

Τα ερυθροκύτταρα αποτελούν τα πολυαριθμότερα κύτταρα του περιφερικού αίματος. Ο φυσιολογικός τους αριθμός είναι περίπου 4.5-6 εκατομμύρια ανά μικρόλιτρο ($4.5-6 \times 10^6/\mu\text{l}$). Η ονομασία τους οφείλεται στο ροδέυθρο χρώμα της χρωστικής της αιμοσφαιρίνης την οποία εμπεριέχουν σε μεγάλη ποσότητα. Μορφολογικά, όπως και τα αιμοπετάλια, διαφέρουν από όλα τα άλλα κύτταρα του σώματος διότι δεν έχουν πυρήνα. Παράγονται στο μυελό των οστών και προέρχονται άμεσα από την ώριμη ερυθροβλάστη, η οποία χάνει τον πυρήνα της λίγο πριν εισέλθει στο περιφερικό αίμα.

Τα φυσιολογικά ερυθροκύτταρα έχουν δισκοειδές σχήμα, αλλά είναι λεπτότερα στο κέντρο, δηλαδή έχουν σχήμα αμφίκυκλο. Ως αποτέλεσμα, στο βαμμένο επίχρισμα εμφανίζεται μία κεντρική λιγότερο βαμμένη περιοχή, η οποία αποτελεί περίπου το 1/3 της διαμέτρου του φυσιολογικού ερυθροκυττάρου. Το χρώμα τους στα βαμμένα επίχρισματα το οφείλουν στην πρόσληψη της χρωστικής ηωσίνης που εμπεριέχεται σε μεγαλύτερη ποσότητα στη χρώση May-Grünwald και σε μικρότερη στη χρώση Giemsa.

Το αμφίκυκλο σχήμα, μαζί με την ελαστικότητα που τους προσδίδει η μεμβράνη, δίνει στα ερυθροκύτταρα τη δυνατότητα να διέρχονται μέσα από τα τριχοειδή ή τις σχισμές των αγγείων του σπληνός. Τα ερυθροκύτταρα, μέσω της αιμοσφαιρίνης που περιέχουν, μεταφέρουν το οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς όπου είναι απαραίτητο για την απόδοση ενέργειας.

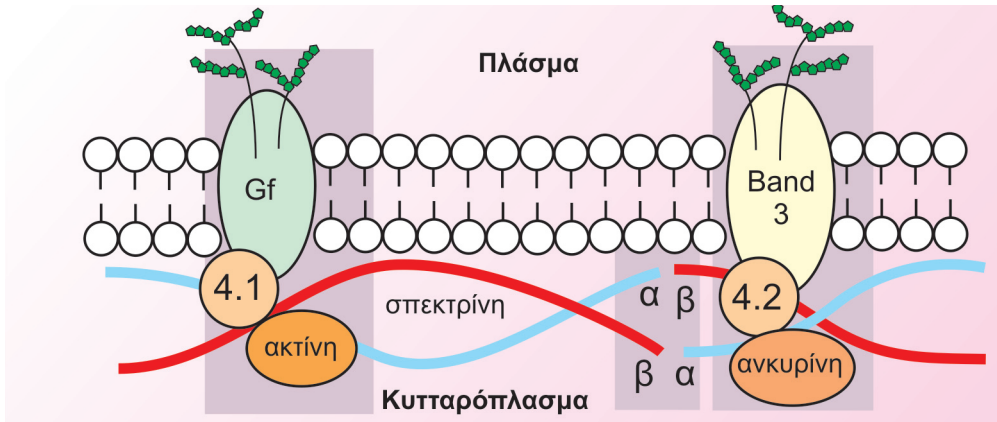
Το ώριμο ερυθροκύτταρο ως κύτταρο χωρίς πυρήνα δεν παράγει RNA, χωρίς ριβοσώματα δε συνθέτει πρωτεΐνες και χωρίς μιτοχόνδρια έχει χάσει την ικανότητα παραγωγής ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη). Η επιβίωσή του στηρίζεται στην ενέργεια που προέρχεται από το γλυκολυτικό μηχανισμό με την οξειδωτική φωσφορυλίωση της γλυκόζης. Έτσι, στα ώριμα ερυθροκύτταρα η γλυκόζη καθίσταται το κύριο μεταβολικό υπόστρωμα του ερυθροκυττάρου για τη διατήρηση της μεμβράνης του, τη διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε οξυγονωμένη και όχι οξειδωμένη μορφή, αλλά και τη διατήρηση της αντλίας Na^+ / K^+ .

Η γλυκόζη μεταβολίζεται μέσα στο ερυθροκύτταρο με σύνθετους, αλλά σαφώς διευκρινισμένους μηχανισμούς και με τη μεσολάβηση πολλών ενζυμικών παραγόντων. Στην προσπάθεια να συγκρατηθεί η ουσία της σύνθετης αυτής πορείας του

μεταβολισμού της γλυκόζης μέσα στο ερυθροκύτταρο, περιγράφονται αδρά οι τρεις κύριοι μηχανισμοί, καθώς και η σκοπιμότητα που εξυπηρετεί ο κάθε ένας.

- Το 90% της γλυκόζης μεταβολίζεται με το **γλυκολυτικό μηχανισμό** ή την **οδό Embden-Meyerhof (EMP-Embden-Meyerhof pathway)**, μέσω της οποίας παράγεται γαλακτικό οξύ και ATP που χρησιμοποιείται από το ερυθροκύτταρο ως πηγή ενέργειας. Στα ενδιάμεσα της γλυκολυτικής οδού παρεμβαίνουν δύο άλλες μεταβολικές οδοί (παρακάμψεις), η οδός ή κύκλος των εξοζών και η οδός ή κύκλος των Rapoport-Luebering.
- Ο **κύκλος των εξοζών (HMS-hexose monophosphate shunt)**, που ακολουθεί περίπου το 10% της γλυκόζης, έχει ως σκοπό την προστασία των ερυθροκυττάρων από οξειδωτικούς παράγοντες. Η προστασία των ερυθροκυττάρων επιτυγχάνεται με τη γλουταθειόνη (GSH-αναχθείσα γλουταθειόνη) η οποία μετατρέπεται το H_2O_2 σε νερό, αποτρέποντας έτσι την οξείδωση της αιμοσφαιρίνης (Fe^{2+}) σε μεθαιμοσφαιρίνη (Fe^{3+}). Το κόστος της αποτελεσματικής αυτής δράσης της γλουταθειόνης είναι η οξείδωσή της (GSSG-οξειδωμένη γλουταθειόνη) και επομένως είναι αναγκαία η συνεχής αναγωγή της. Η αναγωγή αυτή επιτυγχάνεται με τη δράση του ενζύμου αναγωγάση της γλουταθειόνης (glutathione reductase) παρουσία του συνενζύμου NADPH που αποτελεί την αναχθείσα μορφή του ενζύμου NADP (nicotinamide adenine dinucleotid phosphate). Με τη σειρά της, η συνεχής αναγωγή του NADP σε NADPH προϋποθέτει την παρουσία του ενζύμου γλυκοζο-6 φωσφορική αφυδρογονάση (G6PD-glucose-6-phosphate dehydrogenase). Επομένως, η αναχθείσα γλουταθειόνη (άμεσα) και η αναγωγάση της γλουταθειόνης, η δισμουτάση του υπεροξειδίου και η G6PD (έμμεσα) αποτελούν ρυθμιστικούς παράγοντες που προστατεύουν την αιμοσφαιρίνη και τις πρωτεΐνες της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης από οξειδωτικούς παράγοντες, διατηρώντας έτσι ανέπαφη τη μεμβράνη.
- Ο **κύκλος των Rapoport-Luebering** αποσκοπεί στην παραγωγή του ενζυμικού παράγοντα 2,3-DPG (2,3-diphosphoglycerate), ο οποίος ελαττώνει τη δέσμευση του οξυγόνου από την αναχθείσα αιμοσφαιρίνη και ευνοεί έτσι την απόδοσή του στους ιστούς. Το 2,3-DPG αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο ενζυμικό παράγοντα, ιδίως σε περιπτώσεις μεγάλης απώλειας αίματος, π.χ. σε τροχαίο ή εργατικό ατύχημα, στις οποίες ο κίνδυνος ιστικής υποξίας των οργάνων και ιδίως του εγκεφάλου αποτρέπεται με την άμεση αύξηση των επιπέδων του.

Η όλη διαδικασία των αναγκών του ερυθροκυττάρου θυμίζει πολύ τις ανάγκες ενός μικρού παιδιού, δηλαδή (α) την πρωταρχική ανάγκη της διατροφής του (γλυκολυτικός μηχανισμός, ATP), (β) την ανάγκη της προστασίας του από εξωτερικούς κινδύνους (κύκλος των εξοζών, GSH και G6PD) και (γ) την παροχή άμεσης βοήθειας σε περίπτωση ατυχήματος (κύκλος Rapoport-Luebering, 2,3-DPG).



Σχήμα 35. Δομή και σύσταση της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης.
Gf = γλυκοφορίνη, band 3 = πρωτεΐνη 3

Ερυθροκυτταρική μεμβράνη

Η **ερυθροκυτταρική μεμβράνη** αποτελείται αδρά από (α) διπλή λιπιδική στιβάδα, η οποία εξωτερικά περιβάλλεται από (β) υδατάνθρακες και εσωτερικά επενδύεται από (γ) πρωτεΐνες (σχ. 35).

Η **λιπιδική στιβάδα** αποτελείται από φωσφολιποειδή, χοληστερόλη και γλυκοσφιγγολιποειδή. Τα υδρόφοβα τμήματα των μορίων διατάσσονται προς την εσωτερική και τα υδρόφιλα προς την εξωτερική επιφάνεια.

Οι **υδατάνθρακες της μεμβράνης** (γλυκοκάλυκας) αποτελούνται από ουδέτερα σάκχαρα (D-γλυκόζη, D-γαλακτόζη, D-μαννόζη και D-φρουκτόζη), εξοζαμίνη (N-ακετυλ-D-γλυκοζαμίνη και N-ακετυλ-D-γαλακτοζαμίνη) και N-ακετυλ-D-νευραμινικό οξύ. Αποτελούν μέρος των γλυκοπρωτεϊνών και γλυκοσφιγγολιποειδών της μεμβράνης που περιέχουν τα αντιγόνα των ομάδων αίματος ABO, P και I.

Οι **πρωτεΐνες της μεμβράνης** διακρίνονται σε αυτές που διαπερνούν τη διπλοστιβάδα των φωσφολιπιδίων (διαμεμβρανικές ή ενδογενείς) και σε αυτές που δεν εισχωρούν στη λιπιδική στιβάδα (περιφερειακές ή δομικές πρωτεΐνες). Στις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες περιλαμβάνονται κυρίως οι γλυκοφορίνες A, B, C, D, E και η πρωτεΐνη 3, ενώ στις περιφερειακές κυρίως η σπεκτρίνη, η ανκυρίνη, η ακτίνη και οι πρωτεΐνες 4.1 και 4.2.

Οι **γλυκοφορίνες (Gf)** είναι γλυκοπρωτεΐνες πλούσιες σε σιαλικό οξύ, υπεύθυνες για το 80% του αρνητικού φορτίου της μεμβράνης. Η γλυκοφορίνη A αποτελεί τον κύριο υποδοχέα του *Plasmodium falciparum*.

Η **σπεκτρίνη** είναι το κύριο συστατικό της σκελετικής μάζας (55-70%) και η λειτουργία της συνίσταται στη διατήρηση του σχήματος του κυττάρου και την

παροχή δομικής υποστήριξης στη λιπιδική διπλοστιβάδα. Η **πρωτεΐνη 3 (band 3)** αποτελεί περίπου το 25% των πρωτεϊνών της μεμβράνης, ενώ η **ακτίνη**, η **πρωτεΐνη 4.1**, η **πρωτεΐνη 4.2 (παλλιδίνη)** και η **ανκυρίνη** αποτελούν το 5% των πρωτεϊνών της μεμβράνης. Μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τις παραπάνω πρωτεΐνες, είναι υπεύθυνες για πολλές κληρονομικές διαταραχές της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, όπως είναι η κληρονομική σφαιροκυττάρωση.

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΣΕΙΡΑΣ

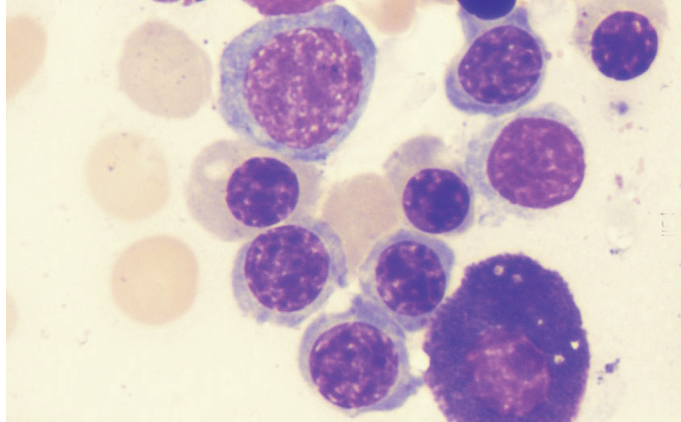
Τα ώριμα κύτταρα του περιφερικού αίματος προέρχονται από τα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών. Το αρχικό αιμοποιητικό κύτταρο είναι κοινό για όλες τις κυτταρικές σειρές και ονομάζεται **πολυδύναμο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο (pluripotent stem cell)**. Δεν αναγνωρίζεται μορφολογικά, αλλά είναι δυνατή η ανοσολογική του ταυτοποίηση. Από το κύτταρο αυτό προέρχεται το **λεμφοειδές αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο**, δηλαδή το πρόδρομο κύτταρο της λεμφοκυτταρικής σειράς και το **μυελοειδές αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο** που αυτοανανεώνεται ή διαφοροποιείται σε πρόδρομα κύτταρα της κοκκιώδους, της μονοκυτταρικής, της μεγακαρυοκυτταρικής και της ερυθροκυτταρικής σειράς. Κατά τη διαδικασία ωρίμασης των κυττάρων της **ερυθροκυτταρικής σειράς** στο μυελό των οστών, το κύτταρο γίνεται συνήθως μικρότερο, ο πυρήνας μικραίνει, γίνεται πυκνοχρωματικός, ενώ το πρωτόπλασμα αυξάνει σε σχέση με τον πυρήνα του κυττάρου και καθίσταται από βασεόφιλο, οξεόφιλο (εικ. 15, 16 και 40).



Εικόνα 15. Ωρίμαση των κυττάρων της ερυθροκυτταρικής σειράς (α=προερυθροβλάστη, β=βασεόφιλη ή άωρη ερυθροβλάστη, γ=πολυχρωματόφιλη ή ενδιάμεση ερυθροβλάστη, δ=οξεόφιλη ή ώριμη ερυθροβλάστη, ε=δικτυοερυθροκύτταρο, ζ=ερυθροκύτταρο).

Προερυθροβλάστη

Αποτελεί το αναγνωρίσιμο πρόδρομο κύτταρο του ερυθροκυττάρου. Είναι σχετικά μεγάλο κύτταρο (20-25 μm). Ο πυρήνας είναι στρογγυλός και μεγάλος σε σχέση με το πρωτόπλασμα, έχει λεπτή κατανομή χρωματίνης με κατά τόπους λίγα κομβία χρωματίνης και 1-2 πυρήνια, όχι πάντα ευδιάκριτα. Το πρωτόπλασμα είναι



Εικόνα 16. Κύτταρα της ερυθροκυτταρικής σειράς. Κάτω δεξιά παρατηρείται ένα μαστοκύτταρο (μυελός των οστών).

έντονα βασεόφιλο με κατά τόπους προσεκβολές και λευκή ή υποκύανη περιπυρηνική άλω. Δεν παρατηρούνται κοκκία. Σχέση πυρήνα πρωτοπλάσματος 3:1. Σε σύγκριση με τη μυελοβλάστη, η προερυθροβλάστη συνήθως είναι μεγαλύτερη, το πρωτόπλασμα είναι εντονότερα μπλε, χωρίς κοκκία και με μικρές προσεκβολές, εμφανίζει περιπυρηνική άλω και ο πυρήνας συνήθως είναι έκκεντρος με κομβία χρωματίνης, χωρίς ευδιάκριτα πυρήνια.

Βασεόφιλη ή άωρη ερυθροβλάστη

Αποτελεί τον άμεσο απόγονο της προερυθροβλάστης. Είναι κύτταρο μικρότερο της προερυθροβλάστης, με πυρήνα στρογγυλό, αραιοχρωματικό και κατά τόπους πυκνοχρωματικό με αρκετά κομβία χρωματίνης και μη εμφανή πυρήνια. Το πρωτόπλασμα είναι άφθονο και βασεόφιλο. Μερικές φορές παρατηρείται περιπυρηνική άλως.

Πολυχρωματόφιλη ή ενδιάμεση ερυθροβλάστη

Κύτταρο μικρότερο της άωρης ερυθροβλάστης. Ο πυρήνας είναι στρογγυλός, συχνά έκκεντρος, πυκνοχρωματικός, χωρίς πυρήνια. Το πρωτόπλασμα είναι άφθονο και πολυχρωματόφιλο (μοβ).

Ώριμη ή οξύφιλη ερυθροβλάστη

Κύτταρο λίγο μικρότερο της ενδιάμεσης ερυθροβλάστης. Ο πυρήνας είναι στρογγυλός, έκκεντρος, έντονα πυκνοχρωματικός, ομοιογενώς βαμμένος. Το πρωτόπλασμα είναι άφθονο και το χρώμα του αρχίζει να μοιάζει με αυτό των ώριμων ερυθροκυττάρων (οξύφιλο/ροδέρυθρο). Ώριμες ερυθροβλάστες δεν παρατηρούνται σε φυσιολογικά άτομα, εκτός από τη νεογνική περίοδο. Οι ώριμες ερυθροβλάστες μοιάζουν με μικρά λεμφοκύτταρα, ιδιαίτερα στα μάτια ενός άπειρου ιατρού. Διακρίνονται από τα λεμφοκύτταρα από το πλούσιο πρωτόπλασμα, το οξύφιλο χρώμα τους και τον πυκνοχρωματικό ομοιογενώς βαμμένο πυρήνα.

Δικτυοερυθροκύτταρο

Αποτελεί την ώριμη ερυθροβλάστη που έχει χάσει τον πυρήνα της. Επομένως είναι απύρρηνο κύτταρο στο μέγεθος περίπου της ώριμης ερυθροβλάστης, δηλαδή μεγαλύτερο από το ώριμο ερυθροκύτταρο. Το πρωτόπλασμα είναι οξύφιλο, με διάχυτη ήπια βασεοφιλία και μικρότερη περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη (η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης συνεχίζεται).

Με έμβιες χρώσεις όπως είναι το στίλβον μπλε του κρεζυλίου (briliant cresyl blue) χρωματίζεται το περιεχόμενο ριβοσωματικό RNA υπό μορφή βασεόφιλης στίξης ή ινιδίων. Μερικές φορές εμφανίζεται με τη μορφή πολυχρωματόφιλου ερυθροκυττάρου, δηλαδή νεαρού, σχετικά μεγάλου ερυθροκυττάρου με μοβ πρωτόπλασμα. Είναι γνωστά και ως πολυχρωματόφιλα μακροκύτταρα (βλ. επίχρισμα περιφερικού αίματος, κεφ. 7).

Ερυθροκύτταρο

Είναι το πλέον αναγνωρίσιμο κύτταρο του περιφερικού αίματος που δε λείπει ποτέ από το οπτικό πεδίο, γι' αυτό και χρησιμοποιείται ως μέτρο σύγκρισης μεγέθους των υπόλοιπων κυττάρων. Έχει μέγεθος 7.2-8 μm, σχήμα στρογγυλό και πρωτόπλασμα οξύφιλο (ροδέυθρο). Επειδή το ερυθροκύτταρο έχει σχήμα αμφίκοιλου δίσκου, η κεντρική του περιοχή δε βάφεται ικανοποιητικά και εμφανίζεται ως ωχρή, σχετικά άβαφη περιοχή που στα φυσιολογικά ερυθροκύτταρα αποτελεί το 1/3 της διαμέτρου του κυττάρου. Αύξηση της περιοχής αυτής συνοδεύει τα υπόχρωμα ερυθροκύτταρα.

ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Οι αριθμητικές διαταραχές των ερυθροκυττάρων αφορούν στην ελάττωση ή στην αύξηση του αριθμού τους. Η ελάττωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων αναφέρεται ουσιαστικά στην αναιμία και περιγράφεται σε ξεχωριστό κεφάλαιο (βλ. εισαγωγή στις αναιμίες, κεφ. 11). Η αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων καλείται ερυθροκυττάρωση και περιγράφεται στο κεφάλαιο αυτό.

Δύο σχετικοί όροι έχουν ανάγκη διευκρίνισης στο σημείο αυτό: Η ερυθροκυττάρωση και η πολυκυτταραιμία. Ο όρος **ερυθροκυττάρωση (erythrocytosis)** αναφέρεται στην αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων (ή της αιμοσφαιρίνης του αίματος) ανά μονάδα όγκου αίματος. Αντίθετα ο όρος **πολυκυτταραιμία (polycythaemia)** αναφέρεται στην απόλυτη αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων, η οποία αντανακλάται στην αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων. Επειδή ο αριθμός των ερυθροκυττάρων που μας παρέχει ο αιματολογικός αναλυτής αντανακλά τη σχέση του αριθμού των ερυθροκυττάρων ανά μονάδα όγκου αίματος, η αύξηση αυτή των ερυθροκυττάρων μπορεί να οφείλεται στην αύξηση της μάζας

των ερυθροκυττάρων (πολυκυτταραιμία) ή στην ελάττωση του όγκου πλάσματος (σχετική ερυθροκυττάρωση). Η πολυκυτταραιμία μπορεί να οφείλεται σε φυσιολογική ή παθολογική παραγωγή ερυθροποιητίνης-EPO (**δευτεροπαθής πολυκυτταραιμία**), είτε μπορεί να αποτελεί αυτόνομο νόσημα (**ιδιοπαθής ερυθροκυττάρωση ή αληθής πολυκυτταραιμία**). Για λόγους διδακτικούς, απλούστευσης, επομένως και απομνημόνευσης, ο όρος πολυκυτταραιμία συμπεριλαμβάνεται στην ερυθροκυττάρωση, η οποία μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής.

Η **ιδιοπαθής ερυθροκυττάρωση** ανήκει στα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα και εκδηλώνεται με απόλυτη ερυθροκυττάρωση (ερυθροκύτταρα $7-9 \times 10^{12}/l$, Hb 18-24 g/dl) που συχνά συνοδεύεται από ήπια λευκοκυττάρωση και θρομβοκυττάρωση. Η νόσος εκδηλώνεται συνήθως σε άτομα άνω των 50 ετών με ερυθρότητα του προσώπου, των επιπεφυκότων και των παλαμών, κεφαλαλγίες, διαταραχές όρασης κ.λπ. (βλ. μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, κεφ. 32).

Δευτεροπαθείς ερυθροκυτταρώσεις

Ταξινόμηση

Οι δευτεροπαθείς ερυθροκυτταρώσεις διακρίνονται αιτιολογικά ως εξής:

- Στις **συγγενείς ή κληρονομικές ερυθροκυτταρώσεις** που οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων που συμμετέχουν στην ευαισθησία του κυττάρου στο οξυγόνο, όπως είναι τα γονίδια VHL (Von Hippel Lindau), HIF-prolyl hydroxylase (PHD) και HIF-1α (hypoxia inducible factor 1α), αλλά και σε αιμοσφαιρίνες με υψηλή συγγένεια προς το οξυγόνο, με συνέπεια την αύξηση παραγωγής EPO.
- Στις **ερυθροκυτταρώσεις που οφείλονται σε ιστική υποξία με συνέπεια αύξηση της παραγωγής της ερυθροποιητίνης**. Είναι συχνές στις παρακάτω καταστάσεις:
 - Διαβίωση σε μεγάλο υψόμετρο.
 - Χρόνιοι καπνιστές, λόγω ανθρακυλαιμοσφαιριναιμίας (tobacco polycythaemia).
 - Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.
 - Καρδιαγγειακή επικοινωνία (shunt).
 - Νοσήματα του νεφρού, π.χ. κύστεις, υδρονέφρωση, στένωση της νεφρικής αρτηρίας, λόγω τοπικής υποξίας.
- Στις **ερυθροκυτταρώσεις με φυσιολογική οξυγόνωση των ιστών, αλλά με παθολογικά αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης**. Οι συχνότεροι όγκοι που παράγουν ερυθροποιητίνη είναι τα κακοήθη νεοπλάσματα του νεφρού (50%), το αιμαγγειοβλάστωμα της παρεγκεφαλίδας (20%) και τα αδενώματα του νεφρού (15%). Λιγότερο συχνό είναι το ηπάτωμα, τα νεοπλάσματα της ωοθήκης, το φαιοχρωμοκύττωμα, τα λειομύωματα μήτρας, το θύμωμα, τα παραγαγγλιώματα και το νεόπλασμα του πνεύμονα.

- Στις **ερυθροκυτταρώσεις από εξωγενή ερυθροποιητίνη**, όπως μετά από χορήγηση ανδρογόνων ή ερυθροποιητίνης.
- Στις **σχετικές ή ψευδοερυθροκυτταρώσεις, δηλαδή καταστάσεις με φυσιολογική μάζα ερυθροκυττάρων**. Είναι συχνές στις παρακάτω καταστάσεις:
 - Εγκαύματα, λόγω απώλειας υγρών και αιμοσυμπύκνωσης.
 - Οξεία αφυδάτωση, λόγω αιμοσυμπύκνωσης.
 - Χρόνιοι αλκοολικοί, λόγω ερυθροκυτταρικού stress.
 - Κρυσφοαιριναιμία, λόγω σφάλματος του αιματολογικού αναλυτή που εκλαμβάνει την κρυσφοαιρίνη σαν ερυθροκύτταρα.
 - Λευκοκυττάρωση $>50.000/\mu\text{l}$, λόγω σφάλματος του αιματολογικού αναλυτή.
 - **Σύνδρομο Gaisböck**. Αφορά σε άτομα συνήθως μέσης ηλικίας, υπέρβαρα, συχνά υπερτασικά, με έντονο άγχος και αυξημένο stress που παραπονούνται συχνά για πονοκεφάλους, ίλιγγους και αδυναμία. Στα άτομα αυτά, συνήθως αναγνωρίζεται ως αιτιολογικός παράγοντας το κάπνισμα. Από πολλούς το σύνδρομο δεν αναγνωρίζεται ως πραγματική κλινική οντότητα, αλλά αποτελεί μία ακραία φυσιολογική εκδήλωση.

Οι δευτεροπαθείς ερυθροκυτταρώσεις εμφανίζουν ηπιότερη συμπτωματολογία από την ιδιοπαθή ερυθραιμία, μόνιμη ερυθρότητα προσώπου και άκρων και απουσία σπληνομεγαλίας. Η θεραπεία της δευτεροπαθούς ερυθροκυττάρωσης περιλαμβάνει πρωταρχικά την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου (π.χ. στένωση της νεφρικής αρτηρίας, αποφρακτική πνευμονοπάθεια) ή τη διακοπή της ουσίας που ενοχοποιείται (π.χ. κάπνισμα, χορήγηση ανδρογόνου).

Εργαστηριακά ευρήματα

- Η Hb είναι $>17 \text{ g/dl}$ στους άνδρες και $>16 \text{ g/dl}$ στις γυναίκες, ενώ ο αιματοκρίτης $>55\%$, όχι όμως στα υψηλά επίπεδα της ιδιοπαθούς ερυθροκυττάρωσης.
- Ο αριθμός λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων είναι φυσιολογικός.
- Η ΤΚΕ είναι πολύ χαμηλή (μηχανισμός αντίθετος με αυτόν της αναιμίας).
- Τα επίπεδα ερυθροποιητίνης (EPO) συνήθως είναι αυξημένα.

Φυσιολογικά επίπεδα ερυθροποιητίνης δεν αποκλείουν τη διάγνωση της δευτεροπαθούς ερυθροκυττάρωσης. Χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα EPO μπορεί να οφείλονται σε μεταλλάξεις των υποδοχέων της EPO.

- Η εξέταση της ουρίας, κρεατινίνης και η γενική ούρων είναι απαραίτητη.
- Προσεκτική εξέταση των αερίων αρτηριακού αίματος (paO_2 -μερική πίεση οξυγόνου και saO_2 -κορεσμός οξυγόνου) είναι επιβεβλημένη.

- Η ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης μπορεί να ανιχνεύσει ορισμένες μορφές αιμοσφαιρίνης με υψηλή συγγένεια στο οξυγόνο, αν και χρησιμότερη είναι η μελέτη της P₅₀ (βλ. αιμοσφαιρινοπάθειες, κεφ. 16).
- Η αξονική τομογραφία βοηθά στη διάγνωση ενδοκοιλιακών όγκων ή όγκων της παρεγκεφαλίδας.
- Η μέτρηση της μάζας των ερυθροκυττάρων και του όγκου του πλάσματος, συνήθως δεν είναι απαραίτητη. Για τη μέτρηση της ερυθροκυτταρικής μάζας συλλέγεται μία ποσότητα ερυθροκυττάρων τα οποία σημαίνονται με ραδιενεργό χρώμιο Cr ή άλλο ισότοπο, επανεγχύονται στον ασθενή και μετά από κάποια περίοδο που επιτρέπει την ισορρόπηση των ερυθροκυττάρων, μετράται η ραδιενεργός δραστηριότητα σε νέο δείγμα αίματος. Η ίδια διαδικασία ακολουθείται και για τη μέτρηση του όγκου πλάσματος, μετά από σήμανση της λευκωματίνης του πλάσματος με ανάλογο ισότοπο.

Εφόσον ο άνδρας ασθενής έχει Ht >60% και η γυναίκα >50%, η μάζα των ερυθροκυττάρων θεωρείται ότι είναι αυξημένη. Σε τέτοιους ασθενείς μετρήσεις της ερυθροκυτταρικής μάζας ή του όγκου του πλάσματος δεν είναι σκόπιμες.

Διάγνωση-διαφορική διάγνωση

Σε περίπτωση ερυθροκυττάρωσης, η διαγνωστική προσπέλαση πρέπει να περιλαμβάνει απαραίτητα, εκτός των αιματολογικών εξετάσεων, εξέταση αερίων αίματος, πνευλογραφία, αξονική τομογραφία κοιλίας και εγκεφάλου.

Η διαφορική διάγνωση της δευτεροπαθούς ερυθροκυττάρωσης αφορά συνήθως στη διάκρισή της από την ιδιοπαθή ερυθροκυττάρωση. Στον πίνακα που ακολουθεί (πίν. 4) επιχειρείται η εργαστηριακή διαφορική διάγνωση της ιδιοπαθούς από τη δευτεροπαθή ερυθροκυττάρωση.

	Ιδιοπαθής	Δευτεροπαθής
Hb/Ht	↑↑	↑
Λευκοκύτταρα	↑	κ.φ.
Αιμοπετάλια	↑	κ.φ.
Μέγεθος σπληνός	↑	κ.φ.
Κύτταρα μυελού	↑	κ.φ.
Ερυθροποιητίνη	↓ ή κ.φ.	↑ ή κ.φ.

Πίνακας 4.

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Το επίχρισμα περιφερικού αίματος και ιδιαίτερα η μελέτη της μορφολογίας των ερυθροκυττάρων του περιφερικού αίματος θεωρείται σημαντικό και συχνά αναγκατάστατο εργαλείο στη διερεύνηση των αιματολογικών νοσημάτων και ιδιαίτερα της αναιμίας. Το σχήμα του φυσιολογικού ερυθροκυττάρου είναι στρογγυλό και το μέγεθός του περίπου ίδιο με τον πυρήνα ενός μικρού λεμφοκυττάρου (εικ. 16). Οι διαταραχές της μορφολογίας των ερυθροκυττάρων αφορούν:

- Στο μέγεθος (φυσιολογικά, μικρά, μεγάλα, άνισα, δίμορφος πληθυσμός)
- Στο σχήμα (οδοντοκύτταρα, ακανθοκύτταρα, σχιστοκύτταρα, στοχοκύτταρα, στοματοκύτταρα κ.λπ.)

Ορθοκυττάρωση (orthocytosis)

Αναφέρεται σε ερυθροκύτταρα που έχουν φυσιολογικό μέγεθος (MCV 75-95 fl) (εικ. 17). Ο όρος ορθοκυττάρωση αναφέρεται συνήθως μαζί με τον όρο ορθοχρωμία σε ορισμένα νοσήματα που συνοδεύονται από αναιμία (ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία).

Μικροκυττάρωση (microcytosis)

Αναφέρεται στην ύπαρξη ερυθροκυττάρων μικρότερων του φυσιολογικού (MCV <70 fl) (εικ. 18). Μικροκύτταρα απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις:

- Σιδηροπενική αναιμία.
- Θαλασσαιμικά σύνδρομα.
- Δηλητηρίαση από Pb.
- Χρόνια νοσήματα.

Μακροκυττάρωση (macrocytosis)

Αναφέρεται στην ύπαρξη ερυθροκυττάρων μεγαλύτερων του φυσιολογικού (MCV >100 fl) (εικ. 19). Μακροκύτταρα απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις:

- Μακροκυτταρικές αναιμίες (μεγαλοβλαστικές και μη μεγαλοβλαστικές).
- Έντονη δικτυοερυθροκυττάρωση, π.χ. αιμολυτικές αναιμίες.
- Σπληνεκτομή.
- Αλκοολισμός (2-3 μήνες μετά τη διακοπή λήψης οινοπνεύματος ο MCV επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα).
- Φυσιολογικά στα νεογνά, λόγω του αυξημένου αριθμού ΔΕΚ.

Δίμορφος ερυθροκυτταρικός πληθυσμός

Αναφέρεται στη συνύπαρξη δύο διαφορετικών ερυθροκυτταρικών πληθυσμών. Απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις (βλ. και στα επιμέρους νοσήματα):

- Ηπατική κίρρωση και μυελοδυσπλαστικά νοσήματα (συνδυασμός φυσιολογικών και μικρών ή μεγάλων ερυθροκυττάρων).
- Μυελοσκλήρυνση και σιδηροπενική αναιμία (φυσιολογικά και μικρά ερυθροκύτταρα).
- Σιδηροβλαστικές αναιμίες (συνδυασμός φυσιολογικών και μικρών ή μεγάλων ερυθροκυττάρων) ή μετά από μετάγγιση αίματος.

Ανισοκυττάρωση (anisocytosis)

Αναφέρεται στη συνύπαρξη διαφόρων μεγεθών ερυθροκυττάρων, π.χ. φυσιολογικά και μικρά ή φυσιολογικά και μεγάλα (εικ. 17 και 18). Η ανισοκυττάρωση εκφράζεται αδρά με τον ερυθροκυτταρικό δείκτη RDW-CV και αναφέρεται σε τιμές $>13 \pm 1\%$ (βλ. αιματολογικοί αναλυτές, κεφ. 9).

Ποικιλοκυττάρωση (poikilocytosis)

Αναφέρεται στη συνύπαρξη διαφόρων μορφών ερυθροκυττάρων, π.χ. φυσιολογικά και σχιστοκύτταρα (εικ. 19).

Ανισοποικιλοκυττάρωση (anisopoikilocytosis)

Αναφέρεται στη συνύπαρξη ανισοκυττάρωσης και ποικιλοκυττάρωσης, κατάσταση που είναι πολύ συχνή ιδιαίτερα σε βαριές αναιμίες (εικ. 19). Απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις:

- Μεγαλοβλαστική αναιμία.
- Σιδηροπενική αναιμία.
- Θαλασσαιμικά σύνδρομα.
- Χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες.
- Δηλητηρίαση από μόλυβδο.
- Ιδιοπαθής μυελοσκλήρυνση.

Οδοντοκύτταρα ή εχινοκύτταρα (crenated cells, echinocytes)

Είναι ερυθροκύτταρα με ομαλές και κανονικές λεπτές προσεκβολές που δίνουν στη μεμβράνη προιονωτή όψη (εικ. 20). Αποδίδονται σε ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια αλλοιώσεις, οι οποίες αφορούν σε συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων και λεκιθίνης, καθώς και διαταραχές των λευκωμάτων του πλάσματος.

Απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις:

- Μικραγγειοπαθητικό αιμολυτικό σύνδρομο (θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, βαριά νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, βαριά εγκαύματα, ΔΕΠ κ.ά.).
- Δυσπρωτεϊναιμίες.
- Κληρονομική σφαιροκυττάρωση ή ανεπάρκεια της πυροσταφυλικής κινάσης μετά από σπληνεκτομή.
- Φυσιολογικά $<2\%$.

Φυσιολογικό αίμα μετά από παραμονή >18 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ή ταχεία και κακή μονιμοποίηση της επίστρωσης συνεπάγεται την εμφάνιση οδοντοκυττάρων (artefact).

Ακανθοκύτταρα (acanthocytes, burr cells)

Είναι ερυθροκύτταρα με ακανόνιστες ακανθώδεις προσεκβολές (εικ. 21).

Απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις:

- Μικραγγειοπαθητικό αιμολυτικό σύνδρομο (θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, βαριά νεφρική ανεπάρκεια, εγκαύματα, ΔΕΠ κ.ά.). Σχετίζονται με την πρόσκρουση των ερυθροκυττάρων πάνω στους μικροαιμοπεταλιακούς θρόμβους των μικρών αγγείων.
- Ηπατοπάθειες και κληρονομική έλλειψη απολιποπρωτεΐνης Β. Τα υπάρχοντα ακανθοκύτταρα σχετίζονται με την αλλαγή συσχέτισης λιπιδίων της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων και ιδιαίτερα της σχέσης χοληστερίνης προς λεκιθίνη.
- Μετά από σπληνεκτομή (βλ. αιμοποίηση, εργαστηριακά ευρήματα μετά από σπληνεκτομή, κεφ. 4).

Σχιστοκύτταρα (cell fragments, schistocytes)

Είναι κατακερματισμένα ερυθροκύτταρα διαφόρων σχημάτων, συνέπεια της πρόσκρουσής τους σε αιμοπεταλιακούς μικροθρόμβους μικρών αγγείων ή σε βιοπροσθετικές επιφάνειες. Συνήθως το σχήμα τους είναι ακανόνιστο και τυχαίο (εικ. 22).

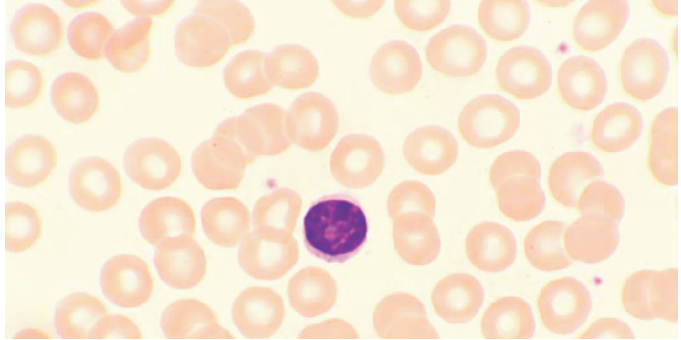
Χαρακτηρίζουν κυρίως το **μικραγγειοπαθητικό αιμολυτικό σύνδρομο** το οποίο οφείλεται σε βλάβη των μικρών αγγείων και τη δημιουργία αιμοπεταλιακών μικροθρόμβων, πάνω στους οποίους προσκρούουν τα ερυθροκύτταρα και τα αιμοπετάλια. Στο σύνδρομο συμμετέχουν και ανοσολογικοί μηχανισμοί. Σχιστοκύτταρα απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις:

- Μικραγγειοπαθητικό αιμολυτικό σύνδρομο (αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, ΔΕΠ, μεταστατικό καρκίνωμα, οξεία σπειραματονεφρίτιδα, απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος, βαριά προεκλαμψία, ερυθρηματώδης λύκος, οξώδης πολυαρτηρίτιδα κ.ά.).
- Από μηχανικούς καθαρά λόγους (ενδοκαρδίτιδα, εγκαύματα, βαλβιδικές ή αγγειακές προθέσεις, ανευρύσματα).
- Φυσιολογικά άτομα σε ποσοστό <1%.

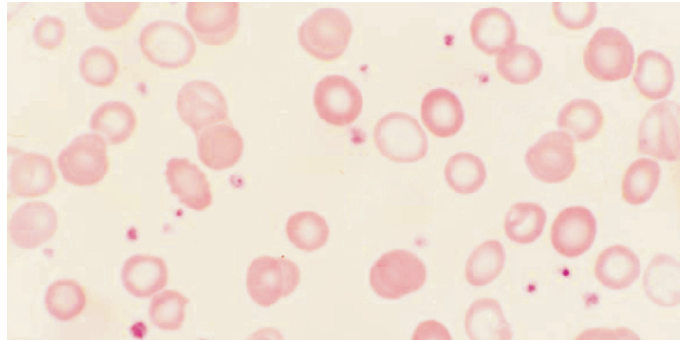
Κερατοκύτταρα (keratocytes)

Είναι ερυθροκύτταρα με δύο ή τέσσερις συμμετρικές κερατοειδείς προσεκβολές (εικ. 23). Αποτελούν παραλλαγές των σχιστοκυττάρων και χαρακτηρίζουν κυρίως το μικραγγειοπαθητικό αιμολυτικό σύνδρομο, αλλά και άλλα νοσήματα.

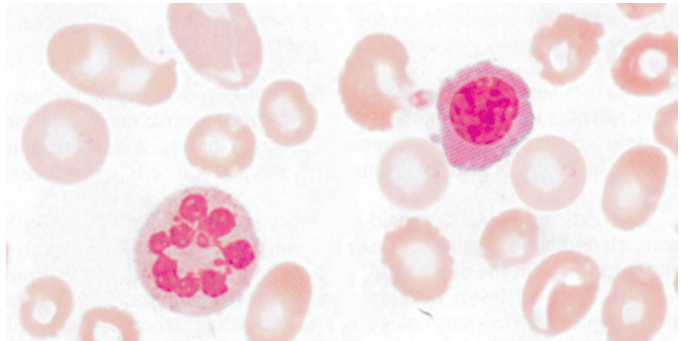
Εικόνα 17. Φυσιολογικά ερυθροκύτταρα (το μέγεθος του ερυθροκυττάρου είναι περίπου το ίδιο με τον πυρήνα ενός μικρού λεμφοκυττάρου).



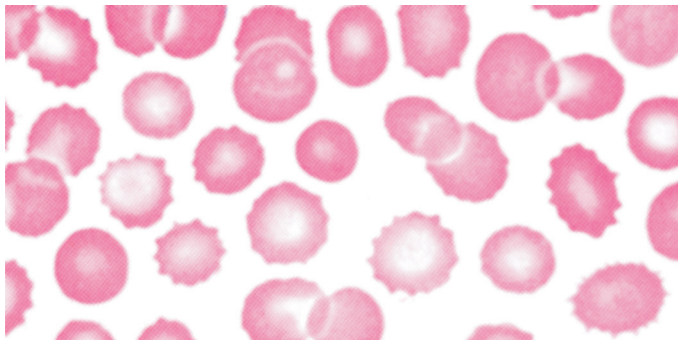
Εικόνα 18. Ανισοκυττάρωση, μικροκυττάρωση, υποχρωμία (ασθενής με σιδηροπενική αναιμία).



Εικόνα 19. Ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, μακροκυττάρωση (μεγάλα ωσειδή ερυθροκύτταρα), μία βασεόφιλη ερυθροβλάστη και ένα υπερκατάμητο ουδετερόφιλο (ασθενής με μεγαλοβλαστική αναιμία).



Εικόνα 20. Οδοντοκύτταρα (ασθενής με αλκοολισμό και χρόνια ηπατική ανεπάρκεια).



Κρανοκύτταρα (helmet cells)

Είναι ερυθροκύτταρα με μορφή κράνους (εικ. 23). Αποτελούν παραλλαγές των σχιστοκυττάρων. Χαρακτηρίζουν τόσο το μικραγγειοπαθητικό αιμολυτικό σύνδρομο όσο και την αναιμία με σωμάτια Heinz (ανεπάρκεια G6PD, δηλητηρίαση από χημικά, τοξική δράση φαρμάκων, σπληνεκτομή).

“Τσιμπημένα” κύτταρα (bite cells)

Είναι ερυθροκύτταρα στα οποία λείπει ένα συνήθως τμήμα, σαν να είναι αποσπασμένο με την κορυφή λαβίδας ή με “δαγκωματιά” (“δαγκωμένα” κύτταρα) (εικ. 25). Αποτελούν παραλλαγές των σχιστοκυττάρων και χαρακτηρίζουν περισσότερο την αναιμία με σωμάτια Heinz, όπως συμβαίνει στις παρακάτω καταστάσεις:

- Ανεπάρκεια της G6PD.
- Δηλητηρίαση από χημικά ή τοξική δράση φαρμάκων.
- Σπληνεκτομή.

Συχνά, η διάκριση μεταξύ σχιστοκυττάρου, κρανοκυττάρου, κερατοκυττάρου και “τσιμπημένου” κυττάρου είναι αδύνατη.

Ημισεληνοειδή κύτταρα (crescent cells ή half-moon cells)

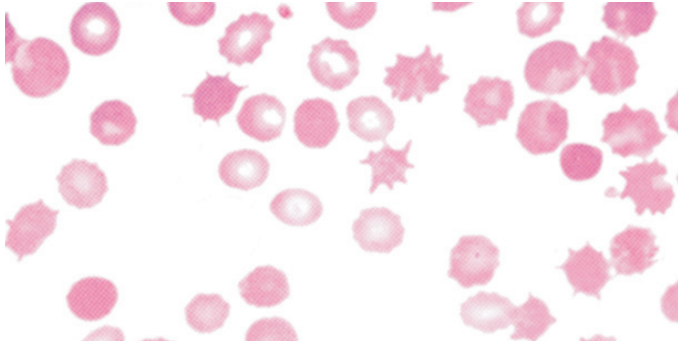
Είναι ερυθροκύτταρα σε σχήμα ημισελήνου, χωρίς όμως διαγνωστικό ενδιαφέρον. Αποτελούν artefact αναιμικών, συνήθως, ασθενών.

Σφαιροκύτταρα (spherocytes)

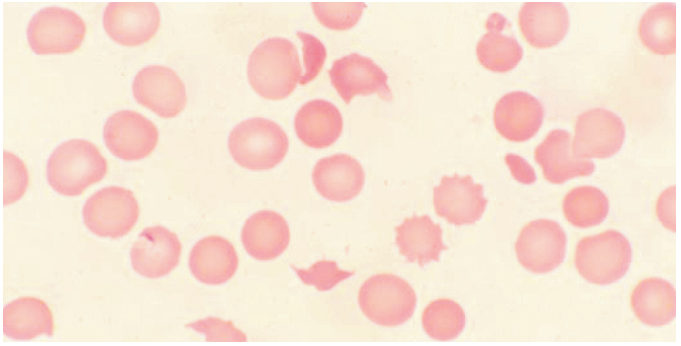
Είναι σφαιρικά ερυθροκύτταρα, συνήθως μικρά, με μεγάλη περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη και πρακτικά χωρίς κεντρική άβαφη περιοχή (εικ. 25). Οφείλονται στην απώλεια ευκαμψίας της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων από ανωμαλία της σπεκτρίνης, αλλά και από διαταραχές των λιπιδίων, των ιόντων ασβεστίου, καθώς και από βλάβη της αντλίας Na^+/K^+ . Απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις:

- Κληρονομική σφαιροκυττάρωση.
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.
- Αιμολυτική αντίδραση μετά από μετάγγιση αίματος.
- Οξειδωτική βλάβη της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων, π.χ. ανεπάρκεια G6PD.
- Σηψαιμία.
- Τοξίνες (*Clostridium perfringens*).
- Σοβαρά εγκαύματα.
- Φαινότυπος Rhesus null.

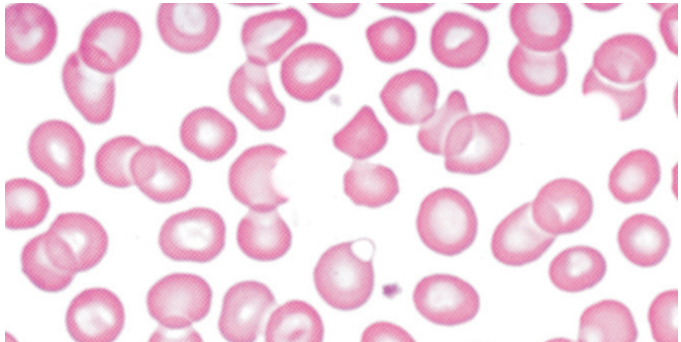
Εικόνα 21. Ακανθοκύτταρα (ασθενής με κληρονομική έλλειψη της απολιποπρωτεΐνης Β).



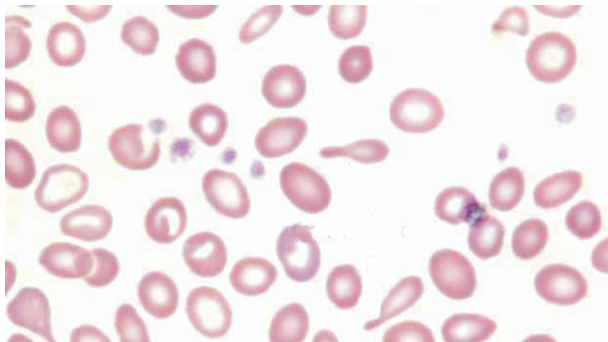
Εικόνα 22. Σχιστοκύτταρα (ασθενής με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα).



Εικόνα 23. Ένα κερατοκύτταρο (στη μέση κάτω) και δυο κρανοκύτταρα (ασθενής με ετερόζυγη β θαλασσαιμία).



Εικόνα 24. Δακρυκύτταρα, ανισοποικιλοκυτάρωση, ακανόνιστα αιμοπετάλια (ασθενής με ιδιοπαθή μυελοσκληρυνση).



Εμφάνιση σφαιροκυττάρων στο περιφερικό αίμα μας κατευθύνει στη διάγνωση αιμολυτικού συνδρόμου.

Στην κληρονομική σφαιροκυττάρωση, μετά από σπληνεκτομή η σφαιροκυττάρωση παραμένει. Τα **μικροσφαιροκύτταρα** είναι παραλλαγή σφαιροκυττάρων με χαμηλό MCV. Παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με εκτεταμένα εγκαύματα και στις περιπτώσεις αυτές ονομάζονται, ορθότερα, μικροσφαιροκύτταρα. Μικροσφαιροκύτταρα με μορφή μανιταριού (**mushroom cells** ή **pincer cells**) απαντούν στην κληρονομική σφαιροκυττάρωση και στα δυσερυθροποιητικά σύνδρομα, και οφείλονται σε ανεπάρκεια της πρωτεΐνης 3 της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων (εικ. 26).

Ελλειπτοκύτταρα (elliptocytes, ovalocytes)

Είναι ωοειδή επιμηκυσμένα ερυθροκύτταρα (εικ. 27). Αποδίδονται σε συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές του μορίου της σπεκτρίνης. Απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις:

- Κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση.
- Ελλειπτοκύτταρα που συνοδεύουν μία ανισοποικιλοκυττάρωση.
- Ψευδοελλειπτοκυττάρωση, ως αποτέλεσμα κακής επίστρωσης.
- Φυσιολογικά έως 2%.

Στοματοκύτταρα (stomatocytes)

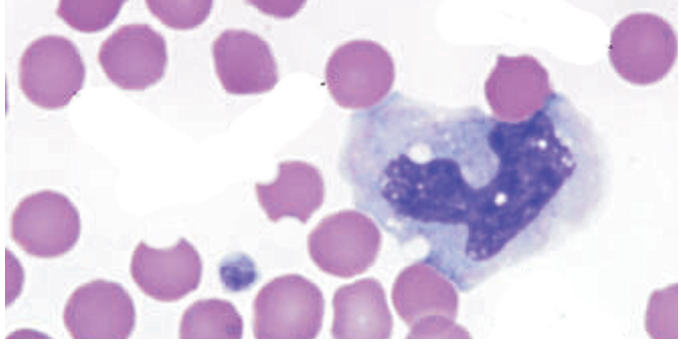
Είναι ερυθροκύτταρα με μικρή ή μεγάλη κοίλανση και μικρή αναδίπλωση σε σχήμα στόματος (εικ. 28). Αποδίδονται σε διαταραχή της αντλίας Na^+/K^+ και ελάττωση της συγκέντρωσης γλουταθειόνης στα ερυθροκύτταρα. Απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις:

- Κληρονομική στοματοκυττάρωση (υδροκυττάρωση).
- Ηπατοπάθειες, χρόνιος αλκοολισμός.
- Δηλητηρίαση από Pb.
- Κληρονομική σφαιροκυττάρωση.
- Λοιμώδης μονοπυρήνωση.
- Θεραπεία με υδροξυουρία.
- Rh null άτομα (χωρίς αντιγόνα Rhesus).
- Φυσιολογικά έως 1%.

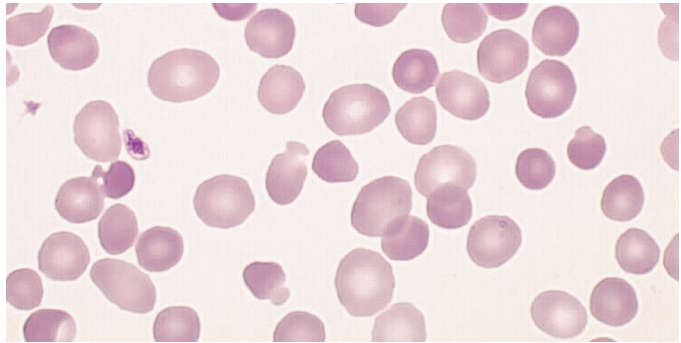
Δακρυοκύτταρα (tear drop cells)

Είναι ερυθροκύτταρα σε σχήμα σταγόνας νερού (εικ. 24). Απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις:

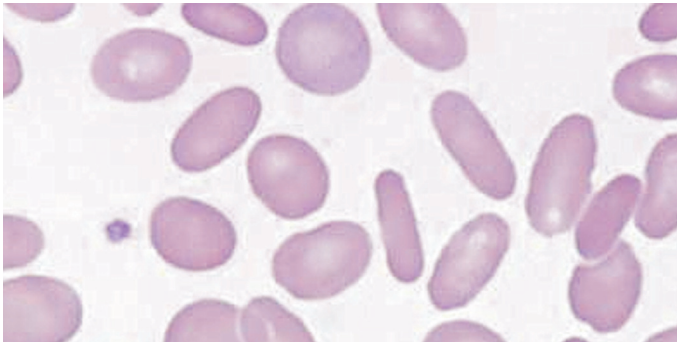
Εικόνα 25. Σφαιροκύτταρα και δύο “τσιμπημένα” κύτταρα (ασθενής με ανεπάρκεια G6PD).



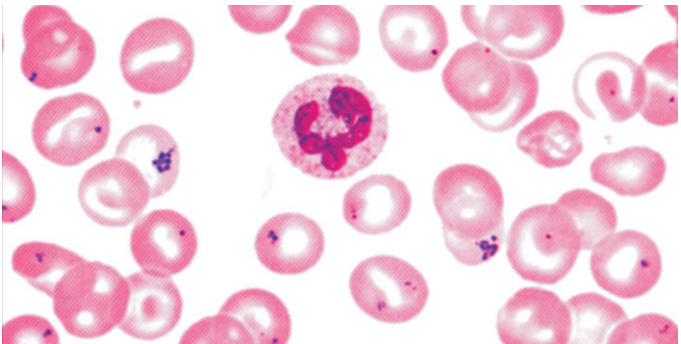
Εικόνα 26. Μικροσφαιροκύτταρα και mushroom cells (ασθενής με κληρονομική σφαιροκυττάρωση).



Εικόνα 27. Ελλειπτοκύτταρα (ασθενής με κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση).



Εικόνα 28. Στοματοκύτταρα, στοχοκύτταρα και σωμάτια Pappenheimer.



- Ιδιοπαθής μυελοσκλήρυνση.
- Θαλασσαιμικά σύνδρομα.
- Φυσιολογικά έως 1%.

Μετά από σπληνεκτομή, π.χ. στην ιδιοπαθή μυελοσκλήρυνση, τα δακρυοκύτταρα εξαφανίζονται.

Δρεπανοκύτταρα (sickled cells)

Είναι ερυθροκύτταρα σε σχήμα δρεπάνου, αποτέλεσμα του πολυμερισμού της αιμοσφαιρίνης S σε δύσκαμπτους ινιδοειδείς σχηματισμούς (εικ. 29). Ο πολυμερισμός της HbS αρχικά είναι αναστρέψιμος. Όμως, όταν η διαδικασία πολυμερισμού-αποπολυμερισμού επαναληφθεί πολλές φορές, οι βλάβες που προκαλούνται στη μεμβράνη είναι μόνιμες και τελικά παραμορφώνουν τα κύτταρα και τους προσδίδουν χαρακτηριστικό σχήμα δρεπάνου ή ημισελήνου, τα γνωστά δρεπανοκύτταρα. Τα μη αναστρέψιμα δρεπανοκύτταρα είναι αυτά που παρατηρούνται στη μελέτη επιχρίσματος περιφερικού αίματος, το ποσοστό των οποίων παραμένει σχετικά σταθερό για το ίδιο άτομο, αλλά σχετίζεται και με το βαθμό αιμόλυσης. Απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις:

- Δρεπανοκυτταρική νόσος (ομόζυγη συχνά, ετερόζυγη σπάνια).
- Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (σπάνια).
- Δοκιμασία δρεπάνωσης (in vitro).

Αλλαντόμορφα ερυθροκύτταρα

Είναι ερυθροκύτταρα σε σχήμα αλλάντος, λόγω του πολυμερισμού της αιμοσφαιρίνης S (εικ. 29). Απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις:

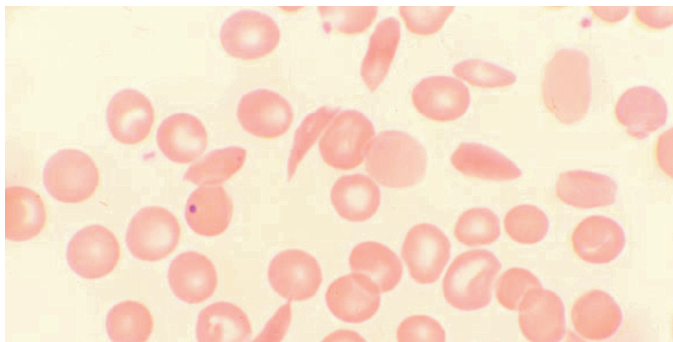
- Δρεπανοκυτταρική νόσος (ομόζυγη συχνά, ετερόζυγη σπανιότερα).
- Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία.

Στοχοκύτταρα (target cells)

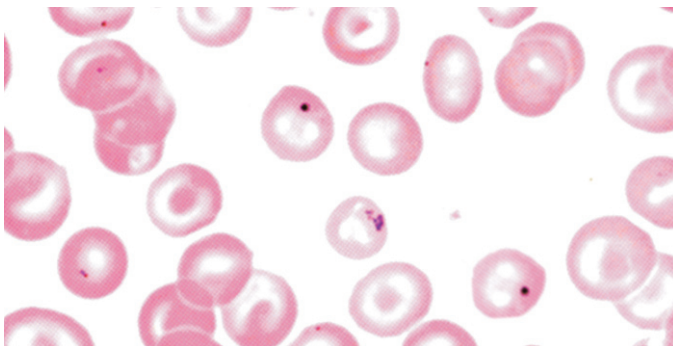
Είναι ερυθροκύτταρα σε σχήμα στόχου, δηλαδή έχουν μία κηλίδα αιμοσφαιρίνης στο κέντρο της άβαφης περιοχής (εικ. 30). Αποδίδονται είτε στην αυξημένη συγκέντρωση χοληστερίνης και φωσφολιπιδίων στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων, αλλά και σε διαταραχή της αντλίας Na^+/K^+ , όπως συμβαίνει στα ηπατικά νοσήματα, είτε στην ελάττωση της περιεκτικότητας σε αιμοσφαιρίνη, όπως συμβαίνει στα θαλασσαιμικά και δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα. Και στις δύο περιπτώσεις αυξάνει η σχέση επιφάνειας προς τον όγκο του ερυθροκυττάρου, γι' αυτό και συχνά τα στοχοκύτταρα αναφέρονται και ως **λεπτοκύτταρα**.

Ως artefact παρατηρούνται ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει υποχρωμία, όταν το επίχρισμα στεγνώνεται υπό συνθήκες υψηλής υγρασίας σε ρεύμα αέρα, π.χ. ανεμιστήρα. Στην περίπτωση αυτή τα ενδοκυττάρια νερά εξατμίζονται γρηγορότερα στις λεπτό-

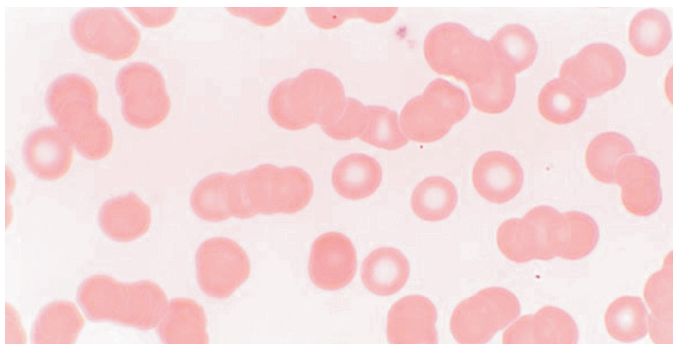
Εικόνα 29. Δρεπανοκύτταρα και αλλαντόμορφα ερυθροκύτταρα (ασθενής με δρεπανοκυτταρική αναιμία).



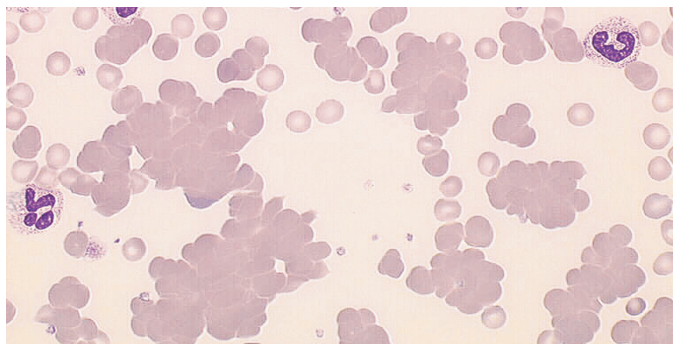
Εικόνα 30. Στοχοκύτταρα και σωματίδια Howell-Jolly (ασθενής με βαριά μορφή αιμολυτικής αναιμίας).



Εικόνα 31. Rouleaux (ασθενής με πολλαπλό μυέλωμα).



Εικόνα 32. Συσσωρεύσεις ερυθροκυττάρων (ασθενής με τη νόσο των ψυχρών συγκολλητινών).



τερες περιοχές του κυττάρου, δηλαδή στο κέντρο και στην περιφέρεια, προσδίδοντας έτσι στο ερυθροκύτταρο την εικόνα στόχου. Απαντούν συχνά στις παρακάτω καταστάσεις:

- Θαλασσαιμικά σύνδρομα.
- Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα.
- Αιμοσφαιρινοπάθεια C.
- Βαριά σιδηροπενική αναιμία.
- Μετά από σπληνεκτομή.
- Ηπατοπάθειες.
- Κληρονομική ξηροκυττάρωση.
- Artefact.
- Φυσιολογικά έως 3%.

Rouleaux

Τα rouleaux αποτελούν φαινόμενο *in vivo* και στο επίχρισμα περιφερικού αίματος εμφανίζονται ως ομάδες λίγων ερυθροκυττάρων με τη μορφή στήλης νομισμάτων. Ο σχηματισμός rouleaux οφείλεται στην επικάλυψη των ερυθροκυττάρων από ανοσοσφαιρίνες ή ινωδογόνο, με αποτέλεσμα τα ερυθροκύτταρα να μην εκδηλώνουν το ηλεκτρικό τους φορτίο και επομένως να επιτρέπουν τη συγκόλλησή τους. Αποτελούν χαρακτηριστικό εύρημα στο πολλαπλό μυέλωμα και μερικές φορές στη λοιμώδη μονοπυρήνωση και τα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (εικ. 31). Θα πρέπει όμως να διαχωρίζεται από τα **ψευδο-rouleaux** που συνήθως είναι φαινόμενο artefact και προέρχεται από κακή πυκνή επίστρωση, ιδιαίτερα σε άτομα με υψηλό αιματοκρίτη.

Στα πραγματικά rouleaux τα ερυθροκύτταρα είναι κολλημένα μεταξύ τους σε ομάδες τεσσάρων ή περισσότερων ερυθροκυττάρων, ενώ ο χώρος που αφήνεται μεταξύ των συσσωρεύσεων είναι αρκετά μεγάλος. Αντίθετα, στα ψευδο-rouleaux οι ομάδες των ερυθροκυττάρων αποτελούνται από περισσότερα ερυθροκύτταρα και ο χώρος που αφήνεται μεταξύ τους είναι πολύ μικρότερος. Επίσης, στο πολλαπλό μυέλωμα, ο κενός χώρος (background) φαίνεται συνήθως κάπως μπλε σε σύγκριση με τα άλλα επίχρισματα, λόγω των αυξημένων λευκωμάτων που περιέχει το αίμα.

Εικόνα που ομοιάζει με rouleaux απαντά συχνά στη νόσο των **ψυχρών συγκολλητινών**. Στην περίπτωση αυτή τα ερυθροκύτταρα εμφανίζονται συσσωματωμένα και όχι με τη μορφή στήλης νομισμάτων (εικ. 32). Εξάλλου στη γενική αίματος ο Ht συχνά είναι δυσανάλογα χαμηλός σε σύγκριση με την Hb και δεν είναι σύμφωνος με τον πρακτικό “κανόνα του 3” ($Hb/Ht = 1/3$). Θέρμανση του δείγματος στους 37°C για 15-20 λεπτά επαναφέρει τον Ht στην αναμενόμενη σχέση με την Hb. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να βοηθήσει στην κλινική εντόπιση CLL ή κακοήθους λεμφώματος, στα οποία η νόσος των ψυχρών συγκολλητινών είναι συχνή.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

Ανάλογα με την περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη και την κατανομή της μεταξύ ομάδων ερυθροκυττάρων, οι διαταραχές αναφέρονται στην ορθοχρωμία, στην υποχρωμία, στην ανισοχρωμία και την πολυχρωματοφιλία.

Ορθοχρωμία (orthochromasia)

Αναφέρεται στα φυσιολογικά ερυθροκύτταρα, δηλαδή σε όσα έχουν φυσιολογική περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη που διαπιστώνεται μικροσκοπικά από την ύπαρξη κεντρικής άβαφης περιοχής που θα πρέπει να αντιστοιχεί περίπου στο 1/3 της διαμέτρου τους (εικ. 17).

Ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία

Ο όρος αυτός αναφέρεται συχνά σε ορισμένες καταστάσεις που συνοδεύονται από αναιμία, χωρίς να συνυπάρχουν διαταραχές μεγέθους ή περιεκτικότητας σε αιμοσφαιρίνη. Οι καταστάσεις αυτές είναι οι παρακάτω:

- Δρεπανοκυτταρική αναιμία.
- Χρόνια νοσήματα (στα αρχικά στάδια).
- Οξεία αιμορραγία.
- Οξεία αιμόλυση.

Υποχρωμία (hypochromasia)

Η περιεκτικότητα του ερυθροκυττάρου σε αιμοσφαιρίνη διαπιστώνεται πρακτικά από το μέγεθος της άβαφης περιοχής στο κέντρο του ερυθροκυττάρου. Αύξηση του μεγέθους της άβαφης περιοχής, δηλαδή ελάττωση της περιεκτικότητας του ερυθροκυττάρου σε αιμοσφαιρίνη, δηλώνει υποχρωμία (εικ. 18). Συχνά αίτια της διαταραχής είναι τα παρακάτω:

- Σιδηροπενική αναιμία.
- Θαλασσαιμικά σύνδρομα.
- Χρόνια νοσήματα σε προχωρημένα στάδια.

Ανισοχρωμία (anisochromasia)

Αναφέρεται στην άνιση κατανομή της αιμοσφαιρίνης σε διαφορετικά ερυθροκύτταρα, δηλαδή άλλα είναι ορθόχρωμα και άλλα υπόχρωμα. Συχνά αίτια της διαταραχής είναι τα παρακάτω:

- Μυελοσκληρυνση, μυελοδυσπλαστικά νοσήματα.
- Αλκοολική κίρρωση.
- Στη φάση αποκατάστασης της αναιμίας κατά τη θεραπεία, π.χ. σιδηροπενική αναιμία (εικ. 18).

Πολυχρωμασία ή πολυχρωματοφιλία (polychromasia)

Αναφέρεται στη συνύπαρξη φυσιολογικά βαμμένων ερυθροκυττάρων και ερυθροκυττάρων με χρώμα ενδιάμεσο μεταξύ βασεόφιλου (μπλε) και οξεόφιλου (ροδέ-ρυθρο) χρώματος, δηλαδή χρώματος περίπου μοβ. Συχνά είναι μακροκύτταρα και απουσιάζει η κεντρική άβαφη περιοχή (εικ. 33). Αντιστοιχούν σε νεαρά ερυθροκύτταρα ή ΔΕΚ. Συχνά αίτια της διαταραχής είναι τα παρακάτω:

- Αιμολυτικό σύνδρομο-οξεία αιμόλυση.
- Οξεία αιμορραγία.
- Μεγαλοβλαστική αναιμία μετά από θεραπεία.
- Βαριά σιδηροπενική αναιμία μετά από θεραπεία.

ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΕΓΚΛΕΙΣΤΑ

Τα ερυθροκυτταρικά έγκλειστα μπορεί να είναι σωμάτια, παράσιτα ή artefacts που απαντούν στο πρωτόπλασμα των ερυθροκυττάρων σε παθολογικές καταστάσεις. Αιτιολογικά κατατάσσονται στις παρακάτω ομάδες (σχ. 36):

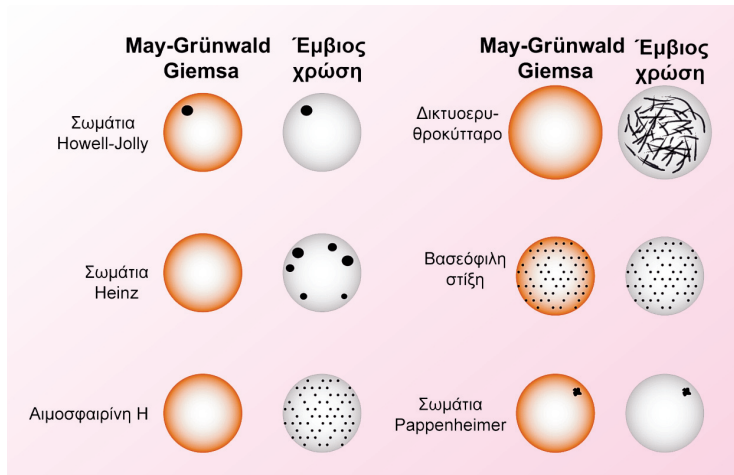
- Πυρηνικά υπόλοιπα (σωμάτια Howell-Jolly) ή συσσωρεύσεις ριβοσωμάτων (βασεόφιλη στίξη).
- Καθίζηση περίσσειας αιμοσφαιρινικών αλυσίδων (θαλασσαιμικά σύνδρομα).
- Καθίζηση παθολογικών αιμοσφαιρινών από τοξικά αίτια (σωμάτια Heinz).
- Κοκκία μορίων σιδήρου (σιδηροβλάστες, δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, σιδηροκύτταρα, σωμάτια Pappenheimer).
- Παράσιτα (ελονοσία, τοξοπλάσμωση) και πρωτόζωα (τρυπανοσωμίαση, μπαμπεσίωση).
- Artefacts (δακτύλιοι του Cabot).

Ορισμένα ερυθροκυτταρικά έγκλειστα είναι ορατά με τη συνήθη χρώση May-Grünwald-Giemsa (σωμάτια Howell-Jolly, σωμάτια Pappenheimer, βασεόφιλη στίξη, παράσιτα, πρωτόζωα, δακτύλιοι του Cabot), άλλα με χρώση για σίδηρο με σιδηροκυανιούχο κάλιο (σιδηροβλάστες, σιδηροκύτταρα), ενώ άλλα με έμβιες* χρώσεις (σωμάτια Heinz, έγκλειστα θαλασσαιμικών συνδρόμων).

Στα φυσιολογικά ερυθροκύτταρα δεν παρατηρούνται έγκλειστα. Μελέτη των ερυθροκυτταρικών εγκλείστων με έμβιες χρώσεις και ειδικές τεχνικές είναι απαραίτητη στις εξής περιπτώσεις:

* Έμβιες χρώσεις (supravital stains) καλούνται οι χρώσεις που χρησιμοποιούνται για τη βαφή μη μονιμοποιημένων κυττάρων, ώστε να καθίστανται ορατά τα λειτουργικά μέρη του κυττάρου. Τέτοιες χρώσεις είναι το κυανό του κρεζυλίου, το ιώδες του μεθυλίου, το κυανό του μεθυλενίου κ.ά.

Σχήμα 36. Σύγκριση συγκεκριμένων ερυθροκυτταρικών εγκλείστων σε έμβια χρώση και σε χρώση May-Grünwald-Giemsa.



- Εφόσον υπάρχει υποψία HbH ή στην ηλεκτροφόρηση υπάρχει ταινία στη θέση της HbH.
- Σε περιπτώσεις με υποψία α θαλασσαιμίας.
- Όταν πιθανολογείται ύπαρξη ασταθούς αιμοσφαιρίνης.

Σωμάτια Howell-Jolly

Είναι έκκεντρα σφαιρικά σωμάτια, συνήθως 1-3 σε κάθε ερυθροκύτταρο, μεγέθους 1 μm . Αποτελούνται από υπολείμματα πυρηνικής χρωματίνης και είναι ορατά με την κοινή χρώση. Απαντούν συχνά μετά από σπληνεκτομή και σε καταστάσεις με έντονη ερυθροποίηση, όπως είναι οι θαλασσαιμίες, η μεγαλοβλαστική αναιμία και γενικότερα οι χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες (εικ. 30).

Βασεόφιλη στίξη (punctate basophilia)

Αναφέρεται σε πολλά μικρά στικτά βασεόφιλα έγκλειστα σε όλη την επιφάνεια του ερυθροκυττάρου. Αποτελεί παθολογική καθίζηση ριβοσωμάτων. Απαντά συνήθως στις θαλασσαιμίες, στις ασταθείς αιμοσφαιρίνες και σε δικτυοερυθροκυτταρώσεις, αλλά και σε άλλες καταστάσεις, όπως στη δηλητηρίαση από μόλυβδο, στη μεγαλοβλαστική αναιμία, στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, στις λοιμώξεις και γενικότερα στις χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες. Δεν αποτελεί παθογνωμονικό εύρημα για κανένα συγκεκριμένο νόσημα (εικ. 34).

Σωμάτια Heinz

Αποτελούν καθίζηση της οξειδωμένης και μετουσιωμένης αιμοσφαιρίνης. Είναι σφαιρικά σωμάτια μεγέθους 1-3 μm , ένα ή περισσότερα σε κάθε ερυθροκύτταρο, συνήθως 3-5 που εντοπίζονται συνήθως κοντά στη μεμβράνη του κυττάρου. Τα έγκλειστα αυτά είναι ορατά in vitro μόνο με έμβιες χρωστικές και όχι με τη συνη-

θη χρωστική May-Grünwald-Giemsa. Η παρουσία τους στον άνθρωπο, εκτός από την ύπαρξη ασταθούς αιμοσφαιρίνης, αποτελεί ένδειξη δηλητηρίασης από χημικά, τοξικής δράσης φαρμάκων, ανεπάρκειας της G6PD ή σπληνεκτομής (εικ. 35).

Η δοκιμασία ανεύρεσης σωματίων Heinz ακολουθεί τα παρακάτω στάδια:

- Διαλύεται περίπου 0.5 g ιώδους του μεθυλίου (*methyl violet*) σε 100 ml 9 g/l NaCl (0.9%) και φιλτράρεται.
- Διαλύεται 1 όγκος αίματος (με οποιοδήποτε αντιπηκτικό) σε 4 όγκους του προηγούμενου διαλύματος και το τελικό διάλυμα αφήνεται για περίπου 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.
- Αναδεύονται τα κύτταρα και παρασκευάζεται λεπτό επίχρισμα σε αντικειμενοφόρο πλάκα. Αφήνεται να στεγνώσει.
- Εξετάζεται το επίχρισμα. Τα σωματία Heinz βάφονται με πορφυρό (βαθύ ερυθρό) χρώμα.

Έγκλειστα θαλασσαιμικών συνδρόμων

Μοιάζουν με τα σωματία Heinz και αποτελούν καθιζήσεις περισσειας α ή β αλυσίδων. Η περίσσεια α αλυσίδων (β θαλασσαιμία) είναι ορατή με κυανό του μεθυλενίου, ενώ η περίσσεια β αλυσίδων (α θαλασσαιμία, HbH) με κυανό του κρεζυλίου. Επιχρίσματα αίματος ασθενούς με HbH βαμμένα με έμβια χρώση εμφανίζουν χαρακτηριστικά έγκλειστα που δίνουν στο ερυθροκύτταρο την εμφάνιση μπάλας γκολφ (*golf-ball*) (εικ. 36).

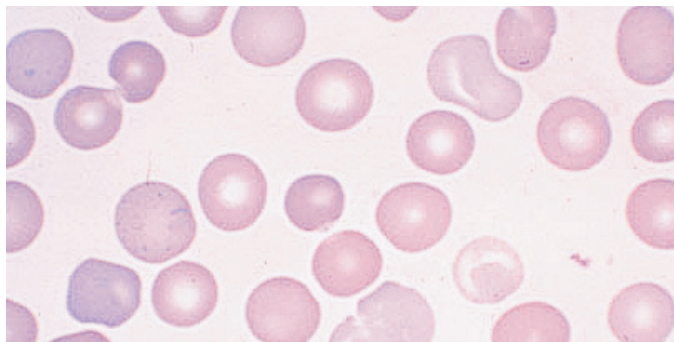
Σιδηροβλάστες, δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες

Τα κοκκία αιμοσιδηρίνης αποτελούνται από αδιάλυτο τρισθενή σίδηρο, λιπίδια, πρωτεΐνη και υδατάνθρακες. Απαντούν φυσιολογικά στις ερυθροβλάστες του μυελού των οστών, ελεύθερα μεταξύ των κυττάρων του μυελού ή σε υπολείμματα μακροφάγων του μυελού.

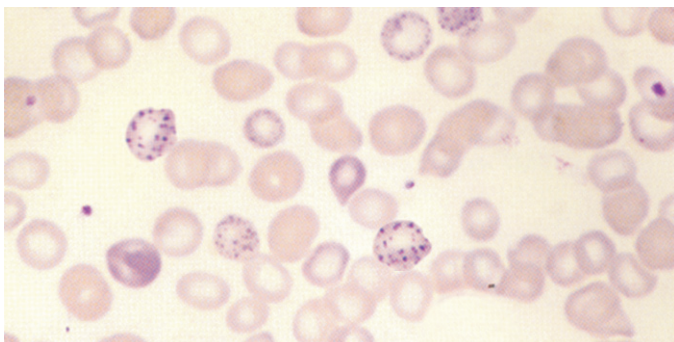
Λόγω του μεγάλου μεγέθους, τα κοκκία αιμοσιδηρίνης είναι ορατά μικροσκοπικά μετά από ειδική χρώση σιδήρου, σε αντίθεση με τα μόρια φερριτίνης, τα οποία, λόγω μικρού μεγέθους δεν είναι ορατά.

Τα κοκκία αιμοσιδηρίνης βάφονται με τη δοκιμασία Perl's. Η δοκιμασία είναι γνωστή και ως χρώση σιδήρου ή χρώση με σιδηροκυανιούχο κάλιο ή χρώση μπλε της Πρωσσίας (από το χαρακτηριστικό μπλε χρώμα της σημαίας του πρώην κράτους της Πρωσσίας).

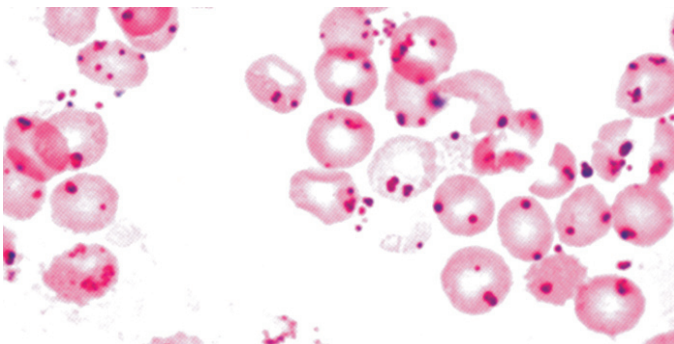
Εικόνα 33. Πολυχρωματόφιλα ερυθροκύτταρα (ασθενής με οξεία αιμορραγία).



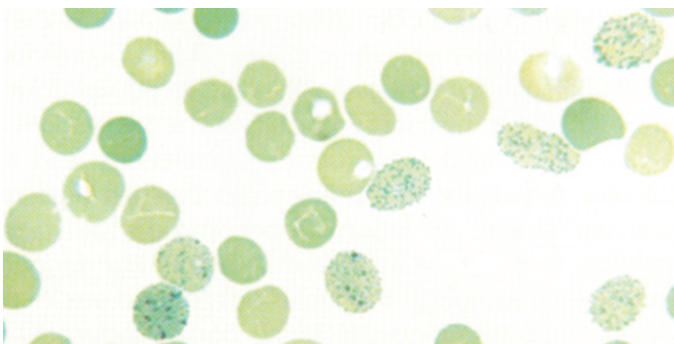
Εικόνα 34. Βασεόφιλη στίξη (ασθενής με δηλητηρίαση από μόλυβδο).



Εικόνα 35. Σωματία Heinz (έμβιος χρώση).



Εικόνα 36. Έγκλειστα HbH (έμβιος χρώση) (ασθενής με αιμοσφαιρινοπάθεια H).



Η δοκιμασία Perl's ακολουθεί τα παρακάτω στάδια:

- Παρασκευάζονται επιχρίσματα περιφερικού αίματος ή μυελού των οστών και αφήνονται να στεγνώσουν σε θερμοκρασία δωματίου.
- Μονιμοποιούνται με μεθανόλη για 10-20 λεπτά και αφήνονται να στεγνώσουν.
- Παρασκευάζεται διάλυμα 10 g/l σιδηροκυανιούχου καλίου (*potassium ferrocyanide*) σε 0.1 mol/l HCl [αναμιγνύονται ίσοι όγκοι 47 mmol/l (20 g/l) σιδηροκυανιούχου καλίου και 0.2 mol/l HCl]. Το διάλυμα ετοιμάζεται αμέσως πριν τη χρήση του.
- Τα επιχρίσματα αφήνονται στο παραπάνω διάλυμα για 10 λεπτά στους 20°C.
- Ξεπλένονται σε τρεχούμενο νερό, εμβαπτίζονται καλώς σε απεσταγμένο νερό και βάφονται με ηωσίνη για 10-15 δευτερόλεπτα. Αφήνονται να στεγνώσουν.
- Τα κοκκία αιμοσιδηρίνης εμφανίζονται σαν σκουρόχρωμα μπλε-πράσινα ακανόνιστα μικρά σωματίδια.

Πράσινα-μπλε κοκκία στις ερυθροβλάστες και στα μακροφάγα του μυελού των οστών δείχνουν παρουσία σιδήρου στο μυελό, ο οποίος (σίδηρος) χαρακτηρίζεται ως ελαττωμένος, φυσιολογικός ή αυξημένος (εικ. 37 και 38).

Φυσιολογικά, σχεδόν μία στις δύο ερυθροβλάστες περιέχει κοκκία σιδήρου (αιμοσιδηρίνη).

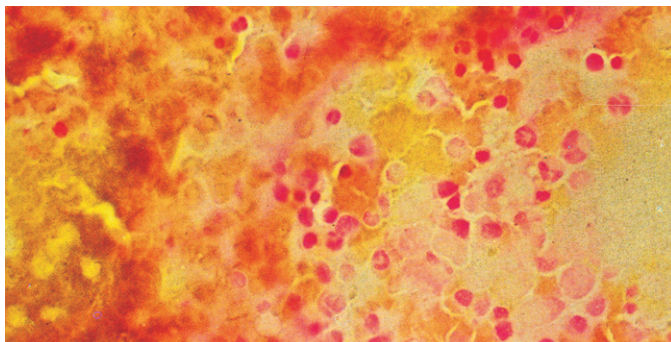
Οι ερυθροβλάστες που περιέχουν κοκκία σιδήρου ονομάζονται **σιδηροβλάστες**. Όταν η διάταξη των κοκκίων είναι γύρω από τον πυρήνα με δακτυλιοειδή τρόπο, τότε καλούνται **δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες** (εικ. 39).

Τα κοκκία σιδήρου στις δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες δεν είναι αθροίσεις κοκκίων σιδήρου, αλλά μιτοχόνδρια φορτωμένα με σίδηρο. Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες παρατηρούνται στα μυελοδυσπλαστικά νοσήματα (τύπου RARS), στις σιδηροβλαστικές αναιμίες, στη μεγαλοβλαστική αναιμία, στον αλκοολισμό, στη μολυβδίαση και μετά από λήψη φαρμάκων (αζαθειοπρίνη, ισονιαζίδη, κυκλοσερίνη κ.ά.).

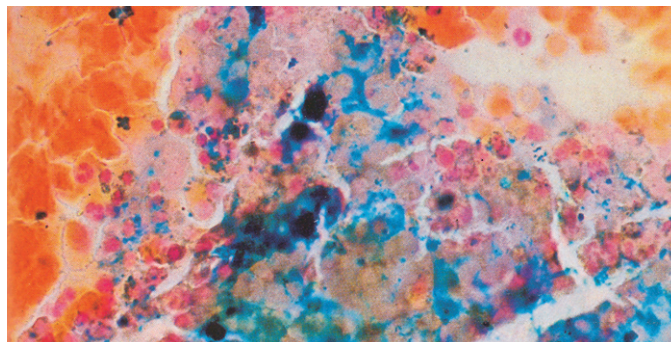
Σωματία Pappenheimer

Είναι κοκκία αιμοσιδηρίνης που παρατηρούνται στα ερυθροκύτταρα του περιφερικού αίματος, γνωστά και ως **σιδηροτικά κοκκία**. Τα ερυθροκύτταρα που περιέχουν κοκκία αιμοσιδηρίνης ονομάζονται **σιδηροκύτταρα**. Δεν απαντούν φυσιολογικά παρά μόνο σε καταστάσεις με αυξημένο σίδηρο των αποθηκών ή μετά από σπληνεκτομή. Τα κοκκία αιμοσιδηρίνης στα ερυθροκύτταρα βάφονται με τη δοκιμασία Perl's, αλλά είναι ορατά και με την κοινή χρώση.

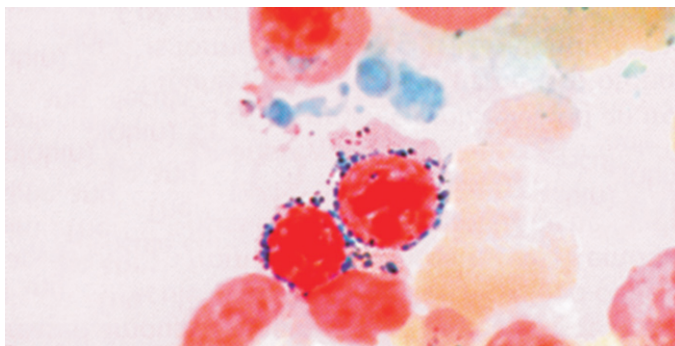
Εικόνα 37. Δοκιμασία Perl's (μυελός των οστών) (ασθενής με βαριά σιδηροπενική αναιμία).



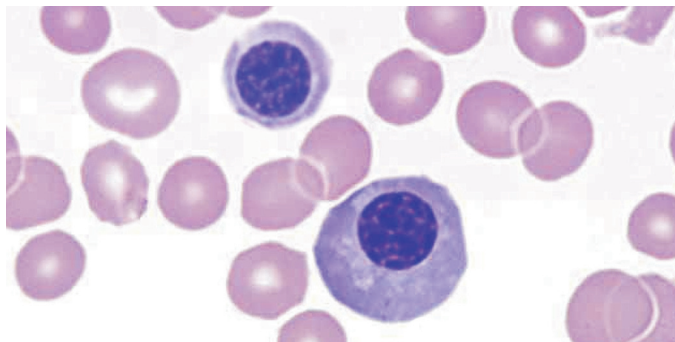
Εικόνα 38. Δοκιμασία Perl's (μυελός των οστών) (ασθενής με μεγαλοβλαστική αναιμία).



Εικόνα 39. Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (μυελός των οστών, δοκιμασία Perl's για κοκκία αιμοσιδηρίνης) (ασθενής με σιδηροβλαστική αναιμία).



Εικόνα 40. Άωρη και ώριμη ερυθροβλάστη (ασθενής με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια).



Δακτύλιοι του Cabot

Σχηματισμοί μορφής δακτυλίου ή του αριθμού οκτώ, χρώματος ερυθροπορφύρου, περισσότερο συχνόι σε βαριά αναιμία, στη μεγαλοβλαστική αναιμία, στη θαλασσαιμία, στη λευχαιμία και τη δηλητηρίαση από μόλυβδο. Πιθανώς αποτελούν υπολείμματα της πυρηνικής ατράκτου κατά τη διαίρεση του κυττάρου, αν και σήμερα θεωρούνται arterfacts. Δεν αξιολογούνται κατά τη μελέτη της μορφολογίας των ερυθροκυττάρων.

ΕΜΠΥΡΗΝΑ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ

Εμπύρηνα ερυθροκύτταρα, δηλαδή ερυθροβλάστες, δεν παρατηρούνται στο περιφερικό αίμα φυσιολογικών ατόμων, εκτός από τη νεογνική περίοδο. Όταν παρατηρηθούν, πρόκειται συνήθως για ώριμες ερυθροβλάστες που μοιάζουν με μικρά λεμφοκύτταρα, ιδιαίτερα στα μάτια ενός άπειρου ιατρού. Ξεχωρίζουν από τα λεμφοκύτταρα με βάση το πλούσιο και οξύφιλο πρωτόπλασμα τους και τον πυκνοχρωματικό ομοιογενώς βαμμένο πυρήνα (τα λεμφοκύτταρα έχουν λίγο και σχετικά βασεόφιλο πρωτόπλασμα και πυρήνα με εμφανή κομβία χρωματίνης) (εικ. 40). Εμφανίζονται συνήθως στις παρακάτω καταστάσεις:

- Σε **συγγενείς καρδιοπάθειες** λόγω έλλειψης οξυγόνου, π.χ. τετραλογία Fallot.
- Σε σοβαρές **πνευμονοπάθειες** λόγω έλλειψης οξυγόνου, π.χ. χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.
- Σε νοσήματα που εμφανίζονται με **λευκοερυθροβλαστική αντίδραση** στην περιφέρεια, δηλαδή με σύγχρονη εμφάνιση άωρων μορφών της κοκκιώδους σειράς και ώριμων ερυθροβλαστών. Οι ερυθροβλάστες συνήθως αποτελούν το 10% των λευκοκυττάρων, ενώ τα άωρα κοκκιόκυτταρα (κυρίως μυελοκύτταρα και μεταμυελοκύτταρα) έως το 20%. Η εμφάνιση άωρων μορφών της κοκκιώδους σειράς στο περιφερικό αίμα ονομάζεται στροφή προς τα αριστερά (left shift).

Το 1/3 των λευκοερυθροβλαστικών αντιδράσεων οφείλεται σε οξείες λοιμώξεις.

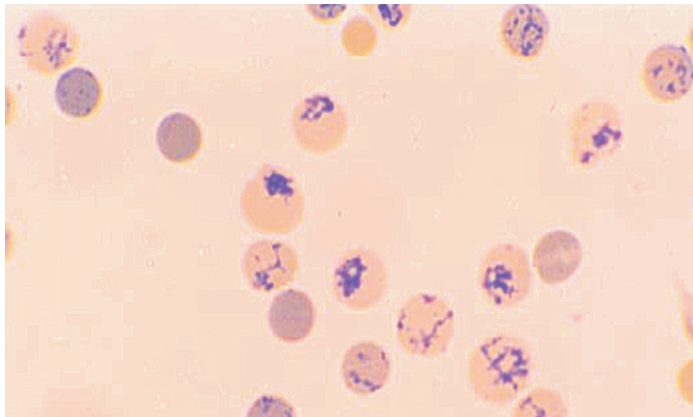
Το 1/3 σε ιδιοπαθή μυελοσκληήρυνση και άλλες κακοήθειες, όπως καρκίνο και λευχαιμίες.

Το υπόλοιπο 1/3 σε διάφορα αίτια, όπως είναι η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, η αιμολυτική νόσος του νεογνού, μετά από αιμορραγία, μετά από ακτινοβολία κ.λπ.

Ο αριθμός των εμπύρηνων ερυθροκυττάρων στο περιφερικό αίμα μετρίεται ως ποσοστό σε 100 λευκοκύτταρα και απαιτείται διόρθωση (βλ. επίχρισμα περιφερικού αίματος, κεφ. 7). Σήμερα, η μέτρησή τους είναι εφικτή με τους σύγχρονους αιματολογικούς αναλυτές.

ΔΙΚΤΥΟΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΑ (ΔΕΚ)

Το δικτυοερυθροκύτταρο είναι απύρηνο κύτταρο στο μέγεθος περίπου της ώριμης ερυθροβλάστης και επομένως μεγαλύτερο από το ώριμο ερυθροκύτταρο. Τα ΔΕΚ παραμένουν 1-2 ημέρες στο μυελό και μετά εξέρχονται στην περιφέρεια, όπου σε μία ημέρα μεταπίπτουν σε ώριμα ερυθροκύτταρα, χάνοντας έτσι την ικανότητα σύνθεσης αιμοσφαιρίνης. Τα ΔΕΚ είναι ορατά με τη χρωστική κυανό του κρεζυλίου συνήθως ως δίκτυο βασεόφιλου υλικού (RNA) ή λιγότερο συχνά ως διάχυτη βασεοφιλία (πολυχρωμασία) ή λεπτά κοκκία (εικ. 41). Η πολυχρωμασία συχνά είναι ορατή και με τη συνήθη χρωστική μέθοδο.



Εικόνα 41. Έμβια χρώση για δικτυοερυθροκύτταρα. Παρατηρούνται αυξημένες συσσωρεύσεις RNA στα δικτυοερυθροκύτταρα, ενώ ο αριθμός τους είναι πολύ αυξημένος.

Η αρίθμηση των ΔΕΚ είναι δυνατή είτε αυτόματα με τους σύγχρονους αιματολογικούς αναλυτές (βλ. αιματολογικοί αναλυτές, κεφ. 9) είτε από επίχρισμα περιφερικού αίματος:

Ένας απλός και αξιόπιστος τρόπος αρίθμησης των ΔΕΚ είναι ο παρακάτω:

- Χρησιμοποιείται έτοιμο διάλυμα στίλβοντος κυανού του κρεζυλίου.
- Προστίθενται 1-2 σταγόνες αίματος σε 1 ml διαλύματος σε μικρό σωληνάριο (40 mm × 5 mm).
- Το σωληνάριο πωματίζεται, αναμειγνύεται καλά και τοποθετείται σε κλίβανο στους 37°C για 15 λεπτά.
- Ακολουθεί σύντομη φυγοκέντρηση, το υπερκείμενο αφαιρείται κατά το δυνατόν και χρησιμοποιείται μία σταγόνα από τον πυθμένα για επίστρωση αντικειμενοφόρου πλάκας.
- Χρησιμοποιείται αντικειμενικός φακός ×100 (ο προσοφθάλμιος είναι πάντα ×10).
- Επιλέγεται οπτικό πεδίο, στο οποίο τα ερυθροκύτταρα δεν επικαλύπτουν το ένα το άλλο και τα ΔΕΚ φαίνονται σωστά βαμμένα.

- Μετριοούνται ξεχωριστά τα ερυθροκύτταρα και τα ΔΕΚ σε κάθε οπτικό πεδίο.
- Μελετώνται πολλά οπτικά πεδία, έως ότου μετρηθούν συνολικά 1.000 κύτταρα (ερυθροκύτταρα μαζί με ΔΕΚ).
- Υπολογίζεται ο αριθμός των ΔΕΚ σύμφωνα με τον τύπο:

$$\text{αριθμός ΔΕΚ} \times 100 / 1.000 = \text{ΔΕΚ (\%)}$$

Η τιμή των ΔΕΚ εκφράζεται είτε ως ποσοστό επί τοις εκατό (%) είτε ως απόλυτος αριθμός. Οι φυσιολογικές τιμές (%) στον ενήλικα είναι 0.2-2%, ενώ στο φυσιολογικό νεογέννητο 2-6%, αριθμός ο οποίος ομαλοποιείται μέσα σε 2-5 ημέρες. Εφόσον ο φυσιολογικός αριθμός των ερυθροκυττάρων είναι περίπου 5.000.000/μλ και ο φυσιολογικός αριθμός των ΔΕΚ είναι 0.5-1.5%, ο φυσιολογικός απόλυτος αριθμός των ΔΕΚ κυμαίνεται από 25.000 έως 75.000/μλ.

Η αξία των ΔΕΚ σε απόλυτο αριθμό είναι σαφώς πολυτιμότερη από την τιμή σε εκατοστιαίο ποσοστό (%).

Για παράδειγμα, βαριά αναιμικός ασθενής έχει Ht 16%, αριθμό ερυθροκυττάρων 2.000.000/μλ και ΔΕΚ 3%. Ο ασθενής αυτός φαίνεται να έχει δικτυοερυθροκυττάρωση γεγονός που συνηγορεί υπέρ αποδοτικής ερυθροποίησης. Όμως, σύμφωνα με τα παραπάνω, ο απόλυτος αριθμός ΔΕΚ είναι 60.000/μλ (2.000.000/μλ × 3%), δηλαδή φυσιολογικός, γεγονός που συνηγορεί, τελικά, υπέρ μη αποδοτικής ερυθροποίησης.

Αυξημένα ΔΕΚ απαντούν σε όλες τις καταστάσεις ή τα νοσήματα που χαρακτηρίζονται από αποδοτική ερυθροποίηση, όπως είναι γενικά οι αιμολυτικές αναιμίες, η οξεία ή χρόνια απώλεια αίματος και μετά από θεραπεία σιδηροπενικής ή μεγαλοβλαστικής αναιμίας.

Ελαττωμένα (ή φυσιολογικά) ΔΕΚ απαντώνται σε όλα τα νοσήματα που χαρακτηρίζονται από μη αποδοτική ερυθροποίηση με **υποπλαστικό** μυελό των οστών, όπως είναι η απλαστική αναιμία, η ανθεκτική αναιμία και τα χρόνια βαριά νοσήματα. Ελαττωμένα ή φυσιολογικά ΔΕΚ απαντούν και σε όλα τα νοσήματα με μη αποδοτική ερυθροποίηση και μυελό συνήθως **υπερπλαστικό**, όπως είναι οι δυσερυθροποιητικές αναιμίες, οι μεγαλοβλαστικές αναιμίες, η σιδηροπενική αναιμία και οι θαλασσαιμίες.

TAXYTHTA KATHIZΗΣΗΣ EPYΘPOKYTTAPΩN (TKE)

Δείγμα αίματος σε σωληνάριο με αντιπηκτικό, εάν αφεθεί για μία περίπου ώρα καθιζάνει με την επίδραση της βαρύτητας και διαχωρίζεται σε δύο στιβάδες. Η άνω στιβάδα είναι διαυγής και ελαφρώς κίτρινη και αποτελείται από πλάσμα, ενώ

η κάτω στιβάδα έχει βαθύ ερυθρό χρώμα και αποτελείται από ερυθροκύτταρα. Μεταξύ των δύο στιβάδων υπάρχει μία λεπτή στιβάδα (buffy coat), η οποία αποτελείται από αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα, δικτυοερυθροκύτταρα και εμπύρηνα ερυθροκύτταρα (βλ. στιβάδα buffy coat, επίχρισμα περιφερικού αίματος, κεφ. 7). Η καθίζηση των ερυθροκυττάρων αποτελεί φυσικοχημικό φαινόμενο που οφείλεται στη συγκόλληση των ερυθροκυττάρων και την επακόλουθη καθίζησή τους λόγω βαρύτητας. Η ταχύτητα με την οποία καθιζάνουν τα ερυθροκύτταρα αποτελεί το φαινόμενο της ΤΚΕ (ESR-erythrocyte sedimentation rate) και μετριέται με το ύψος της στήλης του πλάσματος πάνω από τα ερυθροκύτταρα. Δηλαδή, όσο μικρότερη είναι η στήλη των ερυθροκυττάρων τόσο μεγαλύτερη είναι η ταχύτητα καθίζησης και αντίστροφα. Για τη μέτρηση της ΤΚΕ χρησιμοποιούνται ειδικά χιλιοστομετρικά επιμήκη σωληνάρια (πιπέτες καθίζησης) με αντιπηκτικό EDTA (μέθοδος Wintrobe) ή συνηθέστερα με κιτρικό τρινάτριο (μέθοδος Westergreen).

Η αναλογία αίματος και κιτρικού τρινατρίου στα σωληνάρια ΤΚΕ είναι 5:1. Σωληνάρια αιμοληψίας που χρησιμοποιούνται στη μελέτη της αιμόστασης περιέχουν επίσης κιτρικό τρινάτριο, αλλά η αναλογία αίματος και κιτρικού τρινατρίου είναι 10:1. Επομένως δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη δοκιμασία ΤΚΕ.

Σήμερα στα περισσότερα εργαστήρια χρησιμοποιείται η μέθοδος Westergreen η οποία έχει ως ακολούθως:

- Το αίμα συλλέγεται σε ειδικά σωληνάρια αιμοληψίας με κενό (vacutainers) που περιέχουν κιτρικό νάτριο (μαύρο πόμα).
- Τα ειδικά χιλιοστομετρικά σωληνάρια (πιπέτες καθίζησης) είναι αριθμημένα από το 0 έως το 100, πληρούνται με αίμα μέχρι τη χαραγή 0 και τοποθετούνται σε ειδικά στατό.
- Η ανάγνωση γίνεται μετά από μία ώρα και αφορά στη στήλη του πλάσματος πάνω από τα ερυθροκύτταρα σε χιλιοστά.

Η ΤΚΕ ως φυσικοχημικό φαινόμενο εξαρτάται από διαφορετικούς παράγοντες:

- Από τον αριθμό των ερυθροκυττάρων (ελαττωμένη σε πολυκυτταραιμία, αυξημένη σε αναιμία).
- Από το σχήμα των ερυθροκυττάρων (ελαττωμένη στη δρεπανοκυτταρική αναιμία και την οικογενή σφαιροκυττάρωση).
- Από τα λευκώματα, κυρίως το ινωδογόνο και την α- και γ-σφαιρίνη (αυξημένη στο πολλαπλό μυέλωμα και την κήση). Κατ' εξαίρεση το λεύκωμα Bence Jones δεν επηρεάζει την ΤΚΕ, διότι αποτελείται από ελαφριές αλυσίδες που αποβάλλονται από τα ούρα. Στην κήση η αυξημένη ΤΚΕ αποδίδεται στην αύξηση του ινωδογόνου και στην αναιμία λόγω αιμαραΐωσης.

- Από άλλα υδρόφιλα κολλοειδή, όπως η κρυσφαιρίνη (έντονα αυξημένη στην κρυσφαιριναιμία).

Η φυσιολογική τιμή της ΤΚΕ κυμαίνεται για τους άνδρες μεταξύ 10 και 15 χιλ. την πρώτη ώρα, για τις γυναίκες μεταξύ 12 και 20 χιλ. και για άτομα ηλικίας >70 ετών κυμαίνεται περίπου στα 30 χιλ. Η τιμή της δεύτερης ώρας δεν προσμετράται, διότι στερείται κλινικής σημασίας.

Ο αυτοματισμός στα αιματολογικά εργαστήρια έχει εφαρμογή και στη δοκιμασία της ΤΚΕ, με εμφανή τα πλεονεκτήματα και αξιοσημείωτη αξιοπιστία. Τα αυτόματα συστήματα προσδιορισμού της ΤΚΕ ελαχιστοποιούν το βιολογικό ρίσκο από το χειρισμό δειγμάτων αίματος, ελαττώνουν την απαιτούμενη για τη δοκιμασία ποσότητα αίματος και το χρόνο απάντησης, ενώ η αξιοπιστία τους (ακρίβεια και επαναληψιμότητα) είναι ανάλογη με αυτήν της μεθόδου Westergreen.

Χρησιμοποιούνται ειδικά σωληνάρια κενού αέρα (vacutainers) με sodium citrate, τα οποία επέχουν τη θέση της κλασικής πιπέτας ΤΚΕ. Τα ερυθροκύτταρα καθιζάνουν ταχύτερα όταν η κυβέτα είναι τοποθετημένη σε ελαφρώς πλάγια θέση και συγκεκριμένα σε γωνία 18° από την κάθετη. Το φαινόμενο αυτό έχει αξιοποιηθεί και είναι ενσωματωμένο στα αυτόματα συστήματα ΤΚΕ, τα οποία δίνουν αποτελέσματα περίπου σε 20 λεπτά και θεωρούνται αναπόσπαστο μέρος του σύγχρονου ηλεκτρονικού σχεδιασμού του εργαστηρίου.

Η ΤΚΕ, αν και μη ειδική, αποτελεί μία πολύ ευαίσθητη δοκιμασία. Λόγω της μεγάλης ευαισθησίας αποτελεί το πρώτο “κάμπανάκι” που προειδοποιεί για τυχόν υπάρχουσα λοίμωξη, φλεγμονή ή ακόμη και κακοήθεια. Επιπλέον, αποτελεί συχνά μέρος των εργαστηριακών εξετάσεων που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της πορείας χρόνιων συστηματικών νοσημάτων ή κακοήθων αιματολογικών νοσημάτων.

Φυσιολογική αύξηση της ΤΚΕ παρατηρείται στα ηλικιωμένα άτομα λόγω αύξησης του ινωδογόνου και της συνύπαρξης συχνά χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων. Φυσιολογική αύξηση παρατηρείται στην έμμηνου ρύση και ιδιαίτερα κατά την κύηση, στην οποία αυξάνει έως και 45 χιλ. κατά το δεύτερο τρίμηνο και οφείλεται στην αναιμία λόγω αιμαραΐωσης, αλλά και στην αύξηση του ινωδογόνου.

Φυσιολογική ελάττωση της ΤΚΕ παρατηρείται στα νεογνά, λόγω της φυσιολογικής ερυθροκυττάρωσης.

Παθολογική αύξηση της ΤΚΕ παρατηρείται στις οξείες και χρόνιες λοιμώξεις, στα φλεγμονώδη νοσήματα, στις κολλαγονώσεις, στα κακοήθη αιματολογικά και μη νοσήματα (φυσιολογική ΤΚΕ στο μυέλωμα τύπου Bence Jones), στις νεκρώσεις ιστών (έμφραγμα του μυοκαρδίου, κίρρωση ήπατος, εγκεύματα), στην κρυσφαιριναιμία (συχνά >100 χιλ.) και στις αναιμίες.

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις (εκτός της αναιμίας) η αυξημένη ΤΚΕ οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα λευκωμάτων του πλάσματος και στις αλλαγές της κολλοειδωσμητικής πίεσης, ενώ στις αναιμίες η αυξημένη ΤΚΕ οφείλεται στην ελάττωση των ερυθροκυττάρων, η οποία επιτρέπει και την ταχύτερη καθίζησή τους.

Στη συντριπτική τους πλειονότητα οι αναιμίες εμφανίζουν αύξηση της ΤΚΕ, η οποία είναι συχνά και ανάλογη του βαθμού αναιμίας. Στη δρεπανοκυτταρική αναιμία και την κληρονομική σφαιροκυττάρωση, η ΤΚΕ είναι φυσιολογική λόγω του σχήματος των ερυθροκυττάρων (δρεπανοκύτταρα και σφαιροκύτταρα αντίστοιχα), το οποίο δεν επιτρέπει τη συγκόλληση των ερυθροκυττάρων και την ταχεία καθίζησή τους.

Στην **ιδιοπαθή ερυθροκυττάρωση** η ΤΚΕ είναι επίσης φυσιολογική λόγω του μεγάλου αριθμού των ερυθροκυττάρων που δεν επιτρέπει την ταχεία καθίζησή τους. Στην **ομόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια C** παρατηρούνται επίσης φυσιολογικές τιμές της ΤΚΕ, πιθανότατα λόγω της έντονης στοχοκυττάρωσης και της ύπαρξης ενδοκυττάρων κρυστάλλων που παραμορφώνουν τα ερυθροκύτταρα και δεν επιτρέπουν την ταχεία καθίζησή τους.

Συχνά λάθη κατά τη μέτρηση της ΤΚΕ

Με τη μορφή παρατηρήσεων αναφέρονται αμέσως παρακάτω οι συχνότερες αιτίες λαθών κατά τη μέτρηση της ΤΚΕ:

- Η δοκιμασία πρέπει να διεκπεραιώνεται μέσα σε 4 ώρες από τη λήψη του δείγματος. Παραμονή του δείγματος για περισσότερο χρόνο μπορεί να προκαλέσει σφαιροειδή παραμόρφωση των ερυθροκυττάρων, με αποτέλεσμα αναστολή της συγκόλλησης των ερυθροκυττάρων και ψευδή ελάττωση της ΤΚΕ.
- Ανεπαρκής πλήρωση του σωληναρίου αιμοληψίας, δηλαδή υπερβολική ποσότητα αντιπηκτικού, προκαλεί ελάττωση της ΤΚΕ.
- Έντονα αυξημένες θερμοκρασίες περιβάλλοντος προκαλούν αύξηση της ΤΚΕ, ενώ έντονα χαμηλές θερμοκρασίες προκαλούν ελάττωση της ΤΚΕ.
- Το στατό που συγκρατεί τις πιπέτες πρέπει να είναι επίπεδο, το ίδιο και ο πάγκος του εργαστηρίου. Ακόμη και μικρές αποκλίσεις αυξάνουν την ΤΚΕ.
- Ο πάγκος του εργαστηρίου πρέπει να είναι απαλλαγμένος από κάθε μορφή δόνησης, π.χ. ταυτόχρονη λειτουργία φυγοκέντρου, η οποία επιταχύνει το φαινόμενο της ΤΚΕ.
- Αιμόλυση ή υπερλιπιδαιμία του δείγματος ή σύγχρονη λήψη ασπιρίνης, μειώνουν τις τιμές της ΤΚΕ.

