

Reticolociti: un parametro poco conosciuto e troppo poco utilizzato

UGO RAMENGI¹, GIULIA ANSALDI¹, MIRELLA DAVITTO¹, ANNA MONDINO¹, CRISTINA OLIVIERI¹, RAFFAELA MAZZONE²

¹Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Torino

²Struttura Semplice Laboratorio di Ematologia, Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

Il lavoro, dopo aver illustrato la definizione dei reticolociti, si propone attraverso alcuni esempi di definirne l'utilità nella diagnosi delle anemie e nella risposta alla terapia nelle forme carenziali.

I reticolociti rappresentano l'ultimo stadio di maturazione della linea eritroide. L'eritroblasto, dopo essersi più volte diviso, inizia il processo di espulsione del nucleo. Le cellule che hanno espulso il nucleo, ma contengono ancora al loro interno residui di RNA, sono i reticolociti (Figura 1).

I reticolociti non si vedono in un esame morfologico tradizionale (colorazione di May-Gunwald-Giemsa), ma solamente se vengono utilizzati coloranti per gli acidi nucleici (es. blu di metilene). Sino a una decina di anni fa il loro conteggio era manuale, l'esecuzione richiedeva tempo ed era poco precisa. Il suo impiego era limitato alla distinzione tra reticolocitosi marcate (Figura 2) e anemie con reticolociti assenti (aplasie eritroidi). Oggi, invece, disponiamo di moderni citometri a flusso che leggono con rapidità e precisione i reticolociti (Box 1).

I parametri forniti dai moderni contaglobuli sono indicativi di cosa sta avvenendo a livello della eritropoiesi midollare e possono essere utilizzati nella diagnostica delle anemie.

Dal punto di vista pratico, è meglio non considerare la percentuale dei reticolociti, ma solo il valore assoluto, ed è sufficiente ricordare che il **“valore normale” dei reticolociti è di circa 45.000/mmc**. Tale valore è sostanzialmente stabile per tutta la vita (fanno eccezione solo il periodo neonatale e la

RETICULOCYTES: NEW LIFE FOR AN OLD HAEMATOLOGICAL PARAMETER

(Medico e Bambino 2012;31:649-651)

Key words

Reticulocytes, Anaemia, Modern flow-cytometers

Summary

The paper describes the usefulness of reticulocyte count in the diagnosis and management of anaemia. Reticulocytes are immature red cells that do not have the nucleus, but hold residual extranuclear RNA. In traditional morphologic examination, reticulocytes can be visualized only with a dye able to stain nucleic acids. Modern flow-cytometers make accurate and rapid reticulocyte count. In clinical practice this count is particularly useful to diagnose haemolytic anaemias that show high count and to evaluate the response to treatment of patients with iron-deficiency-anaemia.

gravidanza). In condizioni patologiche, i livelli sono molto differenti dalla normalità. La percentuale dell'1%, spesso riportata come il “valore normale”, è utile solo per memorizzare il valore assoluto, in quanto l'1% di 4.500.000 globuli rossi corrisponde a 45.000.

Esamineremo il loro possibile utilizzo attraverso l'analisi di tre casi clinici.

CASO 1. F. di 5 anni giunge in Pronto Soccorso (PS) perché, dopo un episodio di febbre elevata, ha da 3 giorni urine scure. Presenta un lieve ittero cutaneo e sclerale, mucose pallide, tachicardia. Dall'anamnesi familiare risulta che il padre è affetto da sferocitosi ereditaria.

L'esame emocromocitometrico mostra:

GB 13.780/ μ l (neutrofili 7590/ μ l, linfociti 4130/ μ l)
GR 2.400.000/ μ l
Hb 7,4 g/dl
MCV 82 fl
Piastrine 487.000/ μ l
Reticolociti 0,2% (6700/ μ l)

In base all'anamnesi l'ipotesi più probabile è che F. abbia una sferocitosi come il padre (è una malattia dominante), con una forma fenotipicamente lieve. La febbre ha accentuato l'emolisi, mentre l'infezione, probabilmente di natura virale, ha determinato un arresto della produzione eritroide. Questo ha fatto sì che la bambina, sino ad allora ben compensata, si sia anemizzata.

L'esame dello striscio conferma la presenza di sferociti; gli indici di emolisi sono alterati (LDH 773 U/l, bilirru-

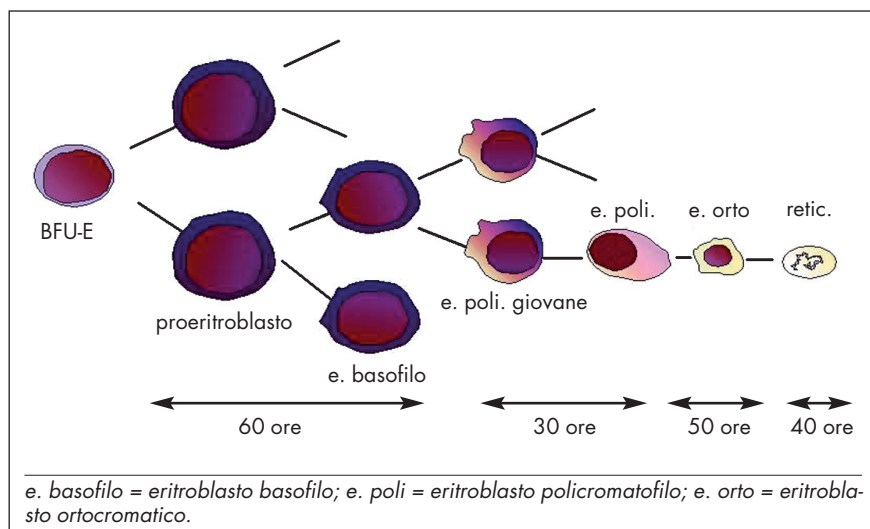


Figura 1. La maturazione dell'eritrocita: il reticolocita rappresenta l'ultimo stadio maturativo dell'eritroblasto, non ha più il nucleo, ma residui filamentosi di RNA. Nel corso della maturazione il volume si riduce man mano; il reticolocita è ancora un 20% più grande del globulo rosso a cui darà origine.

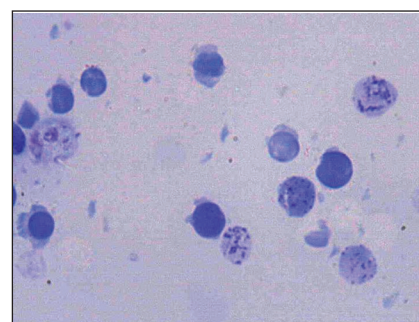


Figura 2. Reticolociti osservati al microscopio in una bambina con anemia da deficit di B12 (da grave carenza materna) in corso di trattamento. Colorazione con blu di metilene. È evidente l'importante reticolocitosi (globuli rossi con filamenti), ma risulta chiaro come il loro conteggio ottico sia poco preciso, largamente dipendente dall'operatore e scarsamente riproducibile.

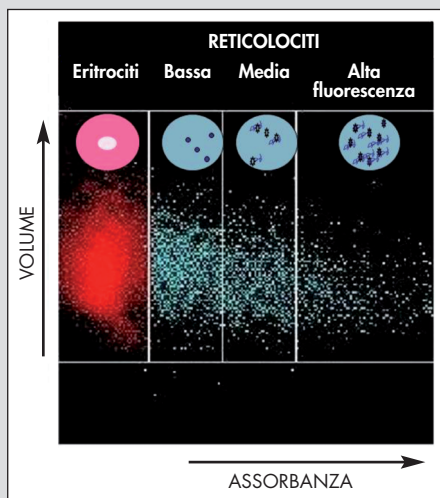
Box 1 - I PARAMETRI RETICOLOCITARI (PER CHI VUOL SAPERNE DI PIÙ)

I moderni citometri, oltre al numero percentuale e assoluto dei reticolociti, forniscono:

1. La percentuale di reticolociti a basso (L), medio (M) e alto (H) contenuto di RNA valutato in base all'intensità di fluorescenza o attraverso colorazioni per gli acidi nucleici. La maggior parte dei reticolociti (80-90%) presenta bassa intensità di fluorescenza; la popolazione reticolocitaria a media intensità rappresenta poco più del 10% delle cellule (vedi Figura). Un incremento di quelli ad alto contenuto (oltre il 2-3%) correla con un'eritropoiesi accelerata, se associato a un valore elevato di reticolociti depono per una espansione del sistema eritropoietico. Un aumento della percentuale di cellule H senza incremento del numero assoluto di reticolociti si osserva nelle diseritropoiesi.

2. Il contenuto emoglobinico dei reticolociti - CHR (vn 28-30 pg): espressione del grado e della qualità di emoglobinizzazione a livello midollare. Rappresenta la produzione di emoglobina, è un indice precoce e sensibile di carenza marziale (se molto ridotto è anche specifico) ed è un ottimo indicatore di assorbimento del ferro nel follow up della carenza marziale.

3. MCVr (volume corpuscolare reticolocitario medio). Il suo valore è del 15-20% maggiore rispetto a quello dei globuli rossi (man mano che la cellula eritroide matura dall'eritroblasto diventa via via più piccola). La sua riduzione è utile nel monitoraggio dell'efficacia della terapia in caso di anemia macrociti-ca da carenza di Vit. B12 e folati.



frequente nelle anemie emolitiche croniche.

Il conteggio dei reticolociti in questa paziente non è utile per la diagnosi, ma è fondamentale per la decisione terapeutica: **è necessaria una trasfusione perché non vi è risposta all'anemia**. In presenza di un'emolisi importante (LDH e bilirubina elevate), in assenza di reticolocitosi, l'attesa avrebbe solo condotto a livelli di emoglobina a rischio. È interessante notare che anche con un valore dell'1% i reticolociti sarebbero stati bassi (1% di 2.400.000 = 24.000/mm³) e indice di mancata risposta all'anemia.

CASO 2. C. è la sorellina di 3 anni della bambina del caso precedente. Poiché la sferocitosi è dominante e in famiglia c'è la possibilità di contagio da Parvovirus, chiediamo ai genitori di fare un esame emocromocitometrico.

GB 8460/μl (neutrofili 3740/μl, linfociti 3420/μl)
GR 3.500.000/μl
Hb 10,2 g/dl
MCV 83,2 fl
Piastrine 242.000/μl
Reticolociti 11,1% (388.900/μl)

bina 4,05 mg/dl, indiretta 3,32 mg/dl; il Coombs negativo e la creatinina normale non depongono per una forma immune. La bambina viene sottoposta a emotrasfusione e la settimana successiva si assiste a un progressivo co-

stante incremento dei reticolociti. Giungono anche gli esiti delle ricerche virali che evidenziano anticorpi di classe IgM nei confronti del Parvovirus B19. F. ha avuto un'aplasia eritroide transitoria da Parvovirus: evento molto

Data l'età, il valore di emoglobina dimostra solo una lieve anemia. L'alto livello di reticolociti, associato al dato anamnestico, diventa così sufficiente per ritenere che C. sia affetta da sferocitosi.

Un valore molto elevato di reticolociti è il parametro più indicativo di un'anemia emolitica cronica.

CASO 3. S., 6 mesi, giunge in PS per febbre e faringodinia. I genitori, di origine pugliese, non riferiscono nulla di patologico all'anamnesi familiare. S. è nato a 36 settimane da parto cesareo per sofferenza fetale. Il suo peso alla nascita era di 2700 g e si è alimentato con latte materno esclusivo fino a 2 settimane fa, quando ha iniziato lo svezzamento. Peso attuale 7300 g.

All'esame obiettivo si riscontrano pallore cutaneo intenso, tachicardia e faringe iperemico. Nulla di rilevante agli altri organi e apparati. L'esame emocromocitometrico rileva:

GB 11.220/ μ l (neutrofili 570/ μ l, linfociti 10.100/ μ l)
GR 4.310.000/ μ l
Hb 5,8 g/dl
MCV 53 fl
Piastrine 246.000/ μ l
Reticolociti 1,4% (61.000/ μ l)

Si tratta di una grave anemia microcítica. Le ipotesi diagnostiche sono o una sindrome talassemica o una grave sideropenia da svezzamento tardivo rispetto all'incremento ponderale (il ferro è sufficiente sino al raddoppio del peso). Quest'ultima sembra l'ipotesi più

probabile e la saturazione della transferrina, incredibilmente bassa, lo conferma (sideremia 11 mg/dl, transferrinemia 503 mg/dl, saturazione 1,7%).

Somministriamo ferro per os (3 mg/kg/die di ferro saccarato). L'esame emocromocitometrico eseguito dopo 3 giorni evidenzia la buona risposta reticolocitaria (reticolociti: 272.000/ μ l) senza incremento del valore di emoglobina, che sale nelle 4 settimane successive.

Il conteggio dei reticolociti è un parametro fondamentale per valutare la risposta al trattamento di un'anemia carenziale: dopo 3-4 giorni dall'inizio della somministrazione del fattore carente, correttamente somministrato, si osserva quella che viene definita "crisi reticolocitaria" ovvero un incremento massivo del livello di reticolociti che ritornano alla normalità in 2-4 settimane (Tabella I). Generalmente si tratta di carenze di ferro, ma il fenomeno si osserva anche nelle carenze di folati e B12. La crisi reticolocitaria è invece assente se la causa è un malassorbimento (celiachia).

La valutazione dei reticolociti viene eseguita sulla provetta dell'esame emocromocitometrico e non comporta il prelievo di una maggior quantità di sangue. Il costo dell'esame non è elevato. Il pediatra dovrebbe iniziare a

MESSAGGI CHIAVE

- Il valore dei reticolociti rappresenta un parametro importante per valutare la produzione eritroide a livello midollare.
- Ha significato clinico solo il conteggio assoluto, non la percentuale che andrebbe costantemente corretta per il livello di emoglobina.
- Le principali indicazioni alla valutazione dei reticolociti sono rappresentate da:
 - diagnosi di insufficiente risposta eritropoietica all'anemia, e di conseguenza necessità di trasfusione;
 - diagnosi di anemia emolitica: valori molto elevati di reticolociti;
 - risposta al trattamento di un'anemia carenziale (essenzialmente sideropenica): crisi reticolocitaria dopo 3-4 gg di trattamento.

chiedere questo esame più sovente, almeno quando sospetti un'anemia da carenza di ferro e quando debba valutare la risposta al trattamento di un'anemia carenziale.

Indirizzo per corrispondenza:

Ugo Ramenghi
e-mail: ugo.ramenghi@unito.it

Bibliografia di riferimento

- Brugnara C. Use of reticulocyte cellular indicators in the diagnosis and treatment of haematological disorders. Int J Clin Lab Res 1998;28:1-11.
- Brugnara C. Reticulocyte cellular indices: a new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. Crit Rev Clin Lab Sci 2000;37:93-130.
- Parodi E, Giraud MT, Davitto M, et al. Reticulocyte parameters: markers of early response to oral treatment in children with severe iron-deficiency anemia. J Pediatr Hematol Oncol 2012;34:e249-52.

Hb g/dl			Reticolociti/ μ l		
t0	+3 gg	+15 gg	t0	+3 gg	+15 gg
5,8	6,3	9,8	78.000	232.000	141.000
6,7	8	9,1	186.000	345.700	60.800
6,3	6,7	9,4	132.000	294.100	168.300
6,8	7,6	11,2	89.200	190.000	66.300

Tabella I. Valori di emoglobina e di reticolociti in 4 lattanti con anemia sideropenica grave dopo trattamento con ferro solfato per os. Si noti come non vi sia reticolocitopenia alla diagnosi, come il trattamento determini crisi reticolocitaria dopo soli 3 giorni, come i reticolociti tendano a normalizzarsi dopo 2 settimane.