

Parte • 1

Produção, Dinâmica e Função das Células Sanguíneas

Resumo dos capítulos

- Capítulo 1** Heterogeneidade das Células do Sangue. Órgãos Hematopoéticos e Linfopoéticos
- Capítulo 2** Hematopoese. Regulação e Microambiente
- Capítulo 3** Eritropoese e Eritropoetina. Produção e Destruição de Hemácias
- Capítulo 4** Granulócitos: Produção, Dinâmica e Função
- Capítulo 5** Monócitos e Macrófagos. Sistema de Fagócitos Mononucleares
- Capítulo 6** Ontogênese e Diferenciação do Sistema Linfóide. Dinâmica dos Linfócitos. Imunidade Humoral e Celular
- Capítulo 7** Trombocitopoese

Heterogeneidade das Células do Sangue. Órgãos Hematopoéticos e Linfopoéticos

Rodrigo Tocantins Calado • Roberto Passetto Falcão

INTRODUÇÃO

O sangue periférico é constituído por três diferentes linhagens celulares: glóbulos vermelhos, eritrócitos ou hemácias; glóbulos brancos ou leucócitos; e plaquetas ou trombócitos. De fato, em circulação, apenas os leucócitos são células completas (com citoplasma e núcleo), pois as plaquetas são fragmentos citoplasmáticos de células da medula óssea (megacariócitos), e os eritrócitos perdem o núcleo antes de entrar em circulação. O exame hematológico e a avaliação do esfregaço do sangue periférico (humana ou automatizada) permitem as análises quantitativa e qualitativa dessas linhagens, respectivamente. Neste capítulo serão resumidas a origem, a função, a morfologia e a quantidade dessas células no sangue.

GLÓBULOS VERMELHOS

Embora em humanos as hemácias sejam células anucleadas, constituídas apenas por membrana plasmática e citoplasma, elas são bastante complexas. Originam-se na medula óssea pela proliferação e maturação dos eritroblastos, fenômeno chamado eritropoese. A eritropoese leva à produção de hemácias de modo a manter constante a massa eritrocitária do organismo, indicando que o processo é finamente regulado, sendo a eritropoetina o principal e mais bem conhecido fator de crescimento envolvido. A eritropoese encontra-se mais bem descrita no Capítulo 3.

As hemácias presentes no sangue periférico tomam a sua forma final anucleada após o eritroblasto ortocromático na medula óssea sofrer o fenômeno de enucleação. A hemácia originada deste fenômeno ainda contém grande quantidade de RNA em seu citoplasma, preservando a capacidade de síntese proteica e é chamada de reticulócito, que sai da medula óssea e é liberado para a corrente sanguínea. Geralmente, é uma célula maior que a hemácia madura e o seu volume é de cerca de 20% maior que o da hemácia.

Apresenta também uma basofilia difusa no citoplasma, que o distingue em colorações de Romanowsky ou um precipitado quando corado com corantes supravitais (Figura 1.1). No sangue periférico, o reticulócito pode ainda ser seques-

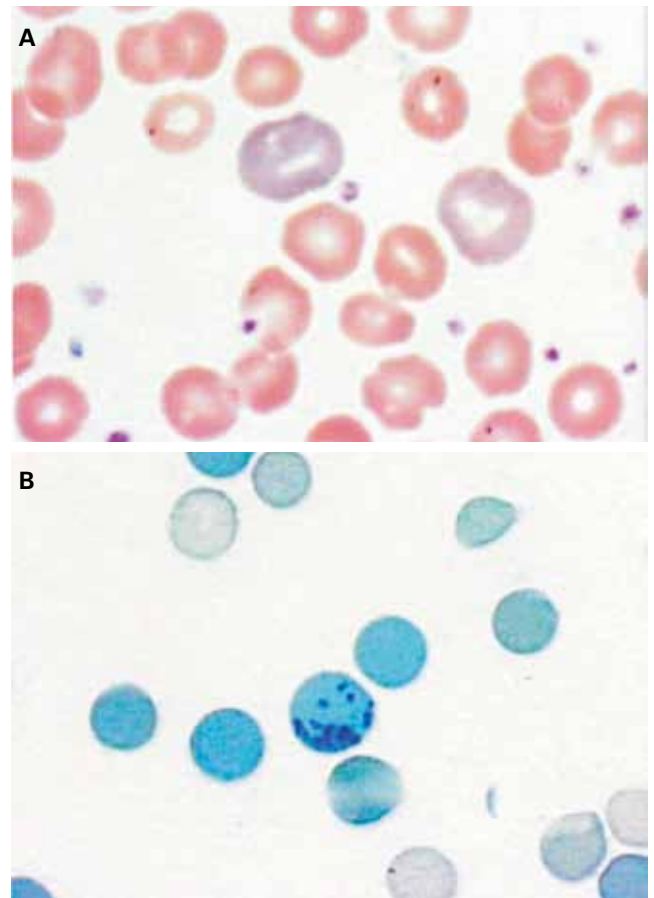


Figura 1.1 (A) Dois reticulócitos em esfregaço de sangue periférico ($\times 600$) em coloração panóptica. (B) Reticulócito reconhecido pelo precipitado quando corado com corante supravital (azul de cresil, $\times 600$).

trado pelo baço e lá permanecer por um ou dois dias, até ser definitivamente devolvido à circulação. Uma vez que o reticulócito amadurece completamente e perde o seu conteúdo de RNA, transforma-se em uma hemácia madura incapaz de sintetizar hemoglobina, cuja vida em circulação é de aproximadamente 120 dias. A Figura 1.2 representa esquematicamente as diversas fases de maturação da hemácia.

As funções primordiais dos glóbulos vermelhos são as de transportar oxigênio dos pulmões aos tecidos, mantendo a perfusão tissular adequada, e transportar CO₂ dos tecidos aos pulmões. A hemoglobina, que constitui 95% das proteínas das hemácias, é a responsável por essas funções.

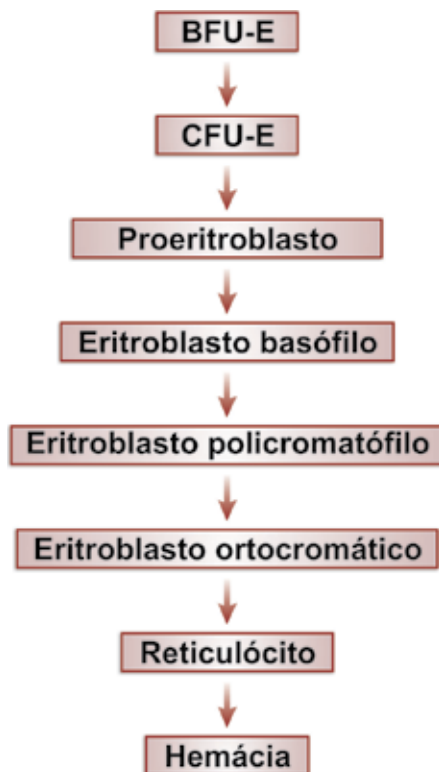


Figura 1.2 Representação esquemática dos vários estágios de maturação eritroide.

No adulto, a hemoglobina encontrada nas hemácias é predominantemente a hemoglobina A (HbA), constituída de duas cadeias α e duas cadeias β . Também são detectadas em quantidades mínimas a hemoglobina fetal (HbF, α_2, γ_2) e a hemoglobina A₂ (HbA₂, α_2, δ_2).

As hemácias têm a forma homogênea de corpúsculos circulares, bicôncavos e de tamanho relativamente uniforme, com diâmetro médio de 8 μm . Na análise microscópica de esfregaços do sangue, apenas as faces achatadas são observadas e, portanto, as hemácias são vistas como células circulares com coloração central mais tênue, correspondente às regiões bicôncavas (Figura 1.3).

As hemácias constituem a maior população de células do sangue. O seu número varia, em homens, de 4,5 a 6,5 milhões por μL , e de 3,9 a 5,6 milhões por μL em mulheres. (Tabela 1.1). Outros parâmetros de avaliação do conteúdo de glóbulos vermelhos são a dosagem de hemoglobina e o hematócrito, este último correspondendo à porcentagem do volume do sangue ocupado pelas hemácias. Outros índices são utilizados para determinar o tamanho e o conteúdo de hemoglobina das hemácias, como hemoglobina corpuscular média e volume corpuscular médio, discutidos no Capítulo 8.

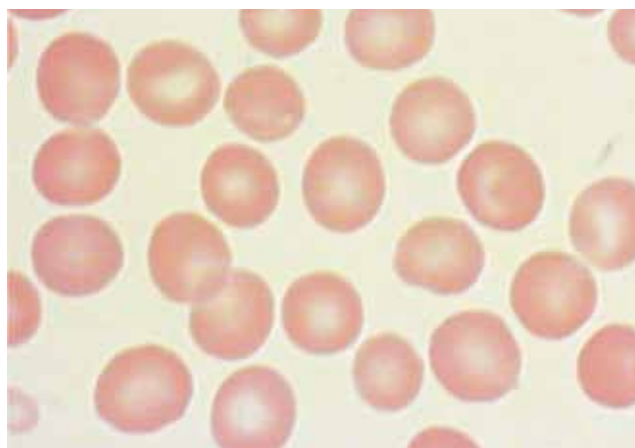


Figura 1.3 Esfregaço de sangue periférico com hemácias normais ($\times 600$).

Tabela 1.1

► Valores de glóbulos vermelhos e índices hematimétricos, segundo o sexo.

Parâmetro	Homens	Mulheres
Glóbulos vermelhos ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	4,5 – 6,5	3,9 – 5,6
Hemoglobina (g/dL)	14,0 – 17,5	12,3 – 15,3
Hematócrito (%)	42 – 50	36 – 45
Volume corpuscular médio (fL)	80 – 99	
Hemoglobina corpuscular média (pg)	27,5 – 33,2	
Concentração da hemoglobina corpuscular média (g/dL)	33,4 – 45,5	

GLÓBULOS BRANCOS

Os glóbulos brancos formam o grupo mais heterogêneo de células do sangue, tanto do ponto de vista morfológico quanto fisiológico. Embora os leucócitos desempenhem papel de defesa do organismo, cada subtipo leucocitário detém funções bastante específicas e distintas entre si, que, em conjunto, estruturam o sistema imunológico. Os leucócitos são agrupados em duas categorias diferentes: os leucócitos mononucleares e os polimorfonucleares. Os primeiros incluem os linfócitos, plasmócitos e os monócitos, cuja característica peculiar é a de possuir um núcleo único e uniforme. Os últimos, também chamados de granulócitos, pela presença de granulação citoplasmática, incluem os neutrófilos, eosinófilos e basófilos e possuem um núcleo

multiforme e segmentado. Apesar de todos os leucócitos se originarem de um precursor hematopoético comum na medula óssea, os precursores intermediários são distintos e são influenciados por diferentes fatores de crescimento. No caso dos linfócitos T, por exemplo, eles apresentam a peculiaridade de completar o seu processo de maturação no timo. Os valores normais do número de leucócitos e seus subtipos encontrados no sangue em diferentes idades estão relacionados na Tabela 1.2. É importante observar que, em recém-nascidos e crianças, existe entre os leucócitos um predomínio de células mononucleares, principalmente de linfócitos em relação aos granulócitos; com a idade essa relação se inverte, e em adultos existe predomínio de polimorfonucleares, principalmente de neutrófilos.

Tabela 1.2

► Valores normais do número de células no sangue: variação com a idade.

Células	Valores normais (células/ μ L)		
	1 ano	10 anos	Adultos
Total de leucócitos	6.000 – 17.500	4.500 – 13.500	4.000 – 11.000
Neutrófilos bastonetes	0 – 1.000	0 – 1.000	0 – 700
Neutrófilos segmentados	1.000 – 8.500	1.800 – 7.000	1.800 – 7.000
Eosinófilos	50 – 700	0 – 600	0 – 450
Basófilos	0 – 200	0 – 200	0 – 200
Linfócitos	4.000 – 10.500	1.500 – 6.500	1.000 – 4.800
Monócitos	50 – 1.100	0 – 800	0 – 800
Plaquetas	150.000 – 400.000		

► Linfócitos

São chamadas de linfócitos células do sangue com diferentes funções, mas que compartilham características morfológicas semelhantes descritas pela primeira vez em 1774. Nas colorações de Romanowsky são células de tamanho pequeno (6 a 15 μ m), regulares e arredondadas, relação nucleocitoplasmática elevada com o núcleo ocupando cerca de 90% da área da célula, citoplasma escasso e basófilo, núcleo regular e esférico, de tonalidade azul-arroxeadada e com cromatina sem nucléolo evidente (Figura 1.4). São também frequentes formas maiores (até 20 μ m), com citoplasma mais abundante e num certo número deles observam-se granulações escassas azurófilas, de 5 a 15 por célula; tal subtipo é chamado de grande linfócito granular (LGL = *Large Granular Lymphocyte*) e agrupa os linfócitos NK (*Natural Killer*) e um subgrupo de linfócitos T maduros, os T-LGL (Figura 1.5). A estimulação ou ativação dos linfócitos leva a alterações fisiológicas que culminam também por alterar a sua morfologia, assumindo uma forma mais imatura (linfoblasto) ou mesmo linfoplasmocitoide (Figura 1.6). O citoplasma torna-se mais abundan-

te e basófilo, e o núcleo passa a apresentar nucléolo mais evidente, com cromatina mais frouxa.

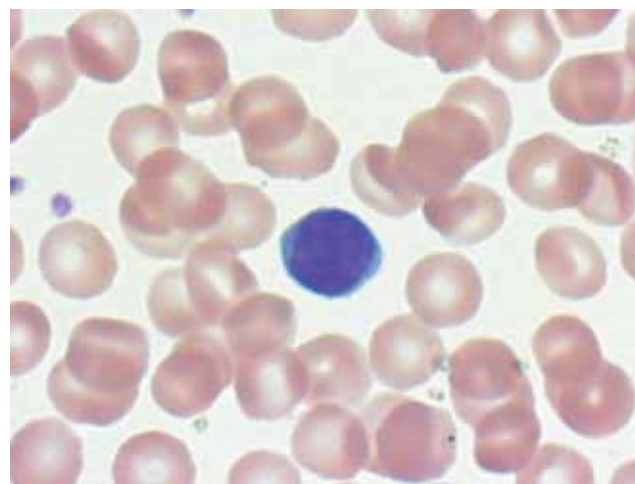


Figura 1.4 Linfócito em esfregaço de sangue periférico (\times 600).

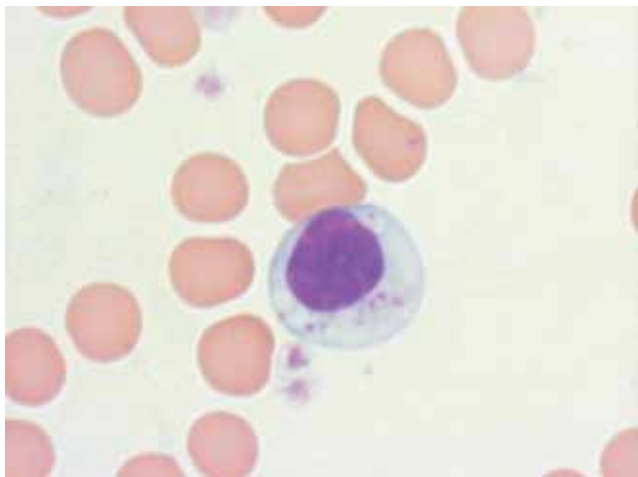


Figura 1.5 Grande linfócito granular (LGL, $\times 600$).

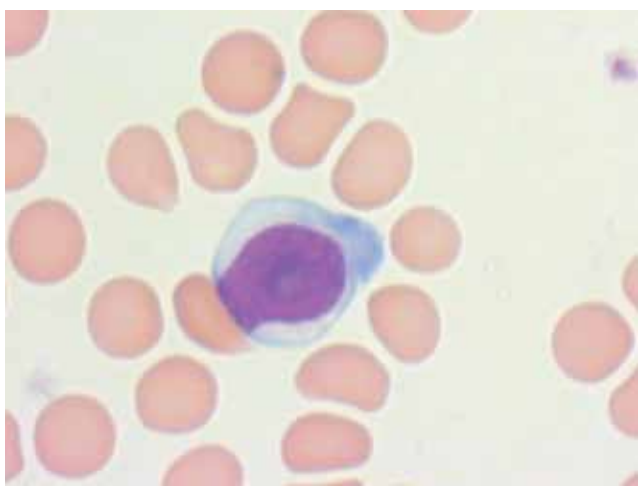


Figura 1.6 Linfócito ativado ($\times 600$).

Do ponto de vista fisiológico, os linfócitos incluem pelo menos três diferentes subpopulações celulares: os linfócitos T, linfócitos B e linfócitos NK. Os linfócitos T correspondem de 65 a 80% dos linfócitos circulantes e originam-se de um precursor na medula óssea que posteriormente migra para o timo (daí o T da nomenclatura), onde a maturação dessas células se completa. Eles são subdivididos em linfócitos T8 ou citotóxicos (T8 por expressarem o antígeno CD8 na membrana) e T4 ou auxiliares (T4 por expressarem o antígeno CD4). Estes últimos são, por sua vez subdivididos em T auxiliar 1 (Th1 = *T helper 1*) e T auxiliar 2 (Th2 = *T helper 2*), por secretarem diferentes citocinas em resposta à estimulação por IL-2 (interleucina 2) e IFN- γ (γ -interferon) ou IL-4, respectivamente. Há, também, as células T reguladoras, que além do antígeno CD4, também expressam CD25 e FoxP3, que migram para sítios de inflamação e respectivos linfonodos drenantes. Por outro lado, os linfócitos B correspondem a um valor entre 5 e 15% dos linfócitos circulantes e originam-se de um precursor na medula óssea onde, em mamíferos, se dá o processo de maturação. A sua caracterís-

tica fundamental é a de possuir moléculas de imunoglobulina inseridas na membrana plasmática que são produzidas endogenamente e funcionam como receptores para antígenos específicos. Apesar da diferença funcional, não se distinguem dos linfócitos T em colorações habituais. Por último, os linfócitos NK são a minoria de células linfóides em circulação e originam-se, como as demais, de um precursor linfóide na medula óssea. O seu processo de maturação ainda é pouco conhecido. Quanto à sua fisiologia, distingue-se das demais por destruir células-alvo sem a participação da molécula do complexo de histocompatibilidade principal (MHC = *Major Histocompatibility Complex*), agindo sobre células tumorais e células infectadas por vírus. Sua morfologia é diversa da de linfócitos T e B por características já descritas anteriormente e que as distinguem como grandes linfócitos granulares (Figura 1.5).

Os linfócitos T e B, após completarem sua maturação em órgãos linfóides primários (timo e medula óssea, respectivamente), vão para a corrente sanguínea, mas ainda são células virgens, ou seja, ainda não sofreram estimulação antigênica. Logo a seguir, elas migram para órgãos linfóides secundários, como linfonodos e baço, estabelecendo-se em sítios específicos onde se dá a estimulação antigênica. O fenômeno migratório do sangue para os órgãos linfóides secundários é chamado de ecotaxia. Ademais, os linfócitos virgens podem usar o sangue ou canais linfáticos para trafegar entre diferentes tecidos linfóides secundários, fenômeno conhecido como recirculação. Por outro lado, os linfócitos ativados por antígenos, ou linfócitos de memória, recirculam para atingir sítios específicos extranodais – onde o antígeno é encontrado –, também chamados de tecidos linfóides terciários. Desta forma, os linfócitos T de memória tendem a se acumular em áreas associadas a epitélios, como o intestino, árvore respiratória e regiões inflamatórias na pele e sinóvia.

A vida média de um linfócito em circulação é bastante variada, mas eles podem ser divididos em dois grupos quanto ao seu tempo de vida: os de curta duração (menos de duas semanas) e os de longa duração (mais de duas semanas).

► Plasmócitos

Os plasmócitos são originados dos linfócitos B maduros e normalmente circulam no sangue em pequenas quantidades (0 a 0,25%), sendo encontrados primordialmente na medula óssea, nos linfonodos e no baço, responsáveis pela síntese de imunoglobulinas. Entretanto, sob estimulação antigênica aumentam em número tanto no sangue periférico quanto em linfonodos.

Morfológicamente, os plasmócitos são facilmente distinguíveis dos linfócitos. São células esféricas ou ovoides, com tamanho variando entre 5 e 30 μm . O citoplasma é abundante, basófilo, normalmente azul-escuro, de caráter granular. Existe uma região citoplasmática perinuclear clara onde se encontra o complexo de Golgi. A relação nucleocitoplasmática é baixa, o núcleo é redondo ou oval, de cromatina bastante densa, em roda de carroça (Figura 1.7).

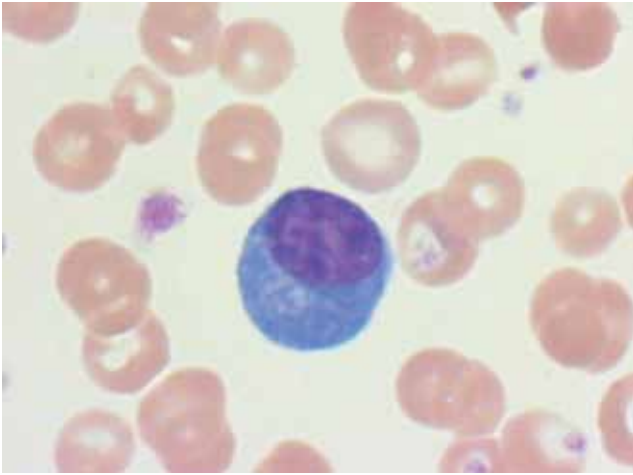


Figura 1.7 Plasmócito ($\times 600$).

► Monócitos

Os monócitos, macrófagos e seus precursores originam-se na medula óssea a partir de precursores vinculados à diferenciação em fagócitos mononucleares, sendo os mais imaturos chamados monoblastos, e os de diferenciação intermediária, promonócitos, encontrados somente na medula óssea em condições normais. Após entrarem em circulação, os monócitos têm meia-vida curta de 8,4 horas, logo migrando para diferentes tecidos, onde recebem o nome de macrófagos tissulares de morfologia e fisiologia semelhantes às dos monócitos. Nos diferentes tecidos, participam da fagocitose de células mortas, senescentes, corpos estranhos, regulação da função de outras células, processamento e apresentação de antígenos, reações inflamatórias e destruição de micróbios e células tumorais.

Quanto à sua morfologia, são células de tamanho entre 12 e 15 μm de diâmetro, variando bastante em forma, mas distinguíveis dos outros leucócitos do sangue. O citoplasma é abundante, de coloração cinza ou azul-claro acinzentada, com fina granulação. Esta granulação com aspecto de fina poeira dá ao citoplasma uma aparência de vidro fosco. É comum encontrar vacúolos citoplasmáticos nessas células. A relação nucleocitoplasmática é baixa e o núcleo é grande, oval ou indentado, posicionado no centro da célula e o nucléolo não é visível em colorações usuais. A cromatina é delicada, predominantemente frouxa, com estreitos filamentos ligando pequenas áreas de cromatina mais densa (Figura 1.8).

► Neutrófilos

Os granulócitos neutrófilos ou simplesmente neutrófilos, são assim chamados pela sua tonalidade neutra nas colorações de Romanowsky, enquanto que os eosinófilos possuem grande afeição pela eosina e os basófilos são facilmente identificados pelos grandes grânulos de cor escura no citoplasma. Os neutrófilos possuem quatro tipos diferentes de grânulos em seu citoplasma: grânulos azurófilos ou primários, grânulos específicos ou secundários, grânulos terciários ou de gelatinase, e vesículas secretoras.

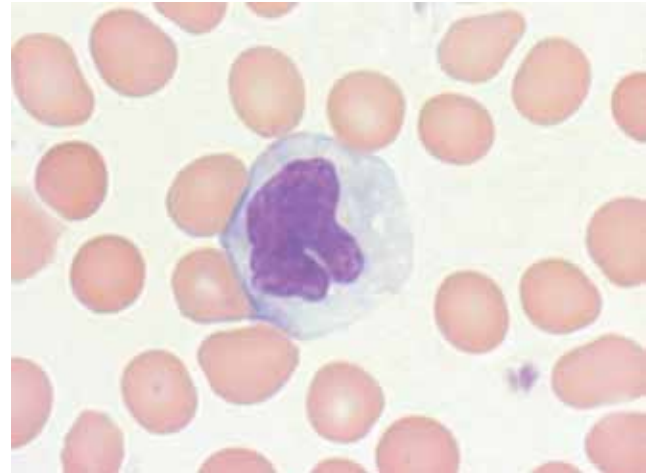


Figura 1.8 Monócito ($\times 600$).

Os neutrófilos originam-se na medula óssea, sendo o seu precursor mais imaturo vinculado à linhagem mielóide chamado de mieloblasto. O mieloblasto, que representa cerca de 1 a 2% das células da medula óssea, é caracterizado como uma célula indiferenciada de núcleo grande, diferencia-se em promielócitos (2 a 4% das células da medula óssea), e a seguir em mielócitos, que representam de 8 a 16% das células da medula óssea. O metamielócito (10 a 25% das células da medula) e o bastonete (10 a 15%) são formas intermediárias de maturação não proliferativa, culminando na diferenciação em forma madura polimorfonuclear do neutrófilo segmentado (6 a 12% na medula óssea), caracterizado pelo núcleo multilobulado e citoplasma contendo grânulos e glicogênio. Tanto os grânulos azurófilos quanto a granulação específica persistem nos estágios de maturação mais tardios. A Figura 1.9 representa de maneira esquemática os estágios de maturação do neutrófilo.

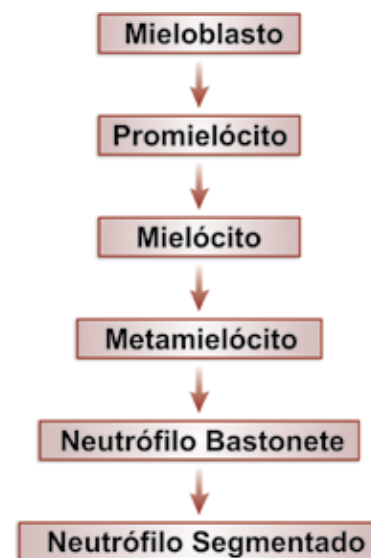


Figura 1.9 Representação esquemática dos vários estágios de maturação mielóide.

Os neutrófilos têm papel crucial na defesa do organismo, fagocitando e digerindo micro-organismos. Para isso, eles primeiro têm de receber a informação da existência de inflamação e então migrar para o seu sítio. Isto se dá pela presença de fatores quimiotáticos que orientam os neutrófilos na corrente sanguínea e nos tecidos, e também pela presença de receptores para tais fatores quimiotáticos na membrana do neutrófilo. Uma vez no local da infecção, o neutrófilo pode tanto fagocitar o micro-organismo ou liberar para o meio extracelular o conteúdo de seus grânulos ricos em enzimas antimicrobianas e superóxidos de oxigênio.

Os estágios de maturação entre mieloblasto e metamielócito apresentam-se predominantemente na medula óssea e não são encontrados normalmente no sangue periférico, exceto em situações patológicas. Os neutrófilos bastonetes são encontrados em pequena quantidade no sangue periférico, em condições normais, e diferenciam-se das formas mais imaturas por maior condensação da cromatina e modificação da morfologia nuclear que assume a forma de uma salsicha ou de um bastão, de tal sorte que o seu diâmetro é praticamente uniforme em toda a sua extensão (Figura 1.10).



Figura 1.10 Neutrófilo bastonete ($\times 600$).

O neutrófilo segmentado apresenta-se como uma célula de núcleo multilobulado (2 a 4 lóbulos) de cromatina purpúrea escura e densa, cujos lóbulos são interligados por um tênue filamento de cromatina muitas vezes invisível na microscopia convencional. O citoplasma é abundante, fracamente róseo, contendo fina granulação específica que, às vezes, dá a aparência de vidro fosco ao citoplasma. A granulação azurófila perde a sua coloração escura neste estágio de maturação (Figura 1.11).

Enquanto o processo de maturação mieloide – desde mieloblasto até neutrófilo segmentado – dura em torno de 14 dias, o neutrófilo tem vida-média em circulação bastante curta, de 7,6 horas. Os neutrófilos do sangue são separados em dois grupos: os neutrófilos circulantes e os neutrófilos

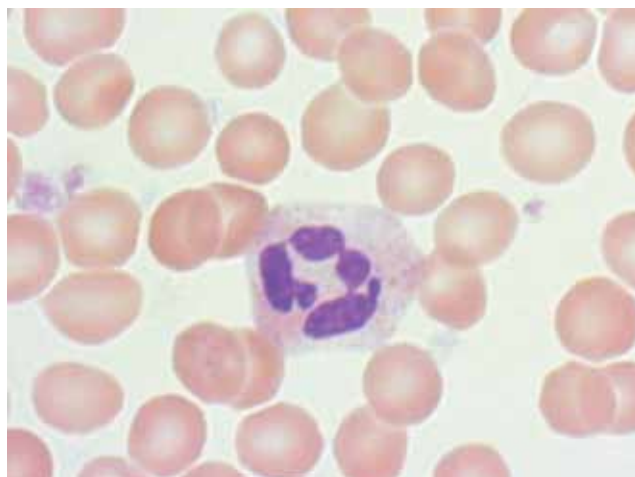


Figura 1.11 Neutrófilo segmentado ($\times 600$).

marginados. O sítio onde se localizam estes últimos parece ser ao longo da parede da microcirculação, principalmente vênulas pós-capilares. Esses dois grupos estão em constante equilíbrio entre si e parecem conter aproximadamente o mesmo número de células. Entretanto, alguns fatores como o exercício físico ou a liberação de adrenalina fazem com que os neutrófilos marginados circulem, mas o número total de neutrófilos no sangue permanece constante.

Uma vez no sangue, os neutrófilos migram para diferentes tecidos lesados ou infectados por um processo denominado quimiotaxia. Este fenômeno é bastante complexo e envolve a participação de uma série de proteínas de ligação, como o C5a do complemento, leucotrieno B4, fator ativador plaquetário, que permitem a aderência do neutrófilo ao endotélio e atravessá-lo (veja o Capítulo 4). O local de destruição final dos neutrófilos não é bem conhecido, mas são encontrados na saliva, no trato gastrointestinal e também podem ser removidos da circulação pelo fígado, pelos pulmões e pelo baço.

► Eosinófilos

Os eosinófilos originam-se na medula óssea e têm a característica peculiar de apresentar no citoplasma grânulos com alta afinidade pela eosina, um corante ácido utilizado nas colorações de Romanowsky. Estão presentes predominantemente no sangue periférico e têm função importante na mediação de processos inflamatórios associados à alergia, à defesa contra parasitas metazoários helmínticos, em certos distúrbios cutâneos alérgicos e neoplásicos. Na medula óssea, seus precursores também passam por estágios de maturação semelhantes aos dos neutrófilos, e os promielócitos e metamielócitos eosinófilos são facilmente distinguíveis no esfregaço de medula óssea.

Morfológicamente, apresentam diâmetro de aproximadamente 8 μm , citoplasma abundante, rico em grânulos eosinofílicos (em torno de vinte por célula) e núcleo de cromatina densa bilobulado (Figura 1.12). Além dos grânulos

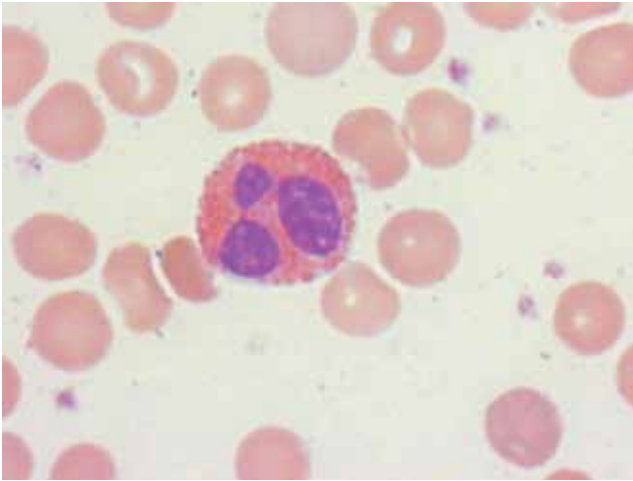


Figura 1.12 Eosinófilo ($\times 600$).

eosinofílicos, que são ligados à membrana e ricos em proteínas catiônicas básicas, também possuem dois outros tipos granulares: os grânulos primários e os grânulos pequenos.

► Basófilos

Os basófilos também se originam e amadurecem na medula óssea e, após os últimos passos de diferenciação, são colocados na corrente sanguínea. São caracterizados pela presença de grânulos citoplasmáticos que se tingem com corantes básicos nas colorações usais em cor purpúrea escura. Produzem diversos mediadores inflamatórios, sendo um dos principais deles a histamina, além de possuírem receptores de IgE na membrana plasmática.

Além dos grânulos basófilos que distinguem este subtipo celular, morfologicamente caracteriza-se como uma célula relativamente grande, com diâmetro entre 10 e 15 μm , citoplasma abundante, róseo, rico em grânulos basófilos. Também possuem estruturas citoplasmáticas elétron-densas chamadas de corpos lipídicos, ricos em ácido aracdônico. O núcleo multilobulado apresenta cromatina densa (Figura 1.13).

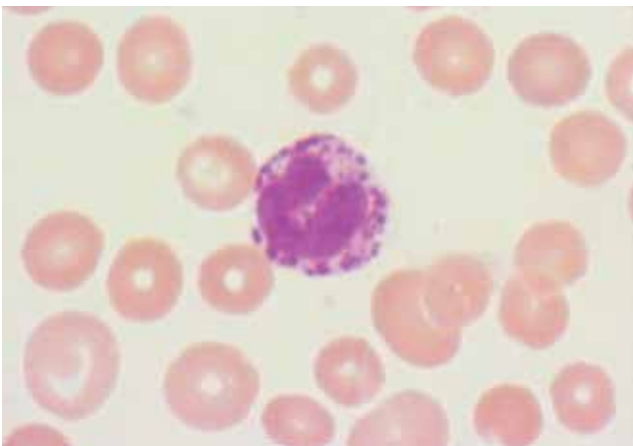


Figura 1.13 Basófilo ($\times 600$).

Semelhantes aos basófilos, são encontradas nos diferentes tecidos células um pouco maiores denominadas mastócitos. Os mastócitos não circulam na corrente sanguínea e provavelmente amadurecem a partir de precursores locais. Apesar de se assemelharem em muito aos basófilos pela metacromasia, acidez citoplasmática e grânulos contendo heparina e histamina, também contêm enzimas hidrolíticas, como a serotonina, que não estão presentes nos basófilos.

PLAQUETAS

Embora pequenas, as plaquetas são as células do sangue, responsáveis por elaborados processos bioquímicos envolvidos na hemostasia, trombose e coagulação do sangue. São formadas na medula óssea a partir da fragmentação do citoplasma do seu precursor, o megacariócito, uma célula gigante e multilobulada presente na medula.

Do ponto de vista da morfologia, as plaquetas são fragmentos citoplasmáticos anucleados de tamanho variado, entre 2,9 e 4,3 μm , e espessura entre 0,6 e 1,2 μm . É importante salientar que o tamanho das plaquetas varia de um indivíduo para outro. Apresenta-se como uma célula arredondada ou ovoide, citoplasma azul-claro com grânulos vermelho-purpúreos homogeneamente distribuídos (Figura 1.14). Há quatro tipos distintos de grânulos nas plaquetas: os α -grânulos, os corpos densos, os lisossomos e os microperoxissomos. Os α -grânulos são predominantes nas plaquetas e são ricos em β -trombomodulina, fator plaquetário 4 e fibrinogênio, entre outros. O fator de von Willebrand encontra-se nas estruturas tubulares periféricas aos grânulos. Os corpos densos, por sua vez, são ricos em nucleotídeos de adenina (ATP e ADP), cálcio, magnésio e serotonina. Os lisossomos são pequenos grânulos ricos em enzimas, como a -hexosaminidase e β -glicerofosfatase. Por fim, os microperoxissomos são pequenas estruturas ricas em catalases. A membrana plasmática das plaquetas é rica em fosfolípidos e glicoproteínas, sendo estas últimas tanto receptores para diversos fatores, como o de von Willebrand

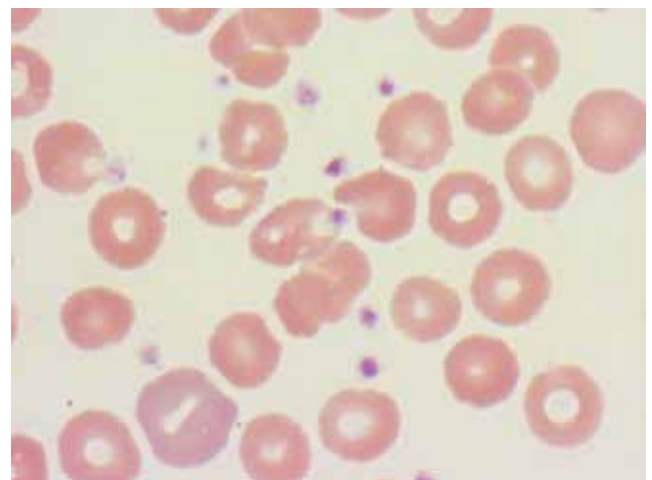


Figura 1.14 Esmregaço de sangue periférico com plaquetas normais (setas, $\times 600$).

e o fibrinogênio, assim como responsáveis pelas funções de adesão, agregação e ativação plaquetárias.

ÓRGÃOS HEMATOPOÉTICOS

Durante a vida fetal a hematopoese ocorre inicialmente em ilhotas sanguíneas do saco vitelino (até o segundo mês) e posteriormente no fígado e no baço (do segundo o sétimo mês). Esta função é progressivamente assumida pela medula óssea, de praticamente todos os ossos da criança, enquanto que no adulto ocorre predominantemente no esterno, ossos da bacia, costelas e nas vértebras. A medula óssea nos recém-nascidos é extremamente celular, com presença de raros adipócitos. Com o progredir da idade, o espaço medular é preenchido por células gordurosas, e a celularidade decresce progressivamente, sendo o declínio mais acentuado após a idade de setenta anos. Esta redução em indivíduos normais é consequência tanto da diminuição absoluta do tecido hematopoético bem como do aumento da cavidade medular, devido à perda de substância óssea, sendo o espaço adicional preenchido por adipócitos. Em amostras de crianças, a celularidade (porcentagem de tecido hematopoético) da medula óssea é alta, variando de 60 a 100%, diminuindo na segunda década de vida para 64 a 80%, aos sessenta anos para 40% e para 20 a 30% aos oitenta anos. A celularidade varia com o tipo de osso estudado, sendo maior nas vértebras em relação à crista ilíaca e ao esterno. Do ponto de vista prático, o limite mínimo de celularidade considerado normal é de 30%, com possíveis

exceções para as crianças e os idosos. Entretanto, pacientes com osteoporose, mesmo jovens, podem apresentar porcentagem de tecido hematopoético extremamente diminuída em consequência do aumento da cavidade medular e não por diminuição da celularidade.

Nos adultos a medula óssea é o único local onde ocorre a hematopoese. Em várias doenças, como nas anemias hemolíticas, a medula óssea gordurosa pode voltar a ser substituída por tecido hematopoético, podendo ocorrer até nos ossos longos. Além disso, o fígado e o baço também podem reassumir a função hematopoética fetal, o que é denominado de hematopoese extramedular. A presença de tecido hematopoético ativo fora da medula óssea é denominada metaplasia mieloide, que pode ser um fenômeno compensatório ou indicar uma proliferação primária (neoplásica). Em crianças a metaplasia mieloide compensatória (ou reacional) é mais comum, mas em adultos a observação de tecido mieloide fora da medula óssea é geralmente indicativa de processo neoplásico.

Na vida pós-natal a formação primária de linfócitos (na ausência de estímulo antigênico) ocorre na medula óssea e no timo. Existem evidências recentes de que o timo mantém esta função durante toda a vida, mesmo em indivíduos idosos em que está bastante hipotrofiado. Os órgãos linfopoéticos secundários ou periféricos (que respondem aos estímulos antigênicos) são constituídos pelo baço, pelos linfonodos e pelo tecido linfoide associado aos tratos digestivo e respiratório.

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. Bessis M, Brecher G. A second look at stress erythropoiesis. Unanswered questions. *Blood Cells*. 1975;1:409.
2. Bessis M, Weed RI. The structure of normal and pathologic erythrocytes. *Adv Biol Med Physics*. 2973;14:35.
3. Bessis M. Blood smears reinterpreted. Tradução G. Brecher. Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1997, 1a edição. 270 páginas.
4. Cooper MA, Caligiuri MA, Max EE, Powell J. Lymphocyte biology. In: *Clinical Hematology*, editores Young NS, Gerson SL, High KA. Ed Elsevier, Filadélfia, 1a edição, 2006. pp. 71-88.
5. Gaines P, Berliner N. Granulocytopoiesis. In: *Clinical Hematology*, editores Young NS, Gerson SL, High KA. Ed Elsevier, Filadélfia, 1a edição, 2006. pp. 61-70.
6. Zucker-Franklin D, Greaves MF, Grossi CE, Marmont AM. Atlas of blood cells. Function and pathology. Ed. Edizões, Milão, 1988, 2a edição.