



## :: Neutropenia costituzionale grave



- Queste raccomandazioni, tratte dalla versione francese pubblicata nel 2009, sono state adattate da Orphanet-Italia in collaborazione con la Prof.ssa Lidia Larizza, Istituto Auxologico Italiano e Azienda Ospedaliera "San Paolo", Milano.

Malattie incluse:

▶ Neutropenia costituzionale primitiva:

- [Neutropenia congenita grave \(SCN; Severe Congenital Neutropenia\)](#), condizione geneticamente eterogena a eredità autosomica dominante, autosomica recessiva e legata all'X:
  - [Neutropenia congenita grave a trasmissione autosomica dominante](#): SCN1 da deficit di ELANE (elastasi espressa dai neutrofili) e SCN2 (rarissima) da deficit del protooncogene GFI-1j
  - [Neutropenia congenita grave legata all'X](#), che include la variante della sindrome di Wiskott-Aldrich da mutazioni da acquisto di funzione della proteina WAS, un regolatore del citoscheletro
  - [Sindrome di Kostmann](#), SCN3 (AR) da deficit di HAX1, che codifica una proteina antiapoptotica localizzata nei mitocondri
  - [Neutropenia ciclica](#) (AD) da deficit di ELANE
- Altre malattie con neutropenia grave:
  - [Glicogenosi tipo Ib](#) (AR) da deficit di G6PT1-trasportatore 1 del glucosio 6 fosfato
  - [Sindrome di Shwachman-Diamond](#) (AR) da deficit di SBDS (difetto della sintesi ribosomiale)
  - [Sindrome WHIM](#) (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis; verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni, mielocatessi) (AD) causata da mutazioni con acquisto di funzione del gene *CXCR4* per il recettore della chemio china CXCL12

**Definizione:**

I pazienti affetti da neutropenia cronica grave sviluppano una conta neutrofilica cronica o ricorrente inferiore a  $1.500 \text{ neutrofili/mm}^3$ , che provoca una sensibilità alle infezioni sia batteriche (*stafilococchi*, *streptococchi*, *bacilli* gram-negativi) che micotiche (candidosi, aspergillosi sistemica). Insorge anche gengivostomatite. La neutropenia è considerata grave in presenza di conta neutrofilica inferiore a  $500/\text{mm}^3$ .

## Menu

### Raccomandazioni per la presa in carico pre-ospedaliera

[Sinonimi](#)

[Meccanismi](#)

[Rischi particolari in situazioni di urgenza](#)

[Terapie a lungo termine prescritte di frequente](#)

[Insidie](#)

[Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera](#)

[Ulteriori informazioni](#)

### Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere

[Problematiche in caso di urgenza](#)

[Raccomandazioni in caso di urgenza](#)

[Orientamento](#)

[Interazioni farmacologiche](#)

[Anestesia](#)

[Misure preventive](#)

[Misure terapeutiche complementari e ricovero](#)

[Donazione di organi](#)

[Numeri in caso di urgenza](#)

[Riferimenti bibliografici](#)

# Raccomandazioni per la presa in carico pre-ospedaliera

## Informazioni per il paziente affetto da neutropenia costituzionale grave

### Sinonimi

- ▶ neutropenia congenita grave, neutropenia ciclica
- ▶ altre malattie con neutropenia grave:
  - sindrome WHIM
  - sindrome di Schwachman-Diamond
  - glicogenosi tipo Ib

### Meccanismi

- ▶ conta neutrofilica inferiore a 1.500 mm<sup>3</sup> (500 nelle forme gravi), con conseguenti infezioni batteriche e micotiche e gengivostomatite

### Rischi particolari in situazioni di urgenza

- ▶ solo infezione: shock settico, sepsi grave

### Terapie a lungo termine prescritte di frequente

- nessuna

### Insidie

- ! – in presenza di segni gravi, il trattamento antibiotico deve essere iniziato entro 2 ore dall'arrivo nel reparto di Medicina d'urgenza
- può manifestarsi infiltrazione perianale (cellulite necrotizzante non purulenta)

### Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera

- ▶ non misurare mai la temperatura per via rettale
- ▶ la presa in carico medica pre-ospedaliera della sepsi grave non presenta caratteristiche specifiche
- ▶ orientamento: in assenza di indicatori di gravità, Medicina d'urgenza (richiedendo un consulto ematologico o del reparto a cui il paziente viene indirizzato entro 24 ore)
- ▶ non utilizzare una monoterapia antibiotica (amoxicillina, anche con acido clavulanico)
- ▶ richiedere un consulto multidisciplinare (ematologico e chirurgico) prima di prendere in considerazione l'intervento chirurgico

### Ulteriori informazioni

- ▶ [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

# Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere

## Problematiche in caso di urgenza

- ▶ **Infezione grave (microbica o micotica)**
- ▶ **Gravità della gengivostomatite**

## Raccomandazioni in caso di urgenza

Questa fase si applica a tutti i casi di **neutropenia, eccetto per la neutropenia indotta dalla chemioterapia.**

### ▶ **Misure diagnostiche d'urgenza**

- Valutare immediatamente la gravità dell'episodio infettivo
- Criteri di gravità per le infezioni
  - Febbre alta > 39°C
  - Qualsiasi alterazione dei parametri emodinamici, centrali o periferici
  - Qualsiasi alterazione nello stato di coscienza
  - Tutti i casi di dispnea
  - L'esistenza di infiltrazione sottocutanea, in particolare nella regione perianale, deve suggerire il sospetto di cellulite, tipicamente necrotizzante e non purulenta.
  - Durata della febbre > 48 ore
- Analizzare in urgenza: ricercare eventuali segni gravi
  - Esami clinici di routine:
    - Temperatura (ascellare – **mai rettale**)
    - Parametri emodinamici
    - Stato di coscienza
    - Ricercare sistematicamente lesioni buccali (ulcere della bocca, ecc.) e anali, oltre a segni respiratori e gastrointestinali, ecc.
  - Esami di laboratorio essenziali:
    - Ematocrito completo con conta differenziale dei globuli bianchi
    - Proteina C reattiva (o altri marcatori di infiammazione)
    - Emocoltura
  - Altre indagini (radiografia del torace, esame delle urine su mitto intermedio, puntura lombare), a seconda del quadro clinico
- Dopo che il paziente è stato visitato in Medicina d'urgenza, è possibile svolgere una valutazione eziologica della neutropenia isolata.

NB: non vi sono altri esami essenziali da eseguire per **un caso isolato di neutropenia in situazione di urgenza**, ma è indispensabile contattare un **reparto di Ematologia** (pediatrica o per adulti) **entro 24 ore** al fine di poter completare la valutazione.

### ■ **Valutare la gravità: determinare il rischio di infezione**

- Caso 1: **Basso rischio di infezione**
  - **Assenza di segni clinici seri** (nessuna alterazione dei parametri emodinamici o dello stato di coscienza, nessun segno di infezione profonda, temperatura < 39°C)
  - Aftosi orale con possibilità di alimentazione orale
  - Nessuna evidenza di infiammazione agli esami di laboratorio (per es. CRP < 20)
  - Esempio: pazienti con neutropenia congenita che presentano rinofaringite febbrile
- Caso 2: **Rischio elevato di infezioni**
  - Qualsiasi segno clinico serio: alterazioni dei parametri emodinamici, anche transitorie, alterazioni dello stato di coscienza, febbre > 39°C
  - CRP > 20
- Caso 3: **Infezione accertata**: cellulite, polmonite, stomatite o aftosi con alimentazione non più orale.

## ► Misure terapeutiche immediate

### ■ Caso 1:

- Il **ricovero non è obbligatorio**, tranne nel caso di pazienti in condizioni precarie
- È possibile il **trattamento con antibiotici orali**. Si raccomanda di evitare l'**uso di amoxicillina o amoxicillina + acido clavulanico come monoterapia** (selezione del piociano, ecc.).
- Scegliere **cefalosporine di terza generazione o** una combinazione di **cefalosporina + chinolone** (anche in pazienti pediatrici) o una combinazione di **amoxicillina + chinolone**

### ■ Caso 2:

- **Ricovero**
- **Trattamento antibiotico empirico** per lo *streptococco*, il bacillo piociano e altri *bacilli* Gram negativi
- **Rivalutare** la situazione **dopo 48 ore**
- Esempio di trattamento antibiotico: Fortum®+Amiklin®+Vancomycin®

### ■ Caso 3:

- **Come il caso 2**
- **Aggiunta sistematica di G-CSF**: secondo il dosaggio prescritto al paziente, se noto, o in caso contrario alla dose di 5 µg/kg/die.

NB: Il **trattamento antibiotico empirico**, se necessario, deve essere somministrato immediatamente (il ritardo per la mancata raccolta di campioni batteriologici non deve essere **superiore a 2 ore dall'arrivo nel reparto di Medicina d'urgenza**). Occorre adottare le **misure igieniche standard**. L'uso di guanti e mascherina deve essere conforme alla normale prassi del reparto.

## Orientamento

### ► Dove?

- In linea di principio, qualsiasi reparto di Medicina d'urgenza deve essere in grado di intervenire nell'immediato
- In caso contrario, il paziente deve essere indirizzato a un reparto di Ematologia (per adulti, con servizi specialistici, o Ematologia pediatrica).

### ► Quando?

- La gravità dell'infezione deve essere valutata nell'immediato. Si tratta di un esame urgente. **Se non è possibile fornire assistenza, il trasferimento del paziente in un reparto appropriato deve essere predisposto entro 3 ore** in condizioni adeguate.
- **Entro 24 ore occorre prendere contatto telefonico con il reparto che segue il paziente**. Se il paziente non è un paziente già noto, occorre informarsi sulla sua anamnesi entro 48 ore contattando un reparto di Ematologia Pediatrica o per adulti.

### ► Come?

- **Laddove** la valutazione della gravità dell'infezione evidenzia diversi **indicatori rilevanti**, occorre somministrare **nell'immediato un trattamento antibiotico polivalente (entro massimo 2 ore dall'arrivo nel reparto di Medicina d'Urgenza)**.
- **Se non è possibile contattare un reparto adeguato entro 24 ore** e, in presenza di un'infezione preoccupante e persistente, **il trattamento antibiotico dopo 48 ore** deve essere diretto contro i **bacilli Gram-negativi** (incluso il piociano), **Gram-positivi** (stafilococchi e streptococchi) e i **funghi** (candidosi, aspergillosi).

## Interazioni farmacologiche

In linea di principio, non vi sono interazioni farmacologiche

## Anestesia

- L'anestesia non pone problemi specifici.
- Nella glicogenosi tipo 1b occorre verificare l'eventualità di IAP prima di qualsiasi procedura chirurgica, con almeno un'ecocardiografia. Inoltre, in caso di sindrome di Shwachman-Diamond, prima dell'intervento si deve valutare la funzione miocardica (possibilità di cardiomiopatia).
- I pazienti con neutropenia presentano scarsa cicatrizzazione, il che significa che la profilassi con G-CSF è perfettamente giustificabile durante una procedura chirurgica.
- **Per l'intervento chirurgico occorre un consulto multidisciplinare** con un ematologo e un chirurgo per gestire l'accumulo di liquidi nei tessuti.

## Misure preventive

- ▶ Sorveglianza
- ▶ Non misurare MAI la temperatura per via rettale (rischio di anite/cellulite)

## Misure terapeutiche complementari e ricovero

- ▶ L'isolamento del paziente non è prioritario. Le infezioni derivano per lo più da organismi presenti nei pazienti stessi (in particolare, nel tratto gastrointestinale).
- ▶ Non vi sono restrizioni particolari alle visite, salvo nei casi in cui i visitatori siano portatori di infezioni ancora in fase evolutiva.

## Donazione di organi



- Deve essere esplicitato il meccanismo di base con la diagnosi precisa
- Alcune patologie, come la sindrome di Shwachman-Diamond e la glicogenosi tipo 1b, interessano molteplici organi e costituiscono controindicazioni alla donazione di organi.

## Numeri in caso di urgenza

Centri specializzati e di expertise, a livello regionale e nazionale, accreditati dal Ministero della Salute per la presa in carico della neutropenia costituzionale grave:

### LIGURIA

#### ▶ Ospedale Pediatrico IRCSS - Istituto "G. Gaslini"

Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica  
U.O.S. di Ematologia Clinica e di Laboratorio  
Largo G. Gaslini 5 – 16147 GENOVA  
Telefono 39 010 5636694 – Fax 39 010 56365714  
Dr. DUFOUR Carlo – Dr.ssa FIOREDDA Francesca  
Email [carlo.dufour@ospedale-gaslini.ge.it](mailto:carlo.dufour@ospedale-gaslini.ge.it); [francescafioredda@ospedale-gaslini.ge.it](mailto:francescafioredda@ospedale-gaslini.ge.it)

### LOMBARDIA

#### ▶ Azienda Ospedaliera Spedali Civili

- Dipartimento Materno Infantile e Tecnologie BiomedicheClinica Pediatrica  
Piazzale Spedali Civili 1 – 25123 BRESCIA  
Telefono 39 030 3995715 – Fax 39 030 3388099 – Email [pediatria@spedalicivili.brescia.it](mailto:pediatria@spedalicivili.brescia.it)  
Pr. PLEBANI Alessandro  
Email [plebani@med.unibs.it](mailto:plebani@med.unibs.it)
- U.O. di Oncoematologia Pediatrica  
Piazzale Spedali Civili 1 – 25123 BRESCIA  
Telefono 39 030 3995711 – Fax 39 03 03995041  
Email [oncoematologia.trapiantomidollo.pediaterico@spedalicivili.brescia.it](mailto:oncoematologia.trapiantomidollo.pediaterico@spedalicivili.brescia.it)  
Dr. NOTARANGELO Lucia Dora  
Email [lucidora.notarangelo@spedalicivili.brescia.it](mailto:lucidora.notarangelo@spedalicivili.brescia.it)

#### ▶ Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico

Centro di Riferimento Malattie Rare  
Medicina Interna 1A - Pediatria 2  
UOS di Immunologia Pediatrica  
Via della Commenda 9 – 20122 MILANO  
Telefono 39 02 50320209 – Fax 39 02 50320210 – Email [medicina1a@policlinico-mi.it](mailto:medicina1a@policlinico-mi.it)  
Prof.ssa FABIO Giovanna – Prof.ssa PIETROGRANDE Maria Cristina – Dr.ssa DELLEPIANE Rosa Maria  
Email [giovanna.fabio@policlinico.mi.it](mailto:giovanna.fabio@policlinico.mi.it); [mariacristina.pietrogrande@policlinico.mi.it](mailto:mariacristina.pietrogrande@policlinico.mi.it);  
[rosamaria.dellepiane@policlinico.mi.it](mailto:rosamaria.dellepiane@policlinico.mi.it);

## SARDEGNA

### ► Ospedale Regionale per le Microcitemie

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie  
U.O.C. di Microcitemie ed Altre Malattie Ematologiche  
Via Jenner – 09121 CAGLIARI  
Telefono 39 070 6095508 – fax 39 070 6095509  
Prof. GALANELLO Renzo  
Email [renzo.galanello@mcweb.unica.it](mailto:renzo.galanello@mcweb.unica.it)

## Riferimenti bibliografici

- Sito web CEREDIH – link registrato [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)
- J Donadieu, O Fenneteau “Neutropénies constitutionnelles et acquises”, EMC, Hématologie
- W Al-Herz, A Bousfiha, JLCasanova, H Chapel, ME Conley, C Cunningham-Rundles, A Etzioni, A Fischer, JLFranco, RS.Geha, L Hammarström, S Nonoyama, LD Notarangelo, HD Ochs, JM.Puck, CM.Roifman, R Seger and MLK Tang “ Primary immunodeficiencydiseases:an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency” Frontiers in Immunology 2011

*Queste raccomandazioni sono state adattate da Orphanet-Italia in collaborazione con la Pr.ssa Lidia Larizza (Istituto Auxologico Italiano e Azienda Ospedaliera "San Paolo", Milano) e sono tratte da Donadieu J, Comte G, Bagou G: Neutropénie constitutionnelle sévère. Orphanet Urgences, 2009, [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Emergency.php?lng=FR&stapage=FICHE\\_URGENCE\\_N1](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Emergency.php?lng=FR&stapage=FICHE_URGENCE_N1).*

Data di realizzazione: ottobre 2012

Queste raccomandazioni sono state tradotte grazie al sostegno finanziario di Shire. 