



ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DE LOS ERITROCITOS.

Anna Merino.

Servicio de Hemoterapia-Hemostasia. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

A continuación se describen las alteraciones morfológicas más relevantes de la serie eritroide en sangre periférica. En primer lugar hablaremos de las anomalías del tamaño de los hematíes, así como las formas eritrocitarias anormales que se observan con más frecuencia en sangre periférica (SP) en diferentes tipos de patologías. Se mencionan además las alteraciones de la coloración hemoglobínica, tales como hipocromía, hiperchromía o policromasia, y los diferentes tipos de inclusiones eritrocitarias.

La observación de la morfología eritrocitaria tiene un gran valor diagnóstico, especialmente en los diferentes tipos de anemias. A continuación, se enumera la terminología que hace referencia a las alteraciones que pueden hallarse mediante la observación de la morfología eritrocitaria en el tamaño de los hematíes:

ALTERACIONES DEL TAMAÑO DE LOS HEMATÍES

- 1 Anisocitosis:** cuando los hematíes muestran diferentes tamaños o diámetros en una misma extensión se refiere la presencia de anisocitosis, que puede ser moderada o severa. Su hallazgo es muy frecuente, inespecífico y constante en pacientes transfundidos.
- 2 Microcitosis:** cuando se observa la presencia de hematíes de menor tamaño ($<6 \mu\text{m}$) y, por tanto, menor VCM ($<80 \text{ fL}$) se informa la presencia de microcitosis. Las causas más frecuentes de microcitosis son la anemia ferropénica y las talasemias.
- 3 Macrocitosis:** cuando existe un predominio de hematíes de mayor tamaño ($8 - 11 \mu\text{m}$) y mayor VCM ($>100 \text{ fL}$) se hace referencia al hallazgo de una macrocitosis. La macrocitosis puede observarse en: 1) la anemia megaloblástica, 2) la anemia aplásica, 3) las anemias diseritropoyéticas congénitas o adquiridas con un aumento de la eritropoyesis y 4) las hepatopatías crónicas.

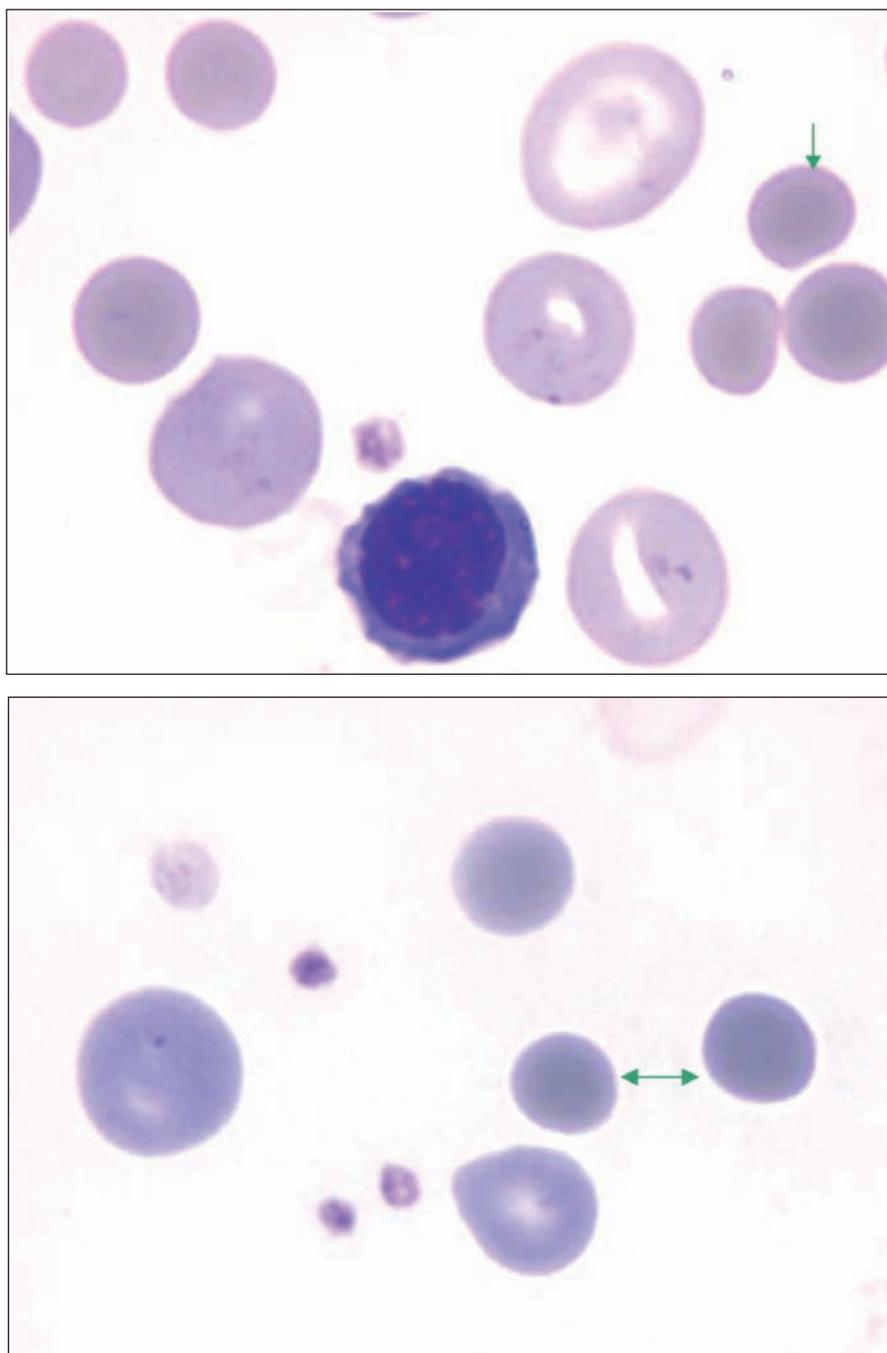
ALTERACIONES EN LA FORMA DE LOS HEMATÍES

La variación en la forma de los hematíes se denomina poiquilocitosis. Las formas eritrocitarias anómalas que se pueden observar con más frecuencia se detallan a continuación.

ESFEROCITOS

Se denominan esferocitos a los hematíes de forma esférica que han perdido su palidez central (Figuras 1 y 2). Son frecuentes en determinadas anemias hemolíticas congénitas (esferocitosis hereditaria) o adquiridas (anemia hemolítica autoinmune).

La observación mediante microscopía electrónica de barrido pone de manifiesto que el esferocito ha perdido la forma de disco bicóncavo, típica del hematíe normal, para adquirir una forma esférica de menor diámetro (Figura 3)



Figuras 1 y 2: Esferocitos en sangre periférica (flechas). Los esferocitos, en lugar de presentar la clásica forma discoide del hematíe, son esféricos y han perdido la característica zona pálida central.

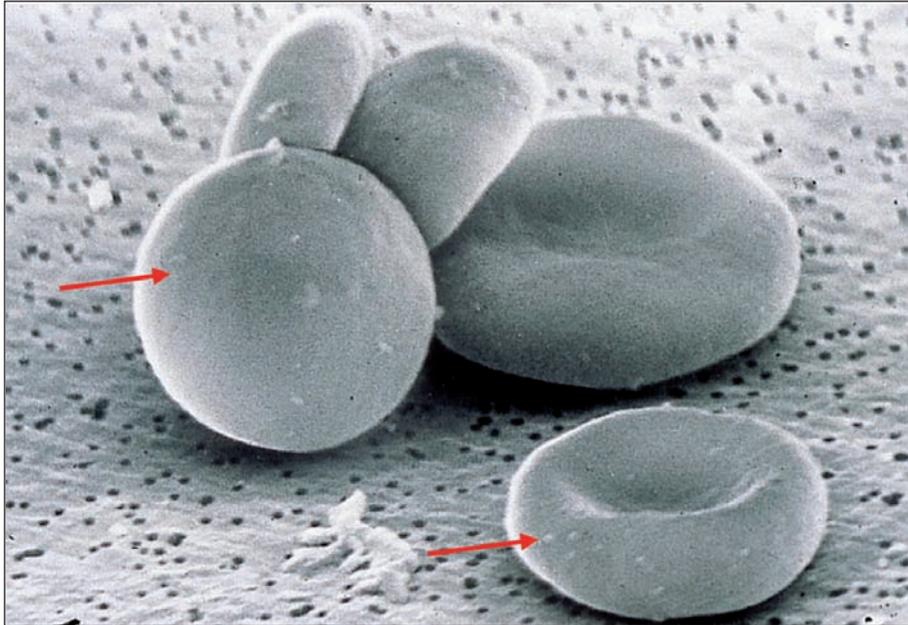


Figura 3: Esferocito y estomatocito (flechas) observados mediante microscopía electrónica de barrido (x 8000).

ELIPTOCITOS

Los eliptocitos son hematíes alargados de extremos casi simétricos y contorno regular. Suelen verse en:

- 1 Las eliptocitosis, enfermedades en las que existe un defecto congénito de la membrana eritrocitaria (Figura 4).
- 2 La SP de pacientes con anemia ferropénica (Figuras 5 y 6).



Figura 4: Eliptocito observado mediante microscopía electrónica de barrido.



Figuras 5 y 6: Eliptocitos en sangre periférica en la anemia ferropénica.

OVALOCITOS

Los ovalocitos son hematíes de forma ovalada que frecuentemente se observan en la anemia megaloblástica.

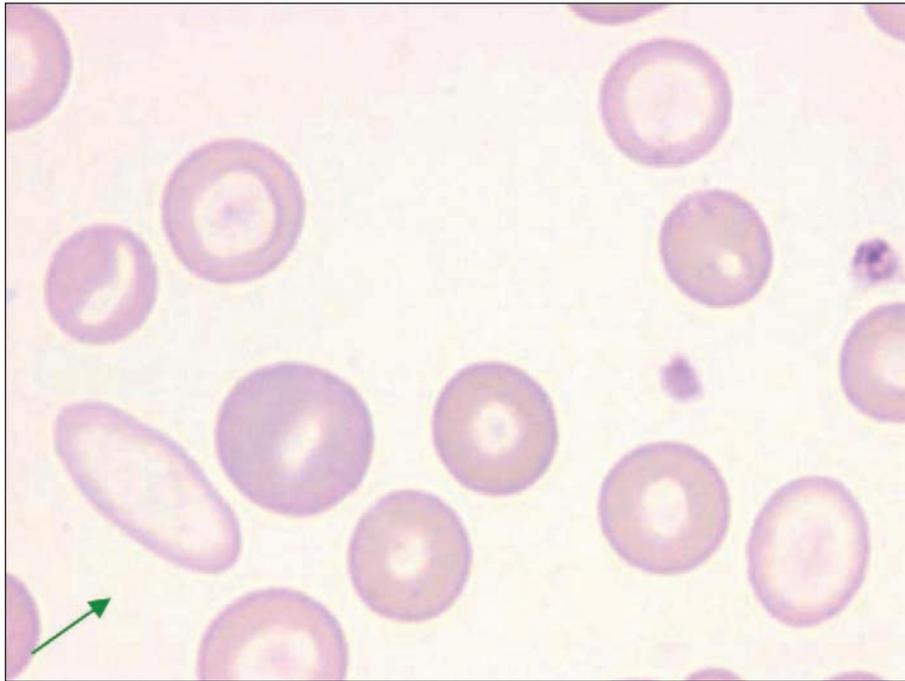
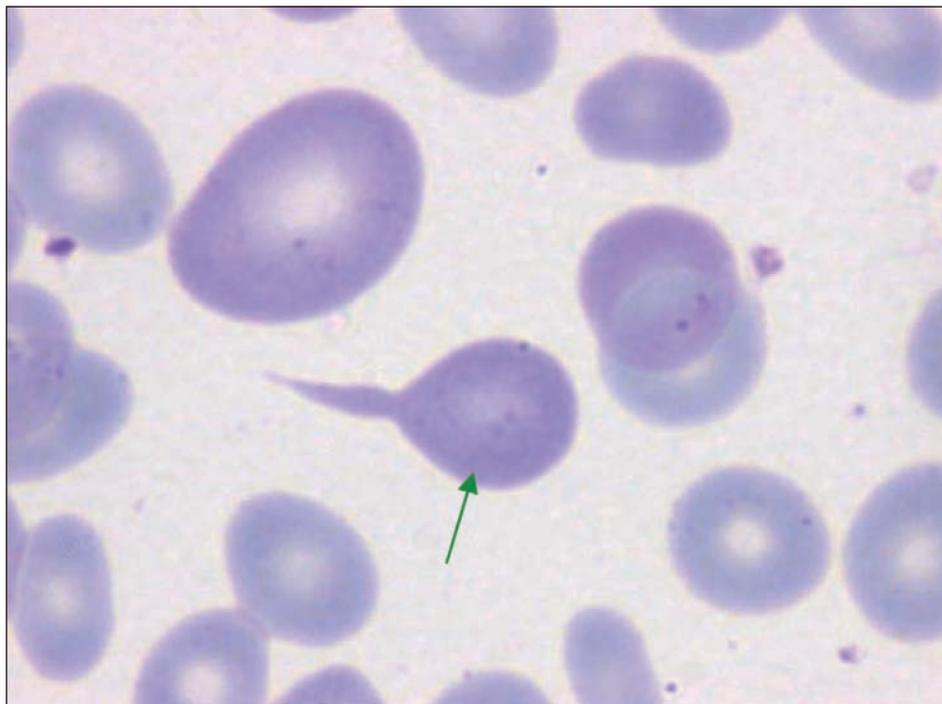
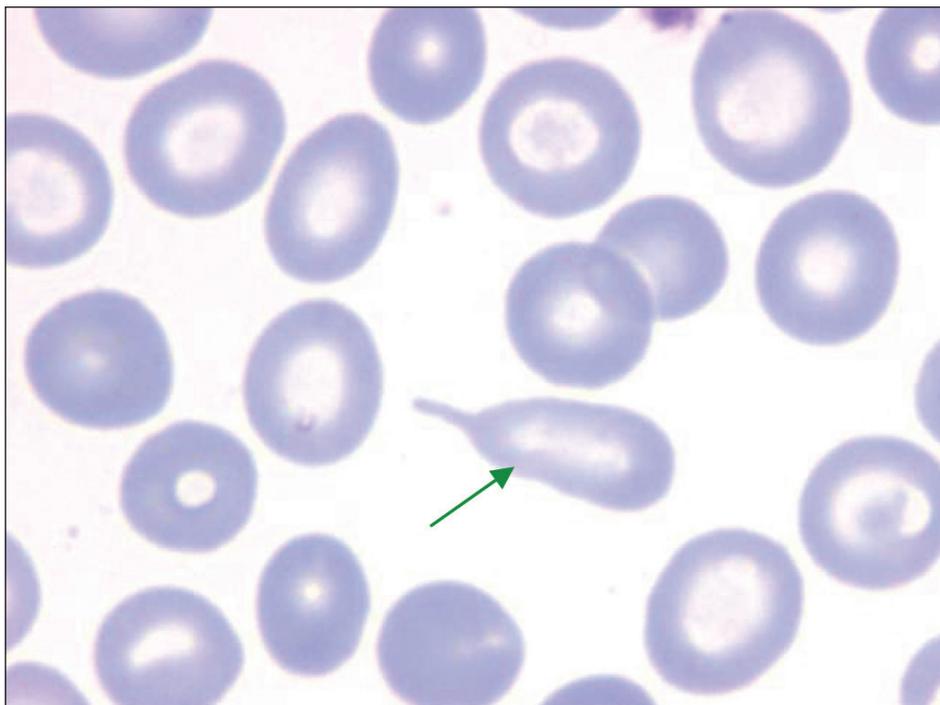


Figura 7: Ovalocito en sangre periférica (flecha).

DACRIOCITOS

Los dacriocitos son hematíes con forma de lágrima debido a que presentan una prolongación anómala (Figuras 8 y 9). Su observación es frecuente en la mielofibrosis primaria, un tipo de neoplasia mieloproliferativa.





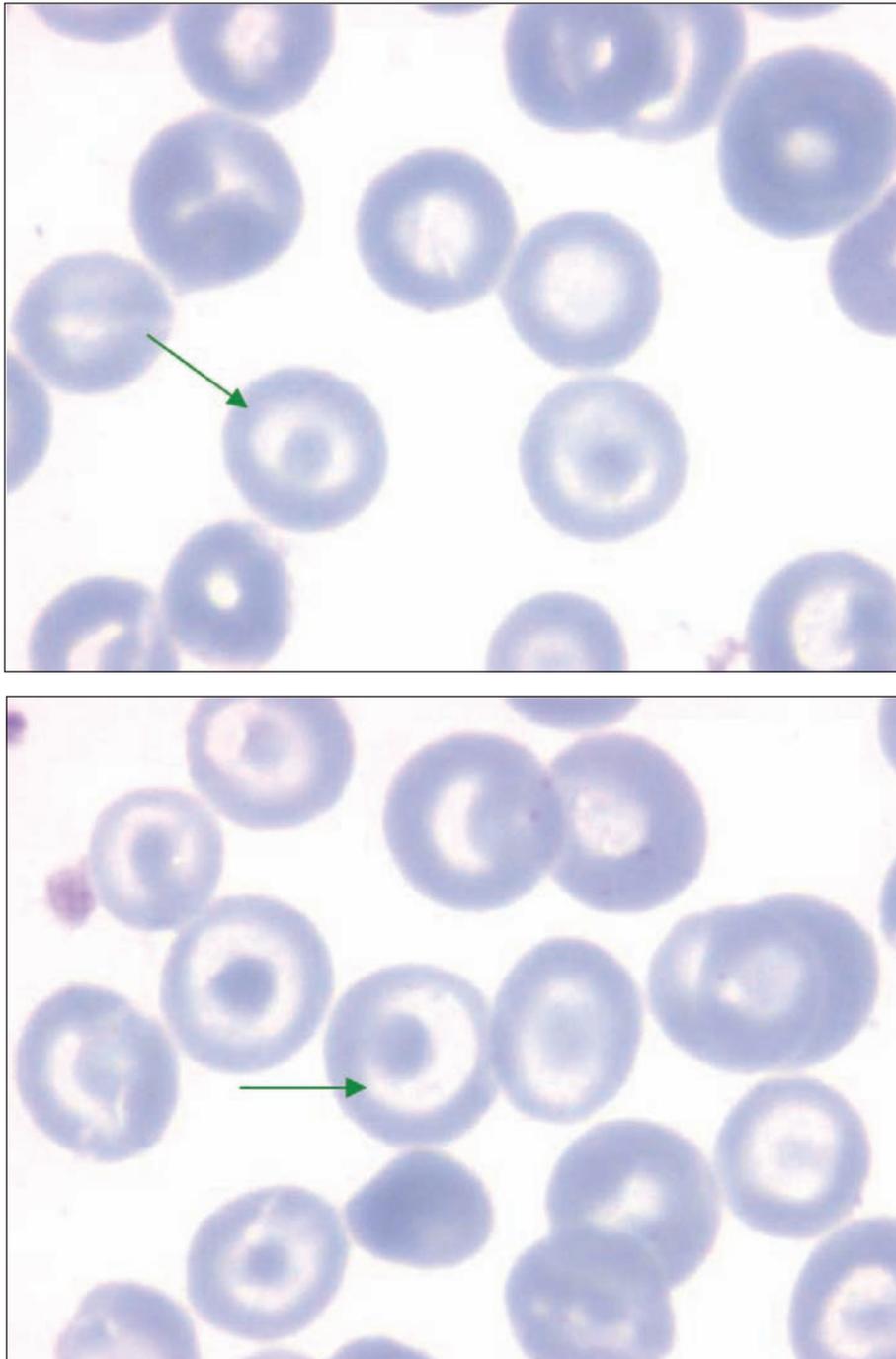
Figuras 8 y 9: *Dacriocitos o hematíes en lágrima, que pueden observarse de forma característica en la mielofibrosis idiopática.*

DIANOCITOS

Los dianocitos (Figuras 10 y 11) son hematíes con un exceso de superficie, que se pone de manifiesto por la presentación de un área central de mayor contenido hemoglobínico, lo que le confiere un aspecto parecido a una diana.

Los dianocitos se observan preferentemente en:

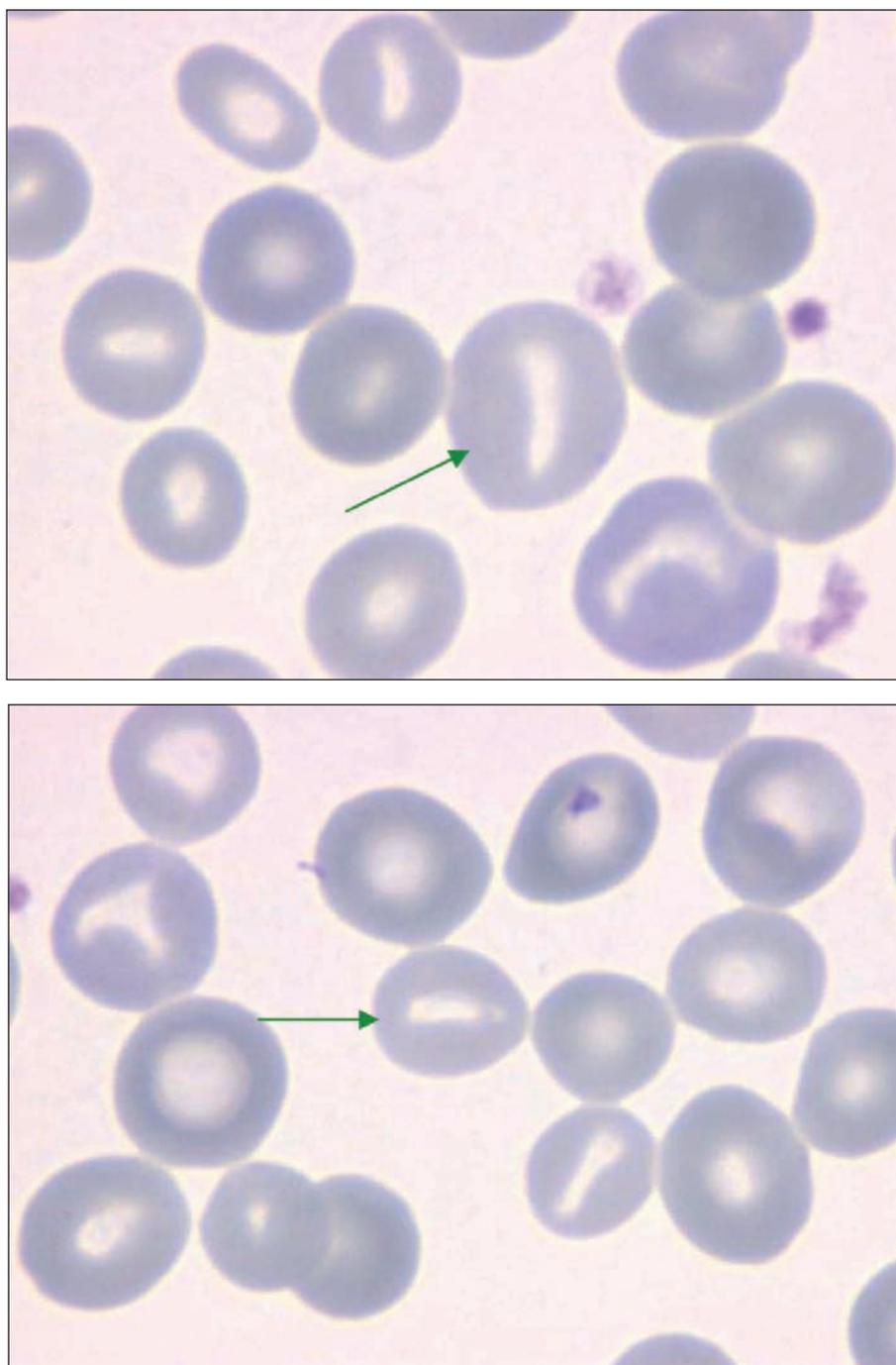
- 1) las talasemias
- 2) la anemia ferropénica
- 3) las hepatopatías crónicas en las que se produce un aumento del colesterol y fosfolípidos de la membrana eritrocitaria.



Figuras 10 y 11: Dianocitos. Obsérvese la pérdida de la zona pálida central, sustituida por un área pequeña de mayor contenido hemoglobínico (flechas).

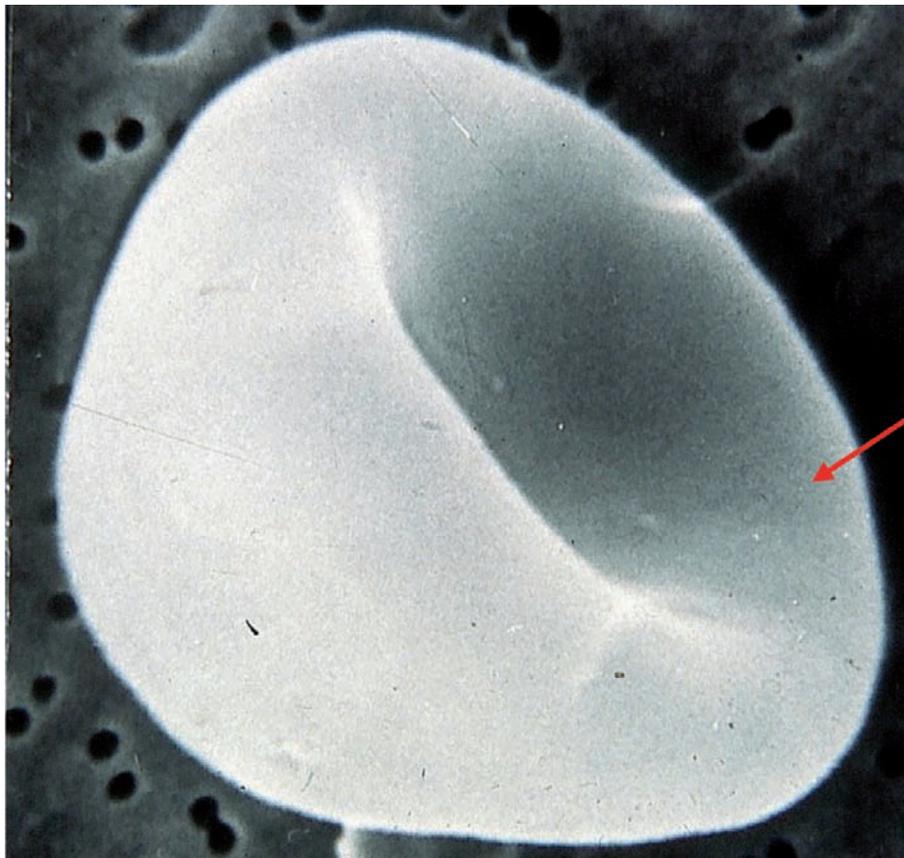
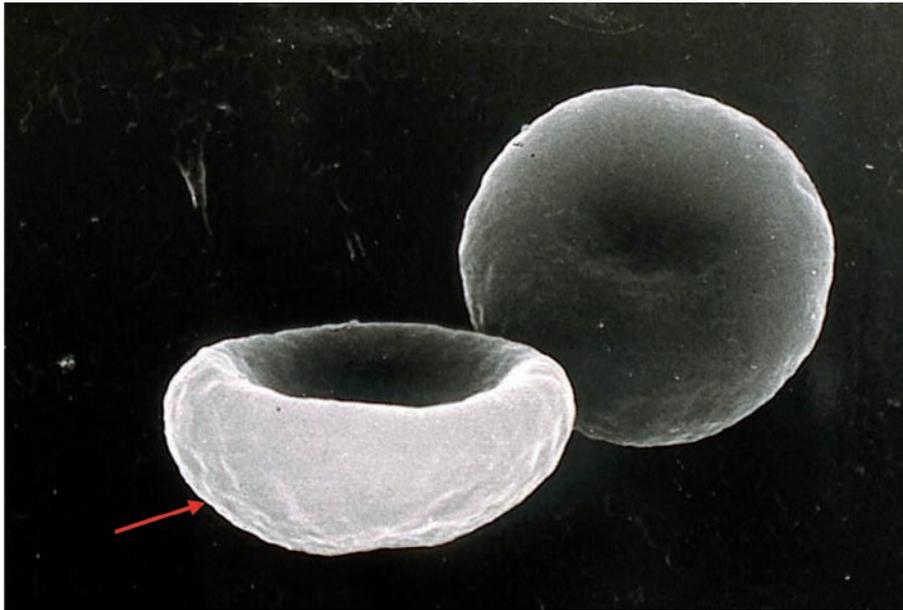
ESTOMATOCITOS

Los estomatocitos son eritrocitos con exceso de agua, lo que se manifiesta por la presentación de una región en forma de boca en el la zona central del hematíe (Figuras 12 y 13). Pueden verse en las anemias hemolíticas, especialmente en las estomatocitosis congénitas. Con menor frecuencia pueden observarse también en el alcoholismo.



Figuras 12 y 13: Estomatocitos con un área pálida central característica en forma de boca (flechas).

Los estomatocitos muestran una zona central más deprimida con respecto a los hematíes normales cuando se observan por microscopía electrónica de barrido (Figuras 14 y 15).

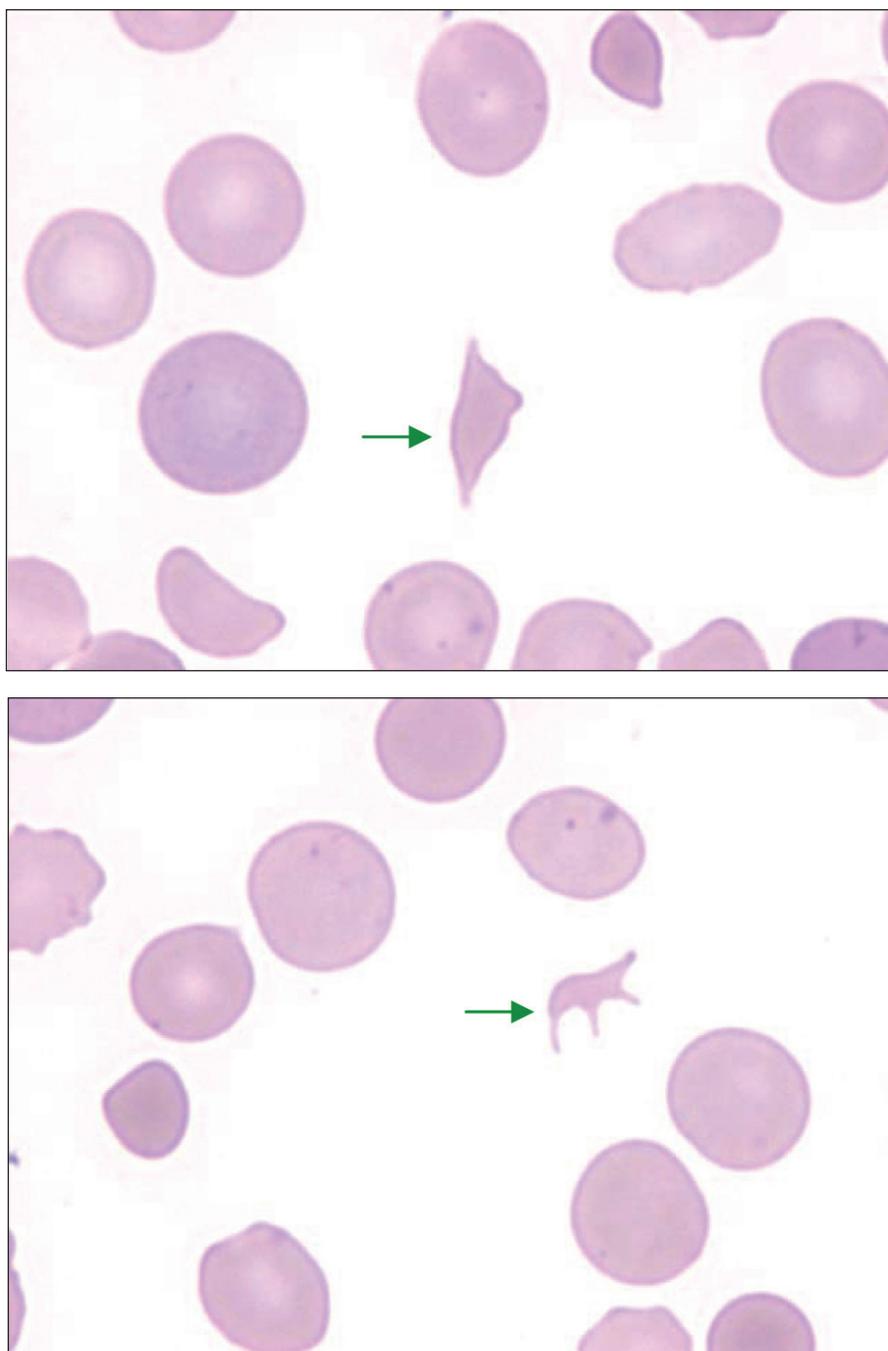


Figuras 14 y 15: Estomatocitos observados mediante microscopía electrónica de barrido (flechas).

ESQUISTOCITOS

Se denominan esquistocitos a los hematíes fragmentados, que pueden presentar formas muy variadas (Figuras 16 y 17). Son hematíes de tamaño muy pequeño (2-3) μm , que se forman habitualmente por fragmentación mecánica. Son frecuentes en la anemia hemolítica microan-

giopática. No es frecuente, pero a tener en cuenta la posible presencia de esquistocitos en la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12 o ácido fólico. En estos casos los esquistocitos se acompañan de macro ovalocitos, y el VCM se hallará aumentado (>110 fL).



Figuras 16 y 17: Hematíes fragmentados o esquistocitos (flechas).

ERITROCITOS ESPICULADOS

1. EQUINOCITOS

Los equinocitos son hematíes esferoidales que poseen espículas cortas distribuidas regularmente por toda su superficie (distribución simétrica, Figura 18). Son frecuentes en la sangre

conservada debido a una disminución del ATP intraeritrocitario. También pueden observarse en la insuficiencia renal debido a la elevada concentración plasmática de determinados derivados metabólicos.

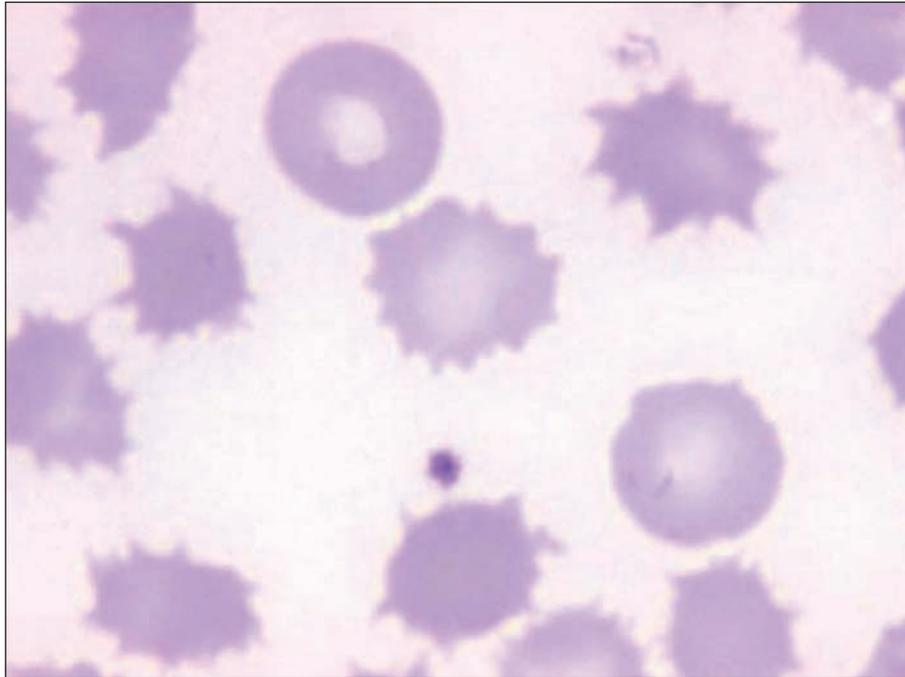


Figura 18: *Equinocitos o hematíes espiculados. Obsérvese que las espículas rodean de forma simétrica al hematíe.*

2. ACANTOCITOS

Los acantocitos son hematíes de aspecto redondeado que muestran varias espículas aunque, a diferencia de los equinocitos, sus espículas son más alargadas y están distribuidas irregularmente en su superficie (distribución asimétrica, Figura 19). Se observan en:

- a) la α - β lipoproteinemia congénita (enfermedad congénita con ausencia característica de lipoproteínas plasmáticas)
- b) las hepatopatías severas,
- c) la administración de heparina
- d) las anemias severas
- e) después de la esplenectomía.

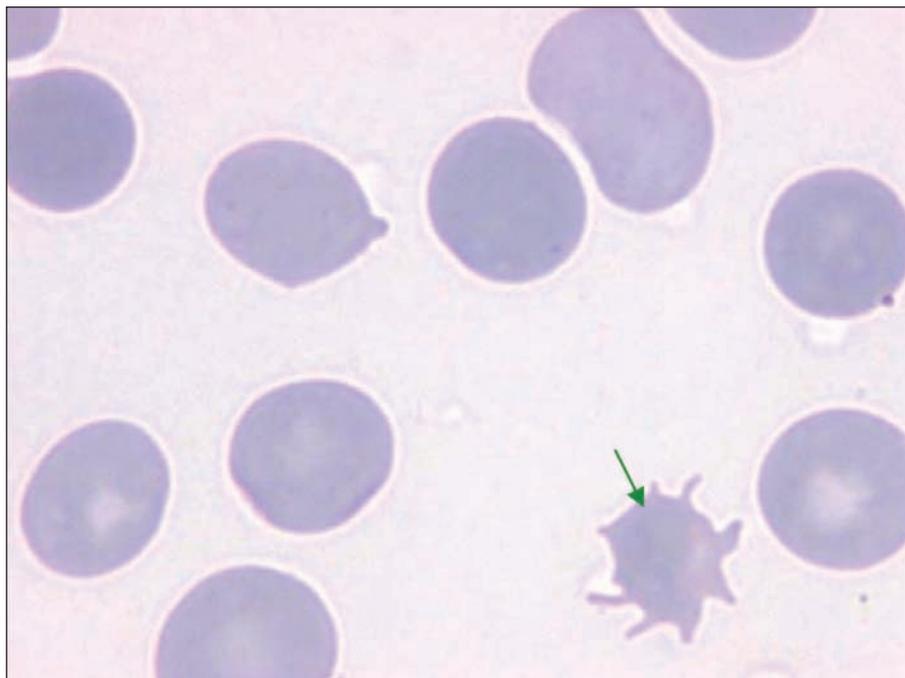


Figura 19: Acanthocitos. Son hematíes que muestran espículas distribuidas de forma asimétrica.

La observación de los equinocitos y acanthocitos mediante microscopía electrónica de barrido permite la observación de las espículas en su superficie, tal como se observa en la Figura 20.

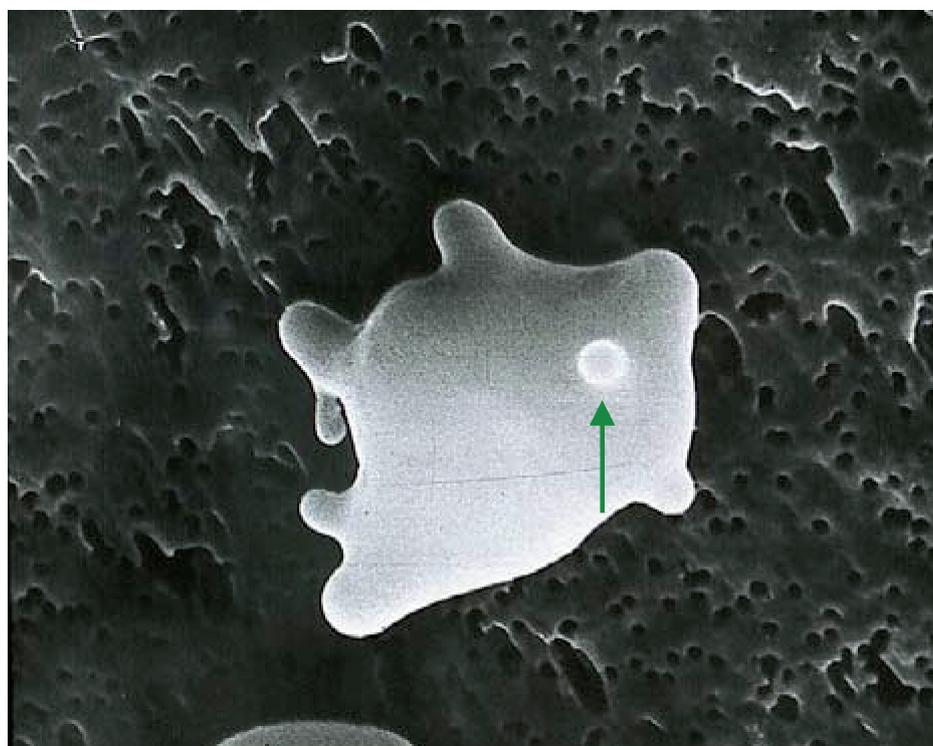


Figura 20: Equinocito observado mediante microscopía electrónica de barrido. Obsérvese el aspecto de las espículas en la superficie del hematíe (flecha).

DREPANOCITOS

Se denominan drepanocitos o hematíes falciformes a los hematíes que presentan una forma semilunar, ya que son alargados y estrechos. (Figura 21). Contienen una hemoglobina anormal, o hemoglobina S, en su forma desoxigenada. Al someter a la sangre a una situación de hipoxia, los polímeros de desoxihemoglobina S adoptan la forma de bastones alargados que se orientan siguiendo el eje longitudinal de la célula. Son típicos de la *anemia falciforme*.



Figura 21: Drepanocitos o hematíes falciformes, con su típica forma alargada o semilunar (flecha).

EXCENTROCITOS

En los excentrocitos la hemoglobina se halla distribuida de forma preferente en los extremos o polos del hematíe, por lo que puede apreciarse una zona central en el hematíe “vacía” de hemoglobina (Figura 22). Los excentrocitos pueden verse en las *estomatocitosis congénitas* y más frecuentemente en la denominada *xerocitosis congénita* (XC). La XC se debe a una alteración de la membrana del hematíe, que tiene como consecuencia un aumento de la permeabilidad pasiva de la misma al potasio con la consecuente salida de agua y, por tanto, deshidratación. **Los excentrocitos también son frecuentes en el déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa después de la ingesta de habas (favismo)**. En esta entidad los excentrocitos muestran predominantemente el desplazamiento de la hemoglobina hacia uno de los polos del hematíe.

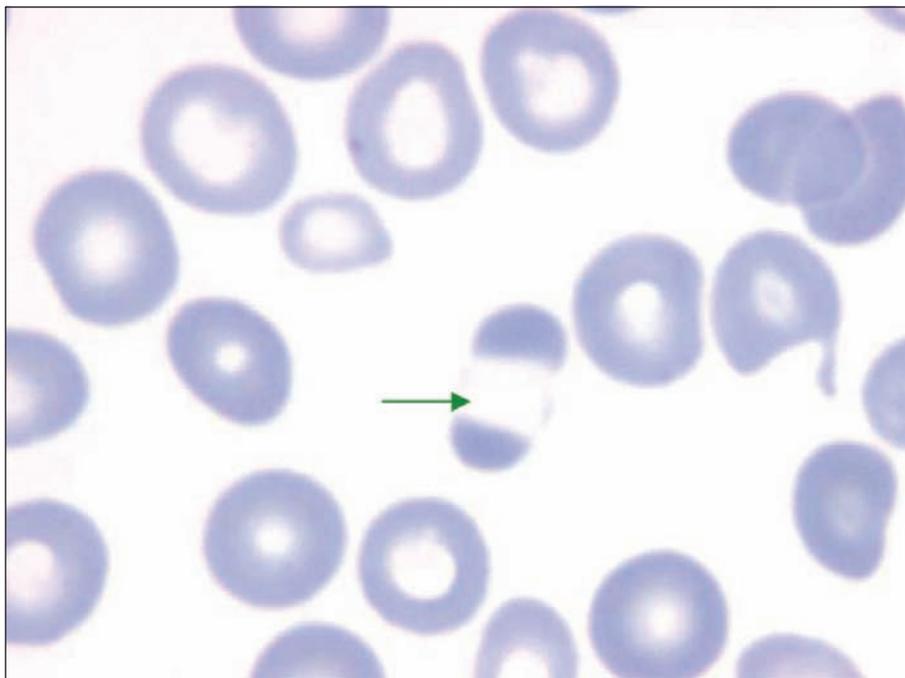


Figura 22: Excentrocitos o hematíes con una distribución anómala de la hemoglobina que se sitúa preferentemente en los extremos.

Los excentrocitos muestran un aspecto “en silla de montar” cuando se observan mediante microscopía electrónica de barrido, tal como se muestra en la Figura 23.

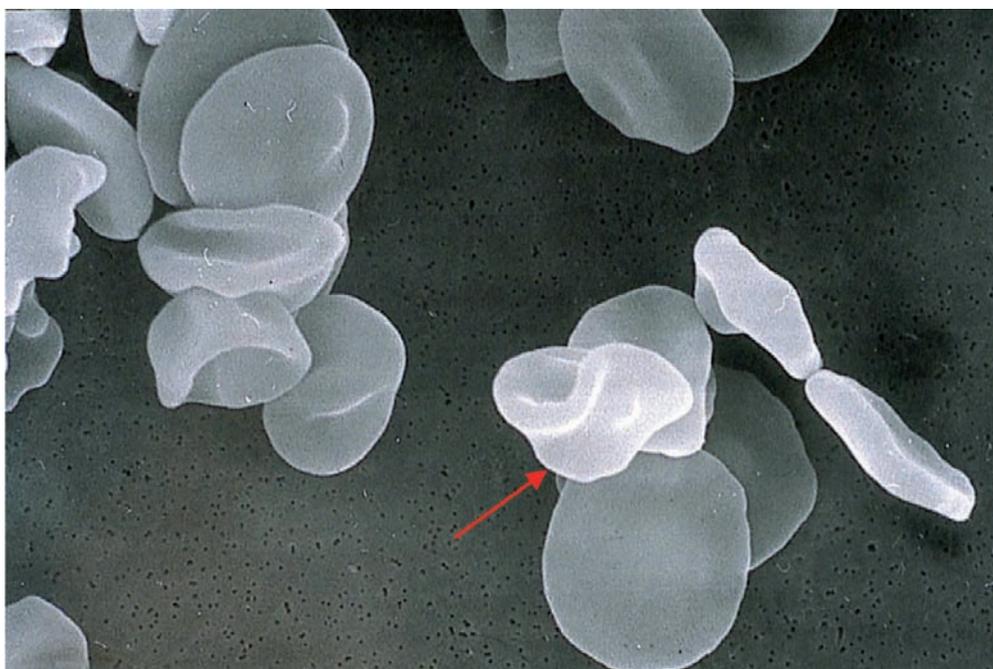


Figura 23: Excentrocitos o hematíes que muestran un aspecto “en silla de montar” cuando se observan mediante microscopía electrónica de barrido (x 4800).

ALTERACIONES DE LA COLORACIÓN HEMOGLOBÍNICA

La coloración hemoglobínica o cromasia del hematíe se debe a la cantidad de hemoglobina que contiene. A continuación explicaremos cada una de las alteraciones eritrocitarias que obedecen a anomalías en su contenido de hemoglobina.

HIPOCROMÍA

Los hematíes **hipocromos** tienen un menor contenido en hemoglobina, por lo que la zona pálida central es de mayor diámetro (Figura 24). La hipocromía es característica de la anemia ferropénica.

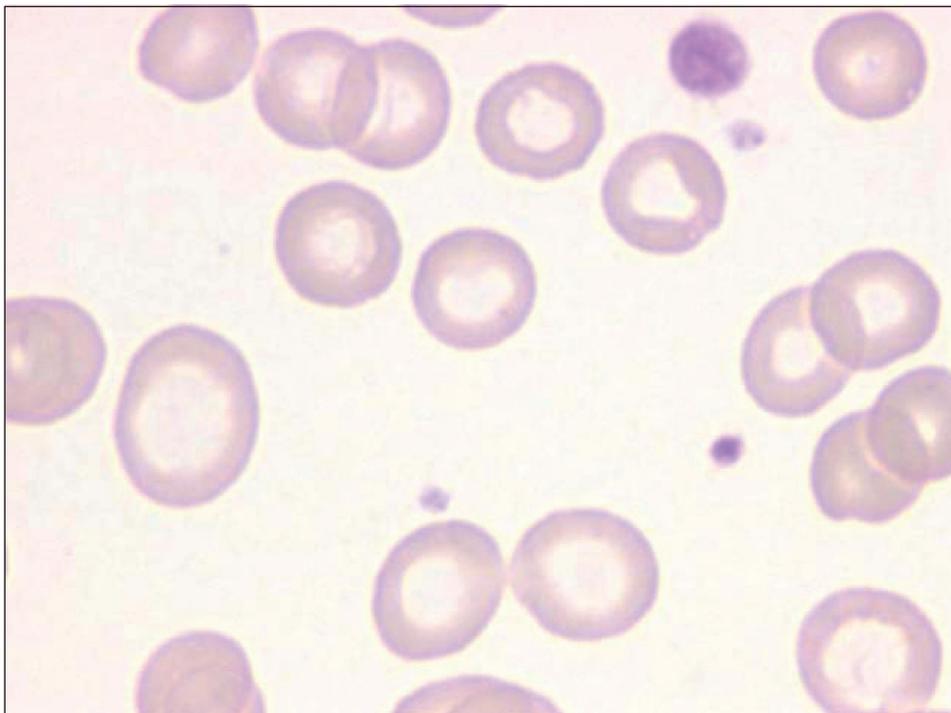


Figura 24: Hematíes con un bajo contenido hemoglobínico, o hipocromos, en la anemia ferropénica.

HIPERCROMÍA

La **hipercromía** pone de manifiesto un elevado contenido de hemoglobina en los hematíes (Figura 25), tal como se observa en los esferocitos.

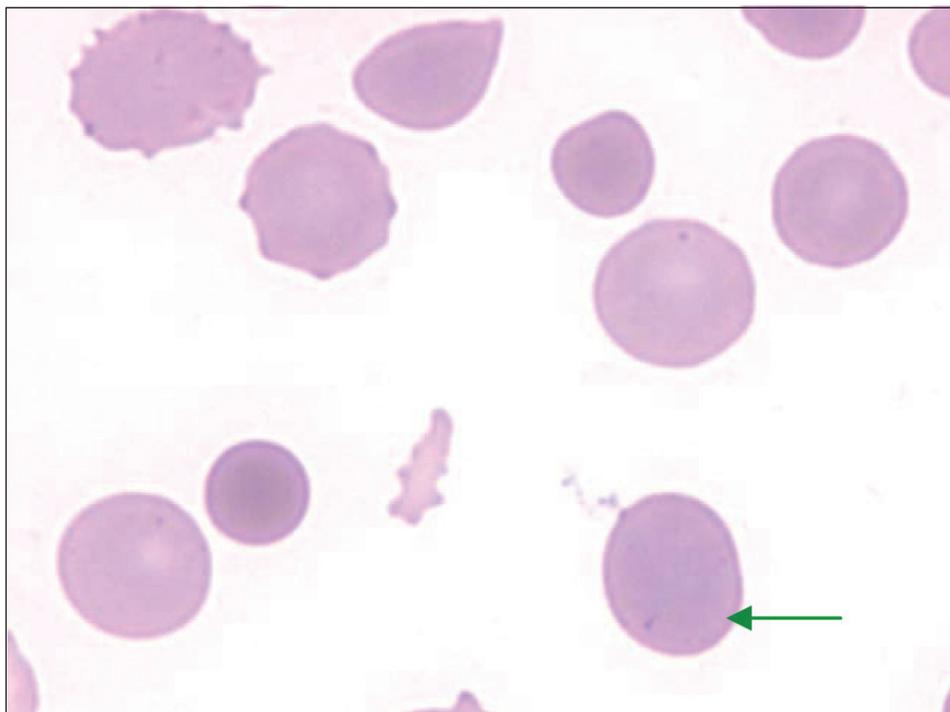
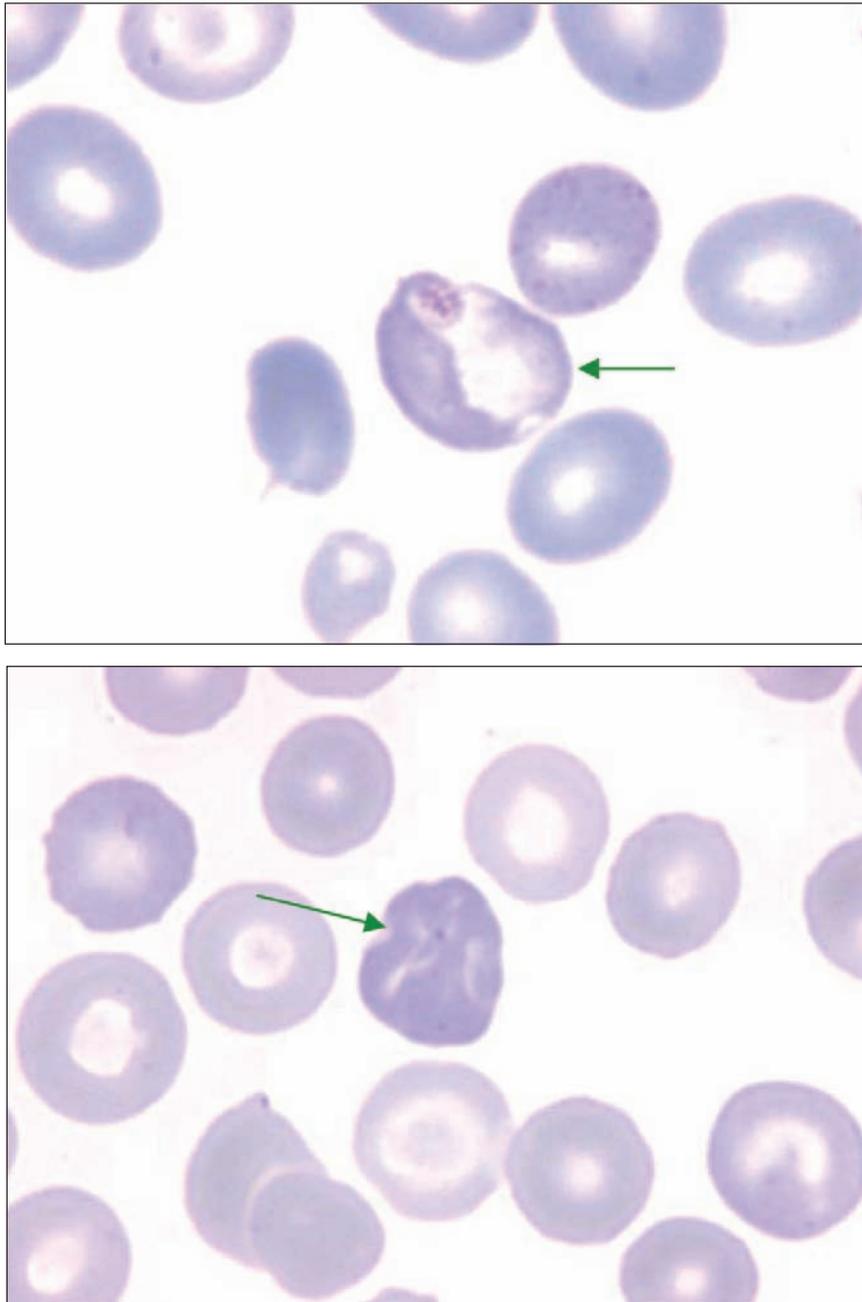


Figura 25: Hematíes con alto contenido hemoglobínico o hiper Cromos.

POLICROMASIA

Los hematíes jóvenes, que han abandonado recientemente la médula ósea, se tiñen de un color azul pálido debido a su elevado contenido en ribosomas. Al observar la morfología eritrocitaria mediante tinción con May Grünwald-Giemsa (MGG), el hallazgo de un número elevado de hematíes que presentan coloración azulada se define con el término de **policromasia**. Estos hematíes más jóvenes suelen tener un tamaño ligeramente superior a los hematíes maduros y se denominan **reticulocitos**. Para su cuantificación se utiliza un colorante vital. La presencia de un número elevado de reticulocitos en sangre periférica indica una situación de inmadurez celular y, por tanto, una actividad regenerativa medular elevada. La observación de policromasia suele estar relacionada con un aumento del número de reticulocitos (Figuras 26 y 27).



Figuras 26 y 27: Hematíes jóvenes que muestran una coloración azul pálido (policromasia) debido a su elevado contenido en ribosomas.

INCLUSIONES ERITROCITARIAS

RETICULOCITOS

Los reticulocitos contienen en su citoplasma una cierta cantidad de ribosomas, que se ponen de manifiesto mediante la tinción con una coloración vital, como por ejemplo el azul de cresilo (Figura 28). En condiciones normales los reticulocitos constituyen entre un 0,5 y un 2 % de los hematíes totales, porcentaje que suele incrementarse en: a) hemorragia intensa b) anemias hemolíticas c) esplenectomía d) el tratamiento de las anemias carenciales.

La cuantificación de los reticulocitos en SP tiene importancia porque permite determinar el carácter regenerativo (aumento de la cifra de reticulocitos) o arregenerativo (reticulocitos disminuidos) de una anemia.

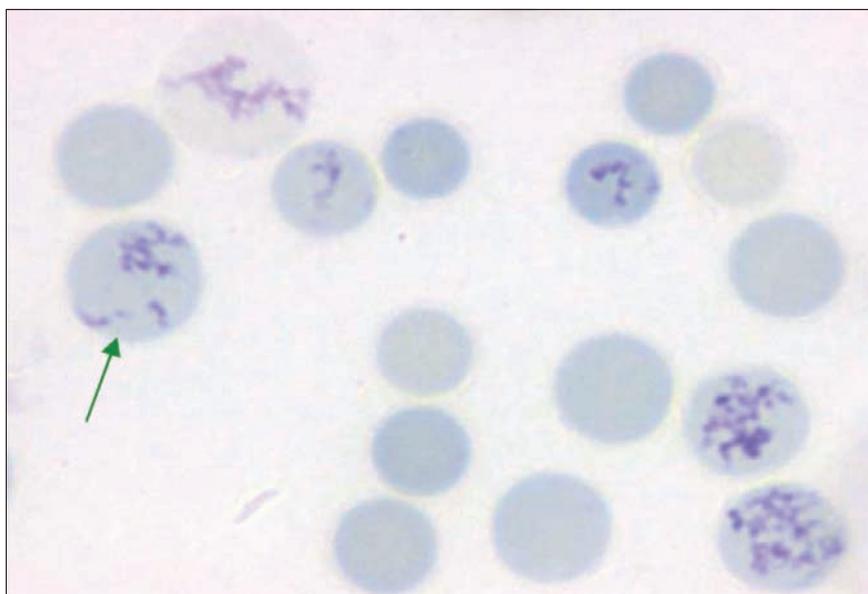


Figura 28: Reticulocitos o hematíes jóvenes. Cuando se tiñen mediante una coloración vital (azul de cresilo) presentan unas inclusiones azuladas características debidas a la presencia de ribosomas.

PUNTEADO BASÓFILO

El significado de la presencia de punteado basófilo en el interior de los hematíes es equivalente al hallazgo de policromasia. El punteado basófilo eritrocitario se pone de manifiesto con la tinción de MGG y se debe a la presencia de agregados de gránulos ribosómicos, lo que indica que el hematí posee un alto contenido de RNA. En la Figura 29 puede verse un hematí con contenido ribosómico elevado y punteado basófilo.



Figura 29: Hematí joven que muestra una coloración azulada (policromasia) y punteado basófilo

CUERPOS DE PAPPENHEIMER

Otras inclusiones que pueden verse en los hematíes son los cuerpos de Pappenheimer. Sus características principales consisten en:

- a) son de pequeño tamaño y basófilos
- b) están situados en la periferia del hematíe
- c) contienen partículas de **hierro**
- d) se tiñen de color púrpura con la tinción de MGG.

Los hematíes que presentan este tipo de inclusiones se denominan siderocitos. Los **siderocitos en anillo** (eritroblastos con inclusiones de hierro que rodean completamente al núcleo y que se ponen de manifiesto mediante tinción de Perls) son típicos de la *anemia refractaria sideroblástica*. La presencia de cuerpos de Pappenheimer es frecuente en la *anemia sideroblástica congénita* (Figura 30).

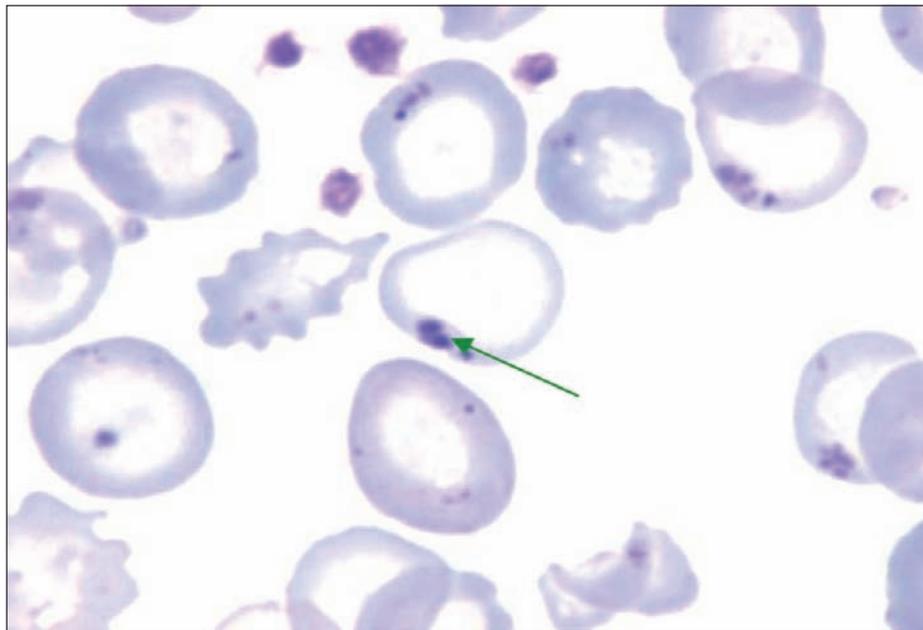


Figura 30: Cuerpos de Pappenheimer o inclusiones formadas por partículas de hierro en el interior de los hematíes en la anemia sideroblástica congénita (flecha) en una extensión de sangre periférica teñida con MGG. Obsérvese la intensa poiquilocitosis.

CUERPOS DE HOWELL-JOLLY

Los cuerpos de Howell-Jolly corresponden a inclusiones eritrocitarias redondeadas de alrededor de 1 μm de diámetro, que se tiñen de color violáceo (MGG), y que se observan frecuentemente después de la esplenectomía (Figura 31). Corresponden a restos del núcleo del eritroblasto (DNA) degradado por las células del sistema mononuclear fagocítico de la médula ósea. Posteriormente se liberan a la circulación y se adhieren a la membrana del hematíe.

Entre las funciones del bazo destacan:

- 1) Funciones defensivas.
- 2) Eliminación de las células sanguíneas circulantes al finalizar su ciclo fisiológico.
- 3) Eliminación de determinados cuerpos de inclusión intraeritrocitarios (función **pitting**). Después de la esplenectomía, y debido a la falta de la función *pitting* del bazo, es frecuente la observación de cuerpos de inclusión eritrocitarios, tales como los cuerpos de Howell-Jolly o los cuerpos de Pappenheimer en la *anemia sideroblástica congénita*.

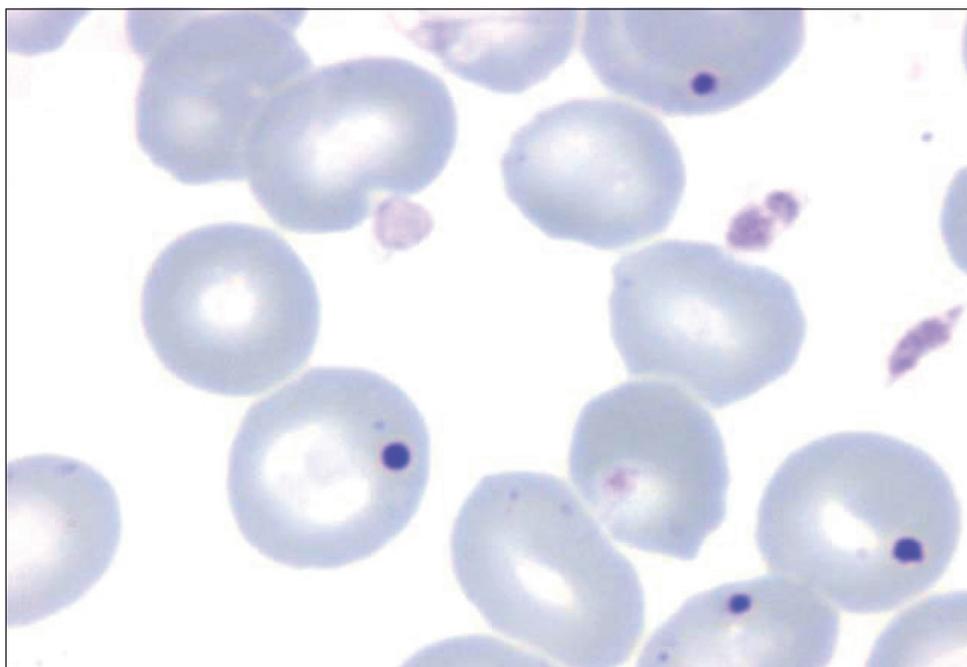


Figura 31: Cuerpos de Howell-Jolly en el interior de algunos hematíes.

ANILLOS DE CABOT

Los anillos de Cabot son inclusiones de forma anular que se observan en determinadas circunstancias en el interior del hematíe. Corresponden a microtúbulos que proceden de una mitosis anormal, o bien a restos de la membrana nuclear del eritroblasto (Figura 32). Su hallazgo indica una alteración de la eritropoyesis, lo que se conoce con el término de *diseritropoyesis*.



Figura 32: Anillo de Cabot en el interior de un eritrocito.

INCLUSIONES ERITROCITARIAS Y SATURNISMO

En el saturnismo, o intoxicación por plomo, se observa un punteado basófilo intraeritrocitario grosero debido a la degradación anómala del RNA ribosómico. Éste se acumula en el interior del hematíe dando lugar a agregados visibles con la tinción de MGG (Figura 33). El plomo inhibe al enzima *pirimidina 5'-nucleotidasa* del hematíe normal, que interviene en la degradación del RNA ribosómico.

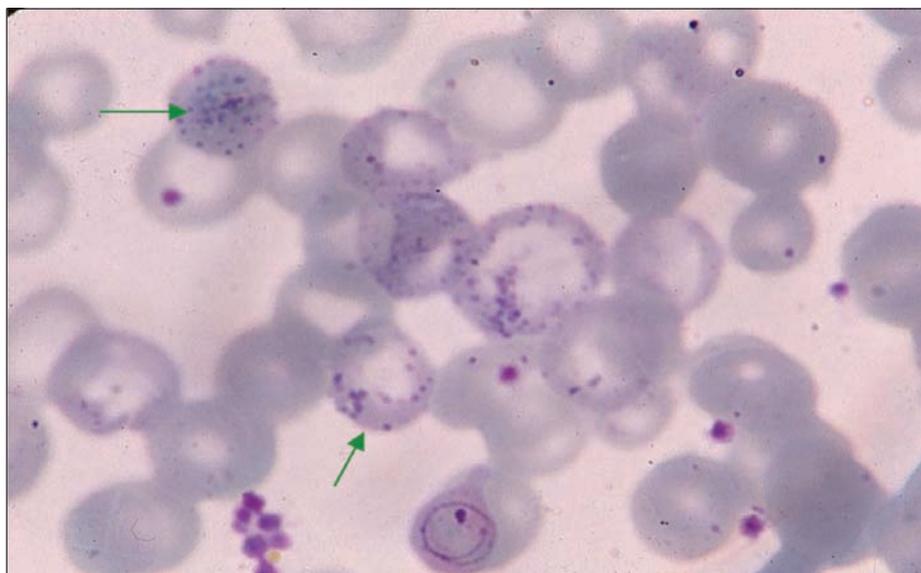


Figura 33: Punteado basófilo grosero en la intoxicación por plomo (flechas).

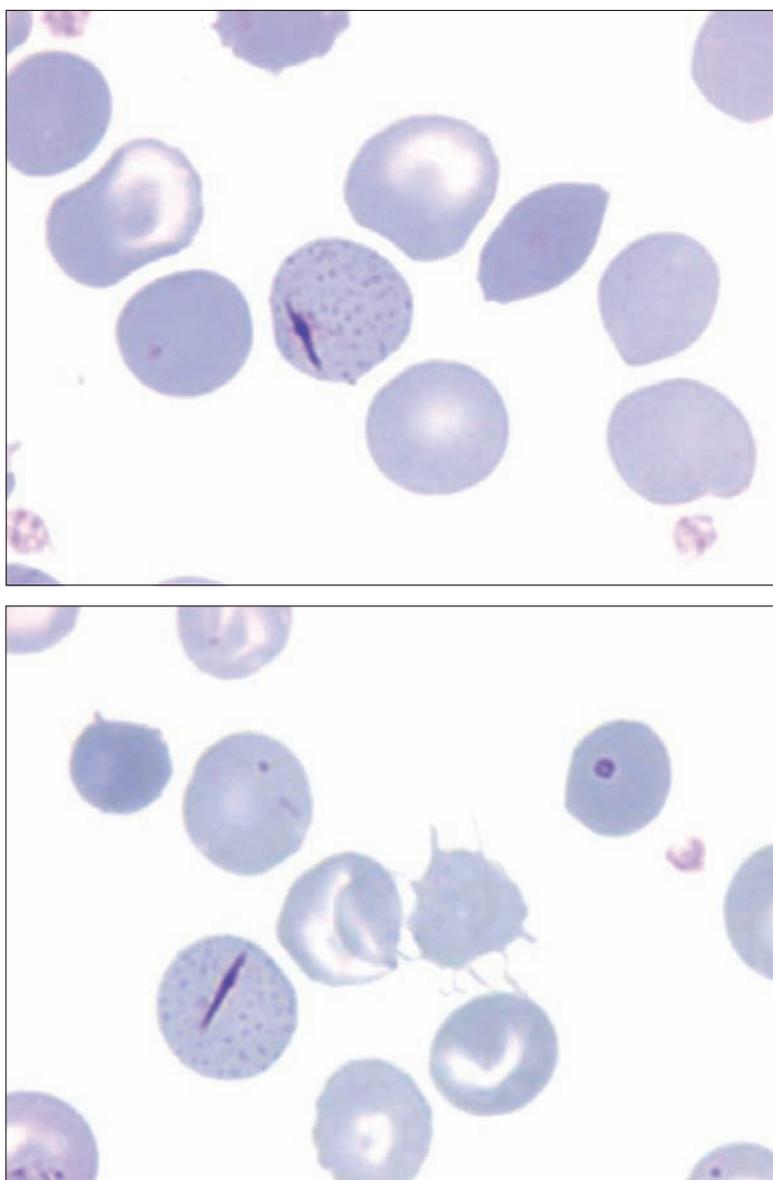
INCLUSIONES ERITROCITARIAS Y PORFIRIAS

Las *porfirias* son alteraciones cuantitativas del grupo hemo debidas a enzimopatías congénitas

que afectan a su síntesis. La carencia de las enzimas que se requieren para la síntesis del grupo hemo condiciona la acumulación de precursores porfirínicos. Se han descrito dos tipos:

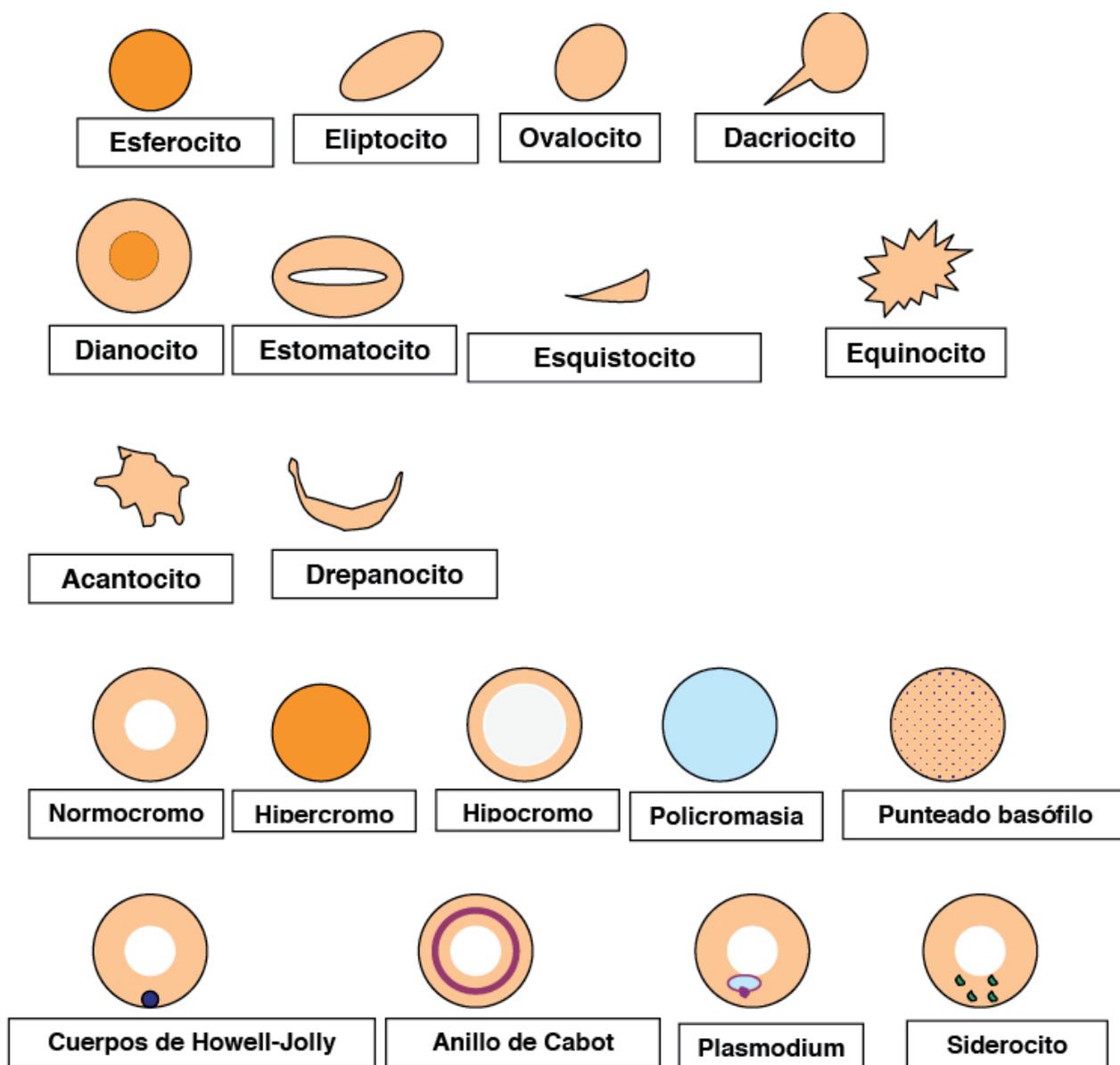
- a) porfirias eritropoyéticas
- b) porfirias hepáticas, en las que las alteraciones hematológicas son escasas.

La **porfiria eritropoyética congénita (PEC) o enfermedad de Günther** (herencia autosómica recesiva) se debe a un déficit de *uroporfinógeno III cosintetasa*, enzima que interviene en una de las etapas de la síntesis del hemo favoreciendo el paso de *porfobilinógeno* a *uroporfinógeno III*. Las alteraciones clínicas de esta enfermedad (fotosensibilidad cutánea exacerbada por la luz solar, junto a un síndrome hemolítico intenso con reticulocitosis y esplenomegalia) aparecen en edades tempranas de la vida. Para el diagnóstico de la PEC debe demostrarse la presencia de porfirinas en eritroblastos, hematíes y otros tejidos del organismo.



Figuras 34 y 35: Inclusiones eritrocitarias atípicas, punteado basófilo, e intensa poiquilocitosis en una paciente esplenectomizada y con una porfiria eritropoyética congénita de larga evolución.

A continuación se representan de forma esquemática las alteraciones de la morfología eritrocitaria que se han comentado anteriormente a modo de resumen en la Figura 36.



Figuras 36: Representación esquemática de diferentes tipos de poiquilocitos, así como de algunas inclusiones eritrocitarias.

BIBLIOGRAFÍA

Bain B. Blood Cells: A practical guide. Blackwell Publishing Ed. Oxford 2006

Merino A. J Cid. Blood. 2013 Dec 5;122(24):3862

Merino A. Manual de citología de sangre periférica. Editorial Acción Médica. Madrid, 2005

Rozman C, Woessner S, Feliu E, Lafuente R, Berga L. Cell Ultrastructure for Hematologists. Editorial Doyma, Barcelona 1993.

Vives Corrons JL, Besson I, Merino A, Monteagudo J, Reverter JC, Aguilar JL, Enrich C. Occurrence of hereditary leaky red cell syndrome and partial coagulation factor VII deficiency. Acta Hematologica 1991;86 (4): 194-199.

Vives Corrons JL, Pujades A, Petit J, Colomer D, Corbella M, Aguilar JL, Merino A. Chronic nonspherocytic hemolytic anemia (CNSHA) and Glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in a patient with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). Molecular study of a new variant (G6PD Clinic) with markedly acidic pH optimum. Human Genetics 1989; 81(2): 161-164.

Woessner S y Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. Editorial Acción Médica. Madrid, 2006

Zarco MA, Feliu E, Rozman C et al. Ultrastructural study of erythrocytes containing Pappenheimer bodies in a case of congenital sideroblastic anaemia (CSA). Br J Haematol 1991; 78(4): 577-578.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Febrero 2015 (recibido para publicación Junio 2014).