

M. Hernández Peralta¹, D. Becerra Loaiza², A. Quintero Ramos², A. Tamayo Hernández¹, J. Rodríguez Ochoa³, J. Lona Reyes⁴, M.E. Núñez Núñez³.

¹Hospital Civil Nuevo de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Departamento de Pediatría, Guadalajara, Jalisco, México. ²Universidad de Guadalajara, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Guadalajara, Jalisco, México. ³Hospital Civil Nuevo de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Departamento de inmunología y alergias, Guadalajara, Jalisco, México. ⁴Hospital Civil Nuevo de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Departamento de Infectología Pediátrica, Guadalajara, Jalisco, México.

Introducción: La causa genética más común de neutropenia son las mutaciones en el gen *ELANE* (Elastase, Neutrophil Expressed) (19p13.3), principalmente en el exón 5 y la porción distal del exón 4. Las mutaciones sin sentido median la disminución del ARNm, lo que resulta en diferentes fenotipos clínicos de neutropenia.

Tabla 1. Resultado del tamizaje del gen *ELANE* en los pacientes.

Paciente	Laboratorio / Tipo de muestra	Fecha	Resultado de la variante del gen <i>ELANE</i>
1	Prof. Kaan Boztug Muestra de sangre	18/05/2012	c.607G>C (p.Gly203Arg), Heterocigoto, Patogénico.
2	INVITAE Muestra de saliva	18/01/2022	c.607G>C (p.Gly203Arg), Heterocigoto, Patogénico.
3	INVITAE Muestra de saliva	11/03/2022	c.416C>G (p.Pro139Arg), Heterocigoto, Patogénico.

Presentación de casos: Se describe la mutación patogénica c.607G>C (p.Gly203Arg) en dos hermanas diagnosticadas con neutropenia severa congénita (Tabla 1), provenientes de diferentes padres, su madre aparentemente no portadora de la mutación, con resultados de laboratorio normales. El primer paciente debuta al día 12 de vida con otitis media supurativa y neutropenia severa la cual no presentaba mejoría; al día 45 de vida presenta onfalitis e infección de tejidos blandos en narina derecha (Imagen 1A). El segundo paciente debuta a los 16 días de vida con onfalitis (Imagen 1B) y neutropenia severa sin mejoría.

Tabla 2. Resultado del tamizaje de las variantes del gen *ELANE* en los padres de los pacientes.

Pariente de	Laboratorio	Variante de gene <i>ELANE</i>	Resultados
Madre de paciente 1 y 2	INVITAE	c.607G>C (p.Gly203Arg),	Negativo
Padre de paciente 2	INVITAE	c.607G>C (p.Gly203Arg),	Negativo
Madre de paciente 3	INVITAE	c.416C>G (p.Pro139Arg)	Negativo
Padre de paciente 3	INVITAE	c.416C>G (p.Pro139Arg)	Negativo

Así mismo, para la mutación de novo sin reporte previo c.416C>G (p. Pro139Arg) clasificada como patogénica por predicciones in silico (Tabla 1), en un paciente de 6 años diagnosticado con fenotipo clínico de neutropenia cíclica, derivado de padres no portadores y sin consanguinidad. A los 2 años con 5 meses de edad fue hospitalizada secundaria a infección de vías respiratorias, presentó evidencia clínica y de laboratorio de neutropenia, la cual se comporta cíclicamente con periodos de normalización (Figura 1) e infecciones recurrentes del tracto respiratorio y úlceras orales (Imagen 1C).

El cribado del gen *ELANE* se encontró en la sangre del primer paciente y en la saliva del segundo y tercer paciente (Tabla 1). Los casos reportados provenían de dos familias diferentes en Jalisco, México. Los padres de cada familia fueron evaluados (Tabla 2).

Imagen 1. A) Paciente 1 con infección de tejidos blandos en narina derecha, B) Paciente 2 con onfalitis, c) Paciente 3 con úlceras orales.



Discusión: La identificación de variantes del gen *ELANE* en pacientes con inmunodeficiencia congénita es útil para el manejo clínico temprano. Asimismo, es interesante descartar un posible mosaicismo en padres aparentemente no portadores con más de un caso en la familia y el reporte de una mutación de novo c.416C>G (p. Pro139Arg) clasificada como patogénica.

Figura 1. Gráfica de niveles de neutropenia en pacientes.

