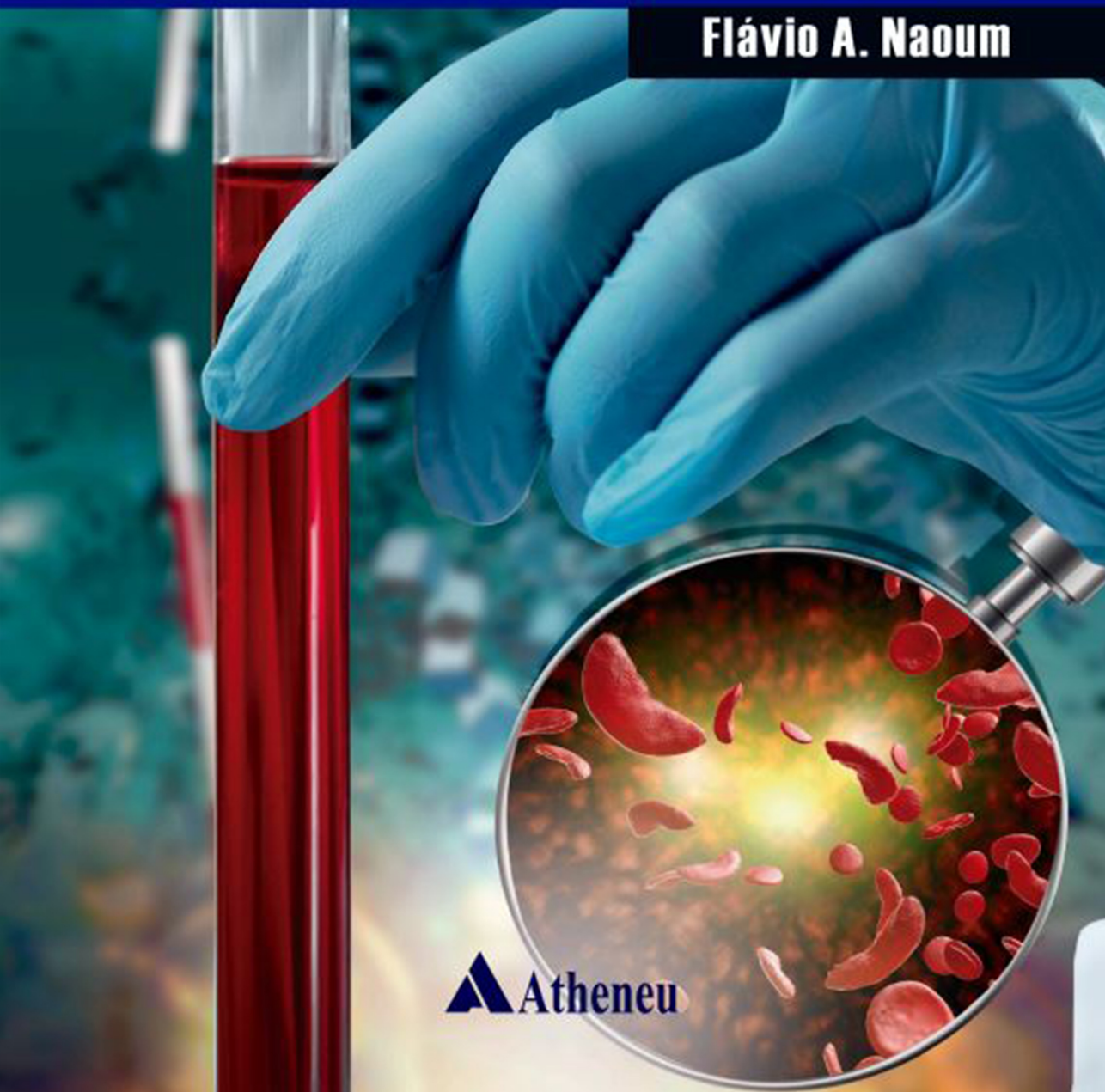
3ª EDIÇÃO

DOENÇAS QUE ALTERAM OS EXAMES HEMATOLÓGICOS

Flávio A. Naoum



Atheneu



DOENÇAS QUE ALTERAM OS EXAMES HEMATOLÓGICOS

3ª EDIÇÃO


SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR
Tel.: 08000267753
www.atheneu.com.br
(21) 99165-6798
Facebook.com/editoratheneu
Twitter.com/editoratheneu
Youtube.com/atheneueditora

DOENÇAS QUE ALTERAM OS EXAMES HEMATOLÓGICOS

3ª EDIÇÃO

Flávio Augusto Naoum

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2022

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Maria Paula, 123 – 18º andar
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Equipe Atheneu

PRODUÇÃO EDITORIAL: MWS Design

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

N176d
3. ed.
Naoum, Flávio Augusto
Doenças que alteram os exames hematológicos/Flávio Augusto Naoum. - 3. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2021.
254 p. : il. ; 24 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-357-4

1. Hematologia. 2. Diagnóstico de laboratório. 3. Patologia. I. I. Título.

21-73113 CDD: 616.15075
CDU: 616.15-071

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária – CRB-7/6439

06/09/2021 08/09/2021

NAOUM F.A.
Doenças Que Alteram os Exames Hematológicos – 3ª Edição

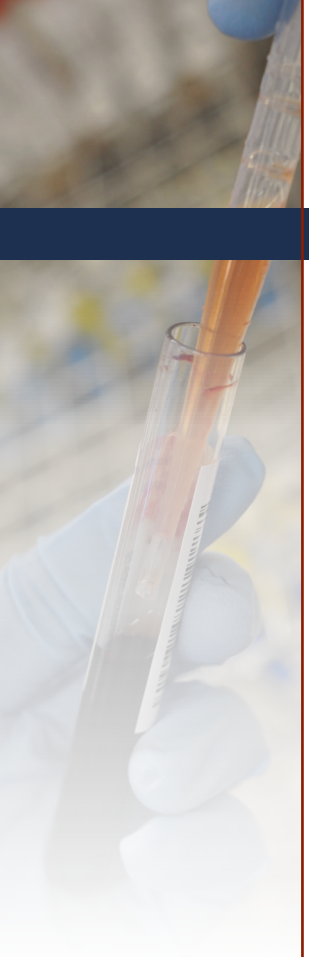
© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2022.

PARTE

1

DOENÇAS QUE ALTERAM O ERITROGRAMA





RESUMO DA PARTE 1

1 Anemias carenciais

2 Talassemias e hemoglobinopatias

3 Anemias por defeito de membrana

4 Anemias por deficiência de enzimas eritrocitárias

5 Anemias hemolíticas adquiridas não imunes

6 Anemias hemolíticas imunes

7 Anemias por falência medular

8 Outras categorias

CAPÍTULO 1

Anemias carenciais

Introdução

O ferro é um elemento importante que participa de várias reações químicas dentro e fora das células do organismo. Sua principal função é a de integrar o grupo heme juntamente com as globinas, participando assim ativamente na síntese da hemoglobina e no processo maturativo da linhagem eritroide. De fato, a medula óssea é o tecido humano que mais consome ferro e os eritrócitos, com 95% do seu volume ocupado pela hemoglobina, abrigam a maior parte do ferro corporal.

Outros dois elementos indispensáveis à eritropoiese são a vitamina B12 e o ácido fólico, que também participam da proliferação e maturação das linhagens granulocítica e megacariocítica.

Metabolismo normal do ferro, vitamina B12 e ácido fólico

Metabolismo normal do ferro

- **Ingestão:** o ferro presente nos alimentos existe sob duas formas: o ferro heme (Fe^{2+}), presente nas carnes vermelhas e de fácil absorção, e o ferro não heme (Fe^{3+}), presente em verduras, grãos e cereais, cuja absorção depende de sua conversão para Fe^{2+} pela ação do PH ácido do estômago.

- **Absorção:** diariamente são absorvidos cerca de 1 a 2 mg de ferro a partir da dieta, que é praticamente a mesma quantidade que se perde no mesmo período por descamação ou menstruação, por exemplo. A absorção do ferro ocorre principalmente na porção final do duodeno.
- **Transporte e regulação:** a disponibilização do ferro absorvido na mucosa intestinal ou estocado no sistema mononuclear fagocitário para o transporte plasmático depende da ação ferroportina, uma proteína que exporta para o plasma o ferro contido no enterócito. A atividade da ferroportina é controlada por uma outra proteína, a hepcidina, cuja função é degradar a ferroportina dentro dos enterócitos e macrófagos, controlando, por restrição, a disponibilização plasmática do ferro (Figura 1.1).

Uma vez no plasma, o transporte do ferro é realizado pela transferrina, uma proteína produzida pelo fígado, cuja síntese é inversamente proporcional ao estoque de ferro.

Distribuição corporal: em condições normais, a quantidade de ferro presente no corpo humano gira em torno de 40 a 50 mg por kg de peso, sendo que a maior parte deste elemento (30 mg/kg) está incorporada à hemoglobina (Figura 1.2). O ferro que não está incorporado à hemoglobina encontra-se principalmente armazenado nas proteínas de estoque – ferritina e hemossiderina – presentes nas células do sistema mononuclear fagocitário do fígado, baço e medula óssea, e no parênquima hepático.

Não há via de excreção para o ferro, de forma que o mesmo é perdido por meio de descamação celular, principalmente no trato gastrointestinal, e pela menstruação nas mulheres.

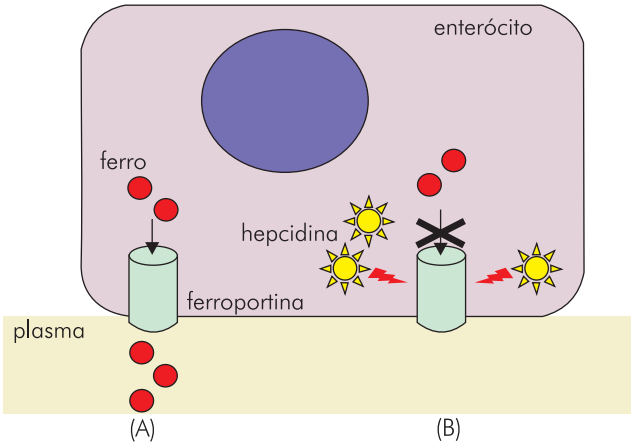


Figura 1.1 – Controle da disponibilização do ferro pelo enterócito. (A) Exportação do ferro intracelular para o plasma realizada pela ferroportina. (B) Ação controladora da hepcidina, que degrada a ferroportina e reduz a disponibilização do ferro.

Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

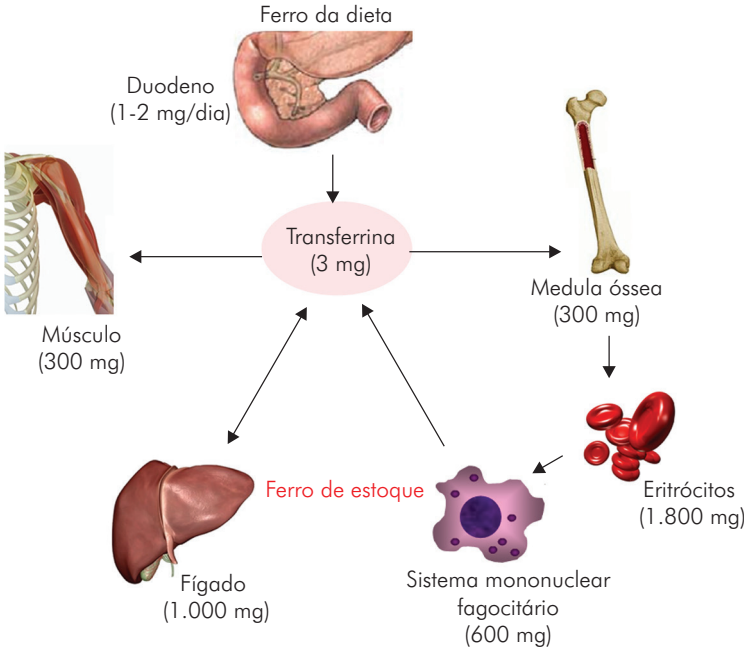


Figura 1.2 – Distribuição do ferro nos diversos tecidos e células do sangue de uma pessoa adulta. Observar a função receptora e distribuidora de ferro efetuada pela transferrina.

Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

Metabolismo normal da vitamina B12 e do ácido fólico

A Tabela 1.1 relaciona as principais características biológicas e metabólicas da vitamina B12 e do ácido fólico.

Tabela 1.1

Características metabólicas da vitamina B12 e do ácido fólico

	Vitamina B12	Ácido fólico
Família metabólica	Cobalaminas	Folatos
Compostos importantes na síntese do DNA	Metilcobalamina	Tetra-hidrofolato
Alimentos	Carne animal e derivados como leite, queijo e ovos	Verduras (folhas), couve-flor, brócolis, frutas e fígado
Local de absorção	Íleo terminal (mediada pelo fator intrínseco)	Intestino delgado
Necessidade diária	2 μg/dia	200 μg/dia
Duração do estoque após interrupção da ingesta	3 a 6 anos	3 a 6 meses

Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

Dentre as funções mais importantes da vitamina B12 e do ácido fólico, destacam-se suas participações na síntese do DNA e, portanto, no processo de divisão celular. A Figura 1.3 ilustra este processo.

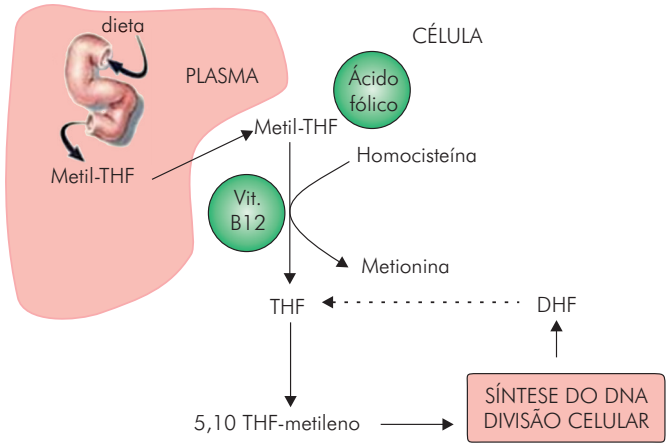


Figura 1.3 – Participação da vitamina B12 e do ácido fólico no processo de divisão celular. O ácido fólico entra na composição do metil-tetra-hidrofolato (metil-THF), que doa o grupo metil à vitamina B12 que por sua vez o transfere para a homocisteína, formando o aminoácido metionina. Esse processo termina com a formação do tetra-hidrofolato (THF), o qual é convertido em 5,10 tetra-hidrofolato metileno (5,10 THFmetileno), cuja conversão para di-hidrofolato (DHF) caracteriza-se pela produção dos compostos necessários ao processo de síntese de DNA e divisão celular.

Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

Avaliação laboratorial

Avaliação laboratorial do ferro

Os principais testes bioquímicos utilizados para avaliação do perfil de ferro são as determinações do ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro, saturação da transferrina e da ferritina sérica (Tabela 1.2).

Tabela 1.2

Valores de referência para a determinação laboratorial das concentrações de ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro (CTLF), saturação da transferrina e ferritina sérica

Testes laboratoriais	Valores de referência
Ferro sérico (µg/dL)	Homem: 50-180; Mulher: 50-150
CTLF (µg/dL)	250-420
Saturação da transferrina (%)	20-50
Ferritina sérica (ng/mL)	Homem: 30-400; Mulher: 30-300

Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T)

- **Ferro sérico:** pouco sensível na avaliação das alterações do metabolismo do ferro, mas a sua determinação é obrigatória para o cálculo da saturação da transferrina.
- **Capacidade total de ligação do ferro:** é a determinação do ferro e da capacidade de fixação do ferro não saturado por método colorimétrico. Na prática, a determinação deste parâmetro é importante para o cálculo da saturação da transferrina.
- **Saturação da transferrina:** indica a quantidade de ferro ligada à proteína de transporte transferrina. É calculada a partir da divisão do valor do ferro sérico pela capacidade total de ligação do ferro. Apresenta boa correlação com situações de deficiência e sobrecarga de ferro.
- **Ferritina sérica:** a ferritina sérica aferida laboratorialmente corresponde à menor fração dessas moléculas que, após ser produzida pelo retículo endoplasmático liso das células, é secretada no plasma ao invés de permanecer estocada no meio intracelular. Assim, a ferritina plasmática reflete a quantidade de ferro armazenado dentro das células. Entretanto, a ferritina plasmática comporta-se também como proteína de fase aguda da inflamação, sendo secretada em grande quantidade na vigência de quadros infecciosos, processos inflamatórios, neoplasias e lesão tecidual. Nessas situações, os resultados alterados são de difícil interpretação, pois não refletem adequadamente a quantidade de ferro estocada no organismo.
- **Outros parâmetros automatizados:** a determinação da hemoglobina reticulocitária é um bom parâmetro para avaliar a disponibilidade de ferro e, quando diminuída, um marcador precoce da eritropoiese deficiente em ferro. As porcentagens de eritrócitos hipocrômicos e microcíticos são também parâmetros acurados da fração de eritrócitos maduros que apresentam conteúdo insuficiente de ferro.

Avaliação laboratorial da vitamina B12 e do ácido fólico

As determinações das concentrações séricas de vitamina B12 e de ácido fólico constituem a forma mais utilizada para quantificação desses elementos, conforme mostra a Tabela 1.3.

Tabela 1.3

Valores de referência para a determinação laboratorial das concentrações séricas de vitamina B12 e ácido fólico

Testes laboratoriais	Valores de referência
Determinação sérica de vitamina B12	200-900 ng/L
Determinação sérica de ácido fólico	> 2,5 ng/mL

Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

Com base no metabolismo da vitamina B12 e do ácido fólico ilustrado pela Figura 1.3, há outros dois testes que podem avaliar de forma precoce e sensível às discretas alterações nas concentrações de vitamina B12 e ácido fólico, que são os seguintes:

- Determinação sérica do ácido metilmalônico. Valor de referência: inferior ou igual a 0,5 µmol/L.
- Homocisteína plasmática. Valor de referência: 5-14 µmol/L.

Valores de referência para a série vermelha

Os valores de referência para recém-nascidos, crianças e adultos são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 1.4 a 1.6.

Tabela 1.4

Valores de referência para a série vermelha em recém-nascidos*

Tempo de vida	E (milhões/µL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	VCM (fL)
Sangue do cordão	3,5-6,7	13,7-20,1	47-59	90-118
Até 96 horas	3,8-6,5	14,2-24,0	46-75	101-137
Recém-nascido	4,1-6,7	15,0-24,0	44-70	102-115

***Adaptado de Bain B, 2015.**

A presença de eritroblastos é comum e fisiológica nos primeiros dias de vida dos recém-nascidos, com cerca de 3 a 10 eritroblastos em 100 leucócitos contados em RN nascidos **à** termo e de 25 eritroblastos em 100 leucócitos contados em RN prematuros. A presença de grande quantidade de eritroblastos por mais de 5 a 7 dias de vida pode ser um sinal de hemólise, hipóxia ou infecção aguda.

Tabela 1.5

Valores de referência para a série vermelha em crianças e adolescentes*

Tempo de vida	E (milhões/µL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	VCM (fL)
1-24 meses	3,8-5,4	10,5-14,0	32-42	72-88
1-4 anos	3,5-5,3	10,7-15,1	31-45	72-100
5-8 anos	3,45-5,49	10,3-15,1	31-44	71-99
9-12 anos	4,11-5,49	11,3-15,3	34-44	72-99
13-18				
Masc.	4,34-5,88	12,7-17,0	37-49	77-96
Fem.	3,9-5,4	11,3-15,4	35-46	75-94

***Adaptado de Bain B, 2015.**

Tabela 1.6

Valores de referência para a série vermelha em adultos (>18 anos)

Tempo de vida	E (milhões/μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	VCM (fL)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)
Masc.	4,5-6,1	12,8-16,8	47-59	80-98		
Fem.	4,0-5,4	11,5-16,3	36-48	80-98	27-32	30-35
Recém-nascido	4,1-6,7	15,0-24,0	44-70	102-115		

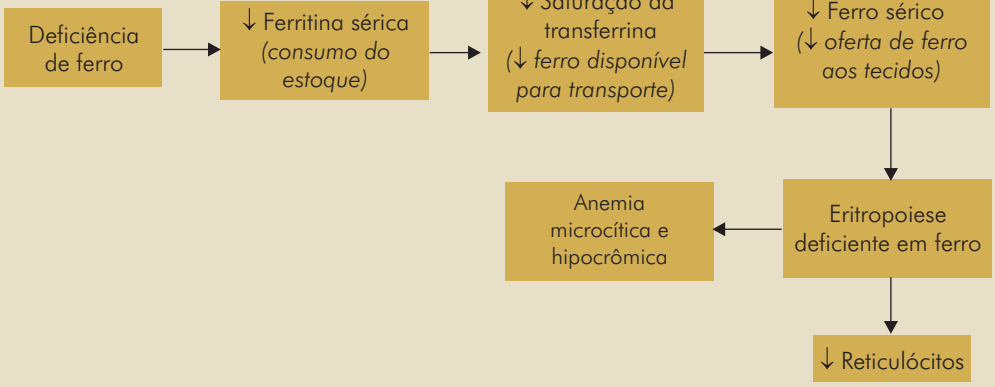
Valor de referência para RDW: 11-15% (Masc. e Fem.).

Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

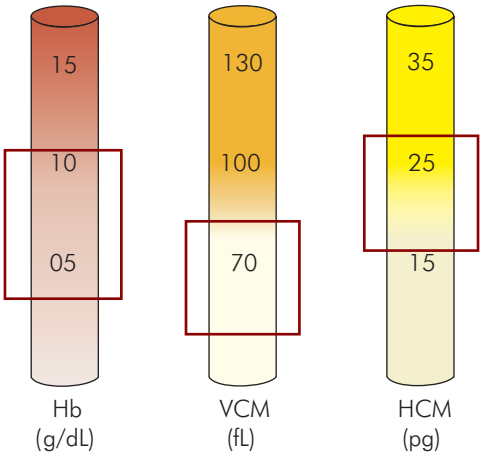
Anemia ferropriva

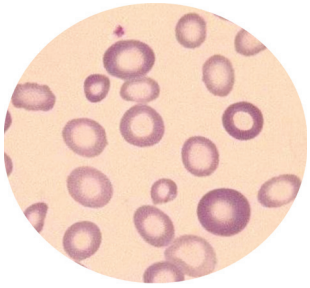
A deficiência de ferro é a causa de metade dos casos de anemia e é um dos problemas nutricionais mais frequentes no mundo, atingindo cerca de dois bilhões de pessoas. Essa doença é particularmente comum em crianças e gestantes. Nas mulheres, o aumento do volume menstrual é a principal causa de anemia ferropriva, enquanto as doenças do trato gastrointestinal (úlceras, gastrites, doença diverticular, etc.) respondem pela maioria dos episódios tanto em homens quanto em mulheres que já atingiram a menopausa. Além do cansaço e fraqueza característicos de qualquer anemia, a deficiência acentuada de ferro pode ocasionar estomatite angular (inflamação da mucosa da boca), queda de cabelo, unhas quebradiças e apetite por substâncias não nutritivas como terra, gelo e alimentos crus. A deficiência de ferro prejudica a eritropoiese, resultando na produção de eritrócitos com menor quantidade de hemoglobina no seu interior e, portanto, de menor volume e mais "pálidos". A contagem de reticulócitos encontra-se geralmente diminuída. No hemograma, as alterações típicas são anemia microcítica e hipocrômica, RDW elevado e, por vezes, plaquetose de discreta a moderada intensidade. A morfologia eritrocitária revela anisocitose significativa, com presença de leptócitos (eritrócitos alongados e hipocrômicos); a poiquilocitose não é tão acentuada como nas talassemias. Nas fases iniciais da doença ou se houver deficiência simultânea de vitamina B12 e ácido fólico, o VCM e o HCM podem estar normais. Quando há ferropenia, o organismo consegue inicialmente manter o aporte aos tecidos a partir da mobilização do ferro depositado na forma de estoque. Assim, a ferritina é geralmente o primeiro parâmetro a se alterar. Uma vez esgotado o estoque, começa a mobilização do ferro ligado às proteínas de transporte, em especial a transferrina, diminuindo a saturação da mesma pelo ferro. Por fim, quando não há mais ferro no estoque, nem ligado a proteínas de transporte, a concentração do ferro sérico diminui e a eritropoiese fica prejudicada. O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com talassemias e anemia de doença crônica.

Sinopse fisiopatológica



Sumário das alterações hematológicas



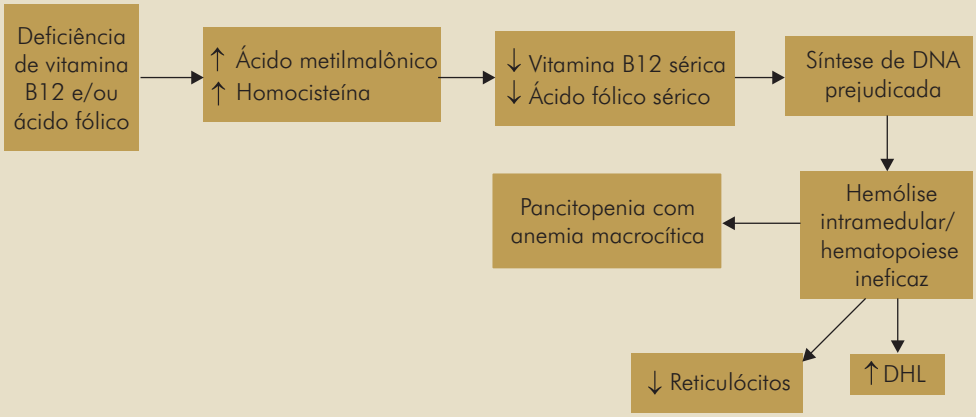


RDW	Aumentado
Contagem de reticulócitos	Diminuída
Plaquetometria	Normal ou aumentada
Ferro sérico	Diminuído
CTLF	Aumentada
Saturação da transferrina	Diminuída
Ferritina	Diminuída
Citologia	Anisocitose com frequentes micrócitos hipocrômicos e presença de leptócitos

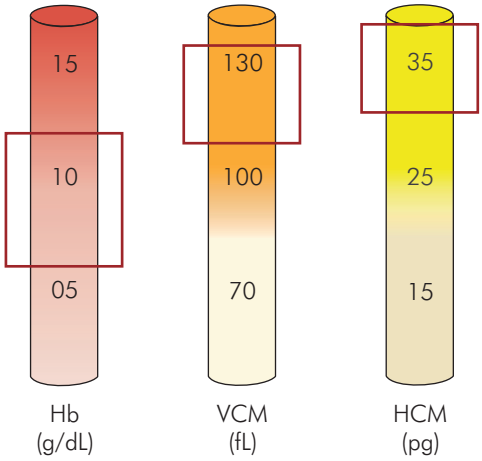
Anemia megaloblástica

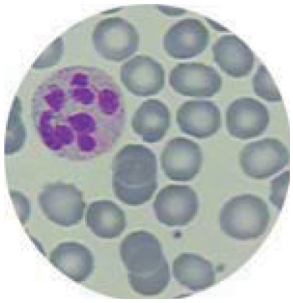
A anemia megaloblástica é causada pela deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico, geralmente resultante do déficit nutricional de alimentos ricos nessas substâncias (ex.: vegetarianos, idosos institucionalizados, internação prolongada em UTIs, etc.) e má absorção decorrente de gastrectomias, ressecções intestinais e doenças inflamatórias do intestino. A anemia perniciosa é outra causa de anemia megaloblástica em que autoanticorpos são produzidos contra as células parietais do estômago, causando gastrite atrófica e reduzindo a produção do fator intrínseco, que é necessário para a absorção de vitamina B12. Além do quadro clínico pertinente à anemia, é importante destacar a possibilidade de manifestações neurológicas na deficiência de vitamina B12 (devido à degeneração da bainha de mielina dos neurônios) como parestesias, fraqueza muscular e dificuldade de deambulação. O principal mecanismo fisiopatológico nessa doença é a hemólise intramedular, que configura o quadro de eritropoiese ineficaz, caracterizado pela presença de medula óssea hipercelular associada à anemia no sangue periférico. Assim, o mielograma revela medula óssea hipercelular, com hiperplasia da série vermelha e presença de frequentes megaloblastos (eritroblastos com volume muito aumentado), além de metamielócitos e bastonetes gigantes. No hemograma, a principal apresentação é a pancitopenia, uma vez que a restrição no processo de divisão celular causado pela doença não se restringe apenas à série vermelha. A anemia é acompanhada de macrocitose de moderada a acentuada intensidade (VCM 110-130 fL), com frequentes macro-ovalócitos, além de anisocitose e poiquilocitose evidentes. Frequentemente, a macrocitose precede a anemia por meses ou anos, embora 30% a 50% dos pacientes não apresentem macrocitose significativa. Outra alteração citológica precoce e relevante nessa doença é a presença de neutrófilos hipersegmentados (com mais de 5 lóbulos nucleares) em número elevado ($\geq$ 5% dos leucócitos totais). A fisiopatologia deste fenômeno, antigamente descrito como desvio à *direita*, ainda não está esclarecida. A investigação adicional revela reticulocitopenia e elevação acentuada da DHL (devido à hemólise dos precursores hematopoiéticos), e a confirmação diagnóstica se dá pelos valores reduzidos de vitamina B12 (< 100 ng/L) e de ácido fólico (< 5 ng/mL). Alternativamente, a deficiência de vitamina B12 também pode ser detectada por concentrações aumentadas de ácido metilmalônico, enquanto a elevação da concentração sérica da homocisteína reflete a deficiência de um ou ambos os elementos. O diagnóstico diferencial de macrocitose com ou sem anemia inclui alcoolismo, hepatopatia, anemia hemolítica, síndrome mielodisplásica, hipotireoidismo, entre outros.

Sinopse fisiopatológica



Sumário das alterações hematológicas

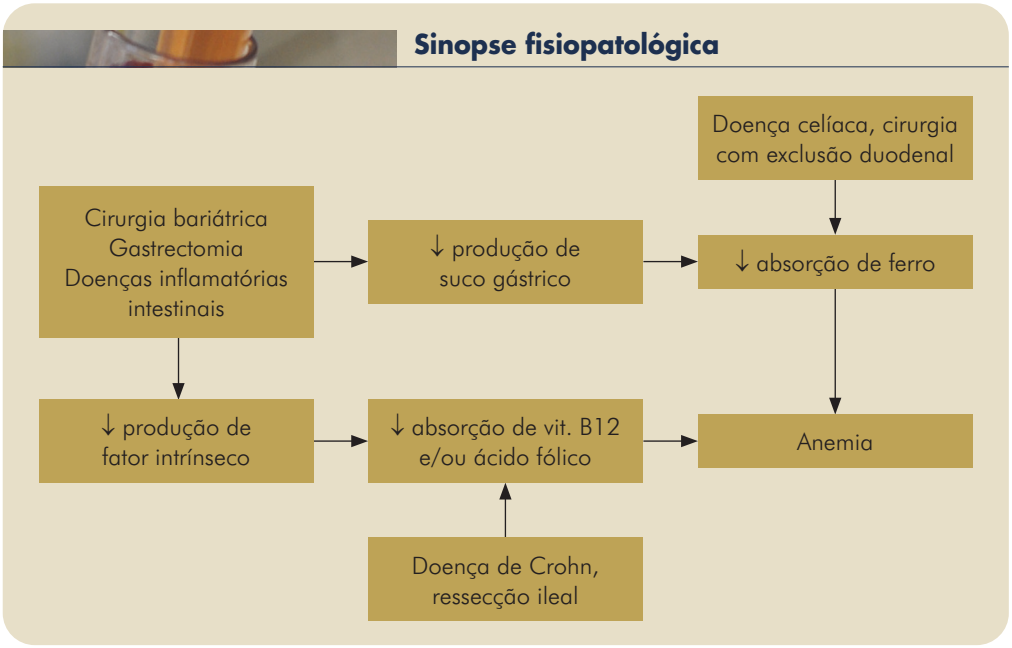




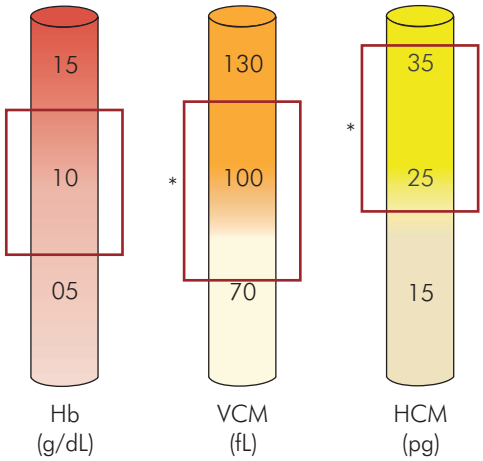
RDW	Normal ou aumentado
Contagem de reticulócitos	Diminuída
Leucometria	Diminuída
Plaquetometria	Diminuída
DHL	Muito aumentado
Concentração de vitamina B12 e ácido fólico	Diminuição isolada ou conjunta
Citologia	Anisocitose com frequentes macrócitos e macrovalócitos; presença de neutrófilos hipersegmentados

Anemia por má-absorção

A anemia é um sinal comum de doenças e situações que cursam com má-absorção. Anemia pós-cirurgia bariátrica, gastrectomia, ressecção intestinal, hérnia de hiato e doenças inflamatórias intestinais. Quanto às doenças inflamatórias intestinais, cerca de metade dos pacientes com doença celíaca apresenta anemia ferropriva, muitas vezes sem sintomas intestinais associados; por outro lado, o acometimento ou ressecção de parte íleo na doença de Crohn, geralmente resulta em anemia megaloblástica. Com relação aos procedimentos cirúrgicos, gastrectomias e cirurgias bariátricas reduzem consideravelmente a secreção do suco gástrico e a produção do fator intrínseco, prejudicando, respectivamente, a absorção do ferro e da vitamina B12 dos alimentos. Se a cirurgia for feita com



Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).



***A presença de micro ou macrocitose, bem como hipo ou normocromia dependerá do déficit predominante. Nas anemias mistas (p. ex.: deficiência conjunta de ferro e vitamina B12), é possível normocromia e normocitose.**
Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

RDW	Normal ou aumentado
Contagem de reticulócitos	Diminuída
Leucometria	Normal ou diminuída (se anemia megaloblástica)
Plaquetometria	Normal ou diminuída (se anemia megaloblástica)
DHL	Normal ou aumentado (se anemia megaloblástica)
Citologia	Variável, dependendo do quadro predominante (deficiência de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico)

bypass gástrico, a absorção de ferro fica ainda mais prejudicada pela exclusão do duodeno do trânsito intestinal.