

Smart Book Ilustrado de Hematologia

Segunda edição revisada de 2021*

Edição da Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T) de São José do Rio Preto, SP

DOENÇAS DOS ERITRÓCITOS

Capítulo 2

MEDULA ÓSSEA, HEMATOPOIESE, ERITROPOIESE E FATORES DA ERITROPOIESE

Prof.Dr. Paulo Cesar Naoum

2021

**** A primeira edição foi publicada em 2001 em CR-Rom pela AC&T***

Resumo deste capítulo

Destacam-se neste capítulo os conhecimentos sobre:

Medula óssea – órgão produtor das células do sangue. Através de suas composições celulares e teciduais se avalia a produção de células do sangue.

Hematopoiese – processo biológico da formação de todas as células do sangue (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) a partir das **células tronco hematopoietica**.

Eritropoiese – processo biológico somente dos eritrócitos a partir das **células progenitoras mielóide**.

Fatores da eritropoiese – há diversos fatores, porém serão destacados os de importância médica: **eritropoietina, vitamina B12, folatos e ferro**.

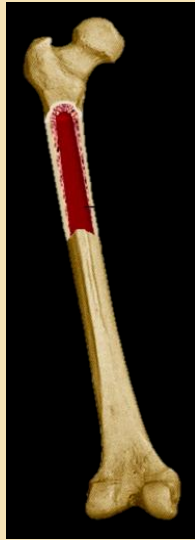
A MEDULA ÓSSEA

É um órgão do sistema hematopoiético* onde se produzem células do sangue(**figura 2.1**).

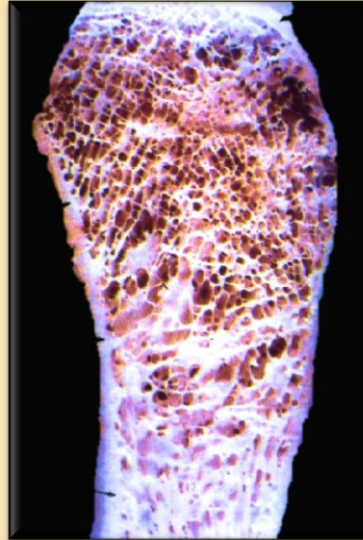
*** O SISTEMA HEMATOPOIÉTICO É FORMADO POR MEDULA ÓSSEA, LINFONODOS (GÂNGLIOS LINFÁTICOS), BAÇO E FÍGADO.**



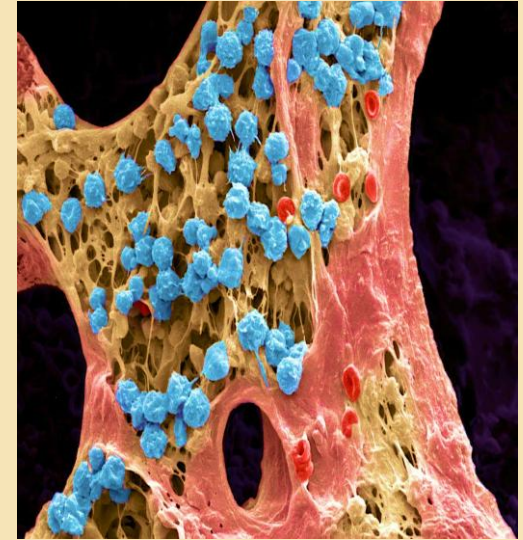
a



b



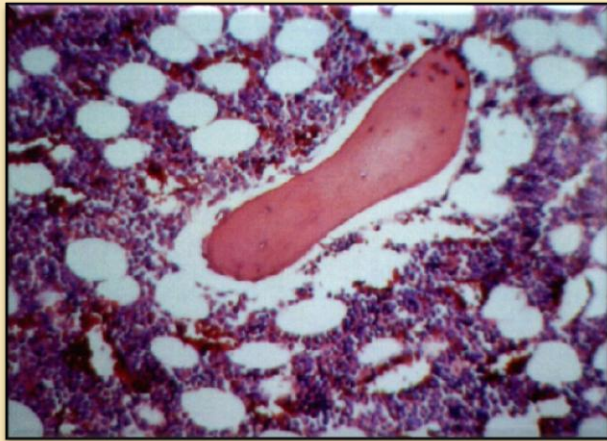
c



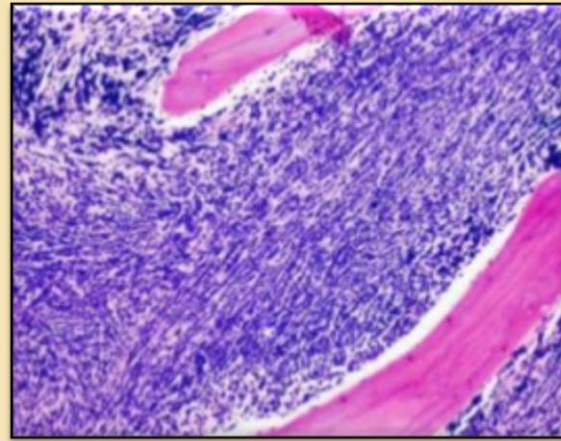
d

Figura 2.1 – (a) Medula óssea no adulto; (b) osso e a medula em cor vermelho; (c) osso do fêmur mostrando as trabéculas ósseas, dentro das quais está o tecido hematopoiético que produz as células do sangue, com leucócitos em azul (d).

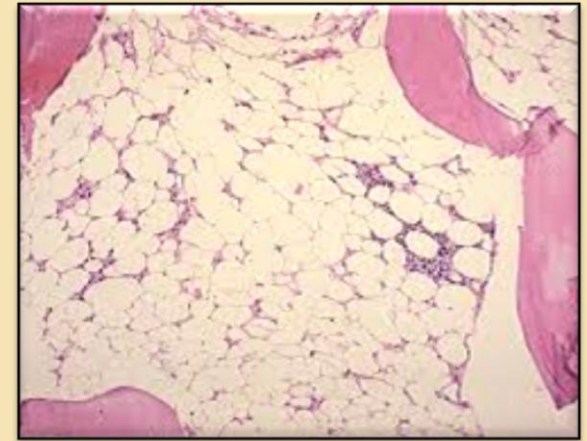
A medula óssea pode ser examinada por biópsia e mielograma. Na **biópsia** retiram-se pedaços minúsculos de osso e após tratamento histológico se faz a análise microscópica em pequeno aumento (100X e 400 X) do panorama celular (**figura 2.2**).



NORMAL



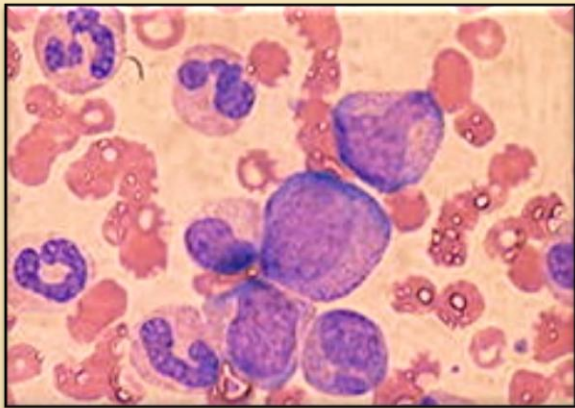
LEUCEMIA



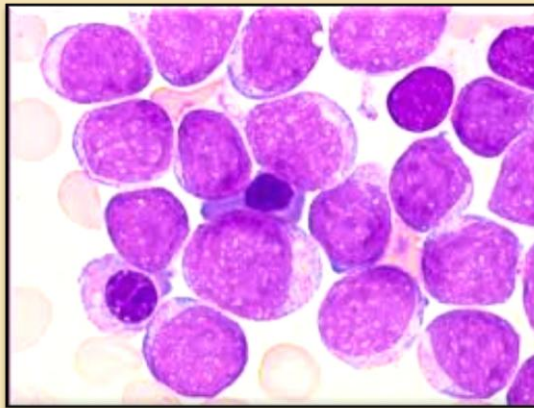
APLASIA DE MEDULA

Figura 2.2 – A biópsia mostra o panorama celular em medula normal, leucêmica e aplástica. As **bolotas brancas** são gorduras e servem, por exemplo, de parâmetro de comparação entre medula normal e aplástica.

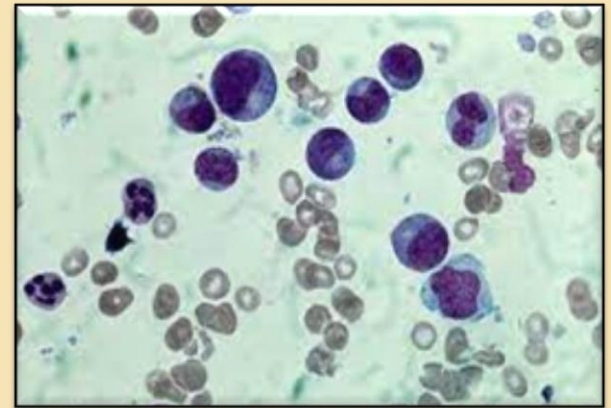
O **mielograma** é feito através de punção no osso com agulha especial. Retiram-se algumas gotas de sangue medular e se faz o esfregaço, que é corado com corantes de rotina hematológica. A análise microscópica das particularidades celulares é feita com aumento de 1.000X (**figura 2.3**).



NORMAL



LEUCEMIA



APLASIA DE MEDULA

Figura 2.3 – Mielograma em medula normal, leucêmica e aplástica. Na medula normal há algumas células imaturas e outras em desenvolvimento. Na leucêmica há acúmulo de células imaturas, e na aplasia se veem poucas células.

A composição da medula óssea é muito diversificada, pois contém outras células além de eritrócitos leucócitos e plaquetas, com destaques para macrófagos, células endoteliais, osteoblastos, células reticulares, osteoclastos e fibroblastos, além de artérias e veias *.

* Estes componentes celulares poderão ser vistos na figura 2.7

Quando se analisa os tipos de células do sangue através do mielograma é possível visualiza-las em suas diferentes fases evolutivas, conforme mostra a **figura 2.4.**

- 1- MIELOBLASTO IMATURO
- 2- MIELOBLASTO MADURO
- 3- MIELÓCITO
- 4- METAMIELÓCITO
- 5- NEUTRÓFILO *BASTONETE*
- 6- NEUTRÓFIO *SEGMENTADO*
- 7- EOSINÓFILO
- 8- MONÓCITO
- 9- PROERITROBLASTO
- 10- ERITROBLASTO *BASÓFILO*
- 11- ERITROBLASTO *POLICROMÁTICO*
- 12- ERITROBLASTO *ORTOCROMÁTICO*
- 13- LINFÓCITO

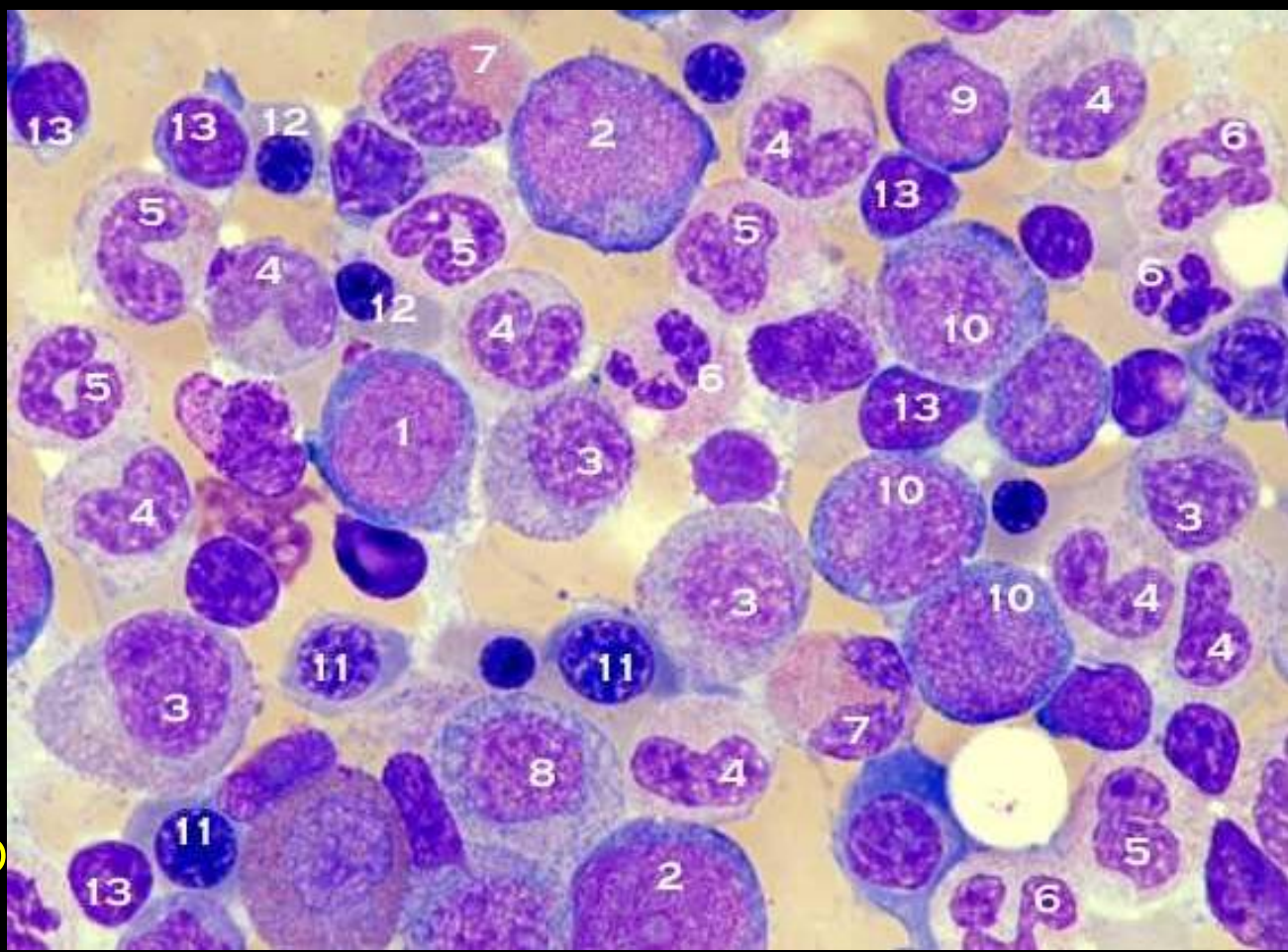


Figura 2.4

Células de medula normal por **mielograma** visualizadas em microscópio óptico com aumento de 1.000 X (com óleo de imersão). À esquerda: identificação de cada célula.

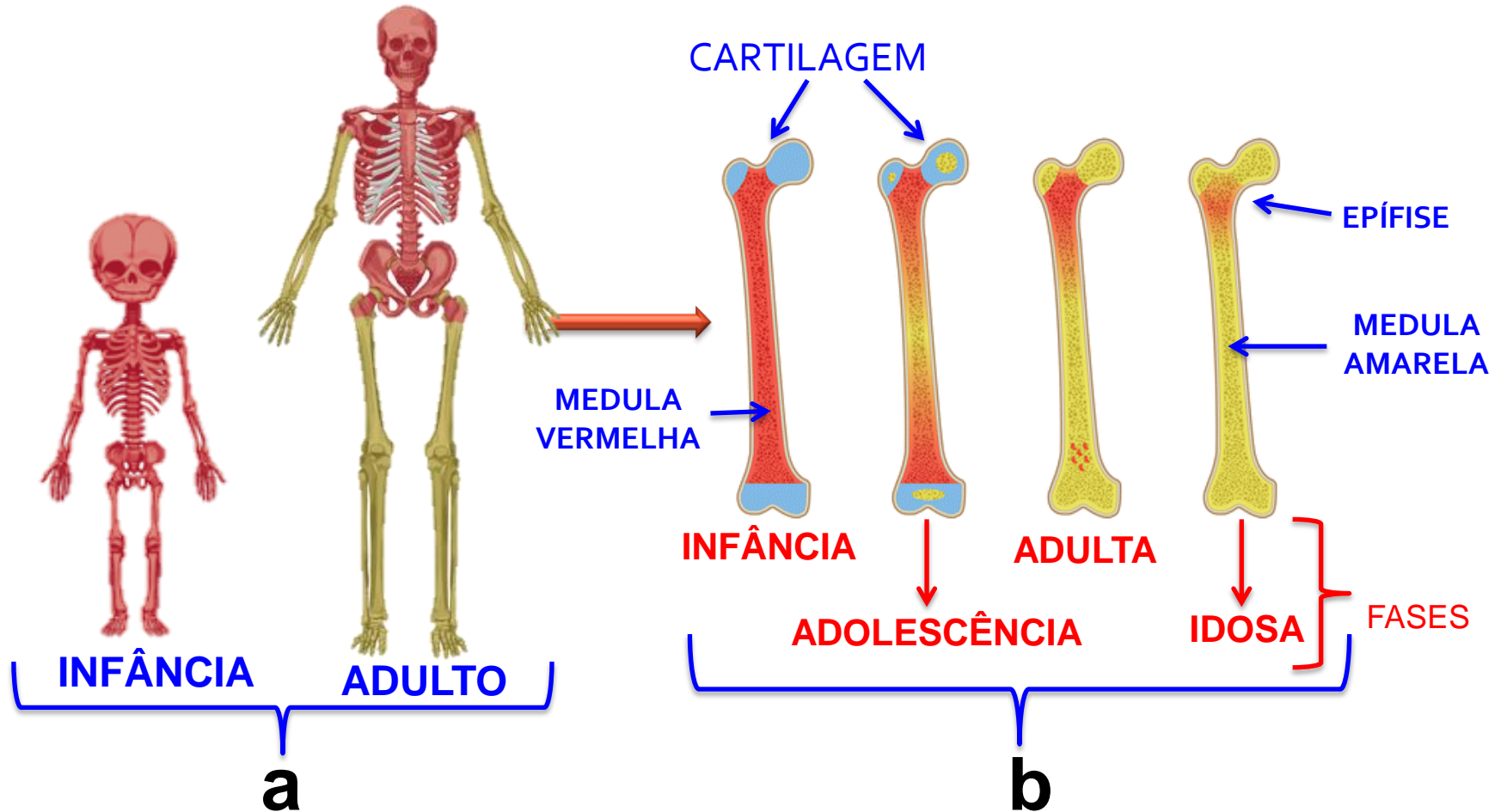
A capacidade da medula óssea em produzir células do sangue (hematopoiese) é variável conforme o desenvolvimento físico e etário da pessoa.

Na infância todos os ossos têm medula hematopoiética, ou “medula vermelha”. No adulto a medula vermelha se resume aos ossos do crânio, mandíbula, esterno, escápulas, vertebras, costelas, ilíaco e epífises dos ossos longos (**figura 2.5a**).

As medulas dos ossos longos também sofrem visíveis modificações nas fases de infância, adolescência, adulta e idosa. À medida que a pessoa muda de fase etária, a medula vermelha dos ossos longos restringe-se à epífise, e é substituída por tecido gorduroso, ou “medula amarela (**figura 2.5b**).

Figura 2.5 – (a) Distribuição de medula vermelha na infância e adulto (> 25 anos). **(b)** Medulas vermelha e amarela em ossos longos nas diferentes fases da vida.

Uma das razões que dificultam a recuperação de hemopatias no idoso é a diminuição do tecido hematopoietico.



A HEMATOPOIESE

É o nome que se dá para produção de todas as células do sangue (**eritrócitos, leucócitos e plaquetas**) a partir da célula tronco pluripotencial hematopoiética na medula óssea.

A célula tronco hematopoiética é uma das primeiras células formadas na fase inicial do desenvolvimento do embrião. Ela compõe o grupo de células tronco embrionárias (**figura 2.6**).

Quando o embrião evolui e se torna feto, a célula tronco embrionária destinada a formar células do sangue migra para a medula óssea que está se formando no feto e se insere num microambiente celular, tornando-se efetivamente, a **célula tronco hematopoiética (figura 2.7)**.

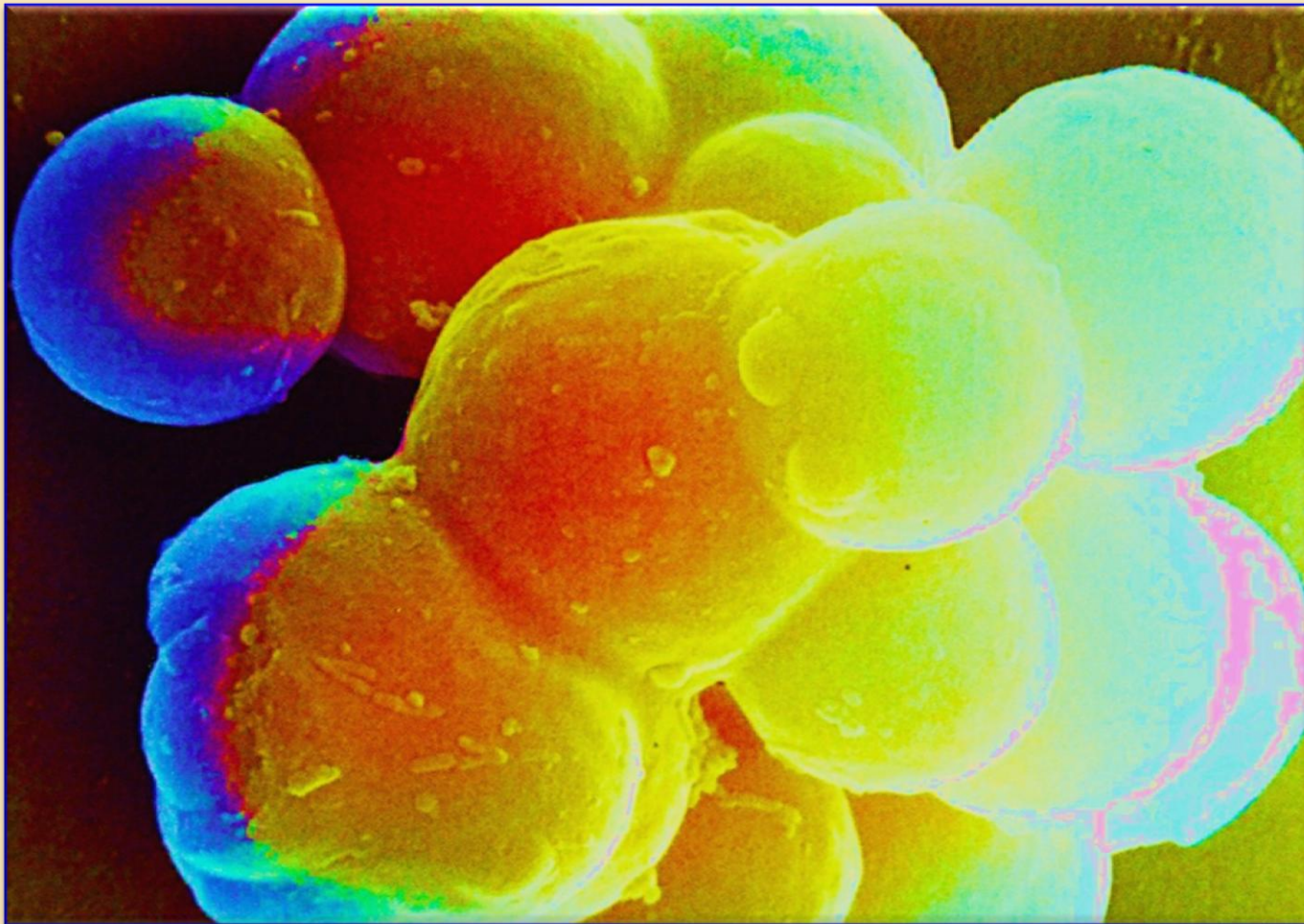
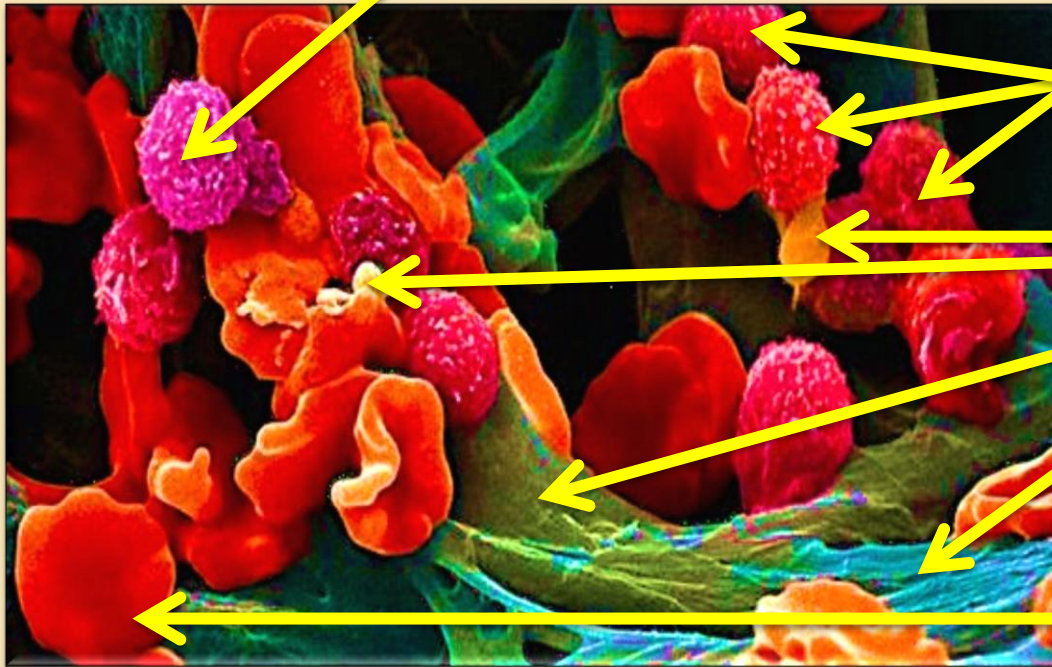


Figura 2.6

“Ninho” de células tronco embrionárias em embrião com sete dias de vida. Estas células começam a se diferenciarem para suas respectivas funções de células tronco. Uma dessas células será a célula tronco hematopoietica.

CÉLULA TRONCO HEMATOPOIETICA



LEUCÓCITOS

PLAQUETAS

FIBROBLASTOS (VERDE)

CÉLULA RETICULAR (AZUL)

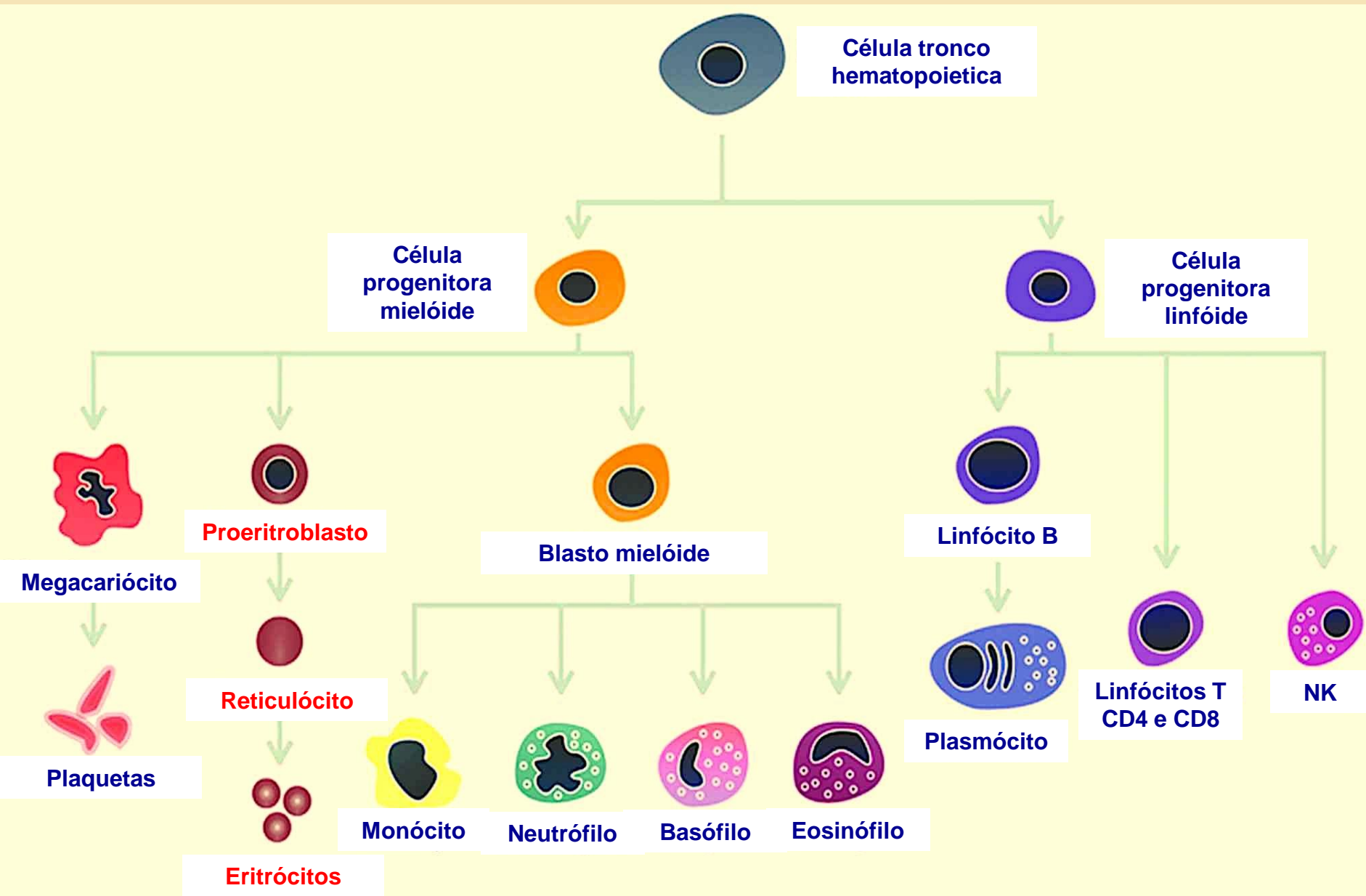
ERITRÓCITOS (VERMELHO)

Figura 2.7 – O microambiente medular é composto por várias células além da célula tronco hematopoietica. Estas diferentes células criam um ambiente de equilíbrio biológico, que junto com os fatores da hematopoiese, fornecem condições às células tronco hematopoieticas para se proliferarem, autorenovarem e diferenciarem.

Durante a hematopoiese ocorrem reações químicas conhecidas por **sinalizações celulares**, efetuadas por diferentes fatores da hematopoiese, por exemplo: fatores de crescimento celular, interleucinas, vitaminas do complexo B, hormônios etc.

Essas sinalizações induzem as células tronco hematopoieticas a se dividirem, formando duas células: uma delas é a sua própria cópia, para que a presença desta célula na medula siga presente de forma permanente; a outra célula será diferenciada da célula tronco hematopoietica, e pode ser a **célula progenitora mielóide** ou a **célula progenitora linfóide**. A **figura 2.8a** mostra a autorenovação da célula tronco hematopoietica e sua diferenciação. A **figura 2.8b** mostra o esquema da hematopoiese.

Figura 2.8 – Esquema da hematopoiese clássica.



A evolução das células do sangue ocorre através de induções de fatores específicos para eritrócitos, leucócitos e plaquetas (**figuras 2.9 e 2.10**).

Figura 2.9 – Órgãos que produzem hormônios que sinalizam a formação de eritrócitos (EPO) e plaquetas (TPO). As interleucinas que induzem a formação de leucócitos são produzidas principalmente por linfócitos..



**ERITROPOIETINA
(EPO)**

**TROMBOPOIETINA
(TPO)**

RINS



**TROMBOPOIETINA
(TPO)**

FÍGADO

INTERLEUCINAS (IL) OU CITOCINAS QUE ESTIMULAM A FORMAÇÃO DE LEUCÓCITOS

IL 2- MONOCITOPOIESE E LINFOPOIESE DE LINFÓCITOS T

IL 3- GRANULOPOIESE DO NEUTRÓFILO E BASÓFILO

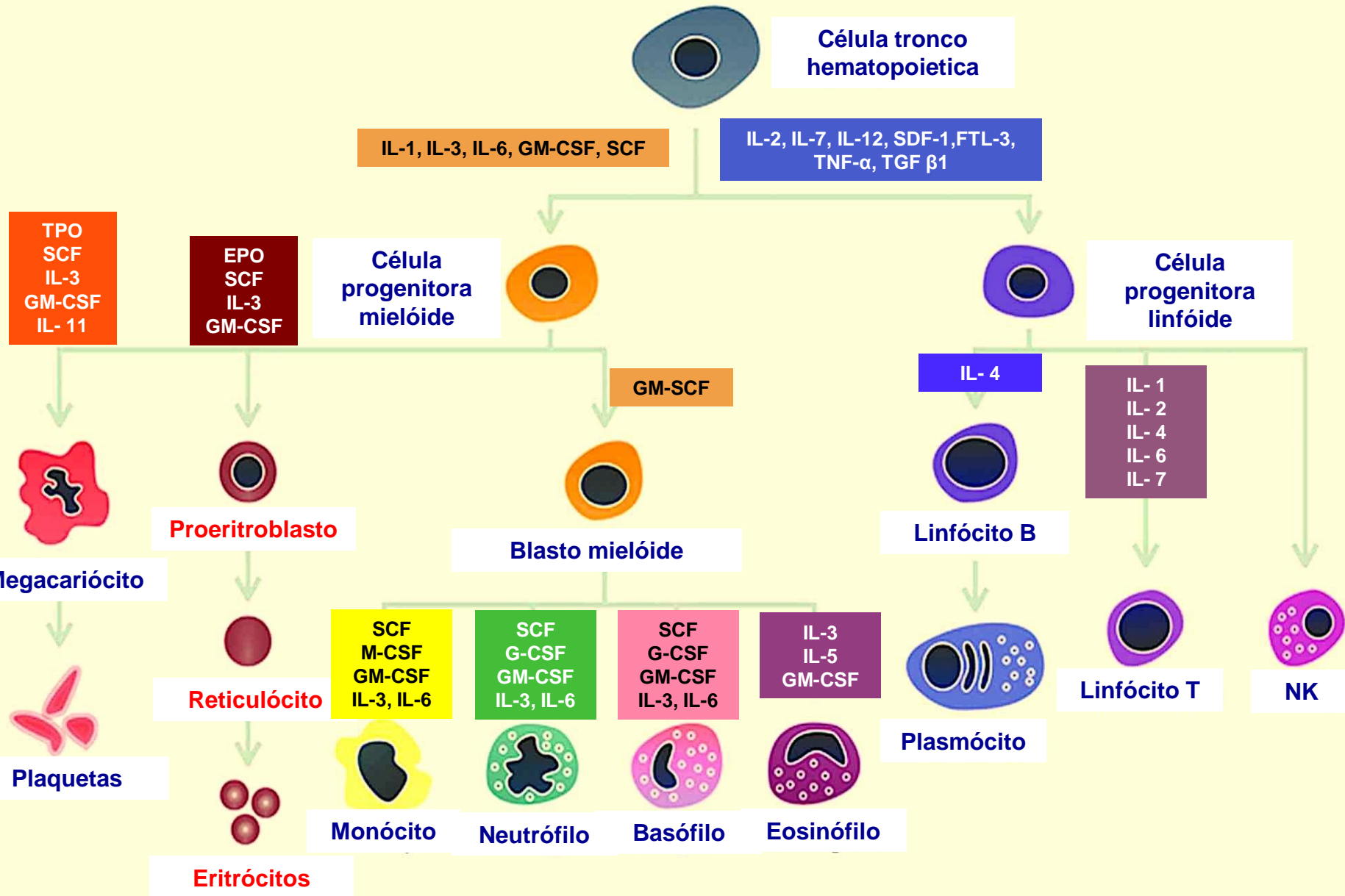
IL 5- GRANULOPOIESE DO EOSINÓFILO

IL 6- LINFOPOIESE DE LINFÓCITOS B + ANTICORPOS

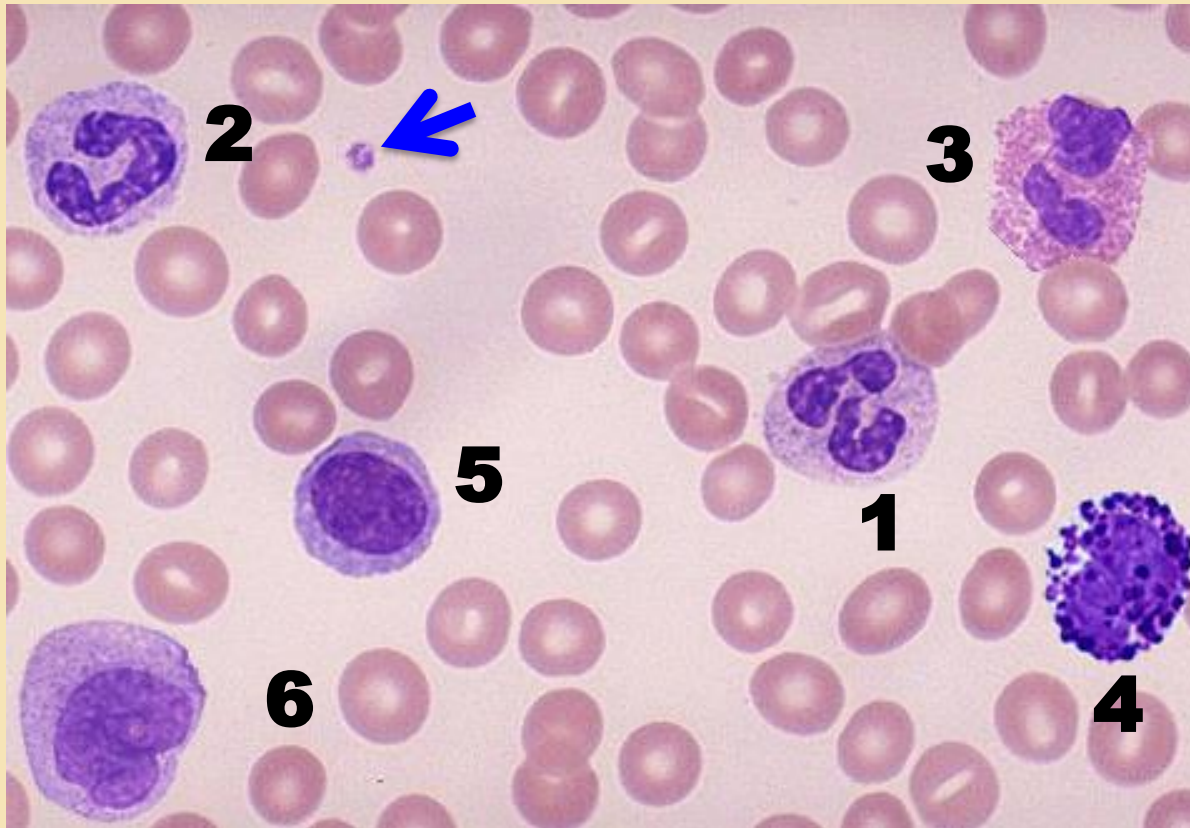
IL 7- LINFOPOIESE DE LINFÓCITOS B

IL 11- TROMBOCITOPOIESE

Figura 2.10 – Ação dos principais sinalizadores da hematopoiese.



Os períodos de formação das células do sangue são variáveis na medula óssea e no sangue periférico (**tabela 2.1**). As análises citológicas do sangue periférico nos permite diferencia-las através de corantes com azul de metileno e eosina (**foto abaixo**):



- (1) neutrófilo (neutr.)
segmentado
- (2) neutr. bastão,
- (3) eosinófilo
- (4) basófilo
- (5) linfócito
- (6) monócito
- (seta) plaqueta

TABELA 2.1- Os diferentes tempos de vidas das células do sangue humano na medula óssea, sangue periférico e tecidos.

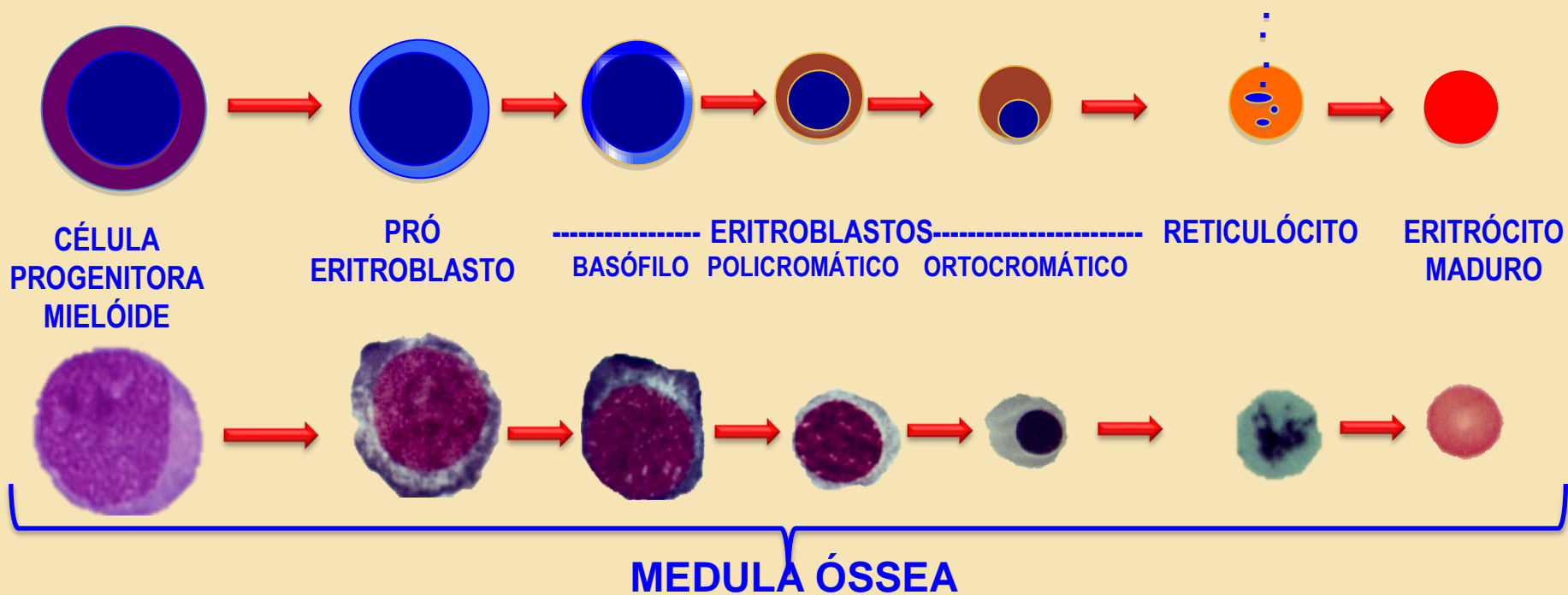
CÉLULAS DO SANGUE	MEDULA ÓSSEA	SANGUE	TECIDOS
ERITRÓCITOS	7 A 8 DIAS	120 DIAS	-
GRANULÓCITOS	14 DIAS	< 1 DIA[#]	1 A 2 DIAS[#]
LINFÓCITOS	< 7 DIAS	15% SEMANAS A MESES 85% < UMA SEMANA*	-
PLAQUETAS	5 DIAS	10 DIAS	-

Estas são as razões que explicam, por exemplo, por que um paciente com quadro infeccioso pode ter leucocitose de 35.000/mm³, e cinco horas depois sua contagem de leucócitos cair para 8.800/mm³.

Fonte original: BLOOD, 38 (372-377) 1971.

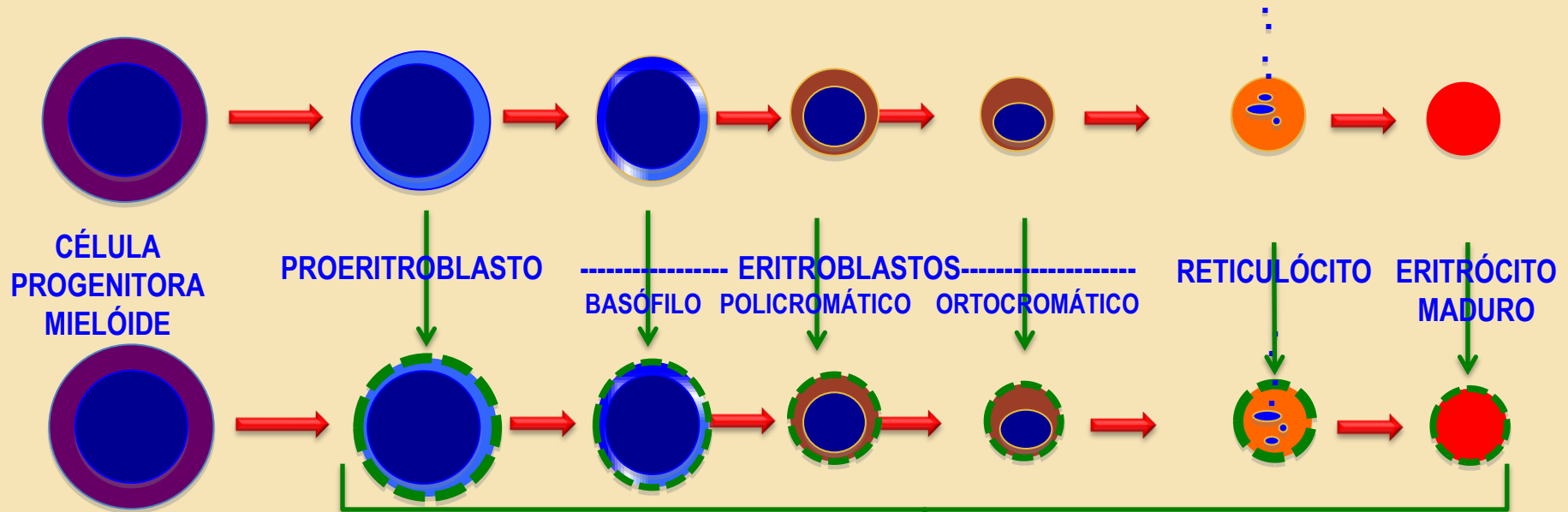
A ERITROPOIESE

Eritropoiese se refere à formação e desenvolvimento do eritrócito na medula óssea a partir da célula progenitora mielóide. A demora para formar eritrócitos é de aproximadamente oito dias ([esquema abaixo](#)).



À medida que as células precursoras dos eritrócitos vão se formando elas são revestidas por proteínas que atuam como **antígenos de membrana***. Essa “capa” de proteção protegerá os eritrócitos contra ataques do sistema imune e das proteínas do sistema de complemento (**esquemas abaixo**).

* **ALGUNS DESSES ANTÍGENOS FORMARÃO OS SISTEMAS SANGUÍNEOS ABO E RH**

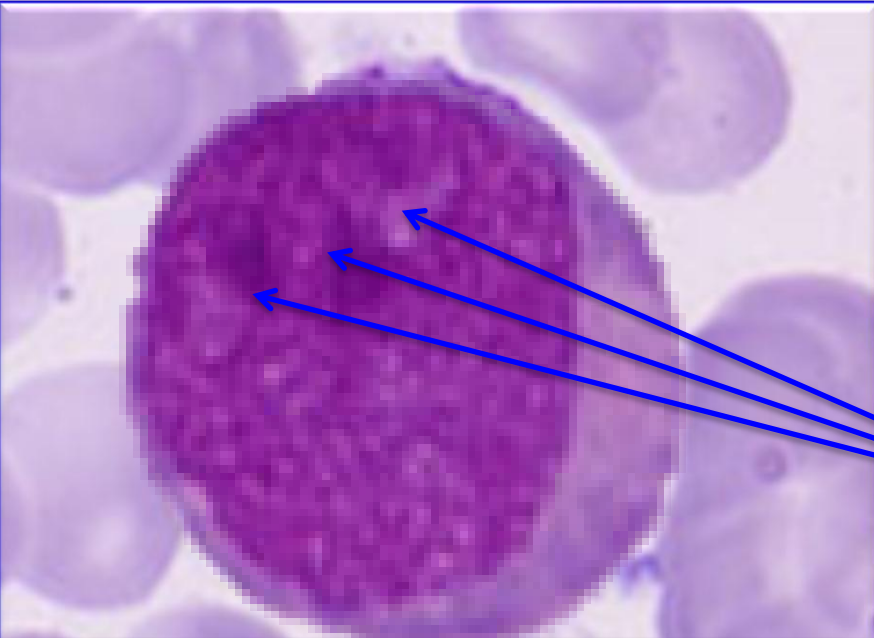


Representação esquemática dos revestimentos das células eritróides e do eritrócito.

As diferenças morfológicas das células que fazem parte das transformações que vão da célula progenitora mieloide até o eritrócito são intensas.

Para facilitar o entendimento das suas especificidades, elaboramos sete slides sequenciais que detalham os seguintes aspectos morfológicos:

TAMANHO DA CÉLULA
TIPO DE NÚCLEO
PRESENÇA (OU NÃO) DE NUCLÉOLOS
TIPO DE CITOPLASMA
% DA CÉLULA NA MEDULA ÓSSEA
% DA CÉLULA NO SANGUE PERIFÉRICO
PRESENÇA DE HEMOGLOBINA
E
TEMPO DE VIDA CELULAR



CÉLULA PROGENITORA MIELÓIDE

NUCLÉOLOS

TAMANHO: 15 – 25 μm

NÚCLEO: CIRCULAR

NUCLÉOLO: 2 a 5

CROMATINA: FINA

CITOPLASMA: MODERADA BASOFILIA

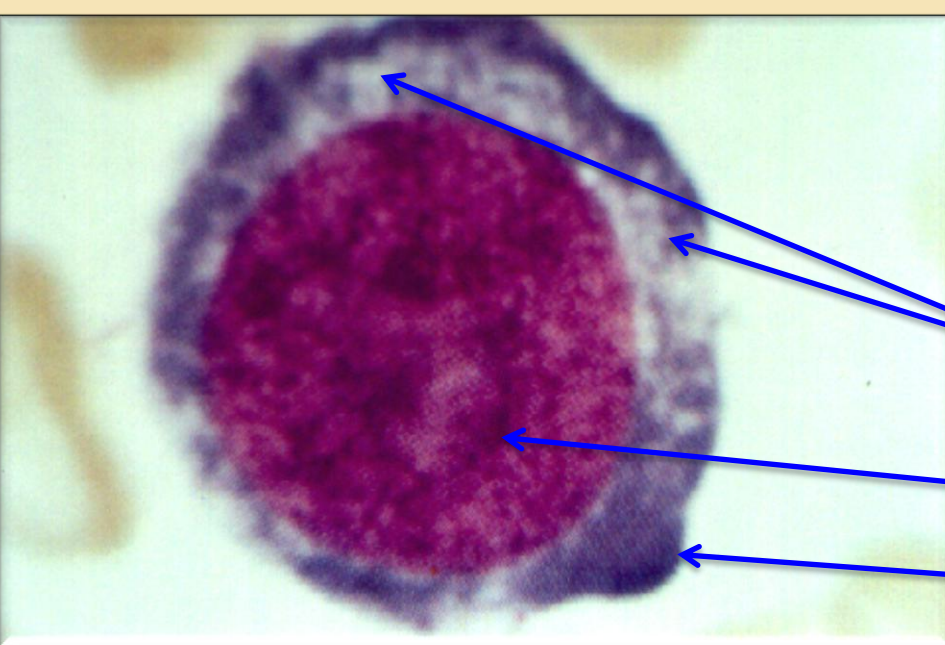
% NA MEDULA ÓSSEA: 0,25

% NO SANGUE PERIFÉRICO: 0

HEMOGLOBINA: 0

TEMPO DE VIDA: < 20 horas

PROERITROBLASTO



ZONAS DE GOLGI
(ÁREAS CLARAS)

NUCLÉOLO

PROJEÇÃO DA MEMBRANA

TAMANHO: 12 – 20 μm

NÚCLEO: CIRCULAR

NUCLÉOLO: 1 a 2

CROMATINA: FINA

CITOPLASMA: BASOFILIA ACENTUADA (COM ÁREAS CLARAS E

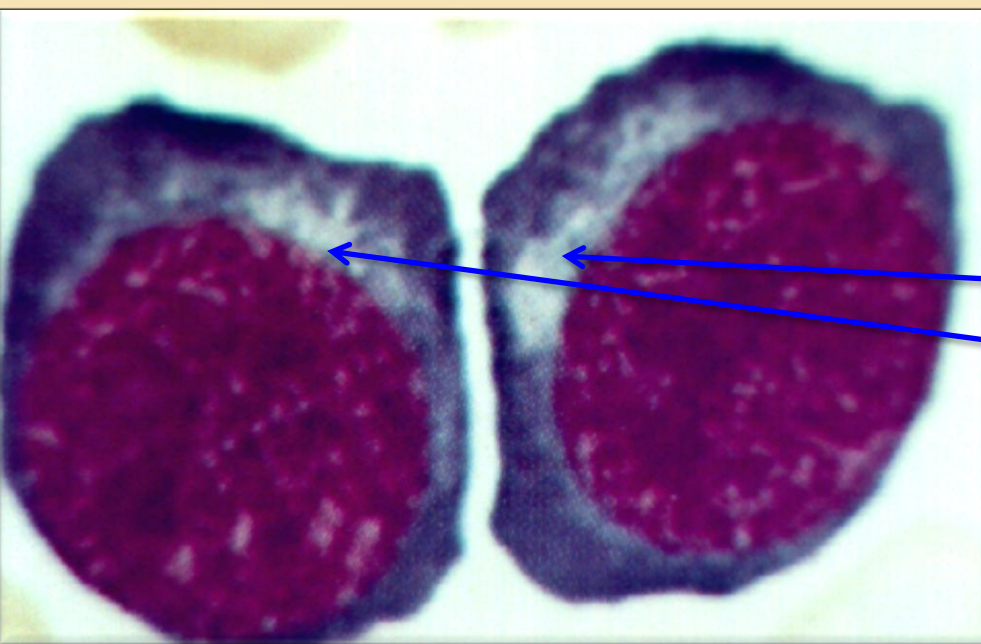
% NA MEDULA ÓSSEA: 1

PROJEÇÕES DA MEMBRANA)

% NO SANGUE PERIFÉRICO: 0

HEMOGLOBINA: 0 A 7 $\mu\mu\text{g}$

TEMPO DE VIDA: 20 horas



ERITROBLASTO BASÓFILO

ÁREAS CLARAS INDICANDO SÍNTESE DE HEMOGLOBINAS

(ESTAS ÁREAS CLARA SÃO RESULTANTES
DAS REAÇÕES ENTRE A ACIDEZ DA
HEMOGLOBINA COM AS PROTEÍNAS
BASÓFILAS DO CITOPLASMA).

TAMANHO: 10 – 15 μm

NÚCLEO: CIRCULAR

NUCLÉOLO: 0 a 1

CROMATINA: DENSA (+)

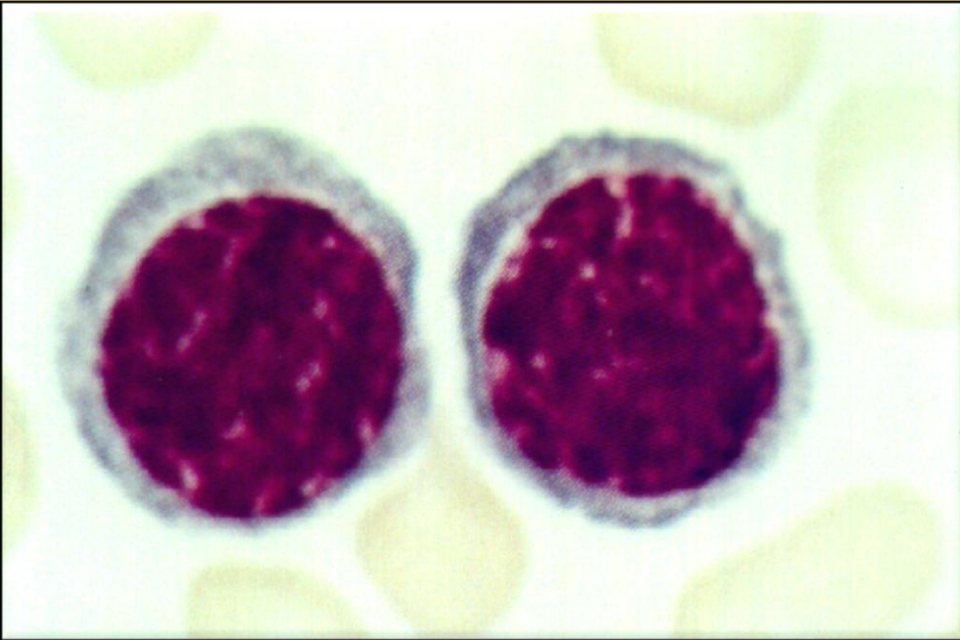
CITOPLASMA: BASOFILIA ACENTUADA (ÁREAS CLARAS POR
SÍNTESE DE HEMOGLOBINA)

% NA MEDULA ÓSSEA: 1 a 4

% NO SANGUE PERIFÉRICO: 0

HEMOGLOBINA: 7 a 25 μg

TEMPO DE VIDA: 40 horas



ERITROBLASTO POLICROMÁTICO

A POLICROMASIA SE DEVE AO AUMENTO DA SÍNTESE DE HEMOGLOBINA NA CÉLULA. A HEMOGLOBINA TEM pH ÁCIDO E O CITOPLASMA TEM pH BÁSICO. ESTA MISTURA DE pHs DE PROTEÍNAS RESULTA NA POLICROMASIA.

TAMANHO: 10 – 12 μm

NÚCLEO: CIRCULAR

NUCLÉOLO: 0

CROMATINA: GROSSA

CITOPLASMA: AZUL CINZENTO (POLICROMASIA)

% NA MEDULA ÓSSEA: 10 a 20

% NO SANGUE PERIFÉRICO: 0

HEMOGLOBINA: 10 a 25 μg

TEMPO DE VIDA: 24 horas

ERITROBLASTO ORTOCROMÁTICO

FASE INICIAL: NÚCLEO GRANDE E CENTRAL, CITOPLASMA QUASE HOMOGENEO

FASE FINAL: NÚCLEO MENOR E POLARIZADO, COM HOMOGENEA HEMOGLOBINIZAÇÃO DO CITOPLASMA

FASE INICIAL

FASE FINAL

TAMANHO: 8 – 10 μm

NÚCLEO: CIRCULAR

NUCLÉOLO: 0

CROMATINA: DENSA:(+ / ++)

CITOPLASMA: CINZA/SALMÃO

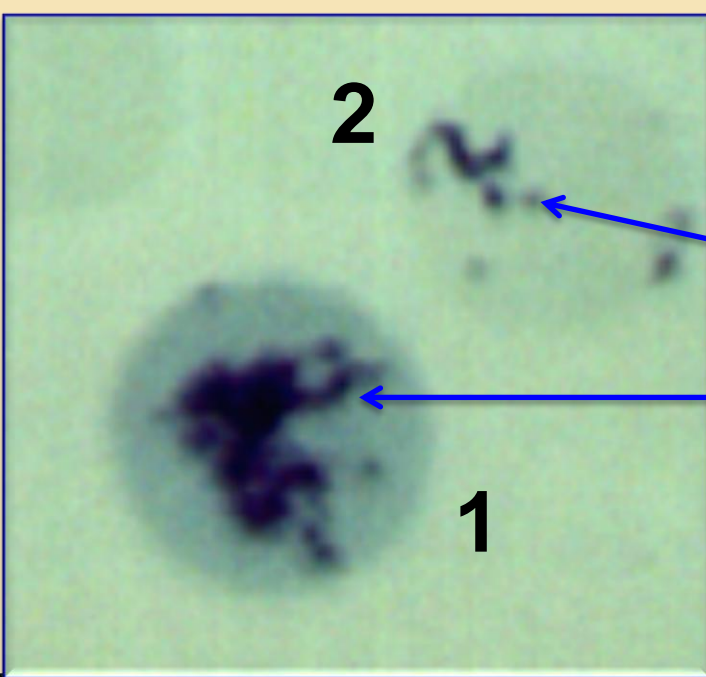
% NA MEDULA ÓSSEA: 5 a 10

% NO SANGUE PERIFÉRICO: 0

HEMOGLOBINA: 15 a 25 μg

TEMPO DE VIDA: 15 horas

RETICULÓCITO



**RETÍCULOS DE RNA
RIBOSSÔMICO**

**(O RETICULÓCITO 1 É MAIS JOVEM
QUE O 2, POR CONTA DA
QUANTIDADE DE RETÍCULOS).**

TAMANHO: 8 – 8,5 μm

RETÍCULOS DE RNA RIBOSSÔMICO: Variável

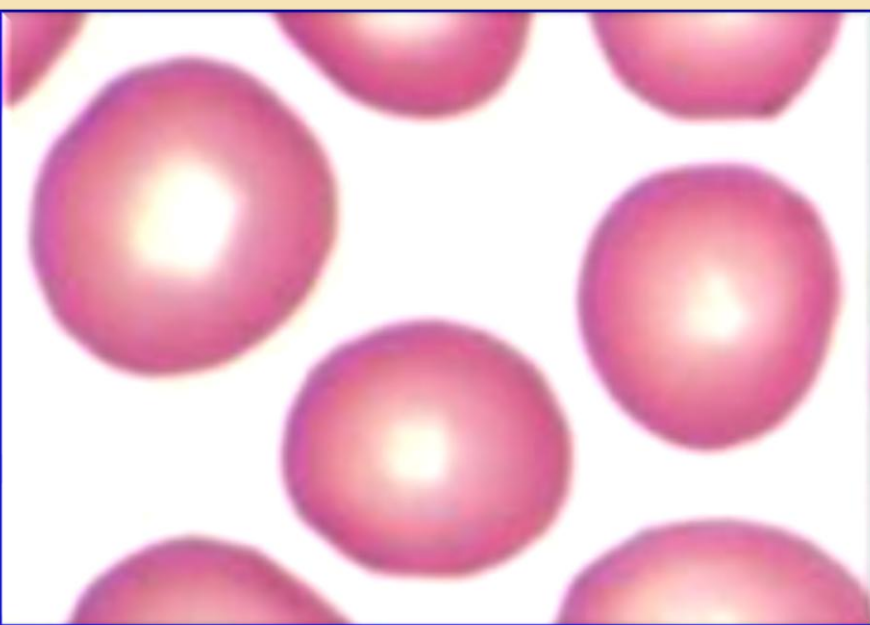
CITOPLASMA: AZUL/SALMÃO (DEPENDE DO CORANTE)

% NA MEDULA ÓSSEA: 1

% NO SANGUE PERIFÉRICO: 0,5 a 2,5

HEMOGLOBINA: 25 a 30 μg

TEMPO DE VIDA: 72 hs



ERITRÓCITOS HEMÁCIAS OU GLÓBULOS VERMELHOS

TAMANHO: 7 – 8 μm

NÃO TEM NÚCLEO

CITOPLASMA: SALMÃO

% NA MEDULA ÓSSEA: NÃO AVALIADO

% NO SANGUE PERIFÉRICO: PREDOMINANTE

HEMOGLOBINA: 27 a 32 μg /eritrócito

TEMPO DE VIDA: 110 -120 dias

OS FATORES DA ERITROPOIESE

A eritropoiese ocorre com a participação de vários indutores conhecidos por **fatores da eritropoiese**.

Os fatores que tem interesse médico são: **eritropoietina (EPO)**, **vitamina B12**, **folatos**, e **ferro**, e estes serão apresentados com mais detalhes a partir da **figura 2.11**. Outros dois grupos de fatores também atuam na eritropoiese - as **interleucinas** e **GATA-1** – mas ambos tem apenas interesse científico. Apesar disso, faremos um breve resumo desses dois fatores:

Interleucinas: São proteínas produzidas principalmente por linfócitos. Tem as funções de induzirem as células a se reproduzirem, se diferenciarem e se mobilizarem. Atualmente há cerca de 40 tipos específicos de interleucinas que atuam

em células do sangue e de outros tecidos.

GATA-1: são fatores que se ligam aos nucleotídeos **g**uanina-**a**denina-**t**imina-**a**denina induzindo os genes que regulam o desenvolvimento, a diferenciação e o tempo de vida dos proeritroblastos e eritroblastos, a fazerem as transcrições dos DNAs em RNAs mensageiros. **Mutações no GATA-1 podem causar a anemia diseritropoietica (ou seja, a eritropoiese não se desenvolve a partir do proeritroblasto).**

O esquema abaixo mostra a ação dos fatores da eritropoiese.

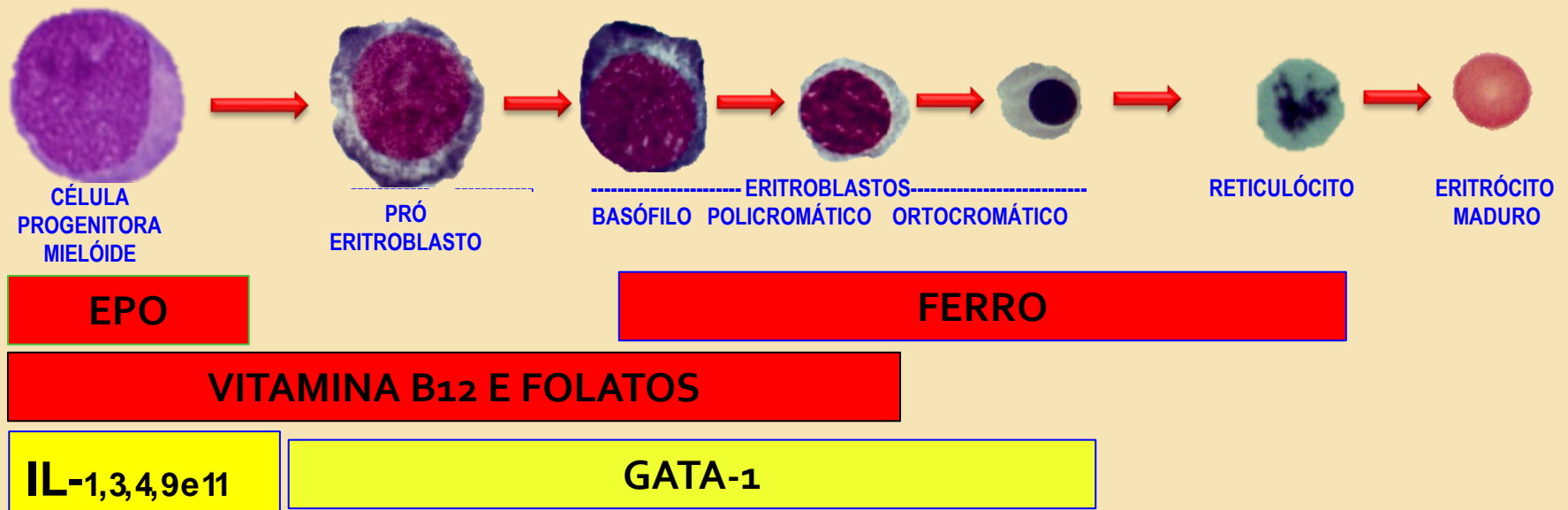
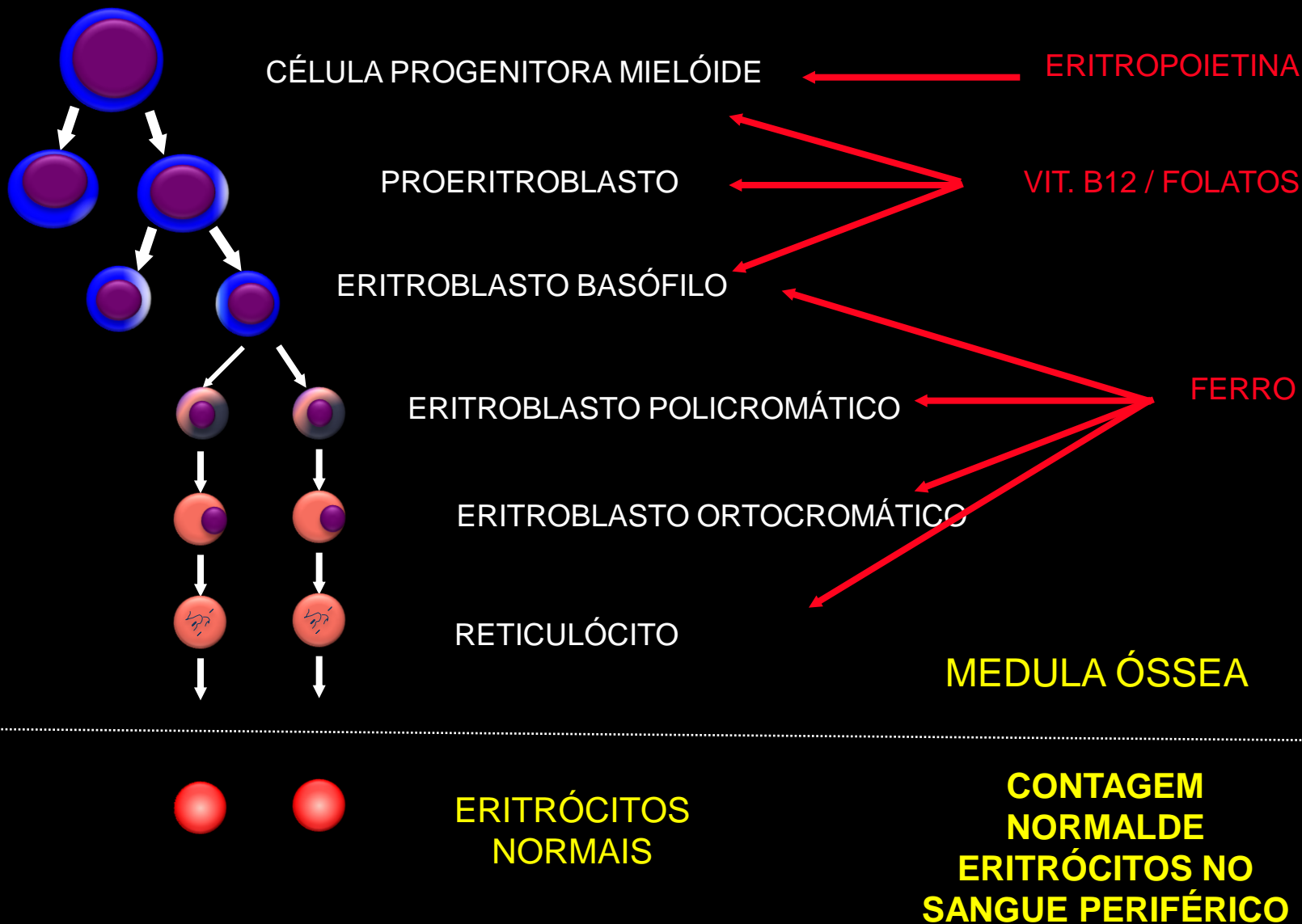


Figura 2.11 - Atividades normais dos fatores da eritropoiese

CÉLULAS PRECURSORAS DE ERITRÓCITOS

FATORES DA ERITROPOIESE



Eritropoietina (EPO)

É um hormônio produzido nas células glomerulares dos rins. Atua induzindo a célula progenitora mielóide a direcionar sua divisão celular para formar proeritroblastos.

A deficiência de EPO ocorre em pessoas com tumor renal, doença renal crônica e outras doenças crônicas (*infecções, câncer e doenças inflamatórias*). Essas patologias desencadeiam anemias com diferentes graus de intensidades (figuras 2.12 e 2.13).

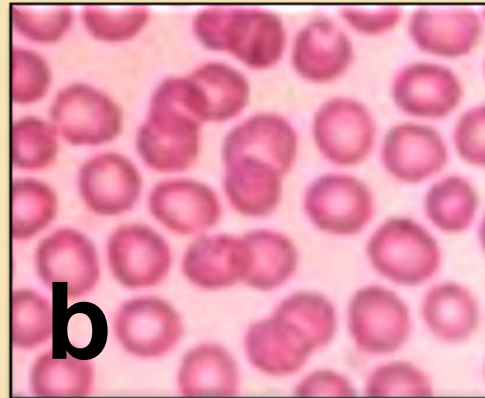


Figura 2.12 (a) Anemia causada por tumor renal. Anisopoikilocitose acentuada.
(b) Eritrócitos normais.

Figura 2.13 - Deficiência de eritropoietina e seus efeitos

CAUSAS ADQUIRIDAS

FATORES DA ERITROPOIESE




ERITRÓCITO
NORMAL


**MORFOLOGIAS
ALTERADAS**

**DIMINUIÇÃO DE
ERITRÓCITOS NO
SANGUE PERIFÉRICO**

Complexo de vitaminas B (B12 e Folatos)

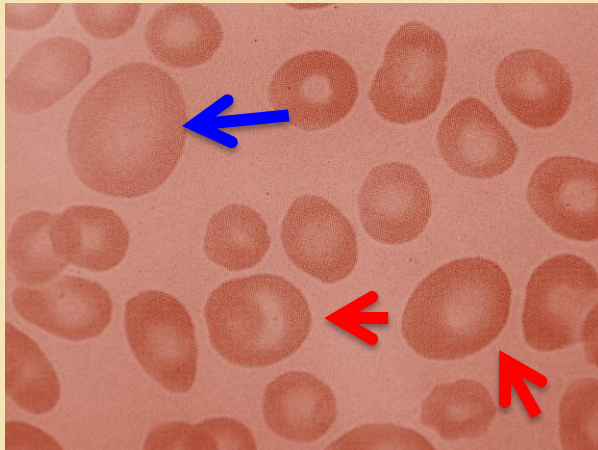
São vitaminas proveniente da alimentação e de seus estoques no fígado. Seus componentes químicos são usados para formarem as bases nitrogenadas (adenina, citosina, guanina e timina) que compõe o DNA e os cromossomos. Atuam, portanto, na **duplicação de DNA** e na ***indução da divisão celular*** de todas a nossas células, notadamente dos proeritroblastos e eritroblastos basófilos.

As deficiências de vitamina B12 e/ou folatos ocorrem por carência alimentar, gestação sem acompanhamento médico, doenças crônicas (*ver slide 31*), má absorção devido a gastrectomia, ressecção intestinal, e doenças inflamatórias do intestino, principalmente.

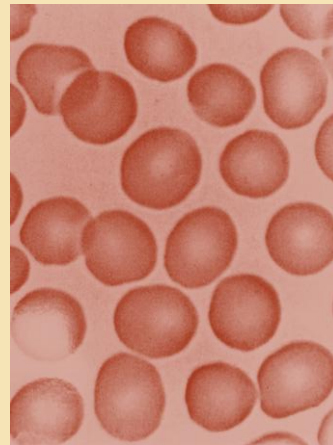
Complexo de vitaminas B (B12 e Folatos)

(continuação)

Uma situação especial conhecida por anemia perniciosa se deve a **ação de autoanticorpos contra as células parietais do estômago**, reduzindo a absorção de vitamina B12. Todas essas patologias causam anemias macrocíticas ou megaloblásticas com diferentes intensidades (**figuras 2.14 e 2.15**).



a



b

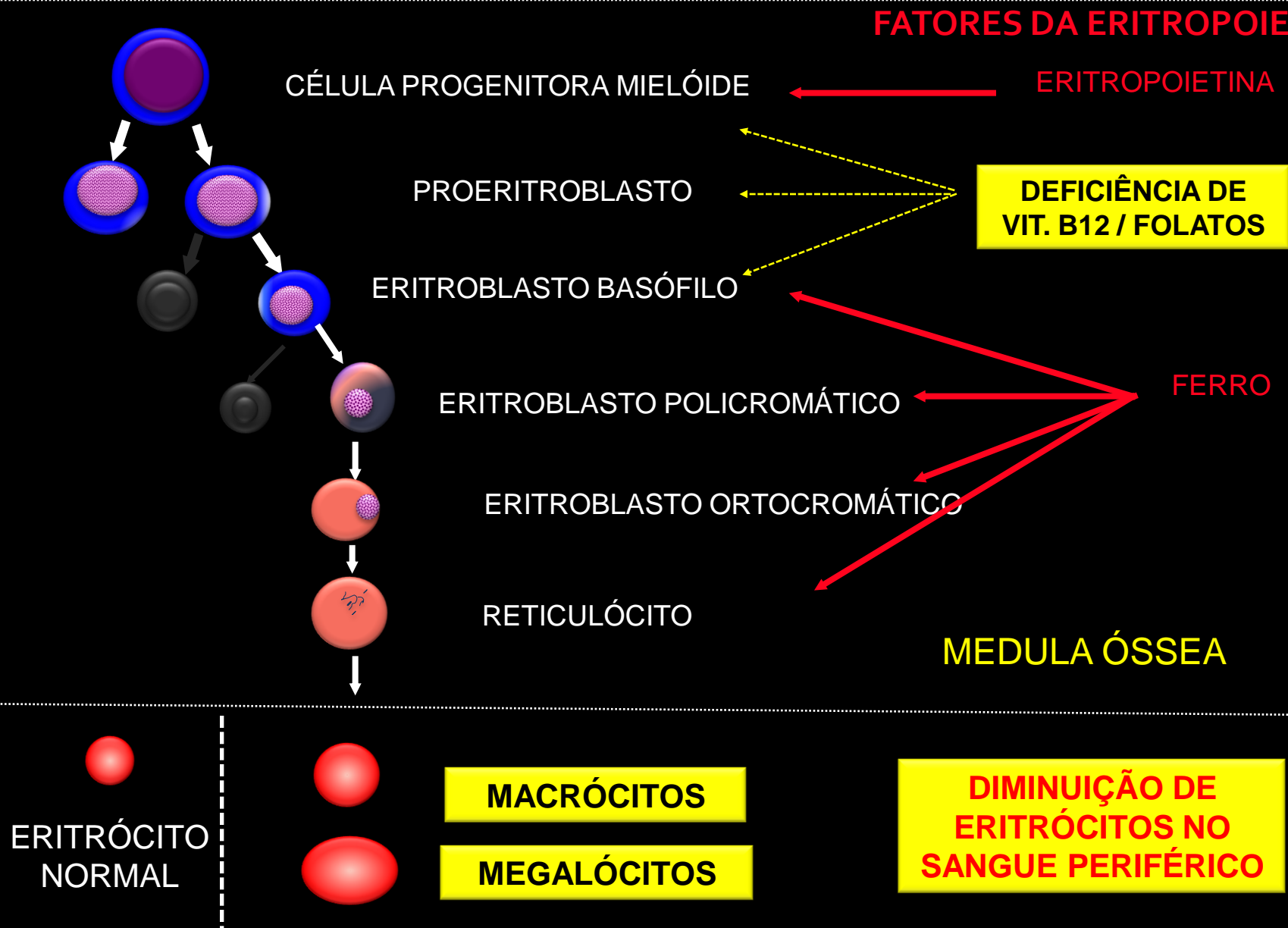
Figura 2.14

(a) Anemia por deficiência de vit. B12: megalócito (seta azul) e macrócitos (setas vermelhas).

(b) Eritrócitos normais

Figura 2.15 - Deficiência de vitamina B12 e/ou folatos

CAUSAS ADQUIRIDAS OU CONSTITUCIONAIS (ANEMIA MACROCÍTICA OU MEGALOBLÁSTICA)



Ferro

O ferro provém da alimentação e de seu armazenamento em proteínas de estoque – ferritina e hemossiderina – presentes nas células do sistema mononuclear fagocitário (macrófagos) do fígado, baço e medula óssea.

Causas de deficiência de ferro: carência alimentar; sangramentos crônicos; gastrites e úlceras; tumores de estômago, intestino e útero; doenças crônicas (*ver slide 31*); gestação (*sem acompanhamento médico*); verminoses. Há também a anormalidade da inserção do ferro no grupo heme, que causa a **anemia sideroblástica**. As **figuras 2.16 e 2.17** mostram respectivamente as células atingidas pela deficiência de ferro e na anemia sideroblástica.

Figura 2.16 - Deficiência de ferro e seus efeitos

CAUSAS ADQUIRIDAS: CARÊNCIA ALIMENTAR, SANGRAMENTOS, ETC...

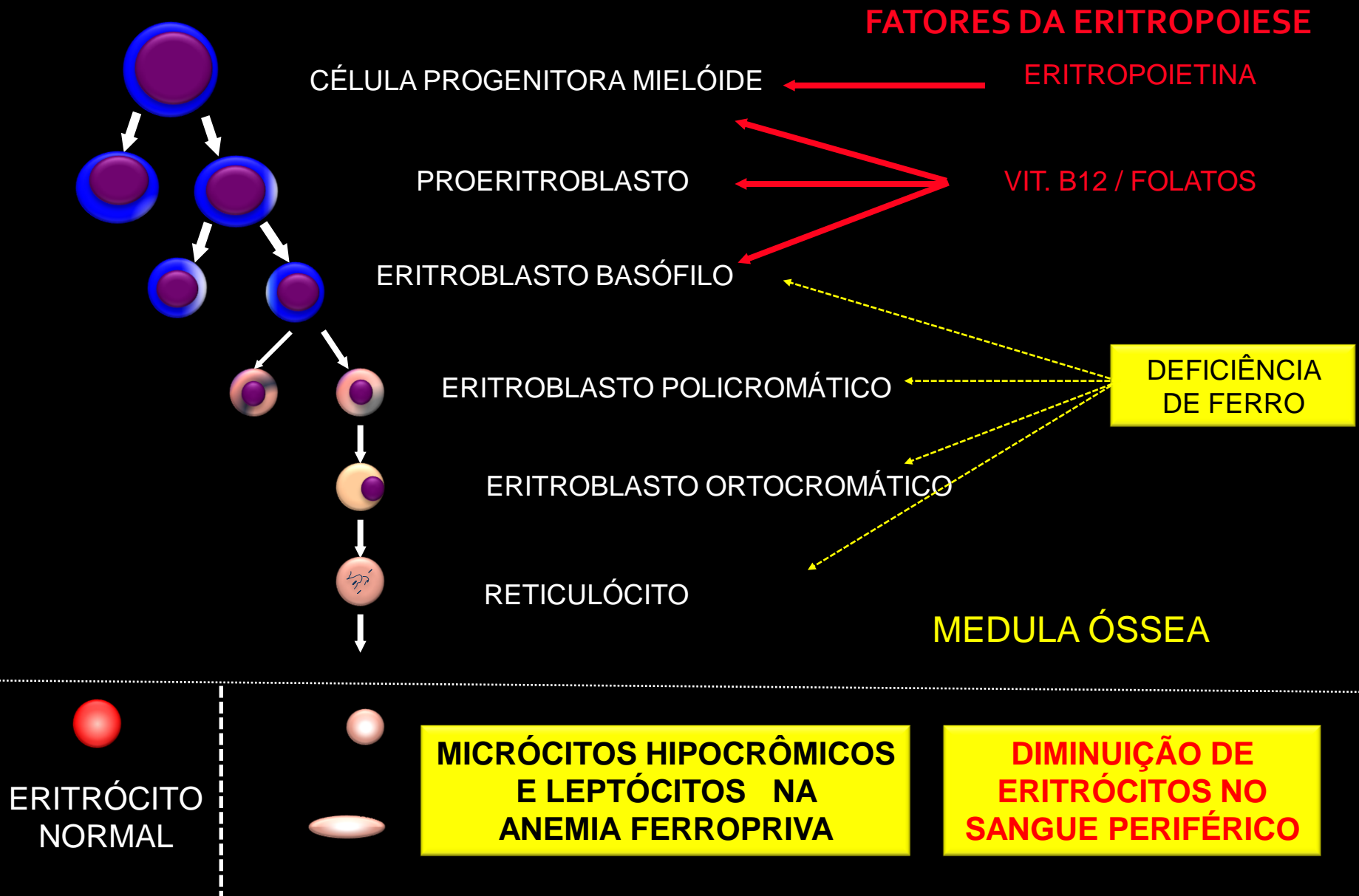
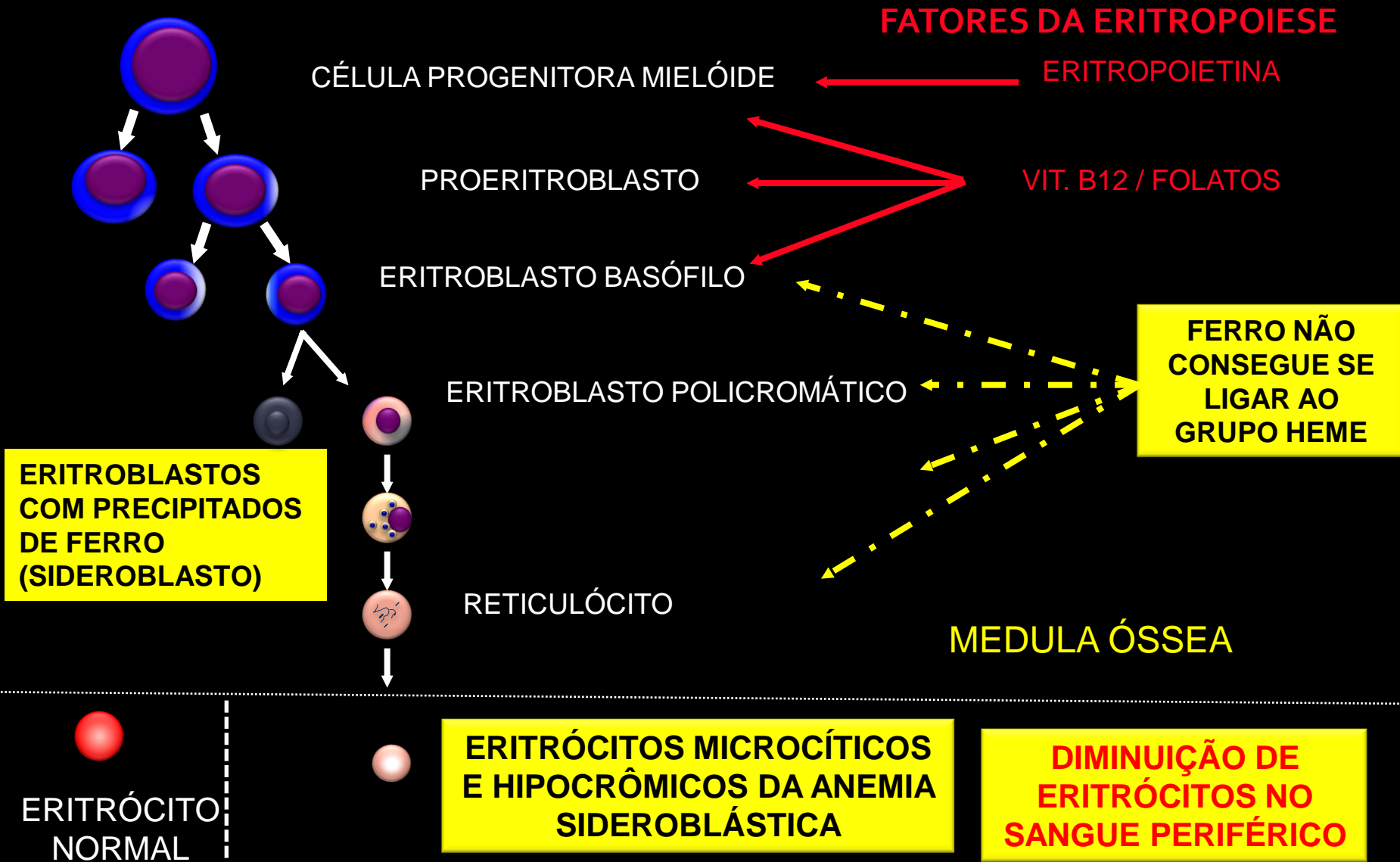


Figura 2.17 - Falha da inserção do ferro no grupo heme

INSERÇÃO ANORMAL DE FERRO DE CAUSAS ADQUIRIDAS OU CONSTITUCIONAIS



As anemias ferroprivas e sideroblásticas apresentam hemogramas e morfologias alteradas muito parecidas (**figuras 2.18 e 2.19**).

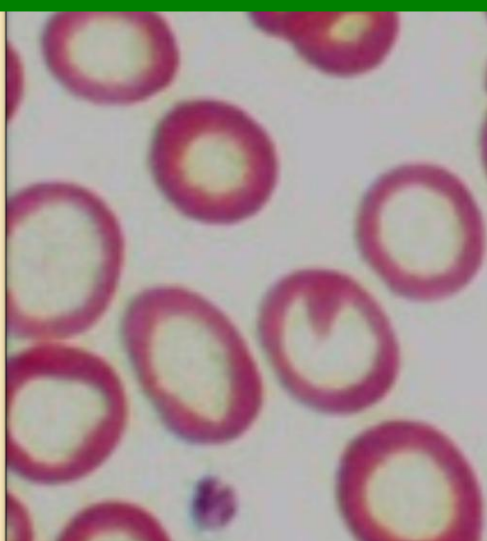


Figura 2.18
Anemia ferropriva com microcitose e hipocromia por tumor gástrico.

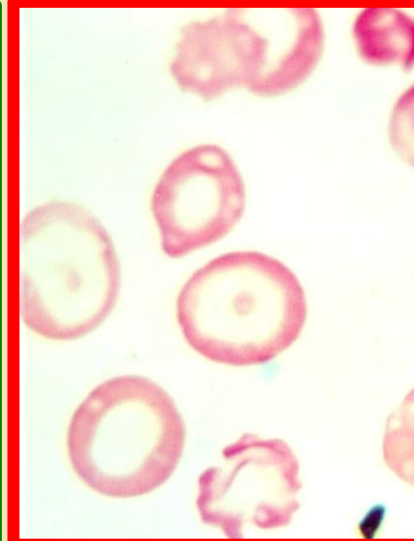


Figura 2.19
Anemia sideroblástica causada por intoxicação de chumbo.

A diferenciação laboratorial entre estes dois tipos de anemias é feita por exames específicos: 1) **Avaliação do perfil de ferro** (ferro sérico e ferritina): diminuída na anemia ferropriva e elevada na anemia sideroblástica; 2) **Coloração com azul da Prússia**: cora o ferro livre depositados nos eritroblastos em sangue da medula óssea de pessoa com anemia sideroblástica.

Conclusão deste capítulo:

Foram apresentados neste capítulo as morfologias de estruturas celulares de medulas ósseas: normal, leucêmica e aplástica, em biópsia de medula e em mielograma. Da mesma forma, foram mostradas figuras que ilustram a ocupação da medula óssea pelo tecido hematopoiético. Destaque especial foi dado à célula tronco hematopoiética e da sua capacidade de autorenovação e diferenciação em células progenitoras mielóide e linfóide. Finalizamos com a explicação da eritropoiese e seus principais fatores: eritropoietina, ferro, vitamina B12 e ácido fólico. Foram mostradas as consequências morfológicas dos eritrócitos nas deficiências dos fatores da eritropoiese.

Referências bibliográficas deste capítulo:

Bain BJ – Células sanguíneas. Artes Médicas, 2ª edição, Porto Alegre, 1997, 334 pg.

Hayhoe FCJ, Flemans RJ – Atlas de citologia hematológica. Artes médicas, 2ª edição, Porto Alegre, 1989, 240 pg.

Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH – Essential haematology. Blackwell Science, Oxford, 2012, 348 pg.

Loffler H, Rastetter J – Atlas of clinical hematology, Springer Publs, Germany, 1989, 415 pg.

Moore G, Knight G, Blann A – Haematology. Institute Biomedical Science, Oxford, 2010, 659 pg.

Naoum, FA – Doenças que alteram os exames hematológicos. Atheneu, Rio de Janeiro, 2ª edição, 2017, 232 pg.

Naoum, PC – Hemoglobinopatias e Talassemias. Editora Sarvier, São Paulo, 1997, 171pg.

Provan D, Gribben J – Molecular haematology. Blackwell Science, London, 3rd edition, 240 pg.

PRÓXIMO CAPÍTULO

Capítulo 3

ALTERAÇÕES DA CÉLULA TRONCO HEMATOPOIÉTICA QUE CAUSAM ANEMIAS E POLICITEMIA VERA