

# La sicurezza del paziente e la Medicina di Laboratorio. Le applicazioni: il caso dell'Ematologia

B. Biasioli<sup>a</sup>, A.M. Cenci<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Trieste

<sup>b</sup>Dipartimento di Patologia Clinica, Nuovo Ospedale "S. Agostino-Estense", AUSL Modena, Baggiovara (MO)

## Riassunto

La neutropenia è la condizione nella quale il conteggio dei granulociti neutrofili scende al di sotto dei 2000 elementi/ $\mu\text{l}$ . Da un punto di vista clinico essa si riconosce alla base di segni e sintomi di tipo ed entità differenti, fino alle sepsi gravi con rischio di vita, per il ruolo chiave rivestito da queste cellule nell'organismo, principalmente nella difesa dalle infezioni batteriche. Il compito del moderno laboratorio di ematologia si esplica nelle fasi di diagnosi e follow-up di pazienti sia esterni che ricoverati e riconosce il suo principale contributo nel miglioramento continuo della qualità dei dati forniti, nella produzione di nuovi parametri da utilizzare nell'interpretazione dell'andamento clinico delle sindromi neutropeniche, nell'utilizzo di nuovi test diagnostici per lo studio delle diverse eziopatogenesi possibili e del follow-up farmacologico. Il complessivo processo analitico gioca, inoltre, un ruolo essenziale per le modalità ed i tempi dei percorsi organizzativo-diagnostici messi in atto e per un intervento efficiente ed efficace in questi pazienti che presentano specifiche esigenze, spesso accompagnate da condizioni critiche.

## Summary

### The role of clinical laboratory in neutropenic patient management

Neutropenia is defined as an absolute granulocyte count below 2000/ $\mu\text{l}$ . Clinically, the signs and symptoms of neutropenia depend on the level of the count. Because of the role of these cells in human organism, this situation puts the patients, unable to mount an adequate defense against bacterial infections, at risk for spread of the infection and life-threatening bacteremia. At present, Clinical Laboratory plays a part in the neutropenic patient management, both inpatient or outpatient, by continuously improving the analytical data quality during diagnosis and follow up, providing new analytical parameters and new tests to study and to confirm the several etiopathological mechanisms which can cause neutropenia, and monitoring the therapy. This role is clear and defined through the complete analytical process and results crucial for the specific contribution in timing and decision making during all the patient clinical managing.

## Definizione di Neutropenia

Da un punto di vista clinico, viene definita neutropenia la presenza di un conteggio di granulociti neutrofili inferiore a 2000 elementi/ $\mu\text{l}$  nella razza caucasica e, secondo la scuola anglosassone, a 1500/ $\mu\text{l}$  in quella negra. Tuttavia, sino a che il numero di queste cellule non scende sotto i 500/ $\mu\text{l}$ , il paziente non risulta esposto a rischio significativo di infezioni batteriche o micotiche.

Le cause principali di neutropenia nell'adulto riconoscono meccanismi differenti, quali anomalie, nella produzione e nella distruzione, di origine autoimmune, mentre giocano un ruolo di minor importanza i cambiamenti nella cinetica del pool granulocitario<sup>1</sup>.

## Manifestazioni cliniche

I segni ed i sintomi legati alla neutropenia dipendono dalla sua entità. Fino a quando il numero assoluto dei granulociti è tra 500 e 2000/ $\mu\text{l}$ , è improbabile che il paziente sviluppi serie infezioni batteriche. Il paziente moderatamente neutropenico, tuttavia, può risultare incapace di presentare un adeguato meccanismo di difesa. Infatti, quando l'organismo è sottoposto ad infezioni, l'aumentata richiesta di globuli bianchi ad esse associata porta ad una rapida diminuzione in circolo del loro numero. Questo evento pone il paziente a rischio di sviluppare infezioni e batteriemie anche tali da porlo a rischio di vita. Quando il conteggio scende sotto i 500 neutrofili/ $\mu\text{l}$  diviene alto il rischio di

infezioni della cute, del cavo orale (denti e tessuto parodontale), del faringe e del polmone. Infine, se questi elementi scendono sotto i 100/ $\mu$ l, aumenta drammaticamente la possibilità che intervengano sepsi da batteri gram-negativi o gram-positivi e gravi infezioni micotiche<sup>1</sup>.

## Inquadramento Clinico

### 1. Neutropenie in età pediatrica

Diverse forme e sindromi neutropeniche si possono osservare sia tra i neonati che nell'infanzia.

La *sepsi neonatale* è forse una delle più comuni cause di severa neutropenia che può intervenire durante i primi giorni di vita.

Una *neutropenia reversibile* può essere osservata in bambini nati da madri affette da malattie autoimmuni, come risultato di ipertensione materna o di ingestione di droghe o farmaci o in entrambe le situazioni.

Una *neutropenia persistente* può risultare se si instaurano difetti di produzione, maturazione o sopravvivenza dei neutrofili.

La *Neutropenia Ciclica* è una particolare condizione genetica autosomica dominante dell'infanzia oggi ben definita, caratterizzata da episodi ricorrenti di neutropenia, non sempre associati ad infezioni, che avvengono a cicli regolari di 3-4 settimane. Ciascun episodio è caratterizzato da una settimana di ridotta produzione di granulociti, seguita da una monocitosi reattiva e poi da uno spontaneo ritorno alla produzione normale. La granulocitopenia presentata può essere tanto severa da sostenere infezioni batteriche ricorrenti e gravi, tali da richiedere terapie antibiotiche aggressive. Con l'aumentare dell'età, la natura ciclica della produzione dei globuli bianchi può diminuire, con il risultato dell'instaurarsi di una severa granulocitopenia cronica. Il meccanismo postulato alla base della Neutropenia Ciclica è che ci sia un difetto nel feedback produzione-maturazione con una diminuita capacità dei precursori di rispondere ai fattori di crescita come il G-CSF.

La *Sindrome di Kostmann*, un disordine genetico autosomico recessivo della maturazione dei neutrofili, costituisce un'altra causa di neutropenia congenita severa. I pazienti sembrano avere una popolazione normale di progenitori mieloidi precoci che risultano, in qualche modo, soppressi, con la conseguente inibizione di una maturazione normale. Questi pazienti sono a rischio di infezioni severe, anche con pericolo di vita. In alcuni casi è stata dimostrata una mutazione del recettore per il G-CSF, sebbene la maggior parte di essi rispondano alla terapia con tale fattore di crescita.

Infine *Sindrome di Chediak-Higashi* è un disordine genetico autosomico recessivo caratterizzato da neutropenia moderata, dalla presenza di granulociti circolanti contenenti tipici granuli azurofili di grandi dimensioni, che possono essere presenti lungo tutta la linea mieloide, e da un'alta suscettibilità alle infezioni batteriche<sup>1</sup>.

### 2. Le neutropenie dell'adulto

Nell'adulto, i difetti acquisiti di produzione midollare risultano molto comuni e spesso possono essere prevedibili, come ad esempio in corso di chemioterapia antineoplastica e nel trattamento con zidovudina in pazienti affetti da AIDS. Questo risultato riflette l'impatto di farmaci speci-

fici sulla proliferazione della cellula staminale e sui progenitori mieloidi precoci. Nella maggior parte dei casi, il midollo va in remissione non appena il farmaco o i farmaci vengono sospesi.

Molte sostanze farmacologiche sono state associate a *neutropenie occasionali*; tra le più importanti di questo gruppo si riconoscono i sali d'oro iniettabili, il cloramfenicolo, alcuni farmaci antitiroidei come il propiltiouracile, analgesici quali indometacina, acetaminofene e fenacetina, antidepressivi triciclici e fenotiazine. Teoricamente, qualsiasi farmaco può occasionalmente produrre neutropenie severe che possono mettere il paziente anche a rischio di vita. Per questa ragione, ogniqualvolta si verifichi una neutropenia durante utilizzo di un qualche farmaco, deve essere presa in considerazione la possibilità che questa sia indotta dal trattamento stesso<sup>1</sup>.

In presenza di collagenopatie sistemiche autoimmuni con componente vasculitica o di altre malattie autoimmuni, si osservano *neutropenie* cosiddette "*autoimmuni*". Tra queste, le due più comuni sono associate al Lupus Eritematoso Sistemico, dove la neutropenia si manifesta da sola o associata a trombocitopenia, e alla sindrome di Felty, dove questa risulta comunemente associata a splenomegalia. Poiché la componente artrtica del processo può essere di lieve entità, la comparsa di una di queste due combinazioni sintomatologiche deve innescare un'attenta ed accurata valutazione in diagnosi differenziale. Altre cause di splenomegalia e neutropenia sono costituite da linfomi, malattie mieloproliferative e patologie epatiche gravi con associata ipertensione portale. In tutte queste situazioni, risulta spesso difficile capire se la granulocitopenia sia dovuta al solo sequestro splenico o riconosca una componente autoimmune. La splenomegalia può avere un impatto anche sulla produzione midollare. Sebbene questo collegamento non sia chiaramente conosciuto, è stato dimostrato un significativo miglioramento nella produzione dei neutrofili in pazienti con Sindrome di Felty o con mielofibrosi sottoposti a splenectomia<sup>1-5</sup>.

Una *granulocitopenia acuta*, che intervenga in corso di sepsi gravissime, può portare all'exitus, mentre diminuzioni gravi ed improvvise del numero assoluto di neutrofili in pazienti con sepsi o peritonite da pneumococco costituiscono segni prognostici negativi, in quanto indici di incapacità del midollo di produrre tempestivamente nuove cellule.

I pazienti affetti da alcoolismo cronico sono suscettibili soprattutto di granulocitopenia correlata dalle infezioni. In queste situazioni, sia la deficienza di acido folico che l'effetto tossico diretto dell'alcool sui precursori midollari riducono la capacità dei pazienti di produrre nuove cellule in risposta all'infezione.

Infine, alcuni pazienti possono presentare una *neutropenia "idiopatica"*. Comunemente, la riduzione nel numero dei granulociti circolanti risulta relativamente moderata e non associata ad infezioni drammatiche. Quando la granulocitopenia è accompagnata da anomalie a carico di altri elementi del sangue, quali anemia e trombocitopenia, accade di frequente che il paziente sviluppi un disordine mieloproliferativo.

Le malattie linfoproliferative, specialmente quelle maligne a carico dei T suppressor (patologie delle LGL), possono presentarsi anch'esse con granulocitopenia e con un'au-

mentata incidenza di infezioni della pelle e delle mucose.

Infine, secondo l'evidenza quotidiana degli ultimi anni, l'infezione da HIV è diventata una causa comune di disfunzione dei T linfociti. In questi pazienti, la perdita della sottopopolazione linfocitaria dei T helper e la sovraespressione dei T suppressor si associa ad anomalie di produzione e di funzione dei neutrofili<sup>1-11</sup>.

## Il ruolo del laboratorio nello studio delle neutropenie

Il laboratorio contribuisce allo studio del paziente neutropenico attraverso tutte le fasi del processo con modalità differenti per ciascuna di esse.

### 1. Le indagini di laboratorio

L'*esame emocromocitometrico*, nella sua unità di conteggi e formula leucocitaria, costituisce la chiave di valutazione dei pazienti neutropenici sia nella diagnosi che nel follow-up. E' essenziale focalizzare l'attenzione sul valore assoluto dei granulociti neutrofili e non sul numero totale dei leucociti. La maggior parte dei pazienti con granulocitopenia può, infatti, avere ancora un conteggio linfocitario con valori normali o molto vicino ad essi, tale da contribuire al mantenimento del numero dei leucociti totali a valori superiori ai 2000 elementi/ $\mu$ l. Particolare attenzione deve essere posta anche nella valutazione del numero dei monociti: una monocitosi reattiva può essere, infatti, osservata spesso in pazienti con neutropenia indotta da farmaci e nella Neutropenia Ciclica, mentre un lieve aumento del loro numero assoluto, fino a livelli di 500-1000/ $\mu$ l, può ridurre significativamente il rischio di batteriemie fatali.

L'altra indagine chiave, necessaria nella ricerca delle cause e nella valutazione della prognosi di una neutropenia, è l'*agoaspirato midollare*<sup>2,8,9</sup>. Di solito, un semplice agoaspirato risulta adeguato per valutare il rapporto leuco-eritroblastico e la maturazione dei precursori mieloidi. I difetti di produzione sono associati ad una perdita uniforme delle cellule mieloidi in tutti gli stadi maturativi. L'aspirato appare ipocellulare, con gli elementi residui limitati a precursori eritroidi, linfociti, plasmacellule e mastociti. I pazienti con neutropenia indotta da farmaci spesso mostrano un "arresto maturativo", dove precursori mieloidi precoci, di aspetto relativamente normale, non progrediscono ai successivi stadi di mielocita, metamielocita e granulocita<sup>3-6</sup>. Anche la deficienza di vitamina B12 e folati può produrre anomalie maturative, caratterizzate da morfologie megaloblastiche, in particolare con presenza di metamielociti giganti, e dalla comparsa di granulociti maturi multilobati.

Se non si riesce ad ottenere un mieloaspirato costituito da materiale adeguato, si deve ricorrere ad una *biopsia osteomidollare*. Questa risulta essere la scelta preferibile per la valutazione della cellularità totale e del danno strutturale in pazienti affetti da severe compromissioni midollari secondarie a tumori, a farmaci o in presenza di aplasia. Pazienti con mielofibrosi, leucemia a cellule capellute ed Emoglobinuria Parossistica Notturna, all'agoaspirazione possono presentare, frequentemente, una "punctio sicca" e, per questo, si può arrivare alla diagnosi esclusivamente con la biopsia<sup>10-12</sup>.

Altri test di laboratorio che risultano utili nella messa a punto della diagnosi e nelle diagnosi differenziali compren-

dono:

- test di citogenetica per le malattie maligne clonali del sistema emopoietico<sup>2-6</sup>;
- test per l'Emoglobinuria Parossistica Notturna, compresa la valutazione citofluorimetrica delle glicoproteine GPI-linked (CD59/55)<sup>13</sup>;
- dosaggio di acido folico e vitamina B12 nel siero nello studio della pancitopenia megaloblastica<sup>2,3,10-12</sup>;
- test per gli anticorpi antineutrofili nella diagnostica delle malattie autoimmuni;
- test della finestra di Rebusck per valutare la migrazione tissutale dei granulociti.

Valutazioni del turnover sono possibili utilizzando granulociti marcati; tuttavia, questo tipo di misure è usualmente limitato ai laboratori di ricerca.

Sono attualmente diventati disponibili i dosaggi dei livelli di citochine circolanti (G-CSF; GM-CSF, e M-CSF) attraverso immunoassay, ma il loro ruolo nella diagnosi delle diverse condizioni cliniche deve essere ancora definitivamente chiarito<sup>13-15</sup>.

Infine, tecniche di coltura midollare possono essere utilizzate per studiare le caratteristiche di crescita delle "colony forming units (CFU)" così come l'interazione delle sottopopolazioni dei T-linfociti con la crescita delle colonie stesse<sup>13-18</sup>.

### 2. Le fasi del processo analitico interessate

Nella *fase preanalitica* sono importanti i momenti legati strettamente alla disciplina e alla professione, quali i percorsi culturali, l'iter di studio e formativo degli operatori e la redazione di linee guida<sup>19-22</sup>. Si inserisce, a questo punto, la proposizione di percorsi organizzativo-terapeutici in collaborazione con gli altri specialisti, con cui definire i tempi ed i modi atti a studiare e seguire queste particolari condizioni morbose. Altro momento essenziale, legato alla qualificazione professionale, si realizza in occasione della stesura di progetti tecnologici per il settore di ematologia, delle scelte strumentali e dei controlli di qualità e di processo di cui dotarsi. Sempre alla fase preanalitica fa capo l'attenzione all'accuratezza nel menu e nella tempistica della scelta dei test da proporre e da utilizzare; decisiva risulta, infine, la garanzia legata al prelievo, che si espleta attraverso la valutazione della buona qualità del materiale da esaminare<sup>23</sup>.

Nella *fase analitica* va assicurato un buono standard di qualità analitica. Questo vedrà la compartecipazione di diversi fattori, tra i più rilevanti si riconoscono:

- la partecipazione a programmi di controllo di qualità analitica e professionale;
- l'accuratezza analitica garantita attraverso una corretta applicazione dei profili di imprecisione;
- la conoscenza e la capacità di scelta e di interpretazione dei risultati ottenuti con l'utilizzo dei moderni sistemi dedicati. Questo è particolarmente vero per quanto riguarda le novità diagnostiche messe a disposizione dalla ricerca e dall'industria del settore. Nella realtà attuale, infatti, tali acquisizioni risultano pressoché continue e sulla loro qualità analitica, consistenza scientifica, interesse ed applicazione clinica, l'ematologo di laboratorio è chiamato a confrontarsi costantemente. Si riconoscono, tra queste novità, parametri analitici ed indici di funzionalità quali,

ad esempio, lo studio e la quantificazione degli elementi mieloidi immaturi e dei precursori mieloidi collegati alle sepsi, i parametri di studio della displasia cellulare, il riconoscimento delle cellule staminali collegato al timing per il trapianto. È a questo livello che l'esperienza ed un serio spirito critico sono indispensabili per valutare accuratamente l'appropriatezza diagnostica dei dati a disposizione;

- le novità nello studio del fenotipo cellulare, anche per le implicanze funzionali delle cellule;
- la biologia molecolare e la citogenetica per lo studio delle patologie e alla base delle nuove terapie causali delle stesse;
- i collegamenti con altre discipline all'interno del laboratorio clinico (ad esempio la Microbiologia per quanto riguarda le neutropenie) e con altre branche diagnostiche e cliniche (ad esempio la definizione radiologico-internistica delle splenomegalie, sempre in relazione con le neutropenie).

Nella fase *post analitica* diventano cruciali e qualificanti i tempi e le modalità di redazione del referto.

Il referto, parziale o definitivo, può assemblare notizie provenienti da più ricerche congruenti, attivate, a cascata logica e secondo accordi, anche dallo stesso laboratorio (referti complessi)<sup>24</sup>.

Rivestono peculiare importanza anche le modalità di comunicazione dei risultati, in termini di percorsi e tempi. Nell'organizzazione di questa fase del processo, delicata e spesso definitiva, particolari cure ed energie dovranno essere investite nello scambio comunicativo con tutti gli altri attori coprotagonisti dell'intervento sul paziente. A questo scopo si dovrà ricorrere agli strumenti standardizzati oggi a disposizione, utilizzati in modo costante e ricorrente nel tempo, rigorosamente pianificati e soggetti a revisioni quali sessioni e cicli di audit, costituzione di gruppi di lavoro per redazione e revisione periodica di percorsi e linee guida, etc.<sup>20-22</sup>.

Nella pianificazione e nel follow-up di queste attività, a garanzia di un intervento razionale e pianificato, riveste un ruolo essenziale il Sistema Qualità, soprattutto nella gestione degli errori e nella corretta registrazione e valutazione degli "eventi sentinella".

Non bisogna dimenticare come una trascuratezza o un errore in una o lungo tutte le fasi del processo possa innescare meccanismi dispendiosi sia in termini economici (diagnostiche, anche impegnative, inappropriate e, talora, fuorvianti) che psicologici, questi ultimi spesso più pesanti dei primi nel vissuto dei pazienti<sup>20-23</sup>.

## Ruolo del laboratorio nella gestione clinica del paziente neutropenico

L'incontro tra laboratorio e paziente neutropenico ed il conseguente contributo avviene con modalità, peso e rilevanza differenti a seconda dello "status" (ambulatoriale od ospedalizzato) del paziente<sup>23,25-33</sup>.

### A. Il paziente ambulatoriale

In questo caso, il laboratorio interviene sia in fase di definizione diagnostica che nel follow-up. Infatti, il riconoscimento della neutropenia può avvenire come reperto casuale all'interno della richiesta generica di indagini anche non mirate, su quesito specifico del medico di medicina

generale, come restituzione del paziente in follow-up post ricovero per problematiche specifiche o post chemioterapia<sup>31-44</sup>.

Le caratteristiche e le modalità che contraddistinguono questo tipo di contributo si possono riassumere come segue:

#### 1) organizzazione della risposta

- a) tempi: possibilità di accesso con modalità e tempi di servizio in priorità;
- b) percorsi: preferenziali per accesso, esecuzione, refertazione e comunicazione;
- c) rapporti: concordati e diretti con i medici curanti;
- d) referto: redatto secondo linee guida condivise<sup>24</sup>.

#### 2) esami di conferma e/o approfondimento, sia di laboratorio che strumentali

Anche per questi dovranno essere organizzati modalità, tempi e percorsi di accesso, esecuzione, refertazione e comunicazione consoni al quesito ed alle peculiarità del caso clinico<sup>1,24,31,33</sup>.

### B. Il paziente ospedalizzato

Questa gestione risulta apparentemente più semplice per le caratteristiche di modalità, tempi e percorsi legati all'organizzazione ospedaliera ed allo stato stesso del ricovero. Questo, infatti, di per sé garantisce principalmente:

- un'adeguata gestione dell'acuzie prevista o improvvisa;
- l'utilizzo di percorsi ad hoc (ad es: le consulenze cliniche plurispecialistiche) previsti dall'organizzazione ospedaliera;
- l'esecuzione di esami di conferma e/o approfondimento sia in ambito laboratoristico che strumentale garantita da automatismi organizzativi pratici e congrui nei tempi di realizzazione<sup>1,31-33</sup>.

## Considerazioni conclusive

I profondi cambiamenti avvenuti nella gestione di pazienti affetti da citopenie sono il risultato delle moderne conoscenze scientifiche e delle possibilità tecnico-organizzative che ci vengono messe oggi a disposizione dalle nuove realtà sanitarie<sup>21-23</sup>.

Risulta, così, bene avviato ed in via di completamento quanto sino a pochi anni or sono era solamente auspicabile e cioè il cambiamento dei percorsi obbligati, nella gestione di almeno una parte di pazienti ematologici. Infatti da una sequenza che prefigurava il passaggio da Ricovero a Day Hospital si è passati, per lo più, ad una sequenza Ricovero-Day Hospital-Assistenza Domiciliare, mentre in alcuni casi le suddette tre modalità di gestione del paziente possono susseguirsi in maniera differente, nel modo più consoni alle problematiche cliniche che di volta in volta si presentano (Biasioli B. L'urgenza programmata nelle esigenze dei day-hospital. Relazione al Convegno su "Il Laboratorio nell'urgenza ed emergenza". Saint-Vincent (AO), 1-2 Dicembre 1993).

Questo risultato, pur soddisfacente, non può considerarsi che una tappa di passaggio verso risultati sempre più nuovi e forse, oggi, non ancora del tutto ipotizzabili.

In questo senso, sembra andare l'interrogarsi di alcuni gruppi di lavoro europei sulle possibilità operative e sugli eventuali benefici complessivi nella gestione domiciliare anche per pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo<sup>34-44</sup>.

Nei resoconti pubblicati, a fronte della registrazione di meri fatti oggettivi, si trovano le valutazioni dei benefici e dei problemi insiti nelle due diverse situazioni. Alcune di queste riflessioni rivestono carattere strettamente medico, come l'esposizione ai differenti agenti patogeni che si ritrovano selezionati in ambiente ospedaliero stretto o random all'esterno di esso; altre sono di carattere più complessivo, come il beneficio psico-fisico del vivere nel proprio nucleo familiare anche esperienze forti quali quelle legate alla malattia ed a terapie che toccano profondamente la persona<sup>23,25,26,34-44</sup>.

Tutto ciò si pone perfettamente in linea con la definizione stessa che della salute ha dato l'OMS (Organizzazione mondiale della Sanità) sin dai suoi primi documenti (7 Aprile 1948): « *la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* »<sup>45</sup>.

## Bibliografia

- Hillman RS, Ault KA, Rinder H. Hematology in Clinical Practice. New York: McGraw-Hill Professional, 3th edition; 2002.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol 1976; 33(4):451-8.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982; 51(2):189-99.
- Bennett JM, Brunning RD, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes: from French-American-British to World Health Organization: a commentary. Blood 2002; 99(8):3074-5.
- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100(7):2292-302.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO). Br J Haematol 1991; 78(3):325-9.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med 1985; 103(4):620-5.
- Bennett JM. World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. Int J Hematol 2000; 72(2):131-3.
- van Dijk JP, de Witte T. Monitoring treatment efficiency in MDS at the molecular level: possibilities now and in the future. Leuk Res 2004; 28(2):101-8.
- Deeg HJ, Guardiola P. Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or myelofibrosis. Int J Hematol 2002; 76(Suppl 2):29-34.
- Greenberg PL, Young NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2002; (1):136-61.
- Valent P, Wimazal F, Schwarzinger I, Sperr WR, Geissler K. Pathogenesis, classification, and treatment of myelodysplastic syndromes (MDS). Wien Klin Wochenschr 2003; 115(13-14):515-36.
- Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan K, Luzzatto L. Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96(9):5209-14.
- Bennett JM, Kouides PA, Forman SJ. The myelodysplastic syndromes: morphology, risk assessment, and clinical management (2002). Int J Hematol 2002; 76(Suppl 2):228-38.
- Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Giraudier S, Rosenthal E, et al. High response rate to Darbopoetin Alfa in "Low Risk" MDS: results of a phase II study. Proceedings of the American Society of Hematology (ASH) 46th Annual Meeting and Exposition, San Diego, California, 4-7 December 2004. Blood 2004; 104:69a.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
- Aplastic Anemia & MDS International Foundation. The Diseases page. Disponibile su: URL: [http://www.aamds.org/aplastic/disease\\_information/](http://www.aamds.org/aplastic/disease_information/) (data di consultazione: 5.9.2006).
- Aster J, Kumar V. Myelodysplastic Syndromes. In: Cotran R, Kumar V, Collins T, eds. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company; 1999. p. 678-9.
- National Cancer Institute. The Myelodysplastic Syndromes. Disponibile su: URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myelodysplastic/Patient/> (data di consultazione: 5.9.2006).
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89(6):2079-88.
- Thomas ML. Health-related quality of life for those with myelodysplastic syndrome: conceptualization, measurement and implication. In: Greenberg PL, ed. Myelodysplastic Syndromes: clinical and biological advances. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2006. p. 263-95.
- Jadersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellstrom-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. Blood 2005; 106(3):803-11.
- Wujcik D. Leukemia. In: Yarbro CH, Frogge MH, Goodman M, eds. Cancer Nursing: Principles and Practice, 6th ed. Sudbury, MA: Jones & Bartlett Publishers; 2005. p.1330-54.
- Cappelletti P. Il "referto" in Medicina di Laboratorio. Riv Med Lab - JLM 2004; 5(3):197-208.
- Krouwer JS. Managing risk in Hospitals using integrated Fault Trees and Failure Mode Effects and Criticality Analysis. Washington DC: AACC Press; 2004.
- Thomas ML. Quality of life and psychosocial adjustment in patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Res 1998; 22(Suppl 1):S41-7.
- Kemmler G, Holzner B, Kopp M, Dunser M, Greil R, Hahn E, Sperner-Unterweger B. Multidimensional scaling as a tool for analysing quality of life data. Qual Life Res 2002; 11(3):223-33.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89(6):2079-88.
- Balduini CL, Guarnone R, Pecci A, Centenara E, Ascari E. International prognostic scoring system and other prognostic systems for myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 90(10):4232-4.
- Sanz GF, Sanz MA, Greenberg PL. Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes. Haematologica 1998; 83(4):358-68.
- Cheson BD, Zwiebel JA, Dancy J, Murgu A. Novel therapeutic agents for the treatment of myelodysplastic syndromes. Semin Oncol 2000; 27(5):560-77.
- Silverman LR. Targeting hypomethylation of DNA to achieve cellular differentiation in myelodysplastic syndromes (MDS). Oncologist 2001; 6(Suppl 5):8-14.
- Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA,

- Nimer SD, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 96(12):3671-4.
34. Kern WV. Outpatient management in patients with neutropenia after intensive chemotherapy-is it safe? *Ann Oncol* 2005; 16(2):179-80.
  35. Gilbert C, Meisenberg B, Vredenburgh J, Ross M, Hussein A, Perfect J, et al. Sequential prophylactic oral and empiric once-daily parenteral antibiotics for neutropenia and fever after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow support. *J Clin Oncol* 1994; 12(5):1005-11.
  36. Kern WV. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14(4):415-22.
  37. Rovira M. Outpatient management of autologous haematopoietic cell transplantation: the Barcelona experience. *Presse Med* 2004; 33(7):479-81.
  38. Morabito F, Martino M, Stelitano C, Oliva E, Kropp M, Irrera G, et al. Feasibility of a mixed inpatient-outpatient model of peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2002; 87(11):1192-9.
  39. Summers N, Dawe U, Stewart DA. A comparison of inpatient and outpatient ASCT. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(4):389-95.
  40. Meisenberg BR, Miller WE, McMillan R, Callaghan M, Sloan C, Brehm T, et al. Outpatient high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue for hematologic and nonhematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1997; 15(1):11-7.
  41. Westermann AM, Holtkamp MM, Linthorst GA, van Leeuwen L, Willemse EJ, van Dijk WC, et al. At home management of aplastic phase following high-dose chemotherapy with stem-cell rescue for hematological and non-hematological malignancies. *Ann Oncol* 1999; 10(5):511-7.
  42. Russell JA, Chaudhry A, Booth K, Brown C, Woodman RC, Valentine K, et al. Early outcomes after allogeneic stem cell transplantation for leukaemia and myelodysplasia without protective isolation: a 10-year experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6(2):109-14.
  43. Meisenberg BR, Ferran K, Hollenbach K, Brehm T, Jollon J, Piro LD. Reduced charges and costs associated with outpatient autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(9):927-32.
  44. van Tiel FH, Harbers MM, Kessels AG, Schouten HC. Home care versus hospital care of patients with hematological malignancies and chemotherapy-induced cytopenia. *Ann Oncol* 2005; 16(2):195-205.
  45. World Health Organization (WHO). Documento costituzionale, 7 Aprile 1948. Disponibile su: URL: <http://www.who.int/about/en/> (data di consultazione: 5.9.2006).