

Στο κεφάλαιο αυτό:

- Ανασκοπείται η λειτουργία του ερυθροκυττάρου και η δομή και λειτουργία της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης.
- Περιγράφονται τα κύτταρα της ερυθροκυτταρικής σειράς.
- Τονίζονται οι μορφολογικές διαταραχές των ερυθροκυττάρων.
- Περιγράφονται οι αριθμητικές διαταραχές των ερυθροκυττάρων.
- Αναφέρονται αναλυτικά τα ερυθροκυτταρικά έγκλειστα.
- Δίνεται έμφαση στα εμπύρνηνα ερυθροκύτταρα του περιφερικού αίματος.
- Επισημαίνεται η σπουδαιότητα των δικτυοερυθροκυττάρων.
- Αναδεικνύεται η χρησιμότητα της ΤΚΕ.

**Τ**α 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 ροδόεργο 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 αμφίκιλλο. 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 επιχρίσματα το οφείλουν στην πρόσληψη της χρωστικής ηωσίνη που εμπεριέχεται σε μεγαλύτερη ποσότητα στη χρώση May-Grünwald και σε μικρότερη στη χρώση Giemsa.

Το αμφίκιλλο 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.

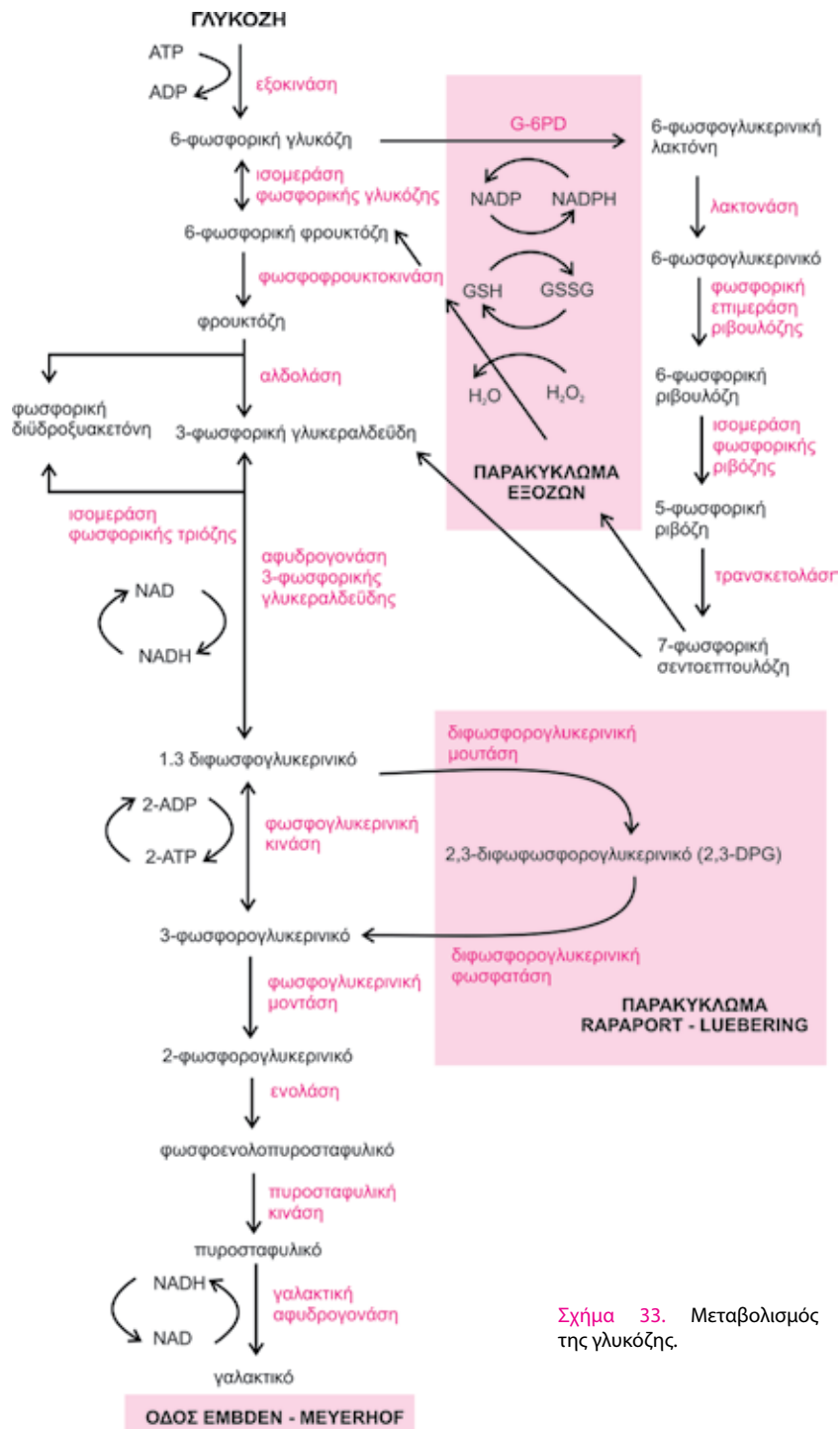
Το ώριμο ερυθροκύτταρο ως κύτταρο χωρίς πυρήνα δεν παράγει RNA, χωρίς ριβοσώματα δε συνθέτει πρωτεΐνες και χωρίς μιτοχόνδρια έχει χάσει την ικανότητα παραγωγής ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη). Η επιβίωσή του στηρίζεται στην ενέργεια που προέρχεται από το γλυκολυτικό μηχανισμό με την οξειδωτική φωσφορυλίωση 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  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$ .

Η γλυκόζη μεταβολίζεται μέσα στο ερυθροκύτταρο με σύνθετους, αλλά σαφώς διευκρινισμένους μηχανισμούς και με τη μεσολάβηση πολλών ενζυμικών παραγόντων (σχ. 33). 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.

- Ποσοστό περίπου 10% της γλυκόζης ακολουθεί τον **κύκλο των εξοζών (HMS-hexose monophosphate shunt)**. Η οδός αυτή έχει ως σκοπό την προστασία των ερυθροκυττάρων από οξειδωτικούς παράγοντες που συνήθως είναι το υπεροξείδιο του υδρογόνου ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ή ελεύθερες ρίζες υπεροξειδίων ( $\text{O}_2^-$ ) που με τη δράση του ενζύμου δισμουτάση του υπεροξειδίου (superoxide dismutase) μετατρέπονται σε υπεροξείδιο του υδρογόνου ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Η προστασία των ερυθροκυττάρων επιτυγχάνεται με τη γλουταθειόνη (GSH-αναχθείσα γλουταθειόνη) η οποία μετατρέπει το  $\text{H}_2\text{O}_2$  σε νερό, αποτρέποντας έτσι την οξείδωση της αιμοσφαιρίνης ( $\text{Fe}^{2+}$ ) σε μεθαιμοσφαιρίνη ( $\text{Fe}^{3+}$ ). 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 dinucleotide 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).



Σχήμα 33. Μεταβολισμός της γλυκόζης.

Επομένως, η αναχθείσα γλουταθειώνη (άμεσα) και η αναγωγή της γλουταθειώνης, 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 Rapaport-Luebering** κατά τον οποίο παράγεται ο ενζυμικός παράγοντας 2,3-DPG (2,3-diphosphoglycerate) που 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 (βλ. αιμοσφαιρίνη, κεφ. 11).

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 Rapaport-Luebering, 2,3-DPG).

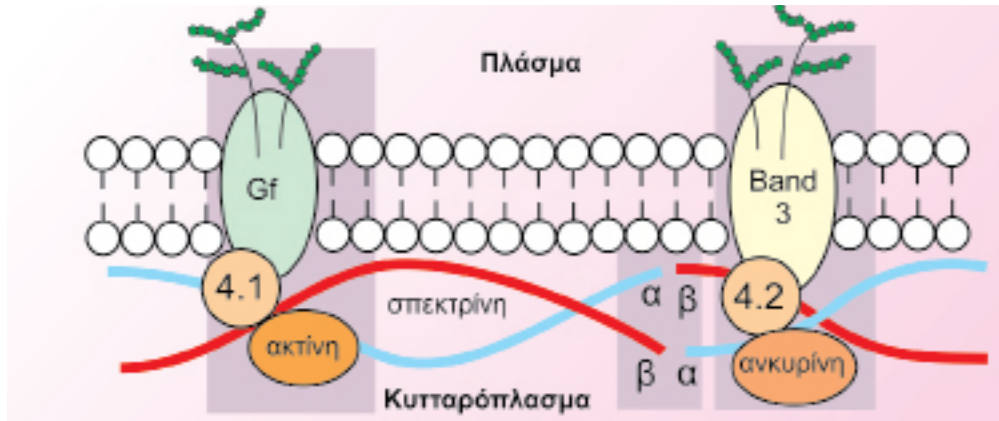
## Ερυθροκυτταρική μεμβράνη

Η αποκάλυψη της σύστασης και της δομής της μεμβράνης του ερυθροκυττάρου βοήθησε σημαντικά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας πολλών κληρονομικών αιμολυτικών αναιμιών που σχετίζονται ιδίως με το σχήμα του ερυθροκυττάρου, όπως είναι η κληρονομική σφαιροκυττάρωση.

Η **ερυθροκυτταρική μεμβράνη** αποτελείται αδρά από (α) διπλή λιπιδική στιβάδα, η οποία εξωτερικά περιβάλλεται από (β) υδατάνθρακες και εσωτερικά επενδύεται από (γ) πρωτεΐνες (σχ. 34).

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.



Σχήμα 34. Δομή και σύσταση της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης.  
Gf = γλυκοφορίνη, band 3 = πρωτεΐνη 3

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 (βλ. κεφ. 25).

## 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. 14, 15 και 39).



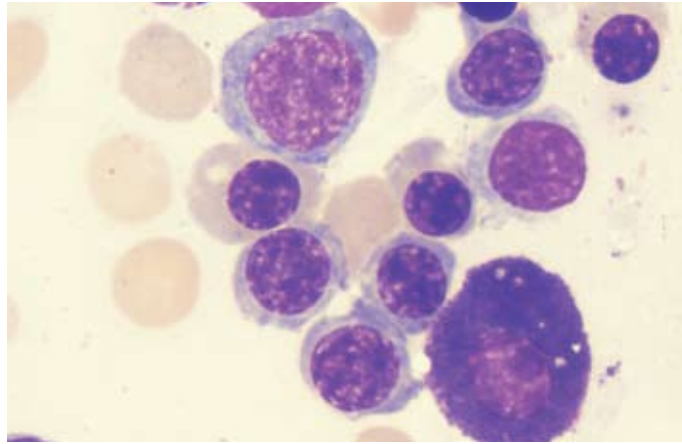
**Εικόνα 14.** Ωρίμαση των κυττάρων της ερυθροκυτταρικής σειράς (α=προερυθροβλάστη, β=βασεόφιλη ή άωρη ερυθροβλάστη, γ=πολυχρωματόφιλη ή ενδιάμεση ερυθροβλάστη, δ=οξυφιλή ή ώριμη ερυθροβλάστη, ε=δικτυοερυθροκύτταρο, ζ=ερυθροκύτταρο).

### Προερυθροβλάστη

Αποτελεί το αναγνωρίσιμο πρόδρομο κύτταρο του ερυθροκυττάρου. Είναι σχετικά μεγάλο κύτταρο (20-25  $\mu\text{m}$ ). 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 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.



**Εικόνα 15.** Κύτταρα της ερυθροκυτταρικής σειράς. Κάτω δεξιά παρατηρείται ένα μαστοκύτταρο (μυελός των οστών).

### 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).

### Ωριμη 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). Ωριμες 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 απύρηνο 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).