

Malattie del sangue (sistema emopoietico)

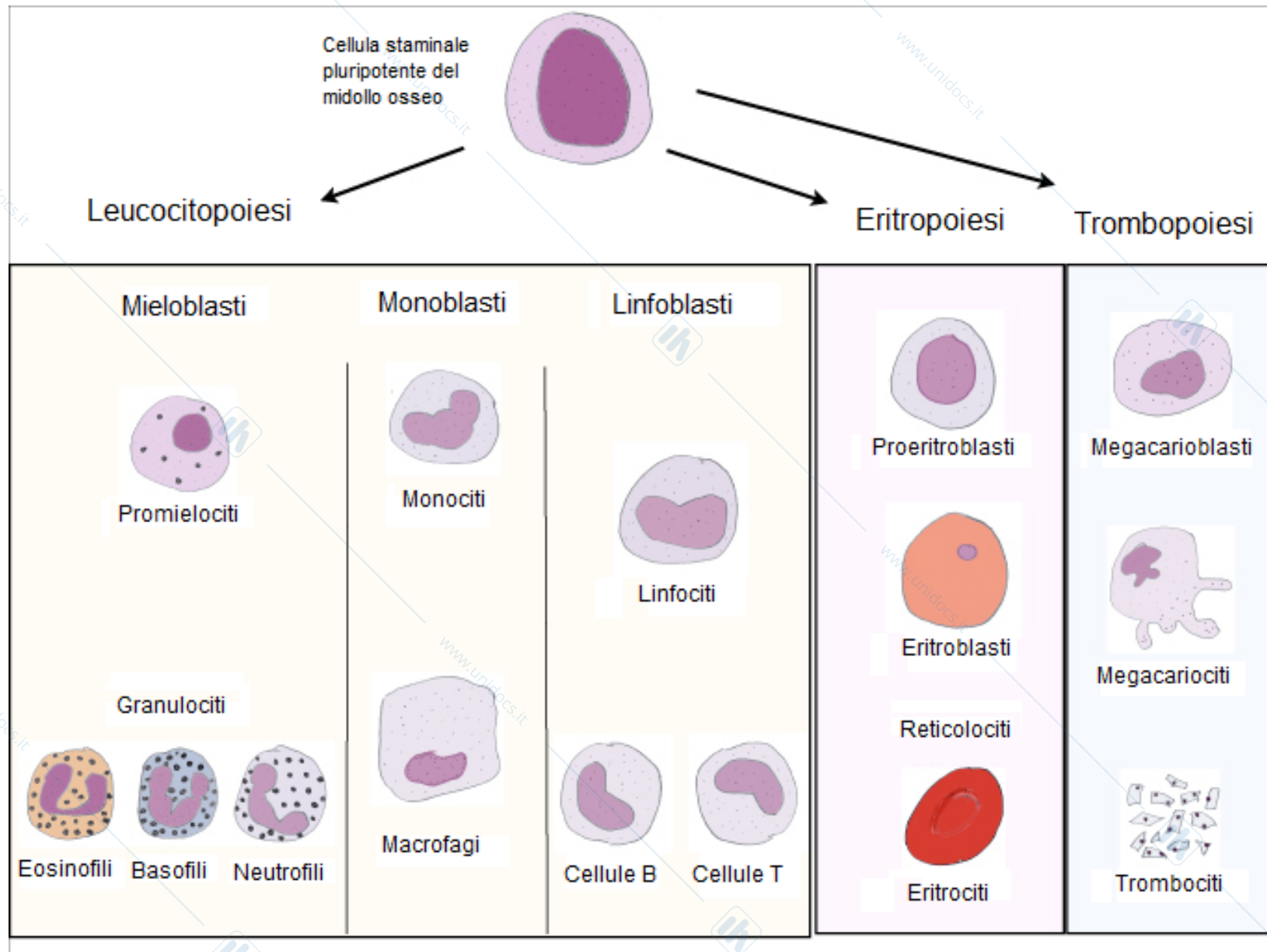
Le malattie del sangue riguardano eritrociti, leucociti, e piastrine, sia isolatamente che in associazione.

Alterazioni più frequenti

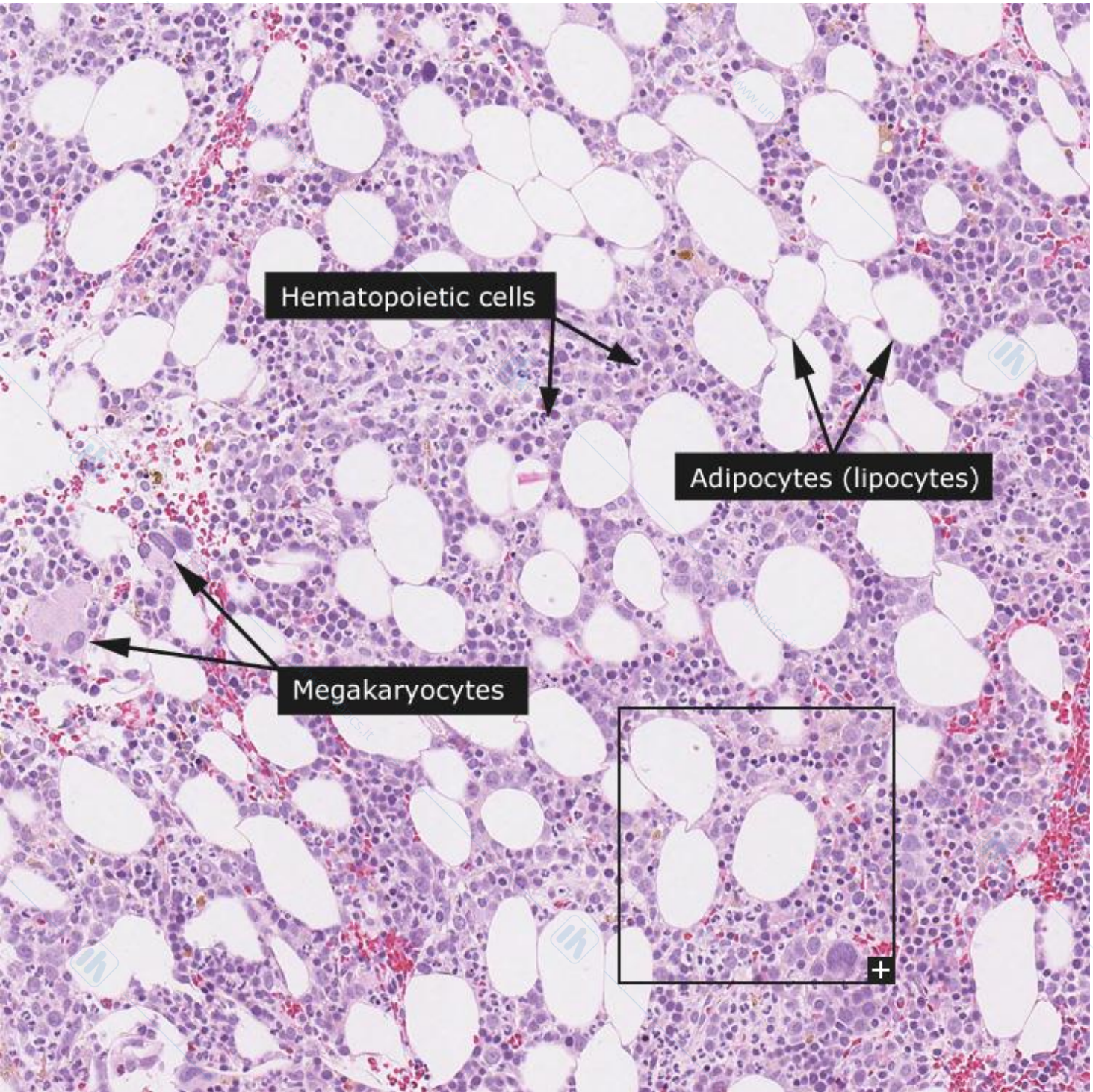
Globuli Rossi: anemie (riduzione della capacità di trasporto di O₂ del sangue)

Leucociti: (linfociti e granulociti): malattie tumorali

Piastrine: disordini della coagulazione



Emopoiesi (ematopoiesi): formazione e maturazione degli elementi corpuscolati del sangue



www.proteinatlas.org

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

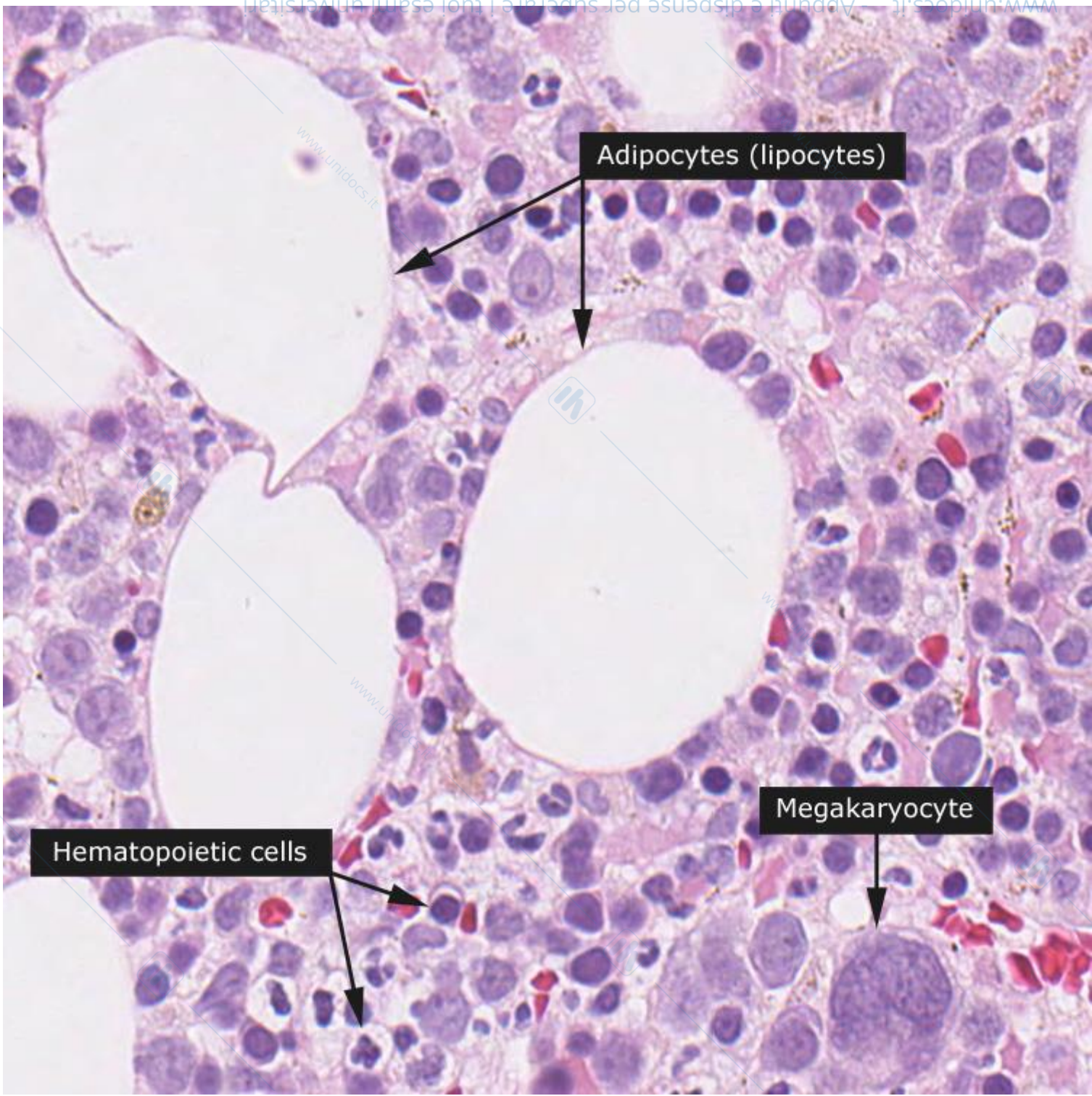
www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.unidocs.it



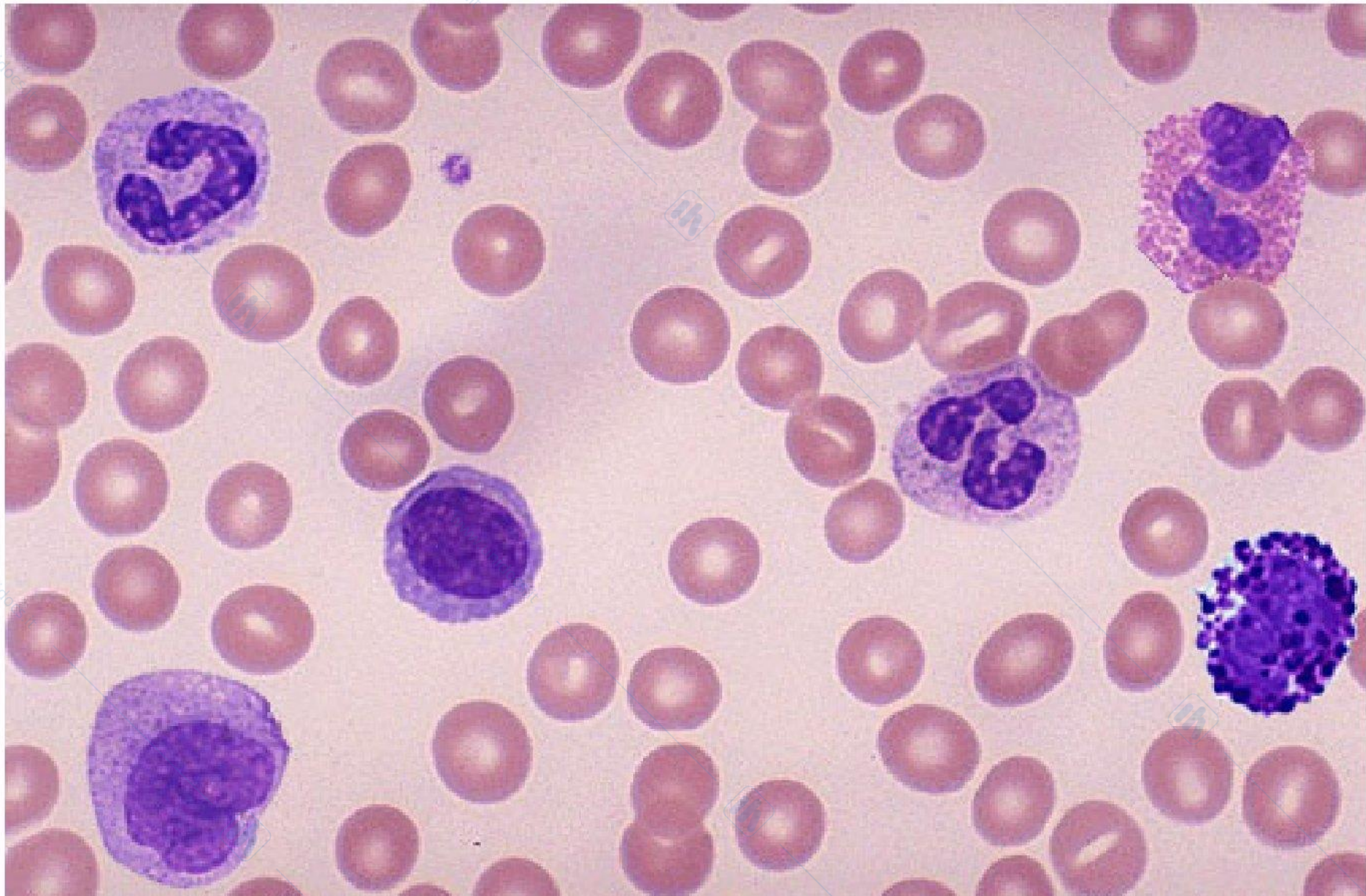
Adipocytes (lipocytes)

Megakaryocyte

Hematopoietic cells

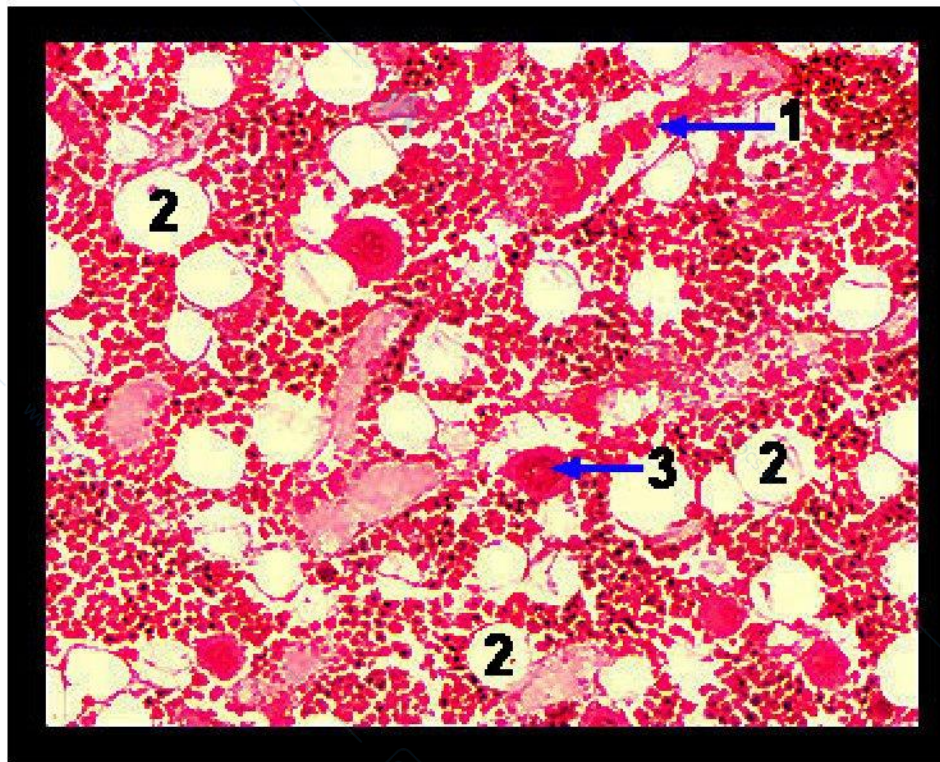
www.proteinatlas.org

Componenti del sangue

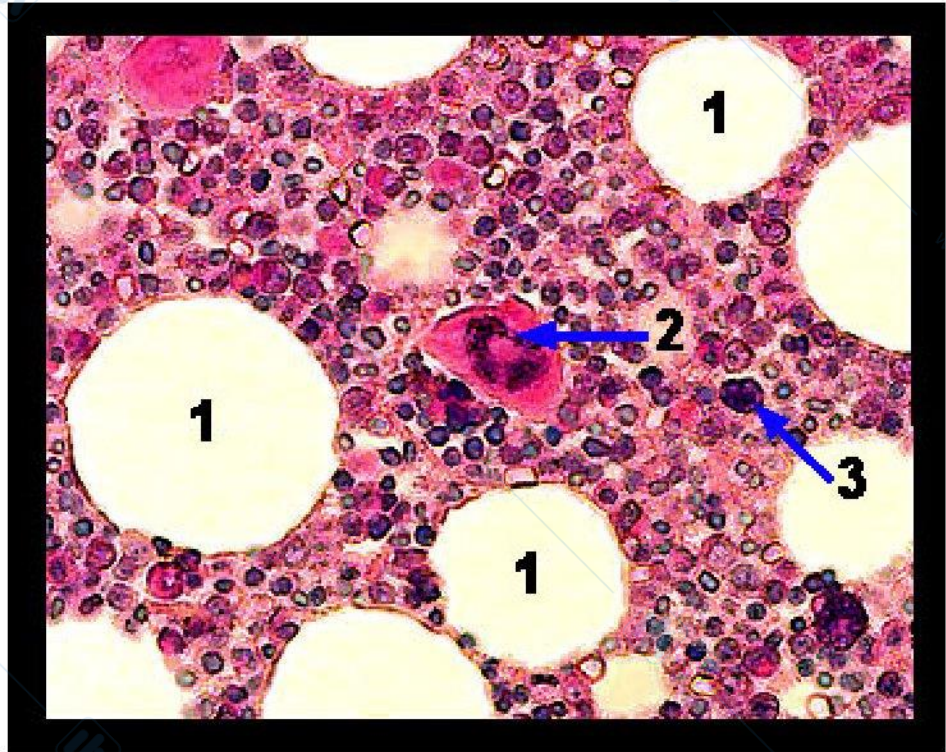


eritropoiesi

Formati negli isolotti emopoietici del midollo, i GR entrano in circolo attraverso piccole fenestrature dei sinusoidi midollari



GR in un sinusoido (1); adipociti (2); megacariocita (3).

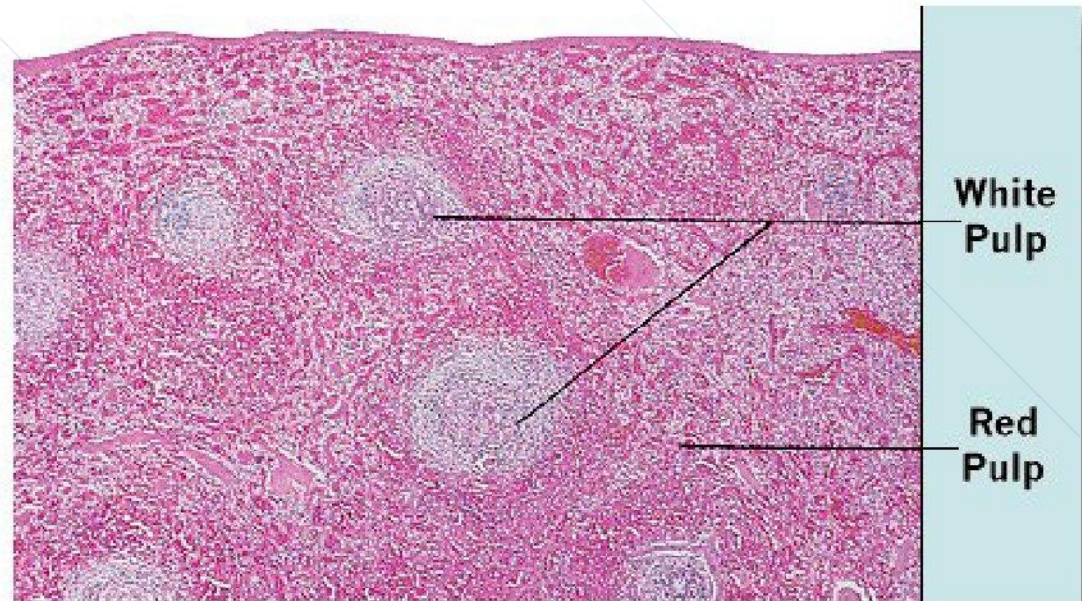


Adipociti (1); megacariocita (2); cellula staminale (3).

Emocateresi

I GR hanno una vita media di 120 gg. In circolo, attraversano la polpa rossa della milza (considerato come ambiente extravascolare), dove vengono sottoposti a:

1. Stress anatomico-metabolico
2. Ispezione da parte dei macrofagi
3. Fagocitosi di GR vecchi o anomali



anemia
(riduzione della capacità di trasporto di O₂ del sangue)

uomini (adulti), concentrazione Hb	< 13 g/dL
donne (adulte non gravide), concentrazione Hb	< 12 g/dL

Table 11-2 Adult Reference Ranges for Red Blood Cells*

	Units	Men	Women	
Hemoglobin (Hb)	g/dL	13.2–16.7	11.9–15.0	
Hematocrit (Hct)	%	38–48	35–44	
Red cell count	$\times 10^6/\mu\text{L}$	4.2–5.6	3.8–5.0	
Reticulocyte count	%	0.5–1.5	0.5–1.5	
Mean cell volume (MCV)	fL	81–97	81–97	Hct / n GR L ⁻¹
Mean cell Hb (MCH)	pg	28–34	28–34	Hb (g/dL) / n GR L ⁻¹
Mean cell Hb concentration (MCHC)	g/dL	33–35	33–35	Hb (g/dL) x100 / Hct
Red cell distribution width (RDW)		11.5–14.8		

*Reference ranges vary among laboratories. The reference ranges for the laboratory providing the result should always be used in interpreting a laboratory test.

CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE IN BASE AL MECCANISMO RESPONSABILE

1. ANEMIE DA PERDITA DI SANGUE *

1.1. **acuta** (da traumi)

1.2. **cronica** (patologie tratto gastrointestinale, ginecologiche)

2. ANEMIE DA AUMENTATA DISTRUZIONE DI GR (anemie emolitiche) *

2.1. anomalie intrinseche (intraglobulari)

- sferocitosi
- deficit enzimatici (GPDH, PK)
- emoglobinopatie qualitative (anemia falciforme)
- emoglobinopatie quantitative (talassemia)

2.2. anomalie estrinseche (extraglobulari)

- alterazioni immunitarie
- lesioni traumatiche dei GR

3. ANEMIE DA RIDOTTA PRODUZIONE DI GR

3.1. alterazioni delle cellule staminali (anemia aplastica)

3.2. alterata proliferazione e differenziazione degli eritroblasti

3.2.1. difetto di sintesi del DNA

- anemie megaloblastiche
- anemia dell'insufficienza renale (deficit EPO)
- anemia delle malattie croniche

3.2.2. difetto di sintesi di emoglobina

- anemia da carenza di ferro
- talassemia

3.3. neoplasie primitive e secondarie del MO

* In genere associate a iperplasia midollare eritroide e ad aumento n. reticolociti.

Aspetti clinici generali dell'anemia

segni/sintomi comuni a molte forme di anemia

- facile stancabilità
- difficoltà di concentrazione
- tachicardia (in particolare sotto esercizio)
- tachipnea (in particolare sotto esercizio)
- pallore cutaneo e delle mucose
- crampi arti inferiori
- insonnia

segni/sintomi comuni alle anemie da aumentata distruzione di GR

- iperbilirubinemia (aumentato turnover di Hb)
- iperplasia eritroide del midollo osseo

Le più frequenti forme di anemia in patologia umana

- Anemie da carenza di ferro
- Anemie delle malattie croniche
- Anemie megaloblastiche, da carenza di folato e carenza di vit. B12
- Emoglobinopatie qualitative (sindromi falcemiche) e quantitative (sindromi talassemiche)
- Anemie da aumentata distruzione (emolitiche)

- Il ferro ha una funzione essenziale nel metabolismo, legata alla capacità di acquistare e perdere elettroni. Tale proprietà è utilizzata per il funzionamento della emoglobina, mioglobina, ed enzimi contenenti ferro.
- Per contro, la stessa proprietà può determinare il trasferimento di elettroni all'ossigeno, con formazione di ROS (reazione di Fenton).

ferro totale
(uomini, 3.5 g; donne, 2.5 g)

```
graph TD; A["ferro totale  
(uomini, 3.5 g; donne, 2.5 g)"] --> B["ferro funzionale"]; A --> C["ferro di deposito"]; B --> D["emoglobina (68%)"]; B --> E["mioglobina ed enzimi contenenti ferro (4.5%)"]; C --> F["ferritina (27%)"]; C --> G["emosiderina"];
```

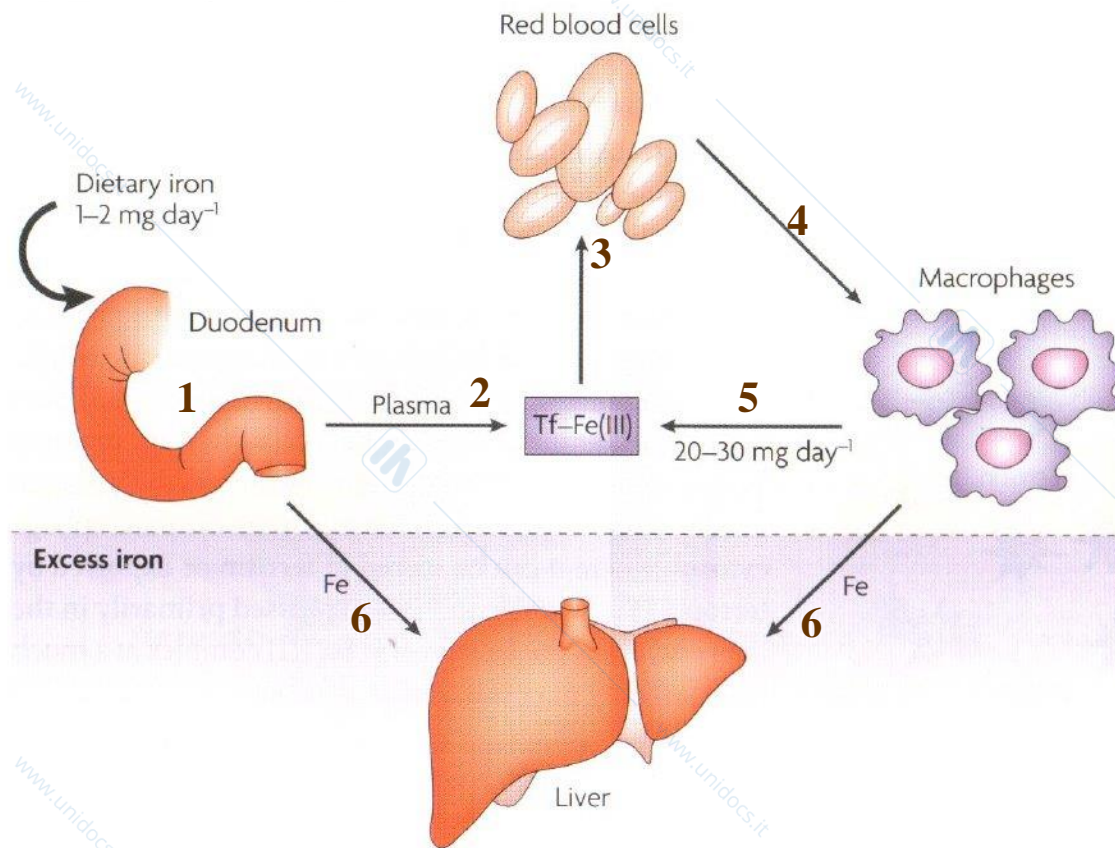
ferro funzionale

- **emoglobina (68%)**
- **mioglobina ed enzimi contenenti ferro (4.5%)**

ferro di deposito

- **ferritina (27%)**
- **emosiderina**

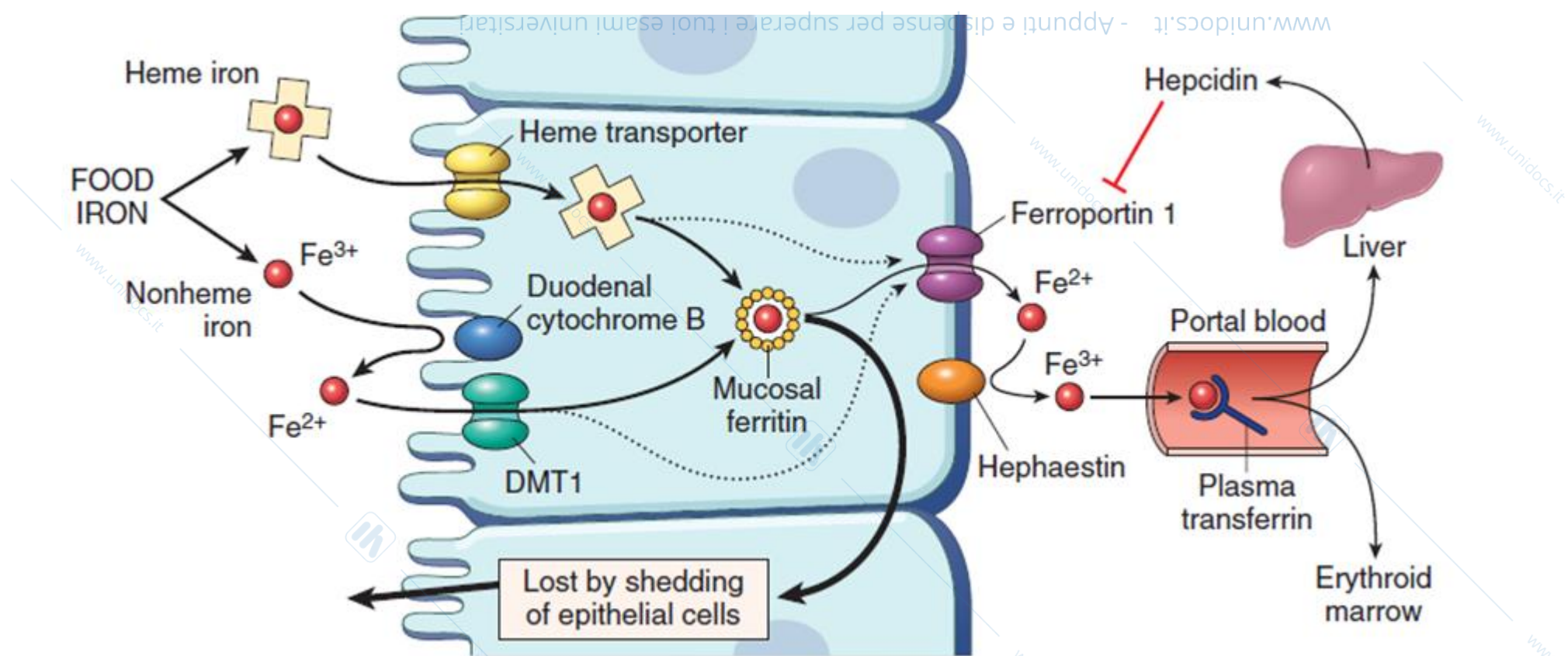
omeostasi sistemica del Ferro



Il Ferro della dieta (1-2 mg/die) è assorbito a livello duodenale (1), ed esportato nel plasma dove si lega alla transferrina, Tf (2). Il complesso Tf-Fe(III) viene rilasciato ai tessuti, principalmente agli eritroblasti, dove il Fe è incorporato nell'eme (3). I GR senescenti sono fagocitati dai macrofagi splenici (4) che degradano Hb e riciclano il Fe che si associa alla Tf nel plasma (20-30 mg/die) (5).

Quando il Fe è assorbito o rilasciato nel plasma in quantità superiore alla capacità di trasporto di Tf, l'eccesso di Fe viene depositato nei tessuti parenchimali (6).

Il controllo dell'omeostasi del Ferro interviene sull'assorbimento e sul deposito, essendo il ferro eliminato in modo non controllato dalla perdita degli enterociti (1-2 mg/die).



- Negli enterociti duodenali, il Fe emico è assorbito mediante trasporto specifico (**trasportatore dell'eme**), mentre il Fe non emico (inorganico) viene ridotto a Fe(II) (**ferro-reduttasi, DCYTB**), e trasportato nel citoplasma da **DMT1** (divalent metal transporter-1).
- Nel citoplasma, il Fe(II) può essere associato alla **ferritina** (deposito), e/o spostato alla membrana baso-laterale dalla **ferroportina**. In tale sede, l'**hefestina** ossida il Fe(II) a Fe(III), e questo si lega alla **transferrina**.
- La transferrina plasmatica veicola il Fe(III) al midollo osseo e a deposito epatico.
- In condizioni normali (Fe di deposito adeguato ed eritropoiesi normale), la maggior parte del Fe assorbito dagli enterociti è destinato alla ferritina citoplasmatica, e viene perso con l'esfoliazione cellulare.
- Se il Fe di deposito è basso o l'eritropoiesi inefficace, negli enterociti aumenta il trasferimento del Fe verso la ferroportina - transferrina. Tale regolazione è effettuata dall'**hepcidina**, un peptide sintetizzato e secreto dal fegato in modo Fe-dipendente, presente ad alta concentrazione in condizioni di normalità di deposito ed eritropoiesi; qualora il deposito di Fe sia ridotto, o l'eritropoiesi compromessa, la concentrazione di hepcidina scende, ed aumenta l'attività della ferroportina e l'assorbimento del Fe ingerito.

anemia da carenza di ferro, o sideropenica (cause più frequenti)

- perdita di ferro**
- emorragie croniche dal tratto gastrointestinale
 - ulcera peptica
 - carcinoma del colon
 - emorroidi
 - emorragie dell'apparato genitale femminile
 - menorragia
 - metrorragia
 - tumori

- aumentato fabbisogno**
- gravidanza
 - periodi di rapida crescita

- diminuito apporto**
- diete povere di carne (indigenza, diete "estreme")
 - alimentazione infantile limitata al latte artificiale
 - alimentazione con "junk food"

Indipendentemente dalla causa, l'anemia sideropenica si sviluppa lentamente e in sequenza si osserva: riduzione dei depositi (ipo-ferritinemia) → riduzione della concentrazione del Fe circolante (ipo-sideremia) → riduzione di emoglobina, mioglobina, ed enzimi contenenti Fe → anemia.

Anemia nelle malattie croniche (CDA)

- Seconda più comune forma di anemia (dopo l'anemia sideropenica), associata a malattie croniche su base infiammatoria.
- La popolazione anziana è a maggior rischio, per la maggiore incidenza di malattie croniche con importante componente infiammatoria.
- Facilmente confusa con l'a. sideropenica in quanto in entrambe la sideremia è ridotta. Tuttavia, a differenza dell'a. sideropenica, nella CDA la ferritina è N-↑.

patogenesi

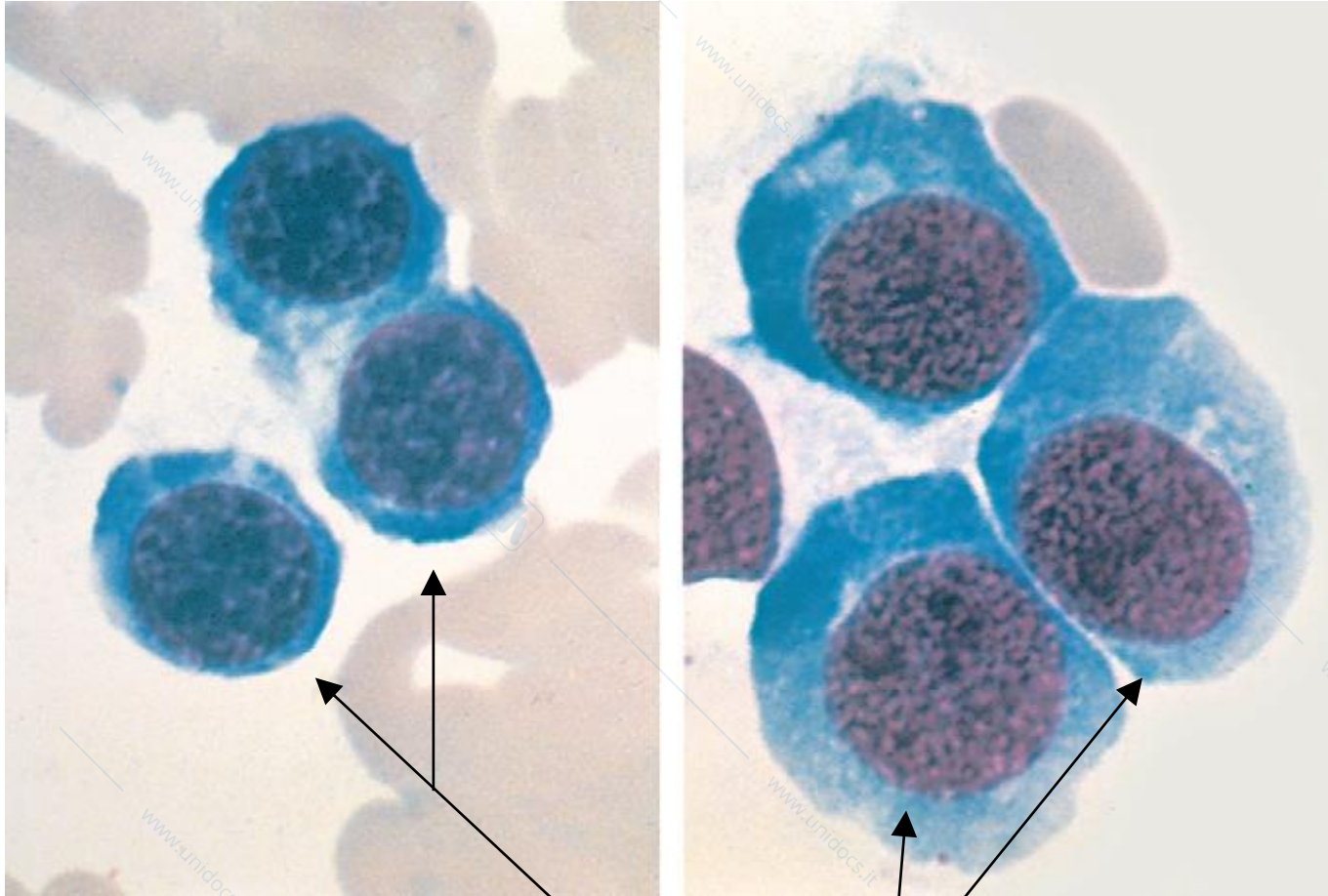
La condizione patologica di base, in particolare alcune citochine infiammatorie, interferiscono con la capacità di:

- utilizzare il Fe di deposito, e assorbire il Fe della dieta.
 - IL-6 stimola la produzione di epcidina (internalizzazione della ferroportina e inibizione dell'assorbimento del Fe).
 - Le citochine infiammatorie inoltre riducono:
 - l'espressione della ferroportina
 - la risposta del BM all'EPO (regolazione preferenziale del progenitore mieloide in direzione della leucopoiesi?)
 - il rilascio renale di EPO).

Condizioni patologiche responsabili:

- Malattie infettive (TBC, AIDS, endocardite, osteomielite)
- Malattie su base immunitaria: Artrite reumatoide, lupus, diabete, malattia infiammatoria intestinale cronica (si aggiunge un problema di assorbimento del Fe).
- Malattia renale cronica (anemia multifattoriale: riduzione produzione EPO, citochine infiammatorie, a. sideropenica per perdita di sangue durante la dialisi).
- Tumori (linfomi, ca mammario, altri tumori)

Anemia megaloblastica



Midollo osseo: normoblasti vs megaloblasti.

L'anemia megaloblastica è caratterizzata dalla presenza nel MO di megaloblasti (cellule più grandi con citoplasma più abbondante e segni di immaturità nucleare). Da queste cellule avranno origine GR più grandi, detti macrociti. Questo «**gigantismo cellulare**» è dovuto ad un difetto di sintesi del DNA che determina un asincronismo fra maturazione citoplasmatica (velocità normale) e maturazione del nucleo (velocità ridotta). I megaloblasti vanno incontro ad apoptosi a livello midollare (**emopoiesi inefficace**). Anche i precursori di granulociti e piastrine sono alterati, ma meno severamente).

- Le due più comuni cause del difetto di sintesi del DNA sono il deficit di acido folico e quello di vit. B12.

acido folico - ac. pteroil(mono)glutammico

- I folati, usualmente poliglutammati, devono essere convertiti in monoglutammati ai fini dell'assorbimento nel tratto duodeno-digiunale.
- L'acido folico è necessario per tutte le reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA e per altre importanti reazioni biochimiche, specialmente quando sono implicati intensi periodi di divisione cellulare in caso di crescita rapida.

Il deficit di folati è una condizione poco comune, ma non rara in persone con apporto dietetico insufficiente di frutta e verdura (indigenti, anziani) o aumentate richieste (gravidanza, pazienti con anemie emolitiche).

aspetti clinici

- La condizione di anemia insorge in modo insidioso (debolezza e facile faticabilità). In pazienti con alcolismo si associa ad altri deficit di vitamine.
- Diversamente dalla anemia da deficit di vit B12, non sono presenti anomalie neurologiche.

vit B12 (assorbimento)

stomaco

- La digestione gastrica rilascia la vit B12 dagli alimenti (di origine animale) che la contengono.
- La vit B12 si lega alla *aptacorrina* (una proteina prodotta dalle gh. salivari).

duodeno

- Le proteasi pancreatiche dissociano i complessi aptacorrina-B12. La vit B12 si complessa con il Fattore Intrinseco (FI), una proteina prodotta dalle cellule parietali gastriche.

ileo

- Gli enterociti legano il complesso FI-B12 con il recettore cubulina.

sangue e tessuti

- Attraverso la membrana baso-laterale degli enterociti, la B12 è trasferita alla transcobalamina che provvede al trasporto al fegato e alle altre cellule dell'organismo. In condizioni normali, il deposito epatico di B12 è sufficiente per 5-20 anni.

cause della deficienza di vit B12 e manifestazioni cliniche

alterazioni (croniche) dell'assorbimento

- anemia perniciosa (associata alla gastrite cronica atrofica conseguente a reazioni autoimmunitarie nei confronti delle cellule parietali gastriche e del FI). L'anemia perniciosa è spesso associata ad altre malattie autoimmuni (ad es. tiroidite di Hashimoto, diabete mellito tipo 1).
- post-chirurgica (gastrectomia, e resezione dell'ileo)
- secondaria a malattie infiammatorie croniche dell'ileo (m. di Crohn)

manifestazioni cliniche della deficienza di vit B12

anemia La patogenesi è correlata al metabolismo dell'acido folico, essendo la B12 implicata nel riciclo del tetraidrofolato necessario alla sintesi del DNA; di conseguenza, l'anemia può essere corretta dalla somministrazione di ac. folico.

alterazioni neurologiche Specificamente associate alla carenza di B12 (indipendente dall'ac. folico), sono dovute alla demielinizzazione dei cordoni posteriori e laterali del midollo e ai disturbi neurologici associati (intorpidimento e formicolio, bruciore alle estremità, seguiti da instabilità alla deambulazione).

Anemie da aumentata distruzione di GR (anemie emolitiche)

- Riduzione della durata della vita dei GR, < 100 gg
- Iperplasia eritroide midollare (*)
- Aumento dei prodotti della degradazione dei GR (bilirubina, ferro)

caratteri generali delle anemie emolitiche

caratteri specifici delle anemie emolitiche, in relazione alla sede dell'emolisi

(a) emolisi extravascolare

La distruzione dei GR avviene ad opera dei macrofagi tissutali (milza e fegato), che riconoscono e rimuovono GR danneggiati.



- splenomegalia
- iperbilirubinemia e ittero
- aumento della LDH (dai GR distrutti)

(b) emolisi intravascolare

La distruzione dei GR avviene in circolo, in genere dovuta a traumi meccanici (ad es. turbolenza), agenti chimici o fisici che danneggiano la membrana dei GR (tossine, calore).



- emoglobinemia
- emoglobinuria
- iperbilirubinemia e ittero
- aumento della LDH (dai GR distrutti)

(*) La risposta compensativa dell'iperplasia eritroide diventa ad un certo punto non sufficiente a compensare la riduzione della durata della vita dei GR.

Anemie da aumentata distruzione di GR (anemie emolitiche), classificazione

- anomalie intrinseche (intraglobulari)**
- sferocitosi ereditaria
 - deficit enzimatici (G6PDH, PK)
 - emoglobinopatie qualitative (anemia falciforme)
 - emoglobinopatie quantitative (talassemia)

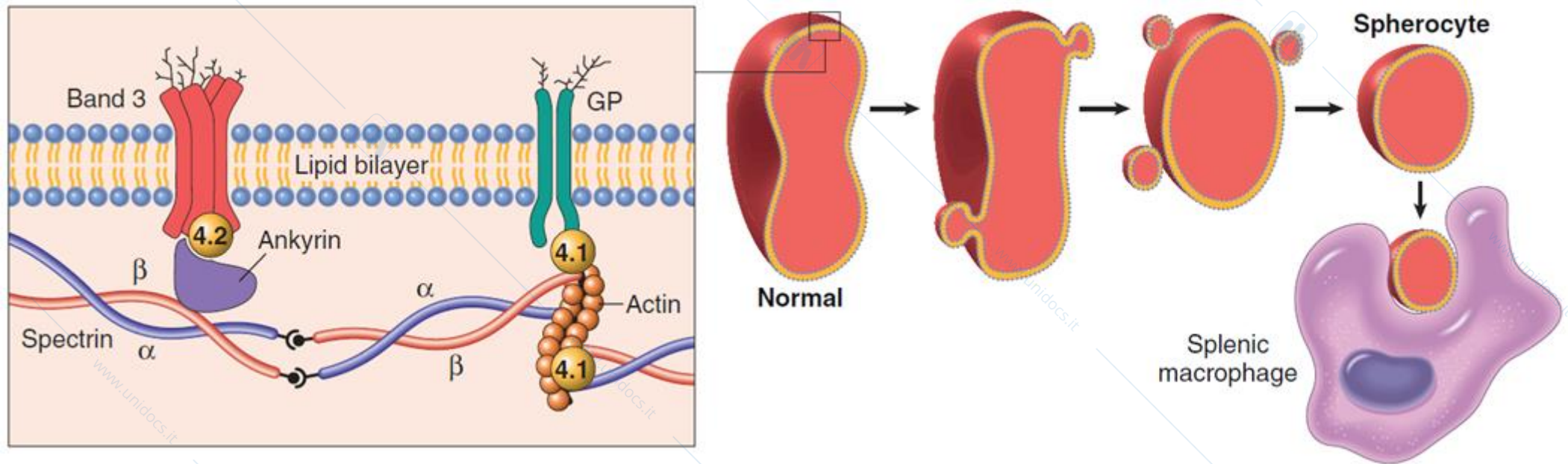
- anomalie estrinseche (extraglobulari)**
- danno immuno-mediato
 - splenomegalia
 - farmaci, tossine

Sferocitosi ereditaria

Malattia autosomica dominante, dovuta ad alterazioni mutazionali di proteine che ancorano la membrana al citoscheletro.

Patogenesi: la destabilizzazione della membrana provoca la perdita di vescicole, con una riduzione progressiva del volume cellulare e deformazione dei GR (sferociti), la cui limitata deformabilità è causa del sequestro e della distruzione nella milza.

Manifestazioni cliniche: anemia, splenomegalia, e ittero

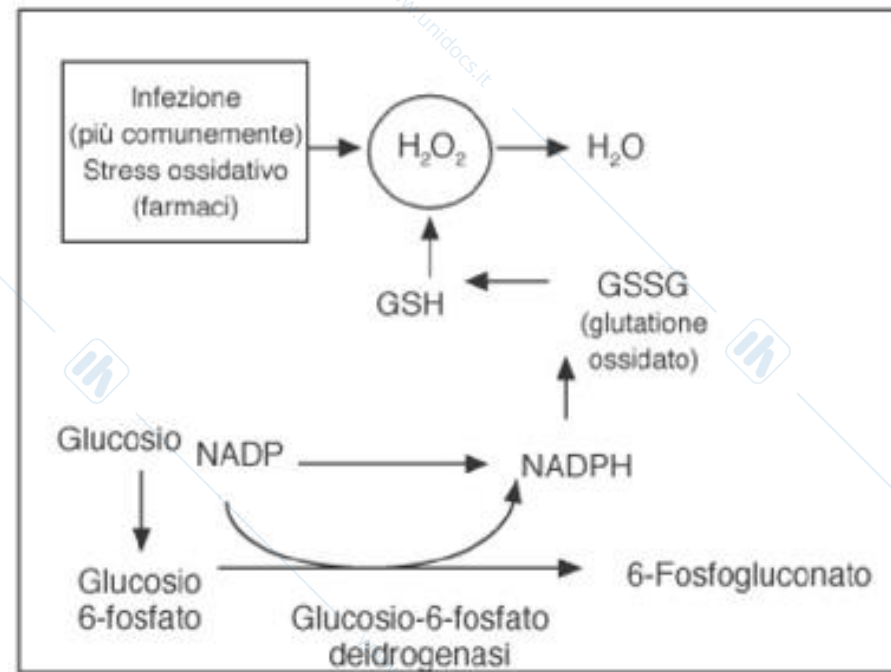


Nello schema a sinistra è mostrata l'organizzazione normale delle principali proteine che nei GR connettono la membrana plasmatica al citoscheletro. La sferocitosi è associata a mutazioni nelle proteine spectrina (α o β), anchirina, banda 4.2 o banda 4.3. Tali mutazioni indeboliscono le interazioni membrana-citoscheletro e determinano la perdita di ampie porzioni di membrana in forma di microvescicole. La riduzione del volume cellulare determina la modificazione di forma dei GR in sferociti. Gli sferociti, meno deformabili dei GR normali sono fermati a livello splenico e distrutti.

difetti enzimatici: glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH)

La **glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH)** catalizza la prima reazione della via dei pentoso fosfati, producendo 6-fosfogluconato e NADPH. Il NADPH è importante in vari processi:

- biosintesi degli acidi grassi e del colesterolo
- cofattore di enzimi che catalizzano la detossificazione di ROS (catalasi).
- il NADPH dona equivalenti riducenti al glutatione ossidato, così producendosi il GSH necessario alla glutatione perossidasi.



- I GR sono spesso esposti a condizioni di stress ossidativo, che viene contrastato in modo efficace dalla glutatione perossidasi.
- L'efficienza del sistema antiossidante dipende dalla capacità di rigenerare GSH da GSSG, e tale capacità dipende dalla disponibilità di equivalenti riducenti (NADPH) prodotti dalla via dei pentoso fosfati per la quale i GR usano circa il 10% del glucosio disponibile.
- Il gene della G6PDH è localizzato nel cromosoma X, e sono note tre varianti patologiche ereditarie:
 - tipo A (africano)
 - tipo mediterraneo (forma più grave, Sardegna)
 - tipo orientale (Cina).

deficit di glucosio-6 fosfato deidrogenasi (G6PDH)

condizioni di stress ossidativo

- infezioni virali e batteriche (burst ossidativo)
- farmaci (sulfamidici e antimalarici)
- tossine ossidanti (glicosidi contenuti nelle fave, favismo)

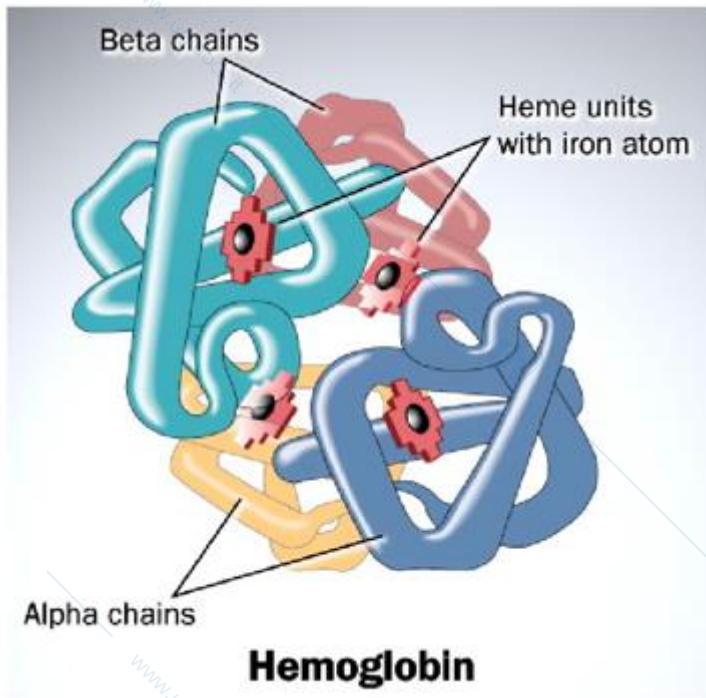
patogenesi

- alcune ore dopo uno stress ossidativo, si sviluppa una crisi emolitica che interessa i GR più vecchi.

caratteristiche cliniche

- tipicamente, i pazienti sviluppano emolisi dopo 2-3 giorni dall'episodio infettivo o dall'assunzione di sostanze ossidanti

emoglobinopatie qualitative (sindromi falcemiche, anemia falciforme)



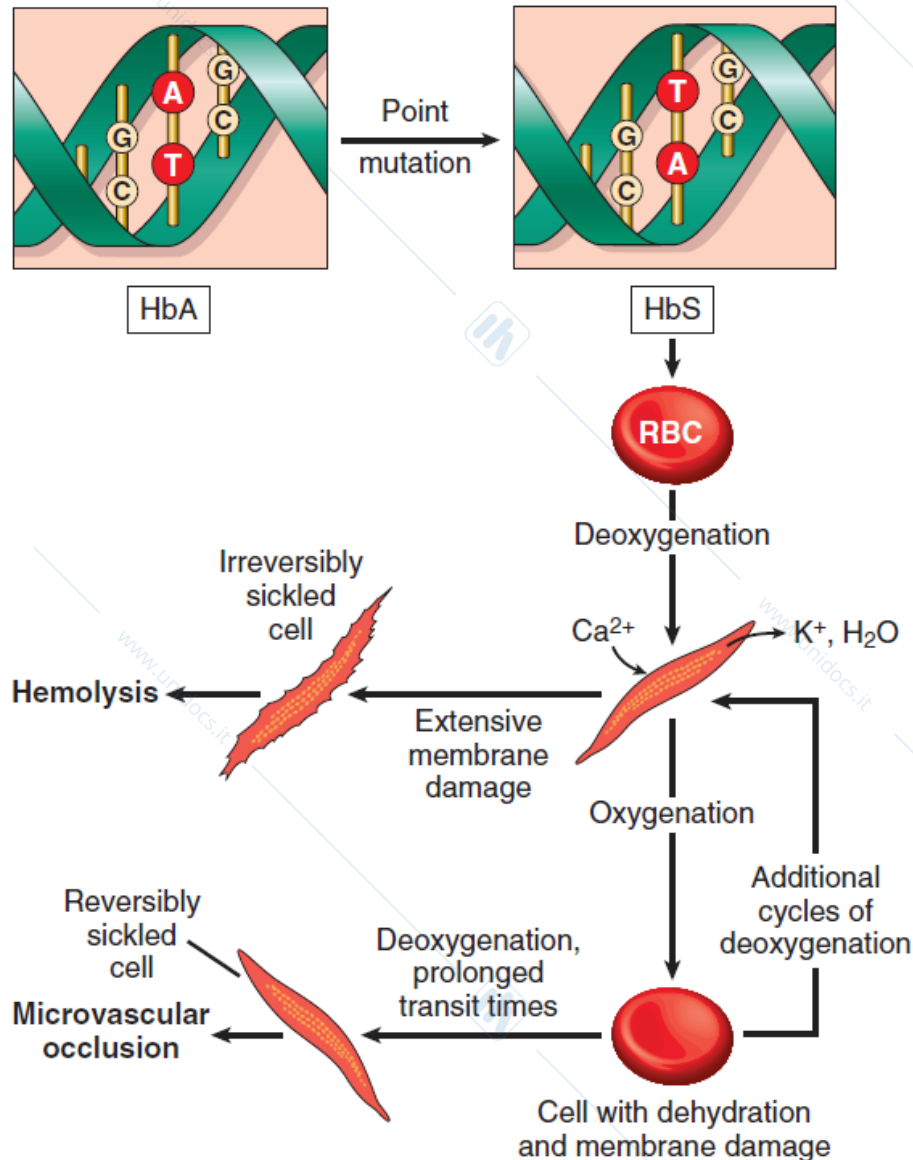
- L'emoglobina (Hb) è composta da quattro subunità proteiche globulari.
- Ogni subunità contiene un gruppo eme (anello porfirinico che circonda un atomo di Fe, che è capace di legarsi reversibilmente all'ossigeno).

Composizione dell'emoglobina in individui adulti normali

tipo	composizione	quantità relativa
HbA	$\alpha_2\beta_2$	96%
HbA2	$\alpha_2\delta_2$	3%
HbF (fetale)	$\alpha_2\gamma_2$	1%

anemia falciforme

- Dovuta ad una mutazione del gene della globina β (valina al posto di ac. glutammico in posizione 6) che determina la formazione di un'emoglobina anomala, **HbS** (S = sickle)
- In condizioni di omozigosi tutta l'emoglobina è HbS, mentre in eterozigosi HbS è ca il 50% del totale.
- l'anemia falciforme è la più comune forma di anemia emolitica ereditaria nel mondo



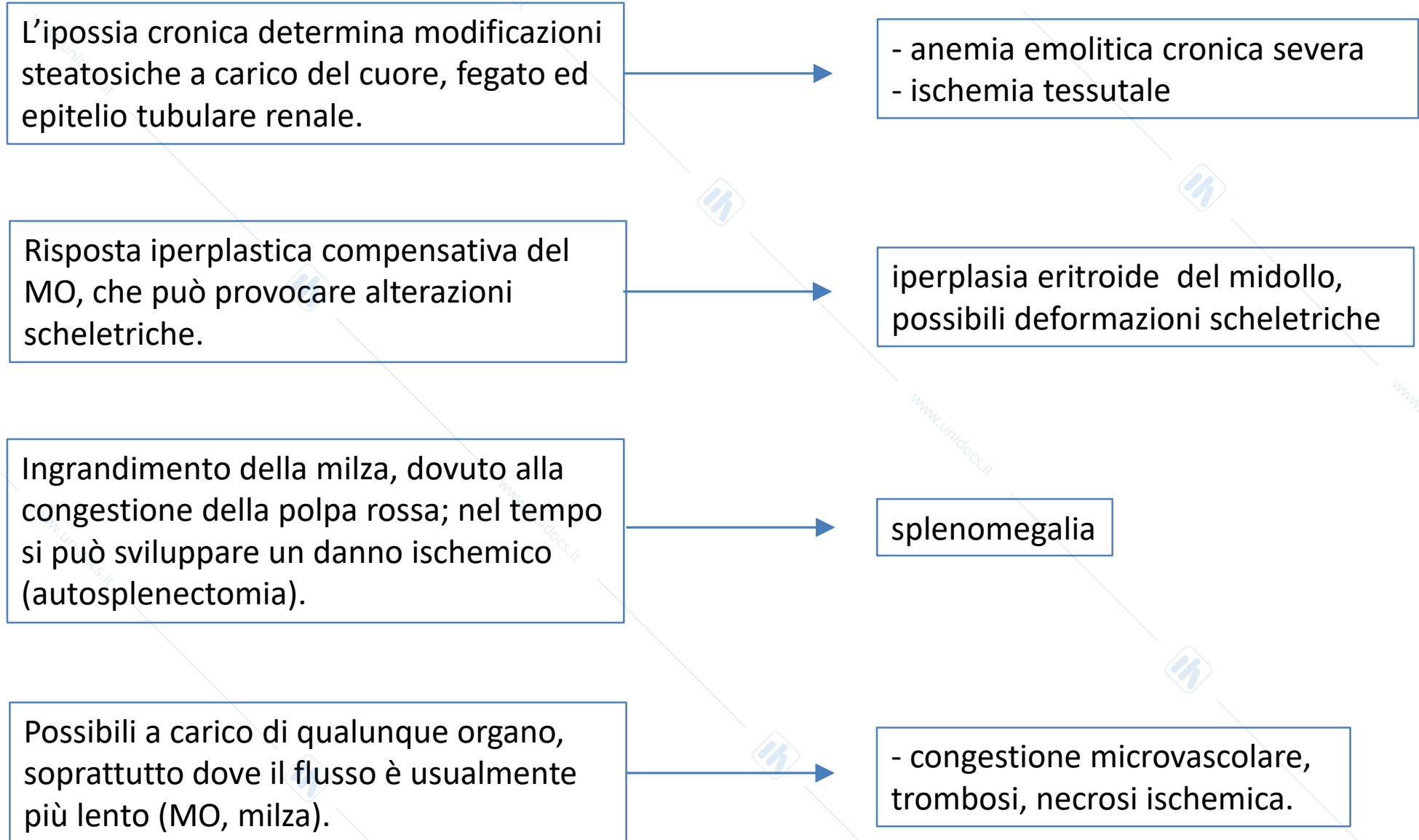
Patogenesi

- ad ogni episodio di deossigenazione, le molecole di HbS formano lunghi polimeri i quali distorcono la membrana della cellula, e queste ultime assumono una forma a falce.
- dopo ripetuti episodi di deossigenazione, le alterazioni di membrana producono alterazioni ioniche (ingresso di Ca , e fuoriuscita di K) e del citoscheletro.
- Le cellule deformi possono produrre occlusioni del microcircolo (ischemia), e quelle con deformità irreversibile sono emolizzate.

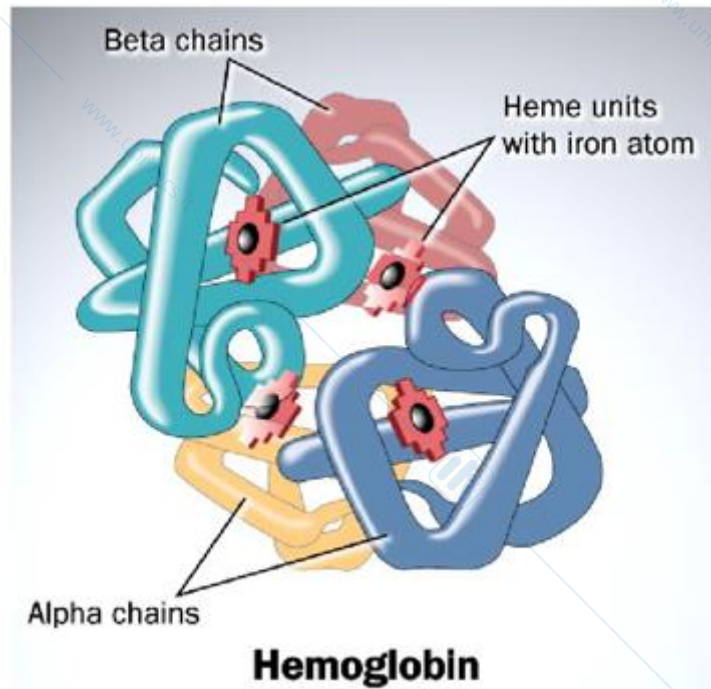
Variabili che influenzano il quadro

- in eterozigosi, la HbA ritarda la polimerizzazione di HbS
- in generale, il tempo di transito dei GR nel microcircolo è troppo breve per produrre polimerizzazione della HbS deossigenata
 - ma nel MO e nella milza, e in sedi di processi infiammatori, il tempo di transito si allunga e l'HbS deossigenata polimerizza più facilmente.

Basi fisiopatologiche delle manifestazioni cliniche dell'anemia falciforme (in omozigosi)



Talassemia Gruppo di malattie autosomiche recessive, dovute a difetto di sintesi delle catene globiniche



Composizione dell'emoglobina in individui adulti normali

tipo	composizione	quantità relativa
HbA	$\alpha_2\beta_2$	96%
HbA2	$\alpha_2\delta_2$	3%
HbF (fetale)	$\alpha_2\gamma_2$	1%

classificazione generale delle talassemie:

- **Talassemia α** (difetto di sintesi della globina α , con difetto di produzione di tutte le forme di Hb).
- **Talassemia β** (difetto di sintesi della globina β , con difetto di produzione di HbA e aumento compensatorio di HbA2 e HbF).

Talassemie: distribuzione geografica



Sono fra le più comuni malattie geneticamente determinate, distribuite nei paesi mediterranei e nel sud-est asiatico.

Come in altre patologie genetiche, il quadro clinico è molto variabile in relazione al tipo e all'entità del difetto genetico.

condizioni asintomatiche



incompatibilità con la vita

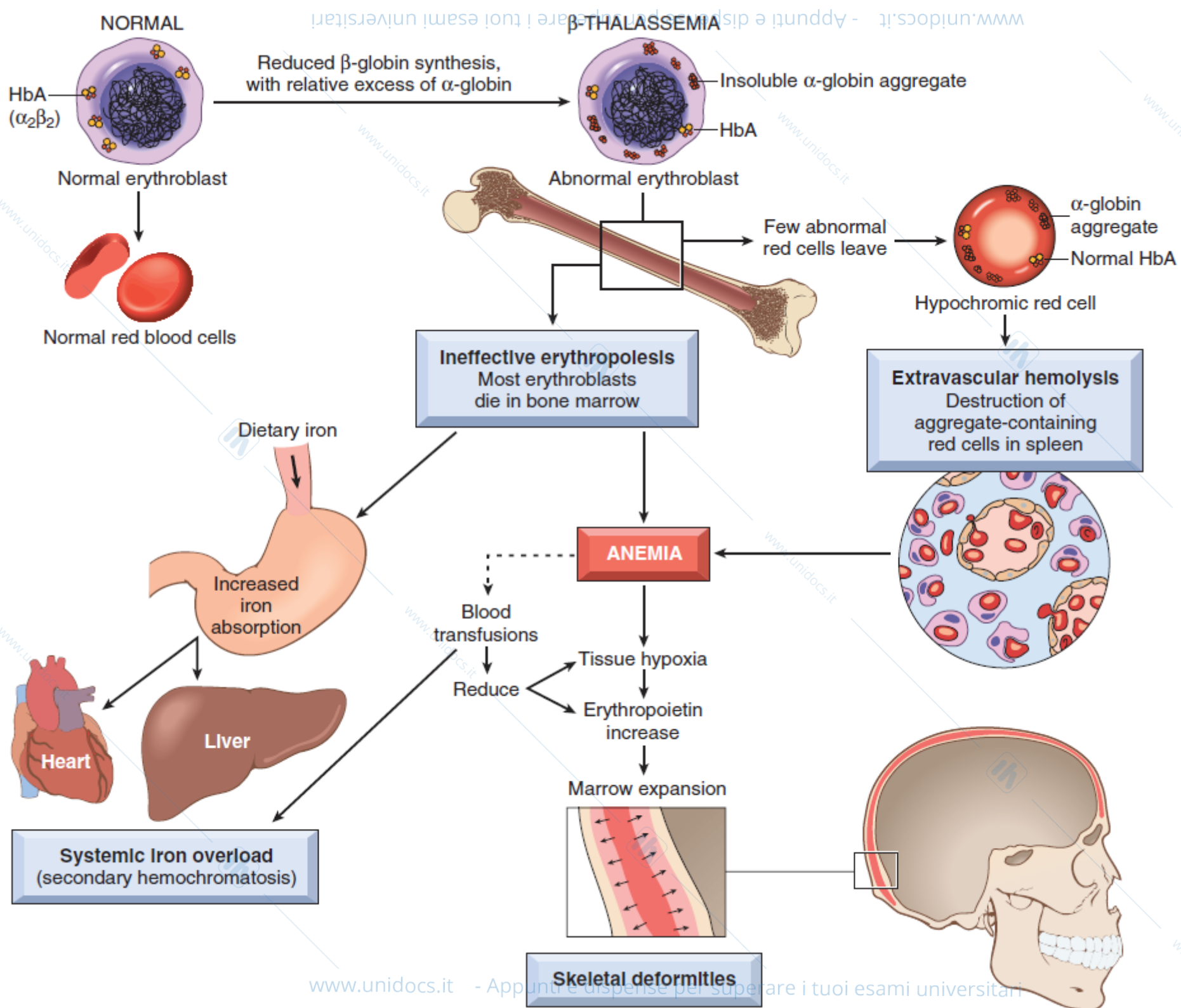
Talassemia: cause e caratteristiche

Le cause molecolari della talassemia sono rappresentate da distinti tipi di mutazione dei geni della α e della β globina

denominazione	meccanismo	genotipo	quadro clinico
talassemia α	delezioni α	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $-/\alpha$, α/α ▪ $-/-$, α/α (asia); $-/\alpha$, $-/\alpha$ (africa) ▪ $-/-$, $-/\alpha$ ▪ $-/-$, $-/-$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ portatore asintomatico ▪ tratto talassemico ▪ malattia da HbH ▪ idrope fetale

Tratto talassemico: condizione asintomatica, o lieve (come β -talassemia minor). **Malattia da HbH:** la presenza di tetrameri β produce un'anemia grave, con quadro simile a quello della β -talassemia intermedia. **Idrope fetale:** accumulo diffuso di fluido interstiziale per scompenso cardiaco; letale per il feto in assenza di terapia trasfusionale.

denominazione	meccanismo	genotipo	quadro clinico
talassemia β	mutazioni β generalmente mutazioni puntiformi che compromettono la trascrizione, lo splicing o la traduzione del mRNA; classificate funzionalmente come: - Mutazioni β^0 (assenza di produzione di globina β) - Mutazioni β^+ (riduzione della produzione di globina β)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ β^0/β^0, β^+/β^+, β^0/β^+ ▪ β^0/β^+, β^+/β^+, β^0/β, β^+/β ▪ β^0/β, β^+/β 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ β-talassemia maior (grave anemia, necessità di trasfusioni) ▪ β-talassemia intermedia (grave anemia) ▪ β-talassemia minor (anemia moderata o assente)



Aspetti clinici delle talassemie (α e β)

- **β Talassemia minor**
- **tratto α talassemico**

condizioni spesso asintomatiche, eventualmente con un modesto quadro di anemia.

- **β Talassemia intermedia**
- **malattia da HbH**

quadro di anemia moderata-severa; generalmente non richiede trasfusioni.

- **β Talassemia maior**

- si manifesta nel periodo post-natale (ca 6 mesi, quando si riduce la sintesi di HbF), con segni di anemia e ritardo della crescita.
- con terapia solo trasfusionale, la sopravvivenza è possibile fino a 20-30 anni; è necessaria la terapia con agenti chelanti il ferro, per evitare la condizione di emocromatosi secondaria con grave disfunzione cardiaca.
- quando possibile, il trattamento ottimale è rappresentato dal trapianto di midollo.

Leucopenia

diminuzione assoluta del n. dei globuli bianchi circolanti; è un reperto occasionale in condizioni di infiammazione cronica in pazienti con malnutrizione e/o malattie croniche debilitanti.

Leucocitosi

- aumento del n. dei globuli bianchi circolanti, usuale nell'infiammazione acuta (neutrofilia con PMN a banda).
- la leucocitosi è determinata da citochine di derivazione macrofagica che promuovono il rilascio di PMN dal midollo; macrofagi e cellule T poi producono citochine (CSFs) che stimolano la proliferazione di precursori midollari.
- le infezioni virali, diversamente da quelle batteriche, sono caratterizzate da linfocitosi.