brostoff J., Male D. Inmunología. 4ª.ed. España: Editorial Hancourt Brace, 1997. Pp. 2.15, 10.2-10.3.
13. Lesson S. T., Lesson R. Texto y atlas de Histología. 1ª.ed. México: Editorial Mc- Graw Hill Interamericana, 1990. Pp. 204-207.
14. Parakrama Ch. Patología general. 2ª.ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1998. Pp. 95 - 96, 391, 428 - 430.
15. Ganong F. W. Fisiología Médica. 16ª.ed. México: Editorial Manual Moderno, 1998. Pp 582.
16. Braunmald E., Fauci A. Principios de Medicina interna Harrison. 15ª. ed. México: Editorial Mc-Graw Hill Interamericana, 2002. Vol. 1 Pp. 434-436.



17. Stephen J. P. Fisiopatología Médica. Una introducción a la Medicina clínica. 4ª.ed. México: Editorial Manual Moderno, 2003. Pp. 143-144.
18. Nakai Y., Ishihara Ch., Ogata S., Shimono T. Oral manifestations of Cyclic Neutropenia in a Japanese Child: Case Report with a 5 year follow-up. *Pediatric Dentistry* 2003; 25: 383-388.
19. Marcolongo R., Zambello R., Trencin L., Cassatella M., Gasparotto G., Agostini C. Childhood onset Cyclic Neutropenia: G-CSF therapy restores neutrophil count but does not influence superoxide anion and cytokine release by neutrophils. *British journal of Haematology* 1995; 89: 277-281.
20. Spencer P, Fleming E. J. Cyclic Neutropenia: a literature review and report of case. *Journal of Dentistry for children* 1985; 52: 108-113.
21. <http://www.socvaped.org/publicaciones/>
22. Deas D. E., Mackey T., Scott A. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontology* 2000. 2003; 32: 82-104.
23. Rose L. F., Genco R. J. Periodontics. *Medicine, surgery and implants*. Editorial Mosby Elsevier, 2004. Pp. 807-808.



-
24. Wyngarden J. B. Cecil. Tratado de Medicina interna. 19ª.ed. México: Editorial Interamericana/Mc-Graw Hill, 1994. Vol. 1 Pp. 1055-1061.
25. Newman M. G., Takei H., Carranza F. A. Periodontología clínica. 9ª.ed. México: Editorial Mc-Graw Hill, 2002. Pp.121, 154-156, 433-435, 593.
26. Sorin M. Cyclic neutropenia: Dental observations, treatment with granulocyte colony-stimulating factor. The journal of Clinical pediatric dentistry. 1993; 17: 183-188.
27. Pichard J.F., Ferguson D.M., Windmiller J., Hurt W.C. Prepuberal periodontitis affecting the deciduous and permanent dentition in a patient with Cyclic neutropenia. Journal Periodontology. 1984; 55: 114-122.
28. Castellanos J. L. Medicina en Odontología. Manejo dental en pacientes con enfermedades sistémicas. 2ª.ed. México: Editorial Manual Moderno, 2002. Pp. 161-162.
29. Laskaris G. Patologías de la cavidad bucal en niños y adolescentes. 1ª.ed. Venezuela: Editorial Amolda, 2001. Pp. 210-212, 238-241, 297-299.