

COMPRENDERE LA NEUTROPENIA CRONICA GRAVE

**Un manuale per
i pazienti e per le loro famiglie**

Pubblicazione a cura del

**Registro Internazionale delle
Neutropenie Croniche Gravi**

2° Edizione, 2017

Cornelia Zeidler, M.D., MPH

Severe Chronic Neutropenia International Registry
Hannover Medical School
Carl-Neuberg-Straße 1
D-30623 Hannover, Germany

Prima edizione del Novembre 2000, a cura di:

1 of 64

Severe Chronic Neutropenia International Registry
Understanding Severe Chronic Neutropenia
A handbook for patients and their families
2017

Audrey Anna Bolyard, R.N., B.S.
Tammy Cottle
Carole Edwards, R.G.N/R.S.C.N., BSc.
Sally Kinsey, M.D.
Beate Schwinzer, Ph.D.
Cornelia Zeidler, M.D.

Traduzione a cura del Dr Piero Farruggia - Azienda Ospedaliera Civico Di Cristina Benfratelli - Palermo
(email: *piero.farruggia@arnascivico.it*) e del Dr. Fabio Tucci - AOU Meyer – Firenze (e-mail:
tuccif2000@gmail.com)

INDICE

Prefazione	5
Introduzione	6
Come si forma il sangue	7
Che cos'è la Neutropenia?	10
Sintomi della Neutropenia	12
Cause di Neutropenia	12
Incidenza della Neutropenia Cronica Grave	13
Informazioni di Base della Ereditarietà	13
Genetica della neutropenia congenita	14
Tipi principali di Neutropenia Cronica Grave (NCG)	16
Neutropenia congenita grave tipo Kostmann	17
Neutropenia Ciclica	19
Sindrome di Shwachman-Diamond (SDS)	20
Disordini Metabolici con Neutropenia	22
G6PC3-CN	22
Neutropenia Idiopatica	22
Neutropenia autoimmune	23
Neutropenia Alloimmune Neonatale (NIN)	24
Altre Condizioni Associate a Neutropenia	25
Esami per la Diagnosi di Neutropenia Cronica Grave	26
Monitoraggio dell'Emocromo	26
Altri Esami Ematici	26
Ricerca degli anticorpi antineutrofilo	26
Analisi di genetica molecolare	27
Mieloaspirato e biopsia del midollo osseo	27
Campioni di Midollo Osseo (Morfologia)	28
Valutazione citogenetica e test molecolari	29
Analisi del gene del recettore G-CSF	30
Indagini in altre situazioni	30
Terapia dei sottotipi di Neutropenia Cronica Grave	30
Fattore Stimolante le Colonie di Granulociti (G-CSF)	32

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)	34
Altre Terapie	35
Terapia di Supporto	36
Prognosi	37
Leucemia secondaria	37
Trattamento a lungo termine e monitoraggio della Neutropenia Cronica Grave	38
Monitoraggio del numero assoluto dei neutrofilo (NAN)	39
Monitoraggio del mieloaspirato	39
Parodontite	39
Gravidanza	40
Problematiche Psicologiche e Sociali	40
Gruppi di supporto ai pazienti	41
Registro Internazionale della Neutropenia Cronica Grave	43
La Sezione Europea dello SCNIR	43
Gruppi di Supporto	45
Domande Frequenti e Risposte sulla Neutropenia Cronica Grave	47
Glossario	56

Prefazione

alla 2^a edizione riveduta e aggiornata

Cari lettori,

La ricerca nel campo della Neutropenia cronica grave è in fase di rapido sviluppo. Negli ultimi quindici anni le conoscenze su questo tipo di malattie si sono moltiplicate grazie a un intenso lavoro di ricerca di base. Per questo motivo abbiamo dovuto rivedere, aggiornare e ampliare il contenuto di questa seconda edizione, allo scopo di includere le informazioni più recenti. La maggior parte dei cambiamenti riguardano le conoscenze relative alla genetica molecolare e alle mutazioni causali dei geni, ma alcune riguardano anche i sintomi e le conseguenze a lungo termine legate alle malattie.

Il nostro obiettivo è di darVi le informazioni più aggiornate su questo argomento e speriamo di essere stati in grado di rispondere a tutte le vostre eventuali domande.

Introduzione

Per *neutropenia* cronica grave (NCG) si intende un gruppo di condizioni in cui la *neutropenia* è il problema principale o uno dei problemi principali in associazione ad altre caratteristiche cliniche. La gravità e i sintomi della *neutropenia* differiscono notevolmente tra i vari sottotipi di *neutropenia* e anche da paziente a paziente all'interno di ciascun tipo di *neutropenia*.

Questo manuale è stato ideato per migliorare la comprensione della NCG. È stato scritto per rispondere a molte delle domande che potreste porvi sulla *neutropenia* e sul suo trattamento. Speriamo che possa aiutare Voi e/o vostro figlio a far fronte alla malattia. Le conoscenze sulla *neutropenia*, le sue cause e i migliori trattamenti sono un processo in continuo aggiornamento, e di conseguenza, questo manuale non pretende di essere completamente esaustivo.

È possibile ottenere ulteriori informazioni aggiornate sulla *neutropenia* attraverso i siti web sponsorizzati dal Registro Internazionale della Neutropenia Cronica Grave (qui di seguito denominato "SCNIR" o "Registro"):

- www.scnir.de;
- www.depts.washington.edu/registry/

È possibile ottenere ulteriori informazioni anche presso la rete di sostegno ai genitori e ai pazienti con neutropenia:

- www.neutropianet.org/

o attraverso la lettura di articoli di ricerca disponibili su Pubmed:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Lo Staff e i membri della Consiglio Direttivo dello SCNIR hanno scritto la prima edizione di questo manuale. Lo SCNIR è stato costituito nel

1994 con il patrocinio di Amgen Inc., Mille querce, CA, USA. Nel 2000, il National Institutes of Health e la Commissione Europea sono diventati i principali sponsor del Registro rispettivamente negli Stati Uniti e in Europa. Siamo molto grati ad Amgen per l'avvio del Registro e per il sostegno che abbiamo ricevuto nel corso degli anni.

Dal 2000 lo SCNIR ha continuato la sua attività di studio e ricerca sulle cause, le conseguenze e i migliori trattamenti per la neutropenia cronica grave, con il sostegno di fonti governative, fondazioni e donazioni private. Il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) negli Stati Uniti, che fa parte del National Institutes of Health (NIH), fornisce attualmente un importante sostegno allo SCNIR. In Europa lo SCNIR riceve un ulteriore sostegno da fondazioni e aziende farmaceutiche per la redazione di rapporti di sicurezza sui prodotti biosimilari di [Filgrastim](#). Lo SCNIR dipende da tali sovvenzioni e donazioni per continuare il suo lavoro e apprezzerà molto il vostro sostegno se riterrete utili i suoi sforzi, programmi e servizi rivolti a Voi, alla vostra famiglia e alla vostra comunità (in questo manuale, "Voi" si riferisce a Voi/al vostro bambino).

In tutto il testo sono presenti parole e frasi in corsivo, che vengono spiegate ulteriormente nel glossario.

Come si forma il sangue

Il [midollo osseo](#) è il luogo in cui avviene tutta la produzione delle [cellule del sangue](#)

Il *midollo osseo*, come indica il nome, si trova all'interno delle ossa. Lo scheletro del corpo umano adulto è costituito da diversi tipi di ossa. Le ossa delle braccia e delle gambe sono ossa lunghe con una cavità interna che ospita principalmente tessuto grasso, nervi e vasi sanguigni. Il

midollo nelle ossa lunghe è di colore giallo e per il suo contenuto di grasso è indicato come midollo giallo o grasso. Questo midollo giallo non è attivamente coinvolto nella produzione di *cellule del sangue* in un adulto.

Il midollo rosso che forma sangue si trova all'interno di un diverso tipo di osso definito piatto come lo sterno e le ossa del bacino. Queste ossa non sono vuote all'interno, ma contengono una impalcatura spugnosa a base di tessuto osseo. Le lacune tra le strutture ossee sono riempite con piccoli nidi di cellule che formano sangue, cellule di supporto, e una rete di nervi e piccoli vasi sanguigni. Il termine medico per la formazione delle *cellule del sangue* è [emopoiesi](#) ([Figura 1](#))

Nel sangue ci sono tre tipi principali di cellule

I [globuli rossi](#) ([eritrociti](#)) che trasportano l'ossigeno dai polmoni a tutti i tessuti del corpo.

Le [piastrine](#) (trombociti) che sono essenziali per la coagulazione del sangue.

I [globuli bianchi](#) ([leucociti](#)) che sono responsabili della difesa dell'organismo dalle infezioni.

Esistono tre tipi principali di *globuli bianchi*: i [granulociti](#), i [monociti](#) e i [linfociti](#). I [neutrofili](#) costituiscono normalmente la maggior parte dei *granulociti*.

La produzione delle cellule del sangue è controllata in modo preciso nel midollo osseo, così da mantenere, nel soggetto sano, un numero costante e adeguato di ogni tipo di cellula.

Ogni secondo sono prodotti, per esempio, circa 3 milioni di *eritrociti* e 120.000 *globuli bianchi*, che sostituiscono le cellule rimosse dal sangue dopo il loro fisiologico processo di invecchiamento. Le *cellule del*

sangue, una volta mature, lasciano il *midollo osseo*, entrano nel torrente circolatorio e circolano con il sangue in tutti i tessuti. Tutte le diverse cellule del sangue derivano da un unico tipo di cellula, chiamato cellula staminale emopoietica (che è distinta dalla cellula staminale embrionale in grado di produrre tutte le cellule e tessuti del corpo). Le *cellule staminali emopoietiche* costituiscono una piccola proporzione delle cellule del *midollo osseo* e delle *cellule del sangue*. Queste cellule staminali sono quelle che vengono raccolte per eseguire il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) o trapianto di midollo osseo (TMO) (pagina 35).

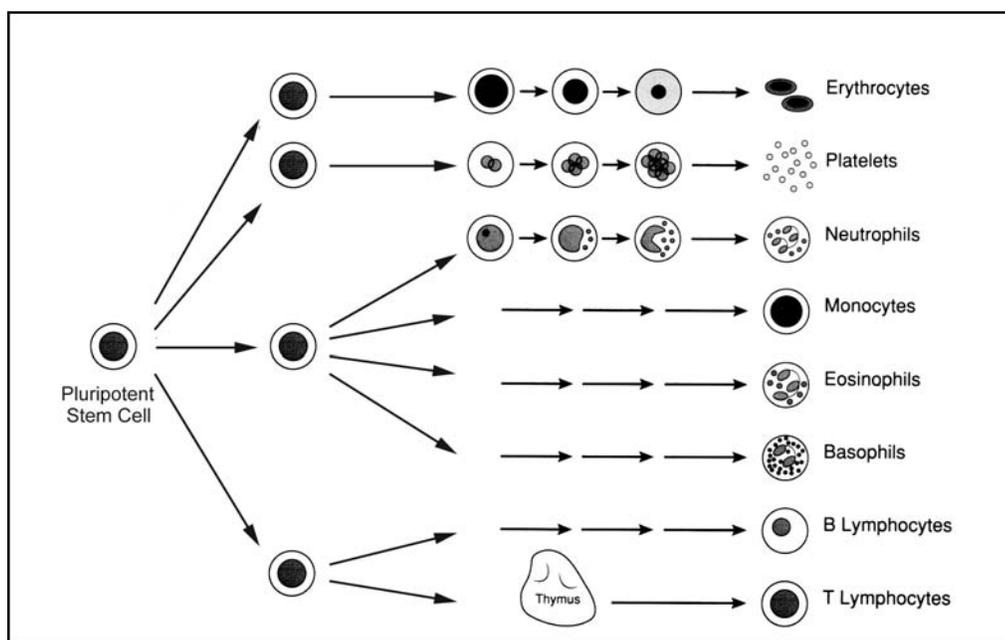


Figura 1. Tutte le cellule del sangue (a destra nella figura) derivano da un'unica "cellula madre", detta cellula staminale emopoietica pluripotente.

Tutte le *cellule del sangue* alla fine muoiono, ma la durata della loro vita varia a seconda del tipo di cellule. La vita media dei *globuli rossi* è, dopo aver lasciato il *midollo osseo*, di circa quattro mesi, la vita media delle *piastrine* è di pochi giorni mentre quella dei *granulociti* (neutrofili) è di poche ore.

Che cos'è la Neutropenia?

Con il termine di neutropenia si intende una condizione caratterizzata dalla diminuzione del numero dei *neutrofili* circolanti nel sangue. I *neutrofili* svolgono un ruolo determinante nell'organismo nella lotta contro le infezioni batteriche ([Figura 2](#)) ed un soggetto con pochi *neutrofili* diventa pertanto più suscettibile a questo tipo di infezioni.

Per calcolare il *numero assoluto dei neutrofili (NAN)*, la percentuale di *granulociti neutrofili* (percentuale di [neutrofili segmentati](#) + percentuale di *neutrofili “band”*, cioè con nucleo a bastoncino) deve essere moltiplicata per il numero totale di *globuli bianchi (GB)* e poi diviso per 100, come indicato nella formula seguente

NAN (Numero assoluto di neutrofili) = ([Neutrofili segmentati (%) + Neutrofili “band”, con nucleo a bastoncino (%)] x n° totale dei globuli bianchi)/100

Il sangue di adulti sani contiene di solito da 1.500 a 7.000 *neutrofili* per μl ($=1,5-7,0 \times 10^9/\text{l}$). Nei bambini di età inferiore ai 6 anni il numero di *neutrofili* può essere inferiore. La conta dei *neutrofili* varia anche a seconda dei gruppi etnici. Basse conte di *neutrofili* sono un dato comune nelle popolazioni di origine africana e in alcuni gruppi etnici del Medio Oriente. Questa condizione è chiamata neutropenia etnica benigna e non ha problemi clinici associati.

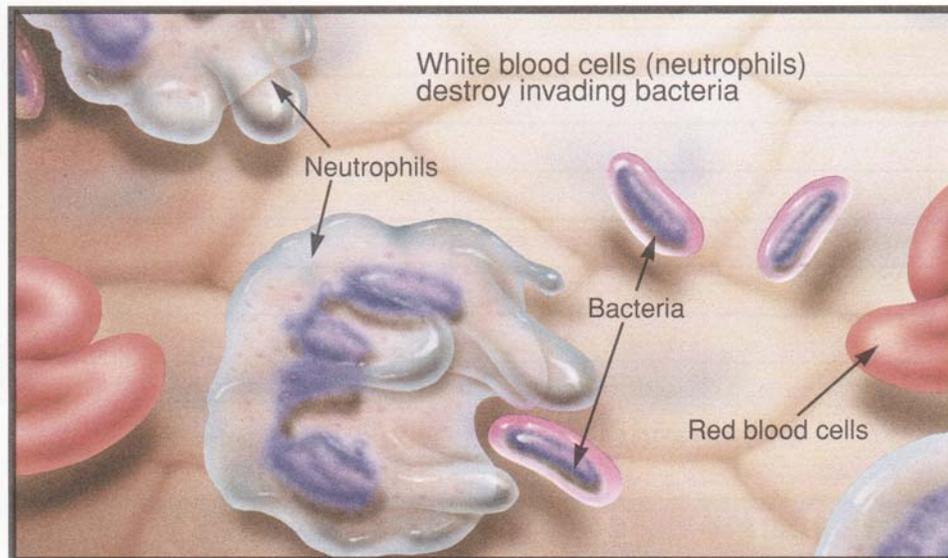


Figura 2. Veduta del sangue nel torrente circolatorio attraverso la parete di un vaso sanguigno.

In base al *numero assoluto di neutrofili (NAN)* circolanti si distinguono tre gradi di neutropenie di diversa gravità

Gravità della Neutropenia	Numero Assoluto dei Neutrofili
Neutropenie Lieve	1000-1500/ μ l
Neutropenie Moderata	500-1000/ μ l
Neutropenie Grave	inferiore a 500/ μ l

La neutropenia può essere differenziata, in base alla durata della malattia, in:

- Acuta (di breve durata, in genere pochi giorni)
- Cronica (durata superiore a 3 mesi)

Per neutropenia Transitoria o Temporanea si intende una condizione in cui la neutropenia si è risolta. Il termine Neutropenia Cronica Grave descrive invece tutti i tipi di neutropenia cronica, indipendentemente dalle cause sottostanti, di durata superiore ai 3 mesi; in genere i neutrofili sono inferiori a 500/ μ l.

Sintomi della Neutropenia

I sintomi presentati dal paziente con *neutropenia* dipendono dal grado di *neutropenia* e dalla sua durata. I soggetti con numero di *neutrofili* più basso e con durata della *neutropenia* superiore a 3 giorni hanno il maggior rischio di infezioni. Infezioni comuni sono la otite media, la tonsillite, la faringite, le ulcere della mucosa orale, la mucosite e gli [*ascessi*](#) cutanei.

La polmonite e gli *ascessi* degli organi interni, come quelli renali, sono meno frequenti: queste infezioni possono anche essere mortali, specie se il paziente rimane neutropenico in modo costante.

È pertanto fondamentale per i pazienti neutropenici consultare immediatamente un medico in caso di qualsiasi segno di infezione o infiammazione (ad esempio [febbre](#) superiore a 38,5°) e, se necessario, iniziare un trattamento [antibiotico](#).

Cause di Neutropenia

Ci sono molte possibili cause di neutropenia cronica grave. Una neutropenia può verificarsi per le seguenti ragioni:

1. Trattamento chemioterapico per il cancro
2. Infezioni [virali](#) (ad es. citomegalovirus, Virus di Epstein-Barr)
3. Farmaci (p.e. diuretici, sulfamidici, metamizolo, griseofulvina, cloramfenicolo, antibiotici) e prodotti chimici (p.e. benzolo o piante tossiche).
4. Cause ereditarie: alcune persone nascono con neutropenia da causa genetica (neutropenie [congenite](#))
5. Cause immunologiche: da [anticorpi](#) contro i *neutrofili*

In alcuni casi la causa rimane sconosciuta; i medici si riferiscono a questo sottogruppo di neutropenie col termine di "Neutropenia idiopatica".

Incidenza della Neutropenia Cronica Grave

Tutti i tipi di Neutropenia Cronica sono malattie rare. La neutropenia [*autoimmune*](#) primitiva si riscontra prevalentemente durante l'infanzia e la sua incidenza è stata recentemente stimata essere circa 1/6300 nati. La Neutropenia Congenita, invece, è molto rara, con una *incidenza* stimata in 1-4 casi su 1 milione di abitanti.

Informazioni di Base della Ereditarietà

Nelle cellule di qualsiasi essere umano ci sono due copie dello stesso gene (allele), ciascuna, a volte, con caratteristiche diverse. Nella prole un allele proviene dal padre e uno dalla madre. Le caratteristiche di un individuo e anche le malattie possono essere trasmesse con ereditarietà di tipo dominante o di tipo recessiva:

L'ereditarietà autosomica dominante è una modalità di trasmissione indipendente dal sesso. Una singola copia del gene, proveniente da un genitore, è sufficiente per trasmettere una caratteristica o una malattia a un bambino. Di solito, in caso di malattie, anche il genitore che trasmette il gene alterato è affetto dalla malattia. In ogni gravidanza c'è una probabilità del 50% di ereditare, dal genitore affetto, il gene alterato e di sviluppare quindi la malattia. Come esempio si può citare la neutropenia congenita da mutazione del gene *ELANE* (*ELANE-CN*).

L'ereditarietà autosomica recessiva è un'altra modalità di trasmissione indipendente dal sesso. Di solito entrambi i genitori hanno una singola copia del gene affetto, ma non sono malati (portatori sani). Malattie con modalità di trasmissione autosomica recessiva richiedono pertanto la trasmissione di una copia del gene alterato da parte di entrambi i genitori. In tal caso la probabilità per gravidanza che una specifica caratteristica o

malattia compaia nella prole è del 25%. Come esempio si può citare la Neutropenia Congenita Grave da mutazione del gene *HAX1* (*HAX1*- CN).

La **trasmissione** genetica per via **ereditaria legata al cromosoma sessuale X** è una trasmissione legata al sesso. In questo caso le femmine (che hanno 2 cromosomi sessuali X) sono in genere portatrici dei geni interessati e solo i maschi (che hanno, come cromosomi sessuali, un cromosoma X e un cromosoma Y) possono essere clinicamente affetti. Le femmine (madri o figlie), presentando 2 cromosomi X, hanno infatti una sola copia del gene malato i cui effetti sono contrastati dalla copia sana presente sull'altro cromosoma X; per tale ragione le femmine in genere non sviluppano la malattia, al contrario dei soggetti maschi che albergano un solo cromosoma X e pertanto, se questo cromosoma X contiene il gene malato, svilupperanno la malattia.

Genetica della neutropenia congenita

Nel 1999, Horwitz e Dale di Seattle hanno individuato mutazioni del gene della elastasi dei *neutrofili* (*ELANE*) in circa il 50% dei pazienti con Neutropenia ciclica. Mutazioni del gene *ELANE* sono state successivamente riscontrate anche in circa il 50% dei pazienti affetti da Neutropenia congenita. L'ereditarietà è di tipo autosomico dominante.

Alcuni anni dopo Klein e Welte di Hannover hanno identificato mutazioni del gene *HAX1* (ereditarietà *autosomica* recessiva) in altri pazienti affetti da Neutropenia Congenita. È interessante notare che queste mutazioni di *HAX1* sono state identificate anche in pazienti con Neutropenia congenita dell'originale pedigree svedese descritto da Rolf Kostmann.

Nel 2014 Klein ha inoltre identificato mutazioni del gene *JAGN1* (ereditarietà *autosomica* recessiva) in una comunità sefardita di origini ebraiche dell'Algeria. Successivamente, mutazioni nello stesso gene sono

state trovate anche in pazienti provenienti dal Medio Oriente. Questi pazienti presentano un fenotipo simile a *ELANE* e *HAX1-CN*.

La [Tabella 1](#) presenta una panoramica dei difetti genetici congeniti nei sottogruppi di neutropenia.

Tuttavia, con la descrizione dei difetti genetici aggiornati e noti, la ricerca sulle malattie rare non può considerarsi ancora conclusa. Esiste infatti tuttora un gruppo di pazienti (circa il 30%) in cui un difetto genetico non è ancora noto ed è quindi ancora necessario ricercare in modo mirato specifiche caratteristiche cliniche e di laboratorio allo scopo di identificare eventuali nuovi sottotipi genetici.

Tabella 1: Tipi di neutropenia congenita

Diagnosi	Gene	recessivo	dominante	Neutropenia con
NC con mutazione di <i>ELANE</i>	<i>ELANE</i>	-	+	Sindrome Pre-leucemica
Sindrome di Kostmann	<i>HAX1</i>	+	-	Sindrome Pre-leucemica, SNC, convulsioni
NC con mutazione di <i>JAGN1</i>	<i>JAGN1</i>	+	-	Osteoporosi, Malformazioni Cardiache, Insufficienza del Pancreas Esocrino
NC con mutazione di <i>G6PC3</i>	<i>G6PC3</i>	+	-	Bassa Statura, Cardiache e Urogenitali, Vene Sottocutanee Evidenti
NC con mutazione di <i>GFI1</i>	<i>GFI1</i>	-	+	Deficit Cellulare B-/T-
Sindrome WHIM	<i>CXCR4</i>	-	+	Mielocatessi, Bassi livelli di IgG, Verruche
Sindrome di Shwachman Diamond	<i>SDBS</i>	+	-	Insufficienza del Pancreas Esocrino, Bassa Statura, Malformazioni Scheletriche, Anemia, Piastrinopenia
Sindrome di Barth	<i>TAZ1</i>	Legata al cromosoma X	-	Miocardiopatia Dilatativa, Miopatia scheletrica, Bassa Statura, Aciduria 3-Metilglutaconica.
Neutropenia con mutazione di <i>WAS</i>	<i>WAS</i>	Legata al cromosoma X	-	Monocitopenia, <u>non</u> Piastrinopenia
Glycogenosi Typo 1b	<i>SLC37A4</i>	+	-	Epatosplenomegalia, Ipoglicemia, Acidosi Lattica

Sindrome di Hermansky-Pudlack	<i>AP3B1</i>	+	-	Albinismo Parziale, Bassa Statura, Bassi livelli di IgG, Diatesi Emorragica
Sindrome Simil Hermansky-Pudlack	multiple	+	-	Albinismo Parziale, Bassa Statura, Bassi livelli di IgG
Sindrome di Griscelli	<i>RAB27A</i>	+	-	Emofagocitosi
Sindrome di Chediak-Higashi	<i>LYST</i>	+	-	Albismo, Deficit di Cellule T-/NK e di Chemotassi
Iper IgM	<i>CD40LG</i>	Legata al cromosoma X	-	Ridotti livelli di IgG, IgA, IgE
Neutropenia Congenita con Mutazione di VPS45	<i>VPS45</i>	+	-	Nefromegalia, Splenomegalia, Osteosclerosi e Disturbi Neurologici
Neutropenie Congenite non classificate	Non noto	?	?	Talvolta aumentati livelli di IgG

Tipi principali di Neutropenia Cronica Grave (NCG)

La neutropenia cronica grave può essere presente fin dalla nascita (neutropenia congenita) o può comparire in altri momenti della vita (neutropenia acquisita). La neutropenia può essere poi isolata o accompagnarsi ai sintomi di altre malattie concomitanti. I sottogruppi di neutropenia cronica su base genetica sono descritti in dettaglio nel capitolo "Genetica della neutropenia congenita".

Nell'elenco seguente sono riportati alcuni esempi dei diversi tipi di neutropenia:

- Neutropenia congenita (CN)
 1. Neutropenia Congenita Grave (ad esempio, *Elane*-CN; *Hax1*-CN, *JAGNI*-CN) nota anche come "sindrome di Kostmann"
 2. Neutropenia Ciclica
 3. *G6PC3*-CN e altri sottotipi genetici

- Malattie metaboliche associate alla neutropenia

1. *Sindrome* di Shwachman-Diamond
 2. Glicogenosi Ib
 3. *Sindrome* di Barth
- Disturbi immunitari associati alla neutropenia:
 1. [Mielocatessi/ *Sindrome WHIM*](#)
 2. *Sindrome* di Wiskott-Aldrich
 - Neutropenia acquisita
 1. Neutropenia Idiopatica
 2. Neutropenia *Autoimmune*

Neutropenia congenita grave tipo Kostmann

La neutropenia *congenita* più frequente, spesso definita [*sindrome di Kostmann*](#), è un raro tipo di *neutropenia* che è già presente alla nascita. Si tratta di una malattia ereditaria e pertanto più di un membro della famiglia può essere affetto da questa malattia. E' comunque possibile un'insorgenza [*sporadica*](#) in un solo paziente di una famiglia. Le famiglie in cui è stata identificata una mutazione genetica specifica possono avvalersi della diagnostica genetica prenatale per individuare la malattia prima della nascita. Non può essere chiaro, anche in considerazione della variabilità dei quadri clinici, se il riscontro di una mutazione genetica associata a neutropenia possa essere un'indicazione per un aborto; il problema deve essere discusso attentamente con la famiglia.

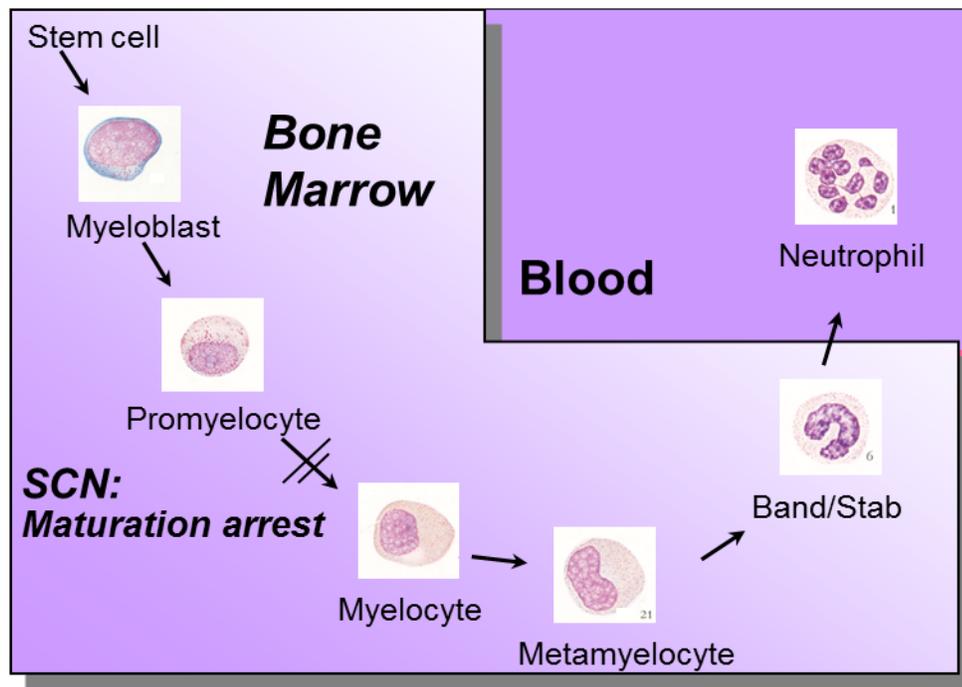


Figura 3. Nel soggetto sano i granulociti neutrofili, completato il processo maturativo, lasciano il midollo osseo ed entrano nel sangue. Nei pazienti con sindrome di Kostmann la maturazione dei neutrofili si blocca a livello di precursori precoci chiamati promielociti.

La neutropenia congenita è generalmente grave e al momento della diagnosi nel sangue di questi pazienti i *granulociti neutrofili* sono spesso molto bassi o addirittura completamente assenti. I pazienti a cui viene diagnosticata una neutropenia congenita solitamente mostrano nel *midollo osseo* il cosiddetto blocco maturativo ([Figura 3](#)) ad una fase iniziale dello sviluppo dei *neutrofili* (mielopoiesi). Ciò significa che in questi pazienti i *neutrofili* raramente completano il loro processo di maturazione finale in cellule in grado di combattere le infezioni.

Senza trattamento questi pazienti vanno incontro a infezioni batteriche, a volte gravi, come infezioni del moncone ombelicale (onfalite), bronchite ricorrente, polmonite, ascessi cutanei o infiammazioni dell'orecchio medio (otite media), spesso già nei primi mesi di vita; per tale motivo la neutropenia congenita viene diagnosticata nella maggior parte dei pazienti durante l'infanzia. Il trattamento continuativo con G-CSF comporta di solito un aumento a lungo termine della conta dei *neutrofili*

nel sangue periferico e protegge dalle infezioni batteriche (vedere capitolo [Trattamento con G-CSF](#)).

Neutropenia Ciclica

La neutropenia ciclica è un altro tipo di neutropenia congenita. Come indica il nome, la conta dei *neutrofili* in questa malattia ha un andamento ciclico con una lunghezza tipica per ogni ciclo di 21 giorni. I cicli, comunque, variano da paziente a paziente, così che alcuni soggetti sono neutropenici durante tutto il ciclo mentre altri hanno bassi valori dei *neutrofili* solo in alcuni giorni mentre durante il resto del ciclo hanno valori dei *neutrofili* normali. ([Figura 4](#)). La frequenza delle infezioni batteriche dipende dalla durata della fase neutropenica del paziente: chi ha un lungo periodo di neutropenia all'interno del ciclo soffre più frequentemente d'infezioni rispetto pazienti che hanno solo brevi fasi di neutropenia.

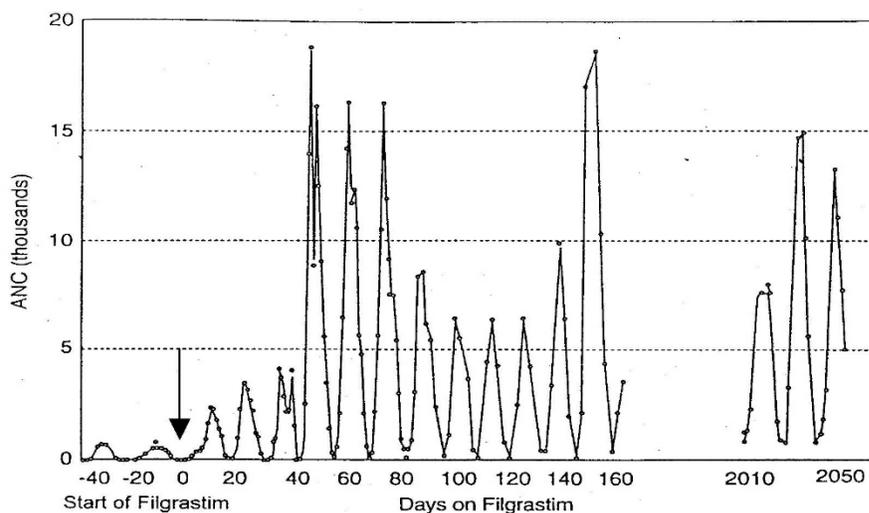


Figura 4. Andamento del numero assoluto dei neutrofili circolanti tipico dei pazienti con neutropenia ciclica. Durante la terapia con G-CSF la ciclicità è ancora presente, ma la lunghezza del ciclo e la durata della fase neutropenica sono accorciate

La presenza di neutropenia ciclica deve essere presa in considerazione in caso di episodi infettivi, tipicamente stomatite aftosa (infiammazione e

ulcerazioni della mucosa della bocca), che insorgano con un intervallo di circa 3 settimane e, per documentare l'andamento ciclico della conta dei *neutrofili* tipico di questa malattia, devono essere effettuati prelievi ripetuti (di norma almeno 3 volte alla settimana per 6 settimane). Quasi tutti i pazienti con una neutropenia ciclica clinicamente evidente hanno fasi di neutropenia grave (*neutrofili* < di 200 per mm³- 0.2 x 10⁹/l) ogni tre settimane circa e mostrano sintomi quasi ad ogni ciclo anche se non sono in genere frequenti episodi infettivi significativi o gravi come otite media, polmonite e batteriemia. La neutropenia ciclica è causata da una produzione fluttuante da parte delle cellule staminali del *midollo osseo*. Diversamente da altre cause di neutropenia il *midollo osseo* in questa malattia ha aspetti variabili che vanno da quadri normali a quadri di grave arresto maturativo della produzione di *neutrofili* a seconda della fase del ciclo in cui viene effettuato l'esame. Anche altre *cellule del sangue* come le *piastrine* o i *globuli rossi* possono mostrare in questi soggetti un andamento ciclico. I pazienti con neutropenia ciclica beneficiano del trattamento con G-CSF (capitolo "[Trattamento dei sottotipi di neutropenia cronica grave](#)"), che di solito richiede dosi inferiori rispetto a quelle utilizzate per la neutropenia congenita grave. La terapia con G-CSF non elimina l'andamento ciclico della conta dei *neutrofili*, ma accorcia la durata del ciclo. L'obiettivo della terapia con G-CSF nella neutropenia ciclica è, principalmente, quello di ridurre il nadir (il tempo in cui il NAN è inferiore a 500/μL) a meno di 3 giorni, così da evitare la insorgenza di infezioni. Nel 50% circa dei pazienti con Neutropenia Ciclica, sono stati identificati mutazioni nel gene *ELANE*, che si trasmettono con modalità autosomica dominante. Nei pazienti senza mutazione genetica di *ELANE* la causa genetica è ancora sconosciuta. Alcune mutazioni di *ELANE* sono associate inoltre sia alla neutropenia ciclica che alla neutropenia *congenita*

Sindrome di Shwachman-Diamond (SDS)

La SDS è una rara malattia ereditaria a trasmissione *autosomica* recessiva con anomalie multisistemiche che includono alterazioni ematopoietiche

(principalmente neutropenia), insufficienza pancreatica (l'alterazione nella digestione dei grassi contenuti nella dieta porta alla produzione di grandi quantità di feci untuose), bassa statura, ritardo psicomotorio o disturbi neurologici e presenza variabile di alterazioni *congenite* che possono interessare lo scheletro, il fegato, il cuore e il sistema immunitario.

Nel 2003, mutazioni del gene *SBDS* sono state identificate come causa della gran parte dei casi di questa condizione morbosa.

I sintomi della SDS possono variare da paziente a paziente al momento della diagnosi. Nella maggior parte dei pazienti, la SDS viene diagnosticata nell'infanzia. La SDS deve essere considerata anche in assenza di sintomi clinici di insufficienza pancreatica, in quanto una percentuale significativa di pazienti sviluppa l'insufficienza pancreatica in una fase successiva della vita; in altri casi i sintomi legati alla insufficienza pancreatica possono risolversi prima della diagnosi di *neutropenia*.

Se la *neutropenia* diventa grave (valori della conta dei *neutrofili* inferiori per lunghi periodi a 500/ μ l), anche i pazienti con SDS possono soffrire di infezioni batteriche ricorrenti e in questi casi il trattamento con G-CSF è utile: la maggior parte dei pazienti trattati con G-CSF, infatti, risponde con un aumento dei *neutrofili* nel sangue e con la riduzione degli episodi infettivi. Nella SDS, anche altre cellule ematiche possono essere in numero ridotto, con conseguente [anemia](#) e/o [trombocitopenia](#) di grado variabile.

Come già accennato per i pazienti con neutropenia *congenita*, i pazienti con SDS hanno anche un rischio aumentato di sviluppare *leucemia* e per tale motivo si raccomanda di valutare annualmente la morfologia del *midollo osseo* con la effettuazione della citogenetica.

Disordini Metabolici con Neutropenia

La **Glicogenosi di tipo 1b** è un raro disturbo [metabolico](#) ereditario a trasmissione *autosomica* recessiva che colpisce il catabolismo del glicogeno, che è una forma di accumulo del glucosio (zucchero). Il fegato, la milza e gli altri tessuti accumulano glicogeno. I pazienti con questa malattia presentano fegato e milza ingrossati, scarso accrescimento, problemi renali, ipoglicemia (glicemia bassa) e infezioni ricorrenti. La presenza di una milza ingrossata può essere associata a riduzione del numero dei *globuli rossi* e delle *piastrine* con conseguente *anemia* e *trombocitopenia*, mentre la *neutropenia* è sempre presente. La neutropenia cronica in questi pazienti è accompagnata anche da una alterata funzionalità delle cellule responsabili dell'uccisione dei [batteri](#) (c'è quindi anche un deficit *funzionale* dei *neutrofili*). Come risultato del trattamento con G-CSF, i pazienti rispondono non solo con un aumento della NAN, ma anche con una migliore attività dei loro *neutrofili*.

G6PC3-CN

Anche la Neutropenia Cronica causata da mutazioni nel gene *G6PC3* è un disturbo ereditario molto raro a trasmissione autosomica recessiva. G6PC3 sta per Glucosio-6-fosfatasi, subunità catalitica 3 - un gene, che regola l'attività enzimatica della Glucosio-6-fosfatasi. Questo gene non induce però cambiamenti nel metabolismo dello zucchero, come invece accade nella malattia da accumulo del Glicogeno di tipo 1b (vedi sopra). Oltre alla neutropenia questi pazienti presentano anche bassa statura o ritardo di sviluppo, malformazioni cardiache e urogenitali, reticolo venoso [sottocutaneo](#) evidente e sordità.

Neutropenia Idiopatica

Con il termine di “neutropenia idiopatica” si intendono diversi tipi di neutropenia che possono insorgere per motivi sconosciuti in ogni

momento della vita. Come già sottolineato per gli altri tipi di neutropenia, la frequenza e la gravità delle infezioni è correlata alla entità della neutropenia. La conta dei *neutrofili* e i problemi clinici in questi pazienti variano considerevolmente, ma in generale più grave è la neutropenia, più gravi e frequenti sono le infezioni. La maggior parte dei pazienti risponde bene al trattamento con G-CSF.

Neutropenia autoimmune

Nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni la presenza di [anticorpi](#) antineutrofilo può provocare una maggiore distruzione dei *neutrofili* con conseguente Neutropenia [Autoimmune](#) (NAI), che è la causa più comune di neutropenia di questa fascia d'età (dove è definita neutropenia autoimmune *primaria* o *primitiva*). La causa della produzione di anticorpi contro i propri *neutrofili* è ancora sconosciuta, anche se le infezioni possono essere coinvolte nello sviluppo della NAI.

Anche se questi pazienti hanno spesso un numero di *neutrofili* assoluti molto basso, di solito non soffrono di infezioni batteriche gravi. I bambini con NAI vanno adeguatamente seguiti, ma non necessitano, nella gran parte dei casi, di trattamento routinario con antibiotici o con G-CSF. Talvolta, specie nei casi senza infezioni significative, il riscontro di una NAI si verifica in modo occasionale in concomitanza ad esami ematici di routine. Indipendentemente dal *NAN*, ma in base alla frequenza delle infezioni batteriche, può, eccezionalmente, essere indicata una [profilassi](#) con un antibiotico per via orale (ad esempio Cotrimoxazolo). Nei rarissimi casi con presenza di infezioni gravi o coinvolgimento significativo della qualità della vita (ad es. frequenti visite al pronto soccorso), è indicato il trattamento con G-CSF che risulta quasi sempre efficace. Si ribadisce comunque come la gran parte dei pazienti con NAI non ha bisogno di alcuna terapia.

Le vaccinazioni, compresi i vaccini vivi, devono essere somministrate in accordo al calendario vaccinale raccomandato e i bambini con NAI

possono partecipare alle normali attività quotidiane, come la frequenza dell'asilo nido.

La prognosi della neutropenia *autoimmune* primaria è decisamente buona, poiché gli *anticorpi* scompaiono spontaneamente nella maggior parte dei casi durante l'infanzia o al più tardi quando il bambino raggiunge l'età scolare. Nella maggior parte dei bambini, infatti, la conta dei neutrofili del sangue si normalizza all'età di 3-5 anni.

La neutropenia *autoimmune* può essere osservata anche nella età adulta, soprattutto nelle giovani donne. Il tipo di NAI presente nell'adulto (o nell'adolescente) ha minore probabilità di risoluzione spontanea e più propensione ad associarsi ad altri disordini *autoimmuni* (per tale ragione questa NAI è spesso definita anche *secondaria*, in modo da differenziarla dalla forma *primaria* dei bambini più piccoli).

La neutropenia *autoimmune* (sia primaria che secondaria) viene solitamente diagnosticata mediante l'individuazione di *auto-anticorpi* antigranulocitari nel sangue. L'assenza di un test positivo per questi anticorpi (per limiti intrinseci alle metodiche del test) non esclude però del tutto la diagnosi di neutropenia *autoimmune*, così come il riscontro di un test positivo non esclude completamente la eventuale presenza di neutropenia congenita. Per tale motivo in caso di ripetuti risultati negativi dei test e/o di ulteriori anomalie dell'emocromo (ad es. basso numero di *piastrine*) e/o di infezioni batteriche insolite o gravi, è giustificata la esecuzione del mieloaspirato, in modo da escludere la eventuale presenza di una neutropenia *congenita* o di un'altra malattia ematologica.

Neutropenia Alloimmune Neonatale (NIN)

La Neutropenia Alloimmune Neonatale (NIN) è un particolare tipo di neutropenia mediata da anticorpi. Durante la gravidanza, piccole quantità di sangue di origine fetale possono entrare nella circolazione sanguigna della madre attraverso la placenta. Se i *neutrofili* fetali presentano caratteristiche antigeniche diverse da quelli della madre, il sistema immunitario materno può produrre anticorpi contro le cellule fetali che,

dopo essere passati attraverso la placenta nel sangue fetale, possono provocare la distruzione dei *neutrofili* del bambino. Dopo il parto è così presente una *neutropenia* nel sangue del bambino; l'*emocromo* della madre è, invece, normale. Durante la *neutropenia* possono verificarsi infezioni batteriche e in questa fase può essere indicata la *profilassi* antibiotica o la somministrazione di GCSF. Poiché questi *anticorpi* sono solo passivamente trasmessi dalla madre fino al momento del parto, il loro livello tende a diminuire dopo la nascita, fino a scomparire in genere dopo 11 settimane, con conseguente normalizzazione della conta dei *neutrofili*. Teoricamente, la formazione di *anticorpi* antineutrofilo materni può ricomparire nelle gravidanze successive, e pertanto è necessario monitorare, dopo la nascita, gli *emocromi* di eventuali fratelli.

Altre Condizioni Associate a Neutropenia

Esistono altre condizioni cliniche in cui la neutropenia è solo uno dei sintomi. A seconda della malattia di base la terapia della neutropenia può essere diversa da quella descritta per la neutropenia cronica grave isolata.

Le principali condizioni che si associano a neutropenia sono:

- *anemia aplastica* grave
- la anemia di Fanconi
- le malattie *virali*
- la somministrazione di *chemioterapia* o radioterapia
- la somministrazione di alcuni farmaci (ad esempio antibiotici e antidolorifici)

Ci sono infine altre malattie molto rare *congenite* o *acquisite* che possono associarsi a neutropenia, come la *mielocatessi*, la sindrome da iper IgM e le immunodeficienze combinate.

L'elenco delle malattie e delle condizioni associate a *neutropenia* è, per definizione, incompleto in quanto di continuo vengono acquisite nuove conoscenze sulle malattie che si associano a *neutropenia*.

Esami per la diagnosi di Neutropenia Cronica Grave

Nel sospetto di diagnosi di neutropenia (per esempio presenza di infezioni ricorrenti che insorgono ciclicamente) il medico effettuerà inizialmente un prelievo di sangue per eseguire un *emocromo* (chiamato anche esame emocromocitometrico), rimandando ad un secondo tempo la effettuazione di altre indagini, tra cui il prelievo per lo studio del *midollo osseo*. Gli esami più frequentemente effettuati sono spiegati di seguito.

Monitoraggio dell'emocromo

Come già ricordato il primo esame da effettuare nel sospetto di neutropenia è l'[*emocromo*](#). Con quest'indagine è possibile infatti, con le nuove apparecchiature, determinare direttamente anche il numero assoluto dei *neutrofili*. Nel caso di riscontro di un numero di *neutrofili* basso, l'esame è ripetuto anche più volte per valutare la durata della neutropenia e il suo andamento

Nei pazienti con NCG la conta dei *neutrofili* può variare leggermente, ma rimane sempre ad un livello molto basso. Se la conta dei *neutrofili* varia invece in modo significativo, il medico può sospettare una neutropenia ciclica e, per confermare questa diagnosi, organizzerà il prelievo di campioni di sangue 3 volte alla settimana per almeno 6 settimane, allo scopo di verificare se esiste un pattern ciclico e regolare dell'andamento della conta dei *neutrofili*.

Altri Esami Ematici

Ricerca degli anticorpi antineutrofilo

Il suo medico effettuerà un prelievo per la ricerca degli [anticorpi](#) antineutrofilo allo scopo di escludere o confermare una neutropenia autoimmune (cfr il paragrafo sulla [neutropenia autoimmune](#)). La ricerca di questi *anticorpi* dovrebbe essere condotta solo da laboratori specializzati, in quanto questi test sono molto sensibili ad interferenze e i risultati negativi, come già detto sopra, non possono escludere con certezza la presenza di una neutropenia *autoimmune*.

Analisi di genetica molecolare

In caso di sospetto di neutropenia congenita, può essere necessario un esame di genetica molecolare per la ricerca di mutazioni geniche note (vedere capitolo "[Genetica della neutropenia congenita](#)"). Questi esami possono essere eseguiti solo in pochi laboratori specializzati. Specie se vi sono evidenze di una prevalenza familiare di neutropenia nella vostra famiglia, dovrete parlare con il vostro medico su dove e come eseguire queste analisi. I risultati dovrebbero poi essere discussi con la famiglia e dovrebbe essere offerta una consulenza genetica dedicata.

Mieloaspirato e biopsia del midollo osseo

Se gli esami del sangue del paziente indicano la presenza di una neutropenia congenita, è importante eseguire un esame del *midollo osseo* con iniziale valutazione al microscopio ([Figura 5](#)). Le cellule del *midollo osseo* sono solitamente prelevate dall'osso pelvico, dall'osso iliaco, o, talvolta, dallo sterno. Nei neonati il prelievo può essere effettuato dalla tibia. L'esame è generalmente effettuato in sedazione cosciente o, più raramente, in anestesia generale. La tecnica di esecuzione può variare tra i centri; il medico vi spiegherà comunque quale procedura verrà utilizzata nel vostro caso

Esistono due metodi diversi per esaminare il *midollo osseo*. Nel primo caso viene effettuato un aspirato midollare (mieloaspirato), con aspirazione di sangue proveniente dal *midollo osseo*, preparazione di

strisci di sangue midollare e valutazione delle cellule midollari al microscopio dopo adeguata colorazione; nel secondo caso viene prelevato un piccolo frammento di osso (biopsia osteo-midollare), che viene trattato in modo da poter esaminare l'architettura e la struttura del *midollo osseo* al microscopio.

I campioni di *midollo osseo* vengono utilizzati anche per ulteriori esami quali analisi citogenetiche (da non confondere con le analisi genetiche) o indagini sul gene del Recettore del G-CSF. Se possibile un campione supplementare viene inviato alla banca cellulare dello SCNIR, dove sarà congelato per essere disponibile per futuri progetti di ricerca (cfr. capitolo "[Registro](#)").

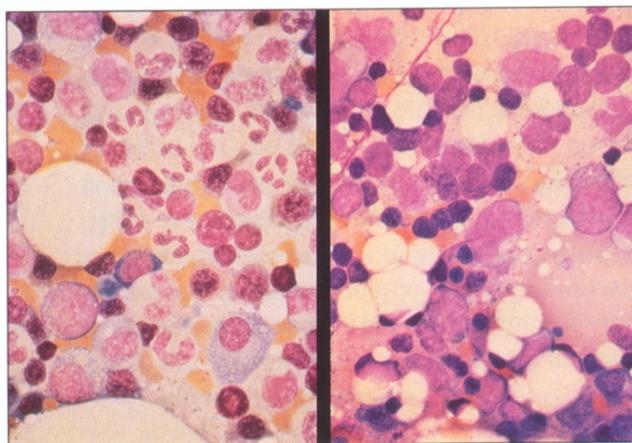


Figura 5. Aspetto tipico del midollo osseo di un paziente con neutropenia congenita, che mostra l'assenza di neutrofili maturi (a destra) confrontato con il quadro midollare di un individuo sano con neutrofili a diversi gradi di maturazione.

Campioni di Midollo Osseo (morfologia)

Dopo aver colorato gli strisci ottenuti da campioni di *midollo osseo*, si contano le diverse cellule e se ne valuta la morfologia al microscopio ottico. A volte, le cellule maligne (cellule leucemiche) possono essere rilevate negli strisci midollari anche prima che appaiano all'esame del sangue.

Valutazione citogenetica e test molecolari

I cromosomi delle cellule del *midollo osseo* vengono analizzati con un esame citogenetico. I cambiamenti rilevati nei *cromosomi* di queste cellule possono non avere significato clinico, ma in alcuni casi possono indicare una transizione verso lo sviluppo di una *leucemia*.

Come accennato in precedenza, è importante pertanto monitorare la [citogenetica](#) delle cellule del midollo osseo in quanto possono verificarsi cambiamenti nel pattern cromosomico prima che compaiano anomalie morfologiche nelle cellule del *midollo osseo*. Questi esami sono pertanto cruciali per riconoscere lo sviluppo di leucemia in una fase precoce. Si raccomanda pertanto un controllo annuale del *midollo osseo*. Nella maggior parte dei pazienti affetti da *neutropenia* i risultati sono, comunque, del tutto normali. La [Figura 6](#) mostra due pattern [cromosomici](#), i cosiddetti cariotipi, con aspetto normale (a sinistra) e con anomalie citogenetiche (a destra).

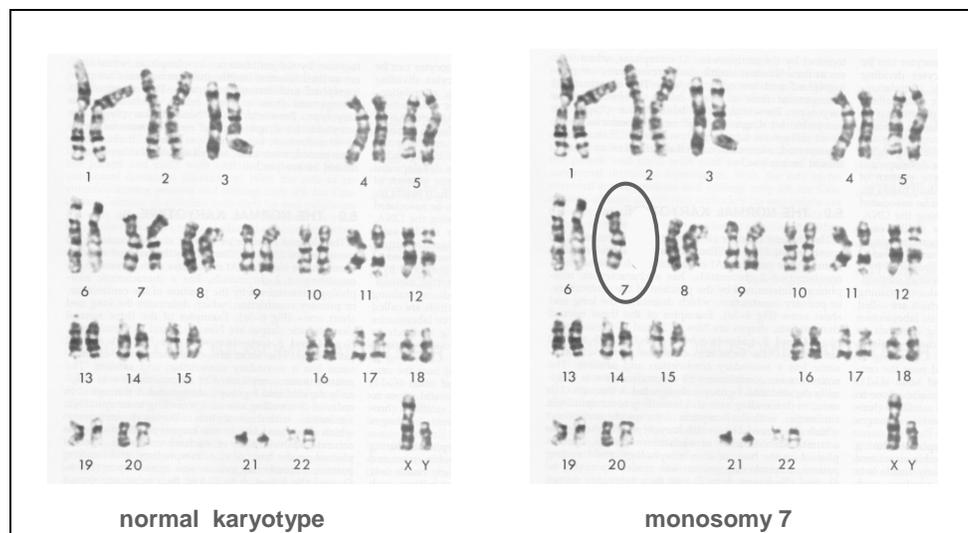


Figura 6. Ogni cellula umana (escluso gli ovociti e gli spermatozoi) contiene, come mostrato nella parte sinistra della figura, 22 coppie di cromosomi e una coppia di cromosomi sessuali (XX nelle femmine e XY nei maschi). Alterazioni pre-leucemiche possono essere rappresentate dalla perdita di alcuni cromosomi, che portano, ad esempio, a monosomia del cromosoma 7 (a destra nella figura).

Analisi del gene del recettore del G-CSF

L'analisi del gene del [*recettore del G-CSF*](#) fornisce informazioni sulla struttura del recettore. La funzione di un recettore cellulare è quella di legare le molecole extracellulari con successivo rilascio all'interno della cellula di un segnale, che può portare, ad esempio, alla divisione o alla maturazione delle cellule. Il *recettore del G-CSF* è localizzato sulla membrana di tutti i granulociti e svolge il compito di legare la citochina [*G-CSF*](#) alle cellule. In tal modo viene trasmesso al nucleo (centro di controllo della cellula) il segnale di partenza per la maturazione, la divisione cellulare o il potenziamento della attività di varie cellule. In alcuni pazienti con neutropenia congenita questo recettore subisce cambiamenti che possono precedere una evoluzione verso la *leucemia*. Tali modifiche non influiscono sulla risposta al *G-CSF* e possono essere rilevabili anche diversi anni prima che si sviluppi la leucemia. Tuttavia, oltre all'analisi dei *recettori del G-CSF*, si raccomanda di effettuare regolarmente (almeno una volta all'anno) esami del midollo osseo, inclusa la *citogenetica*.

Indagini in altre situazioni

Per confermare la diagnosi delle affezioni che non interessano solamente il sangue, come la *sindrome* di Shawchman – Diamond e la Glicogenosi tipo 1b, sono necessarie altre indagini oltre agli esami di base del sangue e la valutazione del mieloaspirato. Il suo medico le spiegherà gli esami necessari in questi casi e la invierà eventualmente da un altro specialista.

Terapia dei sottotipi di Neutropenia Cronica Grave

L'obiettivo principale di qualsiasi trattamento per i pazienti con NCG è quello di consentire al paziente una vita il più possibile normale, per quanto riguarda la scuola, il tempo libero, la famiglia e il lavoro.

In primo luogo, una diagnosi corretta è, ovviamente, fondamentale per una decisione sul trattamento della NCG. I trattamenti che vengono utilizzati nella gestione della neutropenia congenita e ciclica, o, più raramente, immune e idiopatica includono:

- Fattore stimolante la crescita di colonia dei granulociti (G-CSF)
- *Trapianto di cellule staminali ematopoietiche* (TCSE; chiamato anche *trapianto di midollo osseo* - TMO)
- Altre terapie, tra cui:
 - *citochine* (altre rispetto il G-CSF)
 - antibiotici
 - corticosteroidi*
 - farmaci immunosoppressori*
 - immunoglobuline
 - vitamine
 - trasfusioni di globuli bianchi

*Il trattamento con questi agenti è generalmente sconsigliato, ad eccezione dei pazienti con condizioni reumatologiche o autoimmuni (es. lupus), in quanto compromettono altre parti del sistema immunitario.

- Terapie di supporto, discusse di seguito

I trattamenti indicati dal medico sono molto importanti per ridurre il rischio di infezione. Oltre alla terapia prescritta dal medico, una buona nutrizione e una buona igiene (compresa una adeguata igiene dentale) sono estremamente importanti per ridurre il rischio infettivo. Si sottolinea come i trattamenti nutrizionali (una dieta sana ed equilibrata) da soli non faranno comunque aumentare il numero di neutrofili in caso di neutropenia cronica grave.

I pazienti devono discutere le opzioni di trattamento specifiche con i loro medici. Queste discussioni dovrebbero riguardare i benefici del trattamento così come i rischi potenziali e gli effetti collaterali.

La maggior parte dei pazienti affetti da NCG beneficia del trattamento con il fattore stimolante la crescita di colonia dei granulociti (G-CSF). Per prevenire le infezioni batteriche, i trattamento [*fattori di crescita ematopoietici \(citochine\)*](#) possono essere avviati anche subito dopo la diagnosi. Un'inflammatione acuta, tuttavia, necessita anche di una terapia antibiotica, oltre a quella con G-CSF.

Fattore Stimolante le Colonie di Granulociti (G-CSF)

Il G-CSF è una *citochina* che è normalmente prodotta dall'organismo. Il G-CSF impiegato nella terapia delle neutropenie NON è di derivazione umana, ma è prodotto dall'industria attraverso l'impiego di metodiche di [*ingegneria genetica*](#), attraverso le quali è possibile ottenere una sostanza identica al G-CSF umano, di cui conserva tutte le attività biologiche. Con l'uso del G-CSF prodotto in questo modo non c'è rischio di trasmissione di infezioni *virali*.

Il G-CSF stimola la produzione dei *neutrofili* e ne aumenta l'attività, migliorandone la capacità di uccidere i *batteri*. L'attività del G-CSF si svolge attraverso il legame della citochina con un recettore specifico situato sui *granulociti*; questo legame trasmette alla cellula segnali per la maturazione, per la divisione e per il potenziamento delle funzioni dei *neutrofili*.

I pazienti con neutropenia congenita grave (NCG) producono G-CSF ma, per ragioni sconosciute, il G-CSF endogeno non produce adeguatamente i suoi effetti sui granulociti del paziente, e sono necessarie dosi molto più alte di G-CSF per compensare la carenza di *neutrofili*. In questi soggetti è pertanto necessaria somministrare dosi aggiuntive di G-CSF.

La dose e la frequenza delle somministrazioni di G-CSF necessarie a far salire la conta dei neutrofili e a mantenerla intorno almeno ai 1000 per mm^3 ($1.0 \times 10^9/l$), variano da caso a caso. Nella maggior parte dei pazienti è sufficiente la somministrazione, per via *sottocutanea*, di dosi giornaliere (die) di 5 – 20 mcg/kg (microgrammi per ogni chilogrammo di peso corporeo al giorno). In altri casi sono sufficienti anche dosi molto

basse come 0.01 mcg/Kg/die di G-CSF. In alcuni pazienti con neutropenia cronica grave è sufficiente la somministrazione del farmaco con una frequenza inferiore a quella giornaliera (ad esempio ogni due o tre giorni). La frequenza di somministrazione può essere modificata, ovviamente, in caso di comparsa di episodi infettivi.

Il G-CSF è abitualmente somministrato per via *sottocutanea*. Le sedi più adatte sono la regione addominale al di sotto dell'ombelico e la porzione esterna del braccio o della coscia ([Figura 7](#)). La somministrazione del G-CSF da parte dello stesso paziente è possibile e va incoraggiata perché promuove la sensazione di controllo della malattia e di indipendenza, aspetti, questi ultimi, non secondari del trattamento. Come nel caso di somministrazioni prolungate nel tempo di farmaci per via sottocutanea è necessario cambiare la sede di iniezione, per ridurre il fastidio del paziente e per evitare la comparsa di alterazioni cutanee.

L'iniezione di G-CSF non è abitualmente dolorosa ma occasionalmente per un breve periodo di tempo dopo la puntura può essere avvertita una sensazione di bruciore. La somministrazione di G-CSF si accompagna nella maggior parte dei casi ad un rapido aumento dei *neutrofili* circolanti e, senza dubbio, l'impiego di questo farmaco rappresenta la terapia più efficace della NCG. Alcuni pazienti con NCG in trattamento prolungato con G-CSF possono lamentare dolori muscolari ed ossei e possono anche presentare [splenomegalia](#). Con la somministrazione della minima dose efficace e con la somministrazione giornaliera in genere i dolori muscolari e ossei scompaiono. Altri effetti collaterali, tra cui *trombocitopenia*, reazioni locali nella sede di somministrazione del G-CSF, ematuria/proteinuria, [vasculite](#) o aggravamento di affezioni cutanee preesistenti all'inizio del trattamento con G-CSF (ad esempio [psoriasi](#)), sono invece molto rari. E' comunque necessario riferire al suo medico la eventuale comparsa di effetti collaterali nel corso del trattamento.

Nei pazienti con neutropenia congenita trattati con G-CSF sono state anche osservate anomalie *citogenetiche*, trasformazione in *sindrome mielodisplastica (MDS)* e *leucemia*. Gli ultimi dati della ricerca indicano

un'associazione tra rischio di evoluzione in leucemia e difetto genetico alla base della NCG (vedere capitolo "[Prognosi](#)").

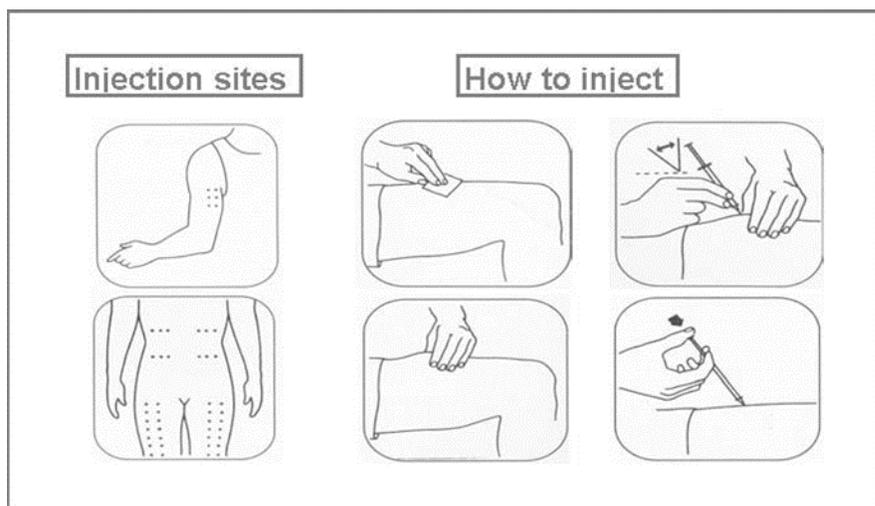


Figura 7. Come e dove somministrare il G-CSF

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)

Il TCSE costituisce l'unica cura definitiva per la NCG. Può essere considerato in caso di mancata risposta al trattamento o per i pazienti che sviluppano *MDS* o *leucemia* nel corso della malattia. Il trapianto è una procedura molto complessa, che comporta rischi importanti e pertanto non è raccomandato come trattamento di prima scelta. È importante che il paziente e il medico discutano in dettaglio i rischi e i benefici di questa procedura. Su questo punto il medico specialista è in grado di fornire ulteriori informazioni.

La procedura del TCSE include la *chemioterapia* per eliminare il *midollo osseo* alterato, e successivamente l'infusione *del midollo osseo* del donatore per via endovenosa (ev), così come viene fatto per una normale trasfusione di sangue; non è necessario alcun intervento chirurgico. Spesso, dopo il trapianto, è necessaria una gestione medica a lungo termine per curare o prevenire le complicanze della procedura. Il donatore, che può essere un familiare o un volontario compatibile, fornisce le *cellule staminali ematopoietiche dal midollo osseo* (attraverso prelievi multipli di sangue midollare effettuati al donatore sotto

anestesia) o dal sangue periferico (il sangue prelevato da una vena periferica viene processato da un separatore cellulare, e restituito al donatore attraverso una vena differente con un processo chiamato *aferesi*). Le cellule staminali ematopoietiche possono anche essere ottenute dal sangue proveniente da un cordone ombelicale (congelate e conservate), che devono anche essere compatibili con i tessuti del paziente. Le *cellule staminali ematopoietiche* sono cellule specifiche, in grado di ricostituire il sangue e il sistema immunitario, ma diverse dalle cellule staminali embrionali che potrebbero teoricamente dar vita ad un intero organismo.

Altre Terapie

Corticosteroidi

I corticosteroidi si sono dimostrati capaci di aumentare il numero dei *neutrofili* in alcune condizioni. Gli steroidi facilitano la dismissione dei *neutrofili* dal *midollo osseo* nel sangue, ma non stimolano la produzione di nuovi *neutrofili* da parte del *midollo osseo*. Questi farmaci possono inoltre ridurre la funzionalità dei *neutrofili* e il numero di altri tipi di globuli bianchi, con conseguente aumento del rischio infettivo. In generale l'impiego degli steroidi non si è dimostrato efficace nel trattamento dei pazienti con NCG

Trasfusioni di concentrati granulocitari

Le trasfusioni granulocitarie sono impiegate raramente. Il loro utilizzo è riservato in genere ai casi di infezioni gravi e potenzialmente mortali. La raccolta dei *granulociti* è comunque difficoltosa e limitata a centri specializzati: inoltre, a causa della breve emivita di queste cellule, è possibile conservare i concentrati granulocitari solo per alcune ore.

In pazienti con infezioni che mettono a rischio la loro vita, è possibile anche trasfondere concentrati granulocitari ottenuti da soggetti sani dopo stimolazione con G-CSF. Infine, come per tutti gli emoderivati, anche la trasfusione di *granulociti* presenta il rischio di trasmissione di infezioni

virali. Per tutti questi motivi la correzione della *neutropenia* con la trasfusione di *granulociti* non può essere considerata una terapia a lungo termine nei pazienti con NCG ed è, di fatto, solo eccezionalmente praticata.

Terapia di Supporto

Si sottolinea, preliminarmente, come la normalizzazione della conta dei neutrofili, in caso di neutropenia cronica grave, non può essere ottenuta solo con la terapia di supporto. Esistono poi diversi aspetti relativi alla terapia di supporto, e qui di seguito vengono sottolineati solo i più importanti:

- Cura della bocca: deve includere un regolare controllo della condizione dei denti. L'igiene orale molto accurata è importantissima, e, a tal fine, è consigliabile l'impiego di un collutorio con proprietà antibatteriche.
- Vaccinazioni: i soggetti con NCG hanno quasi sempre normali difese immunitarie e comunque sono in grado di produrre normalmente *anticorpi* protettivi nei confronti delle gravi complicanze delle malattie *virali*. È pertanto raccomandata l'esecuzione delle vaccinazioni secondo il calendario vaccinale del suo Paese.
- Controllo della temperatura corporea: in caso di comparsa di *febbre* superiore ai 38.5°C è necessario fare ricorso alle cure del suo medico.
- Una buona igiene generale, con particolare riguardo alla igiene delle mani, è molto importante
- Possibilità di un rapido contatto con il medico, l'ospedale o con la clinica: è importante che Lei disponga di un recapito telefonico del suo medico e di uno del suo ospedale e dello SCNIR.
- Viaggi all'estero: in caso di viaggi devono essere attentamente valutate insieme al suo medico le precauzioni da adottare ed i comportamenti più indicati in situazioni di emergenza. E'

consigliabile che disponga di recapiti telefonici adeguati. A tal fine, può trovare una lista di esperti di diversi paesi europei che si occupano di neutropenia in collaborazione con lo SCNIR sul sito www.severe-chronic-neutropenia.org).

Prognosi

Attualmente, i pazienti affetti da neutropenia congenita grave vengono trattati con G-CSF subito dopo la diagnosi. Questo trattamento provoca un aumento dei *neutrofili* spesso ben al di sopra del livello minimo di target pari a 1.000/ μ l in oltre il 90% dei pazienti, proteggendoli in modo adeguato dal rischio di infezioni batteriche gravi. A tutt'oggi l'aspettativa di vita è elevata e i pazienti raggiungono l'età adulta; una valutazione definitiva sull'aspettativa di vita non è comunque attualmente disponibile poiché la terapia con G-CSF è applicabile solo dalla fine degli anni Ottanta.

Leucemia secondaria

Secondo le attuali conoscenze, in alcuni sottotipi genetici di neutropenia più del 10% dei pazienti sviluppa la *leucemia* nel corso della malattia. La progressione leucemica non è limitata solo ai pazienti con neutropenia *congenita* grave associata a mutazione di *ELANE*. Sembra infatti esserci un'associazione tra *leucemia* e mutazione genica causale e pertanto la neutropenia *congenita* grave può essere classificata come una condizione pre-leucemica. Sulla base dei risultati attuali, esiste inoltre un'associazione diretta tra il rischio di leucemia e la gravità della malattia. Non è del tutto chiaro ancora se l'aumento della speranza di vita odierno abbia solo svelato il rischio di progressione in *leucemia* o se il G-CSF, come riportato da alcuni studi, abbia un'ulteriore influenza sullo sviluppo della *leucemia* (ad es. favorendo la crescita di un clone di cellule maligne). I pazienti possono sviluppare in prevalenza una leucemia mieloblastica acuta, ma sono stati segnalati anche, raramente,

casi di leucemia linfoblastica acuta e di leucemia mielomonocitaria cronica.

Nell'analisi dei dati del 2017 della sezione europea del SCNIR, 17 pazienti con mutazioni *ELANE* su 118 (14,4%) e 6 pazienti con mutazioni *HAXI* su 48 (12,5%) hanno sviluppato una *leucemia*. Degli 88 pazienti affetti dalla *sindrome* di Shwachman-Diamond, 7 (9%) hanno sviluppato una *leucemia*. Tuttavia, il numero di pazienti nella maggior parte degli altri sottogruppi genetici di neutropenia congenita è ancora troppo basso per poter trarre una conclusione definitiva sul rischio di sviluppare la *leucemia*.

Una esatta diagnosi, la conoscenza dei fattori di rischio e la prognosi a lungo termine sono di grande importanza per un'adeguata terapia, per un trattamento a lungo termine e per la prognosi del paziente. La sede centrale dello SCNIR ad Hannover, in Germania, offre la possibilità di consulenze specifiche. Si consiglia comunque di effettuare uno screening dei fattori di rischio precoci, come la ricerca della mutazione del recettore del G-CSF, di *RUNXI* e di altre mutazioni.

Nota: I tassi di rischio riportati sono dati statistici. La progressione in leucemia può comunque comparire inaspettatamente in presenza di condizioni favorevoli o sfavorevoli.

Trattamento a lungo termine e monitoraggio della Neutropenia Cronica Grave

Come menzionato nel capitolo "Trattamento dei sottotipi di neutropenia", l'aspetto più rilevante nella terapia della NCG è la "normalizzazione della vita" e la promozione di una "vita normale". Ciò include la scolarizzazione, le vacanze, la famiglia e la vita sociale. La somministrazione di G-CSF consente ai pazienti neutropenici di continuare le attività quotidiane senza il rischio che si accompagna a livelli di neutrofili pericolosamente bassi.

Le valutazioni dell'emocromo forniscono al medico le informazioni necessarie per monitorare il NAN. In base al monitoraggio del NAN, il medico può modificare, se necessario, la dose di G-CSF.

Monitoraggio del numero assoluto dei neutrofili (NAN)

Una volta iniziato il trattamento con G-CSF il suo medico valuterà più frequentemente il NAN durante le prime 4 – 10 settimane di terapia per controllare che la dose di G-CSF sia corretta. Il Registro consiglia, una volta che sia stata determinata la dose adeguata di G-CSF, di valutare in seguito con un *emocromo* a frequenza trimestrale il NAN nei pazienti con NCG. Nei casi di somministrazione di G-CSF con frequenza giornaliera il prelievo di sangue deve essere eseguito circa 18 ore dopo la somministrazione di G-CSF. Nei casi di somministrazione di G-CSF con frequenza diversa da quella giornaliera, il prelievo per la valutazione dell'*emocromo* va eseguito immediatamente prima della somministrazione del farmaco. In questo modo il suo medico potrà valutare il valore più basso della sua conta dei neutrofili prima della somministrazione della dose successiva di G-CSF

Monitoraggio del mieloaspirato

Il registro internazionale delle NCG consiglia, in ogni paziente affetto da neutropenia congenita o in ogni paziente sottoposto a trattamento a lungo termine con il G-CSF, di effettuare almeno una volta l'anno un esame di controllo del *mieloaspirato*, che comprenda una valutazione *citogenetica*. Per i pazienti che non ricevono un trattamento con G-CSF, la necessità di un esame annuale del *midollo osseo* deve essere presa in considerazione da paziente a paziente dal medico specialista, a seconda del sottotipo genetico.

Parodontite

Nei pazienti con NCG sono stati frequentemente segnalate, prima di iniziare il trattamento con fattori di crescita infiammazione, afte o infiammazioni della mucosa orale nonché una degenerazione precoce

dell'osso mascellare con possibile prematura perdita dei denti. Questi sintomi possono essere spiegati dalla mancanza di difesa contro le infezioni batteriche; tuttavia alcuni pazienti continuano a sviluppare parodontite anche sotto terapia continuativa con G-CSF, in genere per una insufficiente dose di G-CSF o per uso irregolare di questo farmaco

Gravidanza

Lo SCNIR raccoglie dati sulle gravidanze di pazienti con NCG. Il numero dei casi fino ad ora raccolti è in ogni caso ancora esiguo, anche se studi retrospettivi hanno mostrato che l'impiego del G-CSF durante la gravidanza è sicuro per il nascituro.

Non ci sono prove di un'augmenta incidenza di aborto spontaneo o di malformazione nei neonati in seguito al trattamento con G-CSF e pertanto, gli esperti del registro internazionale dell'SCN raccomandano di proseguire la somministrazione di G-CSF nel corso della gravidanza, al fine di prevenire le infezioni. Poiché il G-CSF attraversa la barriera placentare, il trattamento con G-CSF durante la fase finale della gravidanza può anche proteggere, da infezioni eventuali perinatali, i neonati che dovessero nascere neutropenici perché hanno ereditato la malattia dai genitori. Si consiglia ai pazienti di consultare in caso di gravidanza il proprio medico curante e i consulenti dello SCNIR.

Problematiche Psicologiche e Sociali

Le dinamiche familiari, la scuola e l'occupazione possono essere negativamente influenzate dallo stress causato dalla malattia cronica. Le famiglie e i pazienti con NCG possono essere soggetti a stress simili a quelli riscontrati nelle famiglie con un membro della famiglia affetto da diabete, epilessia, fibrosi cistica o altre condizioni croniche. In generale, i bambini con SCN potrebbero vivere le normali fasi dell'infanzia con l'ulteriore stress causato dalla presenza di questa patologia cronica. Si possono poi verificare ulteriori difficoltà in pazienti che soffrono di altri sintomi o coinvolgimento di altri organi (ad es. in caso di sindrome di Shwachman- Diamond, Gliconegosi di tipo 1b, etc).

Gruppi di supporto ai pazienti

Alcuni pazienti sono affetti da infezioni a volte potenzialmente letali, altri da infezioni frequenti, mentre alcuni hanno solo occasionali infezioni intermittenti o di lieve entità. Ci possono comunque essere problemi nella normale vita familiare in quanto il paziente con SCN, specie se non trattato, può presentare malattie in modo imprevedibile: può capitare, per esempio, che vacanze o viaggi possano essere annullati o ritardati a causa della comparsa di una infezione. Dopo la diagnosi di SCN il paziente e la famiglia possono sperimentare sentimenti comuni di confusione, smarrimento e talora rabbia. Le famiglie possono sentirsi isolate dagli amici e dalla comunità ed aver bisogno di parlare con altre famiglie che si rapportano come loro con questo raro problema. Unirsi a gruppi di sostegno, a conduzione familiare o professionale, aiuterà a risolvere questi problemi. Alla fine di questo paragrafo sono elencati alcuni gruppi di supporto dedicati ad aiutare le famiglie e i pazienti.

Come ogni altra malattia cronica, anche la neutropenia cronica grave può avere un impatto significativo sulla famiglia, sulla scuola e sulla vita professionale. In casi particolari possono verificarsi infezioni, potenzialmente letali, che richiedono un trattamento ospedaliero. A seconda della situazione individuale del paziente, la vita quotidiana può essere compromessa in varia misura. Così, i pazienti e le loro famiglie reagiscono alla diagnosi di "neutropenia cronica grave" in molti modi diversi: le reazioni possono andare dalla preoccupazione per il paziente fino alla paura per il futuro di tutta la famiglia. A volte il risentimento e la rabbia possono comparire subito dopo aver appreso la diagnosi (perché è capitato a me/noi?). A questo punto è importante chiarire che un buon atteggiamento verso la terapia e la gestione responsabile della malattia è funzionale a vivere una "vita normale". A titolo di esempio, sono ancora possibili viaggi o vacanze all'estero, previa consultazione del medico e sulla base di una pianificazione responsabile. Non c'è quindi bisogno che i pazienti si isolino o addirittura si ritirino dal mondo esterno. Al contrario, può essere molto utile per la maggior parte dei pazienti

contattare altre persone interessate e partecipare a gruppi di auto-aiuto (vedi link) per scambiare informazioni e condividere ansie.

La priorità per i bambini in età prescolare è il controllo dell'ambiente in cui vivono. A questa età i bambini affetti da neutropenia cronica grave dovrebbero già imparare a prevenire le infezioni nel modo migliore. Ciò implica senza dubbio una buona igiene personale, come il frequente lavaggio delle mani; ai bambini già a questa età dovrebbe inoltre essere insegnato a pulire immediatamente piccole abrasioni o graffi e a cercare immediatamente gli adulti per il loro trattamento. Naturalmente è anche necessario che chi sovrintende alle attività del bambino, come le educatrici e/o gli insegnanti delle scuole materne, sia adeguatamente informato sulla malattia del bambino. Un bambino con SCN avrà bisogno dell'aiuto da parte di tutti coloro che lo assistono (insegnanti di scuola, infermieri scolastici, asili nido, allenatori, ecc) per comprendere al meglio la natura della SCN. Il sito web SCNIR (severe-chronic-neutropenia.org) fornisce informazioni che spiegano la SCN e che possono essere condivise con i caregiver. Per gli scolari è particolarmente importante da un lato essere consapevoli della propria malattia, e dall'altro non considerarla come uno stigma. La cosa migliore è trattare la malattia nel modo più normale possibile. E' di grande importanza informare gli insegnanti del paziente e la direzione della scuola nel modo più completo possibile. In questo modo si può evitare che i pazienti con SCN subiscano potenziali pregiudizi ed esclusioni.

La pubertà è probabilmente il periodo più difficile della vita di un adolescente. In questo momento soprattutto, quando essere "diversi" è di particolare importanza, alcuni pazienti possono temere che la malattia possa isolarli dai loro amici. Nel tentativo di evitare tutto questo, i pazienti a volte cercano semplicemente di ignorare la malattia e, così facendo, possono trascurare i rischi connessi alla SCN e persino interrompere la terapia. A questa età è dunque particolarmente importante il sostegno dei genitori allo scopo di mantenere un atteggiamento positivo. Solo chi ha fiducia in sé e negli altri può accettare la sua

"alterità". I genitori dovrebbero inoltre, durante questo periodo, prestare particolare attenzione allo scopo di individuare precocemente eventuali cambiamenti caratteriali nei loro figli, in modo da poterli contrastare in tempo. In tali casi si consiglia di rivolgersi immediatamente al medico curante e/o di parlarne anche agli insegnanti.

Registro Internazionale della Neutropenia Cronica Grave

A causa della bassa prevalenza di ciascun sottotipo di neutropenia, le informazioni relative alle caratteristiche cliniche e al decorso delle diverse forme di neutropenia sono state ottenute principalmente attraverso la creazione di un registro internazionale, il Registro Internazionale della Neutropenia Cronica Grave (Severe Chronic Neutropenia International Registry: SCNIR), istituito nel 1994. Da allora il Registro raccoglie dati longitudinali sul decorso clinico, sulle malattie secondarie, sulla risposta al trattamento, sugli effetti collaterali della terapia con G-CSF, su complicanze come la leucemia e sul trapianto di cellule staminali emopoietiche in pazienti con neutropenia cronica congenita e acquisita.

La sede europea dell'SCNIR è presso la Hannover Medical School (Germania); un'ulteriore sede per la raccolta di dati sui pazienti NCG provenienti da USA, Canada e Australia è a Seattle (Università di Washington, USA).

La gestione (scientifica) dell'SCNIR è affidata al Prof. Dr. Karl Welte (Hannover e Tubinga) e al Prof. Dr. David Dale (Seattle). I dati dello SCNIR vengono analizzati regolarmente e discussi annualmente in seno all'Advisory Board, un gruppo di 15 esperti scientifici internazionali, ed anche con i rappresentanti delle organizzazioni di pazienti. Sulla base degli più recenti risultati, l'Advisory Board formula raccomandazioni riguardanti la diagnosi e la cura dei pazienti SCN.

La Sezione Europea dello SCNIR

Fino al 2017 lo SCNIR ha realizzato una rete con 23 paesi europei, nonché con Israele, Turchia e Marocco. Ad oggi, circa 740 pazienti sono arruolati nella sezione europea dello SCNIR ([Tabella 2](#)). Questa rete europea è coordinata dalla dott.ssa Cornelia Zeidler presso la Scuola Medica di Hannover. Ogni paese partner si avvale di almeno un esperto riconosciuto nel campo della neutropenia cronica grave, che collabora con l'SCNIR e fa parte del consorzio europeo SCNIR. Un elenco di questi medici può essere trovato sulla nostra homepage (severe-chronic-neutropenia.org).

La sezione europea dello SCNIR può essere contattata al seguente indirizzo:

Severe Chronic Neutropenia International Registry

Medizinische Hochschule Hannover

Kinderklinik

D-30625 Hannover, Germany

Phone +49 (511) 557105

FAX +49 (511) 557106

E-mail info@scnir.de

Further information, registration forms, references/further readings (also for physicians) etc. can be obtained from:

www.severe-chronic-neutropenia.org

Tabella 2: Arruolamento per nazione allo SCNIR

Country	2017 (n=777)	2014 (n=647)	2011 (n=544)	2005 (n=403)	2000 (n=212)
Austria	26	21	18	13	*
Belarus	6	6	2	*	*
Belgium	28	28	28	25	19
Croatia	2	2	2	*	*
Czech Republic	4	4	4	3	*
Germany	324	275	215	138	69
Greece	12	12	12	10	*
Ireland	12	12	12	10	8
Israel	17	17	16	11	8
Italy	50	46	44	36	18
Luxembourg	3	3	2	2	1
Morocco	1	1	1	1	1
The Netherlands	15	14	14	13	9
Norway	19	19	19	14	*
Poland	19	6	5	4	*
Portugal	3	2	2	1	1
Russia	24	1	1	1	*
Serbia	2	2	2	2	*
Spain	21	21	20	19	16
Sweden	36	30	29	27	14
Switzerland	27	12	10	6	*
Turkey	43	37	19	5	*
UK	83	76	66	62	48

Gruppi di Supporto

I gruppi di supporto, come detto, possono aiutare i pazienti e le loro famiglie a entrare in contatto con altre persone colpite e quindi fornire aiuto su come affrontare la malattia. Questi gruppi sono raggiungibili sia attraverso lo SCNIR che direttamente ai seguenti indirizzi:

Per l'area europea di lingua tedesca:

Interessengemeinschaft Neutropenie e.V.

Phone: +49-5175-1233

www.neutropenie-ev.de

Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V.

Phone: +49-2365-931406

www.glykogenose.de

Shwachman e.V.

Phone: +49-5132-589581

E-mail: jane.weyer@web.de

www.shwachman.de

In Italia

Associazione per la Sindrome di Shwachman

E-mail: aiss@shwachman.it

www.shwachman.it

Nei Paesi Bassi

The Association for Shwachman Syndrome

E-mail: info@shwachman.nl

www.shwachman.nl

Nel Regno Unito

Shwachman Diamond UK

E-mail: family_matters@shwachman-diamond-uk.org

In Canada

Neutropenia Support Assoc. Inc.

P.O. Box 243, 971 Corydon Ave.

Winnipeg, MB, Canada R3M 3S7

Toll Free (Canada & U.S.): +1-800-6-Neutro

www.neutropenia.ca

Negli Stati Uniti di America

Severe Chronic Neutropenia International Registry

University District Building

1107 NE 45th Street, Suite 345

Seattle, WA 98105

Phone: +1-206-543-9749

Tollfree: +1-800-726-4463 (inside the U.S. only)

Fax: +1-206-543-3668

www.depts.washington.edu/registry

Shwachman-Diamond Syndrome Registry

www.sdsregistry.org

National Neutropenia Network

www.neutropenianet.org

Barth Foundation

Toll Free: +1-855-662-2784

www.barthsyndrome.org

Domande Frequenti e Risposte sulla Neutropenia Cronica Grave

Domande di base

1) Perché mio figlio o io abbiamo una NCG?

Non è noto come e perché si sviluppi la NCG; spesso, ma non sempre, la malattia è geneticamente ereditata. Elencare tutte le modalità di trasmissione ereditaria è al di là delle possibilità di questo opuscolo, tanto più che negli ultimi anni la ricerca ha

dimostrato che, contrariamente a quanto ritenuto in passato, possono essere implicate diverse modalità di trasmissione ereditaria.

In alcune famiglie, per esempio, la neutropenia si verifica per la prima volta senza alcun genitore o altro parente risulti affetto.

Pertanto, in caso di sospetto di neutropenia su base ereditaria nella vostra famiglia, si consiglia di consultare il vostro medico o di contattare direttamente il Registro delle Neutropenie di Hannover.

2) Mio figlio è affetto da neutropenia congenita: è colpa mia/nostra perché ho/abbiamo trasmesso il gene?

No, non è vero; è comunque ragionevole che le persone colpite si pongano tali domande a causa dello stress emotivo causato da una malattia cronica, anche se non dovrebbero torturare se stesse. Anche per questo motivo è molto importante essere pienamente informati e Vi consigliamo di contattare il vostro medico e il Registro delle Neutropenie di Hannover. In alcuni casi, inoltre, può essere utile parlare di questo problema con uno psicoterapeuta.

3): Il mio bambino con neutropenia cronica sarà un bambino normale? Avrà una crescita ed uno sviluppo normali?

Non esiste una risposta univoca a questa domanda. Anche se molti bambini affetti da neutropenia si sviluppano normalmente, ci possono essere delle eccezioni, come ad esempio bambini affetti da malattie metaboliche, che in generale presentano altre comorbilità associate alla neutropenia. E' pertanto opportuno parlare con il vostro medico curante di questa preoccupazione, per conoscere il suo parere a riguardo.

4) Qual è l'aspettativa di vita di un bambino affetto da neutropenia cronica? Come affrontare l'incertezza associata a questa problematica?

Prima della disponibilità del G-CSF, i pazienti con neutropenia cronica avevano molti problemi (talvolta anche mortali) legati alle infezioni. Alcuni pazienti sono morti per cause infettive anche in

tenera età. I pazienti sono oggi solitamente trattati con G-CSF e pertanto hanno un NAN quasi normale con ridotto rischio di infezioni gravi. L'aspettativa di vita è pertanto probabilmente normale, anche se non è possibile formulare un parere di carattere generale.

Tuttavia, questa risposta forse non è sufficiente, come suggerisce la seconda domanda: sappiamo che anche una piccola incertezza può essere molto angosciante in alcune circostanze. Se siete così turbati da questo problema, se vi sentite in difficoltà nella vita e avete il desiderio di parlarne, può essere indicato il supporto professionale di uno psicoterapeuta.

Le malattie croniche, come ben sapete, possono talvolta comportare notevoli restrizioni e aggravamenti nella vita quotidiana: Ognuno (paziente o familiare) non dovrebbe avere paura di cercare sostegno per far fronte a questa condizione.

Domande sulla vita quotidiana

5) *Malgrado la malattia di nostro figlio, come possiamo vivere il più normalmente possibile e come possiamo insegnare a nostro figlio come affrontarla?*

A proposito di questa domanda, si possono o si devono prendere in considerazione diversi livelli.

A livello quotidiano può essere utile eseguire i trattamenti per la malattia (ad esempio la somministrazione di G-CSF) in ambito di *rituali*. I genitori, come figure di riferimento, possono essere d'aiuto nell'affrontare la terapia (ad esempio, nel gestirne la somministrazione) nel modo più semplice possibile. Anche se si considera il trattamento la cosa più naturale possibile, i vissuti del bambino non devono comunque essere trascurati e, se necessario, devono essere discussi con il bambino.

È importante inoltre trovare la giusta misura di attenzione verso il bambino: da un lato è necessario adottare le necessarie precauzioni, dall'altro non è opportuno preoccuparsi troppo e non è consigliabile,

ad esempio, *preferirlo* ai fratelli. Nelle prossime risposte troverete ulteriori consigli sulla giusta quantità di cure, senza così attribuire al bambino uno "status speciale". Un tale "status speciale" influirebbe col tempo sulla immagine che il bambino ha di sé. Al contrario, solo la responsabile consapevolezza di avere una malattia cronica dovrebbe essere parte di alcuni aspetti della vita e della immagine di sé.

Infine, può essere importante chiedere o chiedersi che cosa si pensa della malattia e quale genere di emozioni (o di problemi) vengono associate alla malattia: rabbia, paura e incertezza, così come i sensi di colpa citati in precedenza. Forse a volte siete un po' *invidiosi* delle famiglie che non ne sono affette. Questo è del tutto normale; può essere di aiuto prendere coscienza di questi sentimenti, imparare a gestirli e soprattutto parlare con altre persone.

6) *Mia figlia, che ha 7 anni, vuole frequentare un campo vacanze. Dato che è affetta da una grave neutropenia congenita e riceve quotidianamente G-CSF che le somministro io, sono riluttante a farla andare. Tuttavia, non voglio che perda queste opportunità. Hai dei consigli?*

Fondamentalmente, vostra figlia dovrebbe essere incoraggiata a partecipare a tali eventi. Prima di recarvi al campo, informatevi presso l'organizzatore del campo se il G-CSF può essere somministrato in loco, ad esempio da un servizio infermieristico ambulatoriale locale o da un medico. Se la somministrazione del farmaco è garantita e l'organizzatore è stato informato della malattia di sua figlia, la partecipazione è possibile e nulla ostacola la partecipazione.

7) *Può mio figlio partecipare alle attività scolastiche e cosa devo dire agli insegnanti?*

Il medico curante può indicare attività scolastiche (o atletiche) a cui il bambino non dovrebbe partecipare, a volte anche solo in circostanze particolari. Se non ci sono particolari restrizioni, è auspicabile che vostro figlio partecipi a tutte le attività scolastiche

(sportive e di altro tipo). È importante che la scuola sia consapevole della situazione particolare di vostro figlio e che la diagnosi sia spiegata con cura agli insegnanti.

Domande di carattere medico

8) *Ci sono tanti nomi diversi per il farmaco che somministro a mio figlio. Sono farmaci diversi? Le sarei grato se volesse chiarire questo punto.*

La vostra osservazione è assolutamente corretta: ci sono diversi termini che descrivono lo stesso farmaco o meglio la stessa sostanza. Il farmaco è un ormone della crescita per alcune cellule del sangue (granulociti) che non sono sufficientemente presenti nel sangue delle persone con neutropenia. Di conseguenza, questa sostanza è chiamata "fattore stimolante le colonie di granulociti" (G-CSF). I granulociti sono le cellule la cui crescita deve essere stimolata; il termine "colonia" si riferisce al fatto che i granulociti crescono in colonie cellulari.

Il G-CSF viene prodotto come farmaco differente da diverse società. Ci sono "Lenograstim", "Filgrastim" e "Pegfilgrastim". Questi farmaci hanno anche nomi commerciali diversi sotto i quali il farmaco è venduto. È molto importante prestare attenzione al diverso dosaggio dei farmaci in quanto la concentrazione del farmaco in commercio può variare a seconda del produttore e la dose giornaliera deve essere mantenuta invariata, nel caso in cui la marca del farmaco venga cambiata.

9) *Ho 27 anni e ho la neutropenia ciclica. Per questo assumo il G-CSF tre volte alla settimana. Io e il mio ragazzo ci sposteremo tra qualche mese e subito dopo vorremmo avere un bambino. Può darmi qualche consiglio sulle possibilità che il nostro bambino sia anche lui affetto da neutropenia ciclica?*

Se il suo futuro marito non ha la neutropenia ciclica, il rischio calcolato di trasmissione della malattia ai suoi figli è del 50%, perché la neutropenia ciclica si trasmette geneticamente in modo autosomico dominante. Sarebbe opportuno in ogni caso prendere

contatto con un genetista per valutare più approfonditamente il rischio di trasmissione della malattia nel suo caso.

Fornire risposte ulteriori a domande riguardanti le gravidanze in pazienti con SCN andrebbe oltre lo scopo di questo manuale. Per garantire il miglior trattamento possibile durante la gravidanza, è necessario contattare il medico e il ginecologo, allo scopo di definire la terapia giusta, eventualmente anche consultando i medici del registro di Hannover (vedere la sezione "[Gravidanza](#)").

10) *Mio figlio riceve il G-CSF da quando gli è stata diagnosticata una grave neutropenia congenita tre mesi fa. Anche se si sente molto meglio, tende ancora ad avere gengiviti (intermittenti) e afte, che gli causano un sacco di disagi. C'è qualcosa che possiamo fare per alleviare le sue sofferenze?*

Soprattutto i bambini possono beneficiare di una buona cura della bocca che preveda l'uso del filo interdentale e visite dentistiche regolari. In alcuni ospedali ci sono anche dentisti che sono specializzati nel trattamento di patologie orali di pazienti con neutropenia. Alcuni indirizzi di questi dentisti sono disponibili presso la segreteria SCNIR ad Hannover. Inoltre, è possibile ricevere informazioni sulle misure di auto-aiuto in caso di infezione. In alcuni pazienti potrebbe essere utile aumentare il numero di neutrofili aumentando la dose di G-CSF. La questione deve essere sempre discussa con il medico curante.

11) *Mio figlio deve sottoporsi ad alcune vaccinazioni, sono sicure?*

In generale il vostro bambino può essere sottoposto a tutte le vaccinazioni (compresa l'immunizzazione antinfluenzale annuale). Le vaccinazioni raccomandate devono essere normalmente eseguite in bambini affetti da neutropenia cronica grave. Per domande particolari (ad es. vaccinazioni facoltative) si rivolga al suo medico o al Registro internazionale dell'SCN.

12) *Mio figlio di recente ha avuto un caso molto grave di influenza che il mio medico non ha trattato con antibiotici; al contrario quando mio*

figlio si è ferito dopo una caduta il medico lo ha trattato con antibiotici. Il mio medico mi ha detto che l'influenza è un tipo di infezione in cui gli antibiotici non sarebbero indicati. Adesso sono molto confusa sul tipo di infezioni cui devo prestare particolare attenzione. Può spiegarmelo per favore?

Le infezioni possono essere causate da agenti diversi. I due tipi principali di germi sono i *virus* e i *batteri*. L'influenza, ad esempio, è causata da virus ma le infezioni cutanee sono per lo più causate da batteri. Il vostro bambino ha un numero ridotto di *neutrofili* e quindi è maggiormente a rischio di sviluppare infezioni batteriche (di solito contrastate dai granulociti neutrofili). Le infezioni batteriche sono curabili con la terapia *antibiotica*. Al contrario, i virus causano la maggior parte dei raffreddori, dell'influenza e di altre malattie infantili come la varicella. Gli antibiotici non servono in queste malattie. I virus infatti vengono combattuti dai linfociti, che di solito non si riducono nel sangue del bambino con neutropenia. In pratica i pazienti neutropenici di solito hanno normali risposte immunitarie alle infezioni virali.

Se avete dubbi sul tipo di infezione che ha colpito il vostro bambino, dovrete portarlo subito dal medico.

13) *Quando dovrebbe iniziare mio figlio il trattamento con il G-CSF?*

Il suo bambino dovrebbe iniziare il trattamento con G-CSF se soffre di ulcere frequenti della mucosa orale (afte) o se presenta frequenti episodi infettivi con riduzione della qualità di vita, indipendentemente dalla entità della riduzione del NAN. I bambini affetti da neutropenia congenita con NAN costantemente inferiore a 500/ μ l per un periodo più lungo di 3 mesi dovrebbero sicuramente ricevere G-CSF, in quanto questi pazienti hanno un alto rischio di infezione. Tutti i casi poi sono diversi l'uno dall'altro: lo stesso numero di neutrofili può accompagnarsi ad un diverso numero di episodi infettivi a seconda del paziente e del tipo di neutropenia. L'obiettivo principale è quello di ridurre il numero e la gravità delle

infezioni nel bambino, indipendentemente dall'entità della conta dei neutrofili prima del trattamento.

14) *Per quanto tempo mio figlio potrà essere trattato con G-CSF?*

Lo SCNIR dispone di informazioni relative a numerose persone che hanno ricevuto un trattamento a lungo termine con G-CSF. La maggior parte dei pazienti deve usare il G-CSF per tutta la vita allo scopo di mantenere un numero sufficiente di neutrofili. I dati relativi al rischio farmacologico raccolti ed analizzati a partire dalla fine degli anni '80 indicano che la terapia a lungo termine con G-CSF è sicura e rimane efficace.

15) *È sicuro sottoporsi ad intervento chirurgico in corso di trattamento col G-CSF?*

Si. Non ci sono controindicazioni ad essere sottoposti ad un intervento chirurgico purché il chirurgo sia a conoscenza della sua malattia e della terapia in corso con G-CSF. È necessario inoltre che il suo ematologo valuti lo stato della malattia prima dell'intervento (a meno che non sia un intervento chirurgico urgente) e che rivaluti la dose di G-CSF ed il suo schema di somministrazione in vista dell'intervento.

16) *Una dieta particolare può migliorare la mia malattia?*

Una dieta equilibrata può essere utile per la salute generale della vostra famiglia, in quanto fornirà nutrienti essenziali e vitamine, capaci di garantire una buona salute e di promuovere una crescita e uno sviluppo normali. Non si conoscono vitamine, integratori vegetali o diete speciali che facciano aumentare il numero dei neutrofili.

17) *Dove e come posso entrare in contatto con altri pazienti? Dove trovo ulteriori informazioni?*

Le informazioni (compresi siti web e numeri di telefono) per i gruppi di assistenza ai pazienti in Germania o in altri paesi sono disponibili sulla nostra homepage (www.severe-chronic-neutropenia.org) e in questo manuale.

18) *Dove posso trovare più letteratura sulla malattia?*

La pagina web dello SCNIR fornisce un elenco di articoli e la letteratura di riferimento (prevalentemente in lingua inglese); inoltre, è possibile ottenere documentazione contattando la sede del registro

Glossario

Anemia: riduzione del numero (mancanza di/insufficiente numero) di globuli rossi (eritrociti)

Anemia aplastica: Marcatamente ridotta produzione di tutti gli elementi corpuscolati del sangue (*globuli rossi, globuli bianchi, piastrine*) a causa di una grave alterazione nella produzione di queste cellule da parte del *midollo osseo*

Antibiotici: farmaci, che uccidono in modo specifico i batteri o prevengono la loro diffusione e quindi sostengono i granulociti neutrofili nella difesa dalle infezioni batteriche.

Anticorpi: proteine prodotte da un sottogruppo di globuli bianchi - i linfociti - che intervengono nei meccanismi di difesa dell'organismo contro le infezioni. Gli *anticorpi* sono normalmente diretti contro strutture estranee come *batteri* o *virus*. Tuttavia, a volte possono anche essere diretti (reagire) contro strutture e cellule dello stesso organismo, come ad esempio nel caso di *anticorpi anti-neutrofili*; in questo caso gli *anticorpi* riconoscono e distruggono i *neutrofili* dello stesso paziente.

Artrite: Infiammazione delle articolazioni.

Artrite reumatoide: infiammazione cronica di diverse articolazioni, nota anche come poliartrite.

Ascesso: processo infiammatorio della pelle e delle membrane mucose con accumulo di pus.

Autoimmune: il sistema immunitario reagisce contro il proprio organismo.

Autosomico: si intende con questo termine una modalità di trasmissione ereditaria non legata al sesso del soggetto

Band: *neutrofili* giovani, con nucleo “a bastoncino”. Queste cellule sono solitamente contate come *neutrofili* e contribuiscono alla conta del numero assoluto dei *neutrofili* (NAN). Possono anche essere chiamati “stabs” in alcune conte differenziali.

Basofili: Tipo di *granulociti*. Il numero dei basofili può aumentare dopo splenectomia.

Batterio: microrganismo unicellulare che è caratterizzato dall'assenza di un nucleo che può causare malattie. Tuttavia, in ogni organismo sano possono esistere anche batteri innocui (ad es. batteri della flora intestinale).

Cellule Ematiche: cellule del sangue tra le quali figurano i *globuli bianchi (leucociti)*, i *globuli rossi (eritrociti)* e le *piastrine* (trombociti).

Cellule Ematiche (conta): conta delle cellule del sangue tra le quali figurano i *globuli bianchi (leucociti)*, i *globuli rossi (eritrociti)* e le *piastrine* (trombociti).

Cellule staminali: rare cellule presenti nella maggior parte dei tessuti, con capacità sia di rinnovarsi per divisione cellulare, sia di produrre un'ampia gamma di forme cellulari mature e specializzate. Vedi Cellule Staminali Emopoietiche per quanto riguarda la produzione delle cellule ematiche.

Cellule staminali ematopoietiche, cellule presenti in piccolissima concentrazione nel *midollo osseo* e nel sangue circolante che hanno il potere di svilupparsi in ogni tipo di cellula matura del sangue (*globuli rossi, globuli bianchi, piastrine*). Queste cellule NON sono le stesse delle

cellule staminali embrionali. Vengono anche chiamate cellule staminali pluripotenti.

Cellula staminale pluripotente: cellula progenitrice del midollo osseo da cui originano tutte le cellule del sangue.

Chemioterapia: trattamento farmacologico, non privo di effetti collaterali, rivolto a uccidere le cellule cancerose

Citochina: piccola proteina importante per la segnalazione cellulare, specialmente per le cellule immunitarie.

Citogenetica: metodica che permette la conta e lo studio dei cromosomi al microscopio

Congenito: innato

Cromosomi: strutture che contengono le informazioni genetiche della cellula. Sono localizzati nel nucleo delle cellule. Alterazioni a carico dei cromosomi possono accompagnarsi allo sviluppo di malattie. Possono essere esaminati con studi di citogenetica

Cutaneo: che interessa la pelle.

Ematopoiesi: processo di formazione di sangue nel *midollo osseo*. Tutte le *cellule del sangue* derivano / si sviluppano da una cellula precursore comune, la cosiddetta *cellula staminale ematopoietica*.

Ematuria: Presenza di sangue nelle urine

Emocromo: esame che permette la conta dei diversi tipi cellulari presenti nel sangue.

Epatomegalia: aumento delle dimensioni del fegato.

Eritrociti: (sinonimo di *globuli rossi*), sono cellule che trasportano l'ossigeno attraverso il corpo.

Fattore di crescita della emopoiesi (o emopoietico): proteina che stimola la produzione e la crescita delle *cellule del sangue*.

Febbre: temperature corporea superiore a 38.5°C.

Filgastrim: nome internazionale del G-CSF ricombinante umano

Formula leucocitaria: conta differenziale dei diversi tipi di globuli bianchi.

G-CSF (Fattore stimolante le colonie granulocitarie): glicoproteina che stimola la produzione e la funzione (attività antibatterica) dei *granulociti*.

Globuli bianchi: sono un gruppo di cellule del sangue. Sono costituiti dai granulociti, dai monociti e dai linfociti; sono le cellule che costituiscono il sistema immunitario, che serve a difendere l'organismo dalle infezioni.

Globuli rossi: vedi *Eritrociti*

Granulocita: un tipo di leucocita che comprende non solo i *neutrofili*, ma anche eosinofili e basofili. I termini "granulocita", "*neutrofili*" e "leucociti polimorfonucleati" sono spesso usati in modo intercambiabile.

Incidenza: numero di casi di una certa malattia in un dato periodo di tempo

Ingegneria genetica: metodo che consente di modificare la struttura di un gene o di riprodurlo in laboratorio. Ne sono un esempio la clonazione genica, la produzione di proteine ricombinanti (come il G-CSF) e la terapia genica.

HIV: virus della immunodeficienza umana (responsabile dell'AIDS).

Lenogastrim: nome internazionale di un tipo di G-CSF ricombinante umano.

Leucemia: malattia maligna che colpisce i *globuli bianchi*

Leucemia Mieloide Acuta (LMA): forma di leucemia ad esordio acuto che interessa i *monociti* o i *granulociti*. E' caratterizzata, tra l'altro, dalla presenza nel *midollo osseo* e nel sangue di cellule immature alterate della linea mieloide.

Leucociti: termine generico per indicare i *globuli bianchi* nel sangue. Si dividono in *granulociti*, *monociti* e *linfociti*.

Leucocita polimorfonucleato: neutrofilo maturo con nucleo con più lobi. Viene detto anche "PMN". I termini "polimorfonucleato", "granulocita" e "neutrofilo" sono spesso usati in modo intercambiabile.

Linfocita: sottogruppo di leucocita. I *linfociti* sono responsabili della difesa dell'organismo verso le infezioni virali (*linfociti T*) e della produzione di anticorpi (*linfociti B*).

Metabolico: termine che si riferisce all'insieme dei processi di sintesi e di degradazione che trasformano la materia vivente.

Malattie metaboliche: disturbi/malattie che colpiscono determinati processi/funzioni digestivi/e e metabolici/che.

Midollo Osseo: localizzato nella spongiosa di alcune ossa. Nel midollo osseo si trovano le cellule staminali emopoietiche da cui derivano la componente corpuscolata del sangue (*globuli bianchi, globuli rossi, piastrine*), i *linfociti T e B* ed i macrofagi

Mielocatessi: forma molto rara di neutropenia congenita, caratterizzata dall'incapacità dei neutrofili a lasciare il midollo osseo per entrare nel sangue circolante.

Monocito: sottogruppo di leucociti; partecipa ai meccanismi di difesa delle infezioni eliminando agenti infettivi e cellule infettate

Morfologico: si riferisce alle dimensioni, alla forma ed all'aspetto

NAN (numero/conta assoluta dei *neutrofili*): viene determinata determinata sommando la percentuale dei *neutrofili* segmentati nel sangue alla percentuale dei *neutrofili* “*a bastoncello*” presenti nel sangue circolante, moltiplicando il numero così ottenuto per il numero totale dei *globuli bianchi* e dividendo il risultato per 100. Questo numero rappresenta la quantità di *neutrofili* che sono disponibili per la difesa del corpo al momento dell'esame del sangue. Un ANC normale è generalmente all'interno della gamma di 1800-7000.

Neutrofilo (granulocita neutrofilo): Tipo di granulocita. I neutrofili difendono l'organismo dalle infezioni batteriche.

Neutrofili segmentati: neutrofili maturi, solitamente contati come neutrofili e che contribuiscono alla conta dei neutrofili assoluti (NAN).

Neutropenia: ridotto numero di granulociti neutrofili nel sangue

Numero globuli bianchi ematici: numero totale dei leucociti nel sangue

Osteopenia: lieve demineralizzazione delle ossa

Osteoporosi: grave demineralizzazione delle ossa, che può essere associate a fratture

Piastrine: frammenti cellulari che intervengono nella coagulazione del sangue. Sono anche chiamate trombociti

Profilattico: che tende a prevenire

Profilassi: insieme di misure mediche e sanitarie che tendono a prevenire l'insorgenza e la diffusione delle malattie infettive

Promielociti: precursori dei granulociti. Si ritrovano nel midollo osseo

Proteinuria: presenza di proteine nelle urine

Psoriasi: malattia della pelle caratterizzata da chiazze ricoperte da squame secche e biancastre

Recettore del G-CSF: molecola localizzata sulla superficie cellulare delle cellule cui si lega il G-CSF. Attraverso il legame tra recettore e G-CSF sono trasmessi all'interno della cellula segnali per la crescita, duplicazione e maturazione cellulare.

Sindrome: insieme di sintomi caratteristici di una malattia

Sindrome di Kostmann: un tipo particolare di neutropenia congenita grave, a trasmissione autosomica recessiva, legato mutazioni del gene HAX1

Sindrome mielodisplastica (SMD): sindrome caratterizzata da una diminuzione del numero di cellule del sangue, dalla comparsa di cellule

anomale nel midollo osseo e da comparsa di alterazioni nei cromosomi delle cellule del midollo osseo. La SMD può progredire verso la leucemia

Sindrome WHIM: disturbo genetico che comprende verruche (**warts**), ipogammaglobulinemia (bassi livelli di anticorpi nel sangue) (**hypogammaglobulinemia**), infezioni e **mielocatessi** (basso numero di leucociti e ritenzione di neutrofili nel midollo osseo).

Splenectomia: intervento chirurgico di rimozione della milza.

Splenomegalia: aumento delle dimensioni della milza.

Sporadica: la nuova insorgenza di una malattia a trasmissione autosomica dominante in una famiglia in cui la condizione non si è mai verificata prima, causata da una mutazione che si verifica prima del concepimento, solo nell'ovulo o nello sperma di un genitore.

Sottocutaneo: che è sotto la cute; iniezione sottocutanea: che si inietta sotto la cute.

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE): trapianto di cellule staminali ematopoietiche da un individuo (il donatore) a un altro (il ricevente), con conseguente sostituzione permanente del *midollo osseo*, del sangue e del sistema immunitario del ricevente con cellule provenienti dal donatore. Le cellule staminali possono provenire dal sangue o dal *midollo osseo* del donatore. In quest'ultimo caso, la procedura viene definita trapianto di *midollo osseo* (TMO)

Trombociti: frammenti cellulari che intervengono nella coagulazione del sangue. Sono anche chiamati piastrine.

Trombocitopenia: ridotto numero di trombociti (piastrine) nel sangue (< di 150.000 x mm³).

TMO: trapianto di midollo osseo; vedi trapianto cellule staminali emopoietiche

Ulcerazione: formazione / presenza di ulcere

Vasculite: è una infiammazione che interessa i piccoli vasi sanguigni.

Virale: causata da virus

Virus: i più piccoli microrganismi che possono moltiplicarsi solo all'interno di altre cellule, come le cellule umane, e distruggerle