

Manejo a diferentes niveles de la neutropenia secundaria a glucogenosis: a propósito de un caso

GIL-SIERRA MD¹, BRICEÑO-CASADO MP²

1 Servicio de Farmacia. Hospital Doctor José Molina Orosa. Arrecife. Las Palmas (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo (España)

Fecha de recepción: 02/08/2020 - Fecha de aceptación: 15/09/2020

RESUMEN

La glucogenosis tipo Ib es una patología metabólica rara de carácter hereditario originada por deficiencias en el transportador microsomal de glucosa-6-fosfatasa. Considerando la baja incidencia de esta enfermedad, los casos clínicos suponen la fuente principal de información sobre su manejo. La neutropenia secundaria a la glucogenosis tipo Ib se asocia con la aparición de infecciones y enfermedad inflamatoria intestinal. El tratamiento es la administración de factores estimulantes de colonias (CSF) diariamente. La literatura previa describe la caída abrupta e inmediata del recuento de neu-

trófilos tras la interrupción del tratamiento con CSF. Se presenta el caso clínico de una mujer tratada con filgrastim cada 48 horas a dosis menores que no ha sido descrita previamente, estabilizando el recuento de neutrófilos por encima de 1×10^9 células/L sin aparición de infecciones. Por otra parte, se muestra el impacto negativo del contacto público, junto a medidas adoptadas que evitaron la aparición de infecciones durante la pandemia de la COVID-19. Por tanto, este caso clínico puede aportar información a diferentes niveles sobre el manejo de los pacientes con glucogenosis tipo Ib.

Palabras clave: **Glucogenosis, filgrastim, neutropenia, COVID-19.**

Management at different levels of neutropenia secondary to glycogenosis: a case report

SUMMARY

Glycogen storage disease type Ib is a rare hereditary metabolic pathology caused by deficiencies in the microsomal transporter of glucose-6-phosphatase. Considering the low incidence of this disease, clinical cases are the main source of information on its management. Neutropenia secondary to glyco-

genosis type Ib is associated with the appearance of infections and inflammatory bowel disease. The treatment is daily administration of colony stimulating factors (CSF). Previous literature describes the abrupt and immediate drop in the neutrophil count after discontinuation of CSF treatment. We present a case of a woman treated with filgrastim every

48 hours using a lower dose that has not been previously described. The neutrophil count was stabilized above 1×10^9 cells/L without the appearance of infections. On the other hand, the negative impact of public contact along with measures to prevent the appearance of infections during the COVID-19 pandemic was showed. Therefore, this case report can provide information at different levels on the management of patients with glycogen storage disease type Ib.

Key words: **Glycogenosis, filgrastim, neutropenia, COVID-19.**

INTRODUCCIÓN

El abordaje de un paciente debe considerar tanto su situación clínica como otros niveles de su vida. Es frecuente encontrar relación entre la evolución de la patología y las condiciones personales del paciente. Esto puede observarse entre el empeoramiento de sintomatología de la enfermedad inflamatoria intestinal y situaciones estresantes¹. Por otra parte, el contexto socio-político también puede influir. Un ejemplo es el impacto de la COVID-19 en el retraso del diagnóstico y tratamiento de neoplasias².

La glucogenosis de tipo I es una patología metabólica rara con carácter hereditario originada por deficiencias en el sis-

tema de la enzima glucosa-6-fosfatasa (G6P)³. El subtipo Ib aparece ante deficiencias del transportador microsomal de G6P⁴. La enfermedad cursa con falta de crecimiento, hipoglucemia, hepatomegalia, acidosis láctica y neutropenia. Teniendo en cuenta la baja incidencia de esta enfermedad, no existen estudios de gran tamaño muestral. Las complicaciones asociadas a esta afectación se tratan considerando casos clínicos descritos previamente. La neutropenia se ha asociado con la aparición de enfermedad inflamatoria intestinal y enteritis⁵⁻⁸. La aparición de diarreas es frecuente, y tanto el bajo número de neutrófilos como la disfunción leucocitaria favorecen la predisposición de contraer infecciones.

El filgrastim es un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) que favorece la producción de neutrófilos, necesarios para hacer frente a las infecciones⁹. Se usa tanto en neutropenia post-quimioterapia como en enfermedades crónicas. Los pacientes con glucogenosis tipo Ib deben recibir G-CSF diariamente a dosis de 5-7 µg/kg por vía subcutánea⁷.

La irrupción de la COVID-19 ha obligado tanto a pacientes como a profesionales sanitarios a adaptarse. La exposición de pacientes inmunodeprimidos a agentes infecciosos debe ser evitada. Por ello, la adopción de medidas preventivas por parte de los profesionales sanitarios puede minimizar las complicaciones de la glucogenosis. El objetivo de este trabajo es describir los resultados del tratamiento de neutropenia secundaria a glucogenosis tipo Ib, además de la adaptación del manejo del paciente a diferentes contextos clínicos y sociales.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 28 años diagnosticada de glucogenosis tipo Ib y artritis reumatoidea. Para el tratamiento de la artritis recibe prednisona, metotrexato semanal y lornoxicam o ibuprofeno a demanda. Se observa neutropenia severa (<0,5 x 10⁹ células/L) sin clínica infecciosa ni precisar tratamiento con G-CSF. La paciente presenta sólo algunas aftas orales. Un año después, se retira metotrexato para intentar mejorar la neutropenia.

Tras otro año, la paciente accede a un empleo en contacto con el público. Posteriormente, sufre ingreso hospitalario con gastroenteritis aguda (GEA), aislando *Aeromonas hydrophila* en coprocultivo, e infección del tracto urinario con presencia de bacterias Gram-negativas. En el ingreso, se trata con filgrastim 300 MU diariamente hasta conseguir niveles de 1 x 10⁹ neutrófilos/L.

Durante otro año más, la paciente presenta neutropenia grave persistente, con niveles de neutrófilos <0,3 x 10⁹ células/L. Hasta ahora, se habían observado de forma cíclica aftas bucales, pero en el último año se han incrementado el número y gravedad de cuadros infecciosos. En uno de estos episodios, la paciente acude al hospital y recibe filgrastim por amigdalitis y nuevo proceso de GEA. Se relaciona este empeoramiento clínico con el acceso de la paciente al empleo en contacto con el público, recomendándose evitar lugares cerrados con aglomeraciones.

Dos meses después, la paciente ingresa nuevamente en el hospital por neumonía. En el ingreso, se trata con filgrastim 300 MU c/24 horas. Tras dos semanas, se pasa a filgrastim 300 MU (4,1 µg/kg) cada 48 horas. Tras mantener niveles valle (a las 48 horas de dosis de G-CSF) de neutrófilos >1 x 10⁹ células/L durante 6 meses, se decide ampliar a filgrastim 300 MU c/72 horas. Seis meses después, se observa neutropenia grave (0,3 x 10⁹ células/L). Aunque la paciente no refiere cuadros infecciosos, se pauta nuevamente filgrastim 300 MU c/48 horas.

Ante la COVID-19 y considerando los antecedentes, se aconseja confinamiento domiciliario sin acudir al hospital para recoger G-CSF. Se recomienda que acuda un familiar o envíe de medicación por telefarmacia. La paciente acepta no acudir y aunque no se obtienen datos de recuento de neutrófilos, no presentó clínica infecciosa durante el período de seguimiento en la pandemia (4 meses). Durante todo el tratamiento con G-CSF no se describieron reacciones adversas.

DISCUSIÓN

La evidencia científica sobre enfermedades raras suele ser escasa. Este caso clínico aporta información en varios niveles del manejo de la glucogenosis tipo Ib. Teniendo en cuenta

que nuestra paciente padece artritis reumatoidea, la primera intervención fue la suspensión de metotrexato, ya que puede empeorar la neutropenia¹⁰. Posteriormente, se modificó la pauta de G-CSF según valores analíticos y evolución clínica del paciente. La ampliación del período de administración de filgrastim supone un avance considerable no descrito con anterioridad. Existe literatura previa sobre la administración diaria de factores estimulantes de colonias⁶, ya que la interrupción del tratamiento desencadena la bajada abrupta de niveles de neutrófilos. Sin embargo, se consiguió estabilizar el recuento de neutrófilos en >1 x 10⁹ células/L con una pauta c/48 horas durante al menos seis meses, sin aparición de cuadros infecciosos. Las dosis administradas de G-CSF a nuestra paciente son menores que las descritas previamente⁶⁻⁸, llegando a ser en algunos casos casi la tercera parte. Por tanto, la pauta empleada mejora la conveniencia al reducir el número de administraciones y la seguridad por disminuir el riesgo de reacciones adversas, que no fueron registradas.

Se observó un aumento del número de infecciones –llevando incluso a dos ingresos hospitalarios en poco más de un año– ante la exposición pública laboral. Esto favoreció que se tuviera en cuenta el contexto clínico y social del paciente. Por ello, ante la COVID-19 se recomendó el confinamiento domiciliario, llevándose a cabo iniciativas para que no acudiera al hospital y evitando la aparición de infecciones.

Por todo lo anterior, podemos concluir que este caso clínico puede describir información relevante a diferentes niveles para el manejo de la neutropenia secundaria a glucogenosis tipo Ib, ayudando a otros profesionales en la toma de futuras decisiones clínicas.

Conflictos de intereses: Gil-Sierra MD participó en un advisory board de Janssen Pharmaceutica. El resto de los autores no posee conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Brzozowski B, Mazur-Bialy A, Pajdo R, Kwiecien S, Bilski J, Zwolinska-Wcislo M, et al. Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): Role of Brain-Gut Axis. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(8):892-900. doi: 10.2174/1570159x14666160404124127.
- Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, Horwitz EM, Uzzo RG, Fisher RI. A War on Two Fronts: Cancer Care in the Time of COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):756-8. doi: 10.7326/M20-1133.
- Özen H. Glycogen storage diseases: New perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007;13(18):2541-53. doi: 10.3748/wjg.v13.i18.2541.
- Schaub J, Heyne K. Glycogen storage disease type Ib. *Eur J Pediatr*. 1983;140(4):283-8. doi: 10.1007/BF00442664.
- Vannier JP, Arnaud-Battandier F, Ricour C, Schmitz J, Buriot D, Griscelli C, et al. Chronic neutropenia and Crohn's disease in childhood. Report of 2 cases. *Arch Fr Pediatr*. 1982;39(6):367-70.
- Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V. Brief Report: Treatment of Chronic Inflammatory Bowel Disease in Glycogen Storage Disease Type Ib with Colony-Stimulating Factors. *N Engl J Med*. 1992;326(25):1666-9. doi: 10.1056/NEJM199206183262504.
- de Diego-Fernández P, García-Fernández JR, Moreno-Madrid F, Sánchez-Forte M. Continuous treatment with colony stimulating factors (G-CSF) for neutropenia associated with type Ib glycogenosis. *An Esp Pediatr*. 2001;55(3):282-4.
- Hoover EG, DuBois JJ, Samples TL, McCullough JS, Chenaille PJ, Montes RG. Treatment of chronic enteritis in glycogen storage disease type IB with granulocyte colony-stimulating factor. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;22(4):346-50. doi: 10.1097/00005176-199605000-00002.
- Ficha técnica Neupogen 30 MU (0,3 mg/ml) solución inyectable [Internet]. 2019 [citado 26 de julio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59102/FT_59102.html.
- Ficha técnica Imeth 15 mg/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. 2020 [citado 28 de julio de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?registro=79562>.