

2019



Progetto Ematologia Romagna

***Neutropenia Cronica Idiopatica:
Prognosi e Terapia***

Antonio de Vivo



Definizione

Una neutropenia persistente per almeno tre mesi non attribuibile a:

- farmaci
- infezioni
- condizioni genetiche specifiche
- malattie autoimmuni
- condizioni infiammatorie
- neoplasie



Definizione

La neutropenia è definita tale quando

- **PMN < 1.500 mmc stabilmente (fatta eccezione la forma etnica /costituzionale)**

La neutropenia è definita severa quando

- **PMN < 500 ml per almeno tre volte nell'arco di tre mesi**



Definizione

La neutropenia cronica idiopatica e la neutropenia autoimmune sono da considerarsi condizioni sovrapponibili nell'adulto.

Entrambe verosimilmente riconoscono una genesi immunomediata: l'identificazione di anticorpi anti PMN non riveste nell'adulto un significato diagnostico per l'elevato numero di falsi positivi ne tantomeno prognostico.



Prevalenza

- Danimarca: su 370.000 individui registrati nei database nazionali solo due casi di CIN
- Stato di Washington: stima di 5 casi per milione di abitante



2. LE MALATTIE RARE

Le malattie rare colpiscono un numero limitato di persone e, di conseguenza, generano problemi legati alla loro bassa frequenza. In Europa viene considerata rara ogni malattia che interessa meno di 5 persone ogni 10.000.^[1]

Il numero delle malattie rare note oscilla tra 7.000 e 8.000, ma il loro numero è destinato ad aumentare di pari passo con le nuove acquisizioni scientifiche e, in particolare, con i progressi della ricerca genetica. Complessivamente le malattie rare affliggono centinaia di migliaia di pazienti in Italia e diversi milioni in Europa.



NEUTROPENIA CRONICA IDIOPATICA GRAVE [afferisce a NEUTROPENIE CONGENITE - RDG051]

Con il termine neutropenia si intende una condizione caratterizzata dalla diminuzione del numero dei neutrofili circolanti nel sangue. I neutrofili sono cellule molto importanti nella difesa dell'organismo dalle infezioni batteriche, e un soggetto con pochi neutrofili diventa pertanto più suscettibile alle infezioni. Diversi meccanismi sono alla base della neutropenia, ad esempio una chemioterapia o le infezioni virali. In molti casi la neutropenia è congenita ed origina da cause non sempre note.

Il grado della neutropenia può essere molto variabile. Il sangue del soggetto adulto normale contiene di solito 1.500-7.000 neutrofili per mm^3 ($1,5 - 7,0 \times 10^9/\text{l}$). Nei bambini di età inferiore ai 6 anni, i valori normali dei neutrofili possono essere anche più bassi. La gravità della neutropenia dipende, in ogni caso, dal numero assoluto dei neutrofili (NAN), ed è definita come neutropenia lieve, quando il numero assoluto dei neutrofili è minore di 1.500 per mm^3 ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), ma rimane superiore a 1.000 per mm^3 ($1,0 \times 10^9/\text{l}$); come neutropenia moderata, quando il numero assoluto dei neutrofili è compreso tra 500 per mm^3 ($0,5 \times 10^9/\text{l}$) e 1.000 per mm^3 ($1,0 \times 10^9/\text{l}$); come neutropenia grave, quando il numero assoluto dei neutrofili è inferiore a 500 per mm^3 ($0,5 \times 10^9/\text{l}$). La neutropenia può essere di breve o lunga durata. Nei casi di breve durata, il paziente viene inquadrato in una neutropenia acuta, mentre nei casi di neutropenia di durata, superiore ai tre mesi, il paziente viene definito affetto da neutropenia cronica.

I sintomi presentati dal paziente dipendono dal grado della neutropenia e dalla sua durata. I soggetti con un numero di neutrofili molto basso, con una neutropenia di durata superiore ai tre giorni hanno un elevato rischio di infezioni. Il paziente con neutropenia può soffrire di otite media, tonsillite, faringite, ulcere della mucosa orale, infezioni gengivali e infezioni cutanee. Ogni episodio febbrile (febbre $>$ di $38,5^\circ\text{C}$) in corso di neutropenia deve essere attentamente considerato, e il medico deve esserne rapidamente informato.

La neutropenia grave può associarsi ad importanti problemi che richiedono un rapido inquadramento e cure immediate, per prevenire le infezioni batteriche, fungine o miste, che possono mettere a rischio la sua vita; è pertanto importante che il paziente sia visitato quanto prima dal medico in caso di comparsa dei segni di infezione e che sia avviata una terapia antinfettiva, ad esempio con antibiotici.

Il termine 'neutropenia idiopatica' identifica diversi tipi di neutropenia che possono insorgere per cause non note, in ogni momento della vita.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).



COMPRENDERE LA NEUTROPENIA CRONICA GRAVE

Manuale per i pazienti e per le loro famiglie

Scritto per il
Registro Internazionale delle Neutropenie Croniche Gravi
da

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

*Traduzione a cura del
dott. Fabio Tucci
Azienda Meyer – Firenze
e-mail: f.tucci@meyer.it*

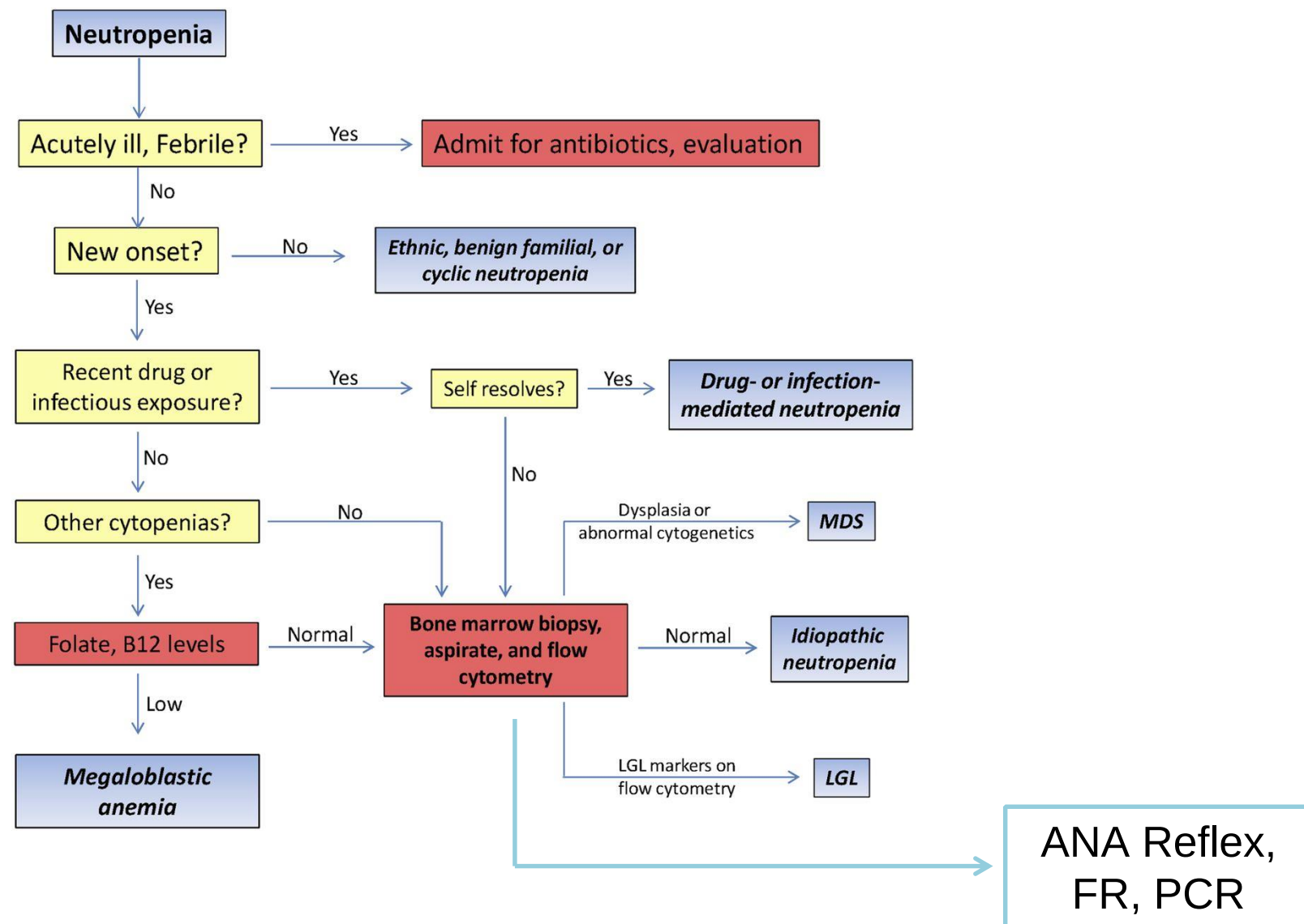


6. MALATTIE DEL SANGUE E DEGLI ORGANI EMATOPOIETICI

RDG010	Anemie ereditarie
	Anemia a cellule falciformi
	Anemia diseritropoietica congenita
	Anemia sideroblastica ereditaria
	Blackfan-Diamond anemia di
	Drepanocitosi - beta talassemia
	Fanconi anemia di
	Metaemoglobinemia da deficit di metaemoglobina riduttasi
	Pirimidina 5-nucleotidasi deficit di
	Piruvato chinasi deficit di
	Sferocitosi ereditaria
	Talassemia intermedia
	Talassemia major
RD0010	Sindrome emolitica uremica
RD0020	Emoglobinuria parossistica notturna
RDG020	Difetti ereditari della coagulazione
	Afibrinogenemia
	Antiplasmina deficit di
	Antitrombina deficit di
	Disfibrinogenemia
	Emofilia A
	Emofilia B
	Fattore II deficit di
	Fattore V deficit di
	Fattore V e fattore VIII deficit combinato di
	Fattore V Leiden e protrombina G20210A eterozigosi combinata
	Fattore V Leiden omozigote
	Fattore VII deficit di
	Fattore X deficit di

	Fattore XI deficit di
	Fattore XIII deficit di
	Fattori vitamina K dipendenti deficit multiplo di
	Ipfibrinogenemia
	Plasminogeno deficit di
	Proteina C deficit di
	Proteina S deficit di
	Protrombina G20210A omozigote
	Von Willebrand malattia di
RDG030	Piastrinopatie ereditarie
	Bernard-Soulier sindrome di
	Piastrinopatia da difetto di secrezione
	Tromboastenia di Glanzmann
RDG031	Piastrinopatie autoimmuni primarie croniche
	Porpora trombocitopenica immune cronica
RDG040	Trombocitopenie ereditarie
RDG050	Sindromi mielodisplastiche
RD0050	Malattia granulomatosa cronica
RD0060	Chédiak-Higashi malattia di
RD0070	Anemie aplastiche acquisite (escluso: forme midollari aplastiche transitorie)
RD0080	Shwachman-Diamond sindrome di
RDG051	Neutropenie congenite
	Neutropenia cronica idiopatica grave
RD0040	Neutropenia ciclica
RD0081	Mastocitosi sistemica

Algoritmo per la diagnosi dei pazienti adulti con neutropenia cronica idiopatica severa





Registri Internazionali

- ☐ Registro Internazionale delle Neutropenie Severe Croniche (SCNIR)
- ☐ Registro Francese delle Neutropenie Croniche (FCNR)



Registro Internazionale delle Neutropenie Severe Croniche (SCNIR)

Il Registro Internazionale delle Neutropenie Croniche Gravi (RINCG) (conosciuto all'estero come SCNIR "Severe Chronic Neutropenia International Registry") è stato costituito nel 1994 per monitorare il decorso clinico, la terapia e l'evoluzione della Neutropenia Cronica Grave (NCG). Il Registro rappresenta la più grande raccolta nel mondo di dati a lungo termine sui pazienti affetti da questa malattia.

I pazienti, di tutte le fasce d'età, sono eleggibili al Registro se hanno presentato almeno tre determinazioni dei PMN minori di 500 per mmc nei tre mesi precedenti la iscrizione al Registro.



Registro Francese delle Neutropenie Croniche (FCNR)

Il Registro Francese delle Neutropenie Croniche (FCNR) è stato costituito nel 1993 per monitorizzare il decorso clinico, la terapia e l'evoluzione delle Neutropenie Croniche.

I pazienti sono eleggibili al Registro se adulti e se hanno presentato almeno tre determinazioni del PMN minori di 500 per mmc o PMN minori di 1.000 mmc associati a severe infezioni o stomatiti ricorrenti nei tre mesi precedenti la iscrizione al Registro.



Registro Francese delle Neutropenie Croniche (FCNR)

108 pazienti analizzati con follow up mediano di 8.3 anni.

Età mediana alla diagnosi di 28 anni e 80% donne.

62% delle diagnosi occasionali.

15% dei pazienti in anamnesi con severi episodi infettivi batterici.

50 pazienti trattati con fattore di crescita: 24 regolarmente e 26 sporadicamente.

19 pazienti hanno ricevuto terapia immunosoppressiva.



Registro Francese delle Neutropenie Croniche (FCNR)

In 23 pazienti su 24 trattati regolarmente e continuativamente vi è stato un significativo incremento dei PMN con valori stabilmente > 2.000 mmc.

La durata mediana del trattamento è stata pari a 3.8 anni; la dose mediana di G-CSF somministrata equivale a 4.5 mcg/kg/settimana.

In corso di trattamento si sono sviluppate gravi infezioni in numero pari al pretrattamento (16 infezioni) e non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa.

Pazienti con profonda neutropenia e mai trattati farmacologicamente non hanno sviluppato severe infezioni.

Altri trattamenti farmacologici (steroidi, terapia immunosoppressiva, metotrexate, ciclofosfamide, splenectomia) si sono rivelate non efficaci e di breve durata.

Nessun decesso.



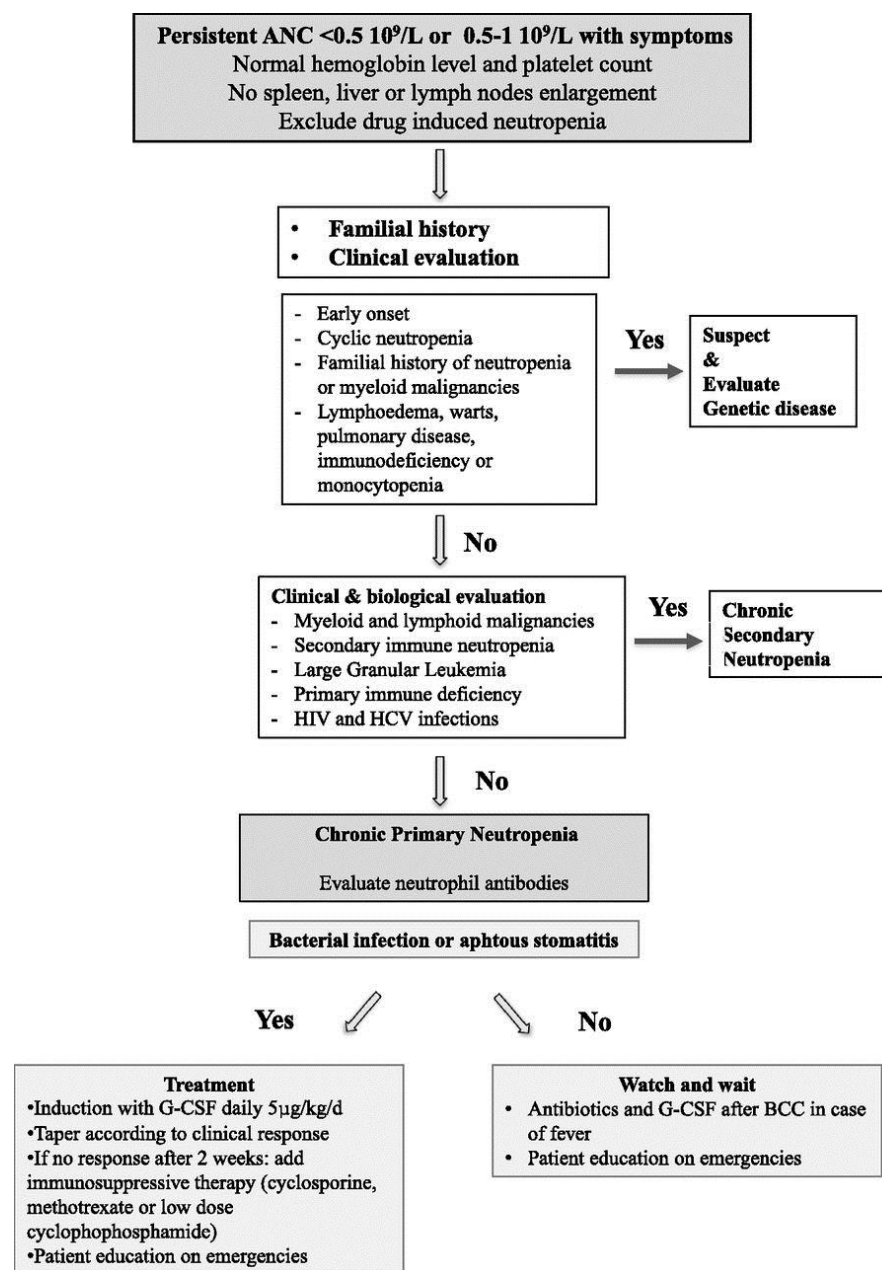
Eventi Avversi legati alla terapia con G-CSF

Nei 50 pazienti con NCI pazienti esposti al trattamento con G-CSF nel Registro Francese nessuno ha sviluppato una emopatia maligna.

Nei 501 pazienti con NCI esposti al trattamento con G-CSF nel Registro Internazionale sono state segnalate due emopatie maligne: un disordine linfoproliferativo T e una leucemia acuta M4.

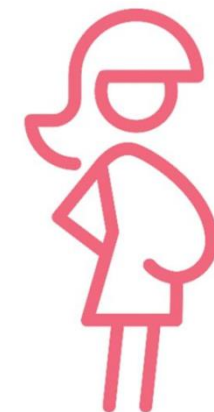
Eventi avversi minori quali dolori ossei sono più frequenti e prolungati in caso di utilizzo di preparati PEGilati.

Algoritmo per il trattamento dei pazienti adulti con neutropenia cronica idiopatica severa





Gravidanze (SCNIR)



Il Registro Internazionale ha pubblicato i dati relativi ad uno studio osservazionale condotto su 224 gravidanze (107 donne). 124 non in trattamento con G-CSF e 100 in trattamento con G-CSF.

Le pazienti eleggibili allo studio avevano età > 16 anni con diagnosi di neutropenia severa (autoimmune, ciclica, congenita ed idiopatica).

Non sono emerse differenze significative in termini di eventi avversi tra i due gruppi sia a carico delle gestanti che dei neonati.

Unica differenza un maggiore numero di neonati prematuri nelle pazienti in trattamento cronico con G-CSF.

Boxer et al. Obstet Gynecol. 2015 Jan;125(1):197-203



Conclusione

La diagnosi di CIN o AIN è di esclusione: dipende dalla cronicità della condizione e dalla assenza di cause secondarie. Diversi studi suggeriscono un meccanismo patogenetico autoimmune (T o B mediato) alla base della patologia.

La terapia farmacologica con G-CSF è efficace ed è riservata ai pazienti con episodi febbrili ed infettivi gravi ricorrenti.

La terapia può essere continuativa e/o intermittente: richiede dosaggi più bassi rispetto a quelli convenzionali in corso di chemioterapia.

Non vi è evidenza che la terapia con G-CSF in cronico possa indurre seconde neoplasie ematologiche e presenta un adeguato profilo di sicurezza in gravidanza.