

# Le Neutropenie del bambino

**Leonardo Felici**

UOC Pediatria e Neonatologia

Az. Ospedaliera Marche Nord – Pesaro/Fano

Fano 8 aprile 2017

# Neutropenie del bambino

.... considerazioni sul percorso diagnostico –  
terapeutico rivolte al Pediatra di Famiglia .....

... cominciamo ricordando brevemente i numeri ...

Table 1. Normal Blood Leukocyte Counts\*

Age	Total Leukocytes		Neutrophils			Lymphocytes			Monocytes		Eosinophils	
	Mean	(Range)	Mean	(Range)	%	Mean	(Range)	%	Mean	%	Mean	%
Birth	18.1	(9.0 to 30.0)	11.0	(6.0 to 26.0)	61	5.5	(2.0 to 11.0)	31	1.1	6	0.4	2
12 h	22.8	(13.0 to 38.0)	15.5	(6.0 to 28.0)	68	5.5	(2.0 to 11.0)	24	1.2	5	0.5	2
24 h	18.9	(9.4 to 34.0)	11.5	(5.0 to 21.0)	61	5.8	(2.0 to 11.5)	31	1.1	6	0.5	2
1 wk	12.2	(5.0 to 21.0)	5.5	(1.5 to 10.0)	45	5.0	(2.0 to 17.0)	41	1.1	9	0.5	4
2 wk	11.4	(5.0 to 20.0)	4.5	(1.0 to 9.5)	40	5.5	(2.0 to 17.0)	48	1.0	9	0.4	3
1 mo	10.8	(5.0 to 19.5)	3.8	(1.0 to 9.0)	35	6.0	(2.5 to 16.5)	56	0.7	7	0.3	3
6 mo	11.9	(6.0 to 17.5)	3.8	(1.0 to 8.5)	32	7.3	(4.0 to 13.5)	61	0.6	5	0.3	3
1 y	11.4	(6.0 to 17.5)	3.5	(1.5 to 8.5)	31	7.0	(4.0 to 10.5)	61	0.6	5	0.3	3
2 y	10.6	(6.0 to 17.0)	3.5	(1.5 to 8.5)	33	6.3	(3.0 to 9.5)	59	0.5	5	0.3	3
4 y	9.1	(5.5 to 15.5)	3.8	(1.5 to 8.5)	42	4.5	(2.0 to 8.0)	50	0.5	5	0.3	3
6 y	8.5	(5.0 to 14.5)	4.3	(1.5 to 8.0)	51	3.5	(1.5 to 7.0)	42	0.4	5	0.2	3
8 y	8.3	(4.5 to 13.5)	4.4	(1.5 to 8.0)	53	3.3	(1.5 to 6.8)	39	0.4	4	0.2	2
10 y	8.1	(4.5 to 13.5)	4.4	(1.8 to 8.0)	54	3.1	(1.5 to 6.5)	38	0.4	4	0.2	2
16 y	7.8	(4.5 to 13.0)	4.4	(1.8 to 8.0)	57	2.8	(1.2 to 5.2)	35	0.4	5	0.2	3
21 y	7.4	(4.5 to 11.0)	4.4	(1.8 to 7.7)	59	2.5	(1.0 to 4.8)	34	0.3	4	0.2	3

# Neutropenia: definizioni

Diminuzione del numero assoluto dei neutrofili circolanti

- **<1.000/mmc tra 2 settimane e 1 anno di vita**
- **<1.500/mmc dopo il primo anno di vita**

- **Lieve** tra 1.000 e 1.500/mmc
- **Moderata** tra 500 e 1.000/mmc
- **Severa** <500/mmc

Il grado rappresenta una predizione del rischio infettivo

# 1. Attenzione alle percentuali !!!

Globuli bianchi	<b>8 mila x mmc</b>
Globuli rossi	4,0 milioni x mmc
Emoglobina	11,5 gr/dl
Ematocrito	41 %
MCV	73 fl
Piastrine	240 mila/mmc

**Bambino di 3 anni**

<b>FORMULA LEUCOCITARIA</b>	<b>Valore assoluto</b>	
Neutrofili	<b>85%</b>	<b>6.800/mmc</b>
Eosinofili	2%	
Basofili	1%	
Linfociti	<b>10%</b>	<b>800/mmc</b> ←
Monociti	2%	

~~Neutrofilia~~

**Linfocitopenia con normale conta di neutrofili**

# 1. Attenzione alle percentuali!!!

Globuli bianchi	4,5 mila x mmc
Globuli rossi	4,0 milioni x mmc
Emoglobina	11,5 gr/dl
Ematocrito	41 %
MCV	73 fl
Piastrine	240 mila/mmc

**Bambino di 2 anni**

FORMULA LEUCOCITARIA	Valore assoluto
Neutrofili	20% 900/mmc
Eosinofili	3%
Basofili	1%
Linfociti	71% 3.195/mmc
Monociti	7% 315/mmc



~~Linfocitosi e monocitosi ?~~

**Neutropenia con normale conta linfociti e monociti**

# 1. Attenzione alle percentuali!!!!

Globuli bianchi	23 mila x mmc
Globuli rossi	4,0 milioni x mmc
Emoglobina	11,5 gr/dl
Ematocrito	41 %
MCV	73 fl
Piastrine	240 mila/mmc

**Bambino di 7 anni**

## FORMULA LEUCOCITARIA

		Valore assoluto
Neutrofili	14%	3.220 /mmc
Eosinofili	2%	
Basofili	1%	
Linfociti	75%	17.250 /mmc
Monociti	8%	1.840 /mmc



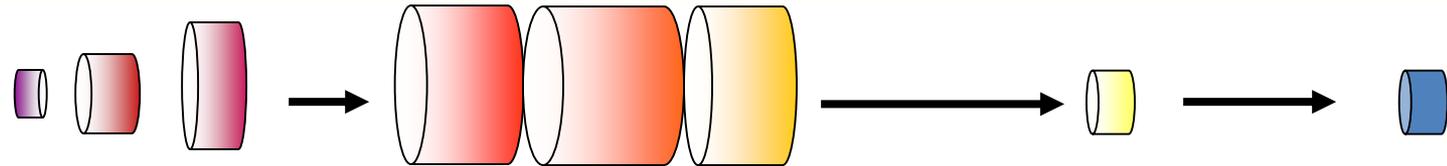
~~Linfo-mocitosi con Neutropenia~~

**Linfo-mocitosi con normale conta di neutrofili**

## MIDOLLO

Comparto  
mitotico

comparto  
maturativo e deposito



CS

MB

PM

M

MM

Band + Neut

Neutrofili

Neutrofili

1%

4%

16%

22%

30%

21%

5%

2%

>90%

### NEUTROPENIE da difetto di produzione (RARE)

- infiltrazione midollare - leucemia
- aplasia midollare, S. Fanconi
- neutropenia congenita severa
- S. Shwachmann
- radiazioni, agenti tossici, farmaci antiproliferativi, ecc

### NEUTROPENIE da aumentata distruzione o eccessivo consumo (FREQUENTI)

- Infezioni (virali, salmonella, tbc, brucella, ...)
- cronica benigna, autoimmuni
- Farmaci (FANS, antibiot, anticonvuls)
- ipersplenismo

# Cosa fare di fronte ad un bambino con neutropenia

1) Valutare l'urgenza



2) Ricercare segni o sintomi significativi associati



3) Considerare l'ipotesi di una forma benigna

# 1 - Cosa fare di fronte ad un bambino con neutropenia

## 1) Valutare l'urgenza

- La neutropenia di per se non è una urgenza clinica.
- Necessario rapido intervento terapeutico/diagnostico se si associa ad una **infezione in atto** (febbre, reperto toracico, ecc) o ad **un altro deficit ematologico** (piastrinopenia e/o anemia).



## 2) Ricercare segni o sintomi significativi associati



## 3) Considerare l'ipotesi di una forma benigna

## 2 - Cosa fare di fronte ad un bambino con neutropenia

1) Valutare l'urgenza



**2) Ricercare segni o sintomi significativi associati**

- possono indicare una importante patologia ematologica, immunologica, genetica...
- Si tratta comunque di casi RARI
- Sono forme più gravi perché prevalentemente è interessato il pool neutrofilo midollare



3) Considerare l'ipotesi di una forma benigna

# Cosa ricercare nel paziente con neutropenia

- Sono presenti segni clinici o valori di laboratorio significativi per patologia grave?
- Sono presenti bassa statura, dismorfismi o anomalie congenite?
- Sono presenti altri deficit immunologici?

## ALCUNI ESEMPI DI DIAGNOSI POSSIBILI

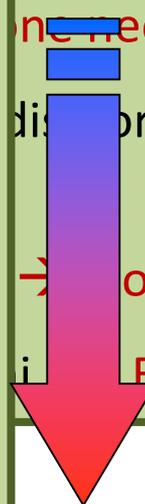
• Anemia +/- piastrinopenia +/- splenomegalia +/- linfadenomegalia

### +/- **Nei primi mesi di vita**

- Infezione del moncone
- Foruncolosi
- Ascessi nella sede della iniezione per la vaccinazione
- Infezioni urinarie

### **Nel bambino più grande**

- Otiti ricorrenti, Foruncolosi
- Gengivo stomatiti, afte ricorrenti al cavo orale
- Ascesso perirettale
- polmoniti, osteomieliti, sepsi
- Coinvolti agenti batterici inusuali: Pseudomonas, Klebsiella.



## **Esami di laboratorio di 1° livello a completamento dell'indagine clinico-anamnestica**

- emocromo completo, conta reticolcitaria, striscio periferico
- emocromo ai genitori e ai fratelli
- EBV, CMV, Parvovirus B19,... altri sulla base della clinica
- immunoglobuline sieriche, comprese IgE, C3, C4, CH50
- sideremia, transferrina e ferritina
- folati e B12 sierici
- Ac. anti neutrofili (se disponibile)
- ANA, ac. Anti-DNA,
- test di Coombs

# Approccio pratico al paziente con neutropenia

1) Valutare l'urgenza



2) Ricercare segni o sintomi significativi associati



**3) Considerare l'ipotesi di una forma benigna**

- N. autoimmune, secondaria malattia virale o assunzioni di farmaci
- Sono forme che necessitano solo di un semplice monitoraggio clinico +/- laboratoristico
- Sono le forme più FREQUENTI in cui è interessato il pool neutrofili periferico.
- Possono essere gestite senza ospedalizzazione

# 1 - Neutropenia benigna del bambino

- **Sinonimi:** N. autoimmune primitiva, N. postinfettiva, ...
- **Esordio** per lo più entro i 3 anni, età media 8-11 mesi.
- **Incidenza** «ufficiale»: 1:100.000, ma verosimilmente molto più alta (la forma di neutropenia più frequente).
- Spesso il reperto di laboratorio occasionale,
- **Durata** media 17-20 mesi, il 95% dei bambini guarisce entro i 4 anni di vita. con andamento autolimitante.
- **Nella maggior parte dei casi asintomatica** (è colpito il pool periferico!!), solo il 10-12% dei bambini va incontro a infezioni serie

## 2 - Neutropenia benigna del bambino

- Si definisce grave, moderata, e lieve , in base al numero dei neutrofili circolanti. Possibile presenza di monocitosi
- **Patogenesi:** autoimmunizzazione contro un antigene di membrana dei neutrofili (HNA-1)
- **Diagnosi:** quadro clinico tipico e esclusione delle altre forme di neutropenia +/- dimostrazione della presenza di anticorpi antineutrofili (meglio Ac indiretti), comunque non essenziali !
- **Aspirato midollare** non indicato se l'età di esordio è tipica, non ci sono anemia e/o piastrinopenia, la storia infettiva è modesta, non ci sono segni clinici di sospetto per una leucemia, non sono stati assunti steroidi.
- **Diagnosi differenziale:** tutte le altre forme di neutropenia!!

# 3 - Neutropenia benigna del bambino: come va gestita?

- **Nei primi mesi è sufficiente un'attenta osservazione** clinica e di laboratorio, senza esagerare con i prelievi !!! (esempio ogni 15 giorni) .
- **Approfondimento diagnostico in** caso di comparsa di nuovi elementi clinici e/o di laboratorio (linfo-splenomegalia, anemia, piastrinopenia, ....)
- **Terapia antibiotica** solo in caso di febbre
- **Profilassi antibiotica** solo nei casi con episodi infettivi ricorrenti
- **Non necessarie terapie specifiche** con G-CSF o con IgG ev alte dosi
- **Prognosi** buona. Spesso lenta risoluzione (mesi/anni)

*Grazie a tutti  
per l'attenzione*

## Possibile false neutropenie!!

- ❖ Conta eseguita molte ore dopo il prelievo
- ❖ Aggregazione dei neutrofili in vitro in presenza di particolari paraproteine
- ❖ Conta eseguita con contatore automatico con scanner enzimatico in presenza di deficit di mieloperossidasi

## Box 22-4

### Classification of Neutropenia

#### Neutropenia Caused by Intrinsic Defects in Granulocytes or Their Progenitors\*

Reticular dysgenesis

Severe congenital neutropenia

Cyclic neutropenia

Myelokathexis/WHIM syndrome

Shwachman-Diamond syndrome

Albinism/neutropenia syndromes (including Chédiak-Higashi syndrome)

Familial benign neutropenia

Bone marrow failure syndromes (congenital and acquired)

Neutropenia associated with immune deficiency disorders

Neutropenia associated with metabolic disorders

#### Neutropenia Caused by Extrinsic Factors

Infection

Drug-induced

Autoimmune

Neonatal immune

Metabolic diseases

Nutritional deficiencies

Reticuloendothelial sequestration

Bone marrow infiltration

Chronic idiopathic neutropenia (may also be intrinsic)

*WHIM*, Warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis.

Table 1. Normal Blood Leukocyte Counts\*

Age	Total Leukocytes		Neutrophils			Lymphocytes			Monocytes		Eosinophils	
	Mean	(Range)	Mean	(Range)	%	Mean	(Range)	%	Mean	%	Mean	%
Birth	18.1	(9.0 to 30.0)	11.0	(6.0 to 26.0)	61	5.5	(2.0 to 11.0)	31	1.1	6	0.4	2
12 h	22.8	(13.0 to 38.0)	15.5	(6.0 to 28.0)	68	5.5	(2.0 to 11.0)	24	1.2	5	0.5	2
24 h	18.9	(9.4 to 34.0)	11.5	(5.0 to 21.0)	61	5.8	(2.0 to 11.5)	31	1.1	6	0.5	2
1 wk	12.2	(5.0 to 21.0)	5.5	(1.5 to 10.0)	45	5.0	(2.0 to 17.0)	41	1.1	9	0.5	4
2 wk	11.4	(5.0 to 20.0)	4.5	(1.0 to 9.5)	40	5.5	(2.0 to 17.0)	48	1.0	9	0.4	3
1 mo	10.8	(5.0 to 19.5)	3.8	(1.0 to 9.0)	35	6.0	(2.5 to 16.5)	56	0.7	7	0.3	3
6 mo	11.9	(6.0 to 17.5)	3.8	(1.0 to 8.5)	32	7.3	(4.0 to 13.5)	61	0.6	5	0.3	3
1 y	11.4	(6.0 to 17.5)	3.5	(1.5 to 8.5)	31	7.0	(4.0 to 10.5)	61	0.6	5	0.3	3
2 y	10.6	(6.0 to 17.0)	3.5	(1.5 to 8.5)	33	6.3	(3.0 to 9.5)	59	0.5	5	0.3	3
4 y	9.1	(5.5 to 15.5)	3.8	(1.5 to 8.5)	42	4.5	(2.0 to 8.0)	50	0.5	5	0.3	2 <sup>13</sup>
6 y	8.5	(5.0 to 14.5)	4.3	(1.5 to 8.0)	51	3.5	(1.5 to 7.0)	42	0.4	5	0.2	3
8 y	8.3	(4.5 to 13.5)	4.4	(1.5 to 8.0)	53	3.3	(1.5 to 6.8)	39	0.4	4	0.2	2
10 y	8.1	(4.5 to 13.5)	4.4	(1.8 to 8.0)	54	3.1	(1.5 to 6.5)	38	0.4	4	0.2	2
16 y	7.8	(4.5 to 13.0)	4.4	(1.8 to 8.0)	57	2.8	(1.2 to 5.2)	35	0.4	5	0.2	3
21 y	7.4	(4.5 to 11.0)	4.4	(1.8 to 7.7)	59	2.5	(1.0 to 4.8)	34	0.3	4	0.2	3

# Approccio terapeutico

1. Febbre e neutropenia ad eziologia non nota.
2. Febbre e neutropenia con ridotta riserva midollare (es. bambino in chemioterapia, neutropenie congenite cronica).
3. Neutropenia isolata, senza febbre e/o dati anamnestici significativi (riscontro occasionale)

# 1 - Febbre e neutropenia ad eziologia non nota

- ❖ Antibiotico ad ampio spettro, con modalità e dosi in relazione alla gravità.
- ❖ Ospedalizzazione solo per gravi infezioni o sospetto di grave patologia sottostante (= interessamento midollare)
- ❖ Approfondimento diagnostico della neutropenia e follow-up necessari se la neutropenia è grave e persistente.

## 2 - Febbre e neutropenia con ridotta riserva midollare

- ❖ Ospedalizzazione (quasi sempre)
- ❖ terapia antibiotica ad ampio spettro di associazione immediata, ev. G-CSF, ev. antimicotico
- ❖ Decorso a volte complicato e prognosi severa
- ❖ Profilassi antibiotica necessaria per le forme croniche o a maggior rischio infettivo

# NEUTROPENIA ad eziologia sconosciuta

## Dati clinici e di laboratorio

- ✓ Splenomegalia
- ✓ Linfadenomegalia
- ✓ Tumefazione articolare o dolori ossei
- ✓ Deficit di crescita
- ✓ Dismorfismi
- ✓ Anemia secondaria ad infezioni anemia cronica
- ✓ Piastrinopenia

## Storia di infezioni

- ✓ Infezioni gravi, polmoniti, osteomieliti, infezioni ricorrenti ogni 21 gg
- ✓ Infezioni da agenti batteri inusuali: stafil. A, Pseudom., Klebsiella.
- ✓ periodontite
- ✓ Accessi perirettali

## Approfondimento diagnostico

- ✓ Disordini ematologici primitivi
- ✓ Processi mieloproliferativi
- ✓ Malattie genetiche
- ✓ Malattie del collagene
- ✓ Immunodeficienze

Storia clinica  
ed EO non  
significativi

Nuovi  
elementi  
significativi

Quadro  
clinico stabile  
o in  
miglioramento

Rivalutazione  
EO e conta  
neutrofili ogni  
1-4 mesi

# Approccio pratico al paziente con neutropenia

## 1) Valutare l'urgenza

La neutropenia di per se NON è una urgenza clinica.

Richiede però rapido intervento terapeutico /diagnostico se si associa ad una infezione in atto (febbre, reperto toracico, ecc) o ad un altro deficit ematologico (piastrinopenia e/o anemia).

## 2) Ricercare segni o sintomi associati significativi

che possono indicare una patologia importante ematologica, immunologica, genetica... → casi RARI in cui è interessato il pool neutrofilo midollare

## 3) Considerare l'ipotesi di una forma benigna

(N. autoimmune, secondaria malattia virale o assunzioni di farmaci) che necessita solo di un semplice monitoraggio clinico +/- laboratoristico → Casi FREQUENTI in cui è interessato il pool neutrofili periferico.

## Criteri di gravità della neutropenia

- ❖ basso numero dei neutrofili (<500/mmc)
- ❖ durata prolungata (>10 giorni)
- ❖ concomitanti deficit immunologici umorali e cellulari o deficit funzionali del neutrofilo
- ❖ ridotta consistenza del pool midollare
- ❖ episodi infettivi ricorrenti +/- manifestazioni ulcerose al cavo orale e nelle regioni peri-ano-genitali

## Neutropenia autoimmune (ac anti-neutrofili +). **esperienza personale**

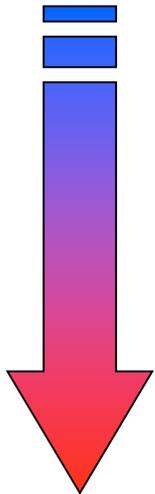
- ❖ Numero casi osservati: 15
- ❖ Età media alla diagnosi 13 mesi (7-36)
- ❖ Decorso: episodi infettivi recidivanti, ma lievi.
- ❖ Neutrofili alla diagnosi <400/mmc, durante la malattia 80-600/mmc.
- ❖ Antibiotico-profilassi continua o intermittente: 10 casi
- ❖ Nessuna profilassi: 5 casi
- ❖ Bassa morbilità e prognosi eccellente con risoluzione spontanea: mediana 20 mesi, range 12-60 mesi.

# Cosa ricercare nel paziente con neutropenia

- Concomitano **segni clinici** o **valori di laboratorio** significativi per patologia grave?
- Sono presenti **bassa statura, dismorfismi o anomalie congenite**?
- Sono presenti **altri deficit immunologici**?
- C'è una **storia di infezioni recidivanti**, magari iniziata dai primi mesi di vita?
- E' una **condizione già segnalata** in precedenti esami?
- Segnalata una recente Infezione virale, una vaccinazione?
- Il bambino assume farmaci?

## ALCUNI ESEMPI DI DIAGNOSI POSSIBILI

- Anemia +/- piastrinopenia +/- splenomegalia +/- linfoadenomegalia +/- dolori ossei → **leucemia**
- Deficit di crescita, macchie cutanee, dismorfismi → **S. di Fanconi, S. di Shwachman**
- Immunodeficienze → **Ipo-IgA, IperIgM, Wiskott-Aldrich,**
- Malattie infiammatorie o autoimmuni → **LES, artrite idiopatica, anemie immuni**



### **Nei primi mesi di vita**

- Infezione del moncone
- Foruncolosi
- Ascessi nella sede della iniezione per la vaccinazione
- Infezioni urinarie

### **Nel bambino più grande**

- Oriti ricorrenti, Foruncolosi
- Gengivo stomatiti, afte ricorrenti al cavo orale
- Ascesso perirettale
- polmoniti, osteomieliti, sepsi
- Coinvolti agenti batterici inusuali: Pseudomonas, Klebsiella.