

ANEMIA



ANEMIA

Definizione e diagnosi¹

L'anemia rappresenta una condizione patologica caratterizzata dalla **diminuzione del numero degli eritrociti (RBC), dell'ematocrito (HCT) o del valore di emoglobina (HGB) al di sotto del limite minimo dell'intervallo di riferimento.**

Può essere indotta da tre meccanismi:

- ▶ Distruzione degli eritrociti (*emolisi*)
- ▶ Perdita ematica (*emorragia*)
- ▶ Diminuita produzione eritrocitaria

L'anemia rappresenta frequentemente una sfida diagnostica, per cui è importante utilizzare un approccio medico che inizi con il porsi la domanda: **l'anemia che sto esaminando è rigenerativa o non rigenerativa?**

In risposta all'anemia, l'organismo può dare inizio a un processo di ripristino per reintegrare una quantità adeguata di globuli rossi ed emoglobina circolanti. Questo ripristino comporta **un aumento della produzione di eritrociti** rilasciando reticolociti nel flusso sanguigno.



RETICOLOCITI

Definizione e interpretazione¹

I reticolociti sono i **precursori dei globuli rossi** e vengono rilasciati dal midollo osseo ematopoietico. Nei carnivori domestici, in caso di anemia, si riscontra un incremento nel numero dei reticolociti nel circolo ematico, riflesso di un processo rigenerativo funzionale a ripristinare il normale volume circolante di globuli rossi.

La maturazione dei reticolociti in eritrociti impiega da 1 a 2 giorni nel cane, mentre la vita media dei reticolociti è più variabile nel gatto.

ANEMIA RIGENERATIVA	ANEMIA NON-RIGENERATIVA
<p>=> il numero di reticolociti eccede il limite superiore dell'intervallo di riferimento</p> <p>Anemie secondarie a un'emorragia acuta o cronica o ad emolisi sono solitamente rigenerative.</p>	<p>=> il numero di reticolociti rimane all'interno dell'intervallo di riferimento</p> <p>Eritropoiesi ridotta o insufficiente, dovuta ad esempio alla mancata stimolazione dei precursori eritroidi nel midollo osseo (ad es. la mancanza di eritropoietina in caso di insufficienza renale cronica), distruzione o trapianto di midollo osseo o distruzione dei precursori dei RBC possono causare un'anemia non rigenerativa.</p> <p>È necessario considerare, inoltre, che il midollo osseo impiega fino a 3-4 giorni per avviare una risposta rigenerativa. Durante questa fase, l'anemia potrebbe sembrare non rigenerativa ma, in seguito, diventerà rigenerativa.</p>

Particolarità di specie



I cavalli rilasciano molto raramente eritrociti policromatofili dal midollo osseo, pertanto il tentativo di valutare una reticolocitosi sul sangue periferico non si è rivelato utile.

I cavalli sani non hanno reticolociti circolanti perché la maturazione degli eritrociti avviene all'interno del midollo osseo.



Nei gatti si possono ritrovare in circolo due tipologie di reticolociti.

RETICOCITI



Reticolociti aggregati

- Con la colorazione di wright (la "colorazione classica") possono essere visualizzati solo i policromatofili. I reticolociti possono essere visualizzati solo utilizzando delle colorazioni sopravitali, come la colorazione con il nuovo blu di metilene.
- Con la colorazione al nuovo blu di metilene i reticolociti aggregati mostrano numerosi aggregati di colore blu scuro.
- I reticolociti aggregati maturano a reticolociti puntati in circa 12 ore.

>> Nei gatti **un incremento nel numero di reticolociti aggregati indica che l'esordio dell'anemia è avvenuto nei 4-7 giorni precedenti.**

Reticolociti puntati

- Con una colorazione al nuovo blu di metilene i reticolociti mostrano poche inclusioni blu di piccole dimensioni, come delle punteggiature.
- I reticolociti puntati circolano per alcuni giorni prima di perdere tutto il loro RNA.

>> In un gatto anemico **un aumento del numero di reticolociti puntati indica che l'esordio dell'anemia è avvenuto nelle 2-4 settimane precedenti.**



Anemia rigenerativa

L'anemia è definita rigenerativa quando **il midollo osseo reagisce alla perdita di eritrociti ed emoglobina tentando di compensarla.**

È necessario, tuttavia, prestare attenzione in quanto:

- La reticolocitosi solitamente è rilevabile circa 3-4 giorni dopo che si è verificata un'emorragia o emolisi. Pertanto, potrebbe essere necessario esaminare 2 conte reticolocitarie effettuate a distanza di una settimana l'una dall'altra per classificare l'anemia come rigenerativa.
- Peraltro, uno studio recente pubblicato sulla rivista *Journal of Veterinary Internal Medicine (JVIM)*² indica che l'IRF rappresenta un parametro affidabile per l'individuazione precoce di un processo rigenerativo, ad esempio prima della comparsa di reticolocitosi, in caso di anemia nel cane. Con una sensibilità dell'82% e una specificità del 93% basata su un indice IRF superiore a 27, questo parametro fornisce un'importante informazione aggiuntiva al clinico per la diagnosi precoce di anemia rigenerativa.
- Un'anemia inizialmente rigenerativa diventa iporigenerativa dopo due o tre settimane di evoluzione. Questo può accadere specialmente dopo un'emorragia cronica e la conseguente evoluzione in anemia da carenza di ferro.

L'anemia rigenerativa è causata da due fenomeni patologici: **le emorragie acute e croniche e l'emolisi.**

- **L'emorragia** è la causa probabile qualora durante l'esame fisico venga rilevato il sanguinamento e qualora vengano riscontrate ematuria o coagulopatie.
- **L'emolisi** può essere sospettata in caso di plasma emolitico, bilirubinuria e anche ittero clinicamente evidente.

Anemia non-rigenerativa

L'anemia viene definita come non rigenerativa quando si assiste a **una ridotta o inefficiente eritropoiesi.**

La distinzione può essere fatta tra:

ANEMIE IPORIGENERATIVE



La conta reticolocitaria è nella norma, il che suggerisce che il midollo osseo conserva un'attività basale di ripristino degli eritrociti.

ANEMIE ARIGENERATIVE



La conta dei reticolociti è inferiore al limite minimo, il che indica che il midollo osseo ha una ridotta attività eritroblastica.

La classificazione delle anemie non rigenerative può essere basata sui risultati dell'esame del midollo osseo:

MIDOLLO A BASSA PRODUZIONE



Assenza di una o più linee cellulari. Il Parvovirus ed il virus della FeLV, ad esempio, possono causare entrambi questo tipo di anemia.

MIDOLLO INVASO



Sul mielogramma sono visibili il tumore o i fibroblasti. Queste cellule si osservano, ad esempio, in tumori ematopoietici o nella mielofibrosi idiopatica.

Infine, si annoverano le cosiddette anemie fluttuanti, nelle quali varia il conteggio dei reticolociti. Queste ultime, vengono riscontrate particolarmente in gatti infetti da FeLV.

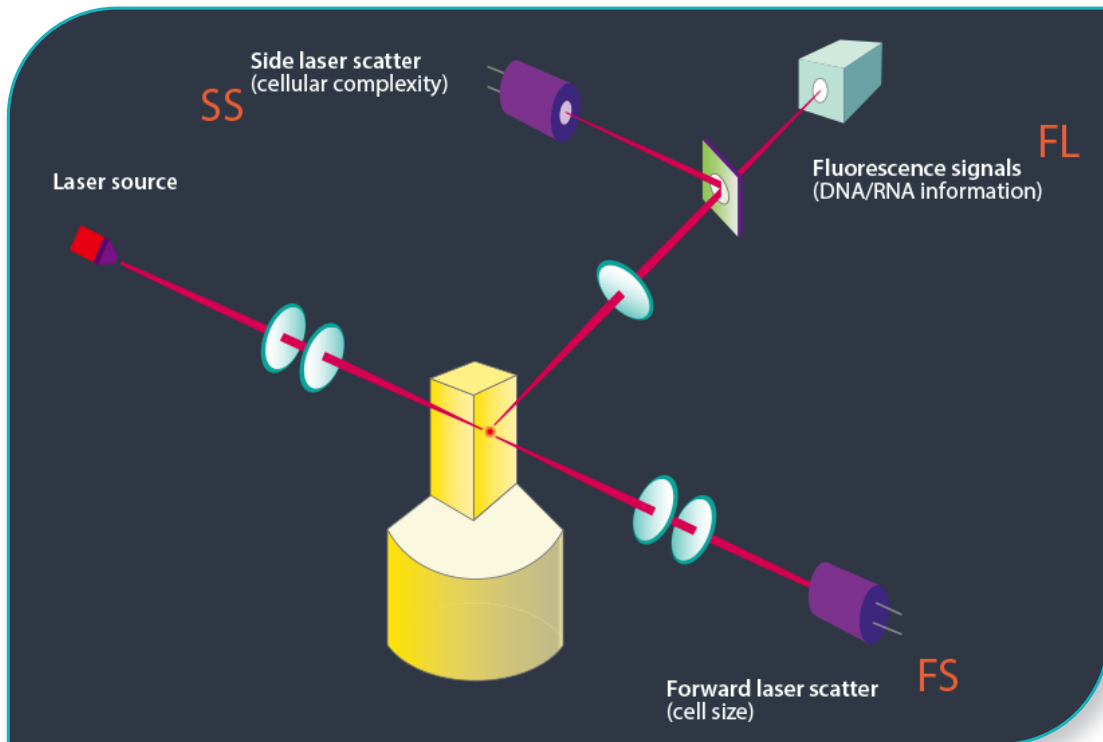


Figura 1

Schema del laser scatter di Element HT5+

Element HT5+ differenzia le cellule in base a tre differenti caratteristiche: il **volume cellulare**- individuato dal laser frontale, la **complessità cellulare**- rilevata dal laser laterale, il **segnale fluorescente**- che fornisce informazioni sul contenuto di DNA/RNA all'interno della cellula.

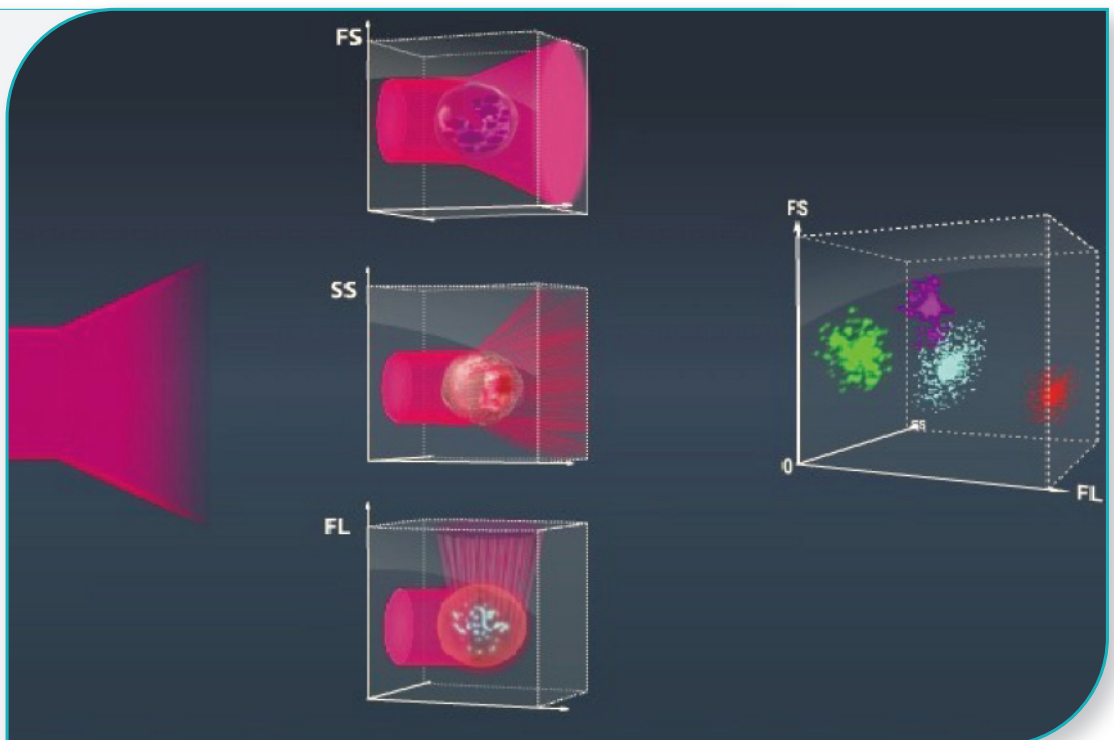


Figura 2

Tecnologia SF-Cube di Element HT5+

Viene generato uno scattergram 3D basato sulle caratteristiche delle cellule, individuate da 3 differenti laser.

FS= laser frontale, SS: laser laterale, FL: segnale fluorescente.



La misurazione dei reticulociti rappresenta il metodo migliore per una valutazione quantitativa di un aumento dell'eritropoiesi nel paziente anemico.

Element HT5+ fornisce il valore assoluto dei reticulociti per cani e gatti.

Diversamente dagli eritrociti, i reticulociti contengono RNA all'interno del loro citoplasma, che viene colorato in modo specifico da un reagente fluorescente.

La radiazione laser emessa nel dispositivo rende possibile rivelare questa fluorescenza e, di conseguenza, contare i reticulociti in maniera accurata.

In base al contenuto di RNA e, di conseguenza, al grado di fluorescenza emesso, i reticulociti vengono classificati in differenti frazioni, LFR, MFR e HFR.

In aggiunta, Element HT5+ calcola l'IRF e rileva l'RHE:

Reticolociti a bassa fluorescenza = LFR

La frazione LFR rappresenta la parte di reticulociti che contiene il minore contenuto di RNA, quindi la frazione di reticulociti più matura.

Reticolociti a media fluorescenza = MFR

Le frazioni MFR e HFR rappresentano la quota di reticulociti che contiene il quantitativo più elevato di RNA: i giovani reticulociti immaturi.

Reticolociti ad alta fluorescenza = HFR

Frazione reticolocitaria immatura = IRF

Il parametro IRF viene definito come un riflesso del processo di maturazione reticolocitaria. Viene calcolato sommando il valore delle frazioni reticolocitarie più immature: MFR e HFR.

Espressione dell'emoglobina reticolocitaria = RHE

L'espressione dell'emoglobina reticolocitaria viene determinata quantitativamente. Questo parametro indica il contenuto di emoglobina presente nei reticulociti e di conseguenza consente di determinare la quantità (attività eritropoietica) e la qualità (sintesi e utilizzo dell'emoglobina) degli eritrociti neoformati. Questo è particolarmente utile per distinguere le due più comuni forme di anemia (anemia sideropenica e anemia «da patologia cronica»). Può, inoltre, essere utilizzato per distinguere la vera carenza di ferro dalla carenza di ferro «funzionale» (disordine della mobilizzazione di ferro). **RHE è indipendente da una risposta di fase acuta** ed è quindi più adatto per l'interpretazione di una carenza di ferro rispetto alla ferritina e alla transferrina.⁴



CONCLUSIONI

I **reticolociti** sono eritrociti immaturi. Il loro incremento in animali anemici indica una risposta rigenerativa da parte del midollo osseo ed è essenziale per la valutazione del paziente anemico. Essi, inoltre, aiutano nella differenziazione dell'anemia rigenerativa dall'anemia non rigenerativa e, quindi, a restringere il campo sull'eziologia della patologia.

► **Reticolociti a bassa fluorescenza (LFR)**

► **Reticolociti a media fluorescenza (MFR)**

► **Reticolociti ad alta fluorescenza (HFR)**

La somma dei reticolociti a media e ad alta fluorescenza rappresenta **la frazione reticolocitaria immatura (IRF)**, altamente sensibile all'incremento iniziale dei reticolociti e alla risposta ematopoietica del midollo osseo. L'indice IRF aumenta precocemente rispetto al numero assoluto di reticolociti. In medicina umana questo parametro è conosciuto da tempo come un marker precoce di rigenerazione nei pazienti anemici.

L'**espressione dell'emoglobina reticolocitaria (RHE)** indica la concentrazione emoglobinica di ogni reticolocita, fungendo da indicatore sensibile per la rilevazione precoce dello stato del ferro nella produzione eritrocitaria.^{3,4}

Pertanto, grazie ai suoi parametri addizionali (conta #RETIC, LFR, MFR, HFR, IRF e RHE), il nostro **Element HT5+** offre un importante strumento diagnostico per la valutazione precoce del paziente anemico.



BIBLIOGRAFIA

¹Stockham, S L, Scott M A. Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology. 2008; 3: 151-158.

²Jung J-H, Yang Y, Seo D, Cho S, Choi G, Kim Y. Clinical utility of immature reticulocyte fraction for identifying early red blood cell regeneration in anemic dogs. J Vet Intern Med. 2023; 37(2): 484-489.

³Schaefer DMW, Stokol T. The utility of reticulocyte indices in distinguishing iron deficiency anemia from anemia of inflammatory disease, portosystemic shunt, and breed-associated microcytosis in dogs. 2014. Vet Clin Pathol. 1-11.

⁴Fuchs J, Moritz A, Grußendorf E, Lechner J, Neuerer F, Nickel R, Rieker T, Schwedes C, DeNicola DB, Russell J, Bauer N. Canine reticulocyte hemoglobin content (Ret-He) in different types of iron-deficient erythropoiesis. Vet Clin Pathol. 2017; 46/3: 422-429.



scil.
Partner per
l'ecellenza

Medicina Veterinaria
Soluzioni Diagnostiche
Formazione Continua
Consulenza Specializzata

