

# Neutropenie: il punto di vista dell'ematologo

R. Varaldo, M. Gobbi

*Clinica Ematologica DEMO, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia, Università degli Studi di Genova*

## Riassunto

Quando il numero assoluto dei granulociti neutrofili risulta inferiore a  $1,5 \times 10^9$  /l si è di fronte ad una neutropenia.

Tale condizione aumenta il rischio di infezioni in particolare modo batteriche, che risulta tanto maggiore quanto più il numero dei neutrofili si avvicina a 0; è esperienza comune che in assenza di difetti qualitativi e/o funzionali, 300, 400 neutrofili/mm<sup>3</sup> assicurano una buona protezione antinfettiva.

Le cause di neutropenia sono molteplici e devono essere riconosciute per poter, ove possibile, correggere la situazione.

- 1) Difetto di produzione; può essere legato ad alterazioni genetiche e si realizza nell'ambito di differenti sindromi di interesse per lo più pediatrico. Può essere l'effetto di una carenza nutrizionale (Vit. B12) e allora si accompagna ad altre alterazioni ematologiche ad altri sintomi. Può essere la espressione di un orientamento neoplastico della cellula staminale emopoietica (mieolodisplasie, leucemie acute); oppure un danno della cellula staminale (aplasia midollare). Può essere conseguenza della sostituzione del tessuto emopoietico da parte di popolazioni neoplastiche (Malattie linfoproliferative, tumori solidi, etc.).
- 2) Abnorme distribuzione; tipico esempio è il cosiddetto "ipersplenismo" caratteristico delle epatopatie croniche dove il ridotto numero di neutrofili si accompagna di solito a piastrinopenia.
- 3) Ridotta sopravvivenza. Riconosce una genesi immune di varia natura da farmaci, da infezioni virali, idiopatica, in corso di malattie autoimmuni, etc.

Per quanto riguarda le procedure diagnostiche, l'emoграмма con l'osservazione dello striscio del sangue periferico permette, oltre all'accertamento della neutropenia, un iniziale orientamento patogenetico. Questo sarà approfondito attraverso la osservazione istologica e citologica del midollo emopoietico, accompagnata da studi immunofenotipici e citogenetici. Una diagnostica completa e puntuale permetterà l'instaurazione del trattamento più adeguato.

## Summary

### Neutropenia: hematologist's point of view

Neutropenia is defined by an absolute blood neutrophil count (ANC) that is less than  $1,5 \times 10^9$  /l.

Decreased number of neutrophils, if sufficiently severe and prolonged, is associated with an increased risk of infections by bacteria or fungi. This risk of infection is also influenced by the clinical context in which neutropenia occurs.

A pathophysiological classification of neutropenia comprises disorders of production (including congenital neutropenias, usually recognized in infancy or early childhood, clonal stem cell diseases and aplastic anaemia), disorders of distribution (i.e sequestration and destruction of cells in the splenic circulation during chronic hepatic infection), disorders affecting neutrophil utilization and turnover (usually due to immunologic mechanisms).

Unexpected finding of neutropenia should always be verified with repeated blood count and leukocyte differentials determined by direct microscopic evaluation of blood smear. Bone marrow studies are not routinely needed to establish a diagnosis; marrow examination (with morphologic, cytogenetic and immunophenotypic assessment) is always required when the neutropenia is severe or associated with anemia, thrombocytopenia, lymphocytosis, adenopathy, splenomegaly. Initial laboratory evaluation of neutropenic patients may include viral tests (CMV, HIV, HBV, HCV, EBV), serological tests for autoimmune diseases, functional liver evaluation.

In condizioni fisiologiche i neutrofili costituiscono la maggioranza dei leucociti circolanti e giocano un ruolo cruciale nei meccanismi di difesa dell'uomo contro infezioni batteriche e fungine. Ogni giorno un individuo adulto in buona salute produce circa 60 miliardi di neutrofili ed un uguale numero di neutrofili circola nel sangue periferico.

Il tempo medio di permanenza dei neutrofili nel sangue periferico è di circa 9-10 ore. Una volta che i granulociti hanno lasciato il sangue periferico e sono entrati nei tessuti per svolgerci le loro funzioni non fanno più ritorno al sangue.

L'organo che produce i granulociti neutrofili è il midollo osseo, dove le cellule staminali proliferano e differenziano ad elementi riconoscibili morfologicamente come mieloblasti. Dai mieloblasti attraverso una serie di divisioni cellulari e di processi maturativi, si producono via via i promielociti, i mielociti, e quindi i metamielociti che non sono più in grado di dividersi e maturano a granulociti.

Da queste considerazioni di "cinetica" cellulare deriva che esiste un pool di riserva midollare di capacità tale da poter rinnovare più volte il pool periferico senza esaurirsi e le dimensioni di questo pool di riserva sono mantenute costanti dall'afflusso delle cellule provenienti dai compartimenti precedenti che essendo proliferativi possono, variando i tempi di transito e il numero delle divisioni mitotiche, far variare le loro dimensioni e quindi il rifornimento di cellule. Il compartimento proliferante quantitativamente più importante è quello mielocitico: esso rappresenta un sorta di amplificatore posto in serie fra la cellula staminale (sorgente) e la cellula matura (prodotto finale).

Pertanto, nel momento in cui questo meccanismo finemente regolato si altera o per un problema a carico della sorgente (cellula staminale) o per un inefficiente funzionamento dell'amplificatore/modulatore stesso, o, ancora, per un consumo eccessivo del prodotto finale (granulocita neutrofilo) siamo di fronte ad un'a condizione di neutropenia. Per neutropenia si intende, convenzionalmente, una riduzione del numero dei granulociti neutrofili circolanti nel sangue periferico al di sotto di  $1500/\text{mm}^3$ . Peraltro, studi di popolazione hanno evidenziato come tale valore soglia possa variare con l'età e tra gruppi etnici. Ad esempio, i neonati tra due settimane ed un anno di età hanno valori normali di neutrofili più bassi rispetto ai soggetti adulti. Allo stesso modo gli Africani e gli Afro-Americani presentano valori basali di neutrofili inferiori rispetto ai soggetti di origine Caucasica.

Le neutropenie possono essere suddivise in Congenite e Acquisite.

## Le Neutropenie Congenite

Le neutropenie congenite (la cui più ampia trattazione esula da questa presentazione) sono malattie ematologiche ereditarie identificate solitamente nell'infanzia o nell'adolescenza. La diagnosi viene spesso posta in seguito all'esecuzione di un normale emogramma a causa di segni e sintomi di infezioni severe e ricorrenti.

Le granulocitopenie congenite sono essenzialmente dovute a difetti a carico delle cellule staminali e possono manifestarsi con una granulocitopenia costante (cfr. neutropenia

cronica familiare, neutropenia congenita severa) o ciclica (cfr. neutropenia ciclica).

### *Neutropenia congenita familiare (SNC)*

Pazienti con una neutropenia congenita severa, presentano tipicamente infezioni batteriche ricorrenti e una conta di neutrofili costantemente inferiore alle 200 cellule/ $\mu\text{l}$ . Si tratta di una malattia rara, con una incidenza di 2:1.000.000 di nati, a trasmissione autosomica dominante o autosomica recessiva. Questa sindrome sembra legata, in alcuni casi, a mutazioni a carico del gene ELA 2 che codifica per una potente proteasi espressa a livello dello stadio di promielocita, in altri casi, a mutazioni a carico del recettore per il G-CSF. In entrambe le situazioni, il difetto genetico determina un'anomala trasduzione del segnale che origina dopo la combinazione del G-CSF con il suo recettore, alterando così la normale crescita e differenziazione dei precursori mieloidi. L'uso del G-CSF a dosi farmacologiche è risultato efficace nella maggior parte dei pazienti affetti da SNC, tuttavia dal 5% al 10% dei pazienti trattati a lungo termine può sviluppare mielodisplasia o leucemia mieloide acuta.

### *Neutropenia ciclica familiare*

La neutropenia ciclica familiare è una malattia a trasmissione autosomica dominante (incidenza di 0,5-1/1.000.000 nati), caratterizzata da episodi ciclici di neutropenia che si manifestano ad intervalli regolari di circa 20 giorni, con cicli più brevi (14 giorni) o più lunghi (> 30 giorni).

I pazienti manifestano generalmente infezioni di lieve entità a carico della cute o delle mucose, durante il periodo di nadir della conta granulocitaria, della durata di circa 2 o 3 giorni. Anche in questo caso, come nel precedente, è coinvolto il gene ELA 2 che codifica per la elastasi neutrofila. Il trattamento con G-CSF ha dimostrato migliorare la neutropenia così come il numero e la severità degli episodi infettivi.

### *Malattia di Chediak-Higashi*

Si tratta di una malattia congenita a trasmissione autosomica recessiva con penetranza estremamente variabile. La malattia è caratterizzata da granulopoiesi inefficace (spiccata iperplasia granuloblastica midollare e contemporanea neutropenia periferica). La diagnosi viene posta nei primi anni di vita, in seguito a frequenti e ripetuti episodi infettivi. L'esame obiettivo evidenzia albinismo, frequente fotofobia e neuropatie periferiche. Almeno la metà dei casi di malattia di Chediak-Higashi sono oggi attribuiti a mutazioni a carico del gene CHS1 che codifica per una proteina regolatoria dell'attività lisosomale (LYST). La malattia è caratterizzata da una "fase accelerata" che si manifesta con infiltrazione linfoistiocitica diffusa del fegato, della milza, dei linfonodi e del midollo osseo, con ulteriore aggravamento della pancitopenia. L'uso del G-CSF aumenta il numero dei neutrofili ma il solo trattamento curativo della "fase accelerata" è rappresentato dal trapianto di midollo osseo allogenico.

Esistono, infine, altre sindromi in cui la neutropenia rappresenta un aspetto di una più ampia disfunzione multiorganica (cfr. sindrome di Shwachman, discheratosi congenita, sindrome di Barth).

## Neutropenie congenite: punti chiave

- Le neutropenie congenite comprendono un gruppo eterogeneo di disordini midollari.
- Le mutazioni genetiche possono avere un effetto isolato a carico del midollo osseo o interessare altri organi.
- Il G-CSF ha migliorato sensibilmente la prognosi dei bambini affetti da neutropenia congenita.

## Le Neutropenie Acquisite

### Stratificazione e contesto clinico

Le granulocitopenie acquisite possono essere suddivise clinicamente in lievi (neutrofili =  $1.0-1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), moderate (neutrofili =  $0,5-1.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) e severe (neutrofili  $< 0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ).

In linea di principio le forme severe si associano a maggiori possibilità di contrarre infezioni batteriche e fungine. In sostanza, il rischio infettivo deriva non solo dall'entità della neutropenia ma dal contesto clinico in cui essa si realizza. Pertanto, il rischio infettivo risulta estremamente basso quando una neutropenia si verifica in un soggetto adulto altrimenti sano, al contrario, tale rischio aumenta sensibilmente quando una neutropenia, anche lieve, si verifica in neonati, in soggetti malnutriti, debilitati, laddove le riserve midollari risultano impoverite.

Parimenti, quando una condizione di neutropenia lieve o moderata avviene nel corso di disordini autoimmuni o linfoproliferativi, con deficit a carico del complemento o del repertorio delle immunoglobuline, il rischio infettivo diviene sensibilmente maggiore a causa dei deficit associati a carico del sistema immunitario.

### Meccanismi fisiopatologici delle neutropenie acquisite

Le cause che conducono ad una neutropenia acquisita sono, di fatto, molteplici e spesso in uno stesso paziente possono coesistere. Ciononostante sul piano strettamente clinico può essere utile identificare almeno tre diversi meccanismi fisiopatologici:

- 1) mancata produzione o ridotta produzione di granulociti neutrofili per soppressione della granulopoiesi;
- 2) distruzione dei granulociti circolanti.
- 3) marginazione e sequestro dei granulociti.

### Mancata produzione o ridotta produzione di granulociti neutrofili per soppressione della granulopoiesi

Può essere secondaria o a malattie neoplastiche del midollo emopoietico (leucemie, linfomi, mielodisplasie, etc.) o ad agenti citotossici (radiazioni ionizzanti, farmaci citotossici) e ad altri farmaci (cloramfenicolo, anticonvulsivanti, antitiroidei, fenotiazine, etc.) oppure a reazioni autoimmuni (cellulo mediate e anticorpo mediate) innescate da farmaci, virus. Fanno parte di questo gruppo le granulocitopenie secondarie all'espansione dei linfociti T soppressori/citotossici che si osservano in seguito ad infezioni virali o malattie autoimmuni. Rientra anche in questo gruppo la neutropenia che si può verificare in corso di deficit nutrizionali, come accade nel deficit di acido folico e vitamina B 12. Tali deficit si riscontrano, talora, in soggetti alcolisti, nei quali l'ingestione di grandi quantitativi di alcool possono avere un effetto tossico diretto sui precursori midollari, peggiorando quindi la neutropenia.

Per quanto concerne la diagnostica differenziale, occorre sottolineare che spesso la neutropenia legata ad un danno del compartimento proliferativo è associata ad anemia iporigenerativa, piastrinopenia, monocitopenia.

### Distruzione dei granulociti circolanti

La distruzione dei granulociti periferici/circolanti è legata a meccanismi immuni specifici o non specifici che possono essere innescati da farmaci o virus e/o mediati da immunocomplessi (malattie autoimmuni tipo Lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, vasculiti, etc.). Rientrano in questo gruppo anche la neutropenia alloimmune neonatale, la neutropenia isolata autoimmune.

### Marginazione e sequestro dei granulociti

Questo meccanismo è quasi sempre dovuto a splenomegalia sia da cause neoplastiche (linfoma leucemie croniche) sia non neoplastiche (malattie croniche del fegato, te-saurismosi).

Occorre, peraltro, sottolineare che il sequestro splenico costituisce una causa più importante di anemia e trombocitopenia che non di neutropenia. Spesso, infatti, perché in condizioni di ipersplenismo si verifichi una neutropenia moderata o severa è necessario che si realizzi anche una alterazione nella produzione dei neutrofili. Possono essere fatte rientrare in questo gruppo anche le neutropenie che derivano da sequestro microvascolare, quali quelle che si realizzano transitoriamente in seguito all'attivazione acuta del complemento (shock tossico, anafilassi) o dal contatto del sangue con i circuiti extracorporei (es. bypass cardiopolmonare, aferesi, emodialisi).

## Neutropenia associata a farmaci

L'incidenza della neutropenia indotta da farmaci si colloca attorno a 1-3 casi ogni milione di soggetti per anno; ma probabilmente si tratta di un dato ampiamente sotto-stimato che rappresenta solo i casi più severi.

La neutropenia indotta da farmaci può essere legata a differenti meccanismi fisiopatologici: 1) l'inibizione diretta dei precursori midollari (come si verifica con la maggior parte dei chemioterapici) dose/tempo dipendente o meno; 2) il danno a carico dei precursori midollari o dei granulociti circolanti mediato dal complemento o da anticorpi.

Alcuni farmaci agiscono come apteni; la sospensione del farmaco si traduce nella risoluzione della neutropenia entro una settimana (cfr. penicillina, sali d'oro, propiltiouracile). In altri casi, invece, i farmaci causano la formazione di immunocomplessi che si legano ai neutrofili e li distruggono. Altri farmaci ancora, infine, accelerano l'apoptosi dei neutrofili (cfr. clozapina) o inibiscono la formazione delle CFU-dei granulociti/macrofagi a livello midollare (carbamazepina, acido valproico) con un meccanismo dose e tempo dipendente (tale aspetto ne giustifica, pertanto, il monitoraggio in pazienti trattati per diverse settimane). La comparsa della neutropenia da farmaci immunomediata si verifica abbastanza rapidamente da 1-2 giorni ad una settimana dall'esposizione ad un farmaco, o, molto più rapidamente, dopo una riesposizione ad un nuovo farmaco. La neutropenia associata a farmaci risulta generalmente più frequente nei soggetti di sesso femminile e nella popolazione anziana. Fattori legati all'ospite sembrano, inoltre,

umentare la probabilità di neutropenia indotta da farmaci. In particolare ad esempio, fattori genetici (cfr. neutropenia indotta da clozapina e polimorfismi a carico del gene per il TNF o neutropenia da sulfasalazina e fenotipo "acetilatore lento") o la presenza di insufficienza renale (cfr. agranulocitosi indotta da captopril).

Il trattamento consiste, ovviamente, nella sospensione di ogni farmaco sospetto, ed entro 4-7 giorni dalla sospensione si può assistere al recupero dalla condizione di neutropenia. La fase di recupero è tipicamente preceduta dalla comparsa di monociti e neutrofilii immaturi nel sangue periferico.

### **Neutropenia indotta da chemioterapia e radioterapia**

Pazienti affetti da neoplasie con interessamento diffuso del midollo osseo come leucemia, mieloma multiplo, linfomi, tumori solidi metastatizzati (tumore della mammella, tumore della prostata) presentano spesso neutropenia e sono a rischio elevato di sviluppare una neutropenia febbrile a causa della terapia citotossica. Tale condizione costituisce una emergenza medica e va prontamente riconosciuta e trattata con le adeguate misure di supporto.

I fattori che determinano il rischio di sviluppare una neutropenia febbrile sono suddivisibili in: 1) correlati al paziente; 2) correlati alla malattia; 3) correlati al trattamento. Tra i più importanti fattori correlati al paziente possiamo identificare l'età. Pazienti anziani sottoposti a chemioterapia sono a rischio maggiore dei giovani di neutropenia a causa della ridotta riserva midollare. Altri fattori correlati al paziente includono le scarse condizioni nutrizionali, la presenza di comorbidità (diabete di tipo 2, cardiopatia, insufficienza renale, malattia polmonare cronica ostruttiva). I fattori correlati alla malattia includono il coinvolgimento midollare, il tipo di neoplasia, lo sviluppo di anemia o chemioterapia nel corso di precedenti cicli di terapia.

Infine, tra i fattori legati al trattamento è possibile includere la concomitante radioterapia, il tipo di schema chemioterapico, il numero delle precedenti linee di terapia.

Le infezioni batteriche e fungine rappresentano le complicazioni più frequenti della neutropenia indotta da chemioterapia. I batteri più spesso coinvolti sono *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, enterococchi; le micosi opportunistiche più frequenti sono quelle da aspergillo e da candida. Siti comuni di infezione sono rappresentati dal cavo orale, dalle mucose, dalla cute (specie nei portatori di accessi venosi centrali).

Il G-CSF si è dimostrato estremamente efficace nel trattamento della neutropenia indotta da chemioterapia diminuendo sia la durata che la severità della neutropenia e riducendo, quindi, il rischio di sviluppare neutropenia febbrile sia in profilassi primaria che secondaria.

### **Neutropenie immuni dell'adulto**

Nell'adulto la neutropenia autoimmune è spesso secondaria a malattie autoimmuni sistemiche. La neutropenia, infatti, è di riscontro comune nel Lupus eritematoso sistemico (>50% dei casi), nell'artrite reumatoide, nella sindrome di Sjogren (30% dei casi) ed anche nella Granulomato-

si di Wegener e nel Morbo di Crohn. La severità della neutropenia nel lupus e nella sindrome di Sjogren è di solito di lieve entità e raramente si associa a complicanze infettive. Al contrario, la neutropenia associata con l'artrite reumatoide può essere severa con ricorrenti infezioni localizzate. Nell'artrite reumatoide così come nel lupus, la neutropenia può precedere la comparsa delle manifestazioni sistemiche della malattia. Il meccanismo autoimmune che sottende la neutropenia è generalmente dato dalla presenza di anticorpi antineutrofili IgG o IgM ben documentabili con diverse metodologie. L'assenza di anticorpi non esclude comunque la diagnosi di neutropenia autoimmune, ciò può essere dovuto, infatti, alla presenza di anticorpi specifici dei progenitori e non dei neutrofilii maturi.

L'esame citologico e istologico del midollo osseo evidenzia generalmente un quadro di ipercellularità con arresto maturativo a carico dei progenitori mieloidi.

Caso particolare di malattia autoimmune associata a neutropenia è costituito dalla sindrome di Felty, malattia caratterizzata da artrite attiva, splenomegalia, elevati livelli di fattore reumatoide. La fisiopatologia della neutropenia in questa sindrome è complessa e comprende sia alterazioni a carico della maturazione, distribuzione, sopravvivenza dei neutrofilii sia alterazioni a carico della produzione e proliferazione dei precursori midollari. Oggi sappiamo che la maggior parte, se non tutti i pazienti affetti da sindrome di Felty (come probabilmente accade per pazienti affetti da altre malattie autoimmuni sistemiche quali l'artrite reumatoide) presenta un disordine clonale dei linfociti circolanti a fenotipo CD 3+, CD 8+, CD 57+ (LGL, ovvero large granular lymphocytes leukemia) associato alla presenza di anticorpi antineutrofili identificabili nel siero e tale aspetto può, talora, rappresentare un importante elemento di diagnostica differenziale delle neutropenie acquisite, particolarmente tra i soggetti adulti con oltre 50 anni di età.

Recentemente sono stati individuati nuovi metodi per individuare anticorpi antineutrofili e soprattutto sono stati fatti notevoli passi avanti nella identificazione degli antigeni dei neutrofilii bersaglio sia di alloanticorpi che di autoanticorpi associati con neutropenia autoimmune.

Il trattamento delle neutropenie autoimmuni dipende dalla severità dei sintomi correlati e dalla natura della malattia sottostante. Nella già citata sindrome di Felty ad esempio, il rischio infettivo risulta estremamente più elevato, a causa della coesistenza di manifestazioni terminali dell'artrite reumatoide quali vasculiti e fibrosi polmonare.

L'uso del G-CSF in tale contesto clinico può rivelarsi controproducente, in quanto sembra favorire la riacutizzazione delle vasculiti o di altre manifestazioni sistemiche di malattia.

### **Neutropenia postinfettiva**

Le infezioni che causano neutropenia sono più frequentemente quelle virali, in particolare varicella, rosolia, morbillo, epatite A,B,C, mononucleosi, influenza, citomegalovirus e malattia di Kawasaki. La neutropenia si verifica tipicamente durante i primi giorni di malattia, andando a coincidere con il periodo di viremia e persiste per 3-7 giorni. Si tratta, usualmente, di una neutropenia lieve/moderata, clinicamente silente. I virus HIV, EBV, Epatite B, possono invece causare una neutropenia severa e prolungata per un

danno a carico del pool dei progenitori/precursori. La neutropenia indotta dal virus dell'influenza, tendenzialmente di lieve entità, si può associare al rischio di severe infezioni batteriche a causa della concomitante alterazione "funzionale" dei neutrofili. I meccanismi della neutropenia sono molteplici e possono coinvolgere sia la diminuita produzione midollare che la distribuzione e la sopravvivenza dei neutrofili. Inoltre i virus possono indurre la formazione di anticorpi e causare una neutropenia immune cronica.

Una condizione di neutropenia moderata si verifica anche con altre infezioni quali quelle da *S.aureus*, brucellosi, tularemia, rickettsiosi e tubercolosi.

### **Approccio clinico/laboratoristico al paziente affetto da neutropenia acquisita**

L'approccio alla caratterizzazione, diagnosi e gestione del paziente neutropenico deve essere condotto in modo sistematico. In primo luogo è necessario, per confermare la condizione di neutropenia, ripetere l'esame emocromocitometrico ed eseguire una conta microscopica diretta su uno striscio di sangue periferico. Una volta confermata la neutropenia, la prima regola da seguire nell'approccio clinico è trattare il paziente e non la neutropenia in sé. Ciò implica la necessità di considerare insieme la severità della neutropenia ed il contesto clinico in cui questa si verifica. Una neutropenia severa che si presenta con segni e sintomi di infezione grave ed una storia suggestiva di un esordio acuto, richiede una rapida gestione con ospedalizzazione del paziente, l'effettuazione di colture microbiologiche e l'introduzione di una terapia antibiotica ad ampio spettro. Al contrario, quando la neutropenia rappresenta un riscontro accidentale e la storia clinica del paziente depone per un andamento cronico, misure di intervento aggiuntive possono risultare poco appropriate.

Una volta valutata la severità della neutropenia ed il contesto clinico, occorre procedere con la diagnostica differenziale considerando il fattore età, una puntuale anamnesi farmacologica, specie nella popolazione anziana, ed un attento esame obiettivo. Il ruolo del laboratorio diventa di seguito fondamentale, con indagini volte a verificare l'esistenza di una infezione, la presenza di una malattia cronica

del fegato o l'esistenza di un processo autoimmune.

L'esame istologico e/o citologico del midollo osseo, con le associate indagini citofluorimetriche e citogenetiche, risulta spesso poco informativo nel contesto di una neutropenia isolata e/o lieve/moderata. L'esame del midollo osseo diventa, invece, indispensabile quando la neutropenia risulta severa e soprattutto quando è associata ad altre anomalie ematologiche: anemia, piastrinopenia, linfocitosi, linfadenomegalie, splenomegalia.

### **Neutropenie Acquisite: punti chiave**

1. La presentazione clinica consente un primo orientamento diagnostico ed aiuta talora a discriminare tra forme acute e croniche.
2. La diagnosi differenziale e la prognosi della neutropenia acquisita variano con l'età. Una neutropenia acquisita in un giovane è spesso una condizione transitoria associata, ad esempio, ad infezione virale. Una reazione ad un farmaco, invece, è la prima ipotesi diagnostica da formulare se una neutropenia isolata si verifica in un soggetto adulto.
3. Il rischio infettivo dipende sia dalla severità della neutropenia che dal contesto clinico in cui questa si verifica (ruolo della riserva midollare). Particolare attenzione deve essere rivolta alla gestione della neutropenia associata a chemio-radioterapia per l'elevato rischio di mortalità ad esso associato, specie in pazienti affetti da neoplasie ematologiche per i quali la neutropenia risulta severa e soprattutto prolungata.

### **Bibliografia**

- Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol* 2002; 39:75-81.
- Watanabe JM, Dale DC. Congenital Neutropenia. In: Young NS, Gerson LS, High AK. *Clinical Hematology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 181-91.
- Wright D, Palmblad JEW. Acquired neutropenia and agranulocytosis. In: Young NS, Gerson LS, High AK. *Clinical Hematology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 192-202.
- Tura S. Granulocitopenie e agranulocitosi. In: *Lezioni di Ematologia*. Bologna: Esculapio; 2004. p. 176-82.