

Padova per la
Pediatria Futura

Il benessere del bambino
e della sua famiglia

Neutropenia e alterazione della crasi ematica

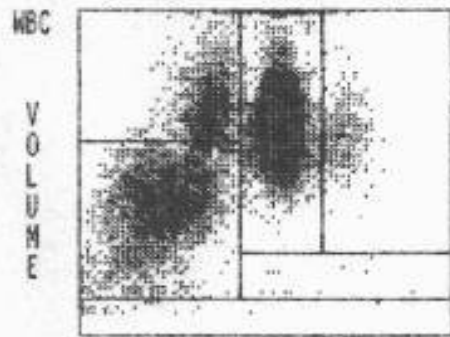
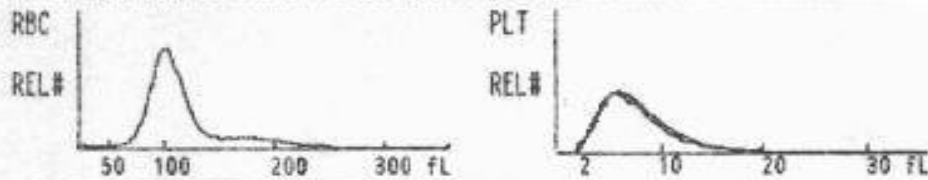
Padova 14 febbraio 2014

Renza Granzon, Annamorena Pavan, Marta Pillon, Laura Sainati



L'esame emocromocitometrico

Valutazione quantitativa e qualitativa degli elementi figurati del sangue nei suoi tre componenti: globuli rossi, globuli bianchi e piastrine



DF 1

Cass/Pos 001301 CBC+Diff ID# 1

DATE: 28/05/98 TIME: 11:39:48

ID# 2

Sequence #

Abnormal WBC Pop

Abnormal RBC Pop

Abnormal PLT Pop

WBC 12.5
 NE% 53.4
 LY% 28.1
 MO% 13.2
 EO% 4.0
 BAZ 1.3
 NE# 6.7
 LY# 3.5
 MO# 1.6
 EO# 0.5
 BA# 0.2

RBC 4.09
 HGB 14.7
 HCT 42.9
 MCV 105.0
 MCH 35.9
 MCHC 34.2
 RDW 14.6

PLT 516
 MPV 7.7
 PCT 0.400
 PDW 15.8

**Leggere attentamente
 tutti i valori
 dell'emocromo!!!!**

NEUTROPENIA in età pediatrica

- Reperto non infrequente nella pratica pediatrica
- **Significato estremamente variabile**
- Difficile classificazione
- Può essere definita:
 - Vera o pseudoneutropenia
 - Transitoria o cronica (>6 settimane)
 - Sintomatica o asintomatica
 - Isolata
 - Associata a deficit di altre linee midollari
 - Associata ad un quadro sindromico
 - Congenita o acquisita

NEUTROPENIA in età pediatrica

Riduzione della conta assoluta dei neutrofili circolanti sotto al range di normalità che varia in base alla razza ed all'età.

· **CAUCASICI** Limite inferiore

dalla 2 settimana all'anno di vita **1000/mmc** ($1 \times 10^9 /L$)

➤ **dopo** il primo anno e fino all'età adulta **1.500/mmc** ($1.5 \times 10^9/L$)

lieve 1000-1500

moderata 500-1000

grave 200- 500

gravissima <200

POPOLAZIONE NERA ed in altre etnie. Limite inferiore

200-600 /mmc ($0.2-0.6 \times 10^9/L$)

CASO CLINICO

- Maria ha 5 anni, è una bambina che è sempre stata bene, con crescita staturo-ponderale nella norma.
- Frequenta l'ultimo anno di scuola materna , da segnalare negli ultimi 3 mesi due **faringotonsilliti** trattate con terapia antibiotica (macrolidi per allergia a penicillina) e sdr mani-piedi -bocca con sintomatologia rilevante.
- Da allora i genitori segnalano una lenta ripresa della bambina con, a volte, difficoltà di alimentazione e astenia.

Esame obiettivo

- PC Kg 18 (25-50° ile)
- H cm 107 (25-50°ile)
- Obiettività cardiaca, toracica e addominale nella norma
- OF tonsille ipertrofiche, non iperemiche, non placche

Esami

- Emocromo completo con formula
- PCR
- Glicemia
- Protidemia, protidogramma
- AST, ALT
- Vit D, ferritina
- Azotemia, creatininemia
- Immunoglobuline
- Esame urine completo

Risultati

- Emocromo completo:

GR 4.250.000/mmc,

Hb 12,3 g/L

Htc 0,365

MCV 81 fl

MCH 29 pg

MCHC 349 g/L

PLT 215.000/mmc

Risultati

GB 3.700/mmc

Formula:

N 23% = 850 /mmc

Riscontro una NEUTROPENIA

L 74% = 2.738/mmc

M 2,3% = 85/mmc

E 0,5% = 18/mmc

B 0.2% = 8/mmc

Restanti esami nella norma

Come procedere?

- Anamnesi fisiologica
- Anamnesi familiare: considerare l'origine geografica, eventuali casi noti di neutropenia familiare e consanguineità
- Anamnesi patologica prossima e remota con approfondimento degli eventi infettivi
- Anamnesi farmacologica
- Esame obiettivo accurato in particolare valutare organomegalia e linfadenomegalia

Possibili ipotesi diagnostiche

- **Neutropenia post-infettiva?**
dato molto probabile viste le infezioni ricorrenti recenti
- **Neutropenia farmacologica?**
dato suggestivo visto i trattamenti con terapia antibiotica

Cosa fare?

- Ripetere l'emocromo per confermare il dato di neutropenia
- Controllare sempre il valore di Hb e PLT
- Fare anche lo striscio periferico

Dove?

- Al laboratorio analisi di riferimento con la dicitura espressa sull'impegnativa

Nuovi risultati

- Confermato il dato di neutropenia (700 N)
- Hb e PLT normali
- Lettura di striscio periferico:
“Lieve anisopoichilocitosi, piastrine presenti. Ridotto il numero di granulociti neutrofili che non presentano anomalie strutturali, non osservate cellule immature.”

Cosa pensare e fare?

- Approfondimento caso con ricerca in letteratura di linee guida
- “Registro Italiano Neutropenie: Linee Guida per l'inquadramento diagnostico e glossario delle neutropenie congenite e acquisite”

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO, DELLE NEUTROPENIE. GDL INSUFFICIENZE MIDOLLARE A.I.E.O.P.

Pediatr Blood Cancer 2011;57:10-17

REVIEW

Congenital and Acquired Neutropenia Consensus Guidelines on Diagnosis From the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)

Francesca Fioredda, MD,¹ Michaela Calvillo, MD,¹ Sonia Bonanomi, MD,² Tiziana Coliva, MD,² Fabio Tucci, MD,³ Piero Farruggia, MD,⁴ Marta Pillon, MD,⁵ Baldassarre Martire, MD,⁶ Roberta Ghilardi, MD,⁷ Ugo Ramenghi, MD,⁸ Daniela Renga, MD,⁸ Giuseppe Menna, MD,⁹ Angelica Barone, MD,¹⁰ Marina Lanciotti, PhD,¹ and Carlo Dufour, MD^{1*}

Congenital and acquired neutropenia are rare disorders whose frequency in pediatric age may be underestimated due to remarkable differences in definition or misdiagnosed because of the lack of common practice guidelines. Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group (MFSG) of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica) elaborated this document

following design and methodology formerly approved by the AIEOP board. The panel of experts reviewed the literature on the topic and participated in a conference producing a document which includes a classification of neutropenia and a comprehensive guideline on diagnosis of neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57:10-17. © 2011 Wiley-Liss, Inc.

Key words: acquired; congenital; diagnosis; neutropenia; severe

The cover of the journal 'Pediatric Blood & Cancer' features a flowchart for the diagnosis of neutropenia. The flowchart starts with 'ANC (x) <100' (two samples, normal Hb and pT) with symptoms, history, and clinical signs. It branches into 'ANC (1000-1000)' (normal Hb and pT) and 'ANC (1000-1000)' (normal Hb and pT). The 'ANC (1000-1000)' branch leads to 'Check ANC after 4 weeks' and 'ANC 1000-1000'. The 'ANC 1000-1000' branch leads to 'Longitudinal controls and if necessary' and 'Need confirmation with other two ANC'. The 'ANC (1000-1000)' branch leads to '3 samples clinical at least every 7 days within 3 months'. The '3 samples clinical at least every 7 days within 3 months' branch leads to 'If drug suspension and neutropenia resolution at withdrawal' and 'Probable drug induced neutropenia'. The 'If drug suspension and neutropenia resolution at withdrawal' branch leads to 'Probable drug induced neutropenia'. The 'Probable drug induced neutropenia' branch leads to 'Probable drug induced neutropenia'. The flowchart is titled 'FIRST LEVEL INVESTIGATIONS' and includes a list of tests: 'Spleen and liver function tests, serum electrolytes, CRP, immunoglobulin serum level, indirect anti-neutrophils antibody test, ANA, DAT, IAT, hemogram analysis, infection markers'. The cover also features the ASPHO logo, the American Society of Pediatric Hematology/Oncology logo, and the International Society of Paediatric Oncology logo. The title 'Pediatric Blood & Cancer' is prominently displayed in large red letters. The volume information 'Volume 57, Issue 1, July 15, 2011' is at the bottom.

TRATTAMENTO E FOLLOW UP DELLE NEUTROPENIE GdL INSUFFICIENZE MIDOLLARI A.I.E.O.P.

J_ID: JQH_Customer_A_ID: 11-0795_Colmas_Art: JQH22242_Date: 05-NOVEMBER-11 Stage: 1 Page: 1

AJH Educational Material

Meeting Report

AQ1 **Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)**

Francesca Fioredda,^{1,4} Michaela Calvillo,¹ Sonia Bonanomi,² Tiziana Coliva,² Fabio Tucci,³ Piero Farruggia,⁴ Marla Pilon,⁵ Baldassarre Martire,⁵ Roberta Ghilardi,⁷ Ugo Ramenghi,⁸ Daniela Renga,⁹ Giuseppe Menna,^{1,0} Anna Pusiol,^{1,0} Angelica Barone,¹¹ Eleonora Gambineri,³ Giovanni Palazzi,^{1,2} Gabriella Casazza,^{1,3} Manna Lanciotti,¹ and Carlo Dufour⁶

The management of congenital and acquired neutropenias presents some differences according to the type of the disease. Treatment with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) is not standardized and scanty data are available on the best schedule to apply. The frequency and the type of longitudinal controls in patients affected with neutropenias are not usually discussed in the literature. The Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group (MFSG) of the Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica (AIEOP) elaborated this document following design and methodology formerly approved by the AIEOP board. The panel of experts reviewed the literature on the topic and participated in a conference producing a document that includes recommendations on neutropenia treatment and timing of follow-up.

and acquired neutropenia. The present article therefore indicates only the consensus guidelines on treatment and follow-up of congenital and acquired neutropenias.

Literature review and assessment of evidence

Data source. For the pre-guideline documents, experts extracted evidence from literature searched in the Medline database (from 1971 to January 2009 and updated afterward during the completion of the final draft to June 2011). Search terms included: neutropenia, congenital, acquired, severe, G-CSF, granulocyte-colony-stimulating factor, filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim, bone marrow transplantation, myelodysplasia, G-CSF receptor, and others. The Medline search worked out a total of 315 articles of which 58 were suitable for the management of therapy and follow-up. The search was also extended to PubMed, Embase and references of international

Inquadramento diagnostico del mio caso

- *neutropenia moderata* (N tra 0.5-1.0 x 10⁹/L)
- per conferma del dato sono previste
3 determinazioni dell'emocromo
a distanza di almeno 7 gg entro 3 mesi

Come procedere nel mio caso?

- La *Neutropenia moderata* viene confermata con 3 determinazioni, come da linee guida

MI SORGONO DEI DUBBI

- Posso escludere la neutropenia post-infettiva?
- Ho il dubbio di altre ipotesi diagnostiche (neutropenia autoimmune, neutropenia idiopatica, ...)
- La neutropenia della mia bambina sottende qualcosa di più grave?
- **Ho la necessità di un confronto con un esperto per decidere come procedere**

Chi contatto?

TELEFONO in EMATO-ONCOLOGIA ma.....

ho difficoltà a contattare direttamente un collega

Chi contattare? Come?

- Contatto telefonico con il
Centro di Oncoematologia Pediatrica di Padova:
tel **049-8213587**
(lunedì, martedì, giovedì e venerdì dalle 15 alle 17)
- Possibilità di inviare fax al n. **049-8213699**
con esito esami e richiesta di contatto telefonico
da parte dei Colleghi
- Tel **049-8211492** segreteria DH lasciando un
recapito per essere richiamati

Modalità di invio

- Impegnativa regionale
 - Dicitura: “ **Visita ematologica per neutropenia in accertamento**”
 - Con codice esenzione **R99999**
 - Con che priorità?
- Viene concordata a seconda del caso
- Prima visita ematologica il giovedì pomeriggio

Indagini di 1° livello a domicilio

- Emocromo con reticolociti
- Funzionalità epatica e renale
- Ionogramma
- PCR
- Anticorpi anti nucleo (ANA)
- Test di Coombs diretto e indiretto
- Ph ematico
- Indagini infettivologiche

Conclusione

- Gli esami consigliati sono stati eseguiti dopo 5 mesi dal primo emocromo alterato
- Tutti gli esami sono risultati normali
- GB 5100x10⁹/L, N 2500x10⁹/L, resto nella norma
- Si decide di ricontrollare a distanza l'emocromo per confermare i valori
- Maria sta bene, ha un emocromo normale dopo 6 e 12 mesi

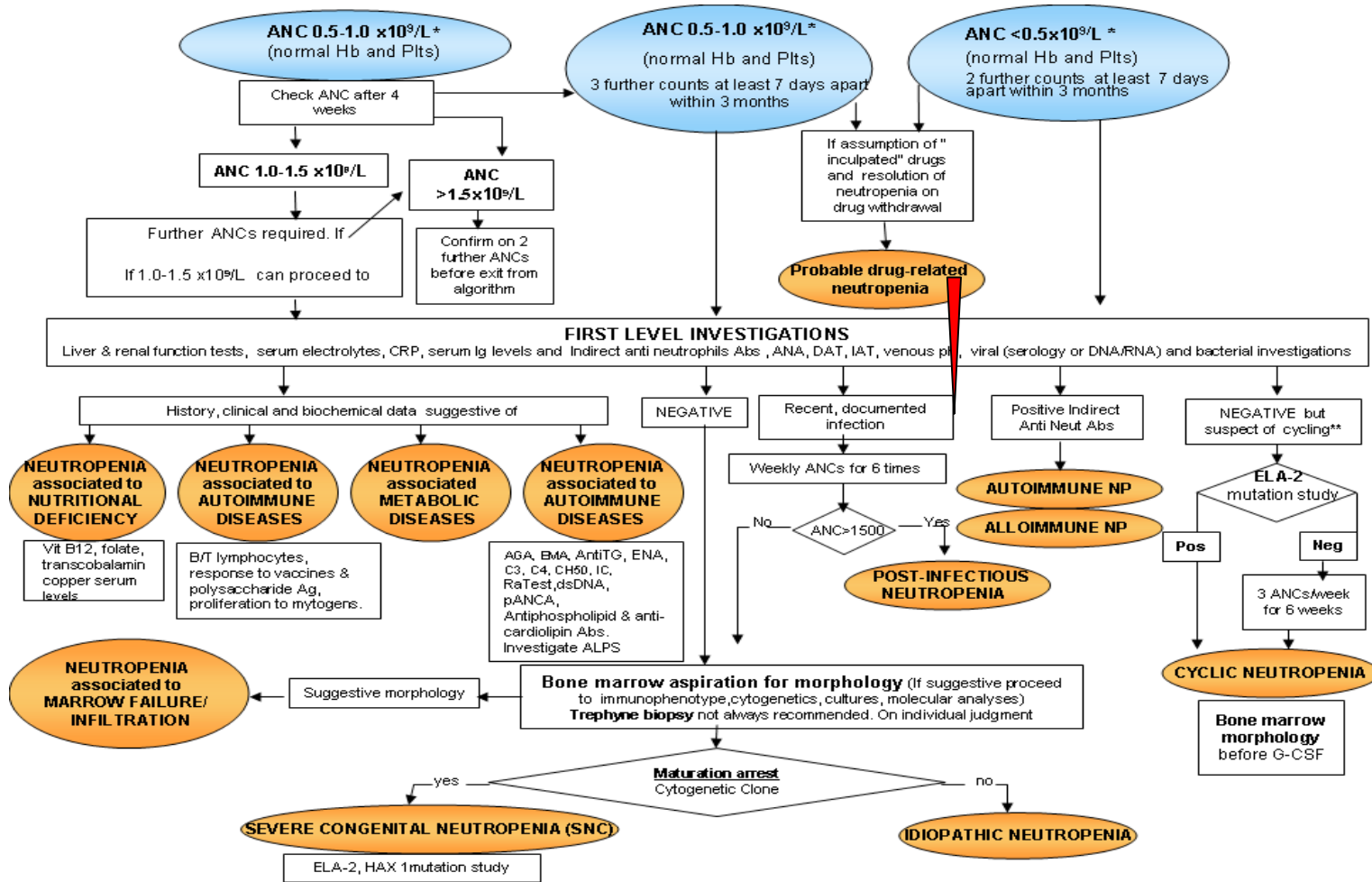
Conclusione

- L'ipotesi diagnostica più probabile è che si sia trattato di una neutropenia idiopatica transitoria
- L'ottima crescita staturo-ponderale, l'anamnesi familiare e personale negativa, l'esame obiettivo completamente negativo escludono patologie associate
- Non disponendo di emocromi precedenti la diagnosi di neutropenia non si riesce a definire con esattezza l'arco temporale
- Nel caso di un nuovo episodio di neutropenia è doveroso indagare in modo più approfondito

Messaggio Importante

- Il *primo contatto* tra il pediatra di famiglia e il Centro di riferimento è fondamentale
- In presenza di “genitori bravi” è possibile ***gestire insieme*** il paziente evitando accessi inutili all’ospedale
- Molti esami e controlli possono essere eseguiti “da esterni” con una continua collaborazione-comunicazione con il collega ematologo

ALGORITMO DIAGNOSTICO DELLE NEUTROPENIE



Neutropenia Autoimmune Primitiva
 Neutropenia con positività degli Ac anti-neutrofilo in assenza di altre cause
 dimostrabili di neutropenia
 Diagnosi di esclusione!

Neutropenie Isolate

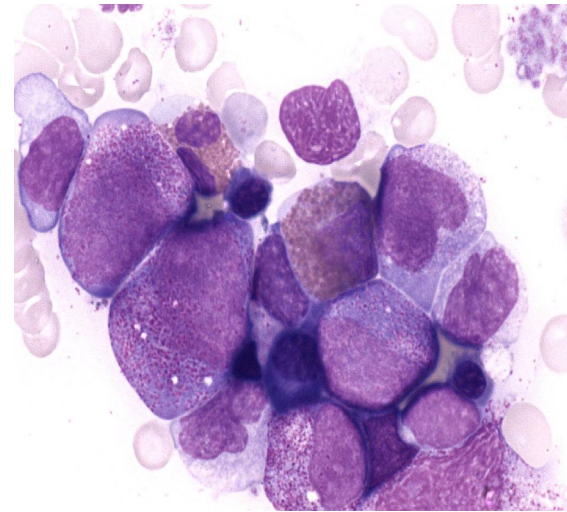
- Postinfettive
- Neutropenie congenite
- Neutropenia ciclica
- Neutropenie autoimmuni
- Neutropenie alloimmuni
- Neutropenie da farmaci
- Neutropenia etnica
- Neutropenia idiopatica

Neutropenia Postinfettiva

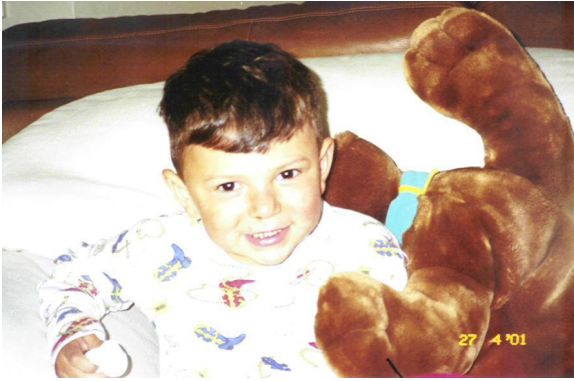
- Soprattutto in alcune forme virali (HAV, HBV, RSV, influenza, morbillo, rosolia e varicella) si tratta più di una *pseudoneutropenia* per spostamento dei neutrofili dal pool circolante al marginato.
- La neutropenia insorta dopo un episodio infettivo clinicamente e/o laboratoristicamente dimostrato in genere *si risolve in 4-8 settimane*.
- La neutropenia da CMV può durare fino a 3 mesi.

Neutropenie Isolate

- Postinfettive
- **Neutropenie congenite**
- Neutropenia ciclica
- Neutropenie autoimmuni
- Neutropenie alloimmuni
- Neutropenie da farmaci
- Neutropenia etnica
- Neutropenia idiopatica



Sindrome di Kostmann



La neutropenia congenita, spesso chiamata sindrome di Kostmann è un raro tipo di neutropenia che si manifesta fin dalla nascita.

E' una malattia ereditaria, così che più di un membro della famiglia può presentare.

Generalmente la neutropenia congenita è una neutropenia grave ed i neutrofili sono spesso completamente assenti nel sangue al momento della diagnosi.

I pazienti con neutropenia congenita possono presentare già nel corso dei primi mesi di vita.

Circa il 50% di tutti i casi di neutropenia congenita sono causati dalle [mutazioni del gene ELANE](#) che fornisce le istruzioni per creare una proteina chiamata elastase.

Un altro 15% sono causate dalle [mutazioni del gene HAX1](#), che codifica una proteina antiapoptotica localizzata nei mitocondri.

Neutropenie Isolate

- Postinfettive
- Neutropenie congenite
- **Neutropenia ciclica**
- Neutropenie autoimmuni
- Neutropenie alloimmuni
- Neutropenie da farmaci
- Neutropenia etnica
- Neutropenia idiopatica

Neutropenia Ciclica

- Da mutazione di ELANE nel 44% dei casi.
- Per la diagnosi occorrono 3 emocromi/sett per 6 sett (= 18) ovvero almeno 2/sett se viene dimostrata la mutazione di ELANE.*
- I N quasi mai, al nadir, sono $> 200/\text{mmc}$.
- Blocco midollare a livello di promielocita/mielocita prima e durante la neutropenia.
- Probabilmente non c'è un rischio aumentato di MDS/LA (GCSF-R mai mutato).

* *Fioredda et al, Pediatric Blood Cancer 2011*

Neutropenie Isolate

- Postinfettive
- Neutropenie congenite
- Neutropenia ciclica
- **Neutropenie autoimmuni**
- Neutropenie alloimmuni
- Neutropenie da farmaci
- Neutropenia etnica
- Neutropenia idiopatica

Neutropenia Autoimmune Primitiva dell'Infanzia (AIN)

- Incidenza: 1/100.000* (ma molto probabilmente si tratta di una sottostima).
- Non evidenza di forme associate
- Neutropenia è tutto
- Età media alla diagnosi: 8 mesi.
- Se una neutropenia è diagnosticata a < 1 mese di vita non è QUASI MAI autoimmune.
- Risoluzione in circa il 90% dei casi entro 2 anni dall'esordio.

Neutropenia Autoimmune Primitiva dell'infanzia (AIN)

- Nella casistica più ampia (240 casi) *infezioni gravi* (polmoniti, sepsi...) solo nel 12% dei casi.
- *Numero dei N:*
 - 70% dei casi < 500/mmc,
 - 23% fra 500 e 1.000/mmc,
 - 7% fra 1000 e 1.500/mmc.
- *Monocitosi* (> 1.000/mmc) nel 28% dei casi.
- *BM:* nel 97% dei casi cellularità normale o aumentata con possibile riduzione dei granulociti segmentati.

Bux et al, Blood 1998

AIN: Caratteristiche degli Autoanticorpi

Classi delle Ig

- Solo IgG: 85%
- IgG e IgM: 12%
- Solo IgM: 3%

Attivazione del C'

- Nessuna attivazione: 50%
- Formazione C3d: 25%
- Citotossicità: 25%

Dosaggio degli Anticorpi Antineutrofilo

- **Test Diretto**

Identificazione di anticorpi adesi alla superficie dei N

alto numero di falsi positivi

- **Test Indiretto**

Identificazione di anticorpi liberi nel siero contro Ag di superficie del neutrofilo

Cospicuo numero di falsi negativi: sensibilità del 74% (sale al 95% alla 3a ripetizione dell'esame) e specificità del 92%.

RACCOMANDAZIONE



GdL Insufficienze

Midollari

Fare il test indiretto

- più volte (4 o più)
- in un lungo arco di tempo (4/6 mesi o più) finchè la neutropenia persiste

Memo. Viste positività alla 8 determinazione in 13 mesi.

Neutropenie Isolate

- Postinfettive
- Neutropenie congenite
- Neutropenia ciclica
- Neutropenie autoimmuni
- Neutropenie alloimmuni
- Neutropenie da farmaci
- Neutropenia etnica
- **Neutropenia idiopatica**

NEUTROPENIA CRONICA IDIOPATICA

Neutrofili < 1500 per > 3 mesi

- Non evidenza clinica, serologica o di imaging di altra causa di neutropenia.
 - No esposizione a radiazioni, sostanze chimiche, farmaci associati a neutropenia
 - Normale citogenetica midollare
 - Negativi Ac antineutro indiretti
-
- Poche infezioni.
 - No antibiotico profilassi nè G-CSF continuativo
 - Spettro delle sindromi da insufficienza midollare
 - Poca tendenza ad evolvere a MDS
 - Monitoraggio x evoluzione aplastica

2. Neutropenie Riscontrabili a Qualsiasi Età

- Neutropenie isolate
- Neutropenie associate ad altra condizione

Fioredda et al, Ped Blood Cancer 2011

Neutropenie Associate ad Altra Condizione

- **Autoimmuni associate ad altra condizione (“autoimmuni secondarie”)**
- Associate a malattia mitocondriale
- Associate a malformazioni congenite
- Associate a malattia metabolica
- Associate ad immunodeficit
- Associate ad immunodeficit ed ipopigmentazione
- Associate a deficit midollare (primitivo o secondario)
- Associate a deficit nutrizionale, ipersplenismo, sequestro

Neutropenie Autoimmuni Secondarie

- Ad altra patologia del sistema immunitario:
 - Evans, LES, Felty, ALPS, Graves, Hashimoto, S. da IperIgM, CVID, X-linked Ipo-gamma globulinemia, celiachia, morbo di Crohn, attivazione del C5, sclerodermia, artrite reumatoide....*
- Ad infezione: HCV, HIV, HBV, EBV...
- A neoplasia (linfomi, melanomi....)
- A somministrazione di farmaci
- CIN (Neutropenia Cronica Idiopatica)
- Cirrosi biliare primitiva
- Sono più frequenti nell'adulto

Neutropenie

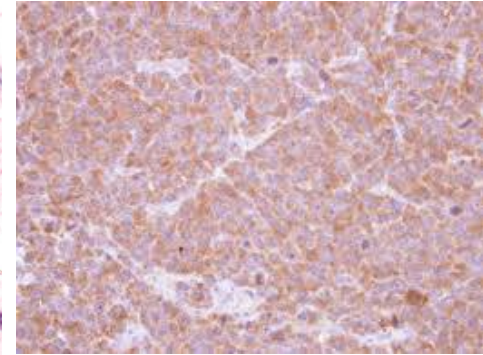
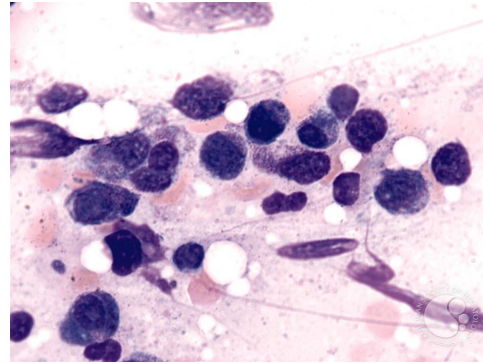
Associate ad altra Condizione

- Associate a malattia autoimmune (“autoimmuni secondarie”)
- **Associate a malattia mitocondriale**
- Associate a immunodeficit
- Associate a immunodeficit ed ipopigmentazione
- Associate a malformazioni congenite
- Associate a malattia metabolica
- Associate a deficit midollare (primitivo o secondario)
- Associate a deficit nutrizionale, ipersplenismo, sequestro

Neutropenie Associate a Malattia Mitocondriale

- Sindrome di Shwachman (SDS)
- Sindrome di Pearson

Sindrome di Shwachman-Diamond



La **sindrome di Shwachman-Diamond** è una complessa anomalia congenita su base ereditaria e genetica a trasmissione autosomica recessiva. Il gene responsabile di tale sindrome è stato identificato nel cromosoma n. 7 e si chiama gene "SBDS".

Non si conosce l'esatta incidenza (si stimano da 1 ogni 10.000-200.000 nuovi nati.)

Tale sindrome è caratterizzata da ***insufficienza pancreatica esocrina***, gravi ***disfunzioni del midollo osseo*** (che causano principalmente neutropenia), e ***bassa statura***.

Sindrome di Pearson



Questa rara patologia infantile dovuta a delezioni singole del mtDNA è caratterizzata da anemia sideroblastica refrattaria ai comuni trattamenti, vacuolizzazione dei precursori del midollo e insufficienza pancreatica esocrina.

Neutropenie

Associate ad Altra Condizione

- Associate a malattia autoimmune (“autoimmuni secondarie”)
- Associate a malattia mitocondriale
- **Associate ad immunodeficit**
- Associate ad immunodeficit ed ipopigmentazione
- Associate a malformazioni congenite
- Associate a malattia metabolica
- Associate a deficit midollare (primitivo o secondario)
- Associate a deficit nutrizionale, ipersplenismo, sequestro

Neutropenie con Immunodeficit

Malattia	Gene	Locus
Disgenesia Reticolare	AK2	1p34
Ipoplasia Cartilagine-capelli	RMRP	9p13
IperIgM-tipo 1	CD40	Xq26.3-27
Sindrome di Cohen	VPS13B	8q22
Sindrome di Wiskott-Aldrich	WASP	Xp11.2-11.3
Ipoagamma X linked	Btk	Xq21.3-22
WHIM	CXCR4	2q21
Sindrome di Dubowitz	?	?
Deficit isolato di IgA	IGAD1/2	6p21/17p11
ID Comune Variabile	CVID1-5	Vari

Neutropenie Associate ad Altra Condizione

- Associate a malattia autoimmune (“autoimmuni secondarie”)
- Associate a malattia mitocondriale
- Associate ad immunodeficit
- **Associate ad immunodeficit ed ipopigmentazione**
- Associate a malformazioni congenite
- Associate a malattia metabolica
- Associate a deficit midollare (primitivo o secondario)
- Associate a deficit nutrizionale, ipersplenismo, sequestro

Sindrome di Griscelli

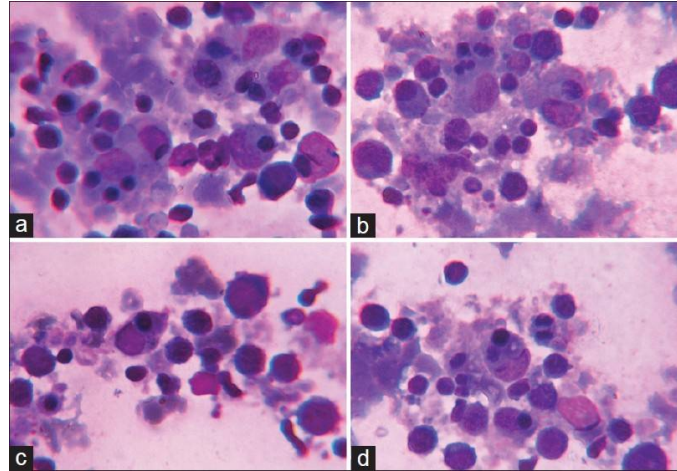


FIGURE 1: Silverish coloring of the hair and skin hypopigmentation.

La sindrome di Griscelli, una rara malattia autosomica recessiva, è caratterizzata da ipopigmentazione della cute e dei capelli, dalla presenza di ampi aggregati di pigmento nei fusti dei capelli e dall'accumulo di melanosomi maturi nei melanociti.

È causata da mutazioni nel gene che codifica per la miosina-5a (MYO-VA), oppure in quello che codifica per RAB27A.

Sindrome di Chediak-Higashi



- La sindrome di Chediak-Higashi è una patologia molto rara, a eredità autosomica recessiva.
- Associa albinismo oculo-cutaneo e diluizione del pigmento, capelli argentati, ipertrofia epato-spleno-linfonodale e infezioni cutaneo-respiratorie ricorrenti, da piogeni.
- Questi sintomi sono causati da anomalie funzionali dei granulociti che contengono grosse inclusioni lisosomiali caratteristiche e da un difetto dei linfociti NK.

Neutropenie

Associate ad Altra Condizione

- Associate a malattia autoimmune (“autoimmuni secondarie”)
- Associate a malattia mitocondriale
- Associate ad immunodeficit
- Associate ad immunodeficit ed ipopigmentazione
- **Associate a malformazioni congenite**
- Associate a malattia metabolica
- Associate a deficit midollare (primitivo o secondario)
- Associate a deficit nutrizionale, ipersplenismo, sequestro

Neutropenie Associate a Malformazioni Congenite

- Mutazione di G6PC3
- Anemia di Blackfan-Diamond

Neutropenie

Associate ad Altra Condizione

- Associate a malattia autoimmune (“autoimmuni secondarie”)
- Associate a malattia mitocondriale
- Associate a immunodeficit
- Associate a immunodeficit ed ipopigmentazione
- Associate a malformazioni congenite
- **Associate a malattia metabolica**
- Associate a deficit midollare (primitivo o secondario)
- Associate a deficit nutrizionale, ipersplenismo, sequestro

Neutropenie Associate a Malattia Metabolica

- Glicogenosi Ib
- Gaucher
- Organico-acidosi
- Tirosinemia
- Sindrome di Barth

Neutropenie Associate ad Altra Condizione

- Associate a malattia autoimmune (“autoimmuni secondarie”)
- Associate a malattia mitocondriale
- Associate a immunodeficit
- Associate a immunodeficit ed ipopigmentazione
- Associate a malformazioni congenite
- Associate a malattia metabolica
- Associate a deficit midollare (primitivo o secondario)
- Associate a deficit nutrizionale, ipersplenismo, sequestro

Neutropenie Associate ad Insufficienza Midollare

- Anemia di Fanconi
- Discheratosi congenita
- Ipoplasia cartilagine capelli
- Osteopetrosi
- Anemia Aplastica Acquisita
- Sindrome da attivazione macrofagica
- Mielodisplasia, leucemia, linfoma...

Giuseppe, nato il 22.7.1997

- A 5 anni episodio di citopenia trilineare grave in corso di EBV.
- A 7 aa evidenza di leucopenia (3000-3500/mmc) e neutropenia (1000-1500/mmc).
- Visto per la prima volta a 9 aa: altezza al 15°C.

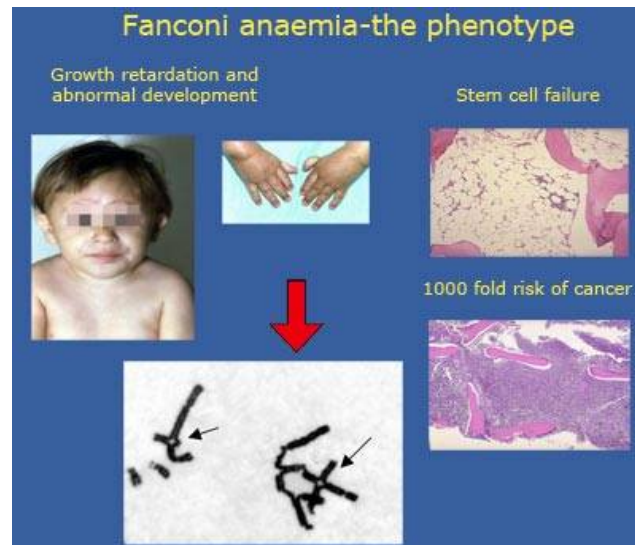
Giuseppe, nato il 22.7.1997

Caratteristiche aggiuntive e poco “cliniche”:

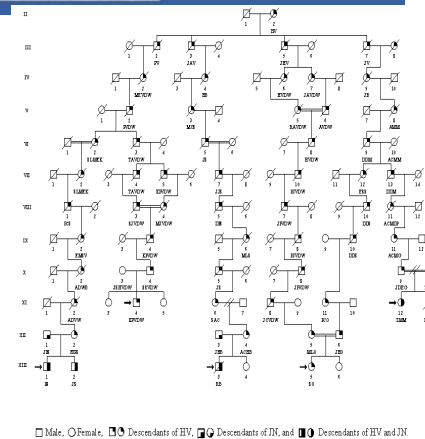
- Viso “spigoloso” (triangolare?).
- Colorito piuttosto scuro (come la mamma).

IPOTESI?

Anemia di Fanconi



Frequenza dei portatori del gene-malattia $> 1/200$, con prevalenza alla nascita non $< 1/160.000$.



L'anemia di Fanconi (FA) è un difetto ereditario della riparazione del DNA, con pancitopenia progressiva, insufficienza del midollo osseo, malformazioni congenite variabili e predisposizione ai tumori ematologici o solidi.

Antonietta nata il 29.5.01

- Dai 30 mm di vita comparsa di numerosi episodi febbrili trattati con antibiotico per os e cicli ripetuti di “aerosol”.
- La vediamo per la prima volta il 25.3.05 (34 mesi di età):
Hb 12.0 g/dl, Plt 352.000/mmc, GB 3.830/mmc (N 16%, L 62%, M 12%, E 3%, LUC 2%);
N = 500/mmc. EO negativa.
- L'1.4.05: Hb 11.7 g/dl, Plt 297.000/mmc, GB 5.530/mmc
(N 14%, L 66%, M12%, E 2%, LUC 3%);
N=770/mmc.
Dosaggio anticorpi anti-N: *test Indiretto negativo e Diretto con positività molto debole.*

Antonietta nata il 29.5.01

Torna in reparto l'8.4.05.

Emocromo: Hb 11.9 g/dl, Plt 316.000/mmc, GB 7.850/mmc
(N **26%**, L 58%, M 9%, E 3%, LUC 1%).

Sta bene.

La rivediamo il 15.4.05.

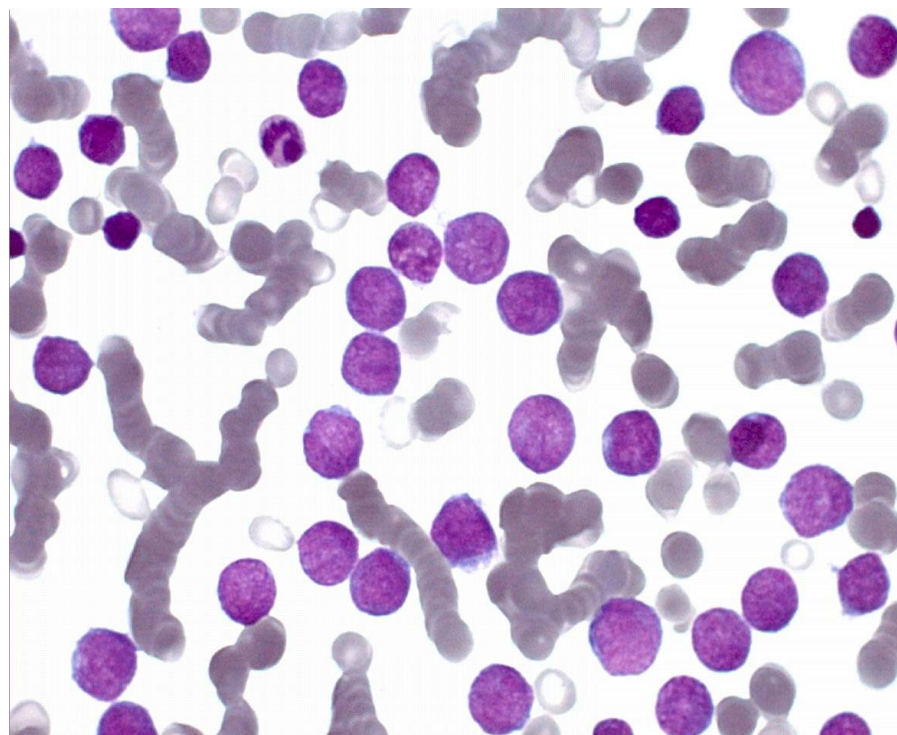
Emocromo: Hb 9.7 g/dl, G.B. 5.980/mmc (N **5.7%**, L 85.1%,
M 0.3%. E 0.2%, LUC 6%), piastrine 43.000/mmc.

Antonietta nata il 29.5.01

Eseguiamo l'aspirato
midollare:

diagnosi di LLA CD10+.

La mamma alcuni gg dopo il
ricovero “confessa” un utilizzo
incontrollato di aerosol a base
di beclometasone e di
“qualche” cp di Bentelan.



Attenzione!!!!

Neutropenie Associate ad Altra Condizione

- Associate a malattia autoimmune (“autoimmuni secondarie”)
- Associate a malattia mitocondriale
- Associate a immunodeficit
- Associate a immunodeficit ed ipopigmentazione
- Associate a malformazioni congenite
- Associate a malattia metabolica
- Associate a deficit midollare (primitivo o secondario)
- Associate a ipersplenismo, deficit nutrizionale, sequestro

CONCLUSIONE

- La Neutropenia non va sottovalutata
- Può essere “spia” di qualcosa di molto grave
- Ad eccezione di rari casi complessi, può avere un approccio diagnostico ragionato, di esclusione
- E' necessaria una stretta collaborazione tra pediatra di famiglia, consulente ematologo, genitori
- La guarigione può richiedere tempo, per cui a volte è necessario un supporto psicologico alla famiglia

**Grazie per
l'attenzione**