



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA  
SANT'ANDREA



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

# Neutropenia in età pediatrica: iter diagnostico e terapeutico

**Prof.ssa Anna Maria Testi**  
**Dott. Giacomo Giarrusso**

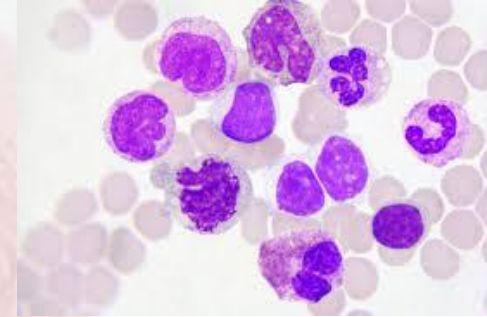
Università degli Studi di Roma "La  
Sapienza"

Facoltà di Medicina e Psicologia

Scuola di Specializzazione in Pediatria

E-mail: [mariapia.villa@uniroma1.it](mailto:mariapia.villa@uniroma1.it)

## 1° caso clinico



Luglio 2006, S. G., 6 anni, febbre e faringodinia. Terapia antibiotica per 5 giorni dal curante con risoluzione dei sintomi

Dopo dieci giorni febbricola per cui esegue esame urine, TF ed emocromo (Hb 11,0 gr/dl, PLT 273.000, WB 2100/microl, N 147/microlitro  inviato presso Ematologia Umberto I.

In tale centro buone condizioni generali, e.o. cardio-respiratorio e addominale nella norma, non organomegalia.

Discreta abbronzatura perché il bimbo ogni mattina va in spiaggia coi coetanei. Mai eseguito emocromo.

Nulla da segnalare in anamnesi remota ed anamnesi ostetrica nella norma.

Ripete emocromo: HB 11,4 gr/dl, GR e PLT nella norma, N 40/microlitro, VES, PCR, elettroliti, assetto epatico e renale nella norma.

Esegue striscio periferico nel sospetto di deficit di MPO. Lo striscio conferma la **grave neutropenia** con lieve linfocitosi.

Esegue aspirato midollare: invasione del 60% di cellule linfoblastiche L2. Dopo ulteriori accertamenti si conferma diagnosi di leucemia linfoide acuta «early T» con assenza di localizzazioni extramidollari alla successiva TC.

Trattato secondo schema terapeutico AIEOP della durata di due anni, con rapida risposta.

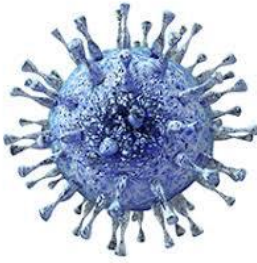
In remissione di malattia dopo otto anni dal completamento del protocollo.

## 2° caso clinico

Bimbo di 17 mesi. F. D. S.

- Ricovero a due mesi per bronchiolite trattata anche con claritromicina senza necessità di O2.
- Gravidanza gemellare, bicoriale e biamniotica. A 29+2 reazione avversa materna ad antisettico con eritema diffuso, angioedema labiale e palpebrale e dispnea. Trattata con Medrol e zirtec con successiva risoluzione.
- Epatogestosi a 32 settimane.
- Amniocentesi riferita negativa.
- Parto cesareo a 35+0 per PROM, PN 2,200 kg.
- Allattamento misto fin dalla nascita. Svezzamento regolare. Vaccinazioni regolari per età.
  
- A marzo 2018 eseguiva ricovero per febbre e polmonite all'rx del torace.
- Per rapido peggioramento delle condizioni cliniche viene trasferito in TIP.
- Eseguiva dunque emocromo: GR 3.480.000, Hb 8,8 g/dl, GB 970, L 710, **N 10!**
- **Esegue SVP che conferma la neutropenia con assenza di cellule patologiche**
- Eseguiva dunque: ab anti PR3, anti MPO, anti P-ANCA negativi
- Eco addome negativo
- Enterobatteriacee e rotavirus nelle feci, negativi
- Ab anti C-ANCA presenti ++
- IgA, IgG, IgM, C3 e C4 nella norma.

## 2° caso clinico (II)



Bimbo di 17 mesi. F. D. S.

- Esegue aspirato midollare: cellularità 3+, normali rappresentazioni delle tre serie emopoietiche, assenza di elementi patologici. Colture cellulari con normale crescita delle tre serie emopoietiche
- Studio citogenetico su sangue midollare: cariotipo normale
- Nel sospetto di una neutropenia post-infettiva eseguiva:
  - IgG EBV-VCA, IgG e IgM parvovirus negative. **IgG e IgM CMV POSITIVE (1450 e 12500).**

Attualmente il bambino è in abs.



### 3° caso clinico

Bambino G.C.

- Nato a 34+4 per PROM, depressione cardio-respiratoria alla nascita
- Cute ipo-elastica, traslucida e desquamata con fissurazioni tali da limitare i movimenti
- Esegue emocromo: N 260/mmc che poi oscillano tra i 300 e i 1700/mmc
- Esegue eco-cardio: PFO con shunt sx-dx
- Babygramma: Diametri della volta cranica armonici per l'età del Paziente. Teca sottile. Ampio deficit di ossificazione peri-suturale con suture di ampiezza superiore alla norma; fontanella bregmatica alquanto ampia. Volume sellare ridotto.

Nel sospetto di sindrome genetica si decide di eseguire:

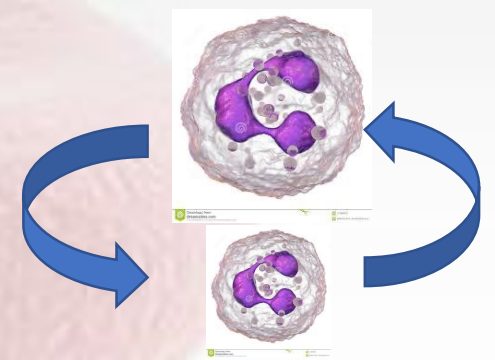
- Studio genetico: presenza di varianti genomiche c.2164C >T e c1871C>T nel gene ERRC2, in eterozigosi composta.
- In base ai dati presenti in letteratura si sospetta sindrome caratterizzata da **tricotiodistrofia e xeroderma pigmentoso**.



La **tricotiodistrofia** (TTD) è caratterizzata:

- ❖ da capelli corti e fragili, da carenza di zolfo
- ❖ colpisce soprattutto gli organi di origine neuroectodermica.
- ❖ Il quadro clinico è caratterizzato, tra l'altro, da capelli fragili, spesso associati a ritardo mentale, ittiosi congenita e displasia ungueale.
- ❖ Neutropenia nel 15-20% dei soggetti affetti.
- ❖ autosomica recessiva (deficit di DNA elicasi).
- ❖ Circa la metà dei pazienti presenta spiccata fotosensibilità e xeroderma pigmentoso, tipo D
- ❖ La diagnosi di TTD si basa sulla presenza di capelli corti e fragili, con alternanza di strisce scure e chiare al microscopio a luce polarizzata (**aspetto a coda di tigre**), sulla presenza di tricoschisi e sull'assenza della cuticola al microscopio elettronico.
- ❖ Non si documenta predisposizioni a patologie neoplastiche

## 4° caso clinico



- Bambina di 2 anni, C.G. 2016
- Accesso in PS per febbre e tumefazione sottomandibolare destra con riferito emocromo domiciliare deponente per neutropenia
- Emocromo in ricovero GB 11.620/mm<sup>3</sup> di cui N 1340
- SVP conferma neutropenia lieve, esegue TF per SBEGA
- Videat infettivologico: inizia meropenem 250 mg x 3 e teicoplanina 100 mg x 2 per 3 giorni poi 1/die
- Eco-cervicale: linfadenopatia latero-cervicale dx di 25 mm.
- Rx torace: conferma il quadro ecografico con sospetto di compressione delle VAS
- RMN: smentisce il quadro di compromissione VAS
- Esegue drenaggio chirurgico e currettagge in sedazione del LNF ascessualizzato
- Esame batteriologico sul pezzo operatorio: S. aureus sensibile agli antibiotici intrapresi e spiccato quadro infiammatorio
- Dimessa; esegue al follow-up dosaggio ab-anti N: negativi in 2 determinazioni
- 2017 secondo accesso in PS per tumefazione oculare in terapia con augmentin senza beneficio
- Emocromo: N 570/mm<sup>3</sup> e PCR 9,38
- Inizia piperacillina/tazobactam con progressivo miglioramento del quadro clinico.
- Emocromi al follow-up: oscillazioni periodiche dei neutrofili da 210 a 3.050 mm<sup>3</sup>



# LE NEUTROPENIE

Riduzione della conta assoluta dei neutrofili (N) all'esame emocromocitometrico il cui limite inferiore varia in base all'etnia:

Nella popolazione caucasica si parla di neutropenia quando:

- $N < 1,0 \times 10^9/L$  fino all'anno d'età
- $N < 1,5 \times 10^9/L$  dall'anno di vita in poi.
- Nelle popolazioni di altre etnie si parla di neutropenia per valori compresi da  $0,2$  a  $0,6 \times 10^9/L$
- Importante è inoltre distinguere tra **neutropenie isolate** e quelle **associate ad altre condizioni patologiche**.



## **Tabella II: Proposta di classificazione delle neutropenie**

### **NEUTROPENIE ISOLATE**

- **neutropenie congenite gravi**
  - con lesione genetica nota
    - ELA 2 (autosomica dominante, sporadica)
    - HAX 1 (autosomica recessiva)
  - senza lesione genetica nota
- **neutropenia ciclica** (ELA-2, autosomica dominante, sporadica)
- **neutropenia idiopatica**
- **neutropenia autoimmune**
- **neutropenia allo immune neonatale**
- **neutropenia postinfettiva**
- **neutropenia da farmaci**
- **neutropenia familiare benigna/etnica**

## NEUTROPENIE ASSOCIATE AD ALTRA CONDIZIONE PATOLOGICA

- Sindrome di Shwachman-Diamond
  - Sindrome di Pearson
  - Associate a malattie metaboliche:
    - Glicogenosi Ib
    - Organico acidosi:
      - Metilmalonico acidemia
      - Propionico acidemia
      - Isovalerico acidemia
    - Tirosinemia
    - Sindrome di Barth
    - Malattia di Gaucher
- 
- Associate a Immunodeficit:
    - Iper IgM
    - Ipo agammaglobulinemia X-linked
    - Immunodeficienza Comune Variabile
    - Deficit isolato IgA
    - Disgenesia reticolare
    - Sindrome di Dubowitz
    - Sindrome di WHIM
    - Sindrome di Cohen
    - Neutropenia X-linked
    - Deficit di GFI1

- Associate a Immunodeficit con ipopigmentazione:
  - Sindrome di Griscelli tipo 2
  - Sindrome di Chediack-Higaschi
  - Sindrome di Hermansky-Pudlak tipo 2
  - Deficit di p14
- Associate a patologie autoimmuni
  - Lupus eritematoso sistemico
  - Artrite reumatoide o Sindrome di Felty
  - Sclerodermia
  - Sindrome di Sjogren
  - Sindrome Autoimmune Linfoproliferativa
  - Celiachia
  - Cirrosi biliare primitiva
  - Morbo di Crohn
  - Associata ad attivazione del complemento C5
- Associate a carenze nutrizionali:
  - Deficit Vit B12
  - Deficit Folati
  - Deficit Rame
- Associate ad insufficienza midollare intrinseca od estrinseca:
  - Anemia Aplastica
  - Mielodisplasia
  - Attivazione macrofagica primitiva o secondaria
  - Anemia di Fanconi
  - Discheratosi congenita
  - Ipoplasia capelli cartilagine
  - Mielofibrosi
  - Osteopetrosi
  - Infiltrazione midollare



- Associate a malattie mielo-linfoproliferative:
  - Leucemia acuta mieloide
  - Leucemia acuta linfoblastica
  - Leucemia cronica mieloide
  - Leucemia mielomonocitica acuta
  - Linfomi
  - Leucemie croniche linfoblastica
  - Sindrome LGL
- Associate ad ipersplenismo (  $\pm$  anemia,  $\pm$  piastrinopenia)
- Associate a sequestro in focolaio infettivo



# INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO



## 1. Anamnesi dettagliata

**Anamnesi fisiologica**: virus, farmaci e decorso neonatale

**Anamnesi familiare**: etnia, neutropenia in familiari ed eventuale consanguineità dei genitori

**Anamnesi patologica prossima e remota**: eventuali infezioni recenti e loro sede, eventuale terapia antibiotica intrapresa per trattamento delle stesse

## NEUTROPENIA DA FARMACI



<b>Analgesici e antinfiammatori non steroidei</b>	Acetaminofenolo, acido acetilsalicilico, aminopirina, benoxaprofene, diclofenac, diflunisal, dipyrone, fenoprofene, indometacina, ibuprofene, naprossene, fenilbutazone, piroxicam, sulindac, tenoxicam, tolmetin
<b>Antipsicotici, ipnotici, sedativi e antidepressivi</b>	Amoxapina, clomipramina, clorpromazina, clozapina, diazepam, fluoxetina, aloperidolo, levopromazina, imipramina, indalpina, meprobamato, mianserina, olanzapina, fenotiazine, risperidone, tiapride, ziprasidone
<b>Antiepilettici</b>	Carbamazepina, etosuccimide, fenitoina, trimetadione, acido valproico
<b>Antitiroidei</b>	Carbimazolo, metimazolo, perclorato di sodio, tiocianato di potassio, propiltiouracile
<b>Cardiovascolari</b>	Acido acetilsalicilico, amiodarone, aprindina, bepridil, captopril, cumarinici, dipirissamolo, diossina, flurbiprofene, furosemide, idralazina, lisinopril, metildopamina, nifedipina, fenidione, procainamide, propafenone, propanonolo, chinidina, ramipril, spironlattone, diuretici tiazidici, tioclopina, vesnarinone
<b>Antinfettivi</b>	Abacavir, aciclovir, amodiachina, atovaquone, cefalosporine, cloramfenicolo, clorguanide, cloroquina, ciprofloxacina, clindamicina, dapsons, etambutolo, flucitosina, acido fisidico, gentamicina, idrossicloroquina, isoniazide, levamisolo, linezolid, macrolidi, mebendazolo, mepacrina, metronizadolo, minociclina, nitrofurantoina, norfloxacin, novobiocina, penicillina, pirimetamina, chinino, rifampicina, streptomycin, terbinafina, tetraciclina, tioacetazone, tinidazolo, cotrimossazolo, vancomicina, zidovudina
<b>Miscellanea</b>	Acetazolamide, acetilcisteina, allopurinolo, aminoglutetimide, composti dell'arsenico, benzafibrato, bromfeniramina, calcio dobesilato, clorfeniramina, cimetidina, colchicina, dapsons, deferiprone, famotidina, flutamide, glucocorticoidi, idrossicloroquina, mesalazina, metapirilene, metazolamide, metoclopramide, levodopamina, olanzapina, omeprazolo, ipoglicemizzanti orali, diuretici mercuriali, penicillamina, ranitidina, riluzolo, sulfasalazina, sulfonamidi, tamoxifene, tenalidina, retinoidi, tripenelamina



2. Esame Obiettivo (organomegalia e segni e sintomi correlabili a sindromi genetiche)
3. Emocromo. Rilevare neutropenia e, se Hb e Plt nei range, confermarla tramite
4. Microscopia ottica dello SVP (escludere deficit di MPO)
5. Quantificare il grado di neutropenia.

- **LIEVE:**  $1,0 \times 10^9/L < N < 1,5 \times 10^9/L$
- **MODERATA:**  $0,5 \times 10^9/L < N < 1,0 \times 10^9/L$
- **GRAVE:**  $N < 0,5 \times 10^9/L$



- se N tra  $1.0-1.5 \times 10^9/L$ : controllare l'emocromo dopo 4 settimane. Se conferma: accertamenti di primo livello.
- se N tra  $0.5-1.0 \times 10^9/L$ : eseguire 3 determinazioni dell'emocromo a distanza di almeno 7 giorni entro 3 mesi. Se persistenza: primo livello.
- se N  $<0.5 \times 10^9/L$ : sufficienti anche solo 2 determinazioni eseguite almeno a distanza di una settimana entro 3 mesi, quindi accertamenti di primo livello.

### **ESAMI DI PRIMO LIVELLO**

- **funzionalità epatica e renale**
- **ionogramma**
- **emogasanalisi venosa**
- **PCR**
- **dosaggio Ig**
- **Anticorpi anti-neutrofilo indiretti (4 determinazioni in 4-6 mesi) mediante citofluorimetria**
- **Indagini infettivo logiche (sierologia o PCR RNA/DNA)**
- **Test di Coombs diretto + indiretto**
- **ANA test**

## 2° LIVELLO

- Nel caso in cui la storia clinica, l'esame obiettivo o gli esami di primo livello siano orientativi di neutropenia associata ad altre condizioni patologiche è appropriato procedere ad indagini più specifiche.

Se sintomi suggestivi per:

- ❖ **malattia metabolica:** → indagini biochimiche o molecolari (es. attività di G6PT su fegato, analisi del gene TAZ o indagini per la sindrome di Barth) presso centro specializzato.
- ❖ **Immuno-deficit:** → centro specifico per immuno-deficienze
- ❖ **malattia autoimmune:** eseguire Ab anti transglutaminasi, Ab anti endomisio, Ab anti gliadina, ANA, C3, C4, CH50, IC, RATest, dsDNA, pANCA, Ab antifosfolipidi, Ab anticardiolipina; considerare la sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS) testando la doppia popolazione CD4- CD8- TCR  $\alpha/\beta+$ , il test fenotipico di sensibilità all'apoptosi e la mutazione dei geni FAS, caspasi 8 e 10.
- ❖ **carenze nutrizionali:** dosaggio di Vit B12, folati, rame, transcobalamina.



## 2° LIVELLO

Accertamenti specifici in base al sospetto diagnostico:

- se viene documentata anamnesticamente o attraverso indagini biochimiche un'**infezione**: emocromo settimanale fino a 6 settimane dall'evento infettivo
  - se risolta entro sei settimane: **neutropenia post-infettiva**
  - se dopo 6 settimane persiste: **aspirato midollare**.
- se sospetta **neutropenia autoimmune**: conferma con positività degli **anticorpi anti-neutrofilo**. La bassa sensibilità del metodo (74% al primo rilievo) è un dato noto, ma è sicuramente meno importante della bassa specificità caratteristica della determinazione con test diretto (falsi positivi numerosi).  
Se anticorpi anti neutrofilo negativi: ripetere almeno 4/6 determinazioni.
- Se gli anticorpi anti-neutrofilo indiretti sono positivi sulla coppia madre/figlio si parla di **neutropenia alloimmune**.

SE:

- Neutropenia ✓
- Primo livello negativo ✓
- Ab anti-neutrofilo negativi ✓



**ASPIRATO MIDOLLARE PER CITOMORFOLOGIA!**



Se:

- ✓ riduzione cellularità
- ✓ Displasia
- ✓ atipie



- Immunofenotipo
- Colture midollari
- Indagini citogenetiche e molecolari

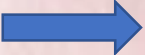



Se franco arresto maturativo a carico del pro-mielocita o del mielocita



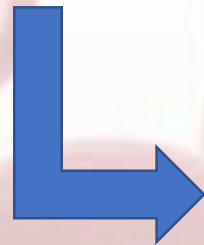
**NEUTROPENIA  
CONGENITA GRAVE**

Se:

- ricerca di geni mutati negativa  rivedere la storia clinica, i sintomi e le indagini di laboratorio effettuate

Se confermati  Neutropenia congenita grave senza alterazione genetica nota

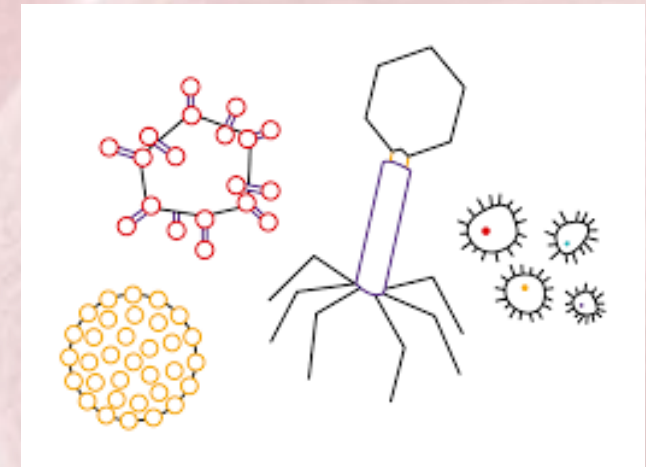
- Se: ✓
- Neutropenia persistente ✓
- Ab anti-neutrofilo negativi in 4 determinazioni ✓
- E aspirato midollare negativo per blocco maturativo ✓



**NEUTROPENIA IDIOPATICA**

## FOCUS ON: NEUTROPENIA POST-INFETTIVA VIRALE

- In corso e in seguito ad infezioni virali, la causa più comune di neutropenia transitoria specialmente nei bambini.
- Varicella, parotite, rosolia, epatite A e B, mononucleosi, influenza, CMV, VRS, Kawasaki e HIV
- Insorgenza: 24 –48 ore dopo l'inizio (viremia)
- Durata: fino a 6-8 giorni, a volte alcune settimane
- Meccanismo: Ridotta produzione (infezione cellule midollari),  
Ridistribuzione (aderenza endoteli),  
Distruzione (anticorpi virus-indotti neutropenia protratta)
- Midollo : generalmente ipercellulare con arresto mieloide maturo





## FOCUS ON: NEUTROPENIA POST-INFETTIVA BATTERICA E PROTOZOARIA

- In corso di infezioni da: S. Aureo, brucella, tifo, paratifo, tularemia, mycobacterium t., rickettsia, malaria, leishmania
- Generalmente moderata
- Meccanismi non ben definiti:
  1. Distruzione
  2. Ipsplenismo
  3. Marginalizzazione
  4. produzione C5a
  5. aderenza PMN endotelio
- Trattare l'infezione responsabile e controllo emocromo a 6 settimane per conferma diagnostica.



## FOCUS ON: NEUTROPENIA CICLICA

### ➤ La **neutropenia ciclica**

- ❑ malattia genetica ereditaria caratterizzata oscillazioni del numero di neutrofili
- ❑ prevalenza di 2 casi su 1.000.000 di bambini.
- ❑ alterazione del gene *ELANE*.
- ❑ autosomico dominante con difetto di penetranza e conseguente ampio spettro di patologia
- ❑ In genere asintomatica nel bambino
- ❑ Gli episodi di **neutropenia** si manifestano ad intervalli regolari di circa 20 giorni.
- ❑ febbre ricorrente, gengivite, faringo-tonsillite, sinusite, otite, ascessi dentari, ulcere orali e cellulite.
- ❑ le ulcere orali sono profonde e dolorose e spesso durano una settimana o più. L'infiammazione gengivale cronica può portare ad una precoce perdita dei denti.
- ❑ Le celluliti si presentano di frequente a livello delle falangette delle mani e nella regione intorno all'ano.
- ❑ I pazienti con neutropenia ciclica possono presentare anche infezioni gravi, come peritonite acuta ed ileocolite che possono evolvere in batteriemie e sepsi da Clostridi e da batteri gram-negativi.

## FOCUS ON: NEUTROPENIA CICLICA

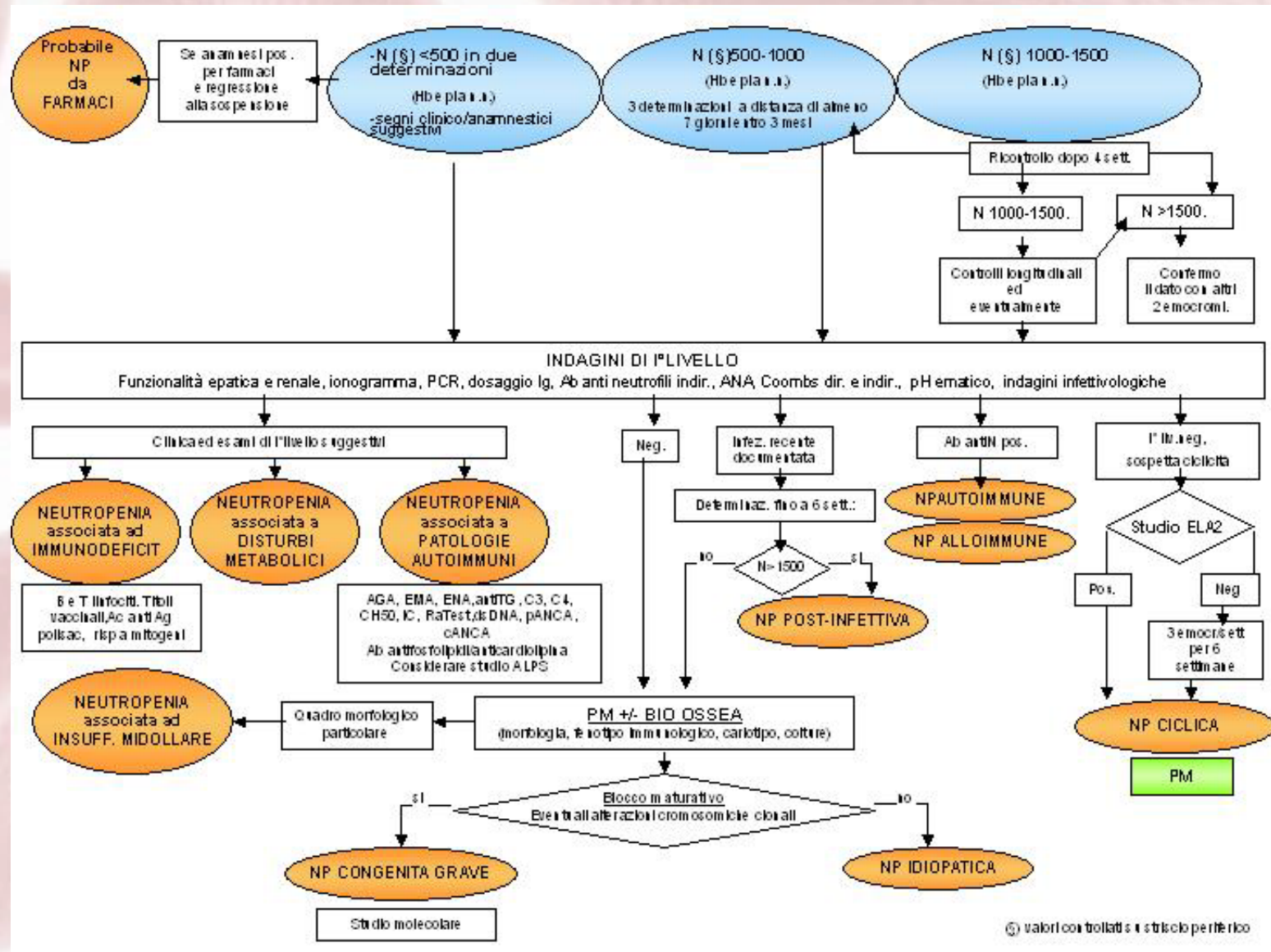
- ❑ La diagnosi è sulla base di una storia individuale e familiare di infezioni ricorrenti ed è confermata da una conta assoluta di granulociti neutrofili inferiore a 200/microlitro in almeno 3-5 giorni consecutivi per ciclo, per tre cicli ad intervalli di tempo regolari, lungo un periodo di osservazione di circa 6-8 settimane.
- ❑ Per confermare è necessaria l'analisi del DNA per il gene ELANE, che risulta positiva nel 90-100%
- ❑ Terapia sintomatica: è necessario **trattare** in modo **rapido** e **aggressivo** tutti gli episodi infettivi, con antibiotici ad ampio spettro e con G-CSF
- ❑ *Prevenzione.* La profilassi con G-CSF determina miglioramento dei sintomi e riduce gli episodi infettivi. Il Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (TCSE), rappresenta tuttavia l'unica forma di cura definitiva
- ❑ La prognosi dipende dalla gravità dei segni e sintomi.
- ❑ Per le forme più gravi, c'è l'indicazione al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.



## FOCUS ON: **NEUTROPENIA AUTOIMMUNE PRIMITIVA**

- L'età alla diagnosi è in genere intorno gli 8 mesi. Sempre sotto i 2 anni.
- autoimmunizzazione contro uno degli **antigeni dei neutrofili**, con produzione di anticorpi diretti contro le glicoproteine
- È una **malattia** in genere **non grave** e che si risolve spontaneamente.
- Solo nel 10-15% circa dei casi si verificano infezioni gravi (sepsi, meningiti, polmoniti, etc.).
- Associata spesso a leucopenia con monocitosi
- La diagnosi si basa sull'esclusione delle altre forme di neutropenia e sulla dimostrazione nel siero del paziente di **anticorpi diretti contro i neutrofili**. Necessario ripeterlo più volte (fino a 4 o più volte).
- Nei primi mesi è sufficiente un'**attenta osservazione clinica** e di laboratorio, con controlli ripetuti dell'esame emocromocitometrico.
- non è indicata nessuna terapia specifica.
- Se febbre è indicata una pronta **terapia antibiotica** (ad esempio con Amoxicilina/Clavulanato).
- In caso di febbre elevata con sintomi per almeno 3 giorni oppure in caso di infezioni gravi, si può associare alla terapia con antibiotico la somministrazione di G-CSF.
- Prognosi buona: **la risoluzione avviene in circa il 90% dei casi** entro 2 anni dall'esordio e nel 90-95% dei casi entro i 5 anni di vita.





© valori controllati a studio per il rito



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA  
SANT'ANDREA



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE !**

Università degli Studi di Roma "La  
Sapienza"  
Facoltà di Medicina e Psicologia

Scuola di Specializzazione in Pediatria  
E-mail: [mariapia.villa@uniroma1.it](mailto:mariapia.villa@uniroma1.it)