

Análise do Exame Hematológico. Alterações dos Eritrócitos

Sandra Fátima Menosi Gualandro

ERITRÓCITOS NORMAIS

O eritrócito é uma célula altamente especializada, cuja função primordial é transportar oxigênio para os tecidos. Sua forma é de um disco bicôncavo, com diâmetro médio de 7,5 μm (7,2 a 7,9 μm), diâmetro grosseiramente semelhante ao núcleo do linfócito pequeno. No esfregaço de sangue periférico corado sua forma é arredondada, com uma área de palidez central que ocupa em torno de um terço da célula.^{1,2}

As células da linhagem eritrocítica são produzidas na medula óssea e sua produção depende da integridade da mesma, da presença de fatores de crescimento especialmente a eritropoetina, e da presença de elementos essenciais para a produção de eritrócitos como ferro, folatos e vitamina B₁₂. As células vermelhas (eritroblastos) perdem o núcleo, transformando-se em reticulócitos, antes de serem liberadas para a circulação. Apenas em condições anormais são visualizadas células vermelhas nucleadas no sangue periférico.

Na circulação o eritrócito tem de ser fluido e se comportar como uma gota de líquido. Para isto são importantes a integridade da membrana eritrocitária, o conteúdo enzimático para gerar energia e proteger a célula contra oxidação, a quantidade e qualidade da hemoglobina, assim como condições plasmáticas adequadas. Quando existe alteração em algum desses componentes, por doenças constitucionais, doenças adquiridas, agentes agressores (químicos, físicos, imunológicos, infecciosos ou parasitários) ou medicamentos, os eritrócitos podem sofrer alterações no tamanho, na forma, nas propriedades de coloração, na sua distribuição no esfregaço de sangue e podem apresentar, eventualmente, inclusões em seu interior.

Os índices hematimétricos obtidos a partir do hemograma, a análise da morfologia eritrocitária no esfregaço de sangue periférico assim como o número de reticulócitos

são importantes para a abordagem diagnóstica nos casos de alterações da série vermelha.

Embora na análise do esfregaço de sangue seja relevante avaliar as alterações quantitativas e qualitativas dos elementos presentes, no caso da série vermelha, diferentemente dos leucócitos e das plaquetas, é difícil avaliar as alterações quantitativas, mas a análise da morfologia com avaliação do tamanho, da forma, da presença de inclusões ou de aglutinação dos eritrócitos pode fornecer informações muito úteis para o diagnóstico.

Esta análise deve ser feita em local onde as hemácias estejam distribuídas lado a lado, evitando-se as áreas onde o esfregaço esteja muito espesso ou muito fino, pois são áreas sujeitas à presença de artefatos. Nos locais de maior espessura as hemácias podem aparecer empilhadas e nas áreas de espessura muito fina pode desaparecer a palidez central e as hemácias ficam com aspecto esferocítico.

A seguir estão descritas as principais alterações encontradas na análise dos eritrócitos no esfregaço de sangue periférico, e algumas de suas possíveis causas.

As alterações de tamanho dos eritrócitos são chamadas de **anisocitose** e as de forma de **poiquilocitose**.

ALTERAÇÕES DE TAMANHO (ANISOCITOSE)

- **Microcitose.** É a denominação utilizada para os eritrócitos de tamanho menor do que o normal. Microcitos são células com diâmetro abaixo de 7 μm .² Para facilitar a identificação dos microcitos pode-se comparar o diâmetro do eritrócito com o núcleo do linfócito pequeno (Figura 84.1). São microcíticas as anemias ferropênicas, as talassemias e as anemias sideroblásticas. As anemias das doenças crônicas, quando severas, também podem ser discretamente microcíticas.³

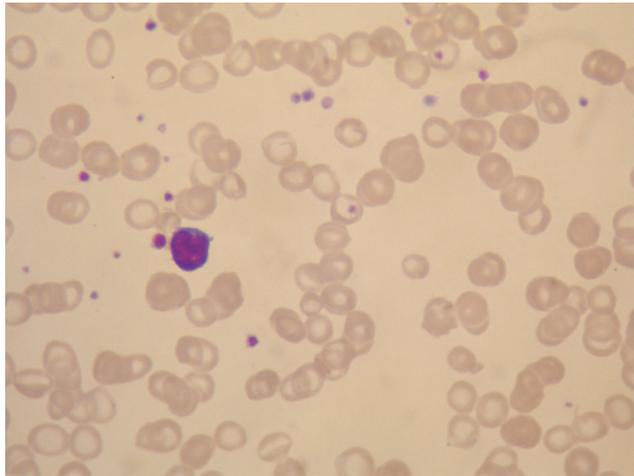


Figura 84.1 Esfregaço de sangue periférico. Microcitose e hipocromia em paciente com deficiência de ferro. Observe o diâmetro reduzido dos eritrócitos em comparação com o núcleo do linfócito pequeno.

- Macrocitose.** Esta é a denominação utilizada para referir eritrócitos de tamanho acima dos limites normais. O volume corpuscular médio varia de 80-99 fl (femto litro, ou seja, $80-99 \times 10^{-15}$ litro); quando o VCM excede 100 fl dizemos que há macrocitose. Na observação do esfregaço, os eritrócitos com mais do que 9 μm de diâmetro e bem hemoglobinizados são chamados de macrócitos. Os macrócitos podem ser arredondados ou ovais (macro-ovalócitos) com significados clínicos diferentes.¹ A presença de macrocitose pode ser decorrente de reticulocitose, uma vez que os reticulócitos são maiores que as hemácias maduras. A contagem de reticulócitos pode, portanto, auxiliar na abordagem diagnóstica desses casos porque, quando elevada, sugere hemólise ou sangramento recente. Se não estiver elevada, a macrocitose pode decorrer de deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, predominando nesses casos os macro-ovalócitos (Figura 84.2). Outras causas que devem ser consideradas são as doenças endócrinas (particularmente hipotireoidismo), as doenças hepáticas, e os distúrbios da medula óssea, especialmente as insuficiências medulares.³ Alguns casos de anemias diseritropoéticas congênitas podem apresentar macrócitos excepcionalmente grandes⁴ (Figura 84.3). O excesso de ingestão de álcool também é causa comum de macrocitose, assim como o uso de medicamentos, que sempre deve ser cuidadosamente investigado.⁵

ALTERAÇÕES NA COLORAÇÃO

- Hipocromia.** Os eritrócitos normais se coram pela eosina dos corantes Romanowsky, particularmente na periferia devido à biconcavidade.⁴ O termo hipocromia refere-se à presença de eritrócitos com coloração mais pálida que o normal. Quando existe

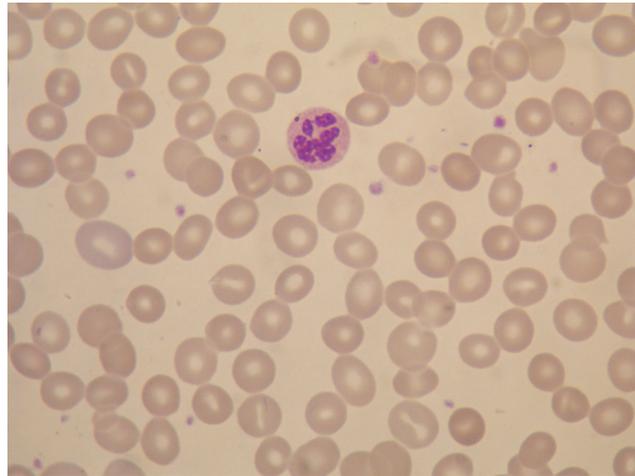


Figura 84.2 Esfregaço de sangue periférico. Macrocitose em paciente com anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B₁₂. Observe a presença característica de macro-ovalócitos e de um neutrófilo hipersegmentado.

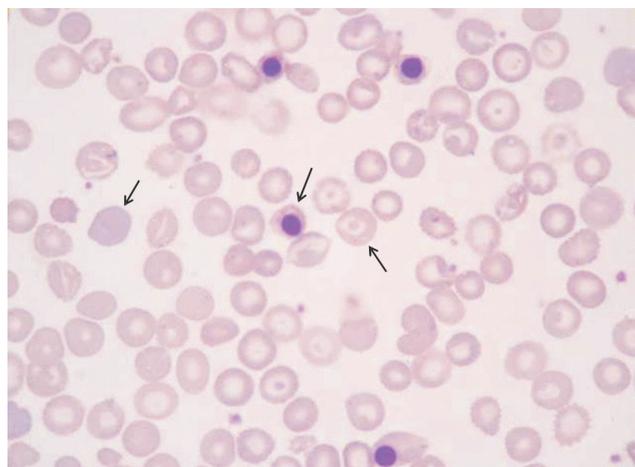


Figura 84.3 Esfregaço de sangue periférico. Hipocromia e microcitose associadas a hemácias em alvo, policromasia e eritroblastos circulantes (setas) em paciente com β -talassemia.

redução do conteúdo de hemoglobina a área de palidez central aumenta. A hemoglobina é formada por quatro grupos heme, onde está localizado o ferro, e por quatro cadeias globínicas. Quando há redução da síntese de heme ou de cadeias globínicas existe diminuição na produção de hemoglobina e a hemácia torna-se hipocrômica. A causa mais comum de redução da síntese de heme é a deficiência de ferro. Uma causa muito menos comum é a anemia sideroblástica. As talassemias, que são doenças hereditárias, caracterizam-se pela redução ou ausência de produção de uma ou mais cadeias globínicas da molécula de hemoglobina. A mais comumente encontrada na prática clínica é a β -talassemia menor. Tanto as anemias ferropênicas (Figura 84.1) e sideroblásticas congênicas quanto as talassemias (Figura 84.3) são caracteristicamente hipocrômicas e micro-

cíticas. As anemias associadas à inflamação podem ser discretamente hipocrômicas e microcíticas.

- **Policromasia.** Policromasia ou policromatofilia (Figura 84.4) é o termo utilizado para descrever a coloração róseo-azulada dos eritrócitos imaturos, particularmente os reticulócitos jovens. Essas células, devido à presença de RNA ribossômico e hemoglobina, absorvem simultaneamente corantes básicos e eosina. Elas são liberadas durante estímulo medular quando os altos níveis de eritropoietina levam à liberação de reticulócitos imaturos.^{1,3}

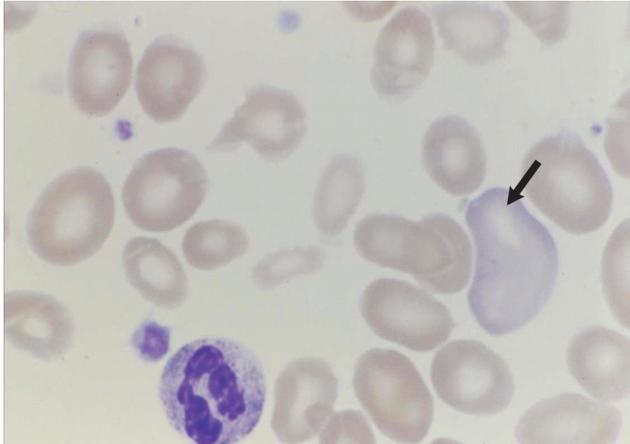


Figura 84.4 Esfregaço de sangue periférico. Policromasia e macrocitose (seta) em paciente com anemia diseritropoética congênita.

ALTERAÇÕES NA FORMA (POIQUILOCILOSE)

Alterações na forma dos eritrócitos ocorrem em múltiplas condições anormais,³ podendo decorrer da produção de eritrócitos anormais pela medula óssea ou da lesão das células na circulação. Algumas alterações são típicas de doenças determinadas, como veremos nos exemplos que seguem.

- **Esferócitos.** Esferócitos (Figura 84.5) são eritrócitos de forma esférica porque perderam porções de membrana. Como conservam o mesmo conteúdo com continente menor, como resultado, perdem a característica palidez central, e no esfregaço parecem ser células de menor diâmetro e mais intensamente coradas. Isso ocorre na esferocitose hereditária, onde existe um defeito no citoesqueleto da membrana eritrocitária, mas pode ocorrer também em condições adquiridas como nas anemias imuno-hemolíticas, nas quais porções de membrana com anticorpos ou complemento ligados a elas são removidas pelos macrófagos ou devido à ação de toxinas bacterianas.⁶ A fragmentação de eritrócitos presente nas anemias hemolíticas microangiopáticas pode originar microsferócitos, que são esferócitos que apresentam não apenas

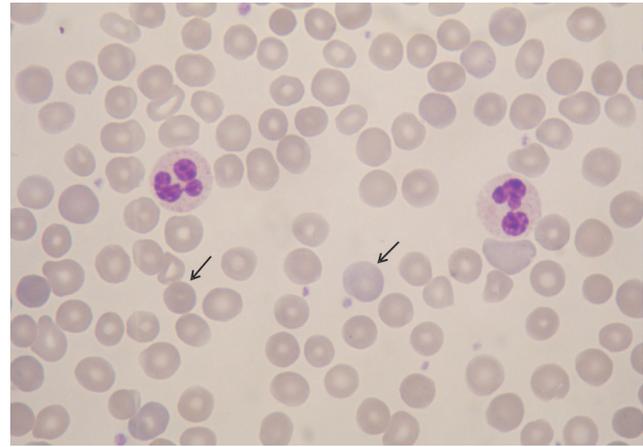


Figura 84.5 Esfregaço de sangue periférico. Esferócitos e policromasia em esfregaço de sangue periférico de paciente com esferocitose hereditária.

redução do diâmetro, mas também do volume eritrocitário.¹ Esferoequinócitos (esferócitos “crenados”) podem estar presentes em esfregaço de sangue de pacientes que receberam transfusão de sangue armazenado.⁴

- **Eliptócitos e ovalócitos.** Embora muitas vezes eliptócitos e ovalócitos sejam usados como sinônimos, o termo eliptócito refere-se às células cujo maior eixo é pelo menos duas vezes o menor. Os ovalócitos são as células cujo maior eixo é inferior ao dobro do eixo menor.¹ Os eliptócitos ou ovalócitos podem aparecer em várias condições hereditárias e adquiridas. Quando muito numerosos, geralmente são decorrentes de eliptocitose hereditária, uma doença causada por uma alteração hereditária da membrana do glóbulo vermelho⁷ (Figura 84.6).

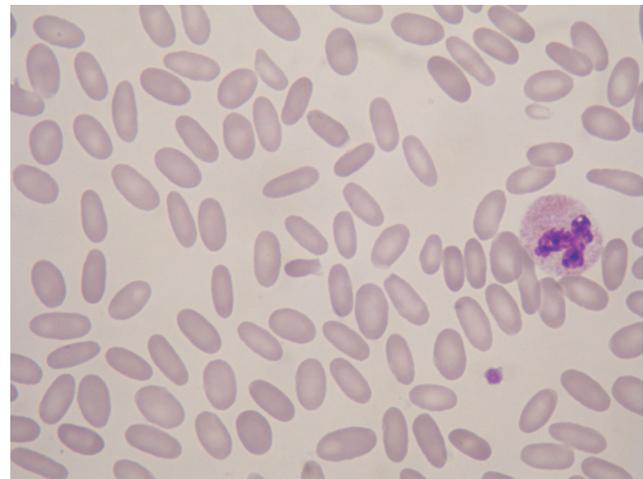


Figura 84.6 Esfregaço de sangue periférico. Eliptócitos e ovalócitos em paciente com eliptocitose hereditária.

- **Estomatócitos.** Os estomatócitos são células que apresentam uma fenda semelhante a uma boca na região central da célula. Podem ocorrer de forma esporádica em indivíduos normais, e em numerosas situações clínicas, sendo as mais comuns o abuso de álcool e a hepatopatia alcoólica. Os estomatócitos estão presentes também nas estomatocitoses hereditárias, que são doenças hereditárias da membrana do glóbulo vermelho associadas a distúrbios de regulação de volume (alteração na permeabilidade de cátions) existindo duas variantes: a hiperidratada, denominada hidrocitose hereditária, e a desidratada, denominada xerocitose hereditária⁸ (Figura 84.7).

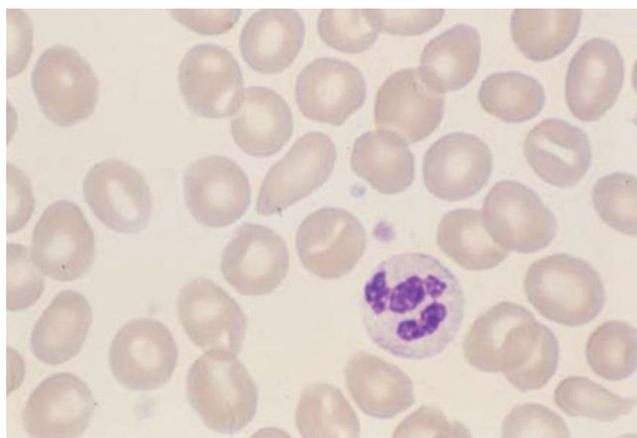


Figura 84.7 Esfregaço de sangue periférico. Estomatócitos e macrócitos em paciente com estomatocitose hereditária.

- **Hemácias em lágrima ou dacriócitos.** As hemácias em forma de lágrima ou dacriócitos aparecem quando existe fibrose da medula óssea ou diseritropoese grave. Podem ocorrer, também, em algumas anemias hemolíticas e nas anemias megaloblásticas. É característica da mielofibrose tanto idiopática (Figura 84.8) quanto secundária às infiltrações da medula óssea.²



Figura 84.8 Esfregaço de sangue periférico. Hemácias em lágrima em paciente com mielofibrose idiopática.

- **Eritrócitos em alvo.** Distribuição anormal de hemoglobina pode resultar na formação de uma célula com uma mancha central de hemoglobina rodeada por uma área de palidez, chamada célula em alvo (Figura 84.9). São formadas devido a um excesso de membrana em relação ao volume do citoplasma. Isso pode ocorrer quando existe excesso de lipídeos na membrana, como na icterícia obstrutiva e nas hepatopatias graves, ou quando existe redução do conteúdo citoplasmático sem redução da membrana como ocorre nas talassemias, na deficiência de ferro, e em algumas hemoglobinopatias^{2,4} (Figuras 84.3, 84.9 e 84.10).

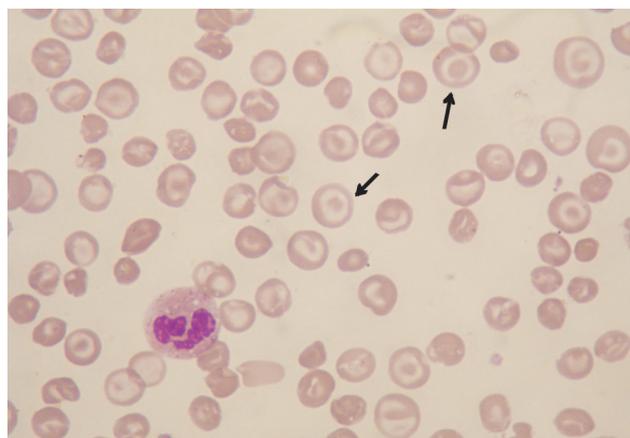


Figura 84.9 Esfregaço de sangue periférico. Numerosas hemácias em alvo em paciente com hemoglobinopatia C.

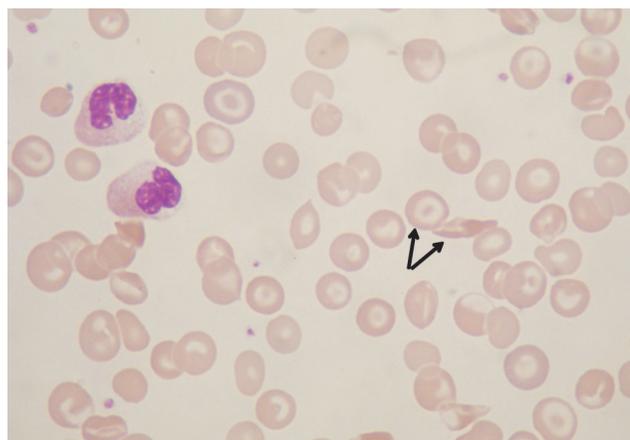


Figura 84.10 Esfregaço de sangue periférico. Presença de hemácias em alvo e em forma de foice em paciente com hemoglobinopatia SC.

- **Eritrócitos falciformes (drepanócitos).** Aparecem nas doenças falciformes (SS, SC, S β -talassemia e outras combinações de hemoglobinas anormais com a hemoglobina S). A desoxi-hemoglobina S tende a formar polímeros que se alinham em fibras paralelas, que tracionam a membrana do eritrócito que adquire a forma de foice ou crescente, característica dessas doenças³ (Figura 84.11).

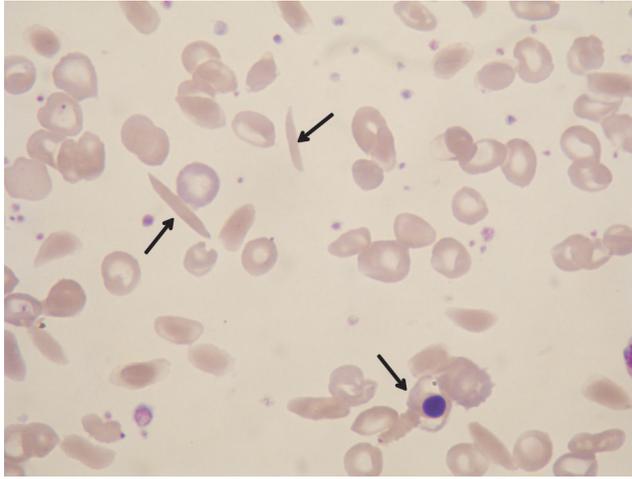


Figura 84.11 Esfregaço de sangue periférico. Eritrócitos em foice e eritroblasto circulante em paciente com anemia falciforme.

- Células espiculadas.** Barbara Bein¹ recomenda que as células espiculadas sejam denominadas utilizando os termos sugeridos por Bessis:⁹ **equinócitos ou hemácias crenadas** (dez a trinta pequenas espículas regulares), **acantócitos** (duas a vinte espículas de comprimento e distribuição irregulares), **queratócitos** (geralmente um par de espículas, às vezes quatro ou seis), e **esquizócitos** (fragmentos eritrocitários, muitos dos quais espiculados).^{9,10} A causa mais comum de hemácias crenadas (Figura 84.12) é o artefato de estocagem, mas pode ocorrer em pacientes urêmicos e em pacientes em estado crítico. Os acantócitos podem ser observados na abetalipoproteinemia, nas doenças hepáticas e pós-esplenectomia, e decorrem de alteração no conteúdo lipídico da membrana celular. Os queratócitos e esquizócitos são células fragmentadas por trauma na microvasculatura, decorrente de depósito de fibrina ou trauma mecânico na circulação por anormalidades do coração e grandes vasos. O exame do esfregaço de sangue é o método mais prático para detectar esquizócitos.² Eles são característicos das

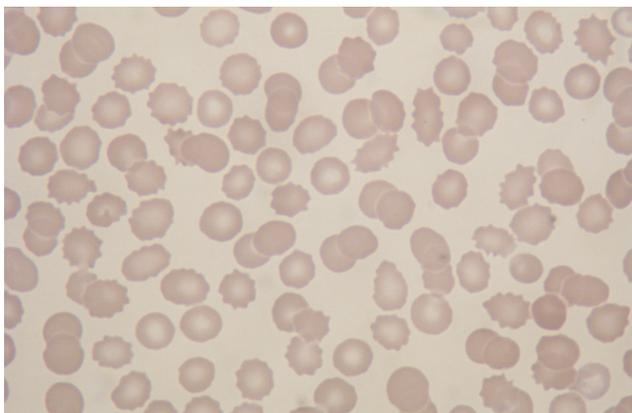


Figura 84.12 Esfregaço de sangue periférico. Equinócitos (hemácias crenadas) decorrentes de artefato de estocagem.

anemias hemolíticas microangiopáticas (Figura 84.13), mas podem ser encontrados em múltiplas situações que incluem anemia megaloblástica,¹¹ coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, carcinomas disseminados, eclâmpsia e pré-eclâmpsia, próteses valvares cardíacas e queimaduras graves.¹²

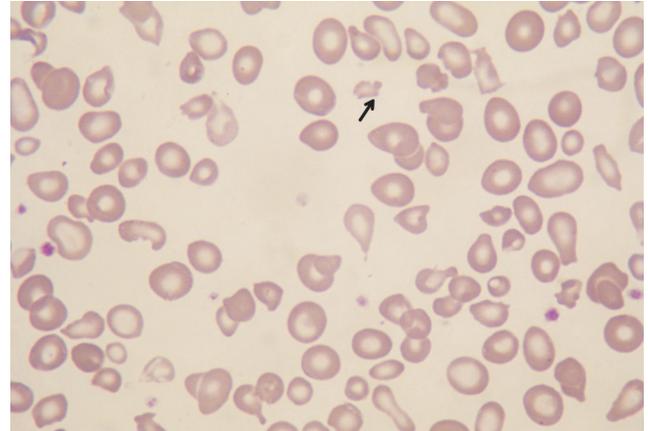


Figura 84.13 Esfregaço de sangue periférico. Esquizócitos e queratócitos em paciente com anemia hemolítica microangiopática.

INCLUSÕES ERITROCITÁRIAS

As células vermelhas podem apresentar inclusões devido à presença de remanescentes de material nuclear ou de mitocôndrias ou à presença de micro-organismos no seu interior.

- Corpúsculos de Howell-Jolly.** Os corpúsculos de Howell-Jolly¹³ são remanescentes de material nuclear presentes no interior dos eritrócitos. Eles são pequenos, basofílicos e geralmente únicos. Normalmente são removidos pelo baço. Aparecem no sangue periférico após esplenectomia ou em situações de hipoesplenismo ou asplenia funcional, por exemplo, nas doenças falciformes¹⁴ (Figura 84.14).



Figura 84.14 Esfregaço de sangue periférico. Corpúsculos de Howell-Jolly em paciente com anemia falciforme.

- **Pontilhado basófilo.** Consiste de pequenas e numerosas inclusões contendo RNA dispersas no citoplasma dos eritrócitos.¹ Podem aparecer como pontilhado fino em diferentes condições clínicas, que incluem anemias hemolíticas, megaloblásticas e diseritropoéticas, mielofibrose idiopática (Figura 84.15), hepatopatias, e como pontilhado grosseiro nas talassemias, nas hemoglobinas instáveis (Figura 84.16), na deficiência de pirimidina 5' nucleotidase, na intoxicação por chumbo e por outros metais pesados.^{2,4}

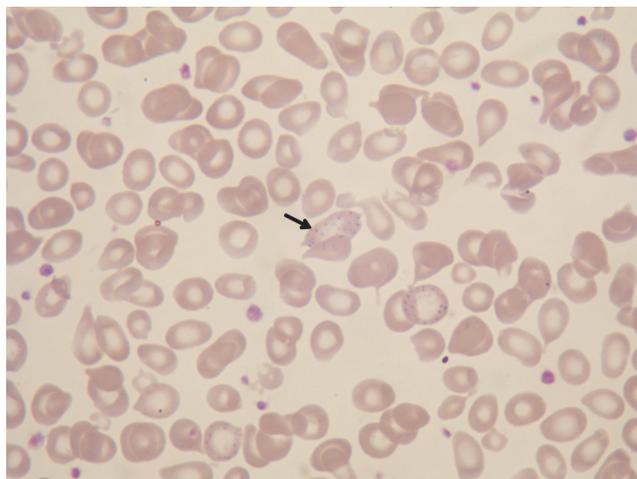


Figura 84.15 Esfregaço de sangue periférico. Pontilhado basófilo em sangue periférico de paciente com mielofibrose idiopática.

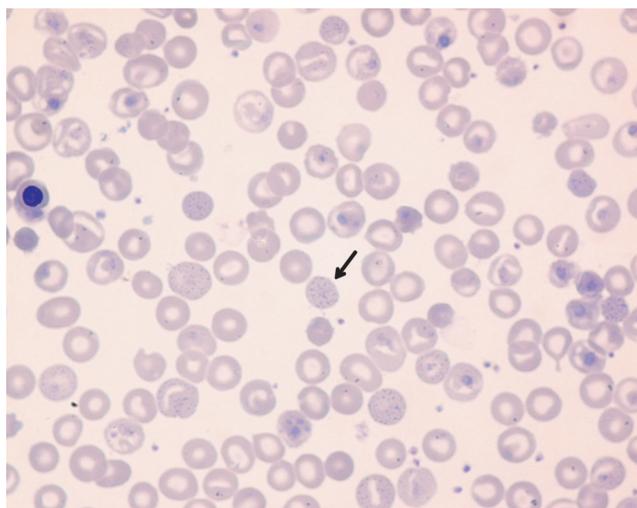


Figura 84.16 Esfregaço de sangue periférico. Pontilhado basófilo (seta) em paciente com hemoglobina instável (cortesia do Dr. Paulo Silveira).

- **Corpúsculos de Pappenheimer.** São inclusões basofílicas, pequenas, (Figura 84.17) compostas de hemossiderina, presentes na periferia da célula que

correspondem aos grânulos sideróticos dos siderócitos. Estão presentes na sobrecarga de ferro e no hipoesplenismo.^{2,4}

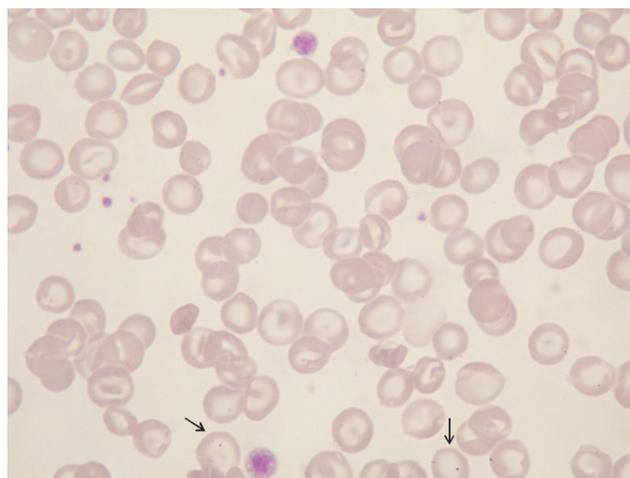


Figura 84.17 Esfregaço de sangue periférico. Corpúsculos de Pappenheimer (setas) em paciente com anemia hemolítica e sobrecarga de ferro.

- **Anéis de Cabot.** Os anéis de Cabot¹⁵ (Figura 84.18) são restos nucleares semelhantes a anéis azulados que podem ser observados nas anemias megaloblásticas, nas anemias hemolíticas e após esplenectomia.²

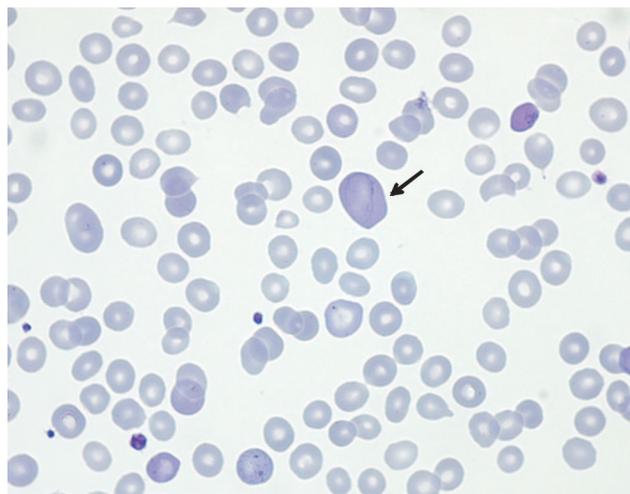


Figura 84.18 Esfregaço de sangue periférico – Anel de Cabot (seta) em paciente com anemia hemolítica (cortesia do Dr. Paulo Silveira).

- **Microrganismo.** Além dos remanescentes nucleares e de mitocôndrias podem ser observados no interior dos eritrócitos **protozoários parasitas** (Figura 84.19) assim como outros **micro-organismos**.¹

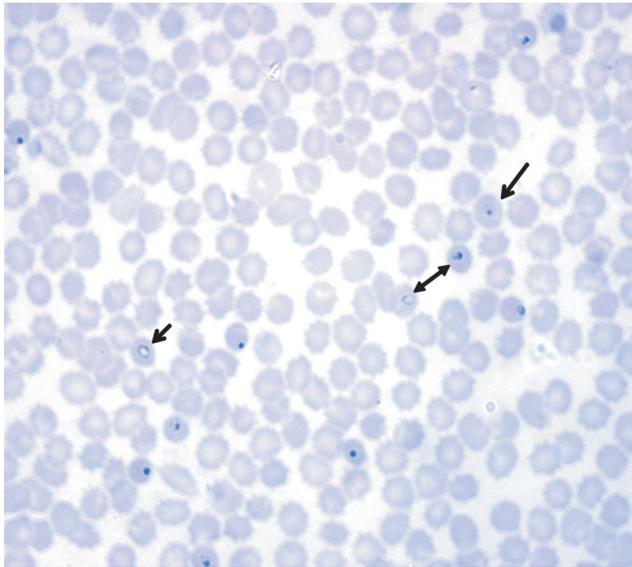


Figura 84.19 Esfregaço de sangue periférico. Malária causada por *Plasmodium falciparum* (setas).

AGLUTINAÇÃO, FORMAÇÃO DE ROULEAUX E DE ROSETAS

Os eritrócitos, quando revestidos por anticorpos, podem aglutinar-se. Aglutinação maciça pode ocorrer nas anemias hemolíticas autoimunes causadas por anticorpos frios devido à presença das crioaglutininas (Figura 84.20). Nesses casos, os índices hematimétricos determinados pelos contadores eletrônicos dão resultados falsamente alterados como Volume Corpuscular Médio (VCM) e Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) falsamente elevados, porque os glóbulos aglutinados são medidos como uma única célula.

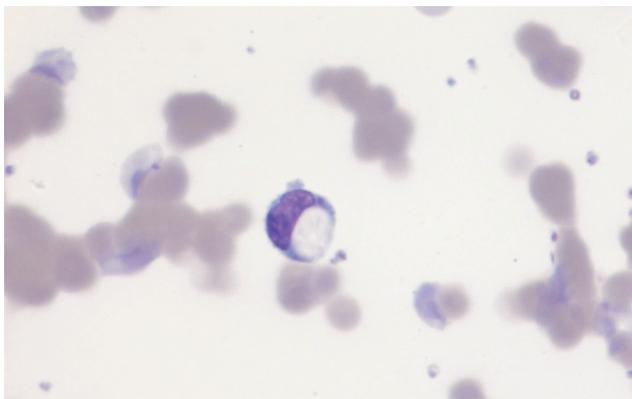


Figura 84.20 Esfregaço de sangue periférico. Autoaglutinação, policromasia e eritrofagocitose em paciente com hemoglobinúria paroxística a frio.

Quando há aumento de proteínas plasmáticas de alto peso molecular as hemácias podem se empilhar, como se fossem pilhas de moedas. Esse fenômeno é chamado de **rouleaux**, termo francês traduzido por “cilindros” ou “rolos” (Figura 84.21).

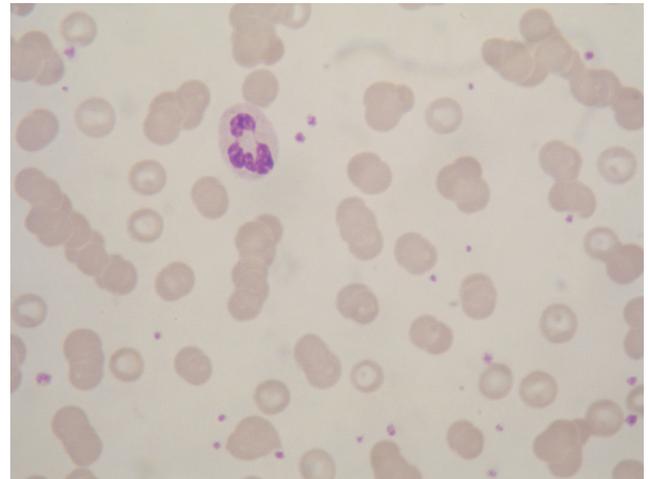


Figura 84.21 Esfregaço de sangue periférico. Hemácias empilhadas formando *rouleaux* em paciente com mieloma múltiplo.

Outro fenômeno, este muito raro, é a presença de **rosetas** em torno de neutrófilos encontrado em algumas anemias hemolíticas provavelmente de etiologia imunológica¹ (Figura 84.22).

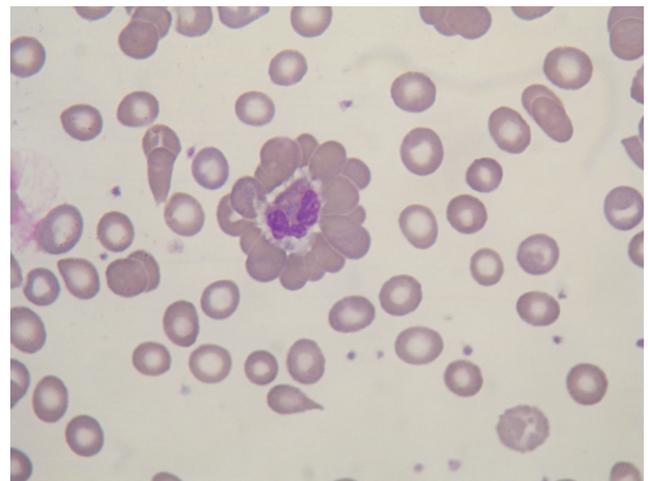


Figura 84.22 Esfregaço de sangue periférico. Formação de roseta em torno de neutrófilo em paciente com anemia hemolítica de etiologia provavelmente imunológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bain BJ. Morfologia das células sanguíneas. In: Bain, BJ (ed.). Células sanguíneas: um guia prático São Paulo: Artmed, 2002. p.64-169.
2. Perkins, SL. Examination of the blood and bone marrow. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al (eds.). Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p.1-20.
3. Means RT, Glader B. Anemia: general considerations. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al (eds.). Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p.779-809.
4. Bain BJ. Blood cell morphology in health and disease. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds.). Dacie and Lewis practical haematology. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006. p.79-113.
5. Savage DG, Ogundipe A, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis. Am J Med Sci. 2000;319:343-52.
6. Packman CH. Historical review: the spherocytic haemolytic anaemias. Br J Haematol. 2001;112:888-99.
7. Iolascon A, Perrotta S, Stewart GW. Red blood cell membrane defects. Rev Clin Exp Hematol. 2003;7:22-56.
8. Delaunay J. The hereditary stomatocytoses: genetic disorders of the red cell membrane permeability to monovalent cations. Semin Hematol. 2004;41:165-72.
9. Bessis M. Red cell shapes: an illustrated classification and its rationale. Nouv Rev Fr Hematol. 1972;12:721-45.
10. Bessis M, Lessin LS. The discocyte-echinocyte equilibrium of the normal and pathologic red cell. Blood. 1970;36:399-403.
11. Bain BJ. Schistocytes in megaloblastic anemia. Am J Hematol. 2010;85:599.
12. Franchini M. Thrombotic microangiopathies: an update. Hematology. 2006;11:139-46.
13. Sears DA, Udden MM. Howell-Jolly bodies: a brief historical review. Am J Med Sci 2011 Sep 22. [Epub ahead of print].
14. Lammers AJ, de Porto AP, Bennink RJ, van Leeuwen EM, Biemond BJ, Goslings JC, et al. Hyposplenism: comparison of different methods for determining splenic function. Am J Hematol. 2012;87:484-9.
15. Cabot RC. Ring bodies (nuclear remnants?) in anemic blood. J Med Res. 1903;9:15-18.