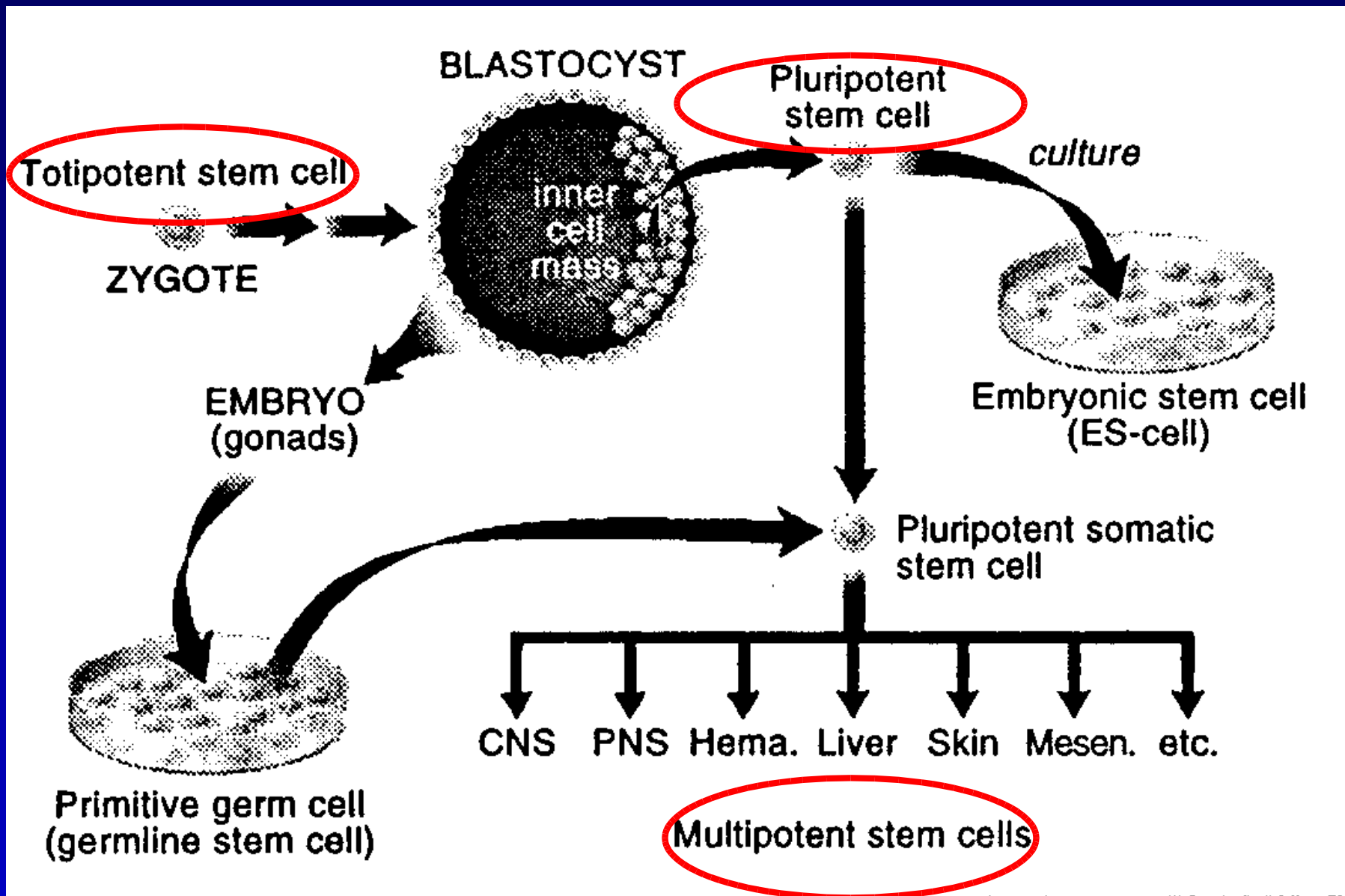


EMOPOIESI E CELLULE STAMINALI





Ematopoiesi

«produzione di sangue»

Dura tutta la vita dell'individuo

Tutto parte dalla cellula staminale ematopoietica (hMSC)

Due fasi: embrionale o primitiva e adulta o definitiva

Originano tutte le cellule del sangue

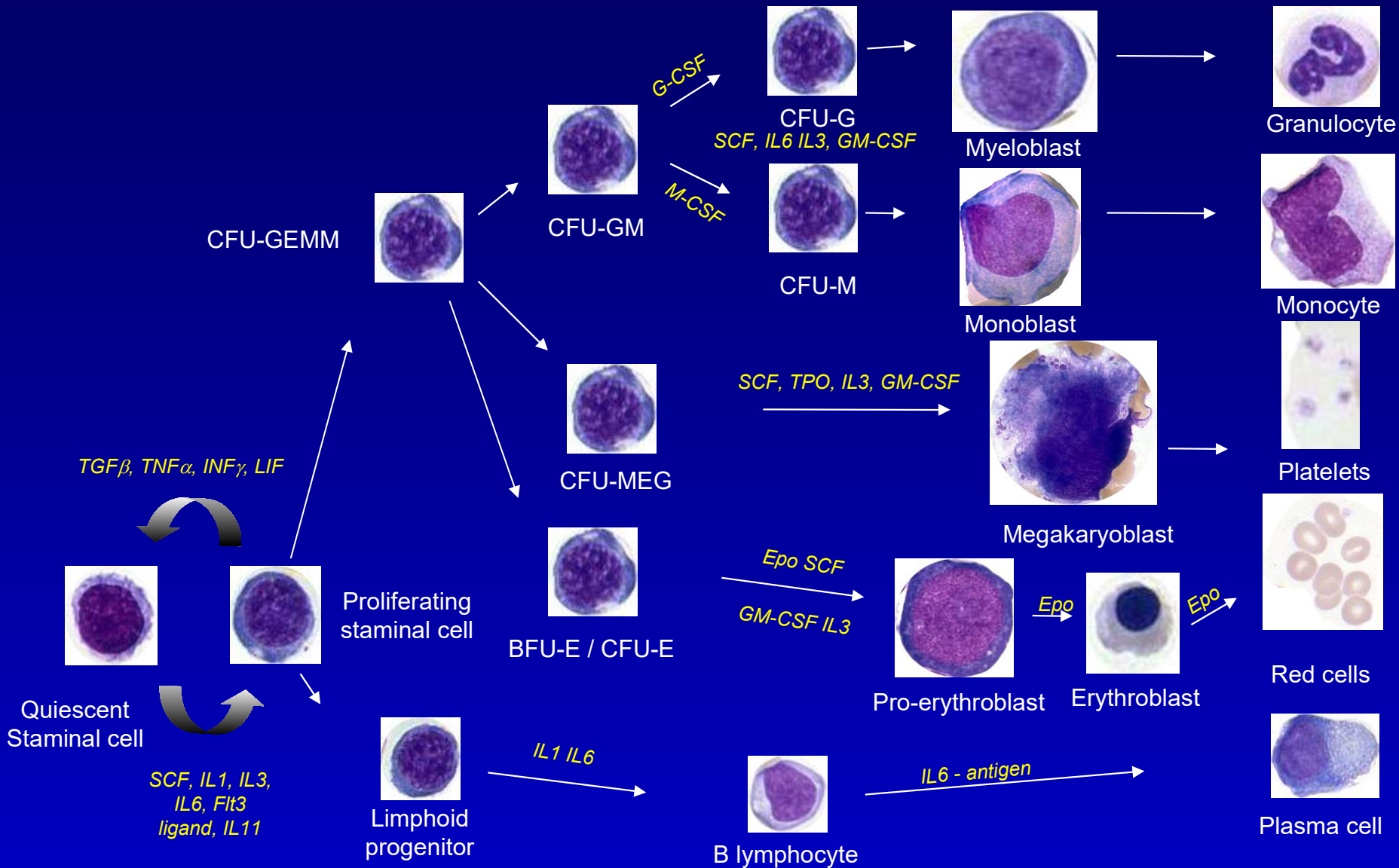


SELF RENEWAL

COMMITMENT

PRECURSOR EXPANSION

TERMINAL DIFFERENTIATION



Normal hematopoiesis



Progenitori ematopoietici

Progenitori multipotenti: staminali con un commitment multilineage irreversibile

1° differenziamento: linea mieloide (CMP) vs linea linfoide (CLP)

2° differenziamento: CMP si distingue in lineage granulocito-macrofagico vs eritroide-megacariocitario


3° differenziamento: CLP si distingue in pre-B e pre-T e nei precursori delle NK; mentre le due linee derivate da CMP si distinguono in granulocitaria, macrofagica, eritroide, megacariocitaria e dendritica. Questa può essere anche di derivazione linfoide.

Eritropoiesi

Produzione giornaliera di $2,5 \times 10^{11}$ eritrociti (o globuli rossi o emazie).

Il principale regolatore è Epo.

Prevede:


- Riduzione del volume cellulare (proeritroblasto)
 - Scomparsa dei nucleoli (eritoblasto basofilo) e compattazione della cromatina (eritoblasto policromatofilo)
 - Riduzione dei poliribosomi e dei mitocondri e accumulo di emoglobina nel citoplasma (eritoblasto ortocromatico)
 - Espulsione del nucleo (reticolocito). Circa 0,5-1,5% nel sangue periferico e contengono ancora dei poliribosomi per completare la sintesi di emoglobina
- 

Granulocitopoiesi

Produzione di granulociti neutrofili, basofili e eosinofili, cioè mediatori dell'immunità innata che hanno attività ameboide (penetrano nei tessuti).

I precursori proliferano nei primi stadi (mieloblasto e promielocito) e poi differenziano solamente.

Prevede:

- Riduzione del volume cellulare con scomparsa dei nucleoli, riduzione del nucleo e compattazione cromatinica
 - Segmentazione del nucleo
 - Riduzione della basofilia del citoplasta e comparsa di granuli primari (promielocito)
 - Formazione di granulazioni secondarie o specifiche neutrofile, eosinofile o basofile (mielocito e metamielocito)
- 

Monocitopoiesi

Produzione di monociti circolanti che poi differenzieranno a macrofagi nei tessuti (linea monocito-macrofagica).

Stesso precursore dei granulociti.

Monoblasto, presente solo nel midollo osseo, acquisisce motilità e aumenta il numero di lisosmi durante la maturazione.


Prevede:

- Formazione di granuli con perossidasi e fosfatasi acida associata a capacità di fagocitare i batteri e di legare le IgG (promonocito)
- Nucleo di grandi dimensioni e formazione di numerosi vacuoli associata ad acquisizione di mobilità ameboide (monociti circolanti. Circa 2-10% dei globuli bianchi del sangue periferico)
- Acquisizione di mobilità completa e di capacità di rilascio citochinico (macrofagi tessutali)

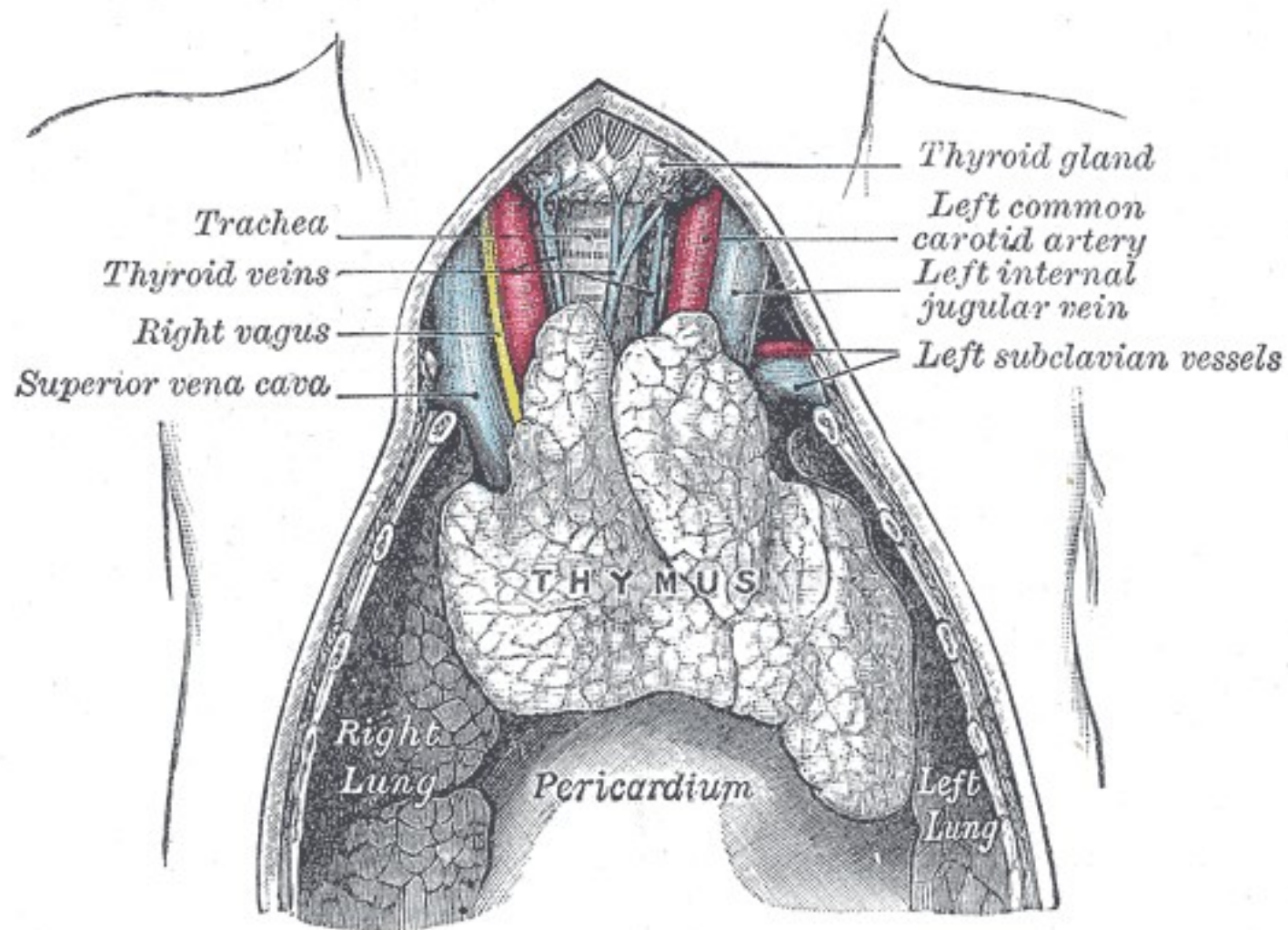
Megacariocitopoiesi

Produzione di megacariociti e, dalla loro frammentazione, di piastrine. Progenitore comune con la linea eritroide. In questo caso il principale regolatore è Kit, trombopoietina e IL-3.

Prevede:

- Aumento del numero di lobi del nucleo e del volume e comparsa di granulazioni (megacarioblasto)
 - Il citoplasma acquisisce microfilamenti e invaginazioni mentre i granuli si arricchiscono di fibrinogeno, PDGF e proteine piastrino-specifiche (megacariocito. Circa 25% delle cellule di questa linea nel midollo)
 - Formazione di pseudopodi e progressiva demarcazione delle piastrine (megacariocito maturo). La lisi del citoplasma genera circa 1000-5000 piastrine. Il megacariocito viene poi fagocitato dai macrofagi.
- 

LINFOPOIESI E TIMO

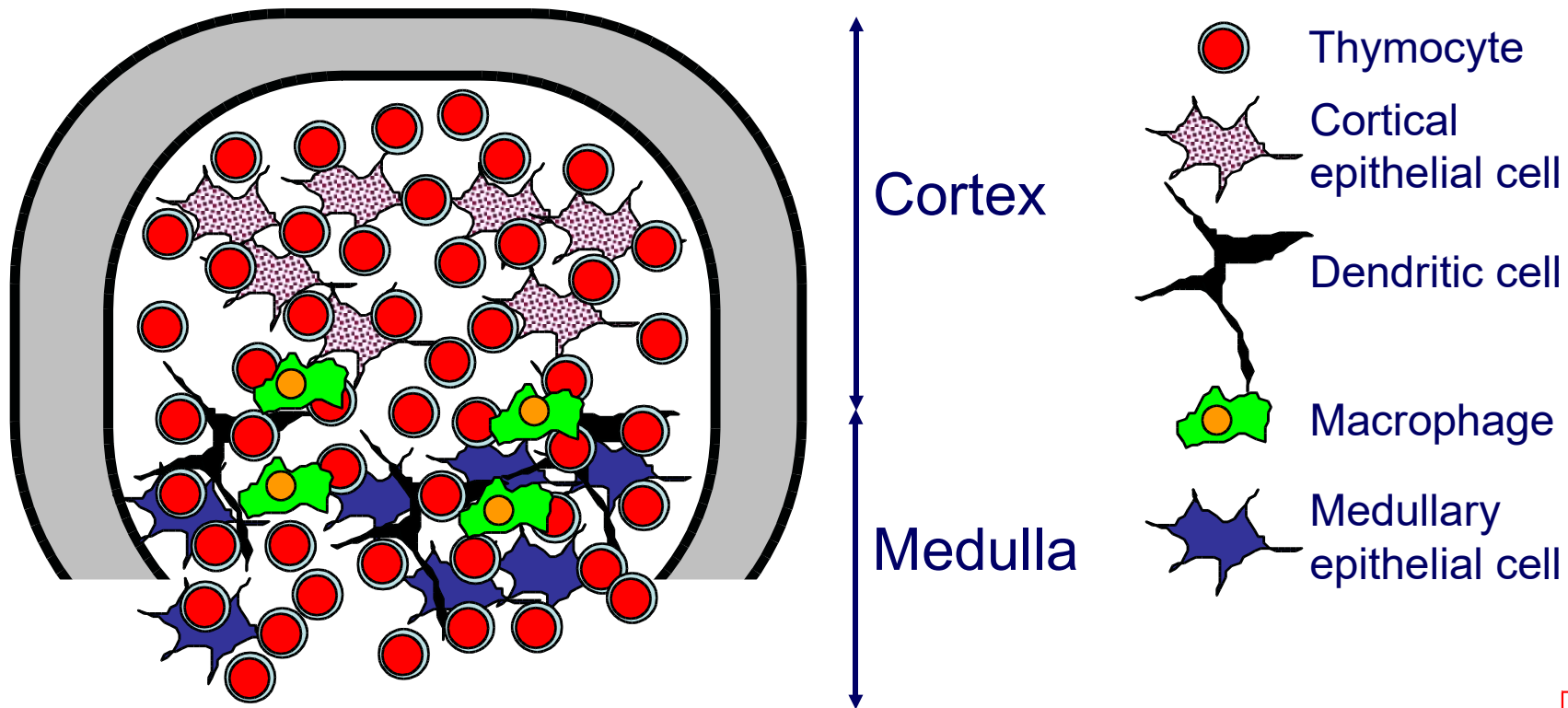


The thymus

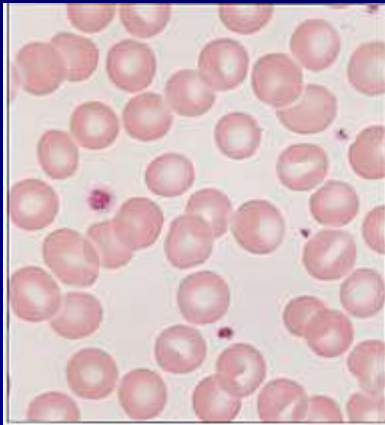
Lobulated structure with a **STROMA** of epithelial cells & connective tissue

Stroma provides a microenvironment for T cell development & selection

Lobules differentiated into an outer **CORTEX** & inner **MEDULLA**, both filled with bone-marrow-derived **THYMOCYTES**

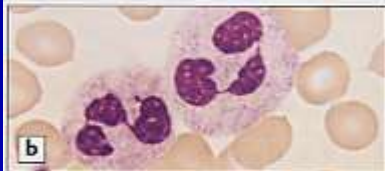


SANGUE PERIFERICO



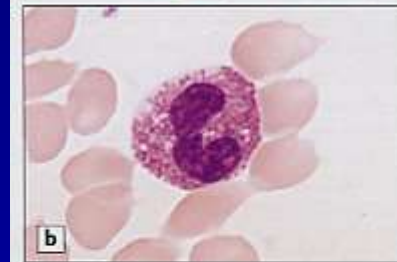
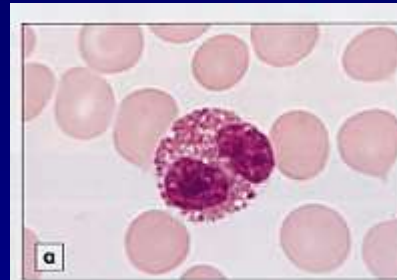
**ERITROCITI
PIASTRINE**

Fig. 1.62 Normal red cells: mean 8 μm in diameter with minor variations in size and shape. The majority show a central pale area of diminished staining. Platelets, 1–3 μm across, are also evident.



**GRANULOCITI
NEUTROFILI**

Fig. 1.65a–c Normal neutrophils: (a–c) mature forms showing typical nuclear lobe separation by fine filaments; normal segmented neutrophils may show up to five lobes; (c) a 'Barr body' is attached to a lobe of the nucleus, which is typical of a female neutrophil and results from the possession of two X chromosomes.



**GRANULOCITI
EOSINOFILI**

Fig. 1.67a and b Normal eosinophils: (a, b) each of these cells shows two nuclear segments and the typical coarse eosinophilic granulation of the cytoplasm.

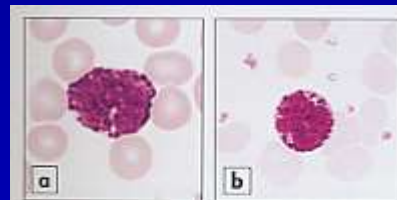


Fig. 1.68a–c Basophils: (a–c) the coarse basophilic granules of these cells often overlie the nucleus, thus obscuring the detail of its segmented structure. Only small numbers of basophils are found in the normal blood film.

**GRANULOCITI
BASOFILI**



SANGUE PERIFERICO

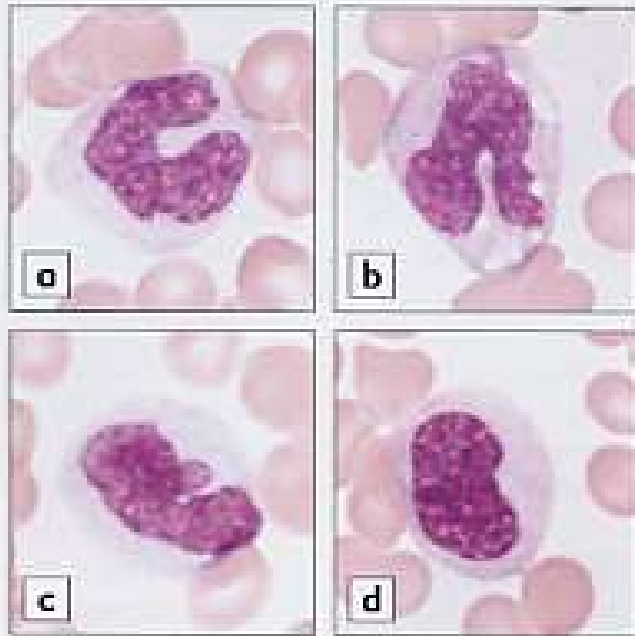


Fig. 1.69a-d Monocytes: (a-d) these cells are usually the largest white cells found in normal blood. The nucleus is usually folded or convoluted, with a moderately fine chromatin pattern. The cytoplasm typically has a grey 'ground-glass' appearance with fine azurophilic granules. Some (b) have rather prominent cytoplasmic vacuoles.

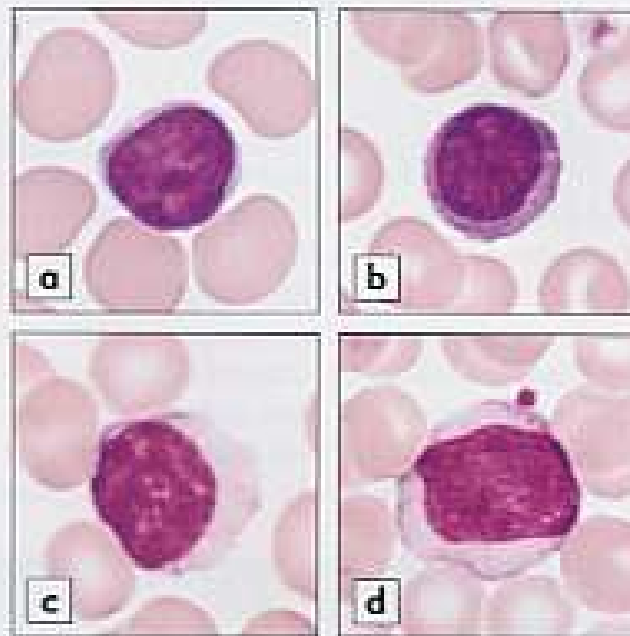


Fig. 1.70a-d Lymphocytes: (a, b) normal small lymphocytes are 7-12 μm in diameter with light blue scanty cytoplasm and a central round nucleus with a condensed amorphous chromatin pattern. (c, d) Some lymphocytes have diameters up to 20 μm , and even larger forms are found during viral and other infections.

MONOCITI

LINFOCITI

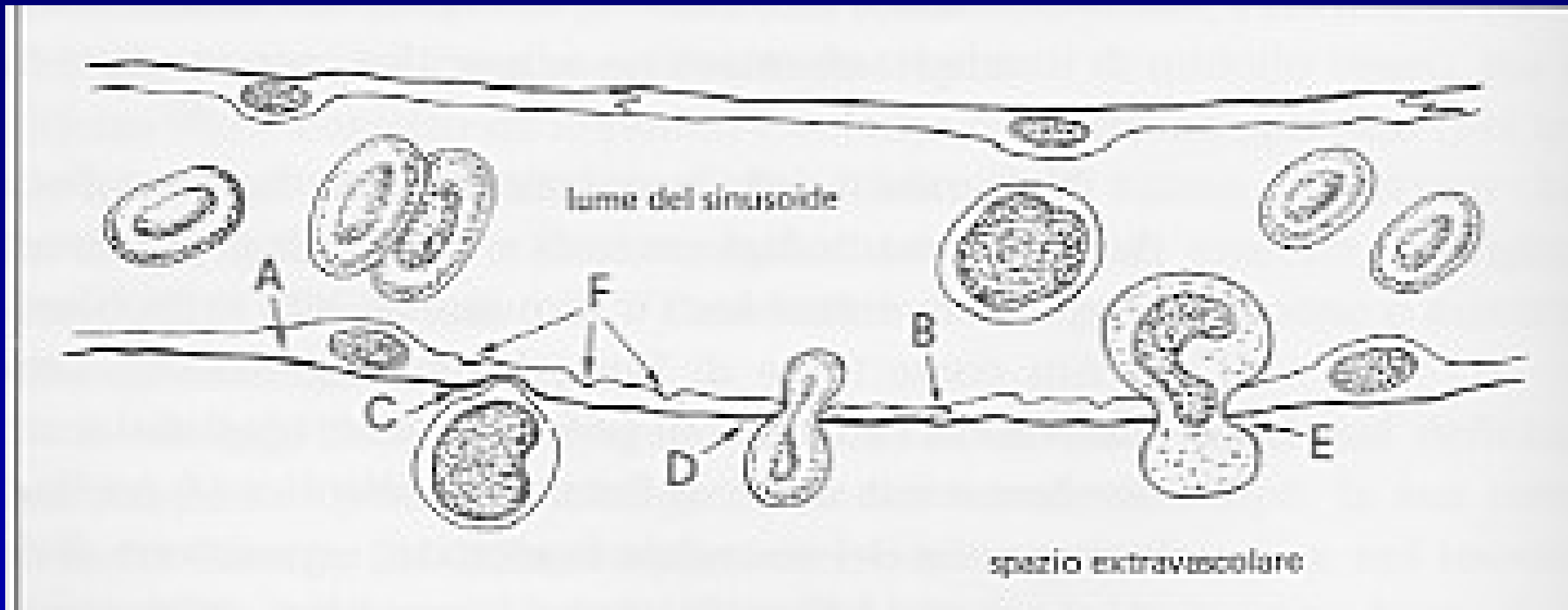


EMIVITA DELLE CELLULE DEL SANGUE

ERITROCITI	120 giorni
PIASTRINE	4-5 giorni
GRANULOCITI	6-8 ore
MONOCITI	8 ore
LINFOCITI	VARIABILE



MIDOLLO OSSEO



IMMISSIONE IN CIRCOLO DEGLI ELEMENTI MATURI



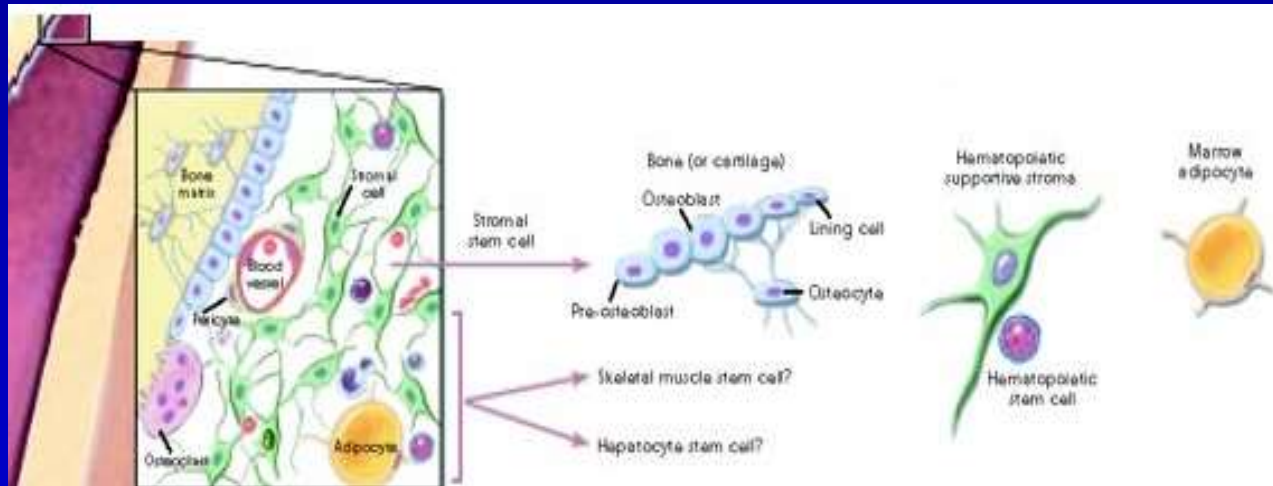
PROPRIETA' DELLA CELLULA STAMINALE EMOPOIETICA:

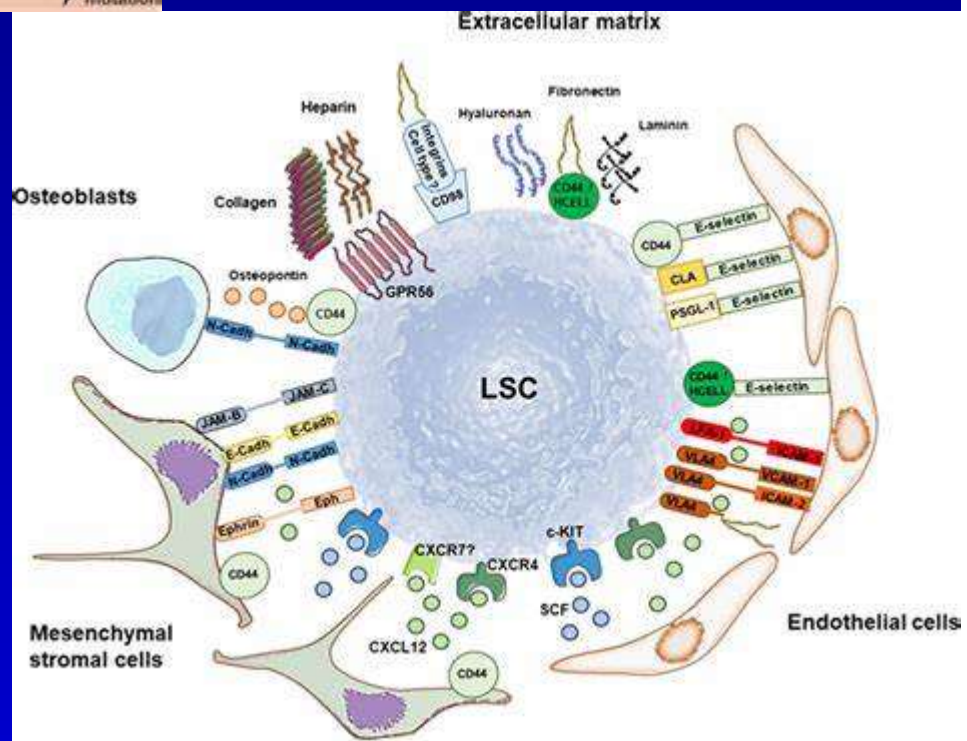
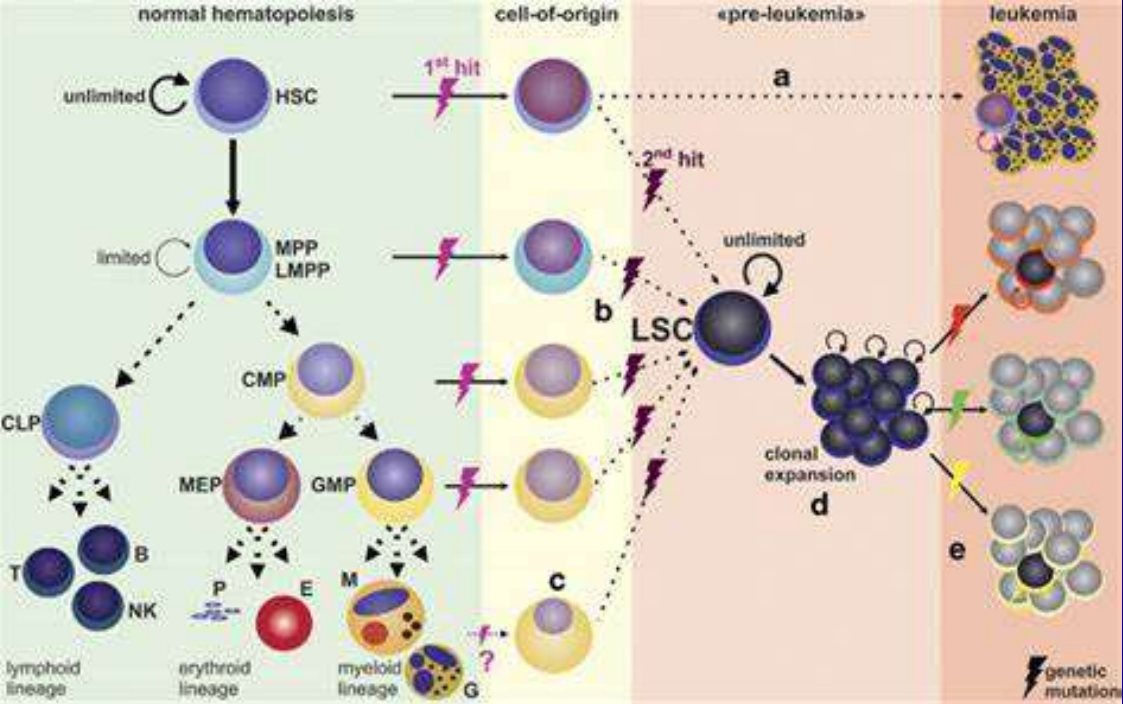
- capacità di "self-renewal"
- capacità di dare origine a progenitori multipotenti
- capacità di dare origine a precursori "committed"
(differentiation plasticity)
- Capacità di engraftment
- Plasticità (developmental plasticity)



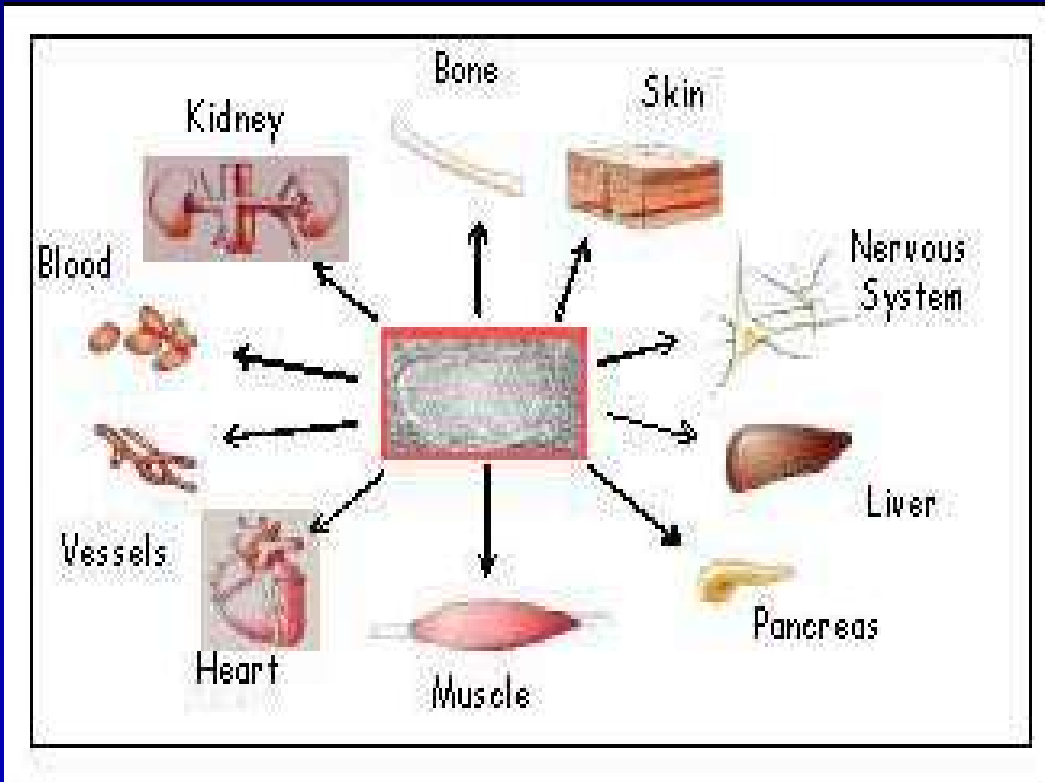
CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI

- Autorinnovamento
- Plasticità differenziativa →
 - Fibroblasti
 - Adipociti
 - Osteoblasti
 - Condrociti
 - mioblasti
- Plasticità (developmental plasticity)





PLASTICITA' DELLE CELLULE STAMINALI



?

CS indifferenziate

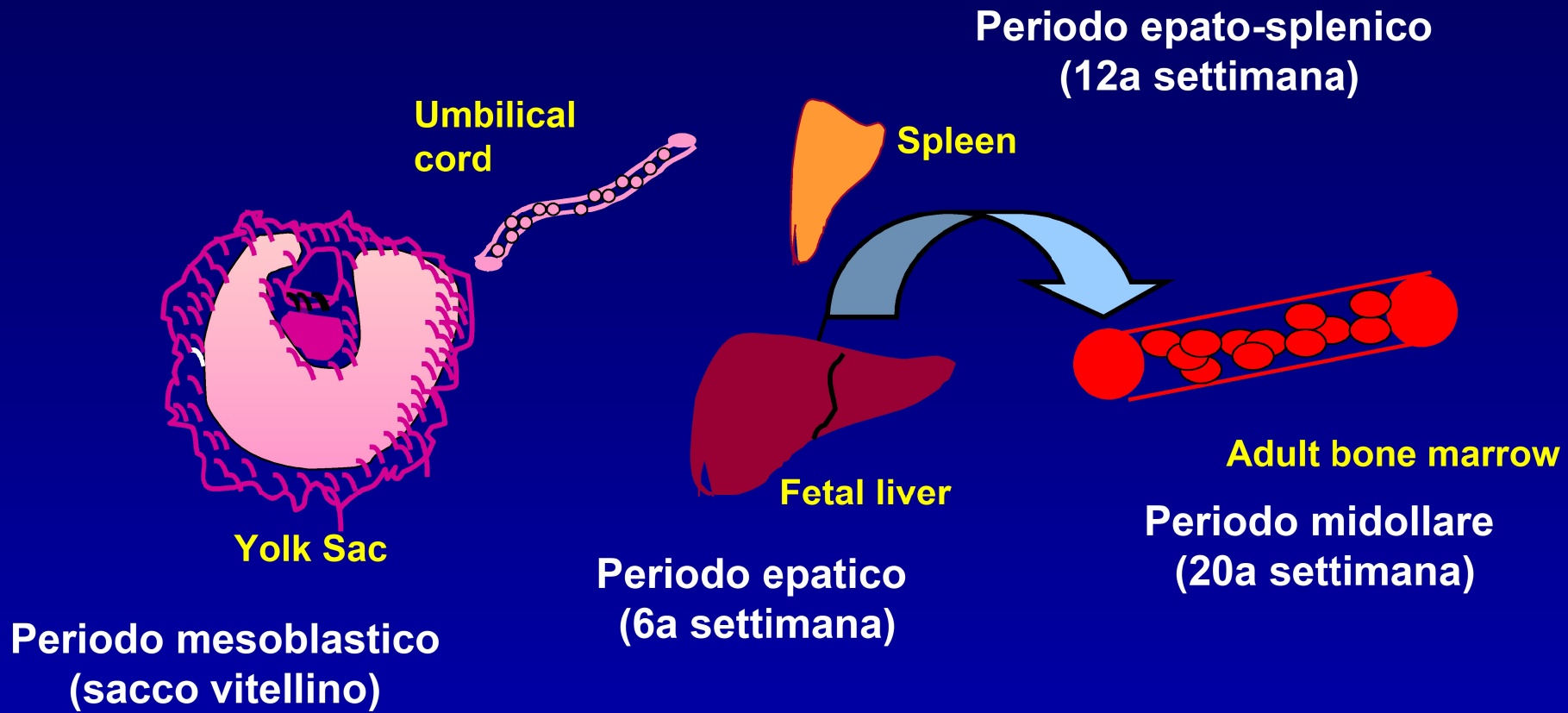
?

Trans-differenziazione

?

Fusione del nucleo





Ontogenesi dell'Emopoiesi



Ematopoiesi embrionale

Transiente

Coincide con la formazione del sistema circolatorio e produce cellule emopoietiche transienti

Distretti anatomici:

1. isole sanguigne del sacco vitellino: contemporanea alla formazione dei vasi. Si distinguono le cellule endoteliali e il lume nel quale scorreranno le cellule ematopoietiche
2. cellule mesodermiche: aderenti all'endotelio, danno origine a progenitori eritroidi primitivi (megaloblasti), macrofagi embrionali e megacariociti primitivi

Ematopoiesi adulta

Inizia durante la vita dell'embrione grazie alla transizione endotelio-emopoietica che origina le long-term repopulating hematopoietic stem cells (hSC) in grado di produrre tutte le linee cellulari ematopoietiche.

Dopo 2 giorni, si ritrovano nel fegato fetale. Inizia il differenziamento delle hSC in progenitori eritroidi, mieloidi e linfoidi. Una parte si ritrova nella placenta, ma poi migra al fegato.

Nel fegato e, successivamente, nella milza fetale si sviluppano poi i granulociti, linfociti, monociti ed eritrociti definitivi: ematopoiesi definitiva.

Dall'11ma settimana inizia l'ossificazione della clavicola con la formazione del midollo osseo. Migrazione delle hSC favorita dal microambiente e dalle cellule mesenchimali: ematopoiesi midollare.

Ematopoiesi midollare

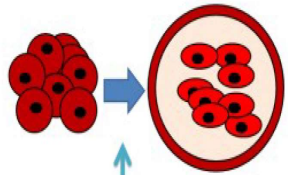
Dalla nascita, avviene fisiologicamente nel midollo delle ossa lunghe. In particolare nelle cavità lamellari della parte spugnosa.

Alla nascita è 100% ematopoietico (*midollo rosso*). Successivamente si stima che involva circa 1% all'anno e venga sostituito da tessuto adiposo (*midollo giallo*).

E' vascolarizzato e contiene uno stroma ed elementi cellulari ematopoietici in varie fasi di maturazione.

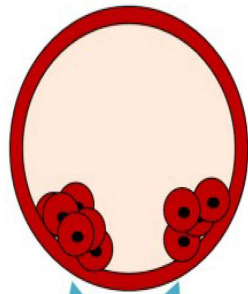
Omeostasi tissutale finemente regolata per avere equilibrio tra autorinnovamento, proliferazione e differenziamento.

Blood islands
(yolk sac)



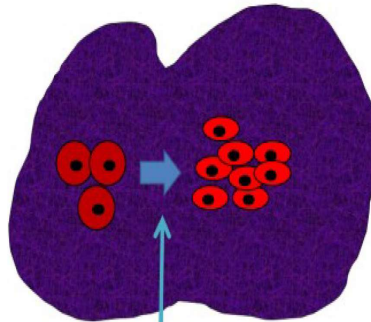
Endothelium/blood cell
balance

Hemogenic
endothelium



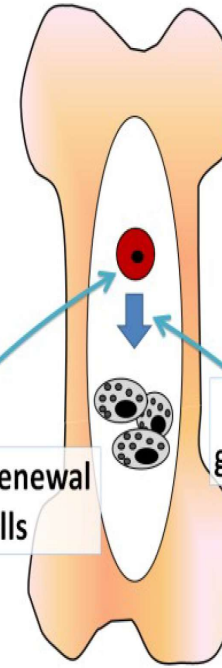
Activation of the
hemogenic program

Fetal liver



Activation of early
erythropoiesis

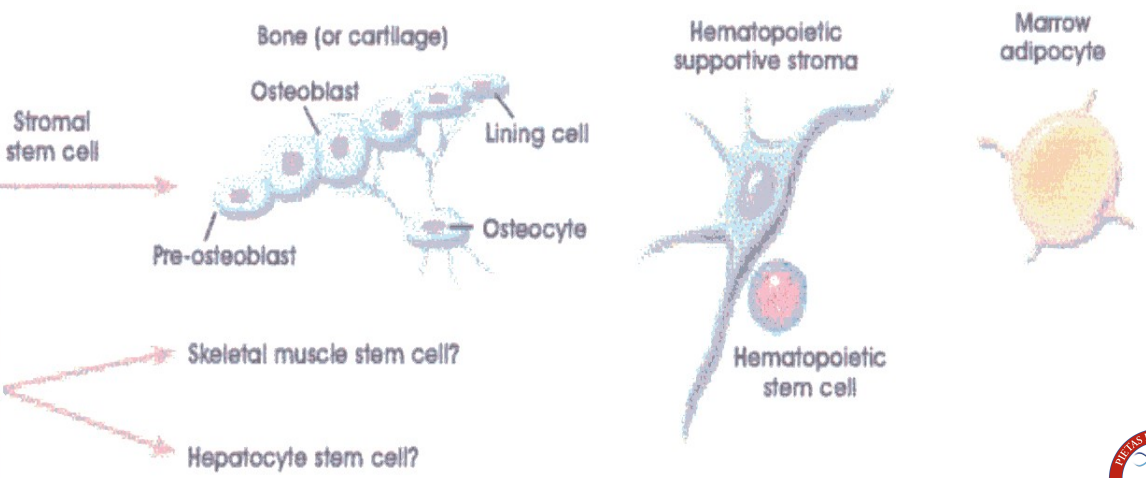
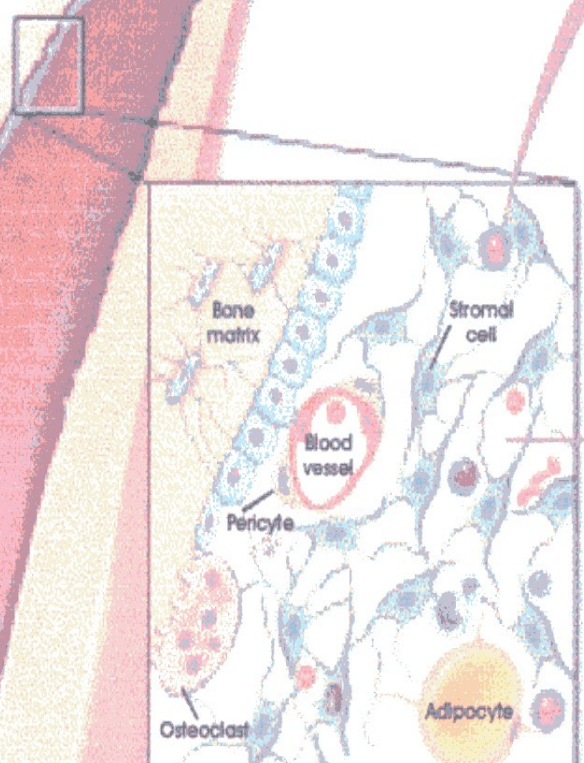
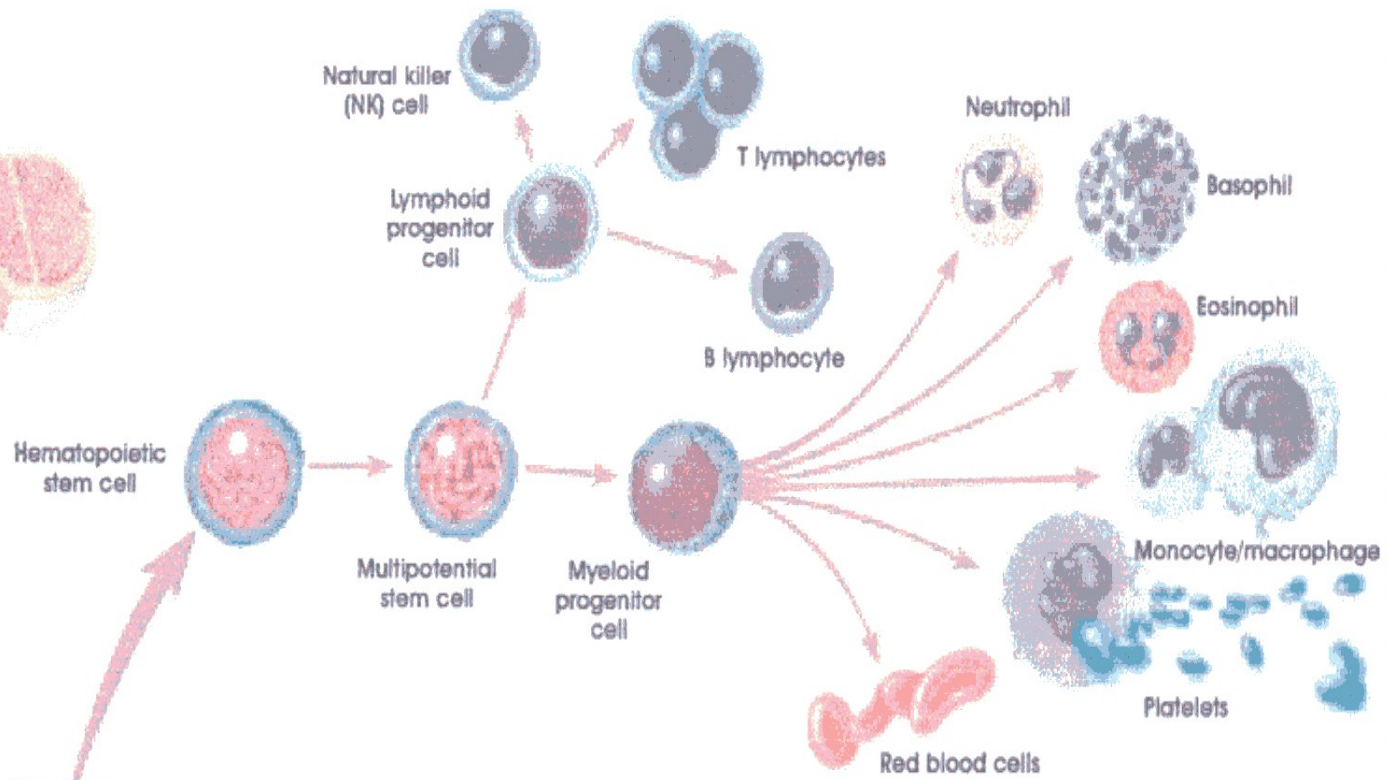
Bone marrow



Control of HSC renewal
by niche cells

Induction of
granulopoiesis

Bone



MICROAMBIENTE MIDOLLARE

**Componente
cellulare**



**Componente vascolare
Cellule reticolari
Struttura nervosa
Adipociti, fibroblasti,
Macrofagi
Cellule stem. mesenchimali**

**Matrice
extracellulare**



**Fibre reticolari/collagene
Prolungamenti cell. reticolari
Proteine d'adesione
proteoglicani**



Nicchia endosteale (sopravvivenza e mantenimento)

Coincide con l'endostio, cioè dove ci sono gli osteoblasti che secernono numerosi fattori che modulano attività e sopravvivenza delle hSC.

Ritrovo hSC quiescenti che esprimono N-caderina e recettori per il Ca^{2+} che favoriscono l'homing insieme allo Stem cell factor transmembrana e a CXCL12.

Fondamentale per la staminalità il ligando dell'angiopoietina-1 e il recettore Tie-2

Nicchia vascolare (differenziazione)

E' la barriera prima dell'ingresso nel torrente periferico.

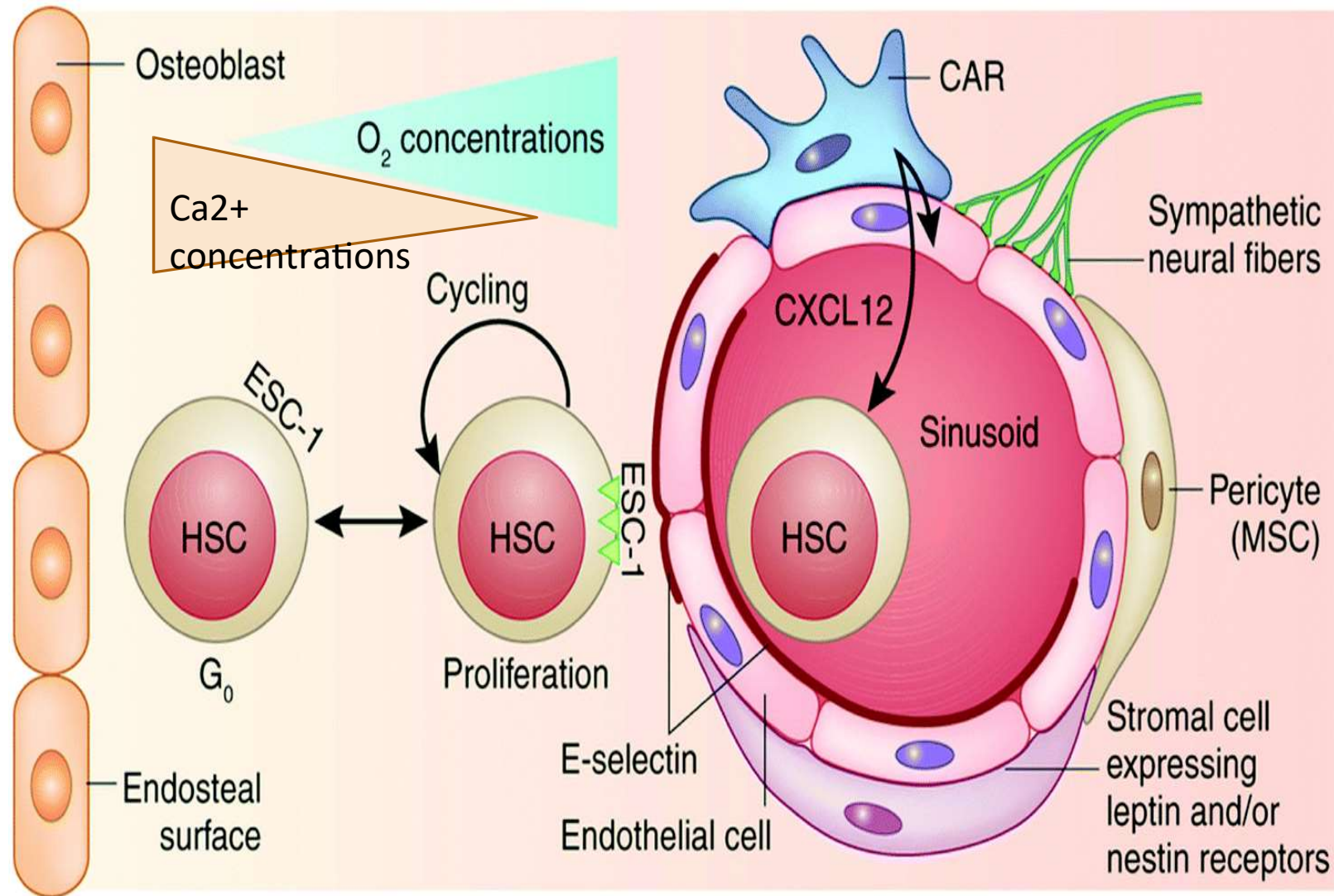
Vi si trova la maggior parte (>80%) delle hSC e, in particolare, quelle attivate.

Coincide con la nicchia delle cellule staminali mesenchimali stromali.

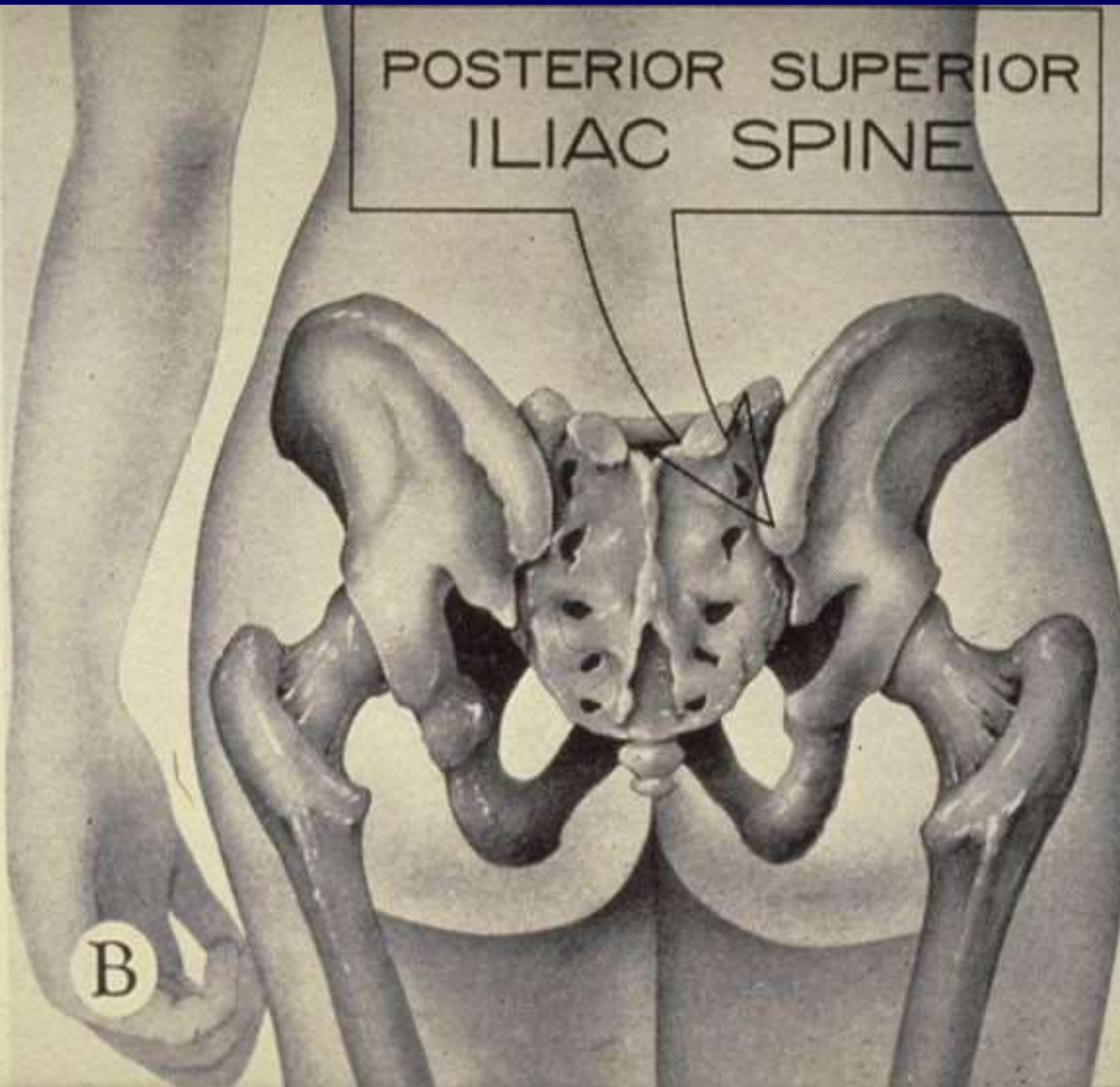
Le interazioni tra l'endotelio e la nicchia stimolano l'espansione, il differenziamento e l'immissione in circolo.

Gradienti di Ca^{2+} e O_2 fondamentali



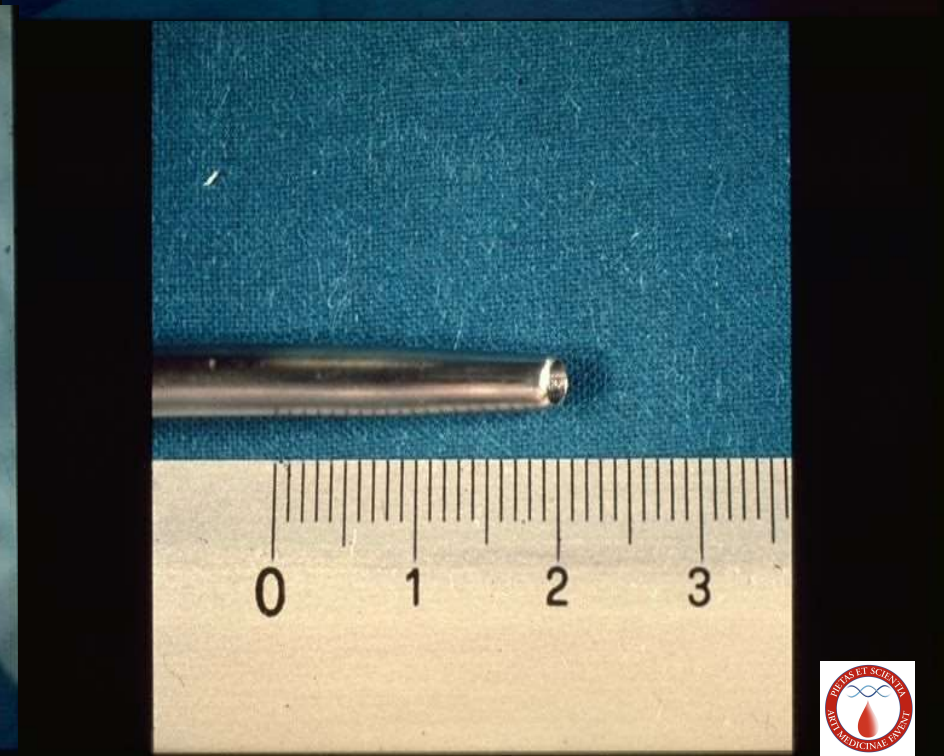
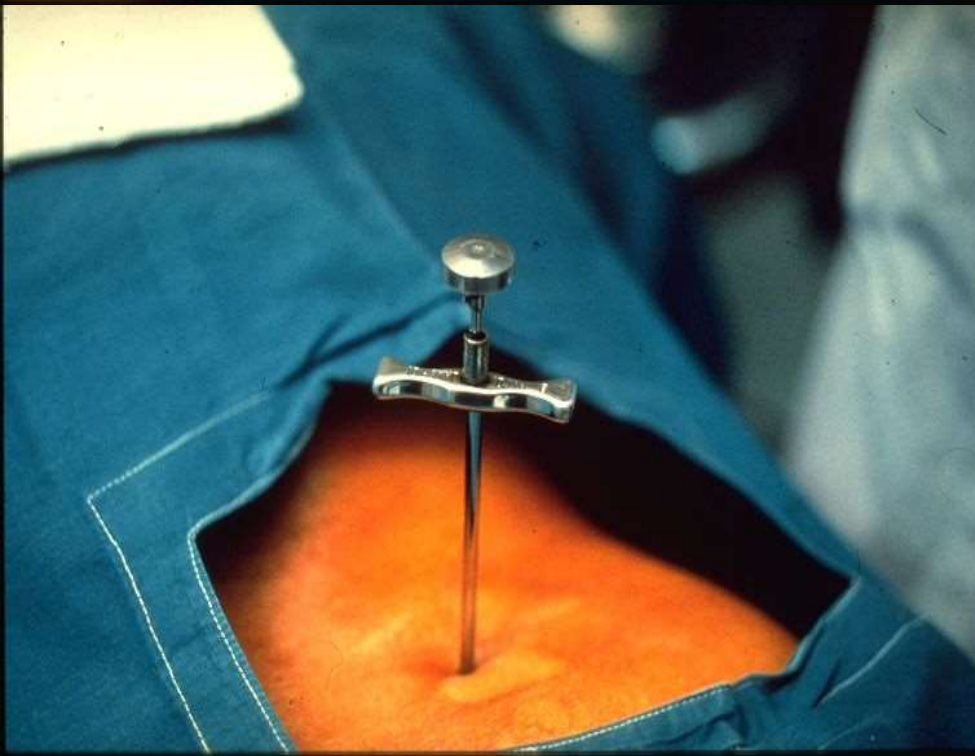
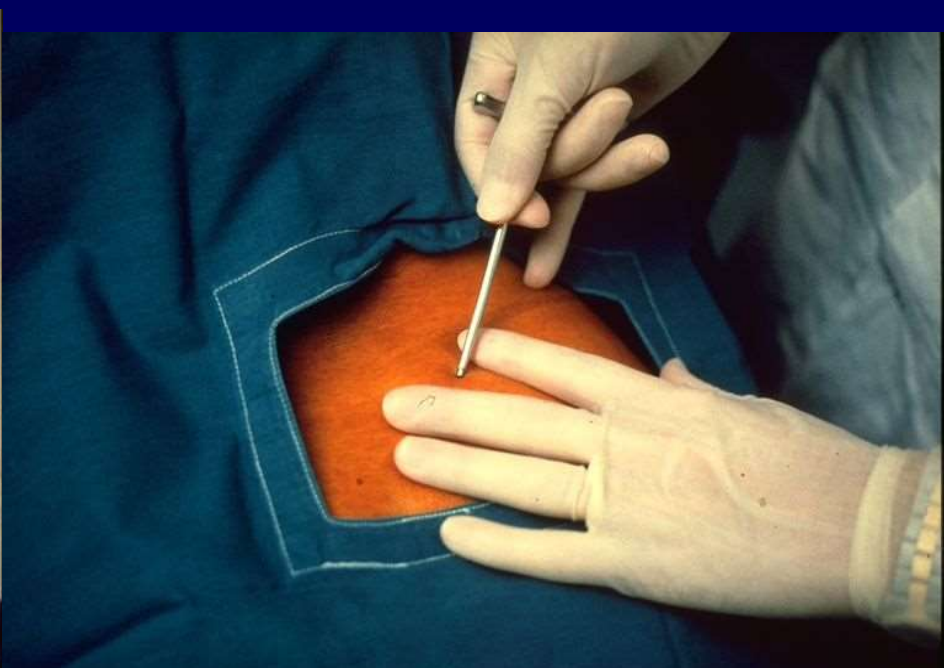
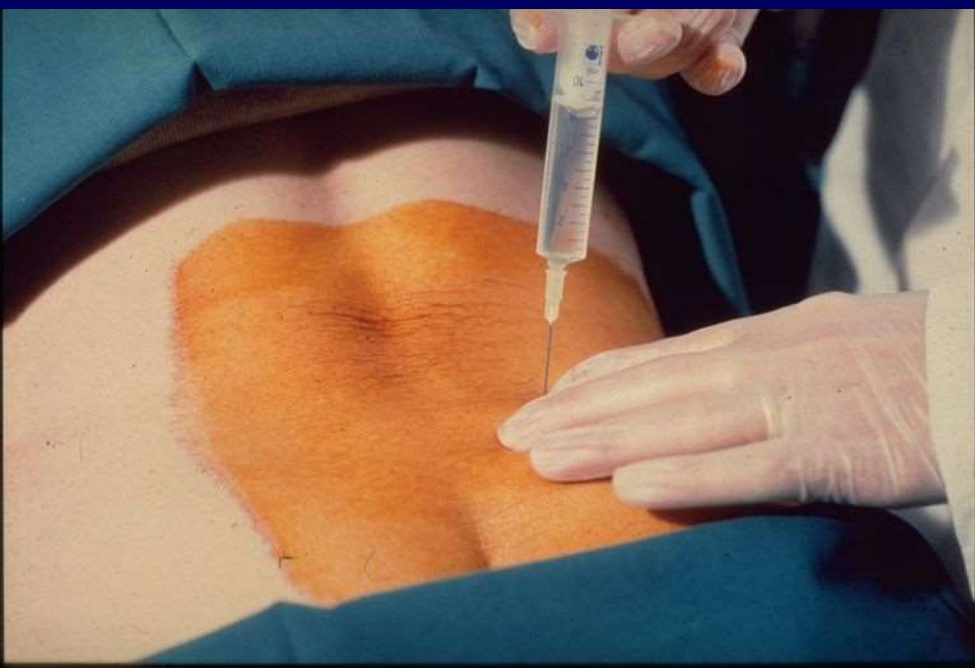


POSTERIOR SUPERIOR
ILIAC SPINE

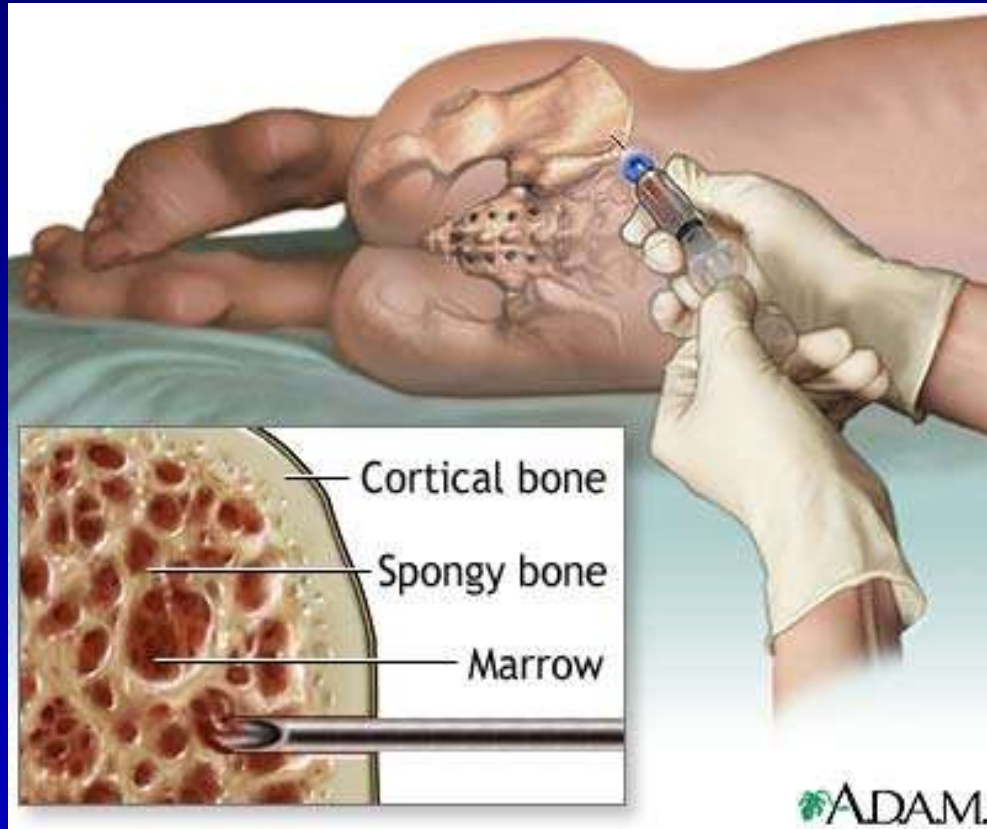


B





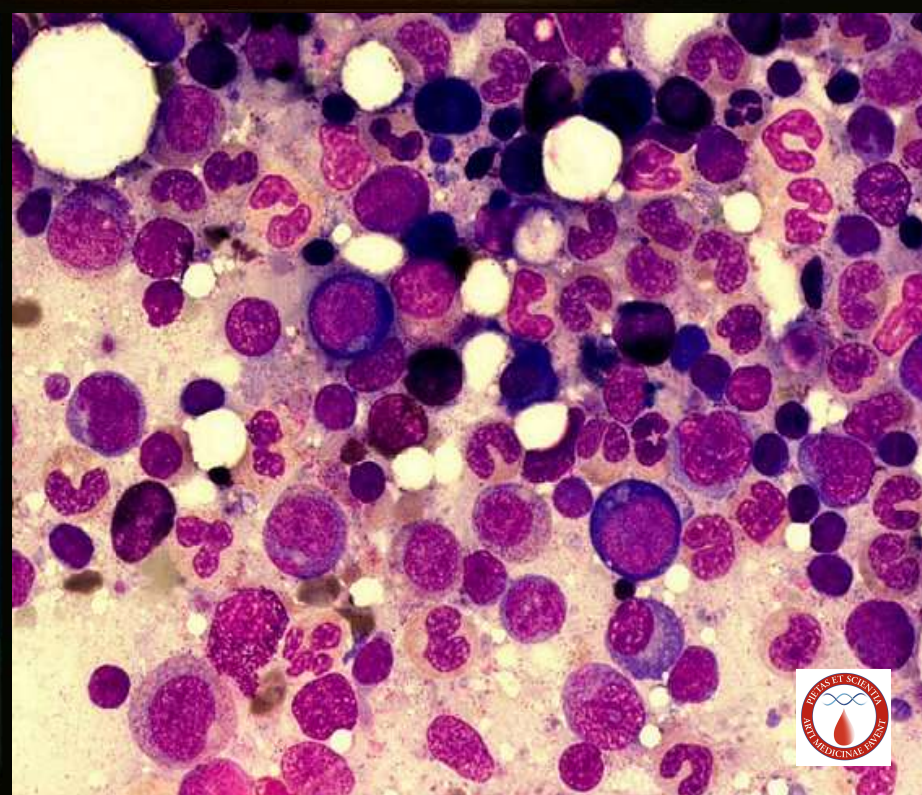
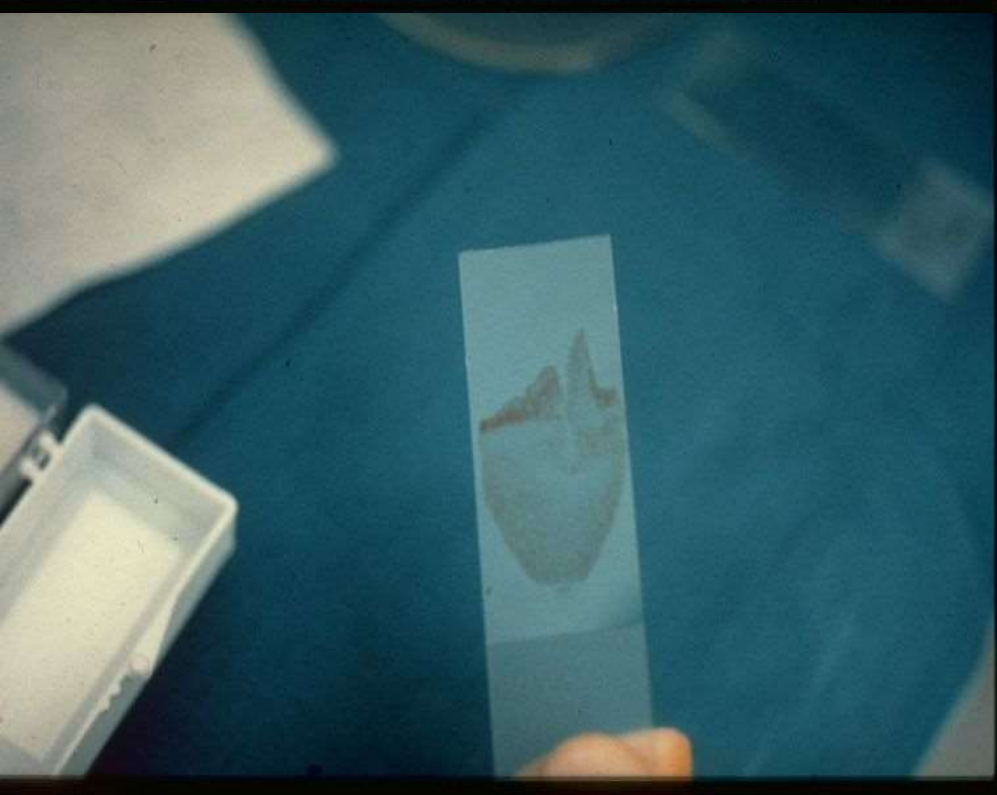
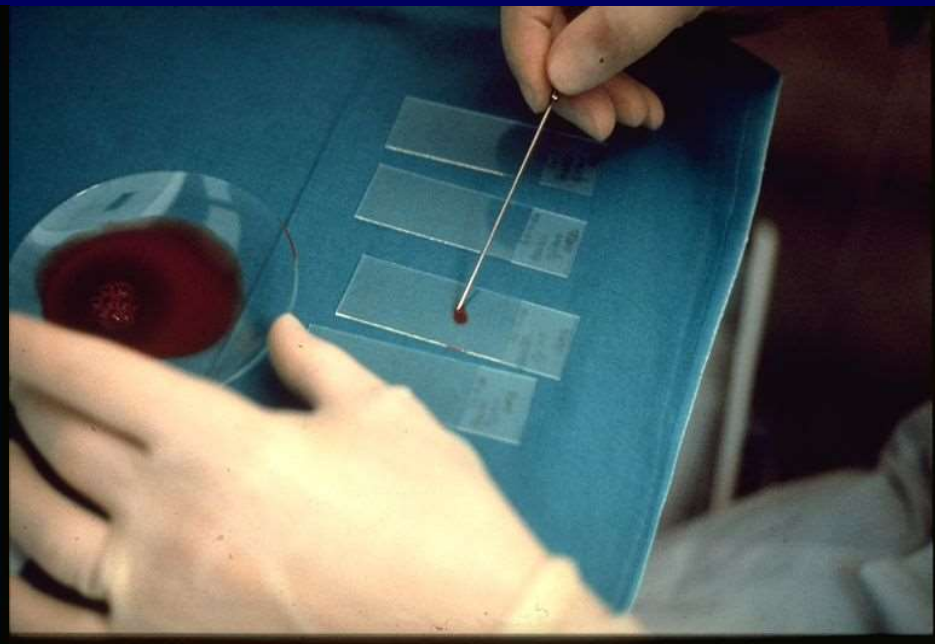
MIDOLLO OSSEO



Il midollo osseo si situa nelle nicchie delimitate dalle trabecole della spongiosa ossea.

Il midollo osseo è un tessuto da gelatinoso a semifluido.

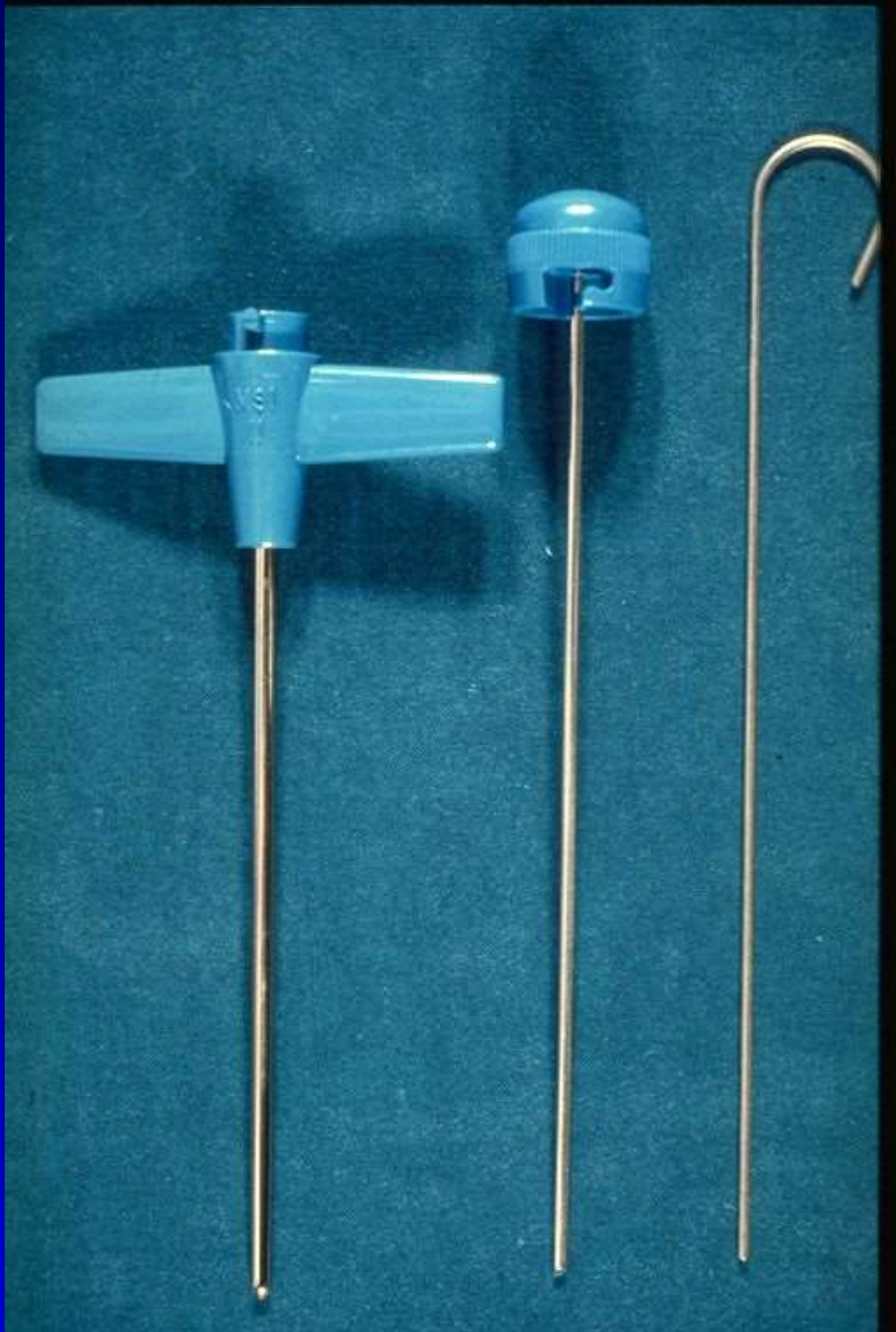




INDICAZIONI ALLA BIOPSIA MIDOLLARE

- Leucocitosi e/o Leucopenia \pm anemia \pm piastrinopenia (sospetta **leucemia acuta, mielodisplasia o aplasia midollare**)
- Stadiazione/esordio malattia linfoproliferativa
- Disordini delle Ig (**componenti monoclonali**)
- Anemia macrocitica o normocitica **non altrimenti spiegabili**
- In caso di **alcune infezioni** (TBC, Leishmania, Malaria)



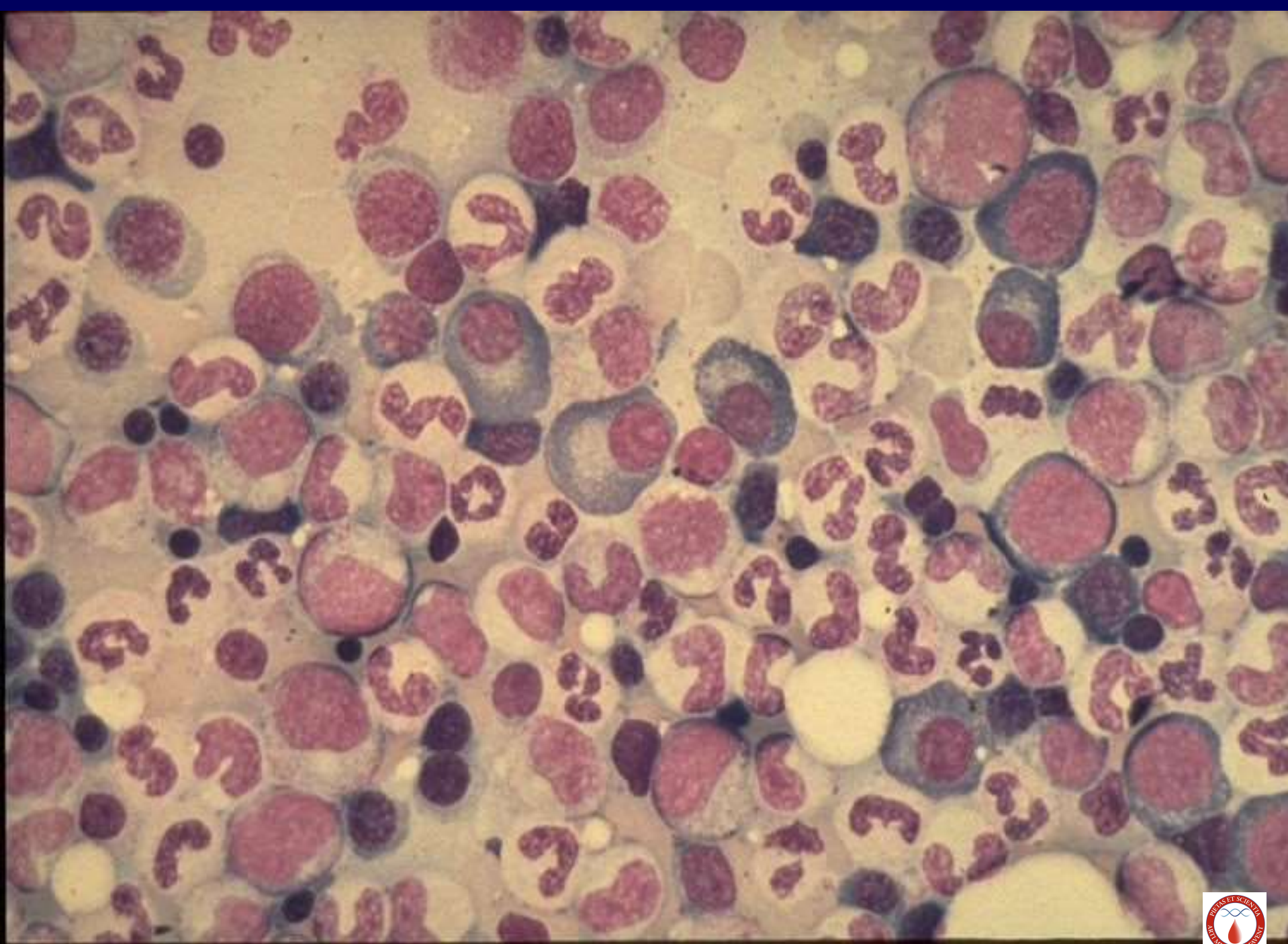


INDICAZIONI ALLA BIOPSIA OSSEA

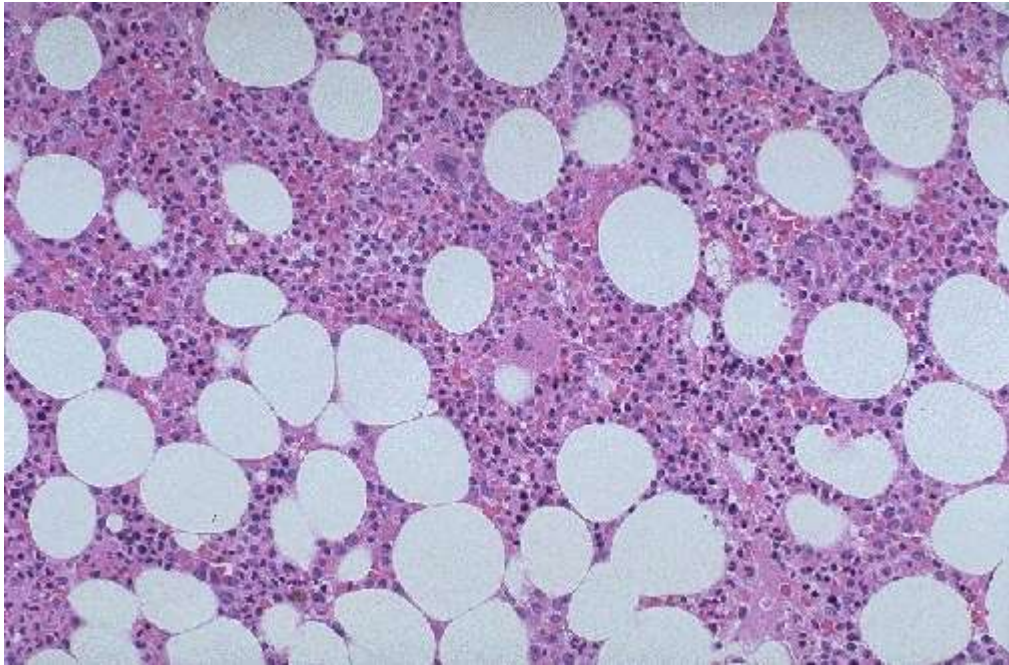
- Pancitopenia*
- Nel caso di “punctio sicca”
- Sindromi mieloproliferative croniche (LMC, TE)*
- Sindromi linfoproliferative croniche, tipo LLC*
- Stadiazione/esordio di Linfoma*
- Sospetta infiltrazione da neoplasia solida o malattia granulomatosa*
- Disordini delle Ig*

* complementare alla biopsia midollare



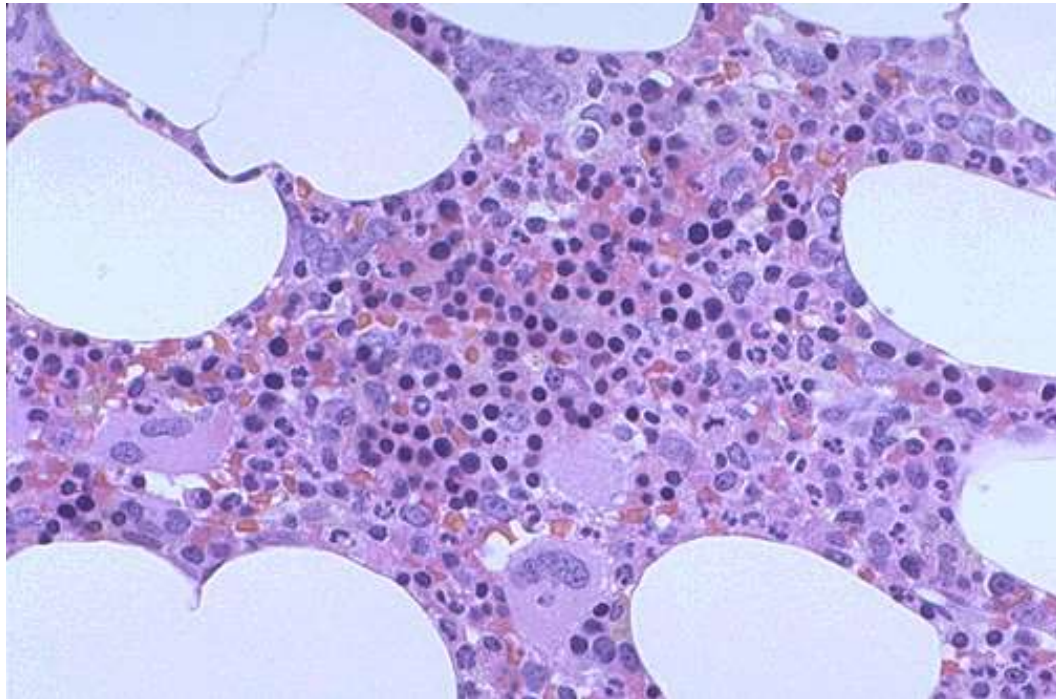


Midollo osseo normale (istologia)

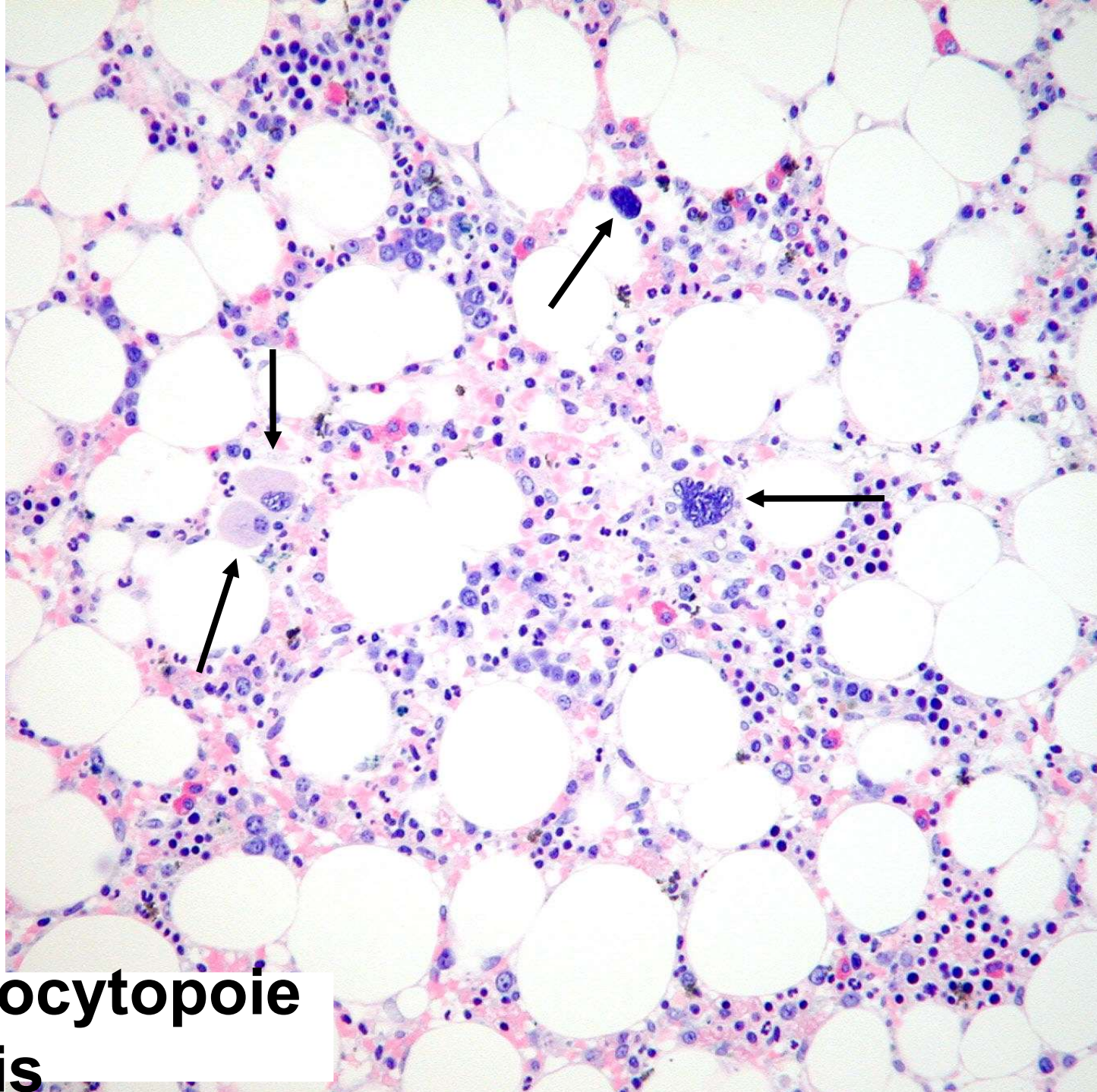


Midollo osseo normale, a medio ingrandimento. Si notano isolotti eritroblastici, precursori della granulopoiesi e megacariociti. La cellularità è del 50%; si notano adipociti frammisti alle cellule della mielopoiesi

Midollo osseo normale (istologia II)

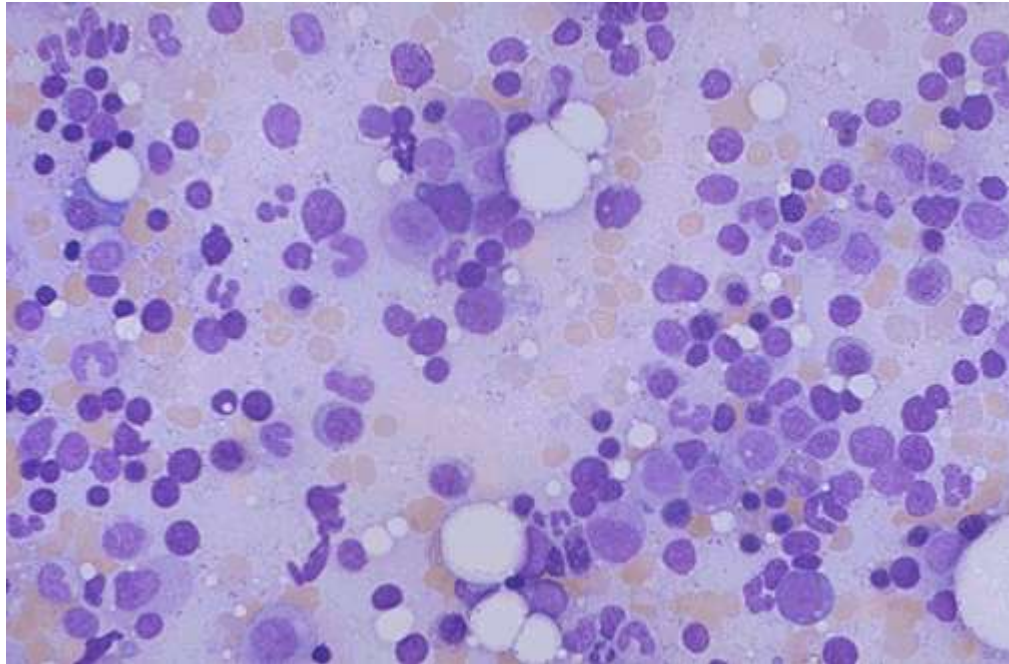


Midollo osseo normale, a medio ingrandimento. Si notano isolotti eritroblastici, precursori della granulopoiesi e megacariociti. La cellularità è del 50%; si notano adipociti frammisti alle cellule della mielopoiesi



Megakaryocytopenia

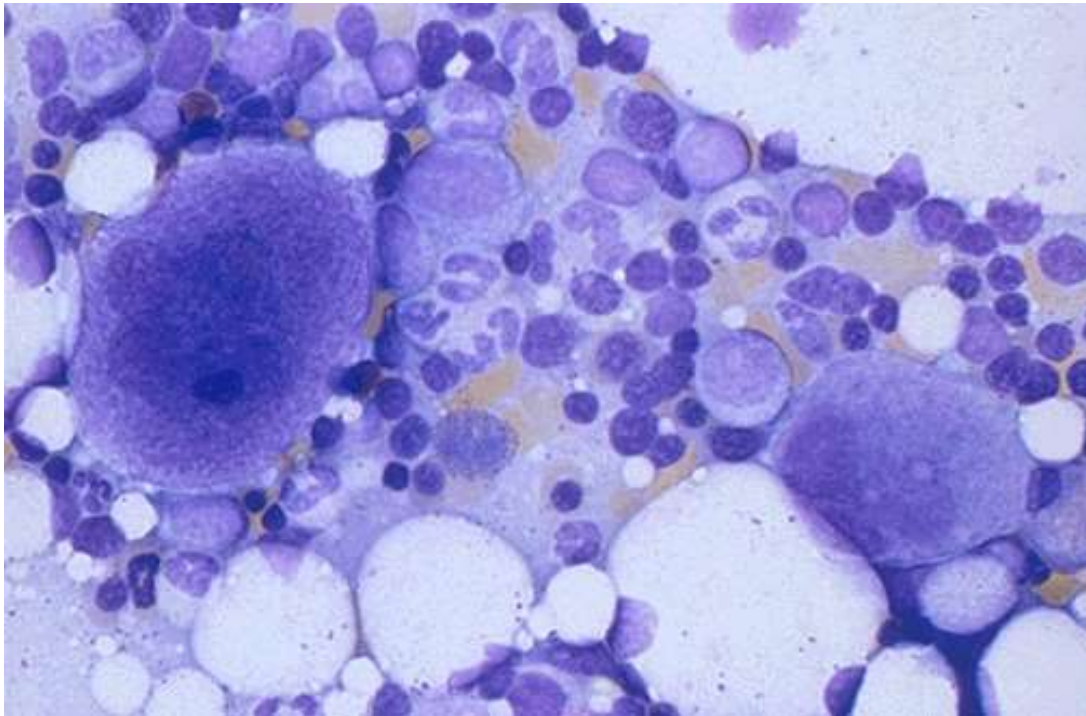
Midollo osseo normale (citologia)



Midollo osseo normale, a medio ingrandimento. Si notano precursori dell'eritropoiesi e della granulopoiesi.

Il quadro è polimorfo, con cellule di variabili morfologia e dimensioni

Midollo osseo normale (citologia)



Midollo osseo normale, a forte ingrandimento. Si notano precursori dell'eritropoiesi e della granulopoiesi e megacariociti

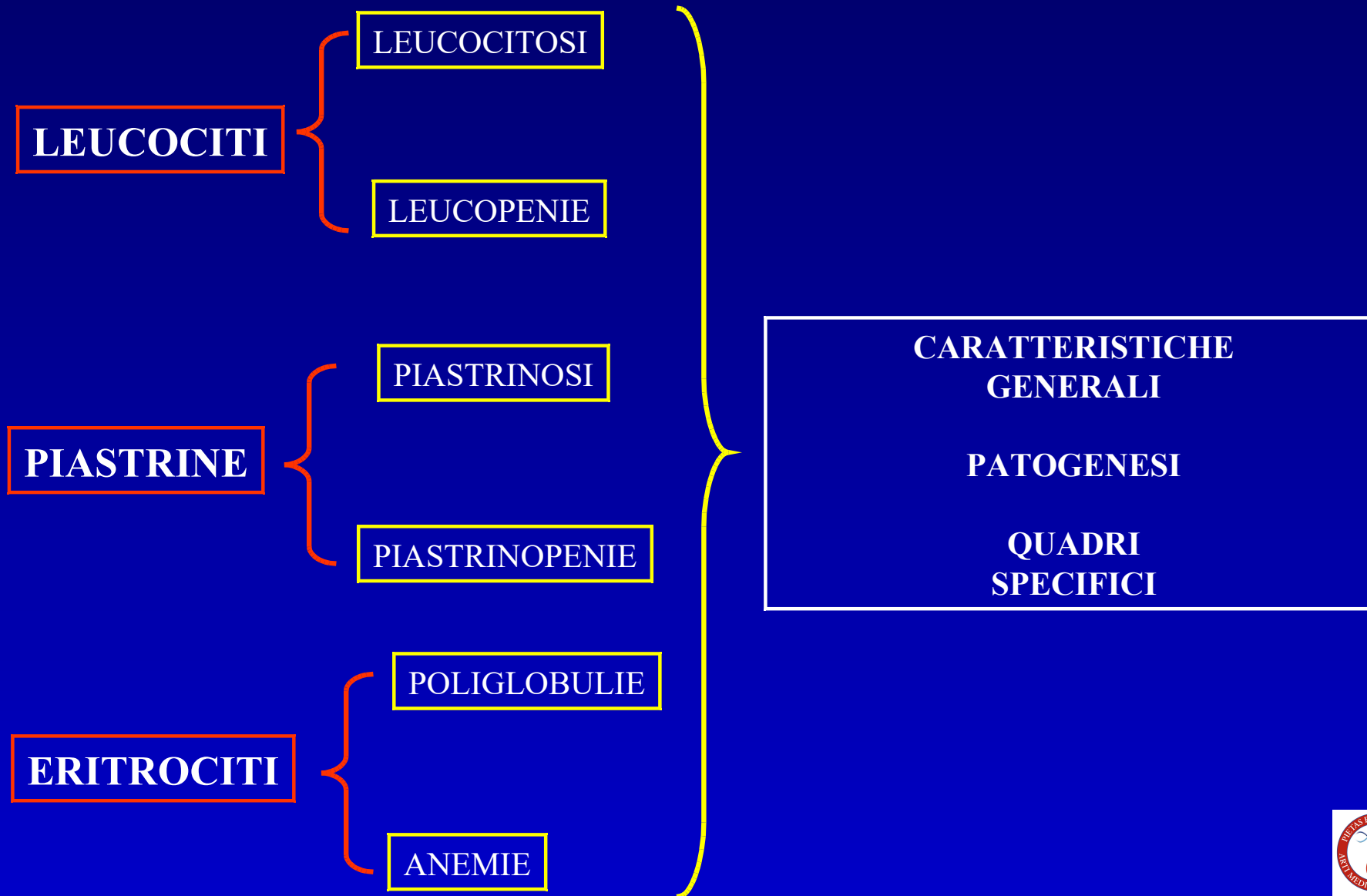
Il quadro è polimorfo, con cellule di variabili morfologia e dimensioni

LE MALATTIE

DEL SANGUE



EMOPATIE NON NEOPLASTICHE



EMOPATIE NEOPLASTICHE

LEUCOCITI

CELLULE
LINFOIDI

Leucemia linfoblastica acuta

Leucemia linfatica cronica
Leucemia prolinfocitica
Leucemia a cellule capellute
Linfomi di Hodgkin
Linfomi non Hodgkin

CELLULE
MIELOIDI

Leucemia mieloide acuta
Leucemia mieloide cronica
Sindromi mielodisplastiche
Mielofibrosi idiopatica

PIASTRINE

Trombocitemia primitiva

ERITROCITI

Policitemia vera

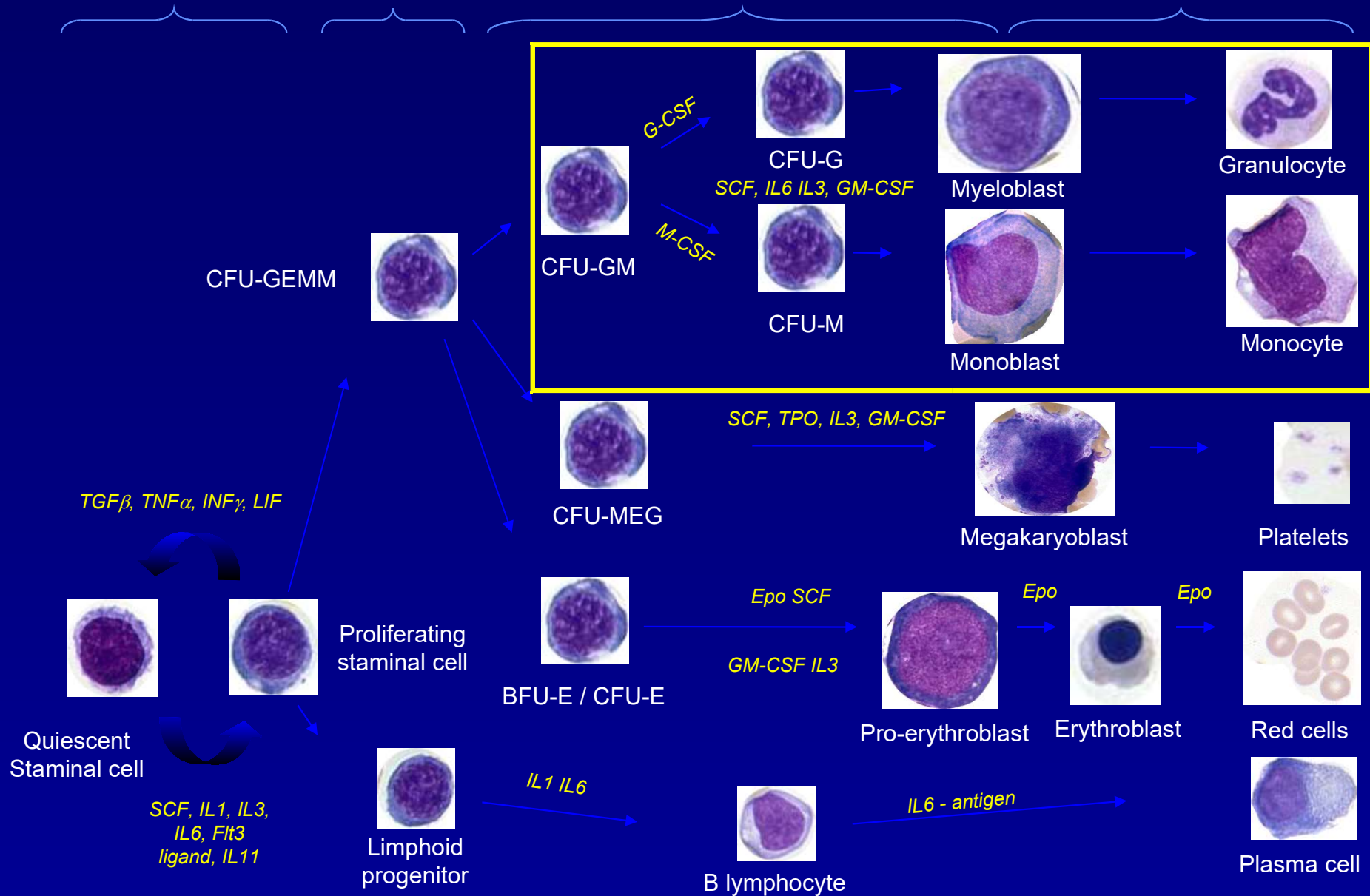


SELF RENEWAL

COMMITMENT

PRECURSOR EXPANSION

TERMINAL DIFFERENTIATION

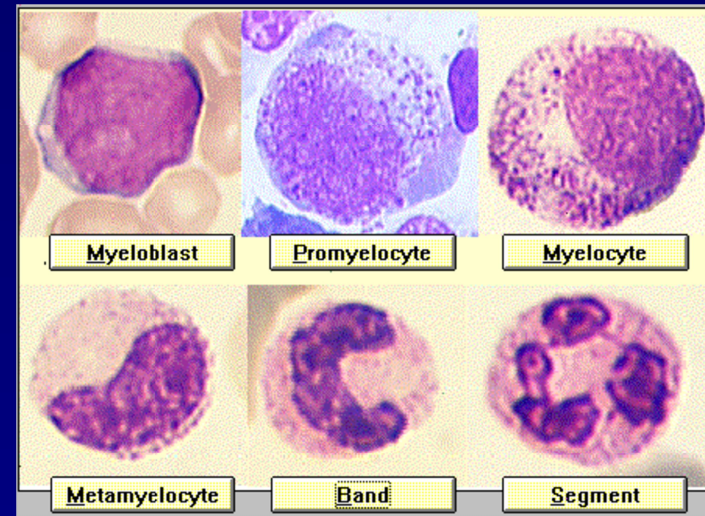
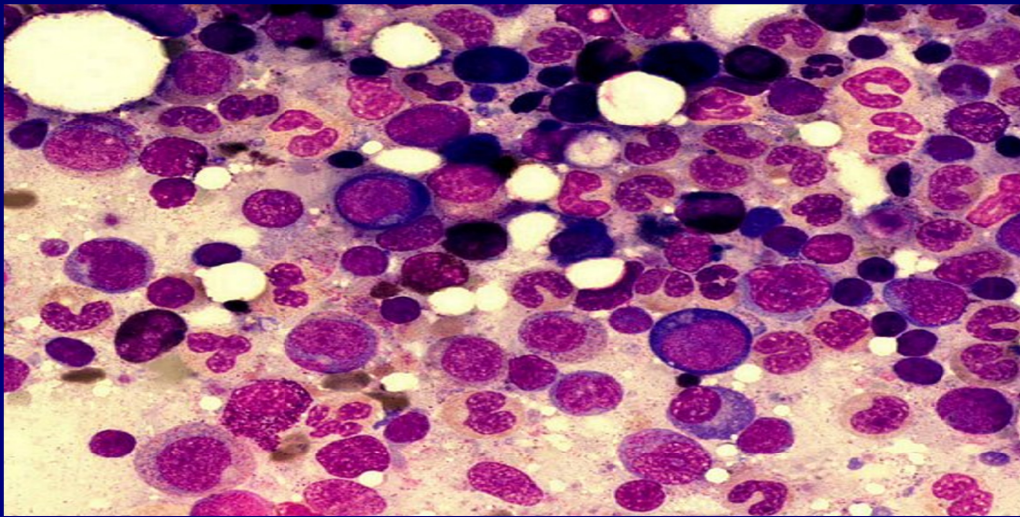


Emopoiesi normale

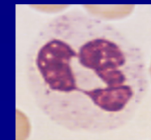
Granulopoiesi



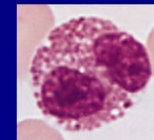
GRANULOPOIESI



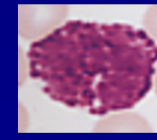
Ha luogo nel midollo osseo



Neutrofilo



Eosinofilo



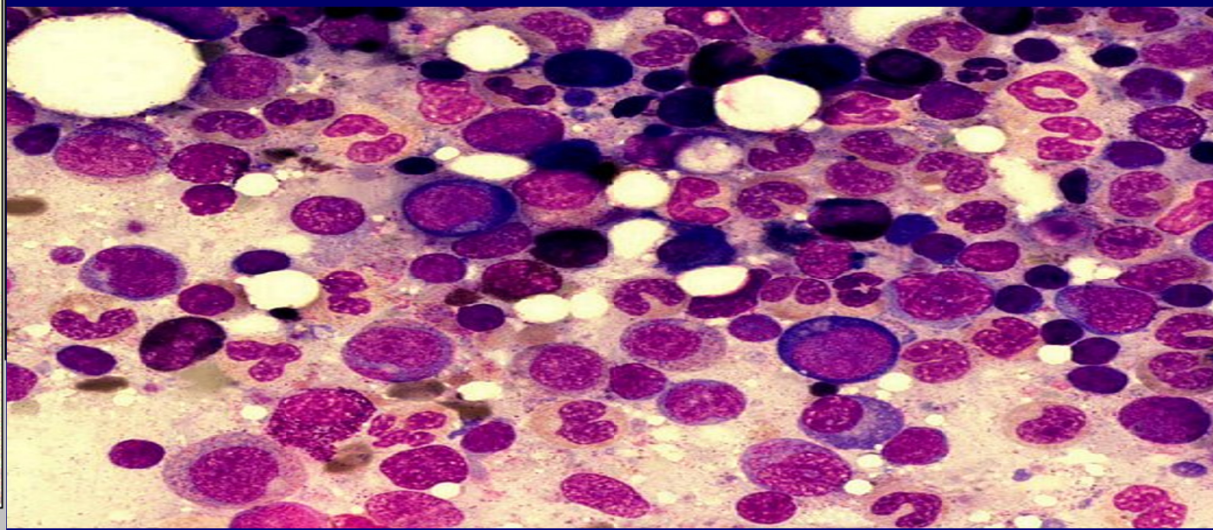
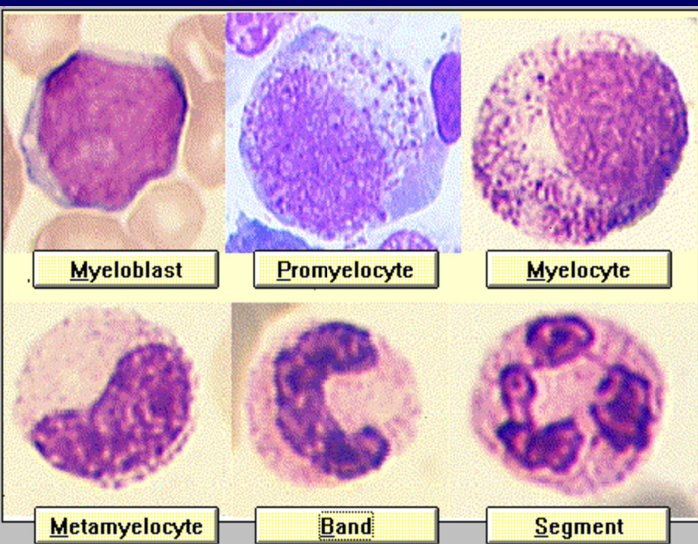
Basofilo

E' costituita da una serie di **pools morfologici/funzionali**

(insieme di cellule con caratteristiche e funzioni simili),

- **Pool proliferante** (MB, PMC e MC)
- **Pool maturativo** (MB, PMC, MC, MMC, Gran)
- **Pool di deposito** (Gran) → $5-6 \times 10^9$ gran/Kg





LABORATORIO

Il rischio di infezioni correla in modo inversamente proporzionale con il numero dei PMN

<u><i>PMN</i></u>	1.0 - 1.8 X 10⁹/L	lieve
	0.5 - 1.0 X 10⁹/L	moderata
	< 0.5 X 10⁹/L	severa

Fig. 1.62 Normal red cells: mean 8 μm in diameter with minor variations in size and shape. The majority show a central pale area of diminished staining. Platelets, 1–3 μm across, are also evident.

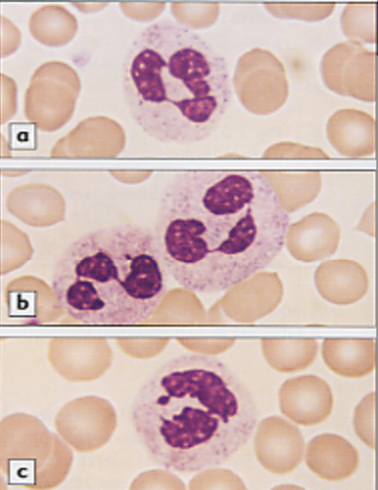


Fig. 1.65a-c Normal neutrophils: (a-c) mature forms showing typical nuclear lobe separation by fine filaments; normal segmented neutrophils may show up to five lobes; (c) a 'Barr body' is attached to a lobe of the nucleus, which is typical of a female neutrophil and results from the possession of two X chromosomes.



NEUTROPENIE

Difetti quantitativi

+/-

Difetti qualitativi

Grado

Tasso di declino

Durata

Anomalie della **fagocitosi**

Anomalie della **migrazione**

Anomalie della **distruzione**
dei batteri ingeriti

**Isolata o associata ad altre anomalie (globuli
rossi/piastrine)**



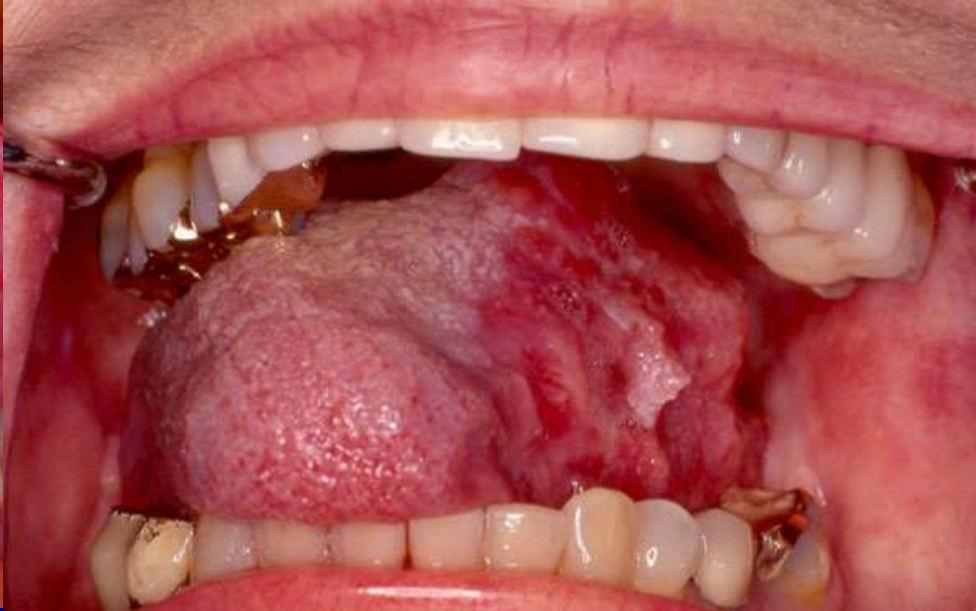
NEUTROPENIE

Co-fattori che influenzano il rischio di infezioni

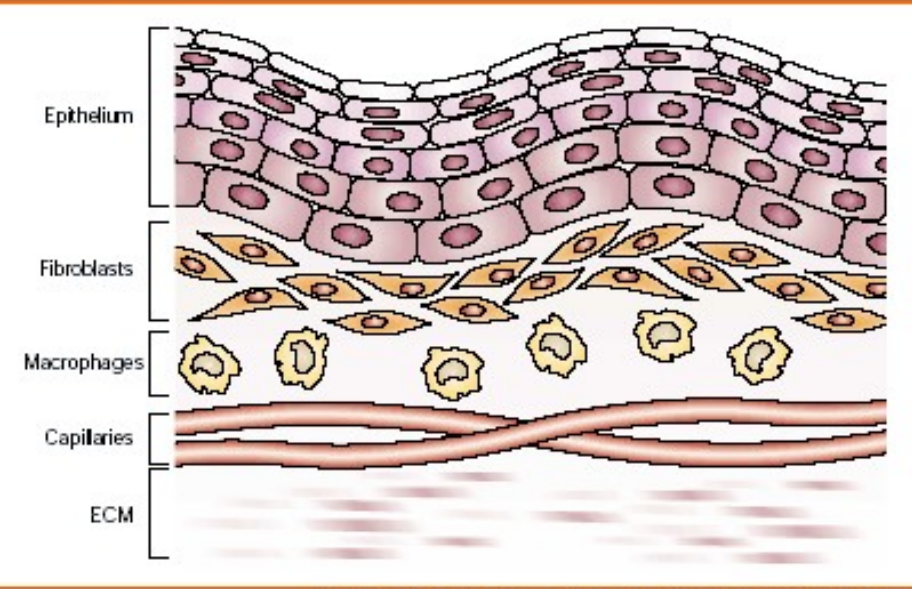
- **Velocità di insorgenza**
- **Durata**
- **Concomitante monocitopenia, linfopenia, ipo- γ ***
- **Integrità cute e mucose**
- **Condizioni generali del paziente**
- **Co-morbidity (diabete)**

* Kiriakou et al. Ann Haematol. 1997





Medscape® www.medscape.com



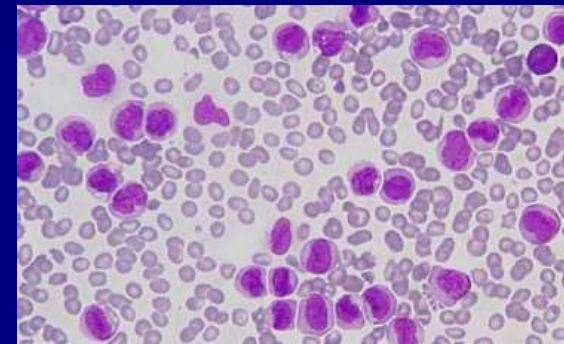
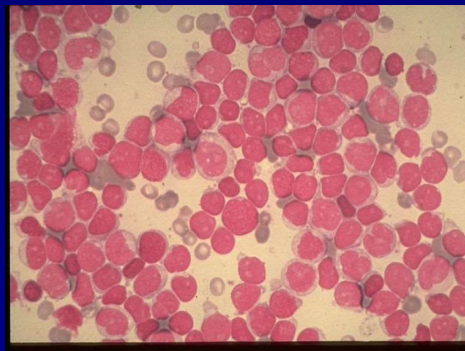
Source: Nat Rev Cancer © 2004 Nature Publishing Group



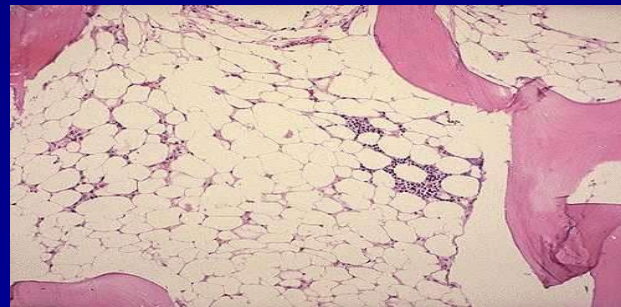
NEUTROPENIE

➤ Nel contesto di disordini che coinvolgono più linee cellulari

➤ Nel midollo infiltrato da neoplasia



➤ Dopo Chemioterapia

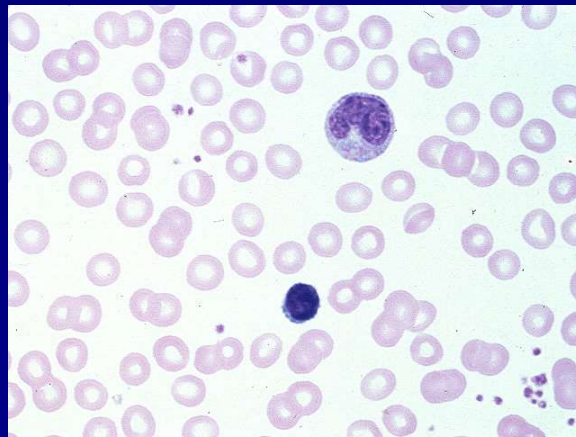


Neutropenia non selettiva



NEUTROPENIE

- Senza coinvolgimento di altre linee cellulari



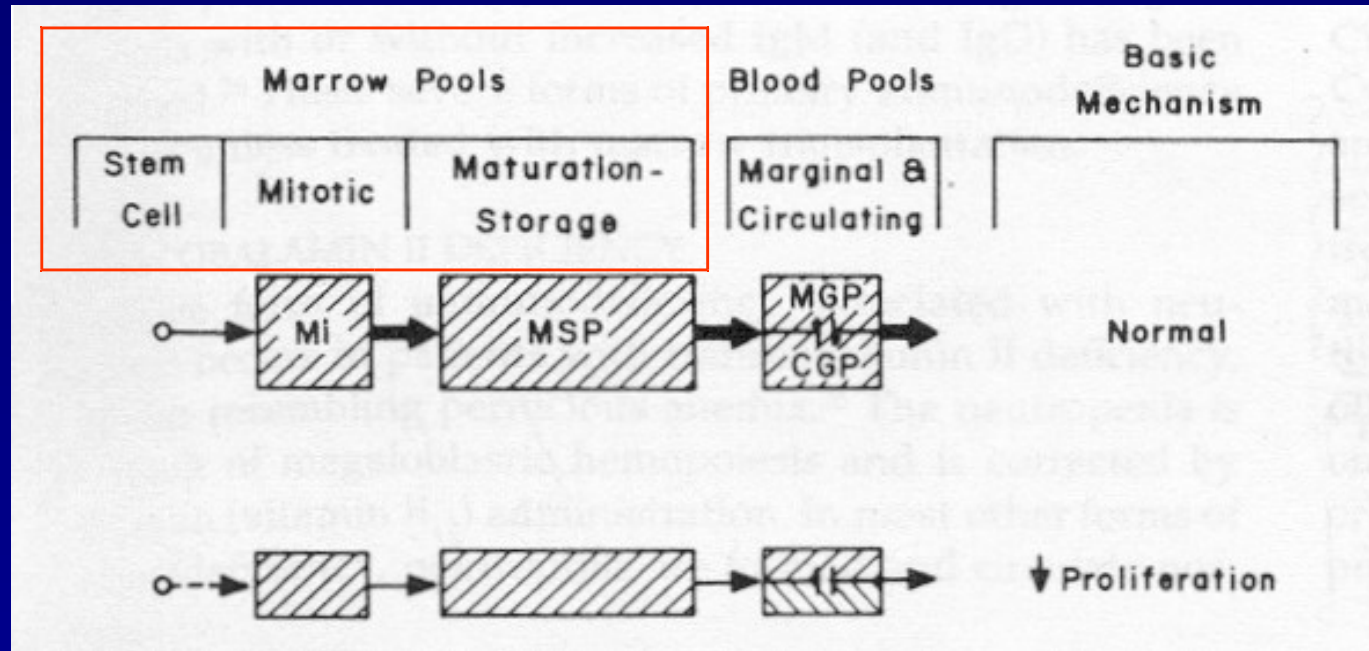
- Con o senza difetti qualitativi

Neutropenia selettiva



NEUTROPENIE

Difettiva produzione

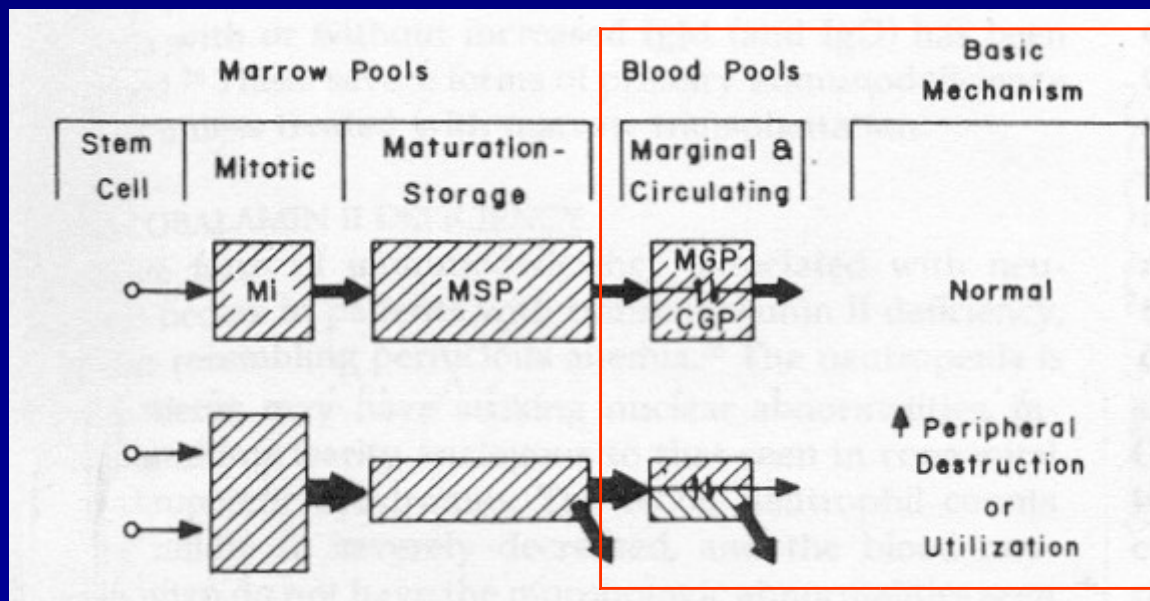


- Malattie della CS emopoietica (Leucemie, aplasie midollari,...)
- Chemioterapia
- Cause selettive (citochine infiammatorie che inibiscono la GP)

NEUTROPENIE

Disordini della distribuzione e del turnover

Generalmente attribuibili a cause immunologiche



NEUTROPENIE SELETTIVE e ISOLATE

- **Condizioni in cui solamente (o prevalentemente) i neutrofili sono in numero ridotto**
- **Assenza di altre patologie associate**

- **Neutropenia ciclica**
- **Neutropenia cronica idiopatica**
- **Neutropenia autoimmune**
- **Neutropenia neonatale da alloimmunizzazione**



NEUTROPENIA CICLICA

- **Bambini e Adulti**
- **Episodi ricorrententi di neutropenia (ogni 21 gg)**
- **Neutropenia della durata di 3 – 6 giorni**
- **Difettiva regolazione della CS**
- **Malessere, febbre, adenopatie, mucosite**
- **Infezioni cutanee e respiratorie**
- **Terapia (?) (prednisone, androgeni, G/GM-CSF)**



NEUTROPENIE SELETTIVE e ISOLATE

- **Condizioni in cui solamente (o prevalentemente) i neutrofili sono in numero ridotto**
- **Assenza di altre patologie associate**

- **Neutropenia ciclica**
- **Neutropenia cronica idiopatica**
- **Neutropenia autoimmune**
- **Neutropenia neonatale da alloimmunizzazione**



Neutropenia cronica idiopatica

➤ Bambini e Adulti

➤ Benigna GP normale; no clinica

➤ Sintomatica Infezioni da G-, Pseudomonas ed E Coli

➤ Terapia Antibiotici, G-CSF



NEUTROPENIE SELETTIVE e ISOLATE

- **Condizioni in cui solamente (o prevalentemente) i neutrofili sono in numero ridotto**
- **Assenza di altre patologie associate**

- **Neutropenia ciclica**
- **Neutropenia cronica idiopatica**
- **Neutropenia autoimmune**
- **Neutropenia neonatale da alloimmunizzazione**



Neutropenie immuni

Meccanismi di insorgenza della neutropenia immune

Anticorpi anti-neutrofili

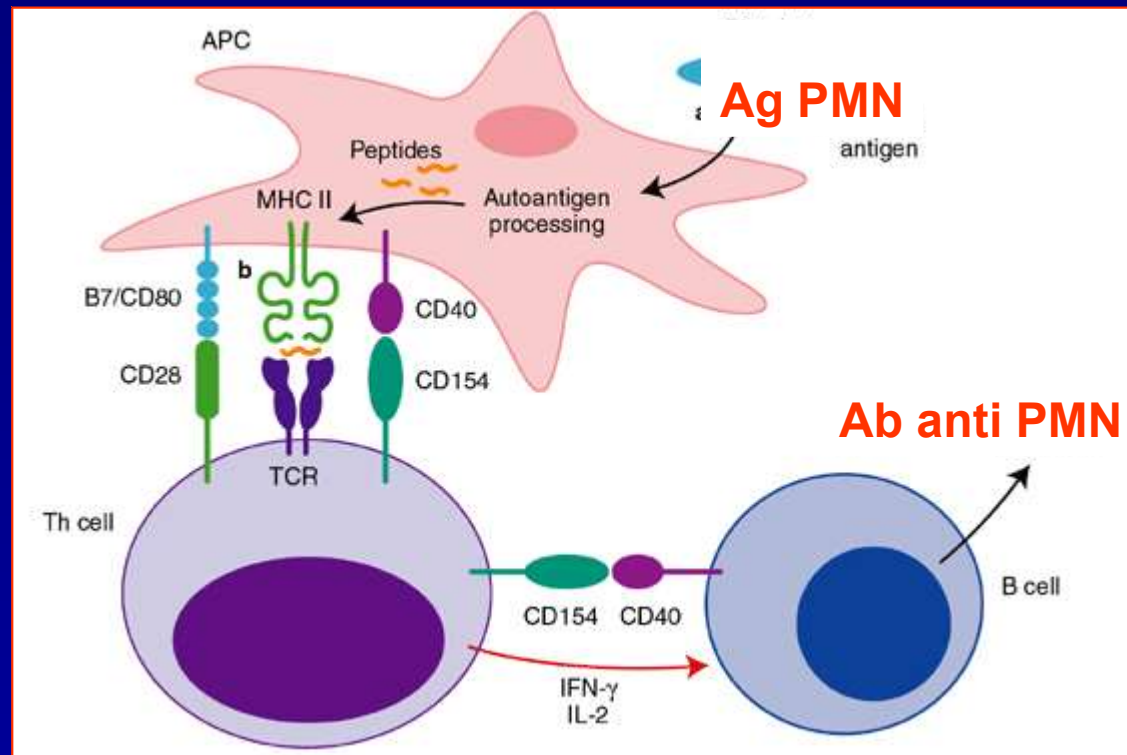
Difficile da studiare:

- test per identificare Ab anti PMN non ottimali
- test per valutare il meccanismo di danno ai PMN difficili
- PMN sono fragili
- Tendenza all'aggregazione in vitro
- Fagocitosi dei complessi Ag-Ab



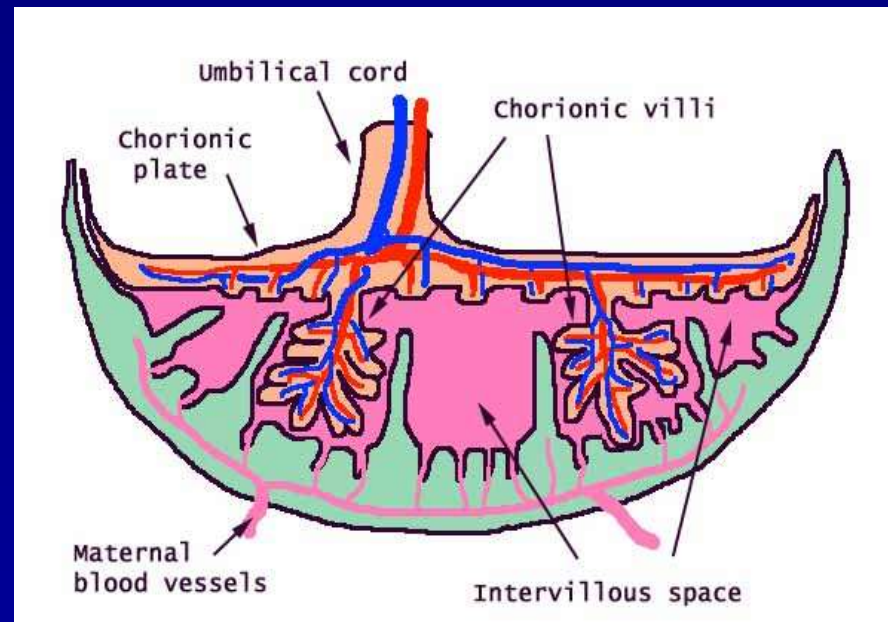
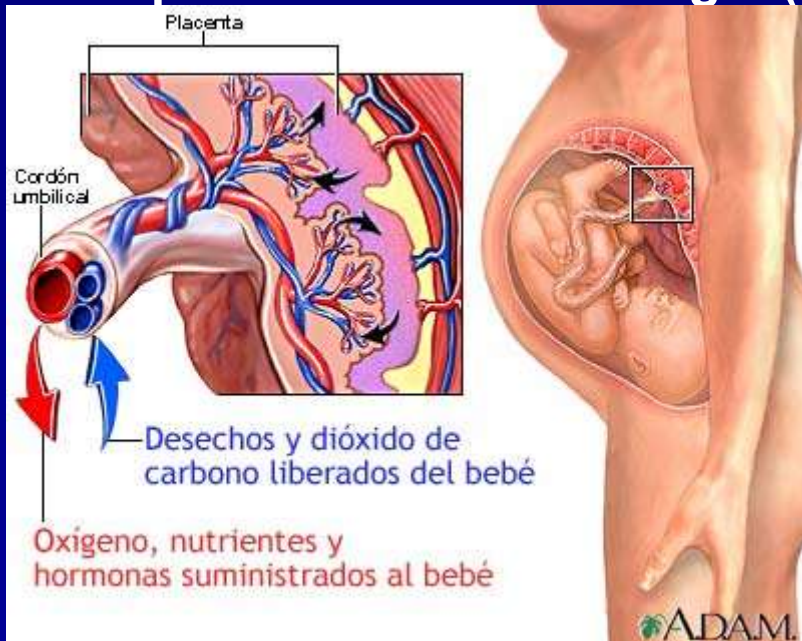
Neutropenia autoimmune

- Neutropenia selettiva
- Ab anti PMN
- Andamento generalmente benigno, con remissioni spontanee
- Talora risposte ai corticosteroidi



Neutropenia neonatale alloimmune

- Passaggio transplacentare di IgG materne dirette contro Ag paterni sui PMN
- Incidenza: 1:2.000 neonates
- Durata: 2 – 4 mesi
- Lieve / Severa
- Terapia: - Plasma-Exchange (?)



NEUTROPENIE SELETTIVE e ASSOCIATE A PATOLOGIE/CONDIZIONI NON NEOPLASTICHE

- **Condizioni in cui solamente (o prevalentemente) i neutrofili sono in numero ridotto**
- **Associazione con altre patologie o condizioni specifiche**

- **Neutropenia associata a malattie autoimmuni sistemiche**
(LES, collagenopatie, AR,...)

- **Neutropenia da farmaci**
(antiinfiammatori, antibiotici, antidepressivi, anticonvulsivanti, antiistaminici anti-H₂, antimalarici, farmaci tiroidei, cardiovascolari, diuretici, ipoglicemizzanti)



Neutropenia da farmaci

Reazioni idiosincrasiche a diversi farmaci

- Analgesici e FANS
- Antibiotici
- Anticonvulsivanti
- Antidepressivi
- Anti-H2
- Antimalarici
- Farmaci anti-tiroidei
- Diuretici
- Ipoglicemizzanti
- Sedativi

Tossicità dose-dipendente:
interferenza del farmaco con la
sintesi proteica o la replicazione
cellulare

Tossicità non dose-dipendente:
origine allergica/immunologica,
simile al meccanismo osservato
nelle anemie emolitiche da farmaci



APLASIE MIDOLLARI

Marcata riduzione (> assenza totale) del tessuto emopoietico midollare senza infiltrazione neoplastica (ANEMIA APLASTICA)

1. FORME CONGENITE

2. FORME ACQUISITE



APLASIA MIDOLLARE CONGENITA – ANEMIA DI FANCONI

- 1/22000 nati vivi
- Modalità autosomica recessiva
- M/F = 2/1
- Espressione fenotipica enterogenea
- Aumentata fragilità cromosomica per difetto nei geni del DNA-repair (FANC)
- Aumentata suscettibilità allo stress ossidativo
- Gene FANC-D1 → gene BRCA2
- Ipo-aplasia midollare con cellule arrestate in G2 (tentativo di riparo)



APLASIA MIDOLLARE CONGENITA – ANEMIA DI FANCONI

- Manifestazioni cliniche nella prima decade (ma anche dopo)

- **PANCITOPENIA**

- **MALFORMAZIONI D'ORGANO**

- agenesia renale, rene a ferro di cavallo
- alterazioni radio/metacarpo
- microcefalia
- strabismo
- ipogenitalismo
- ritardo di crescita

- **SUSCETTIBILITA' ALLE NEOPLASIE**

DIAGNOSI → cariotipo dei linfociti dopo esposizione a mutageni (DEB)



APLASIA MIDOLLARE CONGENITA – ANEMIA DI FANCONI

- PROGNOSE INFAUSTA (seconda decade)
- Supporto trasfusionale
- Androgeni
- Fattore di crescita granulocitario
- TRAPIANTO ALLOGENICO (guarigione)
- Il rischio di neoplasie rimane



APLASIE MIDOLLARI ACQUISITE

- IDIOPATICHE

- SECONDARIE

- Agenti chimico-fisici

- radiazioni ionizzanti
- derivati del benzene
- farmaci antineoplastici

- Farmaci (cloramfenicolo, antinfiammatori, analgesici, anticonvulsivanti)

- Infezioni virali

- EBV, CMV, HHV6, HHV8
- Parvovirus B19
- HIV

- Malattie autoimmuni

- EPN

- Gravidanza



APLASIE MIDOLLARI ACQUISITE

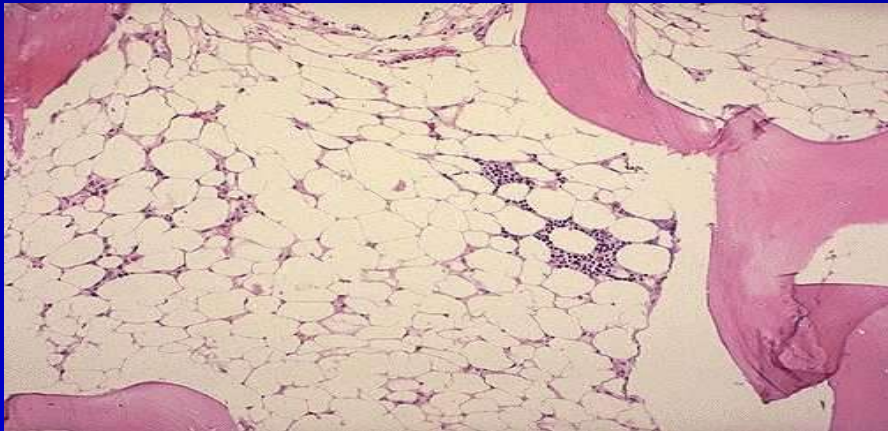
- Danno a carico dei progenitori e precursori
- Autoimmunità: linfociti T citotossici → lisi cellule CD34+ e apoptosi (TNF)

- CLINICA

- Anemia
- Piastrinopenia
- Neutropenia

- ESORDIO ACUTO

- ESORDIO CRONICO



DD → LEUCEMIA ACUTA IPOCELLULATA
MIELODISPLASIA

- Cariotipo
- Immunofenotipo



APLASIE MIDOLLARI ACQUISITE

- APLASIA SEVERA:

- PMN < 500/mmc
- PLT < 20000/mmc
- Reticolociti < 1%

- TERAPIA

- Eliminare la causa
 - Terapia di supporto
 - Fattori di crescita (G-CSF, TPO, EPO)
 - Androgeni
 - Immunosoppressione (ciclosporina, cortisone, ATG)
- RISPOSTA LENTA!!

- Trapianto di CSE allogeniche

