

## CONTA RETICOLOCITARIA

**RETICOLOCITI:** eritrociti immaturi immessi nel circolo dal midollo; **hanno ancora materiale ribonucleoproteico per cui risultano colorati (policromasia)**

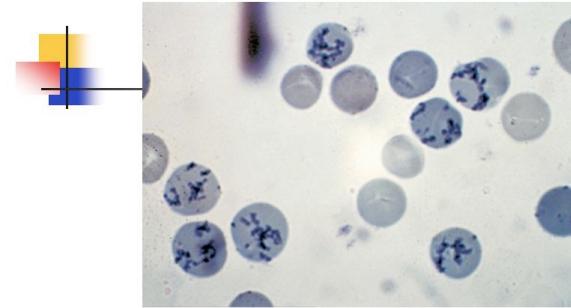
- Valori normali: 0.5-2.5% (sul totale degli eritrociti)

Aumento:

- Anemia emolitica
- Emorragie

Diminuzione:

- Ridotta produzione di eritropoietina (per insuff. renale)
- Occupazione spazio midollare
- Difetti cellula staminale
- Deficit sintesi Hb
- Deficit sintesi DNA



Reticulociti

Methylene blue stain demonstrates residual RNA in newly made red cells  
POLICROMASIA: reticolociti rilasciati precocemente dal midollo

# ERITROPOIESI

Cellule progenitrici eritroidi (CFU-E)

Pro-eritroblasto

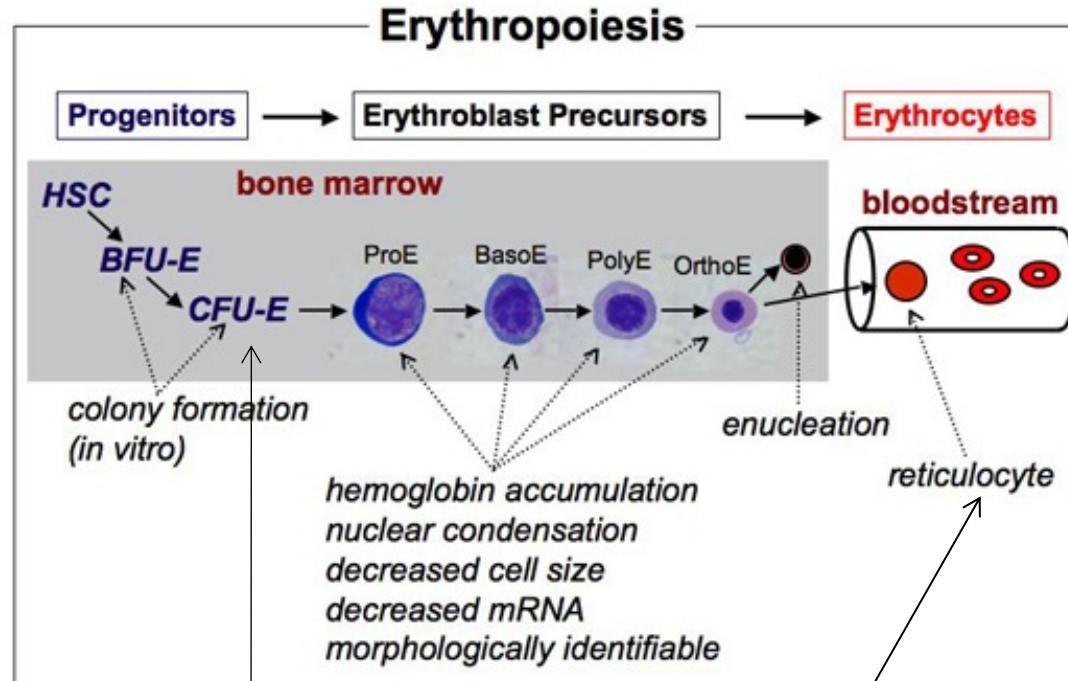
Eritroblasto basofilo

Eritroblasto policromatofilo

Eritroblasto acidofilo

Reticolocito

Eritrocito



Sensibile all'ERITROPOIETINA

cellule che in 24-48 ore  
maturano diventando eritrociti  
maturi

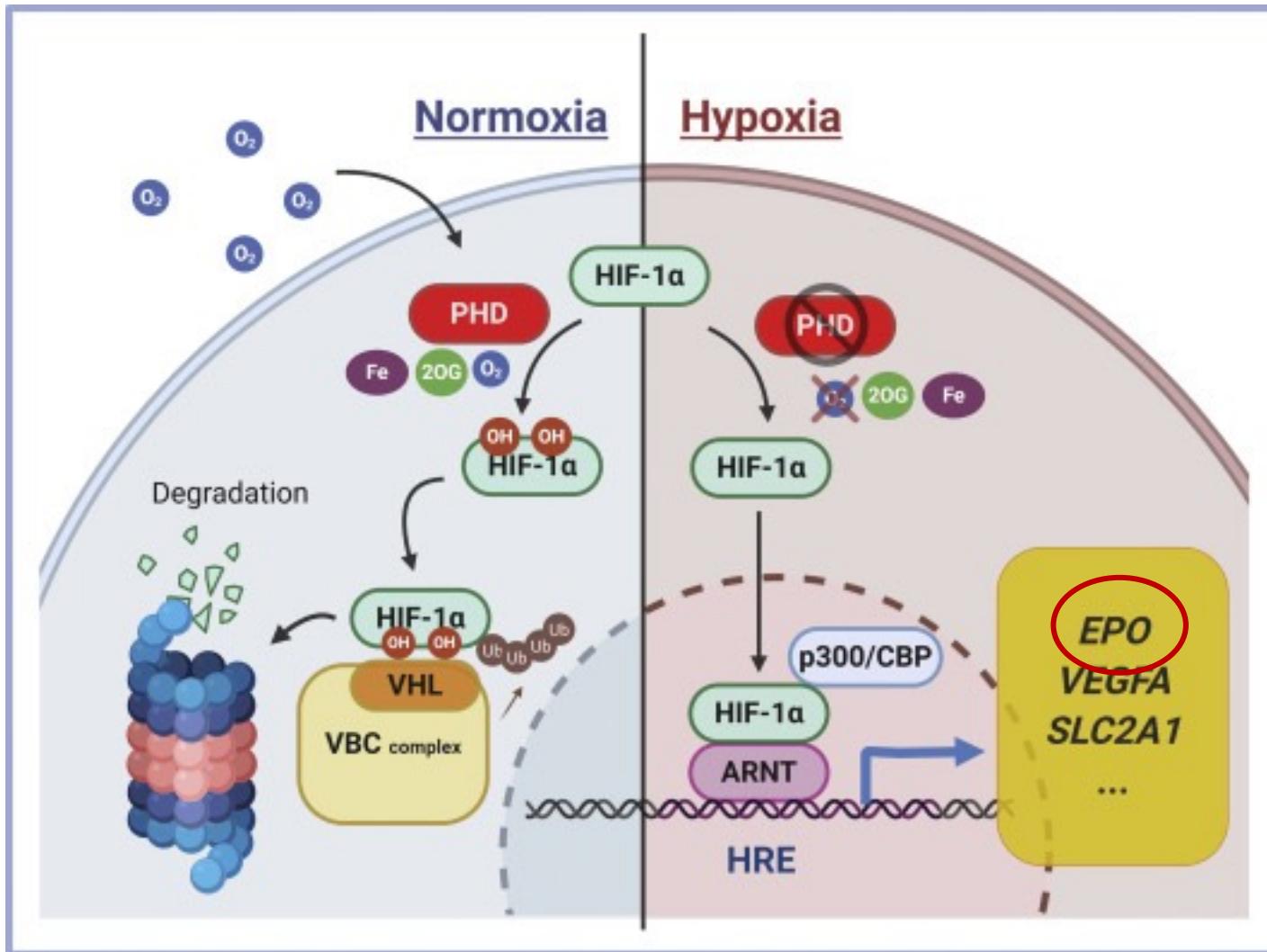
# ERITROPOIETINA (EPO)

Stimola la sopravvivenza e la velocità di proliferazione e di maturazione dei precursori eritroidi a livello midollare.

La sintesi dell'EPO è controllata da un sistema a feedback molto sensibile, in cui un **sensore a livello del rene** percepisce le alterazioni nell'apporto di ossigeno.

Sono le **cellule endoteliali** dei capillari peritubulari che controllano il microcircolo renale, determinando quanto  $O_2$  arriva all'interstizio in cui si trovano **i fibroblasti peritubulari**. Ma se la quantità di  $O_2$  che arriva ai fibroblasti è bassa, a dispetto della messa in atto di meccanismi compensatori da parte delle cellule endoteliali (produzione di NO => vasodilatazione), si ha l'attivazione di **HIF** nei fibroblasti che di conseguenza producono e rilasciano l'ormone nel circolo sistemico, che va ad agire a livello del midollo osseo emopoietico.

Ipossia tissutale → [eritropoietina] ↑

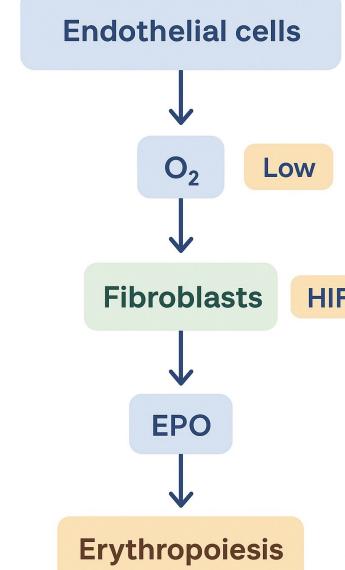


hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$

PHD= prolil- idrossilasi

## Condizioni di ipossia tissutale:

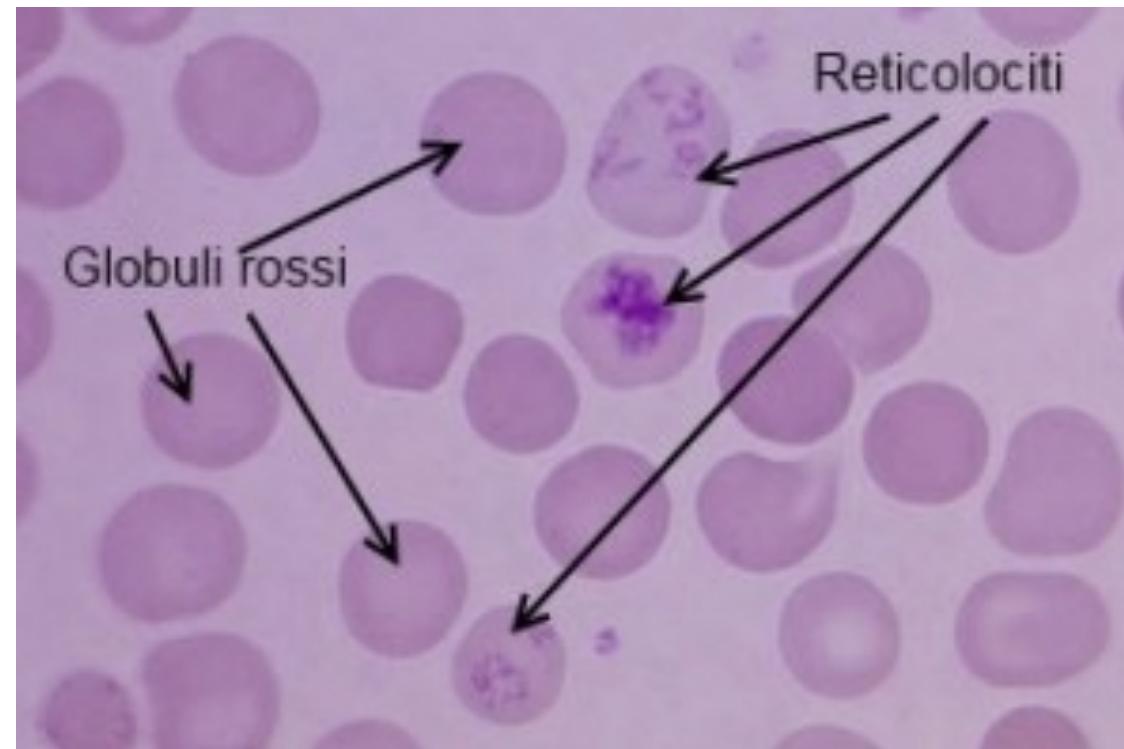
- [emoglobina] ↓
- alterata cessione di O<sub>2</sub> dall'Hb
- alterato scambio di O<sub>2</sub> a livello respiratorio
- ↓ flusso sanguigno



La capacità dell'ormone di stimolare l'eritropoiesi dipende da un adeguato rifornimento al midollo di nutrienti, minerali e coenzimi fra cui ferro, acido folico e vitamina B12.

In laboratorio il **conteggio dei reticolociti** viene usato congiuntamente alle altre indagini per la diagnosi di anemia, ma anche per **rivelare l'azione dell'ormone**.

Si valuta in genere concomitantemente alla misurazione della eritropoietina mediante test ELISA.



## MORFOLOGIA ERITROCITI

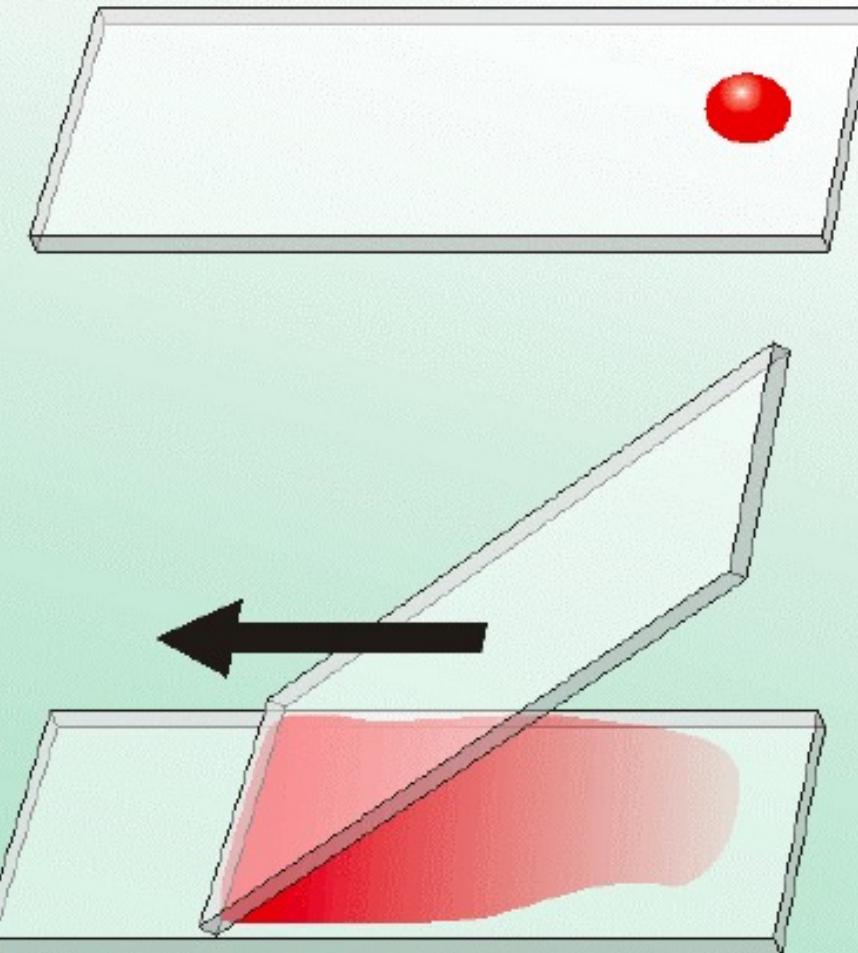
Dall'esame di uno **striscio di sangue** periferico colorato secondo Wright-Giemsa si possono ottenere molte informazioni utili per la diagnosi. Si possono osservare:

- variazioni del colore dei GR (es. ipocromia o policromasia)
- variazioni di dimensioni (micro- o macrocitosi)
- forme bizzarre (poichilocitosi)

# **LO “STRISCOIO” DI SANGUE**

**Gli elementi figurati del sangue vengono fissati e poi colorati con una miscela di coloranti acidi, basici e neutri**

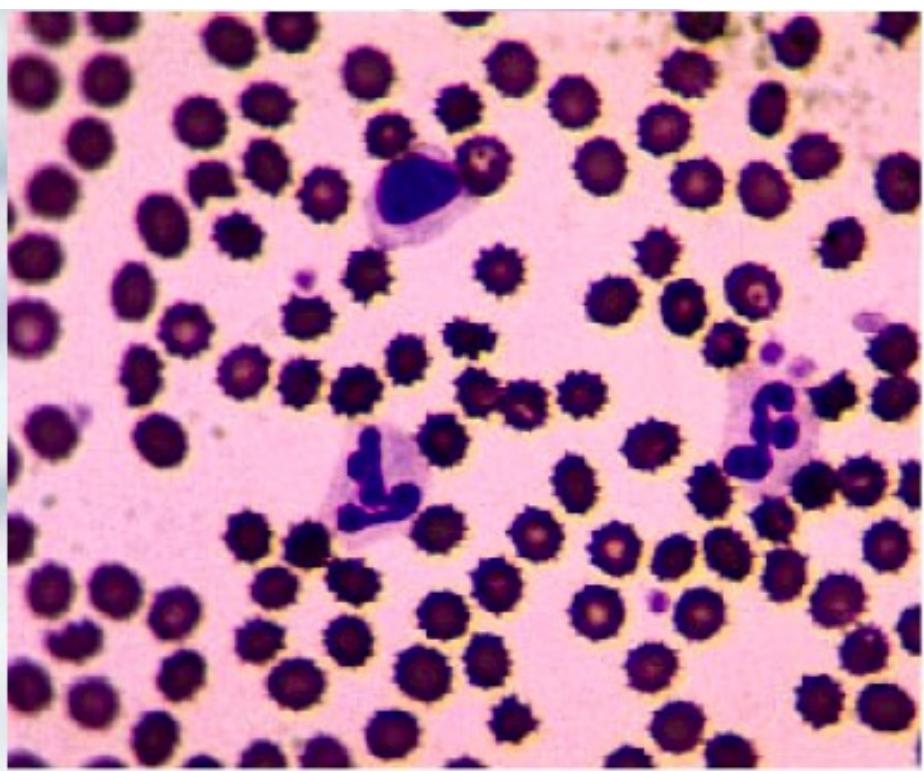
**nello striscio di sangue la matrice extracellulare (plasma) viene eliminata e si osservano solo i cosiddetti elementi figurati, ovvero cellule o parti di cellule**



	Osservazione	Significato
<b>MACROCITOSI</b>	Diametro cellulare >8 µm MCV >100 fl	Anemia megaloblastiche Epatopatie gravi Ipotiroidismo
<b>MICROCITOSI</b>	Diametro cellulare <6 µm MCV <80 fl MCHC <27%	Anemia sideropenica Talassemie Anemia da malattie croniche
<b>IPOCROMIA</b>	Area pallida centrale aumentata	Contenuto emoglobinico diminuito
<b>POLICROMATOFILE</b>	Presenza di globuli rossi non completamente emoglobinizzati	Reticolocitosi
<b>POICHILOCITOSI</b>	Variabilità della forma cellulare	Anemia a cellule falciformi Emolisi microangiopatica Leucemie Emopoiesi extramidollare Stress midollare da qualsiasi causa Reticolocitosi
<b>ANISOCITOSI</b>	Variabilità delle dimensioni cellulari	Trasfusione di sangue normale in presenza di popolazioni cellulari microcritiche o macrocritiche
<b>LEPTOCITOSI</b>	Cellule ipocromiche in cui l'emoglobina occupa una piccola zona centrale ("cellule a bersaglio")	Talassemie Itero ostruttivo
<b>SFEROCITOSI</b>	Cellule prive dell'area pallida centrale, perdita della forma a disco biconcavo MCHC elevata	Perdita di membrana Sferocitosi ereditaria Accelerata distruzione di globuli rossi da parte del sistema reticolo-endoteliale
<b>SCHISTOCITOSI</b>	Presenza di frammenti cellulari in circolo	Aumento dei traumi meccanici intravascolari Emolisi microangiopatica
<b>ACANTOCITOSI</b>	Superficie irregolarmente spinosa	Contenuto lipidico di membrana irreversibilmente alterato Epatopatie Abetalipoproteinemia
<b>ECHINOCITOSI</b>	Superficie regolarmente spinosa	Alterazioni reversibili dei lipidi di membrana Elevate concentrazioni di acidi grassi liberi plasmatici Alterazioni degli acidi bilari Effetti di farmaci (barbiturici, salicilati ecc.)
<b>STOMATOCITOSI</b>	Area pallida centrale allungata, a fessura	Difetti ereditari nel trasporto di membrana del sodio Gravi hepatopatie
<b>ELLISSOCITOSI</b>	Cellule ovali	Anomalia ereditaria, generalmente asintomatica

## ALTERAZIONI MORFOLOGICHE DEI GR OSSERVABILI SU UNO STRISCIO COLORATO DI SANGUE PERIFERICO

RED BLOOD CELL MORPHOLOGY					
Size variation	Hemoglobin distribution	Shape variation		Inclusions	Red cell distribution
Normal	Hypochromia 1+	Target cell	Acanthocyte	Pappenheimer bodies (siderotic granules)	Agglutination
Microcyte	2+	Spherocyte	Helmet cell (fragmented cell)	Cabot's ring	
Macrocyte	3+	Ovalocyte	Schistocyte (fragmented cell)	Basophilic stippling (coarse)	Rouleaux
Oval macrocyte	4+	Stomatocyte	Tear drop	Howell-Jolly	
Hypochromic macrocyte (Reticulocyte)	Polychromasia	Sickle cell	Burr cell	Crystal formation	
				HbSC	HbC

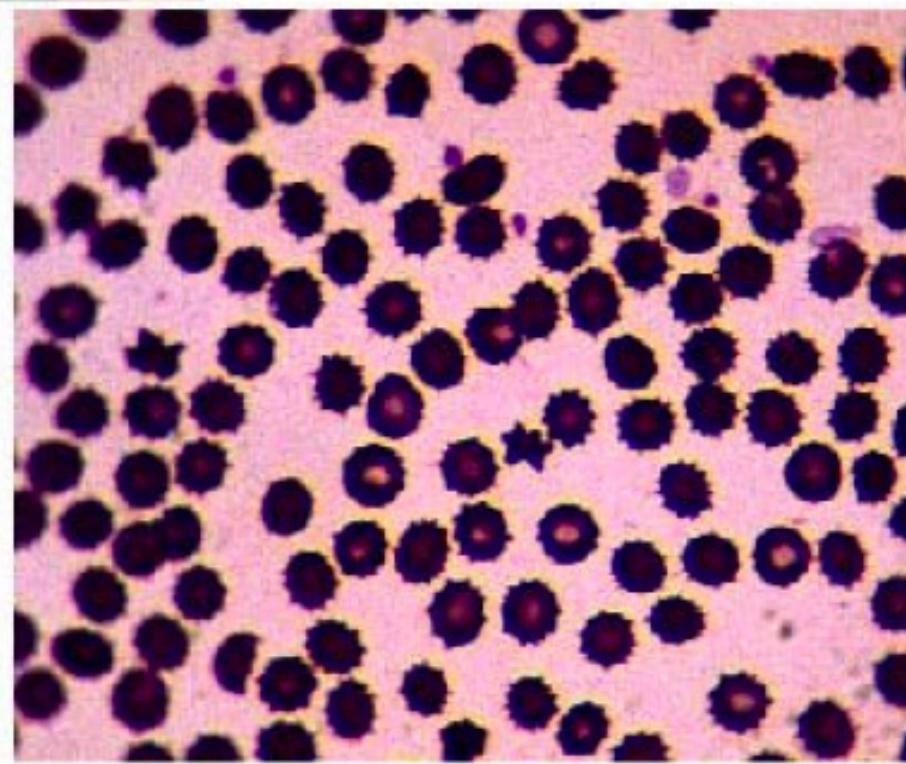


**Fig. 2**

*Echinociti, caratterizzati dalle spicature membranarie, due neutrofili ed un linfocita (Hemacolor®; ingr.: 100X)*

## *ACANTOCITI*

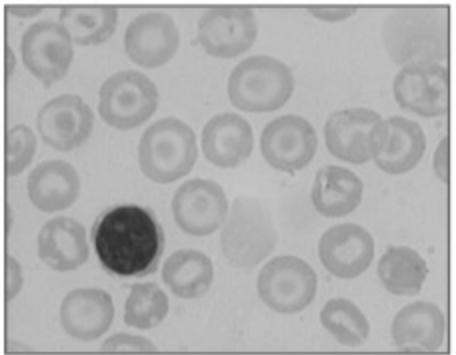
## *ECHINOCITI*



**Fig.3**

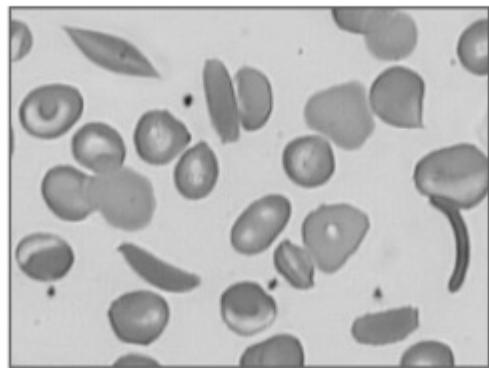
*Tra gli echinociti si osserva centralmente un unico acantocita, riconoscibile per le digitazioni della membrana (He-*

*Cellule a bersaglio*



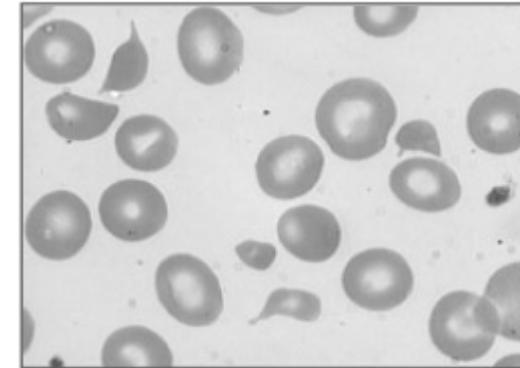
Leptocitosi  
(c. ipocromiche,  
es: talassemia)

*Cellule falciformi*



Poichilocitosi  
(es: anemia falciforme)

*Schistociti*



Schistocitosi  
(emolisi)

i) ANEMIE DA ALTERATA PRODUZIONE ERITROCITARIA

- anemie carenziali (es: carenza ferro, di Vit. B12 e folati)
- midollo emopoietico funzionante ridotto o assente (aplasia midollare da farmaci, radiazioni; infiltrazione neoplastica del midollo osseo)
- sintesi Hb anomala o ridotta (es: β-talassemia)

ii) ANEMIE DA PERDITA ECCESSIVA DI ERITROCITI

- emorragia
- emolisi (es. anemia falciforme e α-talassemia)

## ANEMIE DA ALTERATA PRODUZIONE ERITROCITARIA

### ANEMIE CARENZIALI:

i) La **carenza di ferro** è la causa + frequente di anemia. Può essere dovuta a:

- perdite di sangue
- aumentate richieste di ferro
- deficienze nutrizionali
- malassorbimento

## Anemie Ferro-carenziali

- La carenza di ferro è la principale forma di malnutrizione nel mondo
- Colpisce circa 1.5 miliardi di persone
- La carenza di ferro è pericolosa soprattutto per le donne in età fertile e per i bambini, per le sue gravi conseguenze sulla salute e sulla capacità di apprendimento



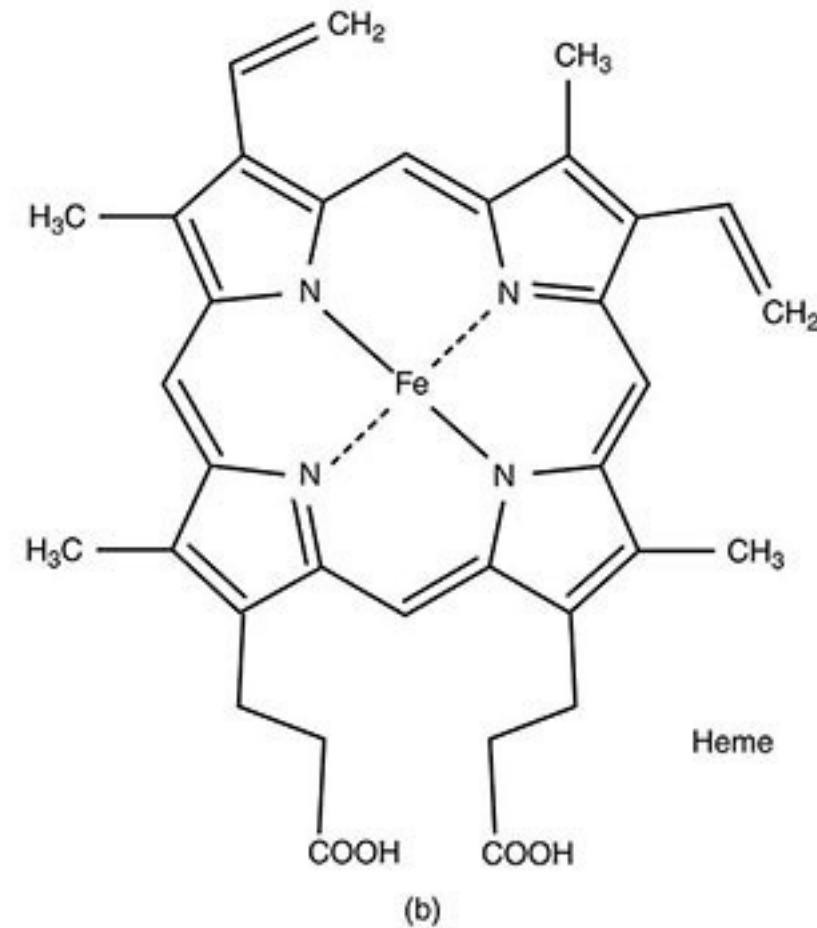
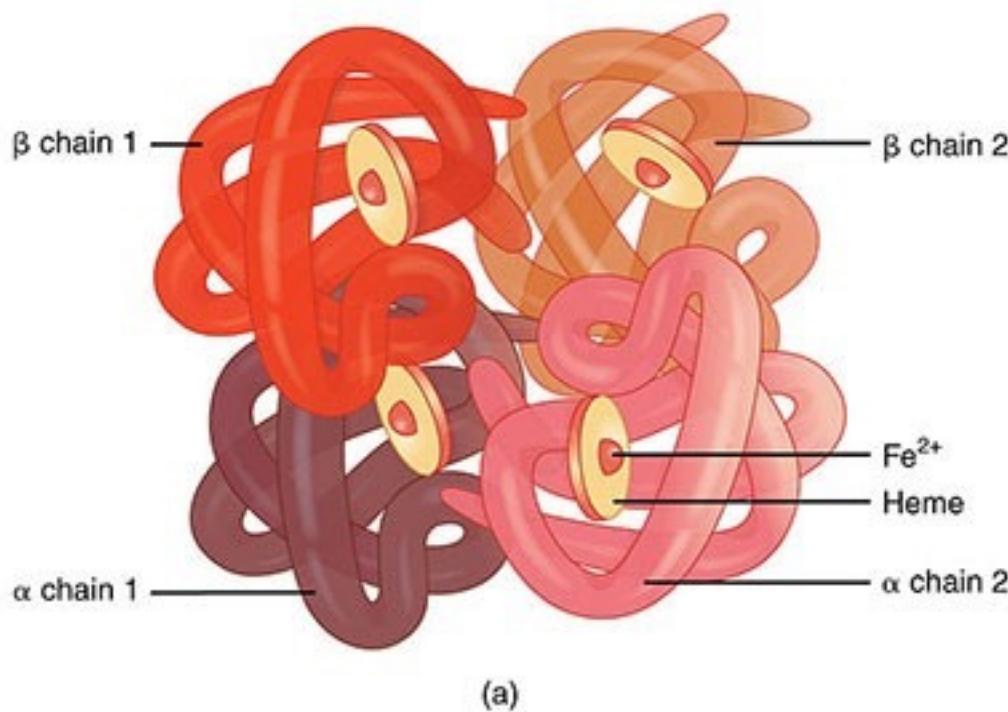
**Tabella 3.1** Cause più comuni di carenza di ferro

Dieta inadeguata	Aumentate perdite	Aumentate richieste
Malassorbimento	Mestruazioni	Infanzia
Gastrectomia	Emorragie gastrointestinali	Adolescenza
Acloridria	Emottisi	Gravidanza
Steatorreia	Ematuria	Allattamento
Malattia celiaca	Emodialisi	

Tipo di ferro	Forma chimica	Fonti alimentari	Ruolo dell'HCl
Ferro eme	Fe <sup>2+</sup>	Carne rossa, pollame, pesce, frattaglie (fegato, milza)	<b>Non necessario:</b> Il ferro eme è assorbito direttamente dagli enterociti tramite un trasportatore specifico (HCP1). L'HCl non è essenziale per il suo assorbimento.
Ferro non eme	Fe <sup>3+</sup>	Vegetali (spinaci, legumi, cereali integrali), latticini, uova, frutta secca	<b>Essenziale:</b> L'HCl converte il Fe <sup>3+</sup> (insolubile) in Fe <sup>2+</sup> (solubile), rendendolo assorbibile tramite DMT1. Senza HCl, il Fe <sup>3+</sup> rimane insolubile e non viene assorbito.

HCP1 è un trasportatore di Fe<sup>2+</sup> (ferro ferroso legato all'eme); DMT1 è un trasportatore di Fe<sup>2+</sup> libero (ferro ferroso non eme) presente sulla superficie degli enterociti

GRUPPO EME= struttura porfirinica con al centro un atomo di Fe



## CICLO DEL FERRO

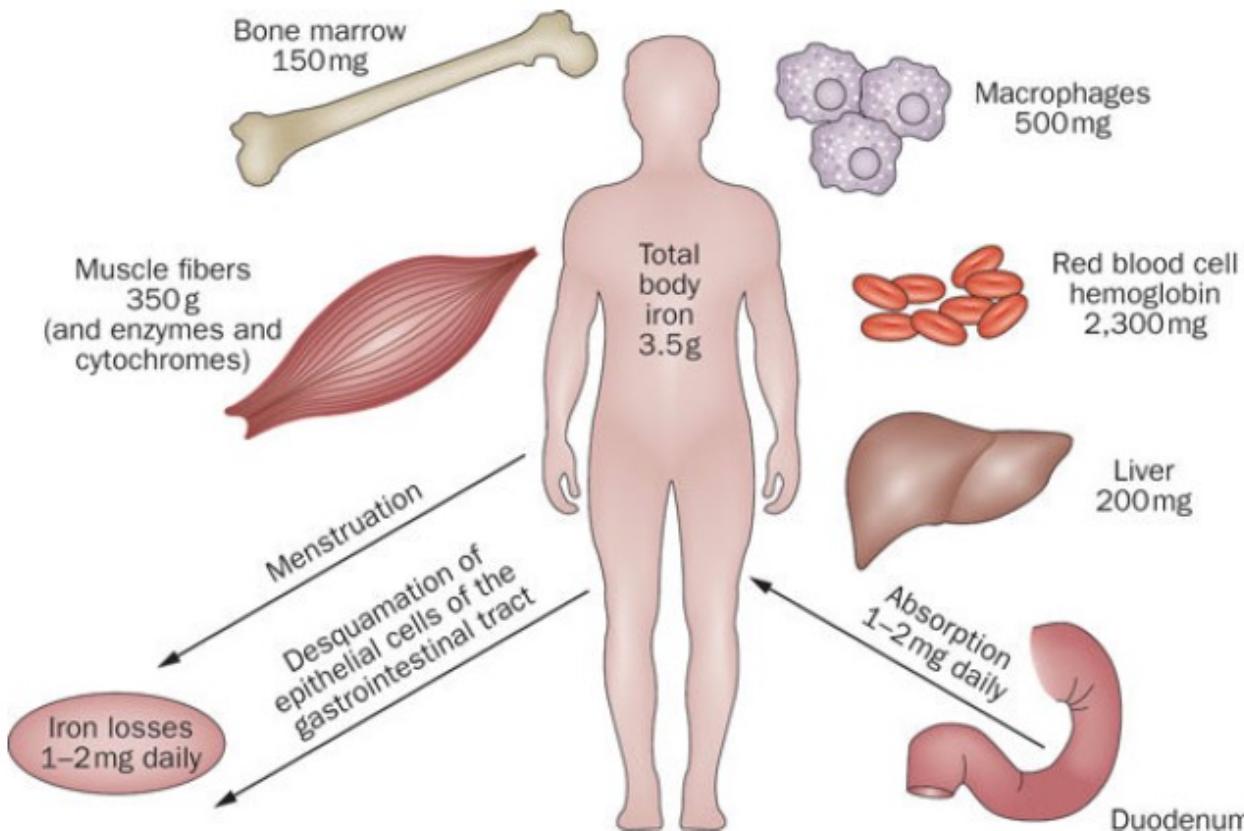
Il ferro è l'oligoelemento + abbondante nell'organismo umano (60 mg/kg nell'uomo e 50 mg/kg nella donna). Di questo:

- il 65% si trova nell'emoglobina.
- il 10% nella mioglobina e citocromi.
- la restante quota è depositata a livello di fegato, milza e midollo osseo (ferritina o emosiderina).

Per ogni ml di sangue prodotto è necessario 1 mg ferro.

Ogni giorno l'eritropoiesi richiede 20-25 mg di ferro; per il 95% il ferro è riciclato. Piccole perdite dovute all'escrezione urinaria e fecale → è necessario che l'organismo assorba 1 mg ferro/giorno.

Il ferro è un oligoelemento essenziale per l'uomo essendo parte della struttura dell'eme, il componente non proteico di numerose ferroproteine (e.g. emoglobina, mioglobina, citocromi).



Assorbimento ferro a livello intestinale.

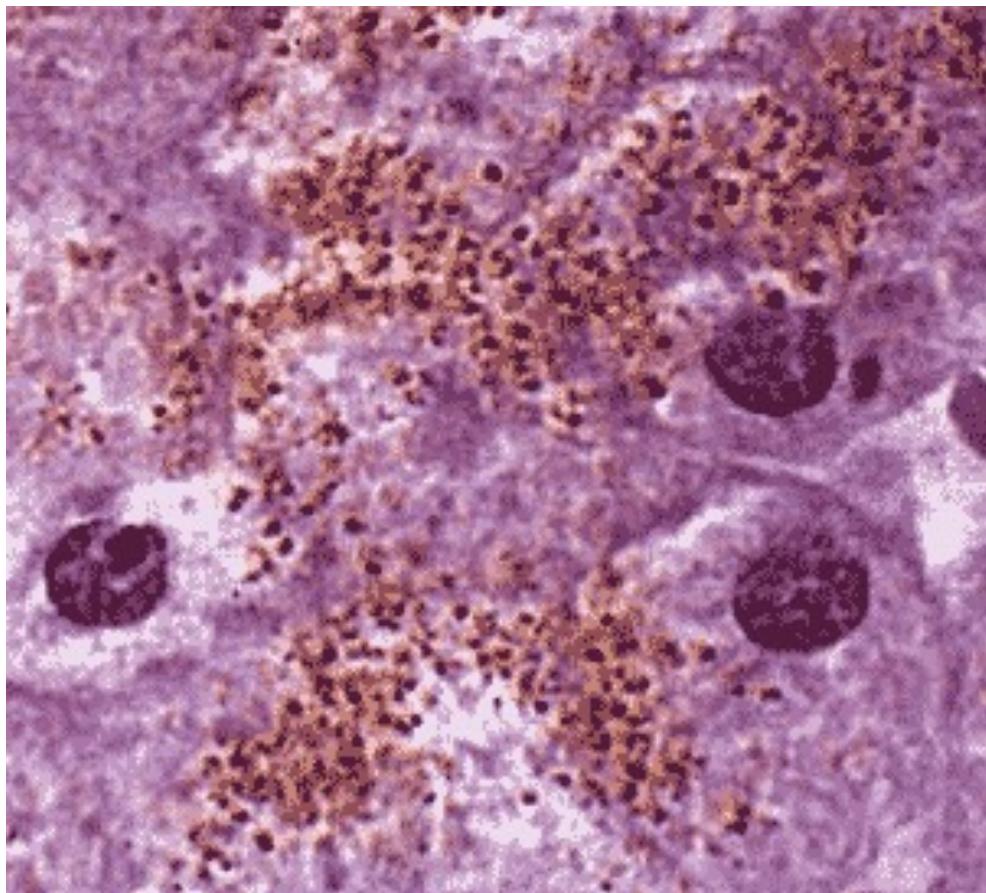
Nel **sangue** il ferro è legato alla **transferrina**, una  $\beta$ -globulina che lo porta al midollo osseo dove viene utilizzato per essere incorporato nell'emoglobina.

Il 10-20% circa del ferro totale è sotto forma di deposito (legato alla **ferritina**). Se è assorbito in eccesso rispetto alla capacità di legame della ferritina si deposita sulle membrane lisosomiali dei macrofagi in forma di complesso pseudocristallino (legato alla **emosiderina**).

La **ferritina** è presente in quasi tutti i tessuti ma prevalentemente nel fegato, milza e midollo osseo.

La **emosiderina** è presente nei macrofagi del fegato e del midollo osseo. Meno facile metabolizzare il ferro legato ad essa.

**Emosiderina**, costituita dal prodotto della condensazione di molecole di ferritina, proteine, lipidi, acido sialico e porfirine, è difficilmente aggredibile dagli enzimi proteolitici.



Emosiderina accumulata nei macrofagi