

# Inquadramento delle principali cause di neutropenia in età pediatrica



Maria Scavone, Elena Carboni, Cristina Scozzafava, Elisa Anastasio, Daniela Concolino

UOC Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia" di Catanzaro

La neutropenia è un disordine caratterizzato da un numero assoluto di neutrofilici circolanti all'esame emocromocitometrico al di sotto dei limiti di normalità per età ed etnia. Le neutropenie possono essere classificate in congenite e acquisite, acute e croniche. In base all'entità, possono essere lievi, moderate o severe. L'approccio diagnostico richiede un'accurata anamnesi e un attento esame obiettivo e viene individualizzato in base al valore dei neutrofilici e al sospetto diagnostico. La terapia, nel caso di neutropenia severa cronica o indotta da chemioterapia, si basa sul fattore stimolante le colonie di granulociti. Il trapianto di cellule staminali emopoietiche rappresenta un'alternativa terapeutica riservata a gruppi selezionati di pazienti. La febbre nei pazienti con neutropenia è spesso un'emergenza medica, tuttavia la gestione di tale problema rimane tutt'oggi dibattuta.

*Neutropenia is a disorder characterized by a reduction of the absolute count of circulating neutrophils below the normal limits identified for age and race. Neutropenia can be classified in acquired or congenital, acute or chronic. It can be mild, moderate or severe, based on neutrophil count. Diagnosis requires a careful history and physical examination and the further diagnostic approach must be tailored on the neutrophil count and on the diagnostic hypotheses. Therapy with granulocyte-colony stimulating factor is recommended in patients with severe chronic neutropenia or in chemotherapy induced neutropenia. Hematopoietic stem cell transplantation is indicated in selected patients. Fever in neutropenic patients is a medical emergency, however its management is still debatable.*

## Introduzione

La neutropenia è una condizione di estrema rilevanza clinica in età pediatrica, la cui comparsa può dipendere da numerose cause, dalle più benigne alle più gravi. La gestione del paziente neutropenico prevede un approccio sistematico che tenga conto della gravità della neutropenia e del contesto clinico in cui essa si colloca. Nella diagnostica differenziale devono essere considerati fattori quali l'età del paziente, l'esordio acuto o cronico della neutropenia e la sua persistenza nel tempo, l'associazione con altre alterazioni ematologiche (anemia, piatrinopenia, linfocitosi) e infine la presenza di caratteristiche cliniche particolari. Tutti questi elementi possono permettere di selezionare condizioni a decorso benigno e autolimitante e condizioni che necessitano di una valutazione ematologica più approfondita. Quest'ultima risulta indispensabile anche per avviare un eventuale percorso diagnostico specialistico con esami più mirati, talvolta invasivi, quali l'esame istologico e/o citologico del midollo osseo, con le associate indagini citofluorimetriche e citogenetiche, indispensabili quando la neutropenia risulta severa o associata ad altre anomalie ematologiche.

Nella pratica clinica, una diagnosi tempestiva risulta essenziale, tenendo conto che la durata e la gravità della neutropenia condizionano il rischio infettivo e le decisioni terapeutiche. Infatti, quanto più il numero dei neutrofilici è basso tanto più aumenta il rischio di infezioni, specie batteriche. La persistenza e la gravità della neutropenia incidono anche sulla decisione di ospedalizzare il paziente, con conseguente aumentato rischio di infezioni nosocomiali e ripercussioni sulla spesa pubblica sanitaria, senza trascurare l'impatto del ricovero sulla qualità della vita. Particolare attenzione va poi posta al bambino oncologico, in cui la presenza di un'importante neutropenia può ritardare la somministrazione dei chemioterapici o richiederne la riduzione influenzando quindi la prognosi.

## Definizione e classificazione

La neutropenia è un disordine caratterizzato all'esame emocromocitometrico da un numero assoluto di neutrofilici circolanti (N) al di sotto dei limiti di normalità per età ed etnia.

La proporzione tra neutrofilici e linfociti nel sangue periferico varia con l'età. Alla nascita prevalgono i neutrofilici che dimi-

niscono rapidamente nei primi giorni di vita arrivando a costituire il 20-30% circa dei globuli bianchi totali nel corso dei primi cinque anni. Successivamente si verifica un incremento del numero di neutrofilici che raggiunge i valori dell'età adulta (70% circa del numero totale di globuli bianchi) nel periodo puberale. Il valore minimo varia in base all'età e all'etnia, per esempio le etnie africana e araba hanno una conta di neutrofilici più bassa (neutropenia etnica benigna, NEB) rispetto alla popolazione caucasica (Tabella 1). In queste etnie la NEB rimane una diagnosi di esclusione che andrebbe sospettata in presenza di un numero assoluto di neutrofilici persistentemente <1500/mmc in assenza di cause secondarie (Tabella 2) [1-3]. Inoltre, bassi livelli di neutrofilici (<1000/mmc) sono presenti in circa il 6% dei neonati prematuri e/o nati piccoli per età gestazionale [4,5]. In base all'entità, la neutropenia si classifica in:

- lieve: N 1000-1500/mmc;
- moderata: N 500-1000/mmc;
- severa: N <500/mmc.

Si parla invece di agranulocitosi in presenza di N <200/mmc, condizione associata a un elevato rischio di infezioni severe, potenzialmente letali, causate soprattutto da germi opportunistici [6]. Le neutropenie possono essere classificate in congenite e acquisite. Si parla di neutropenia acuta (transitoria) e cronica (persistente), a seconda che la durata sia inferiore o superiore a 3 mesi. Le neutropenie transitorie sono di solito associate a episodi infettivi o all'assunzione di farmaci mentre le forme congenite, autoimmuni, idiopatiche e la neutropenia ciclica hanno perlopiù un andamento cronico. Il rischio di contrarre infezioni è direttamente correlato alla severità e alla durata della neutropenia [1,6].

## Principali cause

Forme acquisite:

- Neutropenia postinfettiva. Le infezioni, soprattutto quelle virali, sono la causa più comune di neutropenia acuta in età pediatrica. La neutropenia insorge di solito durante le prime 24-48 ore dall'infezione e persiste per 3-8 giorni,

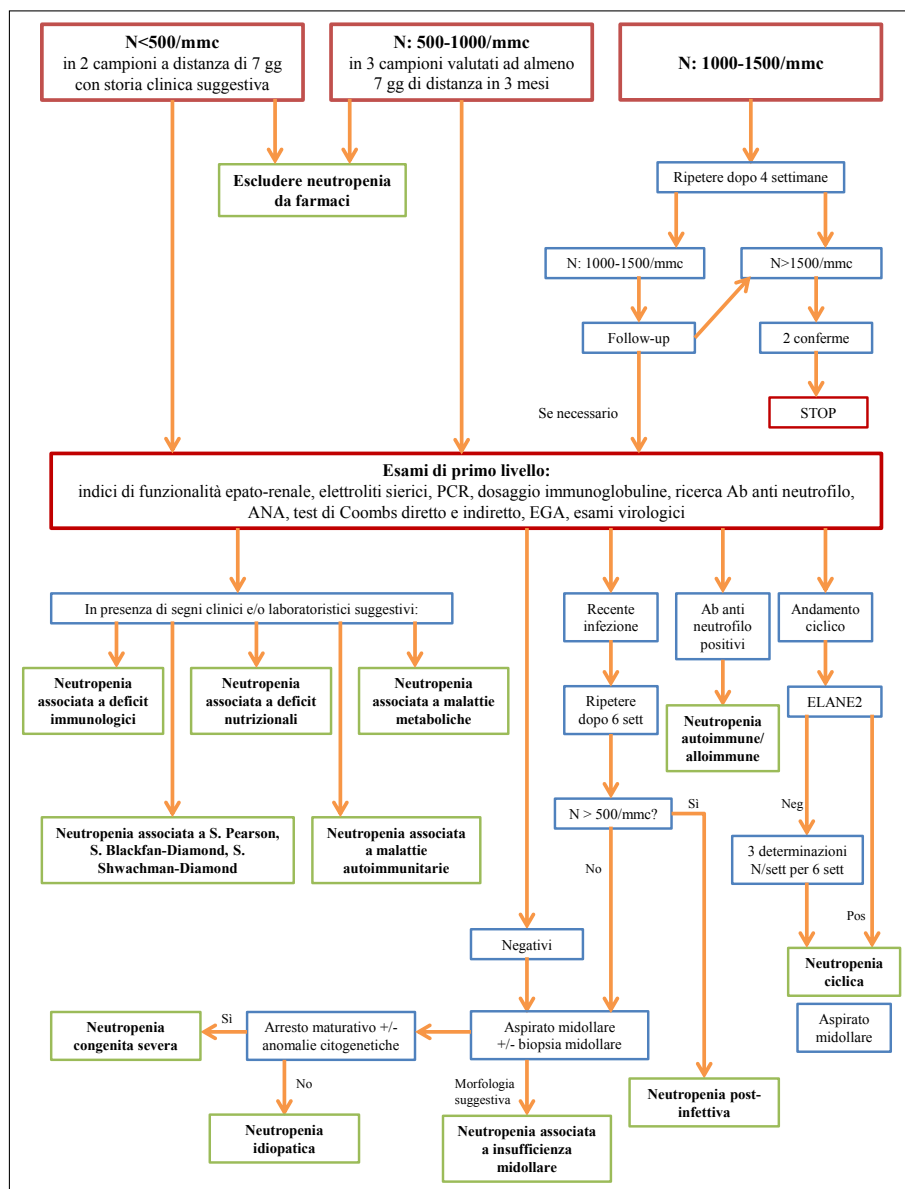


Figura 1. Approccio diagnostico alle neutropenie in età pediatrica (modificato da [4]).

asintomatico di tale condizione. Complicanze infettive importanti sono state riscontrate nel 12-20% circa dei casi e nel 90% dei pazienti si ha una risoluzione entro i 2 anni dall'esordio. La NAI è una condizione differente rispetto alla neutropenia autoimmune dell'adulto che si caratterizza per un decorso clinico più severo, con più bassa frequenza di risoluzione spontanea e maggiore tendenza all'associazione con altre patologie autoimmuni [8].

- **Neutropenia da farmaci.** È una causa molto comune di neutropenia nella popolazione adulta, rappresentando solo il 10% delle forme pediatriche. I principali farmaci responsabili sono antibiotici, antiepilettici e antinfiammatori (Tabella 3), i quali possono provocare neutropenia attraverso meccanismi immunologici, tossici o da ipersensibilità. La prima misura da attuare in questi casi è la sospensione del farmaco se non indispensabile [1,7].
- **Deficit nutrizionali.** Deficit di vitamina B12, acido folico o rame o una severa malnutrizione proteico-calorica possono causare neutropenia. Tali deficit, in realtà, determinano di solito una citopenia di più linee emopoietiche piuttosto che una neutropenia isolata e la diagnosi è supportata dalla storia anamnestica, dall'obiettività clinica e dalla determinazione laboratoristica di bassi livelli della vitamina specifica [6].
- **Neutropenia da sequestro.** La splenomegalia e l'ipersplenismo presenti in alcune condizioni (es. anemie emolitiche, ipertensione portale, malattie metaboliche) possono determinare una neutropenia da sequestro di grado lieve, associata o meno ad anemia o trombocitopenia. Solitamente non è richiesto alcun trattamento e solo in rari casi è necessaria la splenectomia [1].
- **Forme congenite:**
  - **Neutropenie congenite severe (NCS).** Si manifestano solitamente nel primo anno di vita e, rispetto alle altre forme di neutropenia, si associano a infezioni severe e ricorrenti (es. celluliti, infezioni respiratorie e della regione peria-

in concomitanza con il periodo della viremia acuta. Una neutropenia severa può però associarsi anche a infezioni batteriche, protozooarie e fungine. I meccanismi alla base della neutropenia in corso di infezione batterica sono: la redistribuzione dei neutrofili dal pool di sangue periferico al pool marginato, l'aumentato utilizzo di neutrofili nel sito di infezione e, in alcuni casi, la ridotta produzione degli stessi [1,7].

- **Neutropenia autoimmune dell'infanzia (NAI).** È causata dalla presenza di autoanticorpi diretti contro antigeni espressi sulla membrana dei neutrofili, principalmente HNA-1a e HNA-1b. È una condizione frequente in età pediatrica, soprattutto tra i 7 e i 9 mesi di età. Infatti, sebbene sia riportata un'incidenza di 1:100.000, è verosimile che si tratti di un dato sottostimato, considerato il decorso benigno e spesso

TABELLA 1. Limite inferiore del valore assoluto dei neutrofili in base all'età e all'etnia (modificata da [2])

ETNIA	VALORE MINIMO DI NEUTROFILI/MMC									
	Giorni		Settimane			Mesi	Anni			
	1	2-7	2	3	4	2-12	2	3	4	5-6
Caucasica	6000	5000	1500	1000	1000	1000	1500	1500	1500	1500
Nordafricani	900	900	/	/	/	500	700	700	600	900
Arabi peninsulari	1000	1300	800	800	800	700	800	1000	1000	1000
Indiani subcontinentali	900	1900	/	/	/	700	1100	/	/	/

**TABELLA 2.** Caratteristiche della neutropenia etnica benigna (modificata da [3])

Persistenza del valore assoluto dei neutrofilo <1500/mmc, di solito tra 1000/mmc e 1500/mmc
Assenza di aumentato rischio di infezioni
Assenza di cause secondarie di neutropenia
Assenza di altre citopenie
Assenza di splenomegalia
Assenza di linfadenopatia
Interessa più frequentemente le seguenti etnie: Africani, Ebrei Yemeniti, Ebrei Etiopi, Arabi, Indiani Caraibici e Occidentali

**TABELLA 3.** Classi di farmaci che possono determinare neutropenia

Classe farmacologica	Esempi di molecole
Analgesici, antinfiammatori	Acido acetilsalicilico, ibuprofene, indometacina, naprossene
Antibiotici	Cefalosporine, cloramfenicolo, cotrimossazolo, gentamicina, macrolidi, metronidazolo penicillina, rifampicina, sulfamidici, tetracine, vancomicina
Antiepilettici	Acido valproico, carbamazepina, etosuccimide, fenitoina
Antitiroidei	Metimazolo, propiltiouracile
Agenti cardiovascolari	Amiodarone, diuretici tiazidici, furosemide, idralazina, ramipril, procainamide, spironolattone
Antivirali	Abacavir, aciclovir, zidovudina
Altri	Acetilcisteina, allopurinolo, glucocorticoidi, ipoglicemizzanti orali, olanzapina, omeprazolo, ranitidina

**TABELLA 4.** Neutropenia determinata da alterazioni genetiche

Patologia	Ereditarietà	Gene
Anemia di Blackfan-Diamond	Sporadica nel 75% dei casi, AD o AR	RPS19, RPS17, RPS24, RPL35A, RPL5, RLL11
Discheratosi congenita	Generalmente X-linked (in alcuni casi AR o AD)	DKC1, TERC, TERT
Mielocatessi e sindrome WHIM	AD	CXCR4
Neutropenia ciclica	AD	ELA2
Neutropenia congenita grave	AD	ELA2, GFI1
Neutropenia congenita grave con mutazione di G6BC3	AR	G6BC3
Sindrome di Kostmann	AR	HAX1
Neutropenia familiare benigna	AD	
Sindrome da Iper-IgM	X-linked, AR	CD40
Sindrome da insufficienza midollare (anemia di Fanconi)	AR	FANC
Sindrome di Shwachman-Diamond	AR	SDS

nale). Frequentemente sono trasmesse come disordini autosomico dominanti dovuti a mutazioni del gene ELANE che codifica per un'elastasi neutrofila, proteina espressa ad alti livelli nei promielociti, la cui mutazione determina un'apoptosi dei precursori mieloidi. Le NCS autosomiche recessive sono causate da difetti di molteplici geni, tra cui HAX1, un gene antiapoptotico responsabile della sindrome di Kostmann, e G6PC3 che codifica per una subunità catalitica neutrofilo-specifica

della glucosio-6-fosfatasi. A differenza del gene ELANE, espresso selettivamente a livello delle cellule mieloidi, i geni HAX1 e G6PC3 sono espressi in diversi tessuti e organi, motivo per cui mutazioni a carico di questi geni possono essere la causa di manifestazioni relative al coinvolgimento di altri distretti (es. gastrointestinali, cardiache, neurologiche) [5,6]. La presenza di una neutropenia congenita persistente severa può inoltre essere la spia di rare sindromi genetiche [9].

- Neutropenia ciclica (NC). È un raro disordine caratterizzato da oscillazioni del valore dei neutrofilo, di solito a intervalli di 21 giorni. Nella prima fase del ciclo, della durata di 3-5 giorni, il paziente presenta valori di neutrofilo estremamente bassi, seguono una fase di rapido aumento (fino a 2000/mmc) e una nuova fase di discesa. Al momento del nadir, i pazienti possono presentare ulcere orali dolorose, sintomi respiratori, celluliti, ascessi e infezioni severe, a volte fatali. La regolarità delle oscillazioni della conta dei neutrofilo nel corso degli anni rappresenta una caratteristica tipica di questa condizione. Nella maggior parte dei casi sono evidenzabili mutazioni a carico del gene ELANE [5].

## Diagnosi

### Inquadramento diagnostico

L'approccio diagnostico non può prescindere da un'accurata anamnesi e da un attento esame obiettivo. È importante inoltre ricavare informazioni riguardanti i valori precedenti di neutrofilo, se possibile anche quelli delle fasi precoci della vita [6]. L'iter diagnostico iniziale e l'esecuzione di indagini di primo livello è strettamente dipendente dall'entità della neutropenia (Figura 1). In pazienti con neutropenia lieve senza segni clinici di allarme, per effettuare una corretta diagnosi può essere sufficiente un emocromo con formula leucocitaria, preferibilmente associato a una valutazione dello striscio periferico. Se coesistono neutropenia e segni clinico-anamnestici suggestivi di infezione severa è opportuno procedere con indagini di primo livello e aspirato midollare per non ritardare l'inizio della terapia [4].

### Indagini diagnostiche

- Esami di primo livello: funzionalità epatica e renale, elettroliti sierici, EGA venoso, PCR, dosaggio delle immunoglobuline sieriche, anticorpi antineutrofilo, indagini infettivologiche (VRS, virus dell'influenza A e B, virus dell'epatite, HHV 6, EBV, varicella, morbillo, rosolia, CMV, HIV, PVB19, brucella, TBC, salmonella typhi e paratyphi, rickettsia, plasmodium vivax e falciparum), test di Coombs diretto e indiretto, ANA [4].
- Anticorpi antineutrofilo: il dosaggio degli anticorpi antineutrofilo circolanti (test indiretto) tramite citometria a flusso è il test di scelta per confermare la diagnosi di NAI. Si tratta di una metodica a bassa sensibilità (74% al primo rilievo), per cui in caso di negativi-

tà della prima determinazione e in presenza di forte sospetto clinico ne è indicata la ripetizione fino a 4 volte nell'arco di 4-6 mesi. La positività di questo test, sia nel neonato che nella madre, supporta la diagnosi di neutropenia neonatale alloimmune [4,10].

- Test genetici: l'identificazione del gene specifico responsabile di NCS è utile per indicare il rischio di complicanze a lungo termine come la sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (SMD/LMA) o l'aplasia e può guidare lo screening di fenotipi non ematologici (sindrome di Shwachman-Diamond o deficit di G6PC3). Può fornire inoltre una base per il counseling genetico (Tabella 4).
- Altri test di laboratorio: valutazione di deficit nutrizionali (vitamina B12, folati, rame), deficit immunitari e patologie reumatologiche.
- Aspirato midollare: è utile per identificare eventuali anomalie mielopoietiche al fine di inquadrare lo stadio del difetto nella mielopoiesi che causa la neutropenia. Per esempio, pazienti con NCS dovuta a mutazioni di ELANE o HAX1 spesso mostrano un arresto di maturazione con numerosi promiilociti e poche cellule mieloidi mature. Al contrario, pazienti con mielocattesi hanno abbondanti neutrofilo ipermaturi nel midollo osseo per difficoltà di tali cellule a riversarsi nel torrente sanguigno. In pazienti con NC la cellularità del midollo e la conta differenziale sono dipendenti dal timing del ciclo del neutrofilo al momento della raccolta del campione. Un esame accurato sia del midollo che del sangue periferico è essenziale, in aggiunta alla citogenetica midollare, prima di trattare un paziente con fattori di crescita. Nei pazienti con NCS è raccomandato nel follow-up l'esame del midollo osseo con analisi cromosomica per seguire l'evoluzione a SMD/LMA. Un marker di transizione è lo sviluppo di mutazioni nel recettore G-CSF, ma il tempo di latenza tra la comparsa della mutazione e i segni clinici di SMD/LMA può essere anche di molti anni [6,11].

## Terapia

### Terapia delle infezioni acute

Nel paziente neutropenico la febbre è il segno di infezione più frequente ed è considerata un'emergenza medica associata a importante morbilità e mortalità in quanto spia della presenza di infezioni potenzialmente pericolose per la vita. Si definisce neutropenia febbrile la presenza di

una temperatura corporea  $\geq 38,3$  °C in una singola misurazione o  $>38$  °C per almeno un'ora in presenza di neutropenia. Ogni paziente neutropenico e febbrile deve essere sottoposto a esame clinico finalizzato alla ricerca di eventuali sintomi o segni suggestivi di localizzazione infettiva. In questi pazienti tuttavia la febbre potrebbe essere l'unico segno di infezione, soprattutto se la conta assoluta è molto bassa. Ciò è dovuto alla mancata capacità di innescare una risposta infiammatoria che a sua volta può tradursi in un'obiettività clinica completamente negativa [12].

La gestione di tale problematica nei pazienti con neutropenia rimane a oggi dibattuta. Sebbene esistano linee guida dettagliate sul trattamento della febbre nei pazienti con neutropenia indotta da chemioterapici, sono ancora pochi i dati a nostra disposizione in altri setting pediatrici. La decisione di intraprendere o meno una terapia antibiotica e l'eventuale ospedalizzazione del paziente rimangono pertanto a discrezione del medico di riferimento, sulla base del rischio individuale di presentare un'infezione più o meno grave. Altri fattori presi in considerazione sono l'età del paziente, la distanza del domicilio dal più vicino presidio ospedaliero e l'affidabilità della famiglia. L'ospedalizzazione è necessaria per i pazienti che hanno una neutropenia severa oppure nei casi con neutropenia moderata associata a una grave infezione e comunque in tutti i casi di neutropenia qualora il paziente presenti una compromissione delle condizioni generali. La scelta della terapia antibiotica iniziale dipende dalla prevalenza dei microrganismi della comunità o dell'ambiente ospedaliero e dal pattern di suscettibilità degli stessi e differisce in base al tipo di neutropenia e alle condizioni cliniche. In presenza di segni di infezione di lieve entità e neutropenia di grado lieve-moderato potrebbe essere sufficiente una terapia antibiotica orale. Al contrario, nei casi di infezione severa o potenzialmente letale dovrebbe essere avviata tempestivamente una terapia antibiotica endovenosa che preveda l'associazione di almeno due antibiotici attivi su Gram+ e Gram-. I benefici della profilassi antibiotica non sono al momento dimostrati nei pazienti neutropenici [1,13,14].

### Terapia con fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF)

L'ematopoiesi è sotto il controllo di diversi fattori di crescita e il G-CSF è il principale regolatore della conta di neutrofilo. Il G-CSF umano ricombinante per via sottocutanea è ancora oggi usato per stimolare la produzione dei neutrofilo nei pazienti

con neutropenia indotta da chemioterapia o in altre forme di neutropenia severa cronica.

In accordo con le linee guida AIEOP è indicata la terapia continuativa con G-CSF nei pazienti con neutropenia severa associata a infezioni gravi e/o ricorrenti (sindrome di Kostmann, neutropenia ciclica, alcune forme idiopatiche), mentre è preferibile la somministrazione on demand nelle neutropenie autoimmuni o secondarie qualora siano presenti le seguenti condizioni:

- febbre  $\geq 38$  °C per almeno 3 giorni in associazione a sintomi e/o segni quali tosse, cefalea, dolore addominale, inappetenza, tachidispnea, faringodinia, otalgia, stranguria, dolore a livello periodontale;
- decadimento dello stato generale o sintomi da shock settico (agitazione psicomotoria, ipotensione, oliguria, alterazione dello stato di coscienza, tachidispnea, desaturazione).

Qualora i sintomi e/o i segni sopracitati persistano per più di 3 giorni in associazione a febricola ( $T < 38$  °C), la somministrazione di G-CSF on demand rimane, invece, a discrezione del medico. L'obiettivo è quello di mantenere  $N > 1000/\text{mmc}$  ma  $< 5000/\text{mmc}$ , iniziando con una dose di 5 g/kg/die che può essere incrementata gradualmente in assenza di una buona risposta [14].

### Altre terapie

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) rappresenta un'alternativa terapeutica riservata a gruppi selezionati di pazienti. Non esistono a oggi indicazioni assolute per eseguire un TCSE, tuttavia gli autori del gruppo AIEOP lo suggeriscono in quattro categorie di pazienti:

- "non responders" al G-CSF: pazienti che non raggiungono valori di  $N > 1000/\text{mmc}$  o che hanno uno scarso controllo delle infezioni con dosi molto alte di G-CSF ( $> 20$  g/kg/die), anche al fine di prevenire il rischio di trasformazione leucemica ad esse correlato;
- "low responders" al G-CSF: pazienti che necessitano di dosi di 15-20 g/kg/die per mantenere  $N > 1000/\text{mmc}$  e/o per ridurre la ricorrenza e la severità delle infezioni;
- pazienti portatori di una mutazione isolata del recettore di G-CSF, fattore di rischio per lo sviluppo di SMD/LMA. In questi casi può essere suggerito il TCSE nel caso vi sia un donatore familiare HLA-identico;
- pazienti con SMD o anomalie citogenetiche, soprattutto se a carico dei cromosomi 7 e 8 [14].

Per alcune forme di neutropenia un trattamento innovativo e mirato potrebbe essere rappresentato dalla terapia genica. A tale riguardo un recente studio ha valutato gli effetti del knockout del gene ELANE in pazienti con NCS portatori di tale mutazione dimostrando in vitro un aumento della differenziazione dei granulociti. Questa opzione terapeutica potrebbe rappresentare un'alternativa futura, soprattutto in quei pazienti che richiedono alte dosi di G-CSF o non responsivi a tale trattamento. Tale procedura deve essere tuttavia considerata ancora oggetto di studio al fine di valutarne l'efficacia e la sicurezza a lungo termine [15].

*Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.*

*Gli autori dichiarano di non aver contemporaneamente inviato il lavoro ad altra rivista.*

✉ [mar.scavone@gmail.com](mailto:mar.scavone@gmail.com)

1. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev.* 2008 Jan;29(1):12-23; quiz 24.

2. Denic S, Narchi H, Al Mekaini LA, et al. Prevalence of neutropenia in children by nationality. *BMC Hematol.* 2016 May 21;16:15.

3. Atallah-Yunes SA, Ready A, Newburger PE. Benign ethnic neutropenia. *Blood Rev.* 2019 Sep;37:100586.

4. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, et al. Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Jul 15;57(1):10-7.

5. Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol.* 2017 Aug;178(3):351-363.

6. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol.* 2013 Jul;50(3):198-206.

7. Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev.* 2013 Apr;34(4):173-84.

8. Farruggia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol.* 2015 Feb;6(1):15-24.

9. Concolino D, Roversi G, Muzzi GL, et al. Clericuzio-type poikiloderma with neutropenia syndrome in three sibs with mutations in the C16orf57 gene: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet A.* 2010 Oct;152A(10):2588-94.

10. Bux J, Jung KD, Kauth T, Mueller-Eckhardt C. Serological and clinical aspects of granulocyte antibodies leading to alloimmune neonatal neutropenia. *Transfus Med.* 1992 Jun;2(2):143-9.

11. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood.* 2000 Oct 1;96(7):2317-22.

12. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017 Dec;31(6):981-993.

13. Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica Comitato scientifico di disciplina infezioni. Linee guida per il trattamento delle complicanze infettive in oncologia pediatrica: terapia empirica della neutropenia febbrile. [www.aieop.it](http://www.aieop.it).

14. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, et al. Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Am J Hematol.* 2012 Feb;87(2):238-43.

15. Nasri M, Ritter M, Mir P, et al. CRISPR/Cas9 mediated ELANE knockout enables neutrophilic maturation of primary hematopoietic stem and progenitor cells and induced pluripotent stem cells of severe congenital neutropenia patients. *Haematologica.* 2019 Jun 27. pii: haematol.2019.221804.

## INDICE PAGINE ELETTRONICHE DI QUADERNI ACP 26 (4) – 2019

### Newsletter pediatrica

n.1 Melatonina nel trattamento dei problemi del sonno in bambini con disturbi del neuro-sviluppo: revisione sistematica e meta-analisi

n.2 Marketing alimentare sui social media: i video blogger influenzano i consumi

n.3 La terapia antibiotica orale non è meno efficace di quella endovenosa nel trattamento delle infezioni osteoarticolari complesse nell'età adulta; un RCT di non-inferiorità.

n.4 Trattamento del dolore acuto traumatico nei bambini con ketamina o fentanil intranasali. Un trial clinico di non inferiorità

n.5 Cochrane luglio-agosto 2019

### Documenti

d.1 Il diabete di Tipo 1 nei bambini e negli adolescenti: il position statement della American Diabetes Association del 2018

*Commento a cura di Alberto Marsciani*

d.2 Il dolore nel bambino con disabilità intellettiva profonda: luci e ombre

*Commento a cura di Francesca Peri ed Egidio Barbi*

### Ambiente e salute

a&s.1 Inquinamento atmosferico e salute dei bambini: prescrivere aria pulita per prevenire danni devastanti

### Articolo del mese

am.1 Presentazione della malattia di Kawasaki con sintomatologia addominale: campanello d'allarme per forme a decorso severo?

*Commento a cura di Daniele de Brasi*

### Narrare l'immagine

ni.1 Elliot Erwitt, *Farmer Family at Meal*, Douglas, Wyoming, 1954

*Descrizione a cura di Cristina Casoli*

*Impressioni di Enrico Valletta, Maria Francesca Siracusano e Costantino Panza*

### Poster congressi

p.1 Poster specializzandi (3° parte)

"Da Tabiano a Parma...", 14-16 febbraio 2019