

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*

INDICE

	PAGINA
INTRODUZIONE	4
COME È PRODOTTO IL SANGUE	5
COS'È LA NEUTROPENIA?	7
TIPI DI NEUTROPENIA CRONICA GRAVE (NCG)	9
NEUTROPENIA CONGENITA GRAVE	9
NEUTROPENIA CICLICA	14
SINDROME DI SHWACHMAN – DIAMOND	16
GLICOGENOSI TIPO 1B	17
NEUTROPENIA IDIOPATICA	18
NEUTROPENIA AUTOIMMUNE	18
ALTRE CONDIZIONI ASSOCIATE A NEUTROPENIA	19
DIAGNOSI DI NEUTROPENIA CRONICA GRAVE	20
MONITORAGGIO DELL'EMOCROMO	20
ALTRI ESAMI EMATICI	21
ASPIRATO DI MIDOLLO OSSEO /BIOPSIA OSTEOMIDOLLARE	21
VALUTAZIONE CITOGENETICA	21
INDAGINI IN ALTRE SITUAZIONI	22
TERAPIA DELLA NEUTROPENIA CRONICA GRAVE	22
FATTORE STIMOLANTE LE COLONIE DEI GRANULOCITI (G-CSF)	23
TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO (TMO)	25
ALTRE TERAPIE	26
TERAPIA A LUNGO TERMINE DELLA NCG	27
VALUTAZIONE DEL MIDOLLO OSSEO	28
GRAVIDANZA	28
PROBLEMATICHE PSICOLOGICHE E SOCIALI	29

IL REGISTRO INTERNAZIONALE DELLE NEUTROPENIE CRONICHE GRAVI	31
GRUPPI DI SUPPORTO	41
DOMANDE FREQUENTI E RISPOSTE	43
ALLEGATO A	48
GLOSSARIO	50

INTRODUZIONE

Con il termine di neutropenia cronica grave (NCG) s'intende un gruppo di condizioni morbose caratterizzate dalla presenza di neutropenia. I sintomi legati alla presenza di questa alterazione e la loro gravità differiscono fra i diversi tipi di neutropenia ed anche tra pazienti che sono affetti dalla stessa malattia. Questo manuale è stato concepito per permetterle una migliore comprensione di questa condizione morbosa; è stato anche scritto per rispondere ad alcune domande sulla neutropenia e sulla sua terapia. Noi speriamo che questo manuale permetta a lei o a suo/a figlio/a di convivere meglio con la sua malattia. Le consigliamo comunque di approfondire l'argomento con l'aiuto del suo medico. Grazie ai continui progressi della ricerca sulla fisiopatologia della neutropenia e sulla sua terapia, le informazioni fornite risulteranno sicuramente incomplete e ulteriori aggiornamenti sull'argomento possono essere ricercati nel sito web del Registro.

Questo manuale è stato scritto dai membri dello staff del Registro Internazionale della Neutropenia Cronica Grave (RINCG). Il RINCG è stato attivato nel 1994, con la sponsorizzazione dalla ditta Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, Stati Uniti d'America; dal 1° luglio 2000 Il RINCG è diventato una organizzazione indipendente, che si occupa della ricerca ed ad attività educazionali sulle neutropenie croniche. Si ringraziano il Consiglio Direttivo del Registro per il suo contributo alla stesura del manuale, Debra Scarlata e Carol Fier della Ditta Amgen Inc per la revisione del manoscritto.

Questo documento è rivolto a lei e/o a suo/a figlio/a.

I termini o le frasi che compaiono in *corsivo* nel testo sono ulteriormente spiegati nel glossario alla fine del manuale (pagina 50 e seguenti)

COME È PRODOTTO IL SANGUE

Le cellule del sangue sono prodotte nel *midollo osseo*. Lo scheletro dell'individuo adulto è costituito da diversi tipi di ossa. Le ossa lunghe delle braccia e delle gambe contengono ad esempio nelle loro cavità tessuto adiposo, vasi sanguigni e nervi. Il midollo delle ossa lunghe è di colore giallo per l'alto contenuto di grasso ed è pertanto chiamato midollo grasso o midollo giallo. Nell'adulto il midollo giallo non è coinvolto nella produzione delle cellule del sangue.

Il midollo rosso, che produce le cellule del sangue, si trova nel midollo delle ossa piatte, come lo sterno e le ossa del bacino. In queste sedi la porzione interna delle ossa si presenta con una organizzazione che ricorda una spugna. Le piccole cavità di questa struttura spongiosa sono riempite da isole di cellule dalle quali si sviluppano le cellule del sangue, da altri tipi di cellule con funzioni di supporto, da terminazioni nervose e da minuscoli vasi sanguigni. Con il termine medico di *emopoiesi* si identifica la produzione delle cellule del sangue nel midollo osseo (figura 1).

Nel sangue si trovano tre tipi di cellule:

- i globuli rossi (*eritrociti*) che trasportano l'ossigeno dal polmone ai diversi tessuti dell'organismo
- le *piastrine (trombociti)* che sono fondamentali per la coagulazione del sangue
- i *globuli bianchi (leucociti)* che intervengono nei meccanismi di difesa dell'organismo contro le infezioni. Si distinguono tre tipi di *globuli bianchi*: i *granulociti*, i *monociti* ed i *linfociti*. I *neutrofili* costituiscono la maggior parte dei *granulociti*.

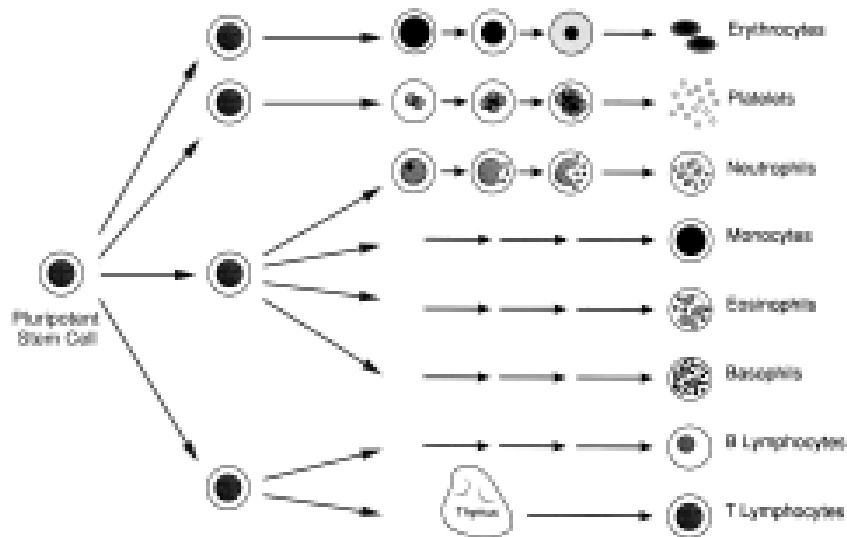


Figura 1. Tutte le cellule del sangue (a destra nella figura) derivano da un'unica "cellula madre", detta *cellula staminale emopoietica pluripotente*.

La produzione delle cellule del sangue è controllata in modo preciso nel *midollo osseo*, così da mantenere, nel soggetto sano, un numero costante 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*. Le *cellule staminali* costituiscono una piccola proporzione delle cellule del *midollo osseo* e delle cellule del sangue. Le *cellule staminali* sono le cellule che sono raccolte per eseguire il *trapianto di cellule staminali* ematopoietiche o *trapianto di midollo osseo* (pagina 25)

I differenti tipi di cellule del sangue hanno una vita media diversa. I globuli rossi vivono per circa quattro mesi dopo aver lasciato il midollo osseo, mentre le *piastrine* sopravvivono solo per alcuni giorni ed i *granulociti* solo per poche ore.

COS'È LA NEUTROPENIA?

Con il termine di neutropenia s'intende una condizione caratterizzata dalla diminuzione del numero dei *neutrofili* circolanti nel sangue. I *neutrofili* sono cellule molto importanti nella difesa dell'organismo verso le infezioni batteriche (figura 2) ed un soggetto con pochi *neutrofili* diventa pertanto più suscettibile a questo tipo di infezioni. Diverse cause possono portare ad una neutropenia, che può essere, ad esempio, conseguenza di una *chemioterapia* per un cancro, oppure seguire talvolta un'infezione virale. In altri casi poi alcune persone nascono con neutropenia per cause talvolta sconosciute.

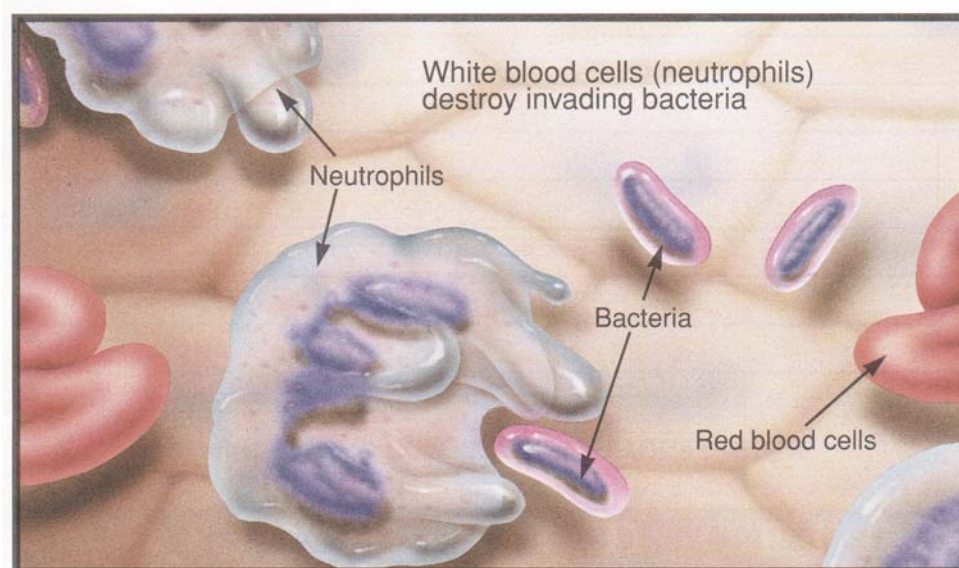


Figura 2. Veduta del sangue nel torrente circolatorio attraverso la parete di un vaso sanguigno.

Il grado di neutropenia può variare in modo considerevole. Il sangue del soggetto adulto normale contiene generalmente dai 1500 ai 7000 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 nel modo seguente:

- neutropenia lieve, quando la conta assoluta dei neutrofili è minore di 1500 per mm^3 ($1.5 \times 10^9/\text{l}$), ma rimane superiore a 1000 per mm^3 ($1.0 \times 10^9/\text{l}$)
- neutropenia moderata, quando la conta assoluta dei neutrofili è compresa tra 500 per mm^3 ($0.5 \times 10^9/\text{l}$) e 1000 per mm^3 ($1.0 \times 10^9/\text{l}$).
- neutropenia grave, quando la conta assoluta dei neutrofili risulta 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, si dice che il paziente è affetto da neutropenia acuta, mentre nei casi di neutropenia di durata superiore ai tre mesi si dice che il paziente è affetto da neutropenia cronica.

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. Il paziente con neutropenia può soffrire di otite media, tonsillite, faringite, ulcere della mucosa orale, infezioni gengivali ed infezioni cutanee. Ogni episodio febbrile (febbre $>$ a 38.5C°) in corso di neutropenia deve essere inoltre attentamente considerato ed il suo medico deve esserne rapidamente informato.

La neutropenia grave può accompagnarsi ad importanti problemi che richiedono un rapido inquadramento e pronte cure, poiché il paziente con neutropenia grave può andare incontro in ogni momento della sua malattia ad infezioni batteriche, fungine o miste. Se il paziente è affetto da neutropenia cronica grave le infezioni possono mettere in pericolo la sua vita; è pertanto importante che il paziente sia visitato quanto prima dal medico in caso di comparsa di un qualsiasi segno o sintomo di infezione e che sia iniziata una adeguata terapia antinfettiva, ad esempio con antibiotici.

TIPI 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. In seguito è riportata un elenco schematico dei diversi tipi di neutropenia cronica.

- Neutropenie presenti alla nascita:

Neutropenia congenita grave (*Sindrome* di Kostmann)

Neutropenia ciclica

- Malattie *metaboliche* che si associano a neutropenia:

Sindrome di Shwachman-Diamond

Glicogenosi tipo 1b

- Neutropenie acquisite nel corso della vita

Neutropenia idiopatica

Neutropenia autoimmune.

I diversi tipi di neutropenia sono descritti con maggiore dettaglio di seguito.

NEUTROPENIA CONGENITA GRAVE O SINDROME DI KOSTMANN

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

malattia ereditaria, così che più di un membro della famiglia può esserne affetto. Esistono anche casi sporadici con un solo componente della famiglia colpito. Non è ancora disponibile un test che permetta la diagnosi prenatale di questa malattia. Generalmente la neutropenia congenita è una neutropenia grave ed i *neutrofili* sono spesso completamente assenti nel sangue al momento della diagnosi. I pazienti con diagnosi di neutropenia congenita o *sindrome* di Kostmann mostrano nel *midollo osseo* un blocco maturativo nelle fasi precoci dello sviluppo dei *neutrofili* (figura 3). Per questo motivo poche cellule midollari raggiungono la maturazione fino a *neutrofili*, che, come già sottolineato, sono le cellule in grado di combattere le infezioni.

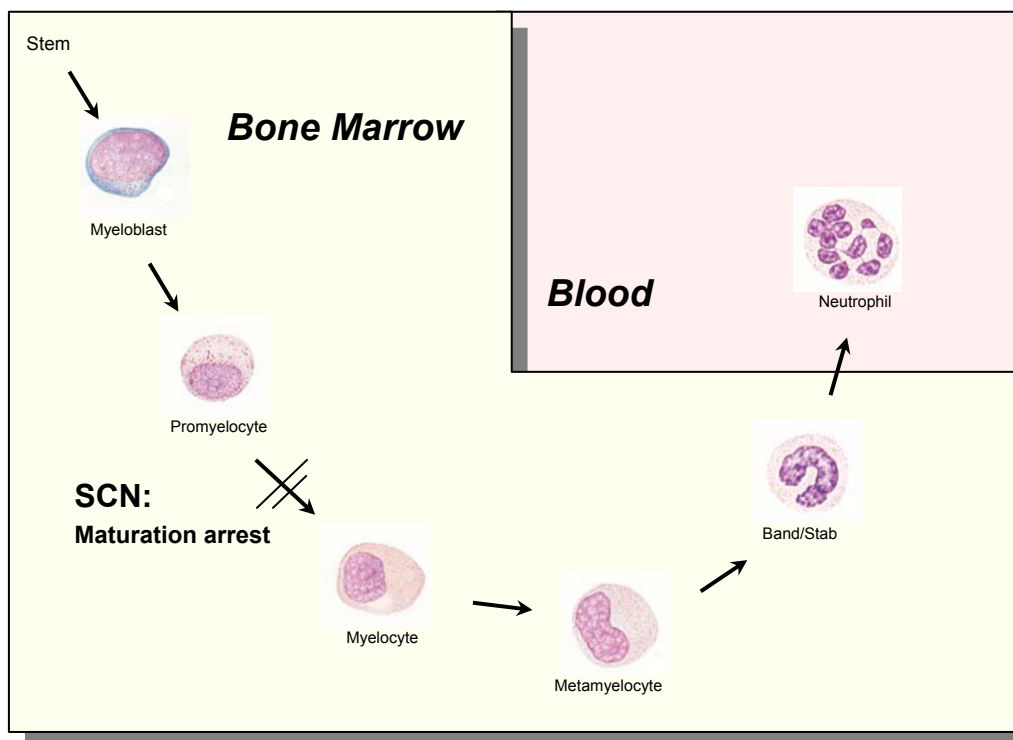


Figura 3. Nel soggetto sano i *granulociti* neutrofili, completato il processo maturativo, lasciano il *midollo osseo* ed entrano nel sangue. Nei pazienti con *sindrome* di Kostmann la maturazione dei neutrofili si blocca a livello di precursori precoci chiamati *promielociti*.

I pazienti con neutropenia congenita possono presentare già nel corso dei primi mesi di vita diverse infezioni batteriche come onfalite (infezione dell'ombelico), polmonite, ascessi cutanei e otiti medie (infezioni dell'orecchio). La neutropenia congenita è pertanto spesso diagnosticata nel corso della prima infanzia. La valutazione dell'*emocromo* e del *midollo osseo* sono necessari per fare una diagnosi corretta (si veda il capitolo “**DIAGNOSI DI NEUTROPENIA CONGENITA GRAVE**” a pagina 20 e seguenti).

Quando viene eseguito un esame del *midollo osseo* con finalità diagnostiche, le cellule del midollo vengono inizialmente esaminate al microscopio ottico. Sulle cellule di origine midollare possono essere poi effettuate altre indagini come una valutazione citogenetica e lo studio del *recettore del G-CSF* (granulocyte - colony stimulating factor o fattore stimolante la crescita di colonie granulocitarie). Un campione di sangue midollare può anche essere inviato alla banca di cellule *di midollo osseo* del RINCG per essere usato per scopi di ricerca.

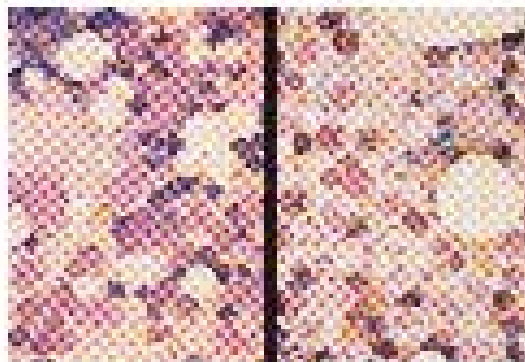


Figura 4. Aspetto tipico del *midollo osseo* di un paziente con neutropenia congenita, che mostra l'assenza di *neutrofili* maturi (a destra) confrontato con il quadro midollare di un individuo sano con *neutrofili* a diversi gradi di maturazione.

Con la valutazione *citogenetica* sono studiati i *cromosomi* isolati da cellule del *midollo osseo*. Questo test è normale nella maggioranza dei casi di neutropenia congenita. La eventuale presenza di alterazioni nei *cromosomi* può non avere significato clinico per quanto riguarda la

neutropenia, ma la comparsa di nuove alterazioni dei *cromosomi* durante la malattia può essere segno di una possibile evoluzione in *leucemia* (figura 5) e per questo motivo è importante eseguire in questi pazienti almeno annualmente una valutazione del midollo osseo.

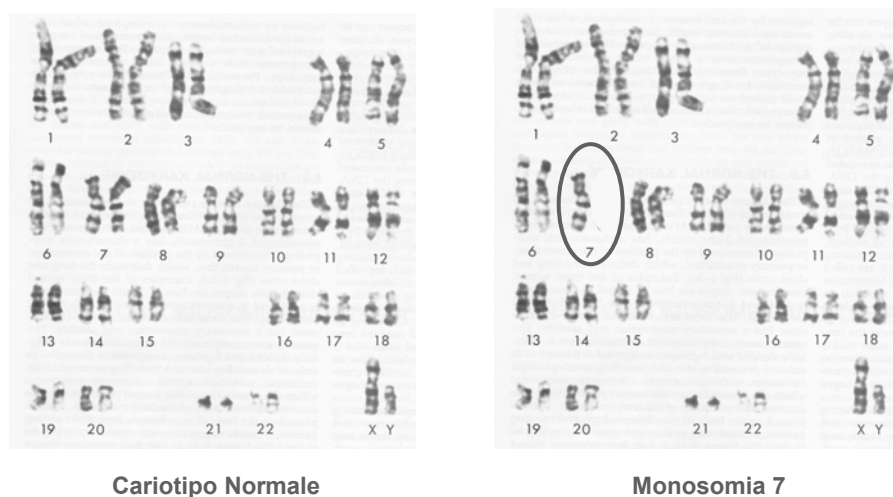


Figura 5. Ogni cellula umana (escluso gli ovociti e gli spermatozoi) contiene, come mostrato nella parte sinistra della figura, 22 coppie di *cromosomi* e una coppia di *cromosomi* sessuali (XX nelle femmine e XY nei maschi). Alterazioni pre-leucemiche possono essere rappresentate dalla perdita di alcuni *cromosomi*, che portano, ad esempio, a monosomia del cromosoma 7 (a destra nella figura).

Lo studio del *recettore* del *G-CSF*, che si trova sui *granulociti*, permette di ottenere informazioni sulla sua struttura. Questo particolare recettore si lega alla citochina *G-CSF* e trasmette alla cellula segnali per la maturazione, per la divisione cellulare e per aumentare le sue specifiche funzioni. In alcuni casi di neutropenia congenita i pazienti sviluppano alterazioni del *recettore* del *G-CSF*, che possono indicare la progressione verso la *leucemia*. Per tale motivo anche questo tipo di indagine deve essere effettuata regolarmente.

Fatta la diagnosi di neutropenia congenita, il paziente deve iniziare la terapia con un *fattore di crescita emopoietico* conosciuto come *G-CSF* (noto anche come *filgastrim* o *lenogastrim*). I primi studi clinici sono stati effettuati dalla ditta Amgen nel 1987. In questi pazienti è stato osservato, in seguito al trattamento con *G-CSF*, un aumento molto

significativo dell'aspettativa e della qualità della vita. Una volta ottenuto l'aumento e la stabilizzazione della conta dei neutrofili, il paziente può infatti condurre una vita normale, può frequentare l'asilo o la scuola e può praticare lo sport. Prima dell'utilizzo del *G-CSF* la maggior parte dei soggetti affetti da neutropenia congenita (*sindrome* di Kostmann) moriva nel corso dei primi anni di vita a causa di episodi infettivi, anche perché nessun'altra terapia, con l'esclusione del trapianto di *midollo osseo*, era in grado di correggere in modo significativo e stabile la neutropenia. Anche il trattamento adeguato con antibiotici non era capace da solo di prolungare la vita di questi pazienti, in quanto sia i *neutrofili* che gli antibiotici sono necessari per combattere in modo adeguato gli episodi infettivi.

Il *G-CSF* è una citochina normalmente prodotta dall'organismo. Una citochina è una proteina prodotta da alcune cellule che è necessaria per la regolazione di attività di altre cellule. I pazienti affetti da neutropenia congenita sono in grado di produrre *G-CSF* ma, per ragioni attualmente in gran parte sconosciute, i *neutrofili* di questi soggetti non rispondono in modo adeguato ai livelli normali di *G-CSF*. Più basso è il numero dei *neutrofili*, maggiore risulta il rischio di infezioni. La comparsa di episodi infettivi è strettamente correlata al basso valore della conta dei *neutrofili*. Nella maggior parte dei pazienti il numero e la durata delle infezioni diminuiscono una volta che, dopo l'inizio del trattamento con *G-CSF*, sono raggiunti in modo stabile valori dei *neutrofili* intorno a 1000 per mm³ (1.0x10⁹/l), anche se la suscettibilità alle infezioni, a parità di numero di *neutrofili*, è legata anche di variabili personali.

La risposta alla terapia con *G-CSF* nella neutropenia congenita è inoltre diversa da paziente a paziente; per questo motivo la dose di *G-CSF* somministrata varia da caso a caso. Per ulteriori informazioni sul *G-CSF*, vedere il **CAPITOLO "TERAPIA DELLA NEUTROPENIA CRONICA GRAVE"** a pagina 22 e seguenti. Solo una percentuale molto piccola di pazienti non risponde alla somministrazione anche di dosi molto elevate di *G-CSF*. Nei pazienti che non rispondano entro quattro giorni alla somministrazione giornaliera di 100 mcg/Kg di *G-CSF*, è necessario attivare immediatamente la ricerca di un donatore compatibile di *midollo osseo*. La procedura del trapianto di *midollo osseo* è molto complessa: per ulteriori informazioni a riguardo, si rivolga direttamente al suo medico.

Nel corso degli ultimi 10 anni sono stati raccolti dal RINCG dati riguardanti più di 700 casi con neutropenia cronica grave. Questi dati indicano anche che i pazienti affetti da neutropenia congenita grave presentano un rischio aumentato (circa del 9%) rispetto ai soggetti sani, di sviluppare una *leucemia* nel corso della malattia. Per tale motivo si raccomanda di eseguire annualmente un esame del *midollo osseo* insieme alle indagini *citogenetiche*. Il trapianto di *midollo osseo* deve essere preso in considerazione in caso di comparsa di specifiche alterazioni *citogenetiche* e/o morfologiche del *midollo osseo*.

Oltre alla neutropenia, i pazienti affetti da neutropenia congenita possono presentare una riduzione della densità delle ossa, che può portare a *osteopenia* o *osteoporosi*, con assottigliamento delle ossa come si osserva nel soggetto anziano. L'*osteoporosi* può essere osservata anche nel bambino affetto da neutropenia congenita, anche se non sono chiari i motivi che determinano quest'alterazione. E' probabile che i cambiamenti nel contenuto minerale delle ossa (quantità di calcio nelle ossa) rappresentino un'alterazione collegata al difetto genetico responsabile della neutropenia. Sulla base dei dati attualmente disponibili, solo un piccolo numero di pazienti manifesta sintomi clinici, come dolore osseo e/o fratture, collegati alla presenza di *osteoporosi*. Non è attualmente nota né la causa dell'*osteoporosi* né sono chiare le implicazioni cliniche a lungo termine di quest'alterazione. Per tale motivo è opportuno misurare regolarmente la densità ossea di questi pazienti e valutare la presenza di sintomi collegati a questa alterazione.

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 del ciclo di 21 giorni.

I cicli 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 per il resto del ciclo hanno valori dei *neutrofili* normali. (figura 6).

La frequenza delle infezioni batteriche dipende dalla durata della fase neutropenica del paziente. Così chi ha un lungo periodo di neutropenia all'interno del ciclo soffre più frequentemente d'infezioni rispetto ha pazienti che hanno solo brevi fasi di neutropenia.

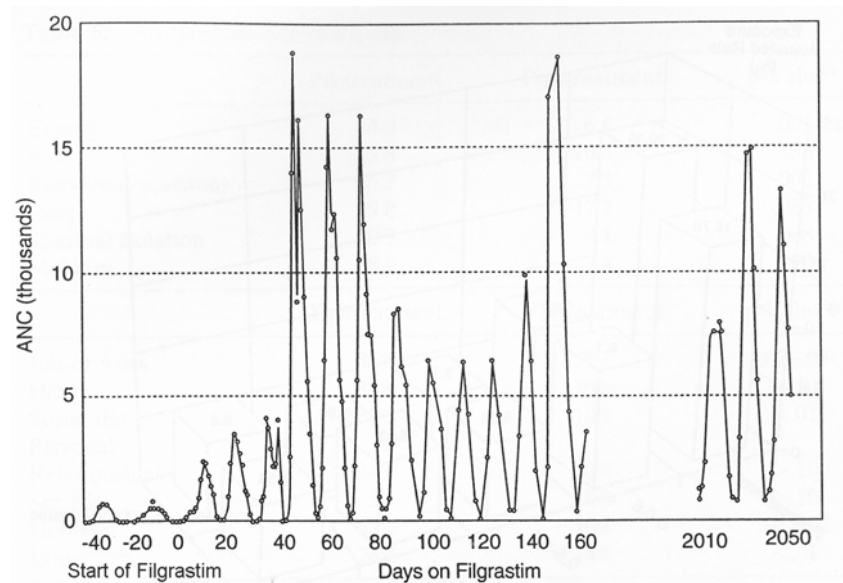


Figura 6. Andamento del numero assoluto dei neutrofili circolanti tipico dei pazienti con neutropenia ciclica. Durante la terapia con G-CSF la ciclicità è ancora presente, ma la lunghezza del ciclo e la durata della fase neutropenica sono accorciate.

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 (almeno 3 volte alla settimana per 6 settimane) per determinare in modo sequenziale il numero assoluto dei neutrofili. Quasi tutti i pazienti con una neutropenia ciclica clinicamente evidente hanno fasi di neutropenia grave (*neutrofili* < di 200 per mm^3 - $0.2 \times 10^9/\text{l}$) ogni tre settimane e mostrano sintomi

quasi ad ogni ciclo anche se non sono in genere frequenti episodi infettivi significativi (otite media, polmonite e batteriemia). La neutropenia ciclica è causata da una produzione fluttuante delle cellule staminali del midollo osseo. Diversamente da altre cause di neutropenia il midollo osseo 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.

Recentemente è stato evidenziato un difetto genetico che si accompagna alla neutropenia ciclica e questa scoperta potrà portare in futuro a nuovi tipi di trattamento di questa malattia. Anche altre cellule del sangue come le piastrine o i globuli rossi possono mostrare in questi soggetti un andamento ciclico. La neutropenia ciclica può essere sporadica ma in alcune famiglie la neutropenia ciclica è una malattia ereditaria con un genitore ed uno o più figlio colpiti.

Come nella *sindrome* di Kostmann, i pazienti con neutropenia ciclica hanno beneficio dal trattamento con *G-CFS*.

SINDROME DI SHWACHMAN – DIAMOND

In pazienti che presentino eliminazione di grandi quantità di feci untuose (in quanto ricche di grasso) deve essere indagata la funzionalità pancreatica per escludere la *sindrome* di Shwachman – Diamond (SSD).

La SSD è una malattia ereditaria (*autosomica recessiva*) con insufficienza pancreatica (l'alterazione nella digestione dei grassi contenuti nella dieta porta alla produzione di grandi quantità di feci untuose), neutropenia, bassa statura e con interessamento di diversi organi. Le caratteristiche cliniche della SSD sono molto variabili al momento della diagnosi. La maggior parte dei pazienti è diagnosticata durante l'infanzia con sintomi di feci grasse e scarso accrescimento, con o senza alterazioni ematologiche (compresa la neutropenia), ma alla diagnosi possono essere presenti anche altre caratteristiche meno comuni. Queste comprendono bassa statura di grado estremo,

alterazioni scheletriche e aumento delle dimensioni del fegato. La diagnosi di SSD deve essere presa in considerazione anche se mancano i sintomi legati all'insufficienza pancreatica poiché un numero significativo di pazienti manifesta solo tardivamente i sintomi legati all'insufficienza pancreatica. In altri casi i disturbi legati all'insufficienza pancreatica possono risolversi prima della comparsa della neutropenia.

In caso di neutropenia grave, anche questi pazienti sono affetti da infezioni batteriche ricorrenti ed è quindi indicato il trattamento con *G-CSF*. La maggior parte dei casi risponde al *G-CSF* con un aumento dei *neutrofili* del sangue e con una riduzione degli episodi infettivi. Nella SSD può essere presente anche una riduzione di grado variabile di altre cellule del sangue fino alla comparsa di *anemia* e /o *trombocitopenia*.

Come già segnalato per la neutropenia congenita o *sindrome* di Kostmann, anche i pazienti affetti da SSD hanno un aumentato rischio di sviluppare *leucemia* e pertanto anche in questi casi si raccomanda di eseguire almeno ogni anno l'esame del *midollo osseo* con indagine *citogenetica*.

GLICOGENOSI TIPO 1B

La glicogenosi tipo 1b è una rara malattia *metabolica* con alterazione dell'enzima glucosio-6-fosfatasi. Nel fegato, nella milza e in altri tessuti di questi soggetti si accumula glicogeno. I pazienti presentano aumentate dimensioni del fegato e della milza, scarso accrescimento, problemi renali, ipoglicemia (bassi livelli di zuccheri nel sangue) e infezioni ricorrenti. La neutropenia è sempre presente, mentre la comparsa della *splenomegalia* può associarsi a riduzione del numero dei globuli rossi e delle piastrine con conseguente *anemia* e *trombocitopenia*. In questi pazienti la diminuzione del numero dei *neutrofili* si accompagna anche a deficit funzionale di queste cellule responsabili dell'uccisione dei batteri. I pazienti rispondono al

trattamento con *G-CSF* non solo con un aumento dei NAN ma anche con un aumento dell'attività dei *neutrofili*.

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. La neutropenia idiopatica può esordire sia nei bambini che negli adulti e può essere di grado variabile da caso a caso. Come già sottolineato per altri tipi di neutropenia, la gravità delle infezioni è legata al NAN e pertanto i problemi clinici di questi pazienti risultano diversi; i pazienti con neutropenia più marcata hanno poi generalmente una frequenza maggiore di episodi infettivi. Il trattamento con *G-CSF* è efficace nella maggior parte dei casi, anche se è necessario un trattamento a lungo termine.

NEUTROPENIA AUTOIMMUNE

(Presenza di *anticorpi* specifici *antineutrofilo*)

Oltre che dalle forme congenite, nei bambini d'età compresa fra i sei mesi e i quattro anni la neutropenia può essere causata dalla presenza di anticorpi specifici *antineutrofilo* che possono portare alla distruzione dei *neutrofili*. Questa cosiddetta neutropenia autoimmune è la più frequente causa di neutropenia in questa fascia d'età. Questi bambini però, nonostante abbiano pochi *neutrofili* nel sangue circolante, non soffrono generalmente d'infezioni batteriche gravi.

In laboratori specializzati è possibile con diverse tecniche dimostrare nel siero di questi pazienti la presenza di anticorpi *antineutrofili*. I pazienti con documentata la presenza di anticorpi rivolti contro i

neutrofili devono essere tenuti sotto osservazione clinica ma non richiedono necessariamente trattamento con antibiotici o con *G-CSF*.

In base alla frequenza delle infezioni ed al numero dei *neutrofili* il suo medico potrà consigliare per il/la suo/a bambino/a una profilassi con antibiotici per bocca. Nei casi che presentano infezioni gravi, anche in questa malattia è indicata la terapia con *G-CSF*. Nella maggior parte dei bambini il numero dei *neutrofili* si normalizza entro 2-3 anni.

Anche nei soggetti giovani (20-40 anni di età), per lo più di sesso femminile, si può osservare occasionalmente una neutropenia autoimmune che in questa fascia di età è spesso associata ad altre malattie.

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 è diversa da quella descritta per la neutropenia cronica grave isolata.

Le principali condizioni che si associano a neutropenia sono:

- la *anemia aplastica* grave
- le malattie virali
- la somministrazione di *chemioterapia* o radioterapia
- la somministrazione di alcuni farmaci
- la *anemia* di Fanconi.

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 incompleto e continuamente vengono acquisite nuove conoscenze sulle malattie che si associano a neutropenia.

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 dei *neutrofili*. Nel caso di riscontro di un numero di *neutrofili* basso, l'esame è ripetuto per valutare la durata della neutropenia e il suo andamento. Nei pazienti con NCG il numero dei *neutrofili* varia di poco, rimanendo sempre a livelli molto bassi a differenza della neutropenia ciclica.

Talvolta il numero dei *neutrofili* può essere normale in una fase e basso o molto basso in un'altra fase. In questo caso il suo medico potrà sospettare la presenza di una neutropenia ciclica e, per confermare la diagnosi, programmerà numerosi prelievi per *emocromo* con la frequenza di tre determinazioni alla settimana per sei settimane per documentare l'andamento ciclico del numero dei *neutrofili*.

ALTRI ESAMI EMATICI

Il suo medico effettuerà anche un prelievo per la ricerca degli anticorpi *antineutrofilo* per escludere una neutropenia autoimmune (vedere la sezione sulla neutropenia autoimmune a pagina 18)

ASPIRATO DI MIDOLLO OSSEO /BIOPSIA OSTEOMIDOLLARE

Il suo medico, a seconda del tipo di neutropenia sospettato in base ai risultati dei primi esami effettuati, potrà eseguire un prelievo di *midollo osseo* per confermare la diagnosi con l'esame al microscopio (figura 4)

Le sedi di prelievo di *midollo osseo* sono le ossa del bacino e lo sterno. L'esame è generalmente effettuato in un'anestesia locale o, più raramente, in anestesia generale. La modalità di effettuazione dell'esame varia da centro a centro e il suo medico le spiegherà in modo approfondito come sarà effettuato l'esame. Ci sono due modi per esaminare il *midollo osseo*. Il primo, chiamato aspirato midollare, consiste nel prelievo con un ago adeguato di sangue midollare; il secondo, chiamato biopsia osteomidollare (BOM) consiste nel prelievo di un piccolo frammento di *midollo osseo* con un ago da biopsia. In quest'ultimo caso il prelievo, trattato in modo diverso rispetto all'aspirato midollare per poter essere esaminato al microscopio, permette di ottenere informazioni maggiori sulla struttura e sull'architettura del *midollo osseo*.

VALUTAZIONE CITOGENETICA E STUDI DI BIOLOGIA MOLECOLARE

Come sottolineato in precedenza (pagina 14) è importante eseguire ad intervalli regolari indagini *citogenetiche* sulle cellule del *midollo osseo*. Ogni alterazione morfologica delle cellule del midollo può essere preceduta da alterazioni *citogenetiche*.

Come il suo medico le illustrerà, esistono anche altre metodiche che permettono di monitorizzare in modo più approfondito alcune alterazioni *citogenetiche*.

La neutropenia congenita grave (NCG) è una malattia rara. Alcuni centri sono coinvolti nella ricerca su questa malattia e potranno discutere con lei l'opportunità di ulteriori indagini.

INDAGINI IN ALTRE SITUAZIONI

Per confermare la diagnosi delle affezioni che non interessano solamente il sangue, come la sindrome di Shawchman – Diamond (pagina 16) e la Glicogenosi tipo 1b (pagina 17) sono necessarie altre indagini oltre agli esami di base del sangue.

Il suo medico le spiegherà gli esami necessari in questi casi e la invierà eventualmente da un altro specialista.

TERAPIA DELLA NEUTROPENIA CRONICA GRAVE

Le terapie impiegate nel trattamento della neutropenia congenita, della neutropenia ciclica e della neutropenia idiopatica comprendono:

- **Il fattore stimolante le colonie dei *granulociti* (*G-CSF*)**
- **Il trapianto di *midollo osseo***
- **Altre terapie come l'impiego di altre citochine, di antibiotici, di vitamine, di immunoglobuline, di farmaci immunosoppressivi, di corticosteroidi e di trasfusioni di granulociti**
- **Terapia di supporto**

Insieme alla terapia specifica prescritta dal suo medico, altre misure come un adeguato apporto nutrizionale e una buona igiene, specie una adeguata igiene dei denti, sono molto importanti per ridurre il rischio di infezioni. L'adeguato apporto nutrizionale da solo non è in ogni caso in grado di aumentare il numero dei neutrofili in corso di neutropenia cronica grave.

Il suo medico discuterà con lei la terapia indicata per la sua malattia e nel corso del colloquio saranno sottolineati sia i benefici che gli effetti collaterali legati al trattamento.

FATTORE STIMOLANTE LE COLONIE DEI 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, che ne 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 (vedere figura 3 a pagina 10).

I pazienti con neutropenia congenita grave (NCG) producono *G-CSF* ma, per ragioni sconosciute, il *G-CSF* endogeno non produce i suoi effetti sui globuli bianchi del paziente. In questi soggetti è pertanto necessaria la somministrazione di 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 ai 1000 per mm³ (1.0×10^9 /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 microgrammi (mcg) per ogni chilogrammo (Kg) di peso corporeo, mentre in altri casi è necessario arrivare a dosi più alte, fino a 120 mcg/Kg/die (somministrate o per via sottocutanea, con somministrazioni giornaliere multiple o per infusione endovena continua). In altri casi sono sufficienti 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 di somministrazioni meno frequente di quella giornaliera (ad esempio ogni due o tre giorni). In questi casi la frequenza di somministrazione può essere modificata in caso di comparsa di episodi infettivi.

Il *G-CSF* è abitualmente somministrato per via *sottocutanea* (l'iniezione è effettuata subito sotto la pelle). Le sedi più adatte sono la regione addominale al di sotto dell'ombelico, la porzione esterna del braccio e 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*. Altri effetti collaterali, tra cui *trombocitopenia*, reazioni locali nella sede di somministrazione del *G-CSF*, eruzioni cutanee, *epatomegalia*, *artralgia*, *osteoporosi*, *vasculite cutanea*, *ematuria/proteinuria*, *alopecia* ed aggravamento di affezioni cutanee (ad esempio *psoriasi*) preesistenti all'inizio del trattamento con *G-CSF*, sono molto rari. E' comunque necessario riferire al suo medico la eventuale comparsa d'effetti collaterali in corso di terapia. In alcuni pazienti con neutropenia congenita in trattamento con *G-CSF* è stata descritta la comparsa di alterazioni *citogenetiche* e l'evoluzione in *SMD* e *LMA*. Non è attualmente noto se la comparsa di queste alterazioni sia legata alla somministrazione giornaliera prolungata di *G-CSF* o se rappresenti l'evoluzione naturale della neutropenia congenita (vedere anche pagina 12).

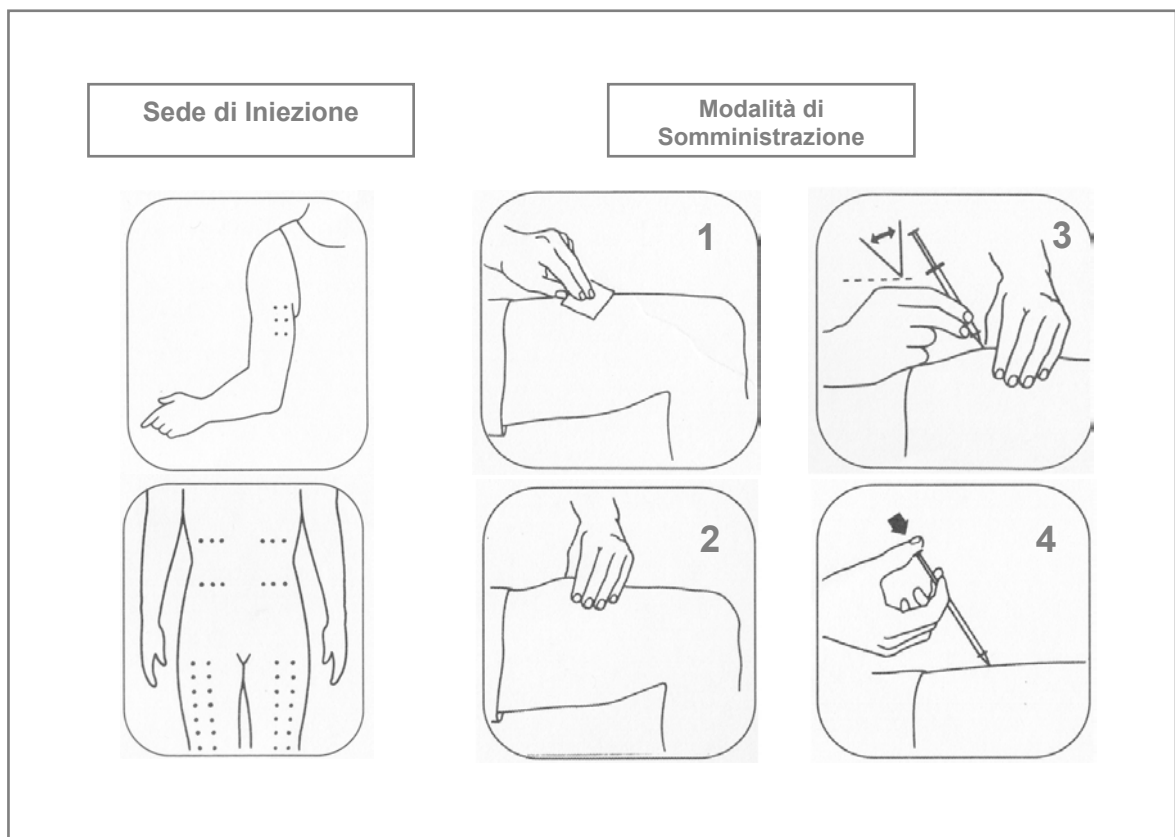


Figura 7. Come e dove somministrare il G-CSF.

TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO (TMO)

Il TMO rappresenta una opzione in caso di NCG. Può essere preso in considerazione nei casi di NCG che non rispondono al trattamento con *G-CSF* ed in quei pazienti che sviluppano nel corso della loro malattia *leucemia* o *SMD*. Il TMO è una procedura terapeutica molto complessa che si accompagna a diversi rischi; pertanto non è raccomandata come terapia di prima scelta in questa malattia. Il suo medico discuterà con lei questa possibilità terapeutica.

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 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, se si escludono quei rari casi che non rispondono ad alcun tipo di terapia, in cui l'impiego degli steroidi può portare qualche beneficio. Oltre all'aumentato rischio infettivo, l'impiego a lungo termine degli steroidi si accompagna ad altri rilevanti effetti collaterali come la comparsa di diabete mellito.

Trasfusioni Granulocitarie

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 difficoltosa e, a causa della corta emivita di queste cellule, è possibile conservare i concentrati granulocitari solo per alcune ore. Come tutti gli emoderivati, la trasfusione di *leucociti* presenta poi il rischio di trasmissione di infezioni virali. Per tali motivi l'impiego ripetuto delle trasfusioni granulocitarie non rappresenta una opzione terapeutica applicabile nelle NCG.

Terapia di Supporto

Esistono diversi aspetti nella terapia di supporto, e di questi sono 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 normali difese immunitarie e pertanto sono in grado di produrre *anticorpi* protettivi nei confronti delle gravi complicanze delle malattie virali. E' 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
- *Profilassi* orale – La somministrazione per via orale o per via endovena di antibiotici o di antifungini nei pazienti con NCG può essere indicata, ma solo in base alla valutazione del suo medico.
- Possibilità di un rapido contatto con l'ospedale o con la clinica – è importante che lei disponga di un recapito telefonico del suo medico e di uno presso il suo ospedale.
- Viaggi – In caso di viaggi, devono essere attentamente valutate, insieme al suo medico, le precauzioni del caso ed i comportamenti più indicati in situazioni di emergenza. E' consigliabile che disponga di recapiti telefonici adeguati. A tal fine, a pagina 33 e seguenti, è riportata una lista di esperti di diversi paesi europei che collaborano con il RINCG.

TERAPIA A LUNGO TERMINE DELLA NEUTROPENIA CRONICA GRAVE

L'obiettivo principale della terapia della NCG è che lei o suo/a figlio/a possiate condurre una vita “normale”, che permetta di frequentare la scuola, di trascorrere normalmente le vacanze, di vivere una buona vita familiare ed una normale vita sociale.

La valutazione dell'*emocromo* consente al suo medico di monitorizzare il numero dei *neutrofili* e di valutare eventuali variazioni nella dose di *G-CSF* che è necessario somministrare a lei o a suo/a figlio/a.

Una volta iniziato il trattamento con *G-CSF* il suo medico valuterà frequentemente, durante le prime 4 – 10 settimane di terapia, il NAN, 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 frequenza mensile il NAN nei pazienti con NCG. 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 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*.

VALUTAZIONE DEL MIDOLLO OSSEO

L'aspirato di *midollo osseo* e la biopsia osteomidollare sono eseguiti per diagnosticare correttamente la malattia del paziente. La valutazione dell'aspirato di *midollo osseo* permetterà di confermare la presenza di una neutropenia congenita. Dopo una diagnosi di neutropenia congenita il Registro consiglia la effettuazione di un aspirato di *midollo osseo* con esecuzione delle indagini *citogenetiche* con frequenza annuale per valutare la eventuale comparsa di cambiamenti a carico del *midollo osseo*. I pazienti con neutropenie diversa dalla neutropenia congenita possono eseguire anch'essi, a discrezione del loro medico, un controllo annuale del *midollo osseo*.

GRAVIDANZA

Il RINCG raccoglie dati sulle gravidanze di pazienti con NCG. Il numero dei casi fino ad ora raccolti è in ogni caso ancora esiguo, così che poco ancora è noto sui potenziali effetti dell'uso del *G-CSF*

durante la gravidanza. L'impiego del *G-CSF* in questo caso deve pertanto essere valutato individualmente. Insieme al suo medico di fiducia potrà discutere quanto attualmente è conosciuto sui rischi e sui benefici di questo tipo di trattamento nel contesto della sua situazione particolare. Non essendo ancora del tutto dimostrata la mancanza di rischio nella somministrazione di *G-CSF* durante la gravidanza, la raccomandazione degli esperti del RINCG è di sospendere o ridurre quanto possibile l'impiego di *G-CSF* durante il primo trimestre. Questo argomento dovrebbe comunque essere affrontato con il suo medico, anche in previsione di ogni decisione riguardante la sua gravidanza. Potrete così affrontare insieme il problema anche sulla base degli ultimi dati sull'impiego del *G-CSF* in corso di gravidanza ed il suo medico potrà pianificare le dosi di *G-CSF* necessarie.

PROBLEMATICHE PSICOLOGICHE E SOCIALI

La scuola, il lavoro e le stesse dinamiche familiari possono essere coinvolte in seguito allo stress legato ad una malattia cronica che colpisce un componente della famiglia. I pazienti con NCG ed i loro familiari possono presentare problematiche simili a quelle che si manifestano in caso di diabete, epilessia, fibrosi cistica e di altre malattie croniche. I bambini con NCG vivranno le loro fasi di sviluppo con la tensione legata alla coscienza di essere affetti da una malattia cronica.

Dopo la difficile diagnosi di NCG il paziente ed i suoi familiari possono passare attraverso fasi di confusione, sconcerto e rabbia. Alcuni pazienti soffrono di infezioni gravi potenzialmente mortali, altri di infezioni croniche, altri ancora di infezioni ricorrenti. Il paziente con NCG non trattato in modo adeguato avverte continuamente l'imprevedibilità della sua malattia e questo stato d'animo ha conseguenze importanti sulla vita familiare. I periodi di vacanza possono essere rinviati a causa della comparsa di episodi infettivi mentre per il rischio infettivo, non sempre prevedibile, i viaggi potranno essere considerati inopportuni o vietati. La famiglia può avvertire un senso di isolamento dagli amici e dal resto della comunità

ed ha necessità di scambiare la sua esperienza con quella di altre famiglie i cui componenti sono anch'essi colpiti da questa rara malattia. La partecipazione a gruppi di supporto a gestione familiare o professionale potrà essere di aiuto in questi casi.

Le tappe dell' accrescimento dei bambini in età prescolare passano attraverso l'acquisizione del controllo sull'ambiente circostante. I bambini affetti da NCG devono essere coinvolti nel trattamento in modo adeguato alla loro età; devono essere in grado di provvedere ad una corretta pulizia di piccole abrasioni e tagli, devono provvedere a lavarsi le mani in modo adeguato e vanno coinvolti nella somministrazione di *G-CSF*. A quest'età può essere d'aiuto al bambino possedere un pupazzo "neutropenico" di cui prendersi cura. Il bambino con SCN potrà così esprimersi attraverso le cure rivolte al pupazzo, e sarà in grado in questo modo di manifestare all'esterno le frustrazioni legate alla sua condizione di neutropenico. Potrà inoltre acquisire la percezione di potercela fare da solo.

I bambini in età scolare utilizzano la scuola per il loro sviluppo sociale e culturale ed in questo modo attraversano le tappe dello sviluppo proprie della fanciullezza. Per capire la sua malattia il bambino con NCG avrà bisogno dell'aiuto di tutte le figure adulte che lo circondano (insegnanti, infermiere, istruttori sportivi ecc.).

L'adolescenza rappresenta per tutti un periodo di crisi. Alcuni ragazzi con NCG si rendono conto in modo chiaro per la prima volta in questa fase della vita della propria diversità dai coetanei. Altri poi realizzano che saranno affetti da NCG per tutta la vita. L'adolescente può avvertire che la NCG interferisce con la scuola ed interviene pesantemente sulla relazione con gli altri adolescenti. Spesso il ragazzo reagisce con la negazione della malattia, può smettere di preoccuparsi delle infezioni cutanee, può non curare più in modo adeguato l'igiene orale e può interrompere la terapia con *G-CSF*.

In questa fase l'adolescente è portato a mantenere un'immagine di sé positiva, rifiutando tutto ciò che può, ai suoi occhi, renderla negativa. E' importante che i genitori siano in grado di cogliere i primi segni di cambiamento d'abitudini o di comportamento dell'adolescente (come disinteresse per la scuola e comportamenti "devianti"), che possono esprimere depressione o rabbia. Solo se i genitori, fiduciosi del loro

intuito, saranno in grado di cogliere i cambiamenti del/la loro figlio/a, potranno mettersi in contatto con il loro medico per affrontare il problema in modo adeguato.

IL REGISTRO INTERNAZIONALE DELLE NEUTROPENIE CRONICHE GRAVI

Il Registro Internazionale delle Neutropenie Croniche Gravi (RINCG) (conosciuto all'estero come SCNIR "Severe Chronic Neutropenia International Registry") è stato costituito nel 1994 per monitorizzare 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. La partecipazione a questo Registro dà l'opportunità ai pazienti alle loro famiglie ed ai medici che li hanno in cura di poter accedere ai dati più aggiornati sulla storia naturale della NCG e sulle possibili terapie di questa rara malattia.

I pazienti sono eleggibili al Registro se:

1. Hanno presentato almeno tre determinazioni del NAN minori di 500 per mm^3 ($0.5 \times 10^9/\text{l}$) nei tre mesi precedenti la iscrizione al Registro. Se i pazienti sono in trattamento con *G-CSF* le tre conte di neutrofili inferiori a 500 devono riferirsi ai 3 mesi che precedono l'inizio della terapia con *G-CSF*. I pazienti con *sindrome* di Shwachman – Diamond possono afferire al Registro anche se la loro neutropenia è di minor grado o anche se la neutropenia è assente.
2. E' presente una storia clinica di infezioni ricorrenti.

Non sono eleggibili al Registro i pazienti che:

1. hanno una neutropenia legata ad assunzione di farmaci
2. hanno una delle seguenti condizioni morbose:

Trombocitopenia (con la eccezione di pazienti con *sindrome* di Shwachman – Diamond o con Glicogenosi tipo 1b)

Sindrome mielodisplastica

Anemia aplastica

Infezione da HIV

Malattie autoimmuni come l'*artrite reumatoide*

3. hanno eseguito nei 5 anni precedenti chemioterapia per tumore

Per i pazienti eleggibili al Registro è richiesta l'esecuzione delle seguenti indagini di base:

1. Esame del midollo osseo che confermi la diagnosi di NCG
2. Studio di citogenetica, se è previsto l'impiego del *G-CSF* o se la terapia con *G-CSF* è stata iniziata

E' necessario un consenso informato sottoscritto dal paziente o da un suo rappresentante legale per la gestione anonima dei suoi dati.

Gli obiettivi del RINCG sono:

- Raccogliere dati sul decorso clinico della NCG e monitorizzarne i cambiamenti clinici significativi, come la risposta al trattamento nel corso del tempo e la sua sicurezza a lungo termine
- Studiare la incidenza e/o l'esito degli eventi avversi precedentemente identificati, come *osteoporosi*, *splenomegalia*, *vasculite*, *trombocitopenia*, *alterazioni citogenetiche*, *sindrome mielodisplastica* e *leucemia*
- Creare un network scientifico per incrementare le conoscenze sulla NCG
- Costituire una raccolta di dati demografici per permettere ricerche in futuro

- Raccogliere e conservare campioni di midollo osseo dei pazienti in differenti fasi della malattia per ricerche future.

Il RINCS è costituito da:

- Un Consiglio Direttivo, composto da:

- **Blanche Alter, MD**
National Cancer Institute
6120 Executive Boulevard, EPS Room 7020
Rockville, MD 20852
STATI UNITI D'AMERICA
alterb@mail.nih.gov
- **Mary Ann Bonilla, M. D.**
St. Joseph's Children's Hospital; Pediatric Hematology
Oncology
703 Main Street - Paterson, NJ 07503
STATI UNITI D'AMERICA
mabonilla@pol.net
- **Dr. Laurence A. Boxer**
University of Michigan; Women's Hospital, Room L2110
1500 E. Medical Center Drive - Ann Arbor, MI 48109-0238
STATI UNITI D'AMERICA
laurence.boxer@umich.edu
- **Dr. Bonnie Cham**
CancerCare Manitoba; CCM 2009,
675 Mc Dermot - Winnipeg, MB R3E 0V9
CANADA
bonnie.cham@cancercare.mb.ca
- **Dr. David C. Dale**
University of Washington; Dept. of Medicine, Box 356422
Health Sciences Bldg., Room AA 522

1959 NE Pacific Street - Seattle, WA 98195-6422

STATI UNITI D'AMERICA

dcdale@u.washington.edu

- **Dr. Jean Donadieu**
Service d'Hematologie et Oncologie Pediatrique
Hopital Trousseau - 26 Avenue du Dr. Netter
Paris 75012
FRANCIA
donadieu.genc@wanadoo.fr
- **Carol J. Fier, RN, MSN**
Amgen, Inc - Boulder, CO
STATI UNITI D'AMERICA
carolf@amgen.com
- **Dr. Melvin Freedman**
Hospital for Sick Children
555 University Avenue - Toronto, Ontario M5G 1X8
CANADA
melvin.freedman@mailnub.sickkids.on.ca
- **Dr. George Kannourakis**
Cancer Research Centre; University of Ballarat
St. John of God Hospital - 1002 Mair Street
Ballarat 3350, Victoria
AUSTRALIA
g.kannour@ballarat.edu.au
- **Dr. Sally Kinsey**
Paediatric Haematologist; St. James's University Hopsital
Leeds LS9 7TF
INGHILTERRA
sally.kinsey@leedsth.nhs.uk
- **Lee Reeves, Ms.**
664 South Howell Street
Pinckney, MI 48169

STATI UNITI D'AMERICA

lreeves@howell.org

- **Prof. Karl Welte,**
Co-Director; Kinderklinik, Medizinische Hochschule
Carl-Neuberg Str. 1 - 30625 Hannover
GERMANIA
welte.karl@MH-Hannover.de
- **Dr. Jerry Winkelstein**
The Johns Hopkins Hospital
Pediatrics School of Medicine, CMSC 1102
Baltimore, MD 21287-3923
STATI UNITI D'AMERICA
jwinkels@jhmi.ed

- Un gruppo di medici ematologi, denominati “Local Liaison Physicians”, con funzione di referenti locali, distribuiti nei paesi europei:

- Dr. Katharina Clodi
St. Anna Kinderspital
Zentrum f. Kinder und Jugendheilkunde
1 A - Ambulanz - Onkologie
Kinderspitalgasse 6
A-1090 Wien
Austria
- Prof. Dr. Christiane Vermynen
Dept. of Pediatric Hematology
U.C.L. St. Luc
Avenue Hippocrate
B-1200 Bruxelles
Belgio
- Dr. Jan Van Droogenbroeck
AZ Sint-Jan
AV Department Hematology
Ruddershove 10
B-8000 Brugge
Belgio
- Dr. Jean Donadieu
Service d'Hématologie

et Oncologie Pédiatrique
Hôpital Trousseau
26 avenue du Dr. Netter
F-75012 Paris
Francia

- Dr. Gundula Notheis

Dr. von Haunersches Kinderspital
Immundefekt-Ambulanz
Lindwurmstr. 4
D-80337 München
Germania

- Dr. Antonis Kattamis

First Dept. of Pediatrics
University of Athens
"Aghia Sophia" Children's Hospital
Thivon & Livadias
GR-11527 Goudi
Grecia

- Prof. Helen Papadaki

University Hospital of Heraklion
Department of Hematology
P.O. Box 1352
Heraklion
Crete
Grecia

- Dr. Phil Ancliff

Camelia Botnar Laboratories
Great Ormond Street Hospital
LONDON
WC1N 3JH
Inghilterra

- Dr. Sally Kinsey

Pediatric Day Hospital
St. James University Hospital
Beckett Street
Leeds LS9 7TF
Inghilterra

- Dr. Owen Smith

National Paediatric
Haematology/Oncology and BMT
Programme

- Our Lady's Hospital for Sick Children
Crumlin
Dublin 12
Irlanda
- Prof. Dr. Yigal Barak

Kaplan Medical Center
Dept. of Pediatrics
Pediatric Hematology-Oncology
76100 Rehovot
Israele
- Dr. Fabio Tucci

U.O. Oncoematologia
Azienda Meyer
Via Luca Giordano 13
I-50132 Firenze
Italia
- Dr. Piero Farrugia

U.O. Oncoematologia
Pediatria
G. Di Cristina Hospital
I-90100 Palermo
Italia
- Dr. Tore Abrahamsen

Rikshospitalet
Department of Paediatrics
Sognsvannsv. 20
N-0027 Oslo
Norvegia
- Dr. Asbjorg Stray-Pedersen

RIKSHOSPITALET
Dept. of Pediatrics
Sognsvannsveien 20
N-0027 Oslo
Norvegia
- Dr. Geir E. Tjonnfjord

Rikshospitalet
Medical Department A
Section of Haematology
Sognsvannsv. 20
N-0027 Oslo
Norvegia

- Dr. Marrie Bruin

Wilhelmina Kinderziekenhuis
 Medical Centre Utrecht (UMCU)
 Pediatric Haematologie - Oncologie
 Huispostnummer KC 03.063.0
 Lundlaan 6 - Postbus 85090
 NL-3508 AB Utrecht
Olanda

- Dr. A.Y.N. Schouten-van Meeteren

Vrije Universiteit
 Medical Centre (VUMC)
 Afdeling Kindergeneeskunde
 De Boelelaan 1117
 NL-1081 HV Amsterdam
Olanda

- Dr. Sonja Zweegmann

VU University Medical Center
 Department of Hematology
 De Boelelaan 1117
 NL-1081 HV Amsterdam
Olanda

- Dr. Krzysztof Kalwak

Universitäts-Kinderklinik
 Dept. Ped. Hematology/Oncology
 44 Bujwida St.
 PL-50-345 Wroclaw
Polonia

- Dra. Emília Cortesão

Dept. of Hematology
 Hospitais da Universidade de Coimbra
 Av. Bissaya Barreto
 3000-075 Coimbra
Portogallo

- MUDr. Jaroslava Voglova

Oddeleni klinicke hematologie
 Fakultni nemocnice
 CR-500 05 Hradec Kralove
Repubblica Ceca

- Prof. Dr. Nadja Torubarova

Institute of Pediatrics RAMS
 2/62 Lomonosovsky Prosp.
 RUS-117296 Moscow
Russia

- Dr. Mirjana Gotic

Chief of the Policlinic-Diagnostic
Dept. Institute of Haematology
Clinical Center of Serbia
11000 Belgrade
Serbia - Montenegro

- Professor Dr. Evaristo Feliu

● Dra. Blanca Xicoy

Institut Català de la Salut
Hospital Universitari
Germans Trias i Pujol
Ctr. de Canyet, s/n
E-08916 Badalona
Spagna

- Prof. Dr. Juan J. Ortega Aramburu

● Dra. Cristina Díaz de Heredia

Head of Hematology
Hospital Universitari
Materno-Infantil Vall d'Hebron
Pg. Vall d'Hebron, 119-129
E-08035 Barcelona
Spagna

- Prof. Göran Elinder

Karolinska Institutet at
Södersjukhuset
Sachsska barnsjukhuset
S-11883 Stockholm
Svezia

- Prof. Jan Palmblad

Karolinska Institutet
Dept. of Medicine
Huddinge University Hospital
S-141 86 Stockholm
Svezia

- Prof. Dr. Aydan İkinciogulları

Ankara University
Dept. of Ped. Immunol./Allergy
Numune Hosp. ENT Clinic
Simon Bolivar Blv. 36/23
TR-6550 Ankara
Turchia

- Prof. Dr. Laszlo Marodi

University of Debrecen

School of Medicine
Nagyerdei Krt. 98
H-4012 Debrecen
Ungheria

Informazioni sul RINCG possono essere ottenute:

Negli Stati Uniti d'America

Severe Chronic Neutropenia International Registry
Puget Sound Plaza
1325 4th Ave., Suite 620
Seattle, WA 98101
Telefono: +1(206)543-9749* o (dagli Stati Uniti
d'America) (800)726-4463;
FAX : +1(206)543-3668*

In Europa

Medizinische Hochschule Hannover
Kinderklinik
D-30623 Hannover – Germania
Telefono: +49(511)557105*
FAX : +49(511)557106*

Nel Regno Unito

The Severe Chronic Neutropenia UK Registry
Department of Paediatric Haematology & Oncology
St James's University Hospital
Leeds
LS9 7TF
Telefono : +44(113)206-5939*
FAX : +44(113)33-4813*

In Australia

Cancer Research Centre
University of Ballarat
St. John of God Hospital
1002 Mair St
Ballarat
Victoria
Australia 3350
Telefono : +61 (353) 33-4811*
FAX : +61 (353) 33-4813*

* Il segno + che precede il prefisso telefonico nazionale va sostituito dal prefisso per le chiamate internazionali dall'Italia (00)

Siti Web:

Negli Stati Uniti d'America

<http://depts.washington.edu/registry/>

In Germania

http://www.mh-hannover.de/kliniken/paed_haemonko/scn/

GRUPPI DI SUPPORTO

I gruppi di supporto permettono di mettere in comunicazione fra loro famiglie che hanno un membro affetto da NCG. Questi contatti possono contribuire ad alleviare la sensazione di isolamento che spesso vivono le famiglie con componenti affetti da malattie croniche.

Canada

Neutropenia Support Association Inc.
Telefono (800) 663-8876 (solo all'interno del Canada)

Europa

Interessengemeinschaft Neutropenie Hannover

Telefono : +49(4441) 911133*

* Il segno + che precede il prefisso telefonico nazionale va sostituito dal prefisso per le chiamate internazionali dall'Italia (00)

Stati Uniti d'America

National Neutropenia Network, Inc.

Telefono : (800) 638-8768 (solo all'interno degli Stati Uniti d'America)

Shwachman Sindrome Support

Telefono : (877) 737-4685 (solo all'interno degli Stati Uniti d'America)

DOMANDE FREQUENTI E RISPOSTE SULLA NEUTROPENIA CRONICA GRAVE

D: Perché il mio bambino ha la NCG?

Non è noto come e perché si sviluppi la NCG. Si pensa che la malattia sia geneticamente determinata. Per quanto riguarda i pazienti con neutropenia congenita (*sindrome* di Kostmann) si ritiene che la malattia si trasmetta con meccanismo *autosomico recessivo*. Questo vuol dire che ambedue i genitori del paziente sono portatori del gene responsabile della malattia, e che trasmettono entrambi il gene alterato al loro bambino. Solo se suo/a figlio/a si sposerà con un altro portatore del gene affetto potranno trasmettere la malattia al/alla loro figlio/figlia.

La neutropenia ciclica è invece trasmessa geneticamente con meccanismo di tipo *autosomico dominante*. Questo vuol dire che uno dei due genitori è affetto in un qualche modo dalla stessa malattia, il cui gene alterato è “dominante” rispetto a quell’omologo sano. Suo/a figlio/a, se affetto da neutropenia ciclica, ha la possibilità di trasmettere la malattia ai propri figli.

Sono comunque possibili meccanismi di trasmissione genetica diversi da quelli precedentemente descritti nei diversi tipi di neutropenia congenita. In alcuni casi, per esempio, la neutropenia congenita può colpire un figlio senza che i genitori siano portatori del gene responsabile della malattia.

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

I bambini con neutropenia cronica si sviluppano normalmente, anche se i bambini con neutropenia congenita tendono ad essere generalmente un po’ più piccoli rispetto ai coetanei con altri tipi di neutropenia cronica ed a quelli senza neutropenia.

D. E' sicuro sottoporre il/la mio/a bambino/a alle vaccinazioni obbligatorie?

In generale il/la suo/a bambino/a può essere sottoposto/a con sicurezza alle vaccinazioni raccomandate nell'età prevista dal calendario vaccinale. Il suo medico discuterà con lei eventuali limitazioni legate alla diagnosi della malattia del/la suo/a bambino/a.

D: Il/la mio/a bambino/a ha avuto recentemente una brutta influenza e il mio medico non ha ritenuto di dover somministrare antibiotici. D'altra parte lo stesso medico somministra antibiotici dopo ogni piccola ferita. Lui dice che nel caso di infezioni virali gli antibiotici non sono indicati. Ora sono molto confuso/a perché non so più con certezza di quali infezioni devo preoccuparmi. Può darmi qualche spiegazione a riguardo?

I neutrofili sono le cellule più importanti nella difesa dell'organismo nei confronti delle infezioni batteriche e fungine. Il/la suo/a bambino/a ha un numero di neutrofili più basso della norma e pertanto ha un rischio aumentato di soffrire di infezioni batteriche. I piccoli tagli, le abrasioni della cute e le ulcerazioni delle mucose sono a rischio di essere infettate da batteri. Le infezioni batteriche sono trattate con la somministrazione di antibiotici. I virus, invece, sono responsabili di malattie come raffreddore, influenza ed altre malattie tipiche dei bambini come la varicella. Gli antibiotici non sono in grado di curare queste malattie; d'altra parte i virus sono normalmente eliminati dall'organismo dai *linfociti*, che normalmente non sono ridotti in numero nel/la suo/a bambino/a.

Se lei avesse qualche dubbio sul tipo di infezione da cui è affetto suo/a figlio/a, può chiedere ulteriori chiarimenti al suo medico.

D: Qual è l'aspettativa di vita di un bambino con neutropenia cronica?

Prima dell'utilizzo del *G-CSF* i pazienti con neutropenia cronica presentavano problemi in corso di infezioni batteriche. In alcuni casi queste infezioni erano molto pericolose ed alcuni pazienti morivano per loro causa nei primi anni di vita. I pazienti in trattamento con il *G-CSF* che hanno un numero di neutrofili circolanti vicino alla norma hanno un'aspettativa di vita normale.

D: Quando il/la mio/a bambino/a deve iniziare la terapia con il *G-CSF*?

Il/la suo/a bambino/a dovrebbe iniziare il trattamento con *G-CSF* se soffre di ulcere frequenti della mucosa orale o se presenta frequenti episodi infettivi con riduzione della qualità di vita. Tutti i casi poi sono diversi l'uno dall'altro. Lo stesso numero di neutrofili può accompagnarsi ad un diverso numero di episodi infettivi da paziente a paziente. La cosa importante è di ridurre il numero e la gravità degli episodi infettivi nel/la suo/a bambino/a indipendentemente dal grado di neutropenia.

D: C'è un limite massimo di durata nella somministrazione del *G-CSF*?

Secondo i dati del RINCG in alcuni casi il *G-CSF* è stato somministrato per più di undici anni. La terapia a lungo termine con il *G-CSF* è pertanto sicura e mantiene la sua efficacia nel tempo.

D: Il *G-CSF* può essere somministrato per bocca?

Il *G-CSF* non può essere somministrato per via orale poiché la sua struttura proteica è distrutta dalla digestione nello stomaco e nell'intestino.

D: E' sicuro essere operati mentre si assume il *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*. E' necessario inoltre che il suo ematologo valuti lo stato della malattia prima dell'intervento e che rivaluti la dose di *G-CSF* ed il suo schema di somministrazione in vista dell'intervento.

D: Mia figlia di sette anni, che ha una neutropenia congenita grave e che è in trattamento con il *G-CSF*, vuole partecipare ad un campo estivo organizzato dalla scuola. Somministro personalmente il *G-CSF* a mia figlia. Da una parte non sono sicura di poterla mandare, dall'altra non vorrei che perdesse questa opportunità. Può darmi qualche consiglio a proposito?

Sua figlia deve essere incoraggiata a partecipare a tutte le attività con i coetanei. Per partecipare ad un campo estivo è però necessario provvedere ad una corretta conservazione delle dosi di *G-CSF* che si prevede siano somministrate. Questo problema può essere risolto con l'aiuto del responsabile del campo o del medico del campo. Esistono inoltre dei campi estivi organizzati da alcuni centri di oncematologia pediatrica nei quali i farmaci necessari vengono somministrati direttamente dal personale infermieristico e medico del campo.

D: Mio figlio è in trattamento con *G-CSF* da quando, tre mesi fa, è stata diagnosticata la *sindrome* di Kostmann. Sta meglio, ma continua a soffrire di ulcere alla bocca, che gli procurano molto dolore. C'è qualcosa che posso fare per diminuire il suo fastidio?

I bambini possono trarre beneficio da una corretta igiene orale, compreso l'uso del filo interdentale e di un regolare controllo dal dentista. Si assicuri che l'igiene orale del suo bambino sia molto buona, impieghi dei colluttori con effetto antibatterico (con clorexidina e difflam). Può essere utile riconsiderare con il suo medico la dose attuale di *G-CSF*; può darsi che sia necessario aumentare la dose del farmaco.

D: Ho 27 anni e ho una neutropenia ciclica. Per tale motivo assumo il *G-CSF* tre volte la settimana. Il mio fidanzato ed io vogliamo sposarci tra breve e desideriamo avere figli. Può darmi informazioni su a) qual è il rischio che ho di trasmettere la malattia ai miei figli e b) quali sono le precauzioni che devo prendere durante la gravidanza?

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.

ALLEGATO A

Informazioni per la Scuola sulla Neutropenia Cronica Grave

A:

Da

Per Neutropenia Cronica Grave s'intende un gruppo di condizioni morbose di cui la neutropenia costituisce il problema principale. Con il termine neutropenia s'intende la diminuzione del numero dei neutrofili circolanti nel sangue. I neutrofili sono cellule molto importanti per la difesa dell'organismo contro le infezioni batteriche. Per tale motivo i soggetti con neutropenia vanno incontro con più facilità ad infezioni batteriche. Questa affezione non è contagiosa e non può essere quindi trasmessa da un soggetto ad un altro. Si tratta di una malattia geneticamente determinata. La neutropenia è trasmessa dal DNA dei genitori al DNA del/la bambino/a così come avviene per il colore degli occhi o dei capelli.

La neutropenia è trattata con la somministrazione per via sottocutanea di una citochina chiamata G-CSF o Neupogen, che permette di aumentare il numero dei neutrofili per combattere le infezioni.

Aiutateci a combattere le infezioni pulendo adeguatamente con un sapone con proprietà antibatteriche o con un disinfettante (ad esempio betadine) i tagli e le abrasioni cutanee del/la bambino/a. Comunicatemi per favore la data del trauma cosicché possa controllare l'evoluzione della ferita. In caso di traumi o ferite che possono richiedere speciali cure, contattatemi subito.

In caso di febbre superiore a _____ chiamatemi subito

In caso di problemi concernenti la salute del/la mio/a bambino/a, potrete trovarmi ai seguenti numeri telefonici:

Per ulteriori notizie sulla neutropenia, potete prendere contatto con il Registro delle Neutropenie Congenite o con me. L'indirizzo web è :

<http://depts.washington.edu/~registry/>

GLOSSARIO

NAN (Numero assoluto di neutrofili): E' determinato dalla percentuale dei *neutrofili* moltiplicata per il numero di *globuli bianchi* espresso per mm^3 divisa per 100. Per esempio Neutrofili 25%; globuli bianchi 7000/ mm^3 ; $\text{NAN} = 25 \times 7000 / 100 = 1750$

Alopecia: Perdita dei capelli

Anemia: Pochi globuli rossi nel sangue

Anticorpi: Proteine prodotte da alcuni *globuli bianchi*, i *linfociti*. Intervengono nei meccanismi di difesa contro le infezioni. Gli *anticorpi* sono rivolti contro sostanze estranee all'organismo (come agenti patogeni e globuli rossi trasfusi). Talvolta possono però essere rivolti contro strutture e cellule del proprio organismo. E' il caso degli *anticorpi anti-neutrofilo* che riconoscono e distruggono i *neutrofili*

Anemia aplastica: 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*

Artralgia: Dolori articolari

Artrite: Infiammazione delle articolazioni.

Artrite reumatoide: Infiammazione cronica di più articolazioni.

Autosomico dominante: Modalità di trasmissione di malattia geneticamente determinata. In caso di trasmissione *autosomico dominante*, come nel caso della neutropenia ciclica, il soggetto può essere affetto dalla malattia se uno dei suoi genitori, anche lui affetto, trasmette al/alla figlio/a il gene alterato responsabile. Con il termine "autosomico" s'intende una trasmissione ereditaria non legata al sesso del soggetto.

Autosomico recessivo: Modalità di trasmissione di malattia geneticamente determinata. In caso di trasmissione *autosomico recessiva*, come la *sindrome* di Kostmann, il soggetto è affetto dalla malattia solo se ambedue i genitori gli trasmettono il gene alterato. Con il termine “*autosomico*” s’intende una trasmissione ereditaria non legata al sesso del soggetto.

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

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*.

Cellula staminale emopoietica: E’ la cellula più immatura del *midollo osseo*. E’ capace di riprodursi e di differenziarsi per produrre i diversi tipi di cellule del sangue.

Cellula staminale emopoietica pluripotente: Cellula del *midollo osseo* da cui originano tutte le cellule del sangue.

Chemioterapia: Trattamento farmacologico rivolto ad uccidere le cellule cancerose.

Citogenetica: Metodica che permette lo studio dei *cromosomi* al microscopio.

Citogenetico: Che interessa i *cromosomi*.

Conta dei globuli bianchi: Il numero totale dei leucociti. Si determina con l’esecuzione dell’esame emocromocitometrico

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 del sangue.

Ematuria: Presenza di sangue nelle urine.

Emocromo: Esame che permette la misurazione dei diversi tipi cellulari presenti nel sangue.

Esame emocromocitometrico: vedi Emocromo

Epatomegalia: Aumento delle dimensioni del fegato.

Eritrociti: Sinonimo di *globuli rossi*.

Fattore di crescita dell'emopoiesi (o emopoietico): Proteina che stimola la produzione e la crescita delle cellule del sangue.

Filgastrim: Nome internazionale del r-metilHuG-CSF.

Formula leucocitaria: Conta differenziale dei diversi tipi di *globuli bianchi*.

G-CSF: Fattore stimolante la produzione di colonie granulocitarie.

Globuli bianchi: Sono un tipo 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.

Granulocita: Un tipo di *globulo bianco*. Nell'ambito dei *granulociti* è possibile distinguere ulteriormente i granulociti *neutrofili*, i granulociti *eosinofili* ed i granulociti *basofili*.

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

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

Ingegneria genetica: E' una metodica di bioingegneria. Con tecniche di ingegneria genetica è stato ad esempio possibile trasferire il gene responsabile della sintesi del *G-CSF* in un'altra specie come i batteri, che si è dimostrata in grado di sintetizzare la molecola in grandi quantità.

Lenogastrim: Nome internazionale del r-Hu*G-CSF* glicosilato

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: *Globuli bianchi* del sangue. Si dividono in *granulociti*, *linfociti* e *monociti*.

Linfocita: Tipo 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.

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

Monocita: Tipo di *leucocita*. Partecipa ai meccanismi di difesa delle infezioni eliminando agenti infettivi e cellule infettate.

Morfologico: Si riferisce alle dimensioni alla forma ed all'aspetto

Neutrofilo: Tipo di *granulocita*. I *neutrofili* difendono l'organismo dai batteri.

Osteopenia: Lieve demineralizzazione delle ossa.

Osteoporosi: Grave demineralizzazione delle ossa.

Piastrine: Frammenti cellulari che derivano da cellule del *midollo osseo* dette megacariociti. Le *piastrine* intervengono nella coagulazione del sangue. Sono anche chiamate *trombociti*

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

Promielociti: Precursori dei granulociti. Si trovano 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 che si trova sulla superficie dei granulociti e che si lega al *G-CSF*. Attraverso il legame tra recettore e *G-CSF* sono trasmessi all'interno della cellula segnali per la crescita, duplicazione e maturazione cellulare.

Splenectomia: Intervento chirurgico di rimozione della milza.

Splenomegalia: Aumento delle dimensioni della milza.

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

Sindrome: Insieme di sintomi caratteristici di una malattia.

Sindrome mielodisplastica (SMD) : Sindrome caratterizzata dalla comparsa di cellule atipiche nel *midollo osseo*. La *SMD* può evolvere in *leucemia*.

Trombociti: Frammenti cellulari che derivano da cellule del *midollo osseo* dette megacariociti. I *trombociti* intervengono nella coagulazione del sangue. Sono anche chiamate piastrine.

Trombocitopenia: Ridotto numero di *trombociti* nel sangue (< di 150.000 x mm³).

Vasculite: E' un'inflammazione che interessa i piccoli vasi sanguigni.