

**CURSO DE FARMÁCIA**  
**LIGA ACADÊMICA DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS**

# **ATLAS DE HEMATOLOGIA**

**Professoras:**

Danyelle Romana Alves Rios

Maria das Graças Carvalho

**Ligantes:**

Brenda Luiza Reis da Silva

Gabriela do Carmo Passos Nascimento

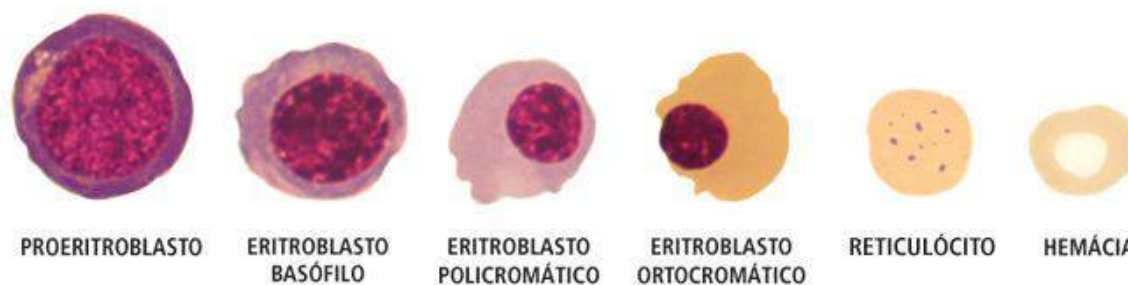
Tássia Luzia Morato Santos

Divinópolis, 2020

# SÉRIE VERMELHA

## 1. PRECURSORES ERITROCITÁRIOS

Um adulto produz cerca de 200 bilhões de eritrócitos por dia, em condições normais, substituindo número equivalente de células destruídas e, assim, mantendo estável a massa total de eritrócitos (também chamados de glóbulos vermelhos ou hemácias) do organismo. Essa produção ocorre exclusivamente na medula óssea a partir de precursores, que se originam da *stem cell*, cujo processo maturativo envolve vários estágios conforme apresentado abaixo. Tais precursores, nos seus diversos estágios de maturação, podem aparecer no sangue periférico nas anemias hemolíticas em geral, após hemorragias graves, na anoxemia grave, na reação leucoeritroblástica (presença de eritroblastos + granulócitos jovens), consequente a distúrbios graves da medula óssea (fibrose, infiltração tumoral), em pacientes críticos e neoplasias hematológicas, indicando prognóstico desfavorável.



**Proeritroblasto:** precursor eritroide mais imaturo que pode ser identificado na medula óssea. Esse tipo celular se caracteriza por ser grande e volumoso, citoplasma com basofilia intensa, núcleo apresentando cromatina frouxa e delicada, um ou mais nucléolos nem sempre bem visíveis e alta relação núcleo/citoplasma. Halo perinuclear, às vezes, visível. Seu tamanho oscila entre 12 a 20µm.

**Eritroblasto basófilo:** precursor eritroide com núcleo apresentando cromatina mais grosseira, parcialmente agregada, sem nucléolos, citoplasma apresenta intensa basofilia. Halo perinuclear, às vezes, visível. Seu tamanho oscila entre 10 a 15µm.

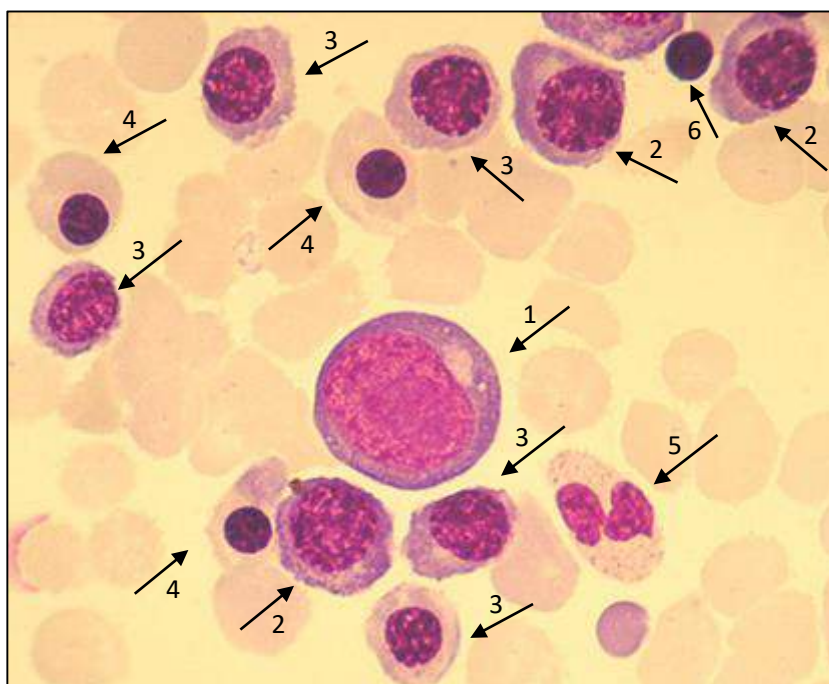
**Eritroblasto policromático:** precursor eritroide com núcleo apresentando cromatina já condensada, citoplasma com menos RNA e mais hemoglobina, resultando em menor basofilia, a razão núcleo/citoplasma é menor do que de seus precursores. Seu tamanho oscila entre 10 a 12µm.

**Eritroblasto ortocromático:** precursor eritroide com núcleo picnótico apresentando cromatina muito condensada, às vezes excêntrico, e citoplasma acidófilo (semelhante à cor dos eritrócitos). O núcleo será ejetado nesse estágio. Seu tamanho oscila entre 8 a 10µm.

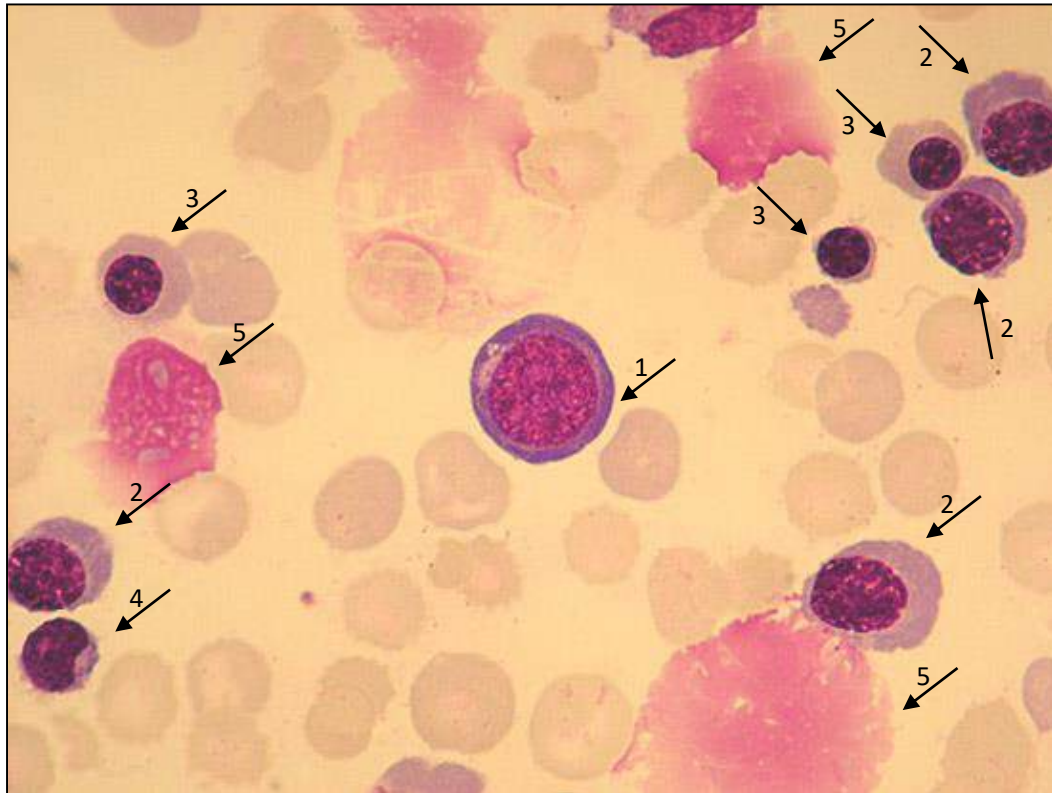
**Reticulócito:** precursor eritroide já anucleado imediatamente anterior aos eritrócitos. Apresenta restos de RNA em seu citoplasma que podem ser evidenciados por corantes supra-vitais, como azul de cresil brilhante e novo azul de metileno. Seu tamanho oscila entre 8 a 8,5µm.

**Eritrócito:** célula completamente madura, anucleada, contendo grande quantidade de hemoglobina, conferindo à mesma o aspecto acidófilo. Seu tamanho oscila entre 7 a 8µm.

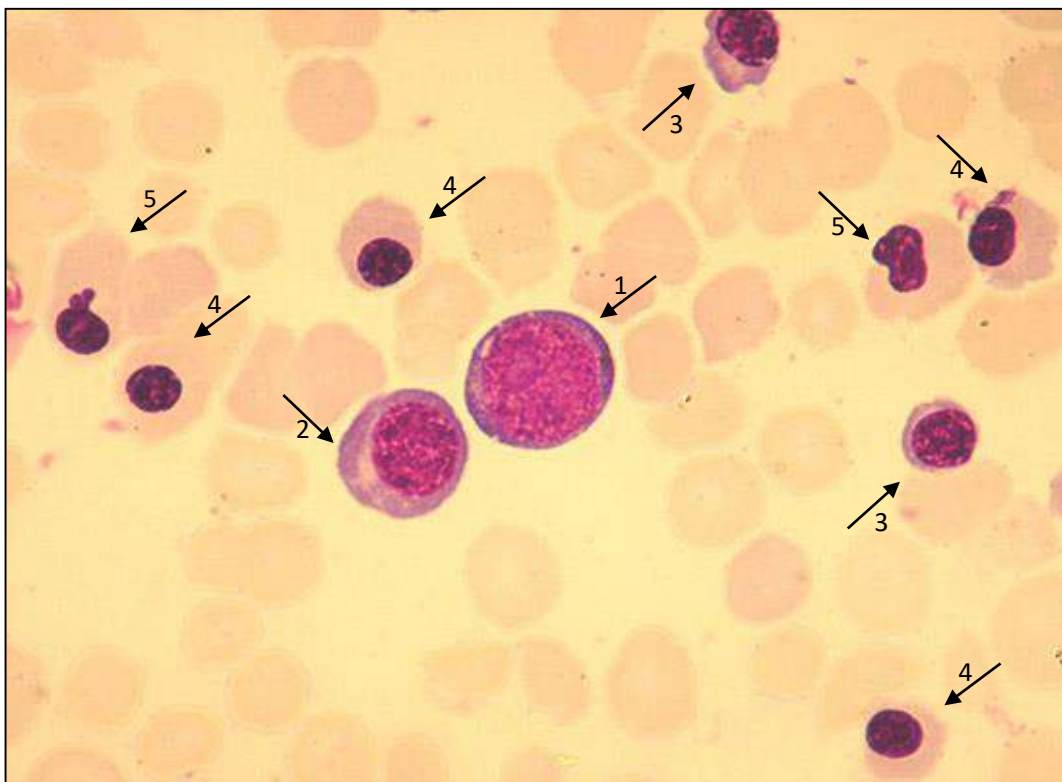
Nas Figuras 1 a 11 estão apresentados os precursores eritrocitários com seus estágios de maturação.



**Figura 1:** 1. Proeritroblasto; 2. Eritroblasto basófilo; 3. Eritroblasto policromático; 4. Eritroblasto ortocromático; 5. Neutrófilo segmentado; 6. Núcleo nú.

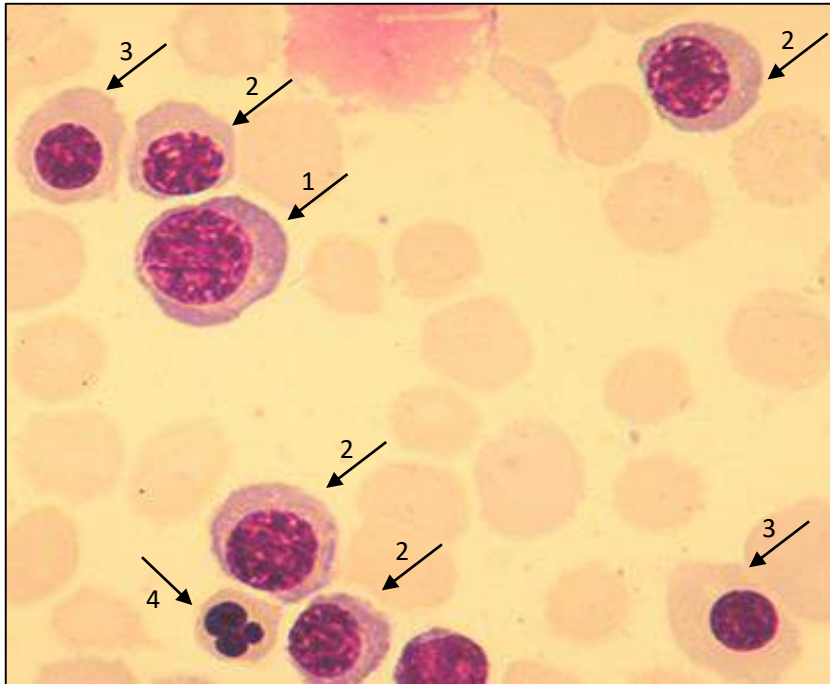


**Figura 2:** 1. Proeritroblasto; 2. Eritroblasto basófilo; 3. Eritroblasto policromático; 4. Linfócito; 5. Resto de cromatina.

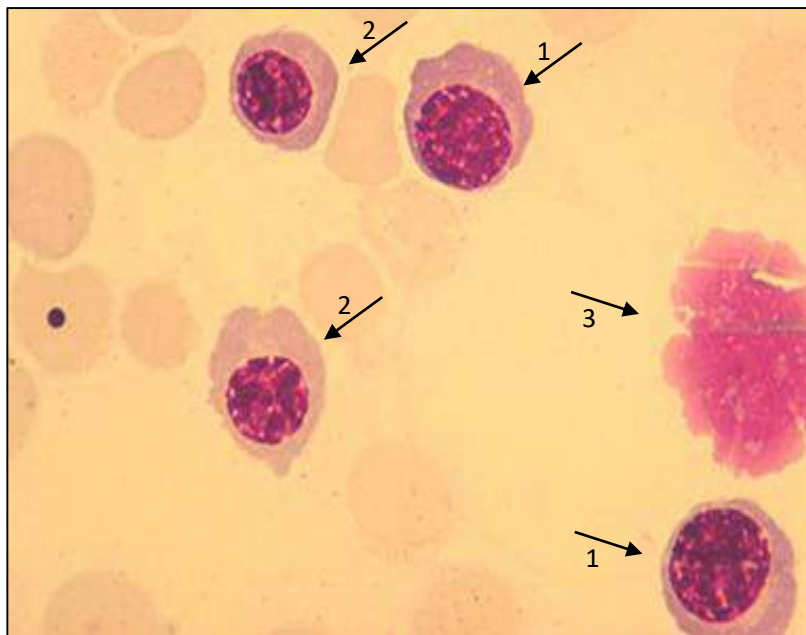


**Figura 3:** 1. Proeritroblasto; 2. Eritroblasto basófilo; 3. Eritroblasto policromático; 4. Eritroblasto ortocromático; 5. Eritroblasto ortocromático com atipia nuclear.

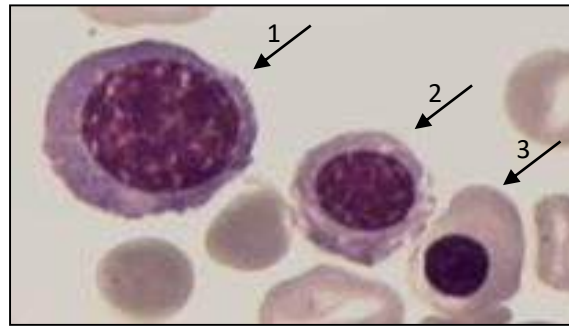




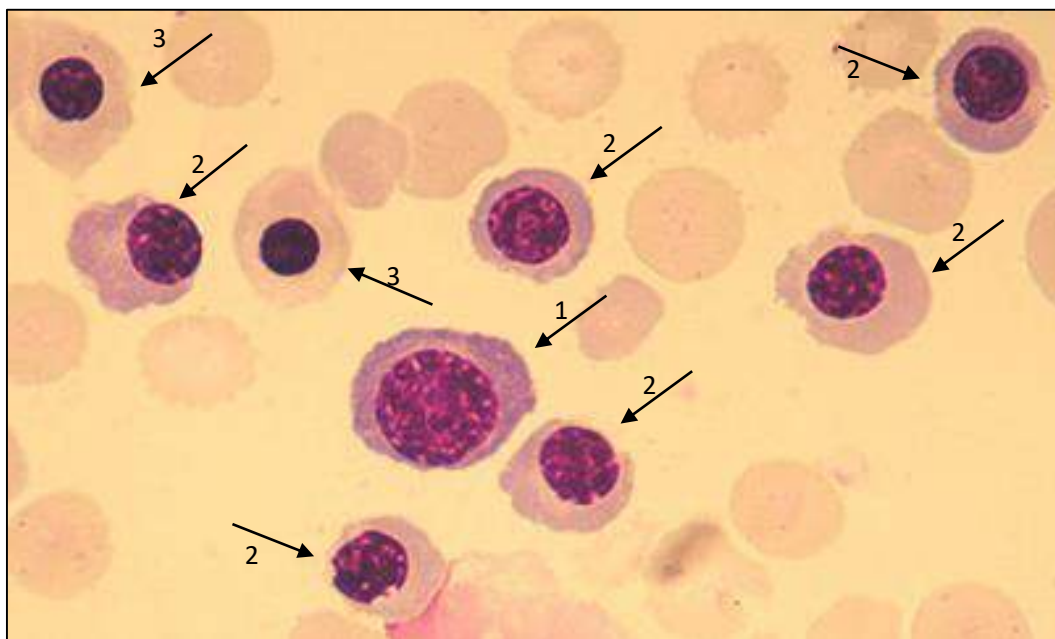
**Figura 4:** 1. Eritroblasto basófilo; 2. Eritroblasto policromático; 3. Eritroblasto ortocromático; 4. Eritroblasto ortocromático com atipia nuclear.



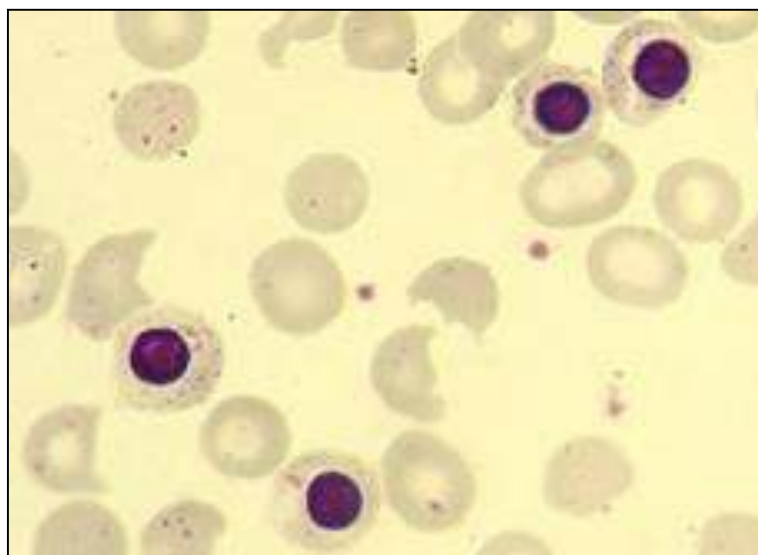
**Figura 5:** 1. Eritroblasto basófilo; 2. Eritroblasto policromático; 3. Resto de cromatina.



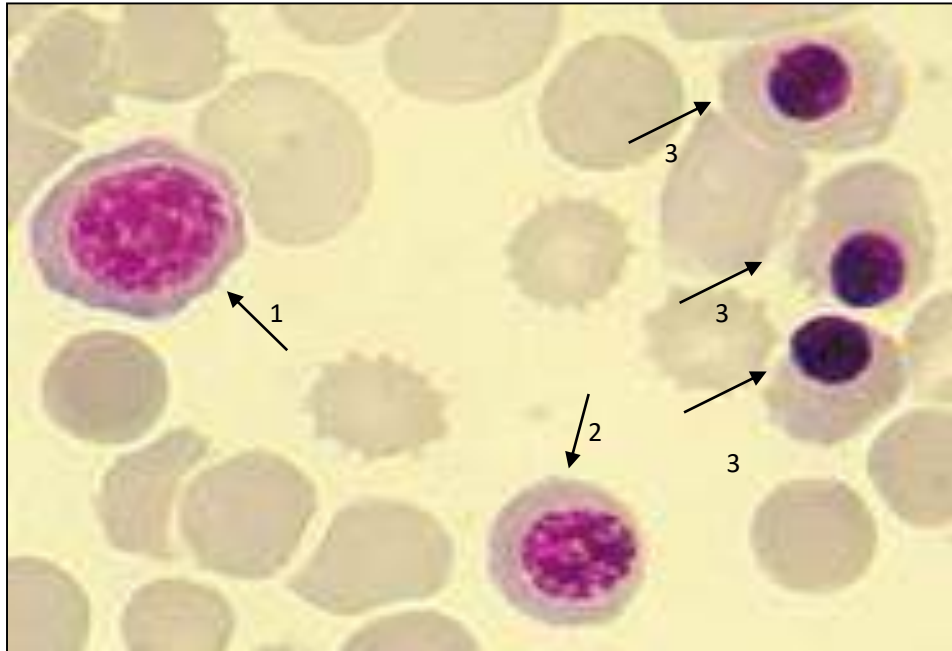
**Figura 6:** 1. Eritroblasto basófilo; 2. Eritroblasto policromático; 3. Eritroblasto ortocromático.



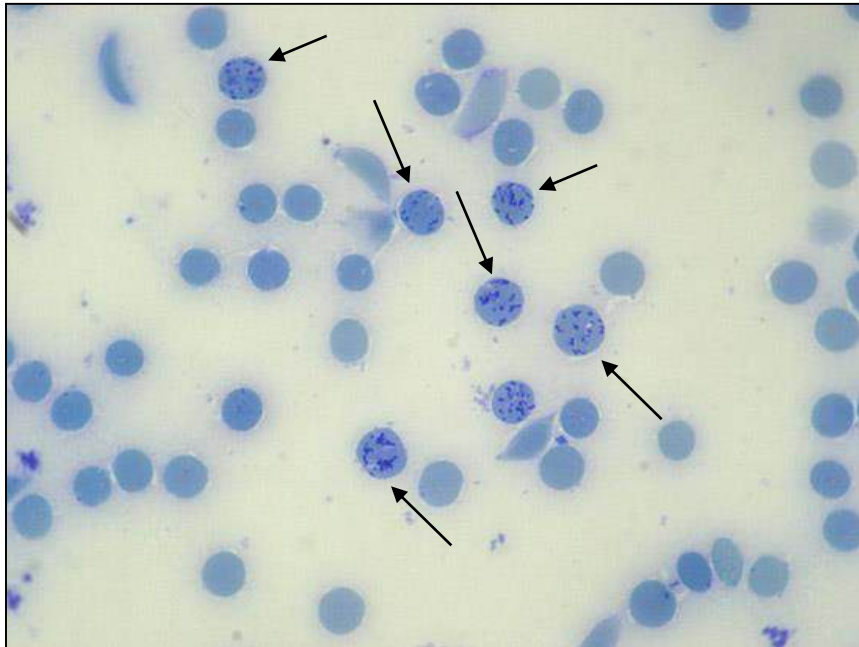
**Figura 7:** 1. Eritroblasto basófilo; 2. Eritroblasto policromático; 3. Eritroblasto ortocromático.



**Figura 8:** Eritroblastos ortocromáticos com ponteado basófilo.

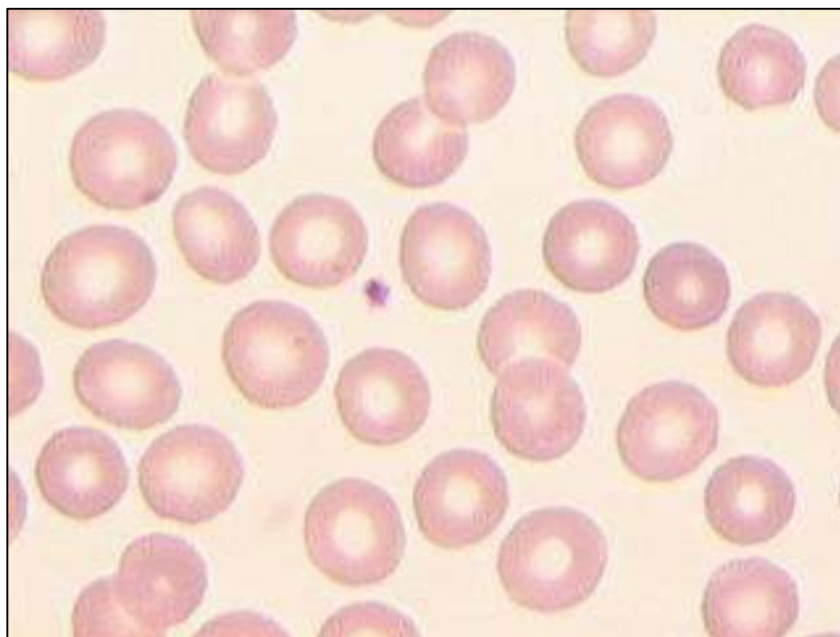


**Figura 9:** 1. Eritroblasto basófilo; 2. Eritroblasto policromático; 3. Eritroblasto ortocromático.



**Figura 10:** Reticulócitos.





**Figura 11:** Eritrócitos normocíticos e normocrômicos.

## 2. ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DOS ERITRÓCITOS

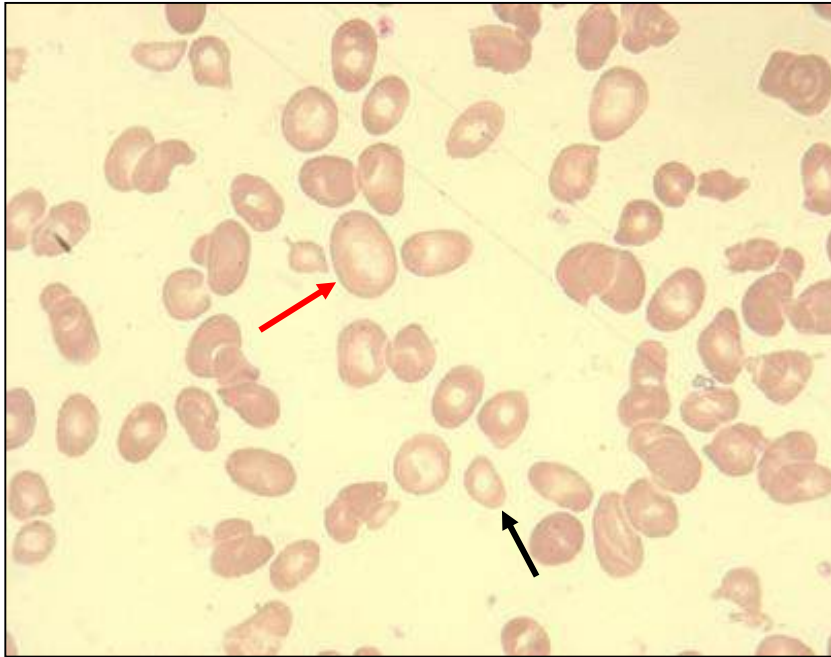
### 2.1 QUANTO AO TAMANHO

**ANISOCITOSE:** consiste na variação do volume dos eritrócitos. Geralmente o RDW, expressão numérica da anisocitose, está  $> 14,5\%$ , indicando população heterogênea de eritrócitos.

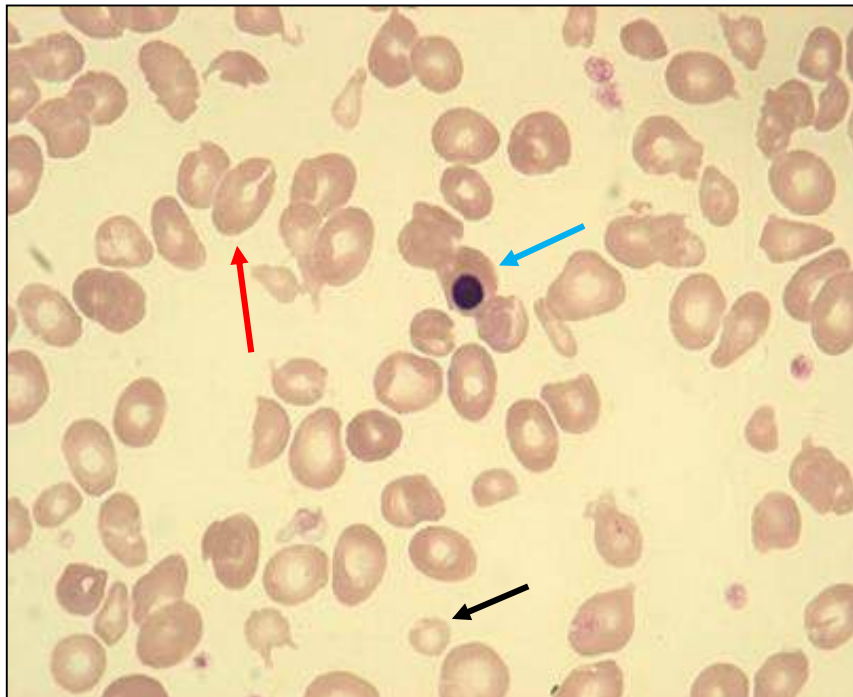
**Microcitose:** condição com eritrócitos de tamanho menor do que o normal, abaixo de  $7,2\mu\text{m}$ , geralmente consequente à deficiência na síntese de hemoglobina. Eritrócitos microcíticos estão presentes, principalmente, nas anemias ferropênicas, nas talassemias, na intoxicação pelo chumbo e em algumas anemias sideroblásticas. As anemias das doenças crônicas, quando não tratadas precocemente, também podem apresentar eritrócitos microcíticos, configurando um quadro de microcitose. Doenças mieloproliferativas, como a policitemia vera, podem também apresentar microcitose devido ao número exagerado de eritrócitos. Geralmente o VCM (volume corpuscular médio) está  $<80\text{fL}$ .

**Macrocitose:** condição com eritrócitos de tamanho maior do que o normal, geralmente acima de  $8\mu\text{m}$ . Os macrócitos podem ser arredondados ou ovais (macrovalócitos) estando presentes em condições clínicas diferentes. Os macrócitos arredondados podem estar presentes em condições fisiológicas nos recém-nascidos, bem como em certas doenças endócrinas e hepáticas, mielodisplasia, anemias hemolíticas em geral (nestes casos são referidos como macrócitos policromatófilos, ou seja, reticulócitos), uso abusivo de álcool e de certos medicamentos (anticonvulsivantes, antilábicos, zidovudina). Os macrovalócitos podem estar presentes na deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico. Geralmente o VCM (volume corpuscular médio) está  $>100\text{fL}$ .

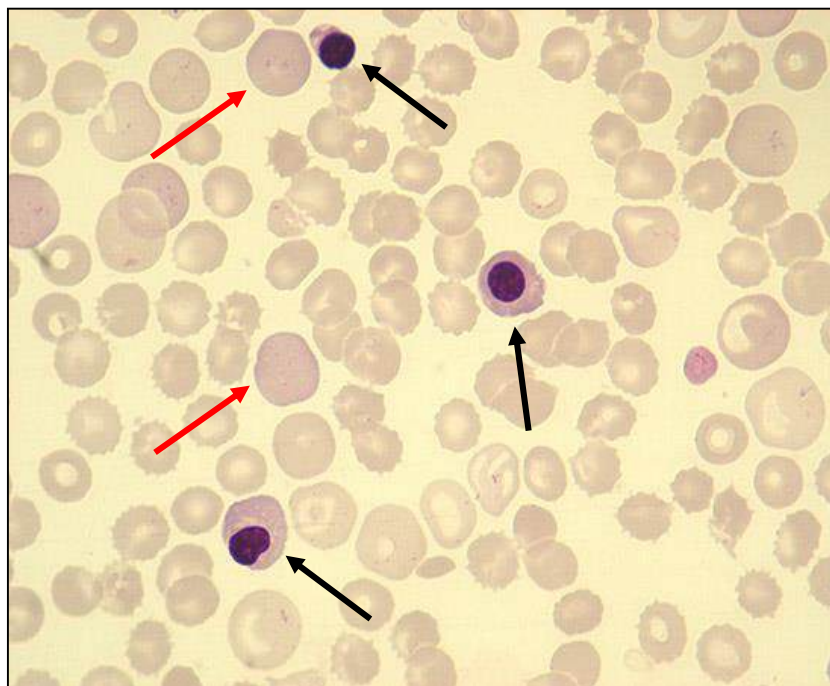
Nas Figuras 12 a 15 estão apresentadas as alterações morfológicas dos eritrócitos quanto ao tamanho.



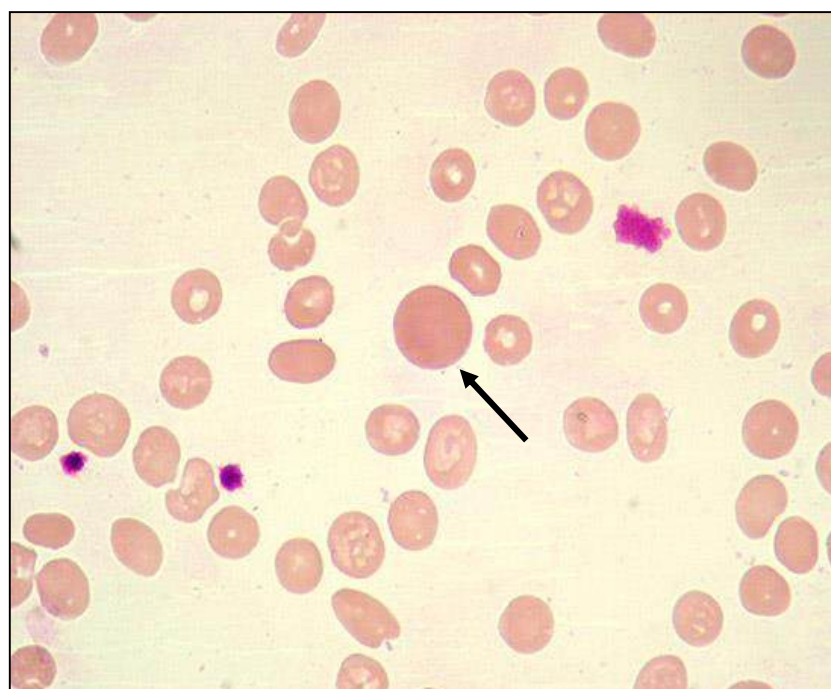
**Figura 12:** Anisocitose com macrovalócitos (seta vermelha) e eritrócitos microcíticos (seta preta).



**Figura 13:** Anisocitose com macrovalócitos (seta vermelha), eritrócitos microcíticos (seta preta), e ao centro um eritroblasto ortocromático (seta azul).



**Figura 14:** Macrócitos policromatófilos (seta vermelha) e eritroblastos ortocromáticos (seta preta).



**Figura 15:** Macrócito policromatófilo.



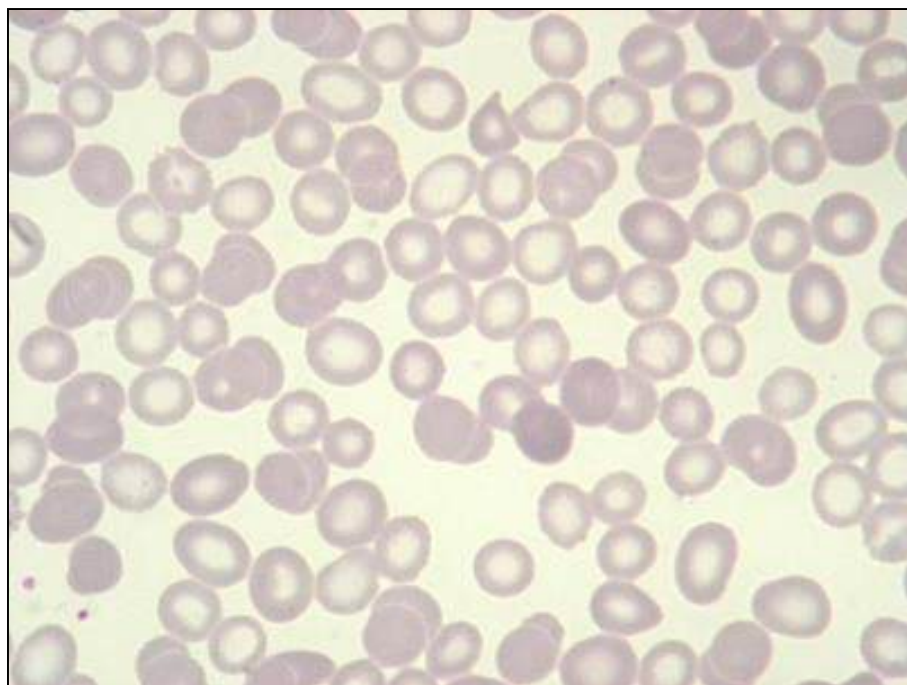
## 2.2 QUANTO À COR

**ANISOCROMIA OU ANISOCROMASIA:** consiste na variação da cor dos eritrócitos. Tal variação frequentemente é observada no início das anemias ferroprivas, bem como durante o seu tratamento.

**Hipocromia:** eritrócitos com coloração mais clara que o normal. Quando existe redução do conteúdo de hemoglobina o halo claro central aumenta. Dessa forma, ocorre nos casos onde há deficiência na síntese de hemoglobina. Geralmente a área central é  $> 1/3$  do diâmetro do eritrócito.

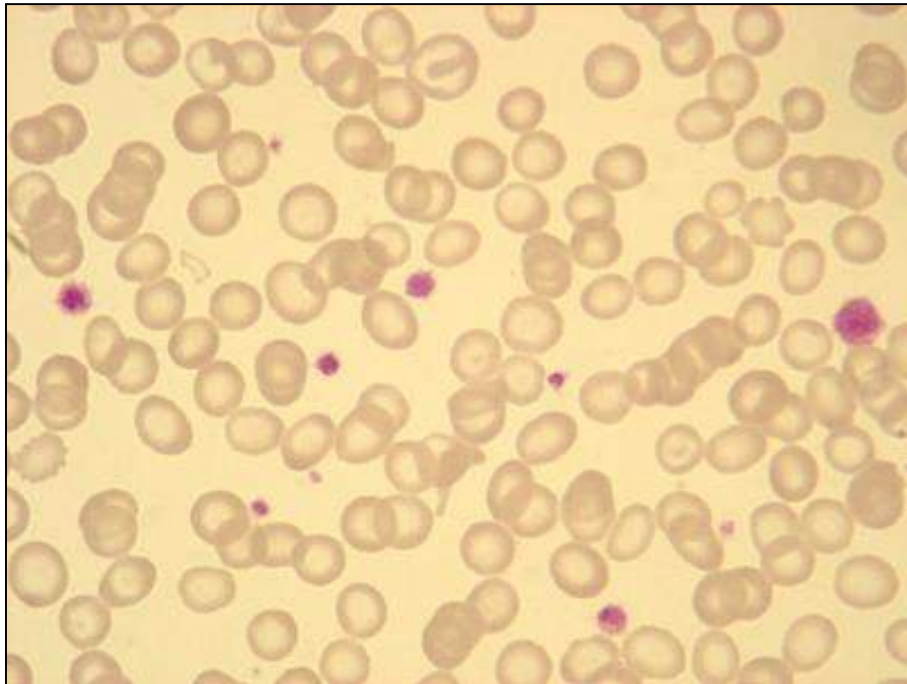
**Policromasia ou policromatofilia:** eritrócitos imaturos com coloração róseo-azulada, particularmente reticulócitos jovens com maior teor de RNA.

Nas Figuras 16 a 20 estão apresentadas as alterações morfológicas dos eritrócitos quanto à cor.

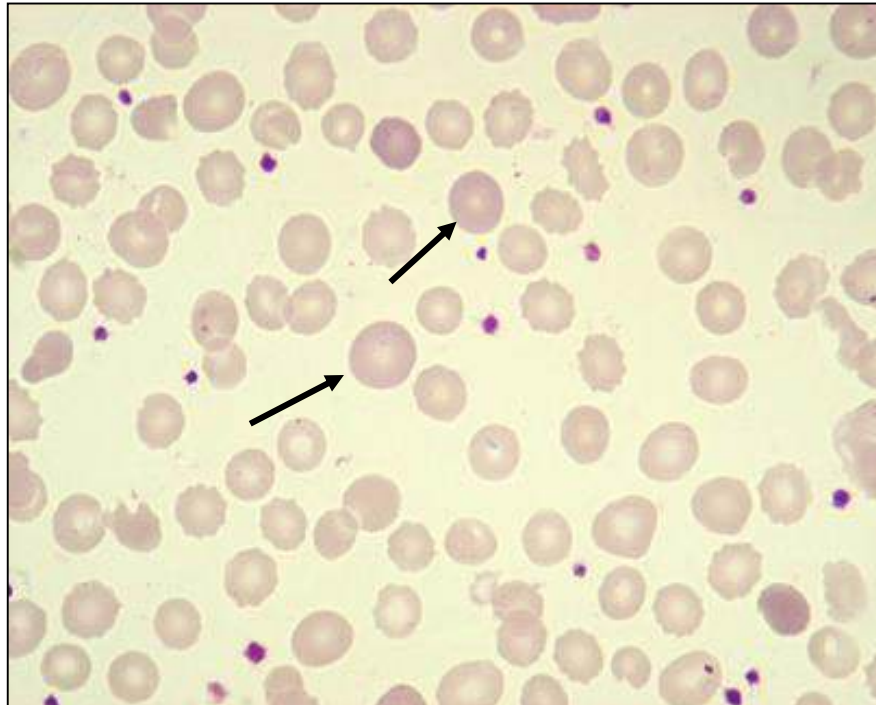


**Figura 16:** Anisocromia com maioria de eritrócitos hipocrômicos.

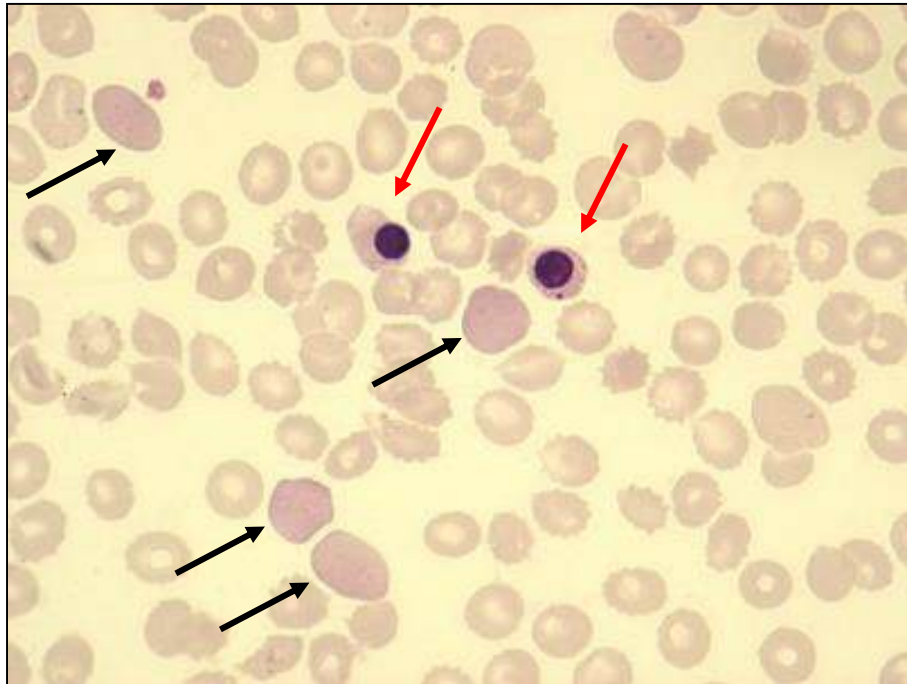




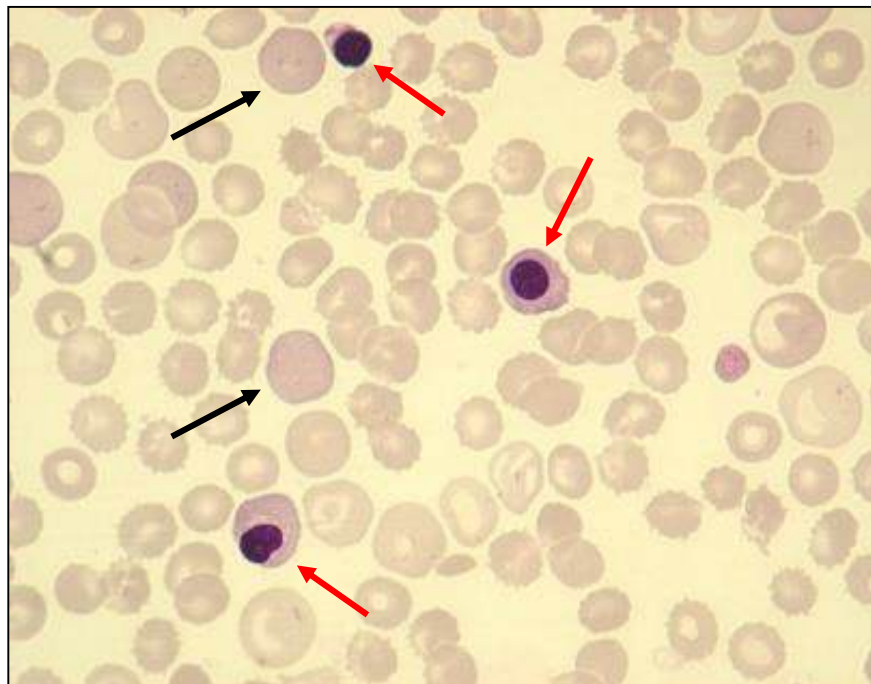
**Figura 17:** Intensa hipocromia.



**Figura 18:** Alguns macrócitos policromatófilos no campo refletindo reticulocitose.



**Figura 19:** Alguns macrócitos policromatófilos no campo refletindo reticulocitose (seta preta). Presença de 2 eritroblastos ortocromáticos no campo (seta vermelha).

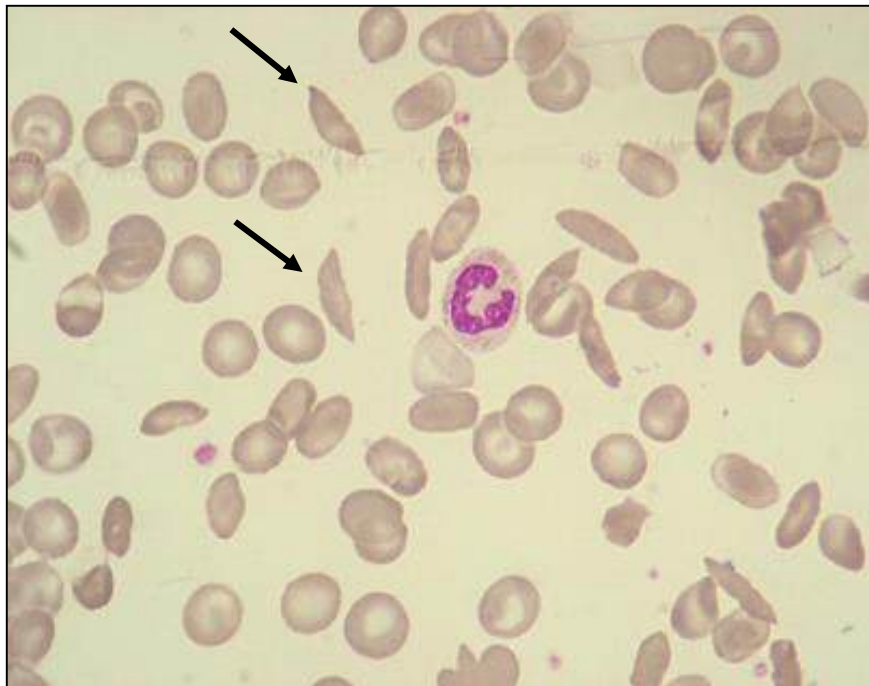


**Figura 20:** Alguns macrócitos policromatófilos no campo refletindo reticulocitose (seta preta). Presença de 3 eritroblastos ortocromáticos no campo (seta vermelha).

## 2.3 QUANTO À FORMA

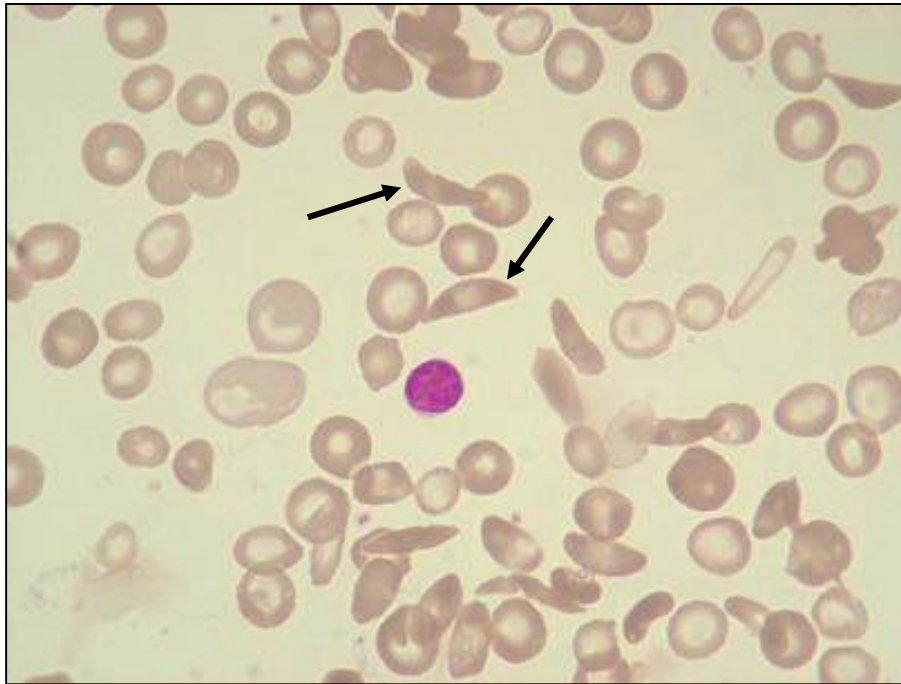
**POIQUILOCITOSE:** consiste na variação da forma dos eritrócitos. As principais formas anormais, com significado clínico, são apresentadas abaixo nas Figuras 21 a 37.

**Drepanócitos ou eritrócitos falciformes:** eritrócitos em forma de foice. Estão presentes na doença falciforme em maior número (SS), ou geralmente em menor número nas combinações da hemoglobina S com outras hemoglobinas variantes (SC, SD, S $\beta$ -tal, S $\alpha$ -tal, S Lepore, etc).

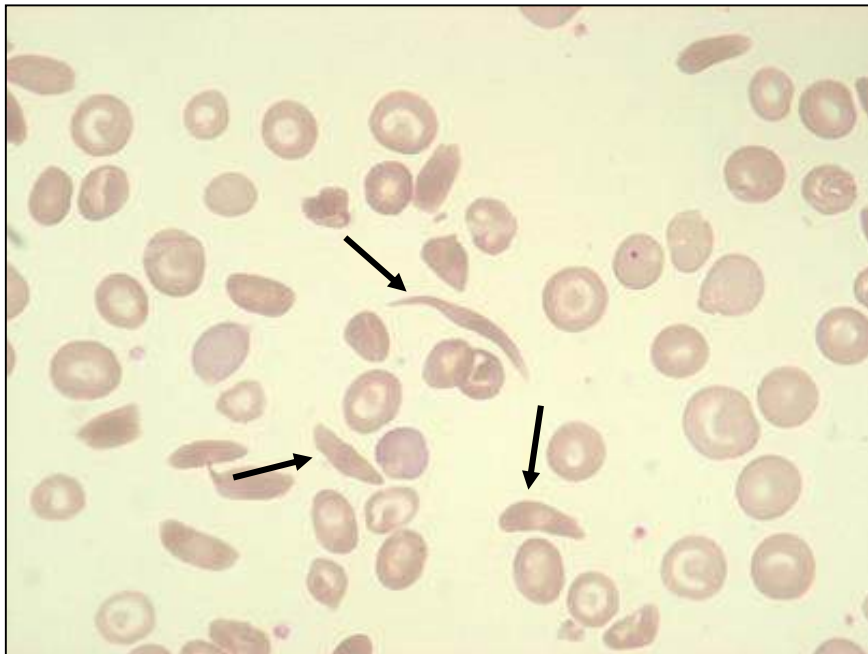


**Figura 21:** Alguns drepanócitos ou eritrócitos falciformes no campo (observar as pontas afiladas).

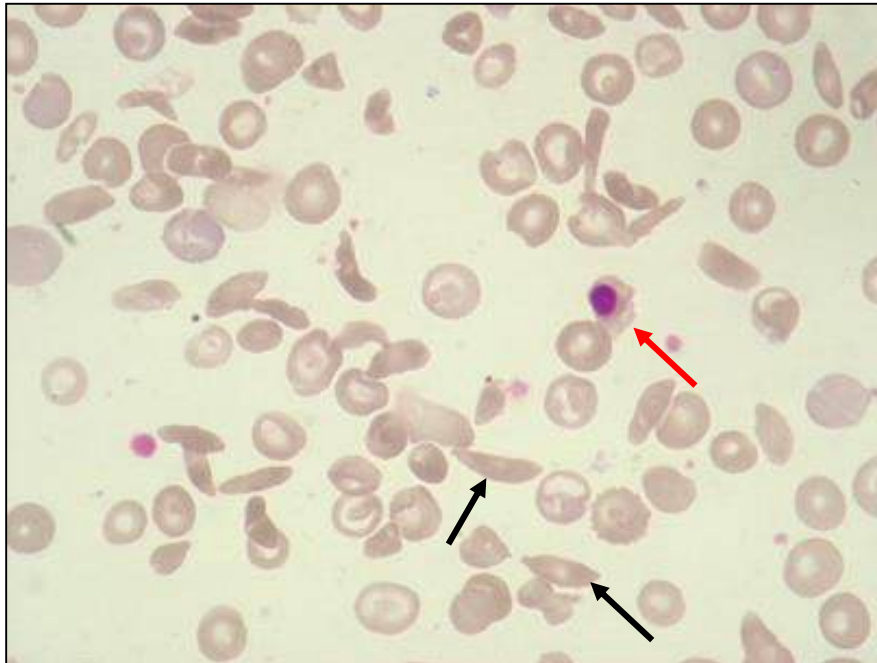




**Figura 22:** Alguns drepanócitos ou eritrócitos falciformes no campo (observar as pontas afiladas).

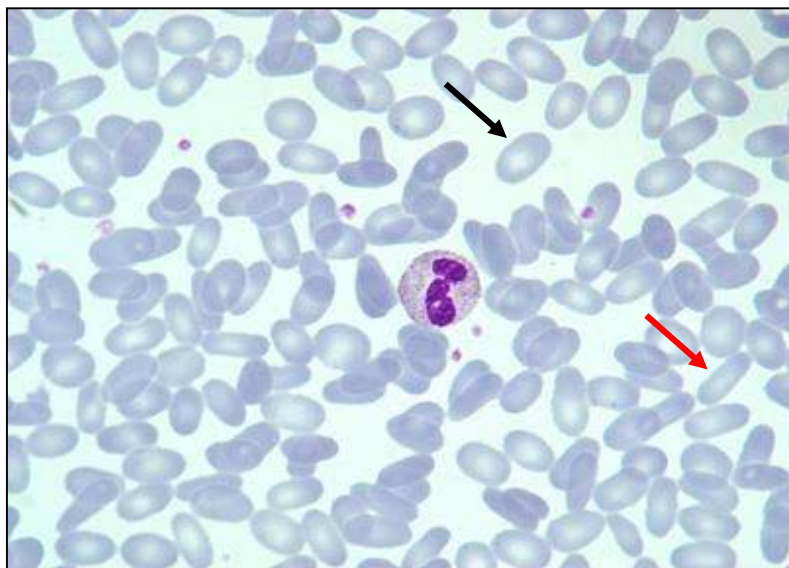


**Figura 23:** Alguns drepanócitos ou eritrócitos falciformes no campo (observar as pontas afiladas).



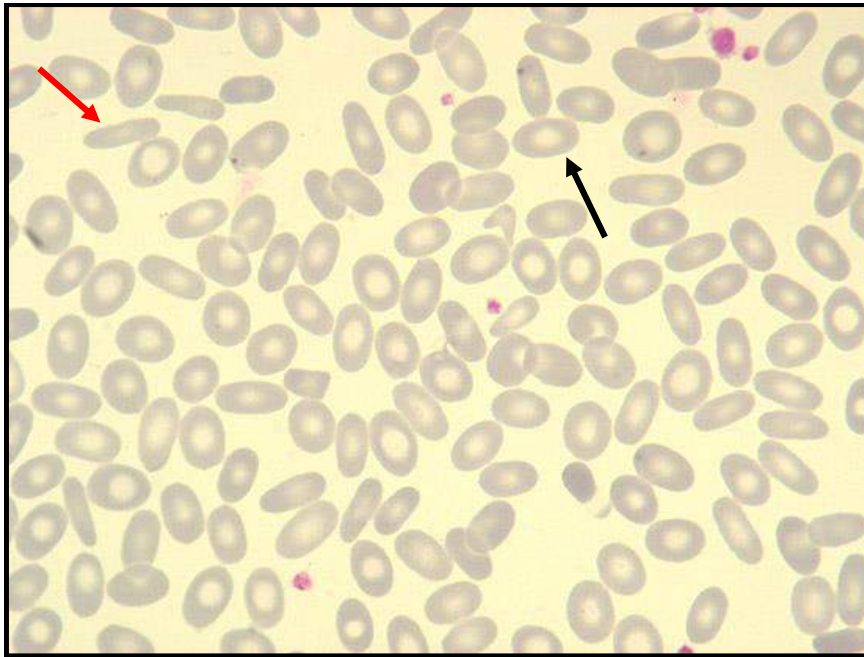
**Figura 24:** Alguns drepanócitos ou eritrócitos falciformes no campo (observar as pontas afiladas). Presença de 1 eritroblasto ortocromático (seta vermelha).

**Eliptócitos ou ovalócitos:** eritrócitos em forma elíptica ou oval, respectivamente. Podem surgir em diversas condições adquiridas e hereditárias. Quando em grande quantidade, são decorrentes de eliptocitose ou ovalocitose hereditárias, que são doenças causadas por alterações de proteínas da membrana dos eritrócitos. Também podem ocorrer na anemia ferropriva, talassemias e anemia megaloblástica, dentre outras.

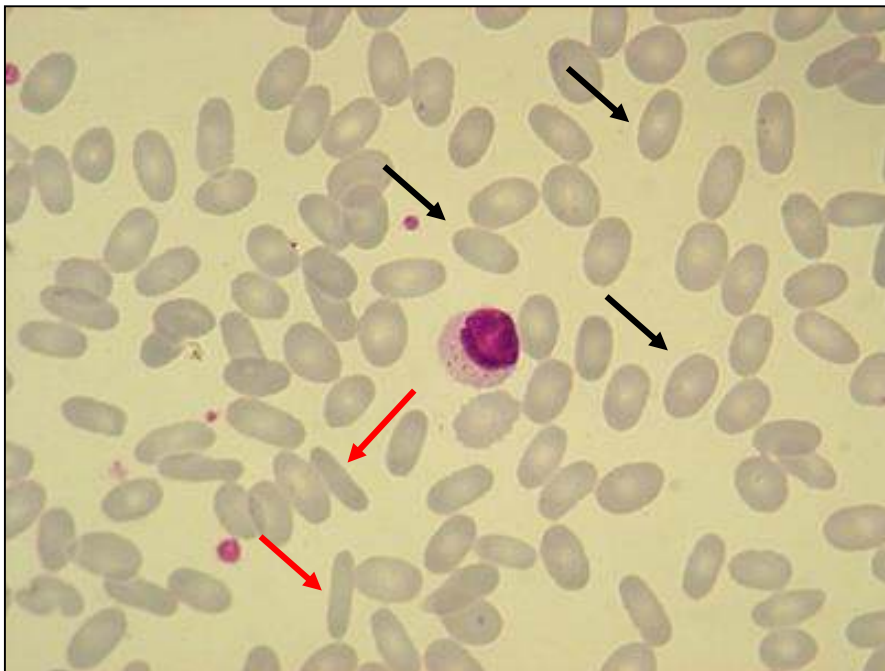


**Figura 25:** Ovalócito (seta preta) e eliptócito (seta vermelha) no campo.



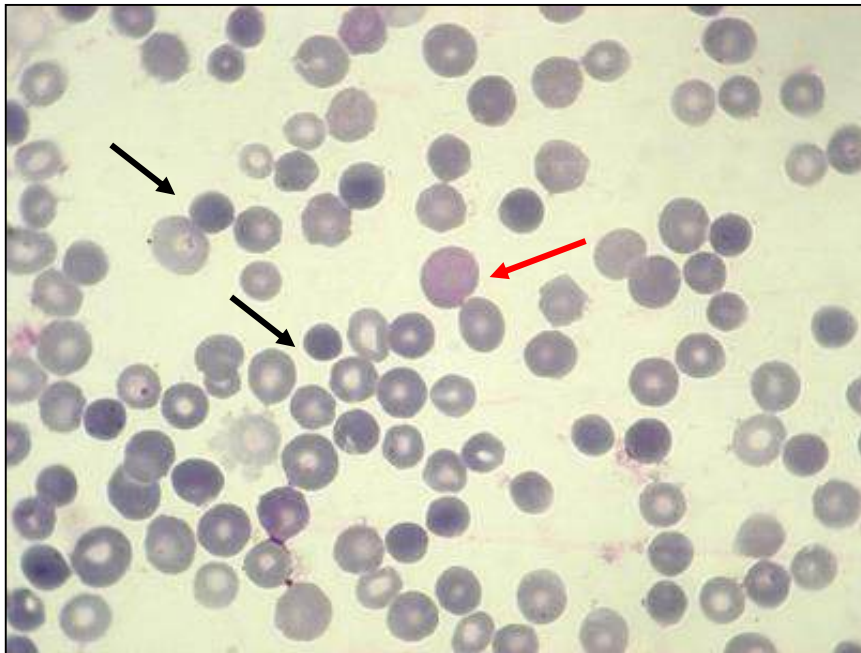


**Figura 26:** Ovalócito (seta preta) e eliptócito (seta vermelha) no campo.



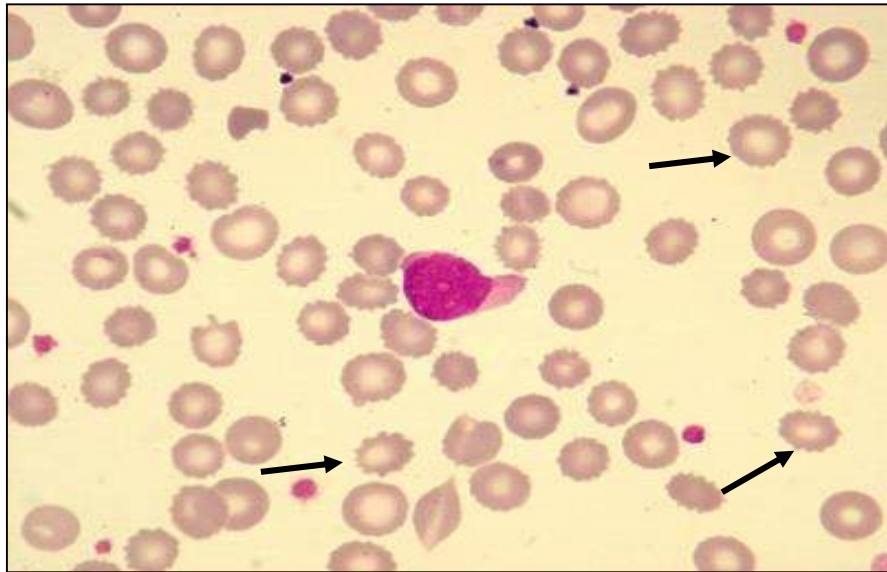
**Figura 27:** Alguns ovalócitos (seta preta) e eliptócitos (seta vermelha) no campo.

**Esferócitos:** eritrócitos menores, em forma esférica e sem halo claro central. Como mantêm o mesmo conteúdo de hemoglobina em um volume celular menor, perdem o halo claro central. Estão presentes, principalmente, em maior número na esferocitose hereditária, nas anemias hemolíticas autoimunes e queimaduras extensas e, em menor número nas anemias hemolíticas em geral.

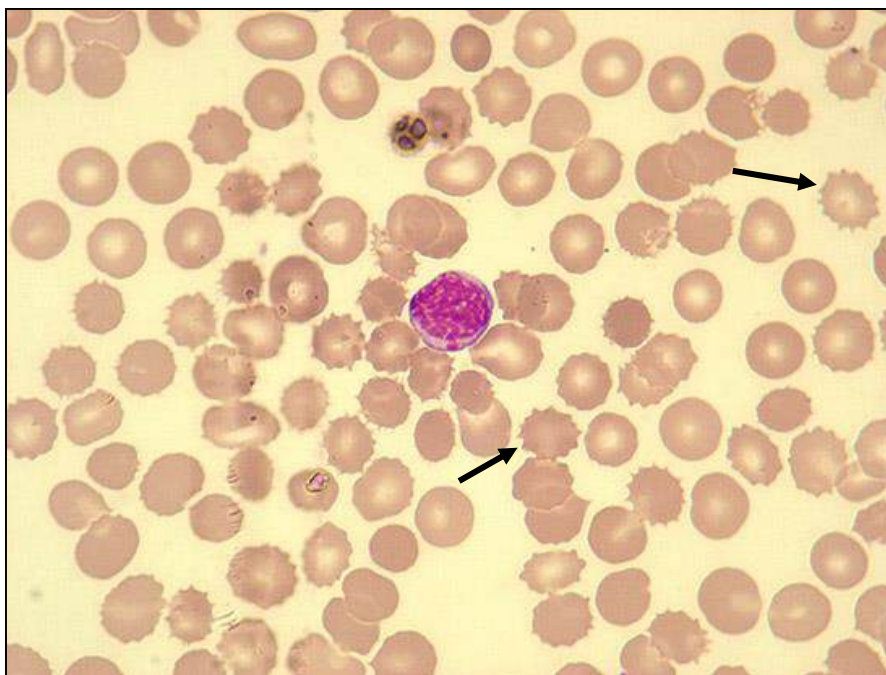


**Figura 28:** Numerosos esferócitos no campo (seta preta). Presença de 1 macrócito policromatófilo (seta vermelha).

**Eritrócitos crenados ou equinócitos:** eritrócitos com numerosas projeções pequenas e regulares em volta da membrana. Estão presentes, principalmente, como artefato de estocagem, mas pode ocorrer em pacientes com uremia e naqueles em estado crítico, além de anemias microangiopáticas e deficiência de piruvato quinase. Amostras de sangue de recém-nascidos prematuros frequentemente apresentam crenações por serem mais susceptíveis.



**Figura 29:** Numerosos equinócitos no campo.



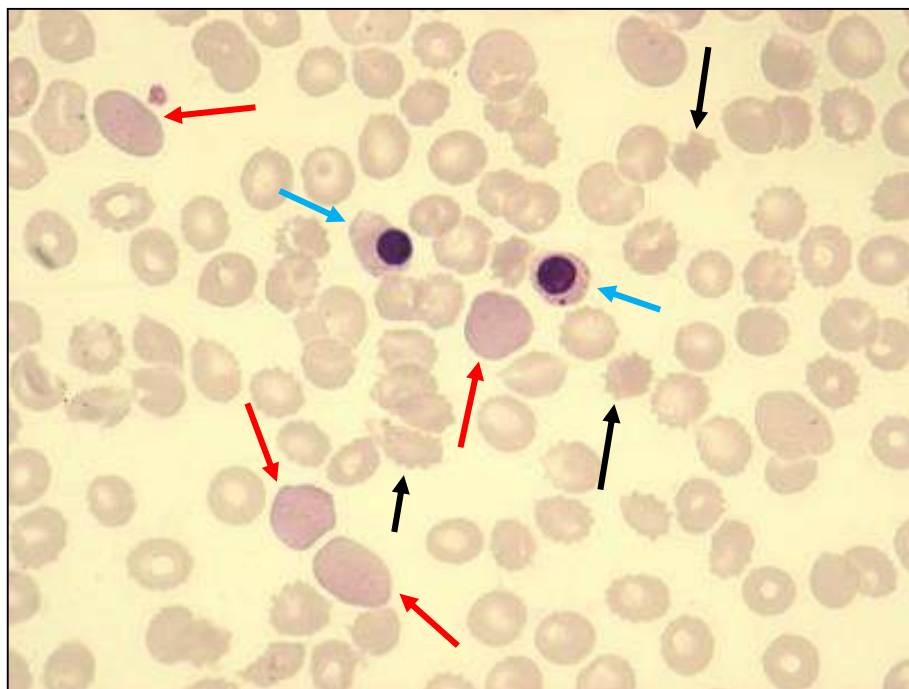
**Figura 30:** Numerosos equinócitos no campo.





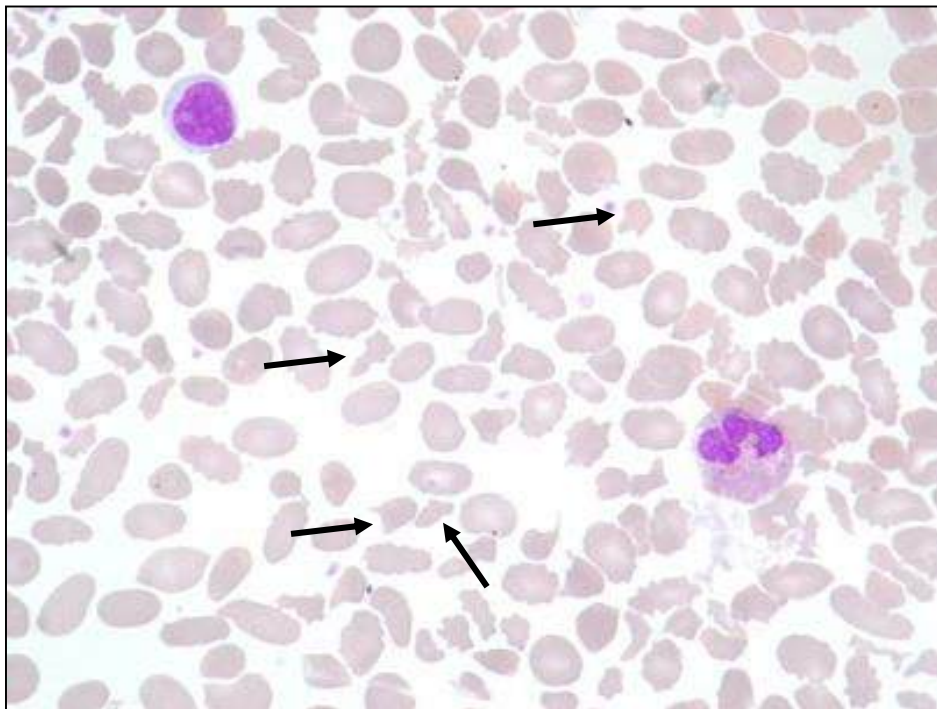
**Figura 31:** Numerosos equinócitos no campo.

**Acantócitos:** eritrócitos com poucas projeções e irregulares em volta da membrana. Estão presentes, principalmente, na abetalipoproteinemia, nas queimaduras extensas, doença hepática grave, bem como nas anemias hemolíticas em geral.



**Figura 32:** Alguns acantócitos no campo (seta preta); macrócitos policromatófilos (seta vermelha); eritroblastos ortocromáticos (seta azul).

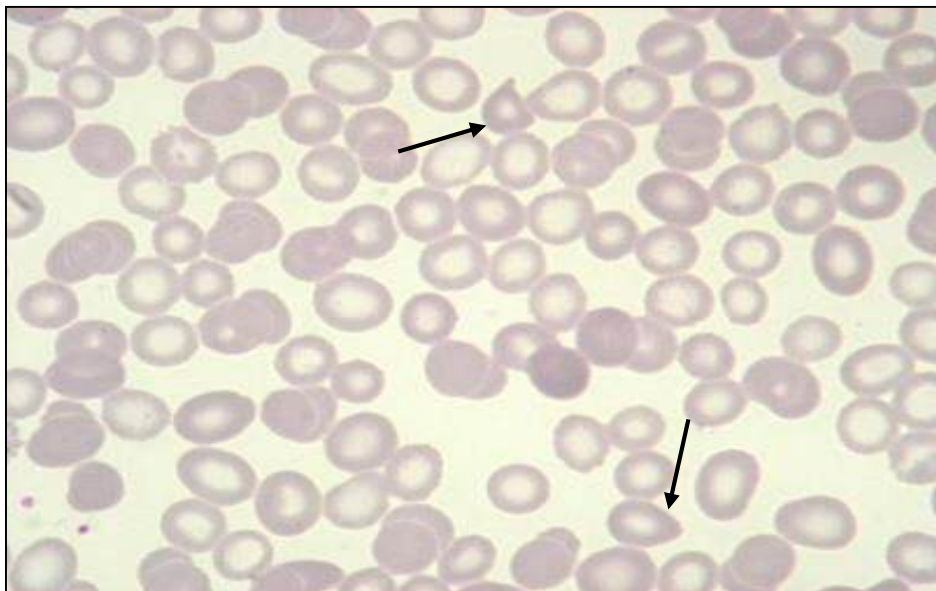
**Esquizócitos:** eritrócitos fragmentados. Estão presentes, principalmente, nas anemias hemolíticas microangiopáticas (púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, coagulação intravascular disseminada, sepse), mas podem ser vistos em múltiplas situações que incluem anemia megaloblástica, carcinomas disseminados, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, próteses valvares cardíacas e queimaduras graves, além do uso de fármacos oxidantes e rejeição de transplantes.



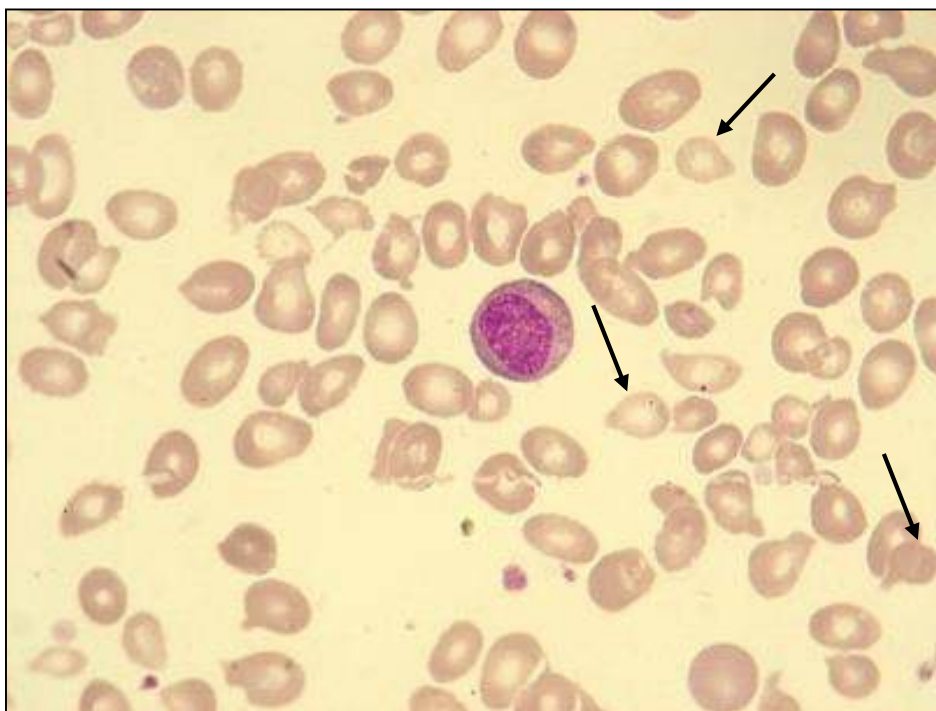
**Figura 33:** Numerosos esquizócitos no campo.



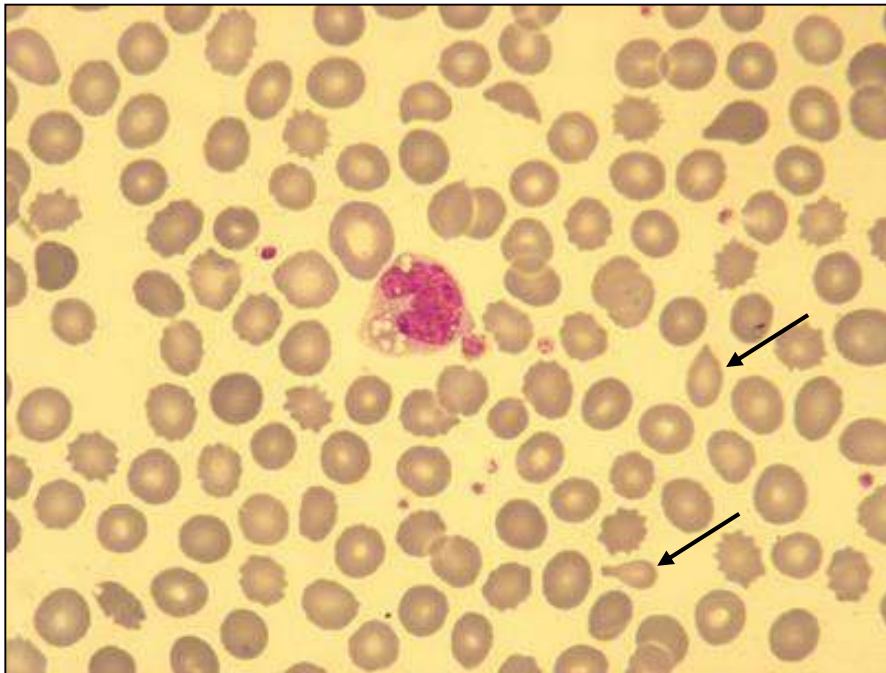
**Dacriócitos:** eritrócitos em forma de lágrima. Estão presentes, principalmente, nas anemias hemolíticas em geral e nas anemias megaloblásticas, fibrose de medula óssea ou diseritropoese grave. Pode ocorrer também na anemia ferropriva.



**Figura 34:** Alguns dacriócitos no campo.



**Figura 35:** Alguns dacriócitos no campo.



**Figura 36:** Alguns dacríócitos no campo.

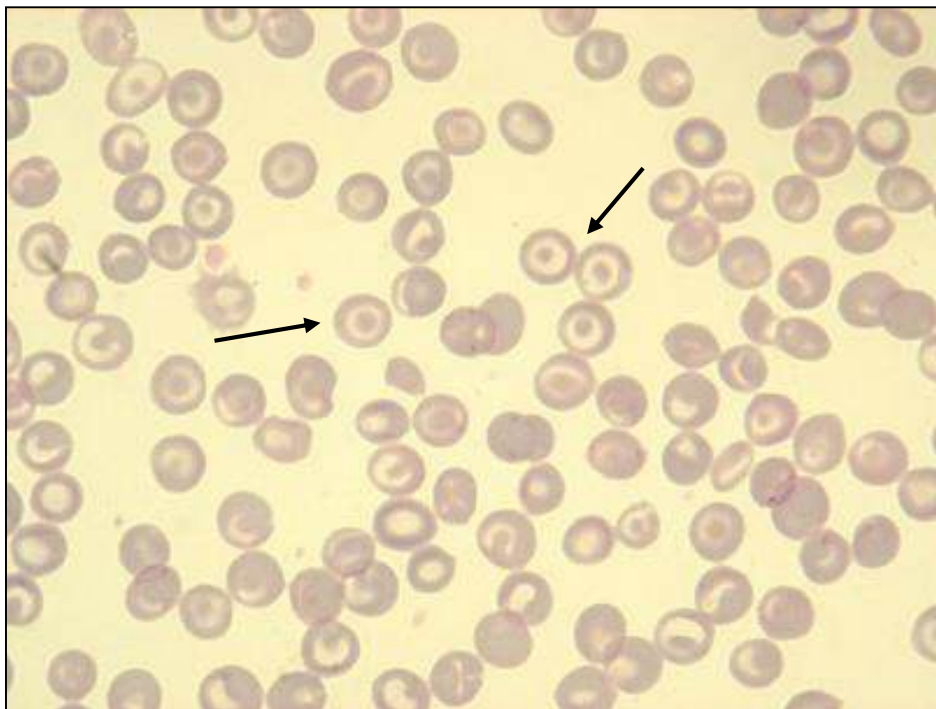
**Estomatócitos:** eritrócitos que apresentam uma fenda semelhante a uma boca na região central da célula. Estão presentes, principalmente, em pequeno número em indivíduos hígidos (nas áreas mais delgadas do filme sanguíneo) e em maior número em algumas anemias hemolíticas, na hepatopatia alcoólica e na estomatocitose hereditária. Em filmes sanguíneos de recém-nascidos, durante o uso de asparaginase e no raro fenótipo Rh nulo, estomatócitos podem ocorrer também.



**Figura 37:** Alguns estomatócitos no campo.

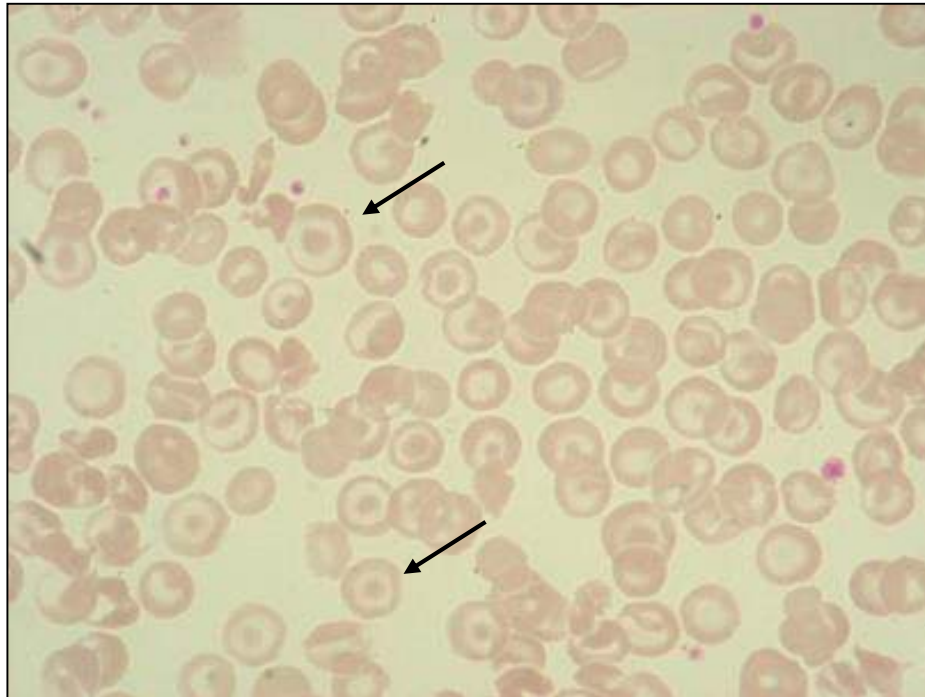
## 2.4 QUANTO À DISPOSIÇÃO DE HEMOGLOBINA

**Eritrócitos em alvo (codócitos, dianócitos ou células em diana):** eritrócitos com excesso de membrana que no filme sanguíneo apresentam uma distribuição central de hemoglobina rodeada por halo claro. Estão presentes, principalmente, nas anemias hemolíticas em geral (principalmente hemoglobinas variantes e talassemias); na icterícia obstrutiva, nas hepatopatias graves, nas alterações lipídicas do plasma e, raramente, na deficiência de ferro, esplenectomia e tratamento com asparaginase. Nas Figuras 38 e 39 estão apresentados eritrócitos em alvo.



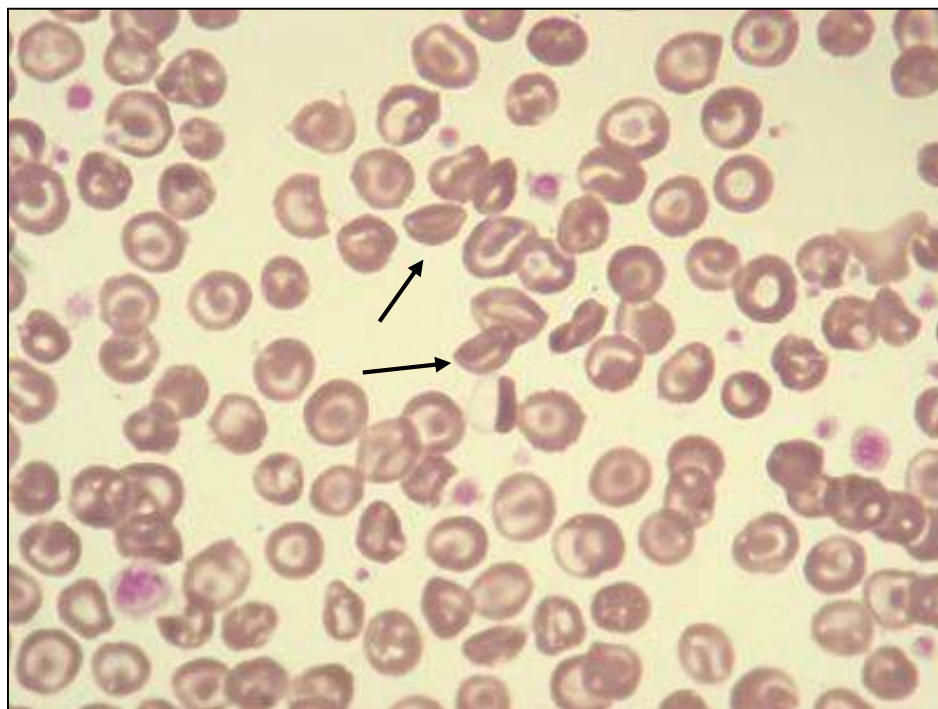
**Figura 38:** Numerosos eritrócitos em alvo no campo.





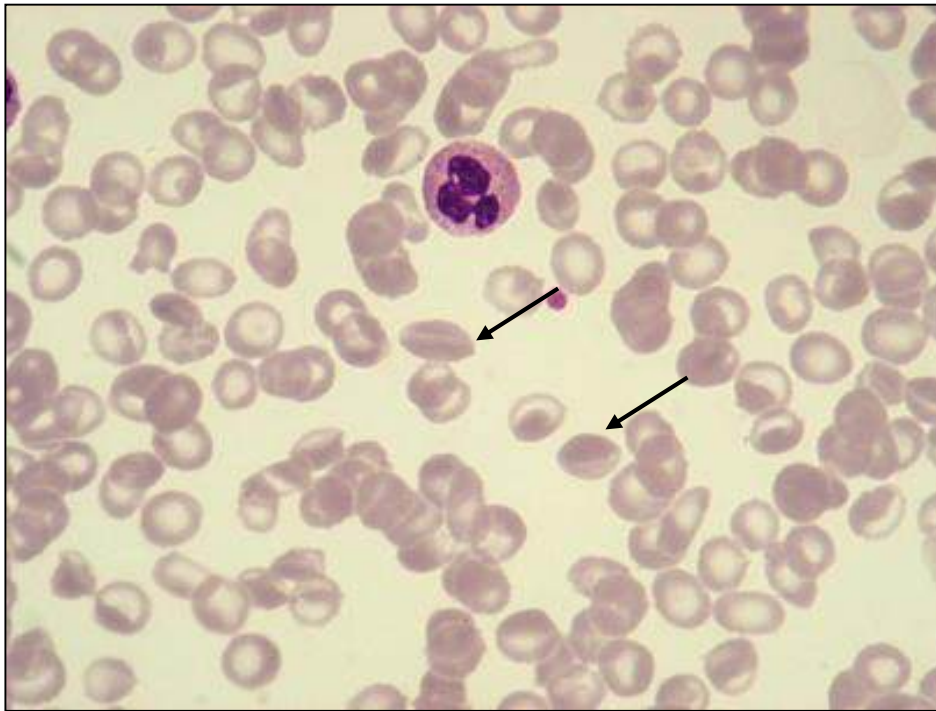
**Figura 39:** Numerosos eritrócitos em alvo no campo.

**Cristais de hemoglobina:** eritrócitos com disposição anormal da hemoglobina lembrando um eritrócito “dobrado”. Estão presentes, principalmente, nas hemoglobinopatias (hemoglobinopatia CC e interações da HbC com outras hemoglobinas variantes ou talassemias). Nas Figuras 40 e 41 estão apresentados cristais de hemoglobina.



**Figura 40:** Alguns cristais de hemoglobina no campo.

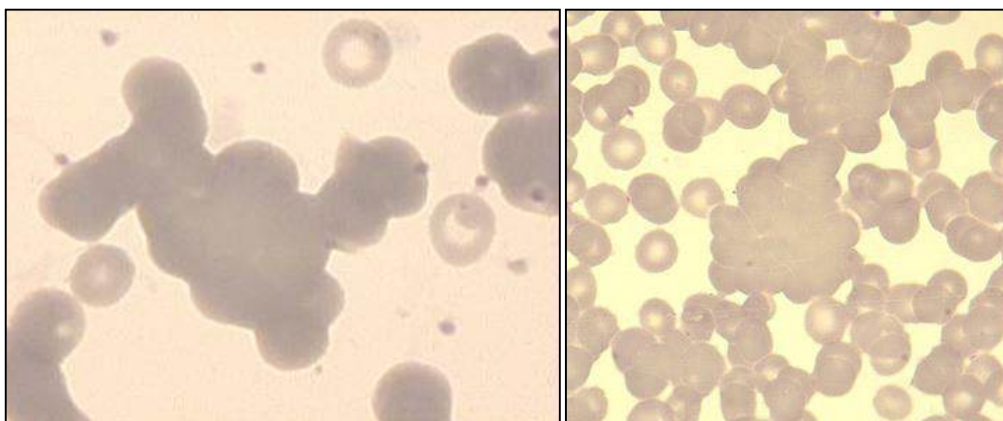




**Figura 41:** Alguns cristais de hemoglobina no campo.

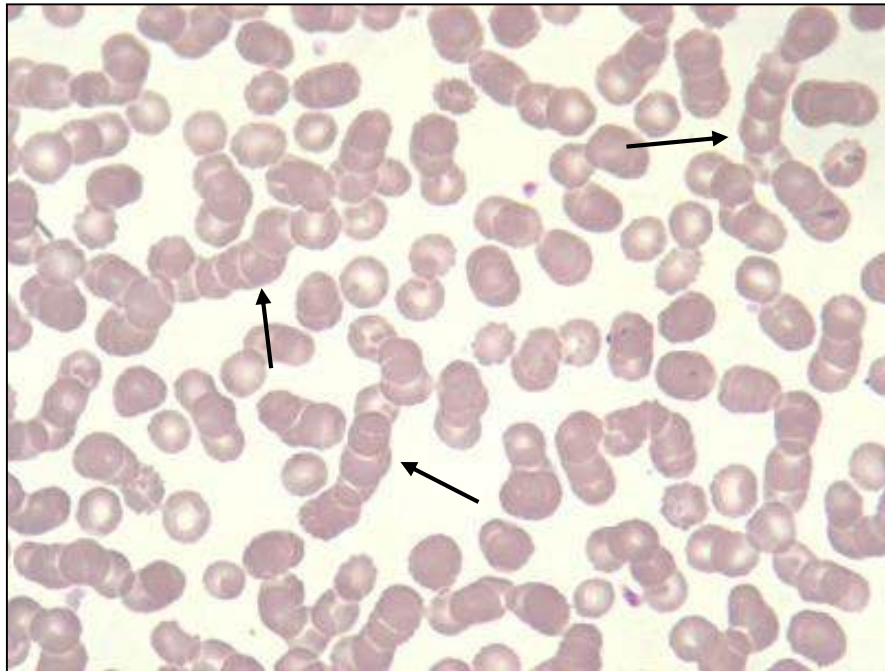
## 2.5 QUANTO À DISPOSIÇÃO DOS ERITRÓCITOS

**Eritrócitos aglutinados:** ocorrem devido às reações antígeno-anticorpo. Eritrócitos revestidos por anticorpos podem se aglutinar formando “cachos”. Estão presentes, principalmente, nas anemias hemolíticas autoimunes causadas por anticorpos frios (crioaglutininas). Podem ocorrer também após transfusões. Na Figura 42 estão apresentados eritrócitos aglutinados.

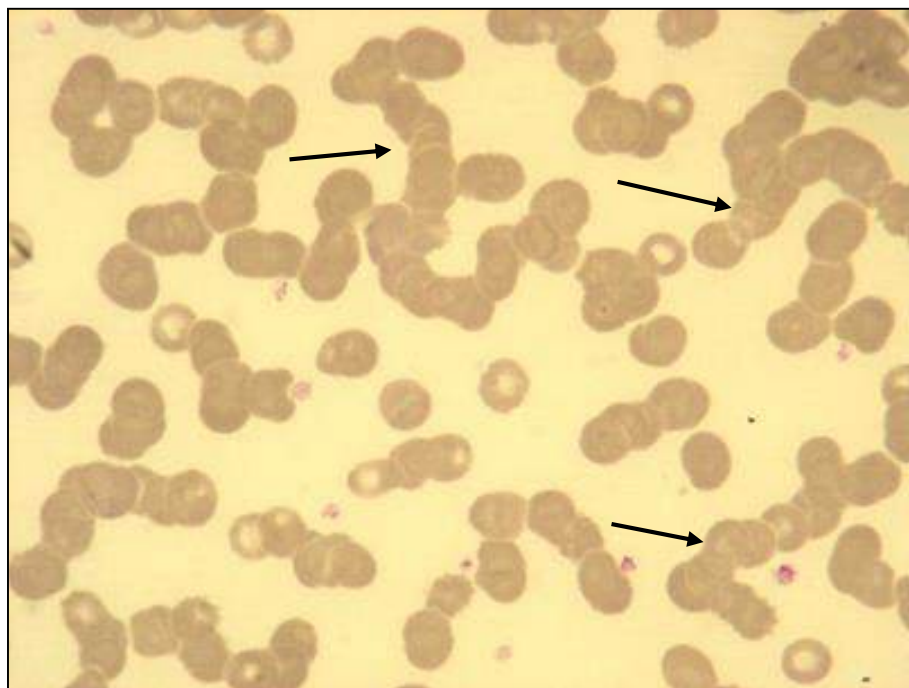


**Figura 42:** Eritrócitos em cacho no campo.

**Eritrócitos empilhados (*rouleaux*):** eritrócitos que se empilham devido à redução de suas cargas negativas pelo aumento, principalmente, de fibrinogênio em condições inflamatórias e infecciosas. Particularmente, no mieloma múltiplo e alguns linfomas, é frequente o encontro de “rouleaux”. Fisiologicamente, mulheres grávidas podem apresentar empilhamento de eritrócitos, não apresentando qualquer valor clínico. Nas Figuras 43 e 44 estão apresentados eritrócitos empilhados (*rouleaux*).



**Figura 43:** Eritrócitos empilhados (*rouleaux*) no campo.

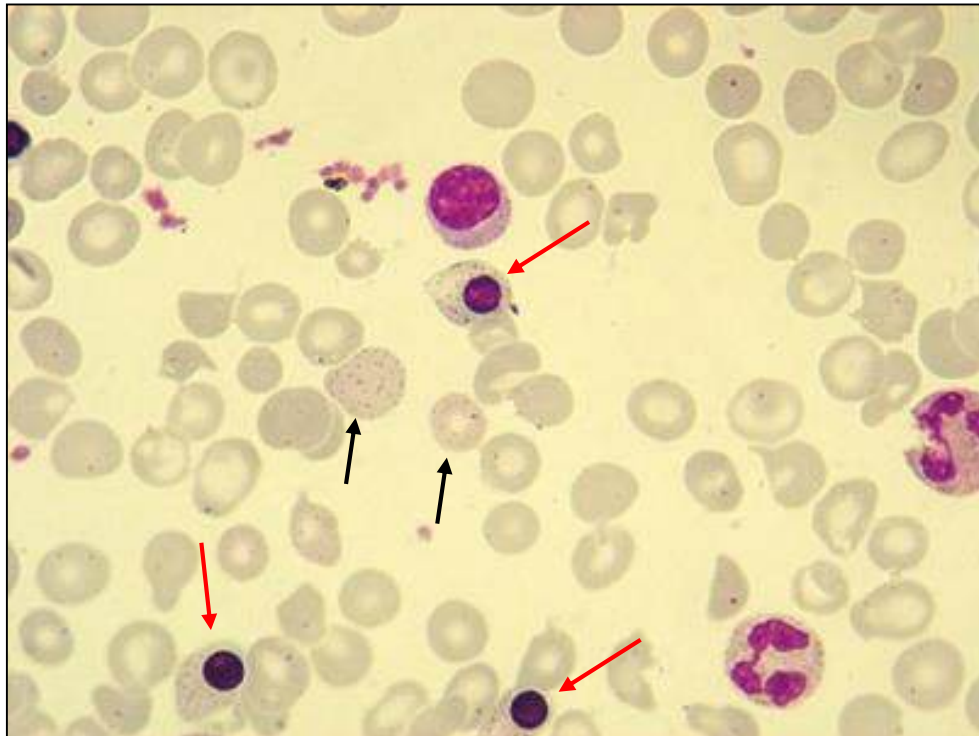


**Figura 44:** Eritrócitos empilhados (*rouleaux*) no campo.

## 2.6 INCLUSÕES CITOPLASMÁTICAS

Os eritrócitos podem apresentar inclusões resultantes de remanescentes de material nuclear ou de mitocôndrias ou, ainda, devido à presença de microrganismos em seu interior. Nas Figuras 45 a 54 estão apresentados diversos tipos de inclusões citoplasmáticas.

**Ponteados basófilos:** numerosas inclusões, delicadas ou grosseiras, contendo RNA ou restos de mitocôndrias dispersas no citoplasma dos eritrócitos. Estão presentes, principalmente, nas anemias hemolíticas em geral (hemoglobinopatias, incluindo talassemias e hemoglobinas instáveis), nas megaloblásticas e diseritropoéticas, mielofibrose idiopática, hepatopatias, na deficiência de pirimidina 5' nucleotidase, na intoxicação por chumbo e por outros metais pesados, e, ainda, em decorrência da síntese anormal do heme. Como a morfologia eritrocitária é similar entre anemia ferropriva e  $\beta$  talassemia menor, o achado de frequentes eritrócitos com ponteados basófilos pode indicar a segunda condição.

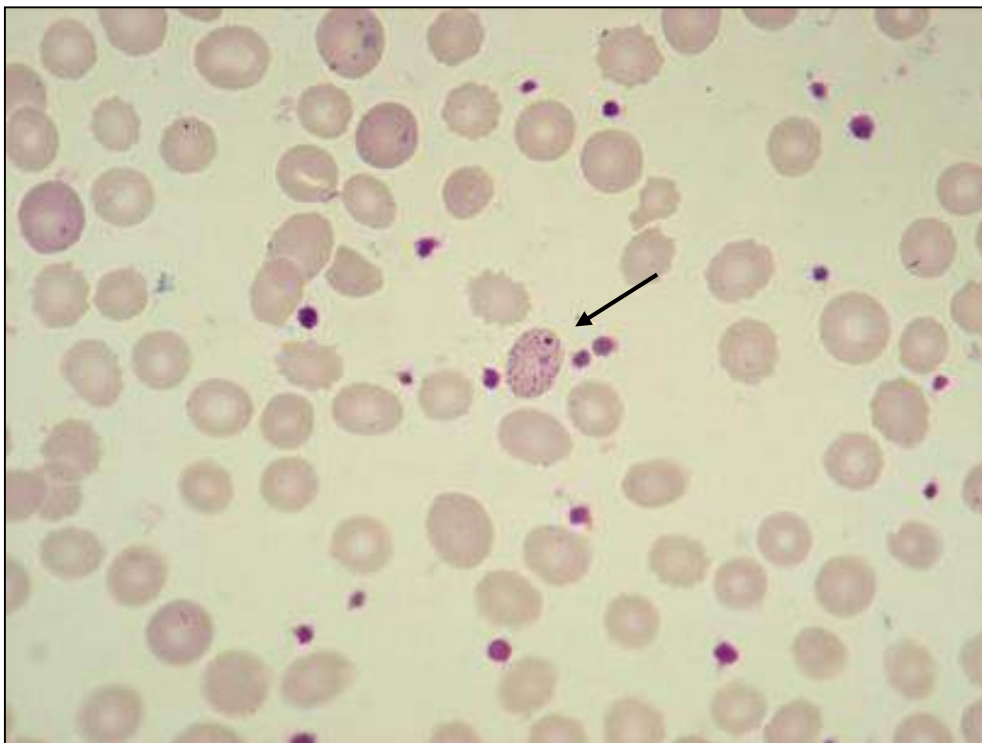


**Figura 45:** Eritrócitos (seta preta) e eritroblastos ortocromáticos (seta vermelha) com ponteados basófilos no campo.



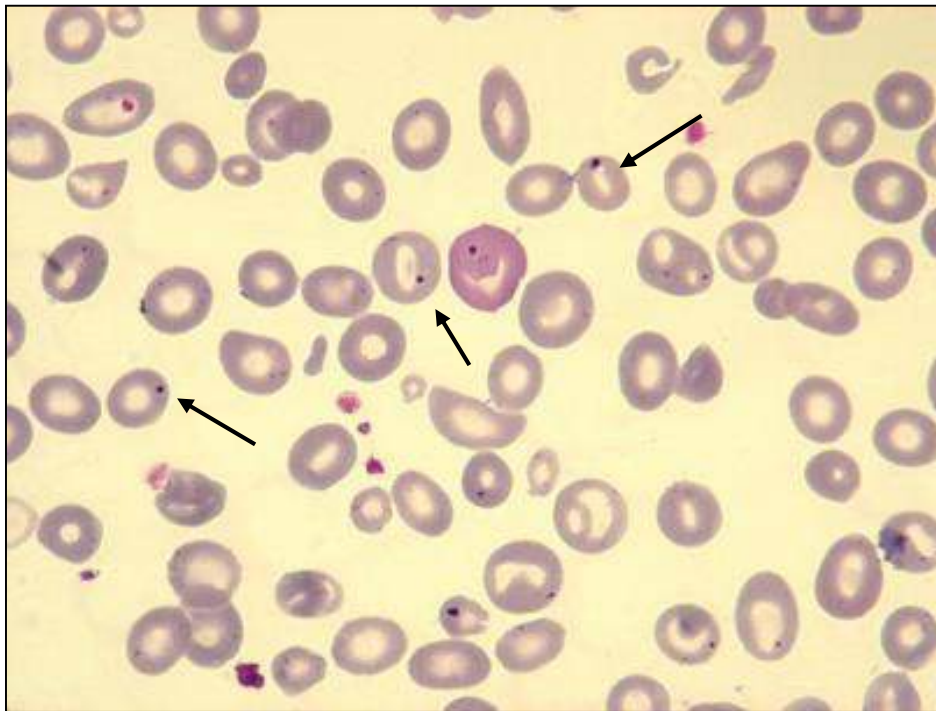


**Figura 46:** Eritrócito com ponteados basófilos no campo.

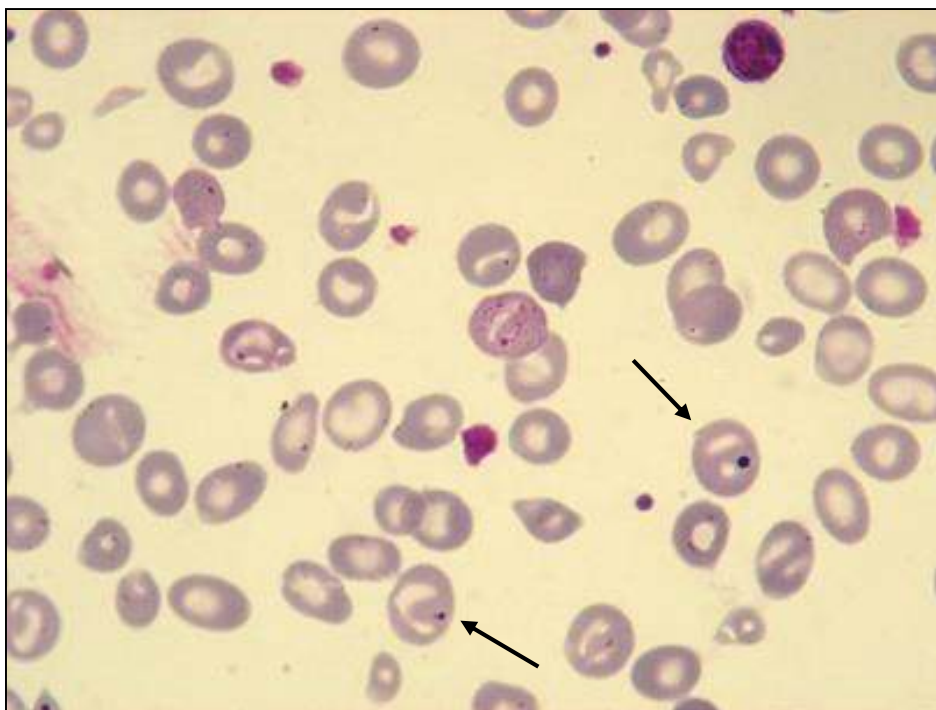


**Figura 47:** Eritrócito com ponteados basófilos no campo.

**Corpúsculos de Howell Jolly:** restos de material nuclear, geralmente provenientes de mitoses anômalas, pequenos e arredondados, basofílicos e frequentemente únicos, presentes no interior dos eritrócitos e/ou em eritroblastos. Estão presentes, principalmente, nas anemias hemolíticas em geral, nas anemias megaloblásticas, no hipoesplenismo e após esplenectomia.

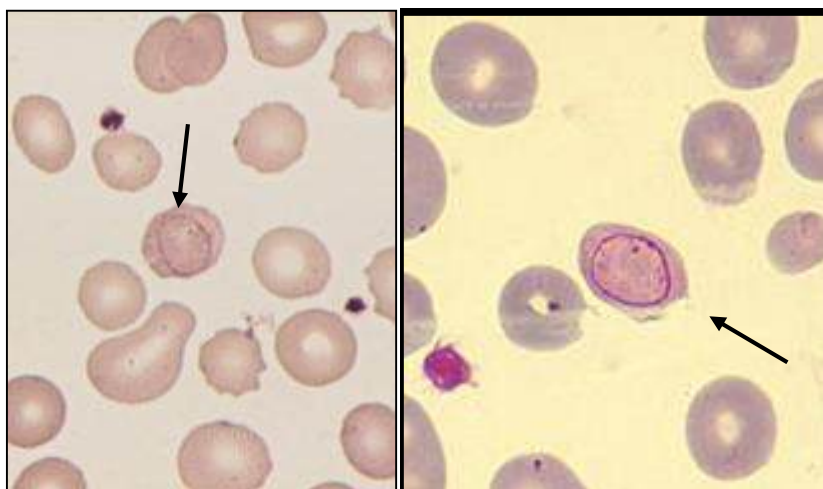


**Figura 48:** Alguns corpúsculos de Howell Jolly no campo.



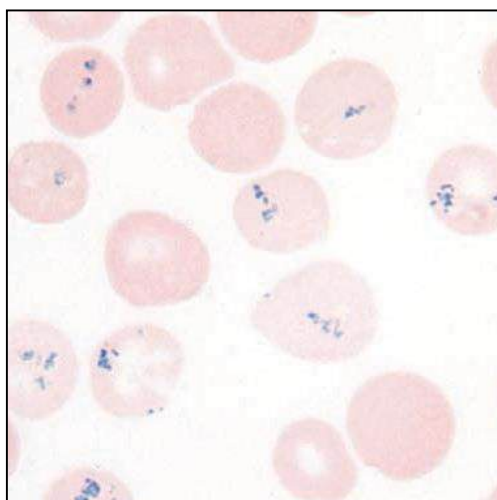
**Figura 49:** Alguns corpúsculos de Howell Jolly no campo.

**Anel de Cabot:** restos nucleares semelhantes a anéis de cor azulada, possivelmente restos do fuso mitótico ou, ainda, devido à persistência da membrana nuclear. Pode estar presente, principalmente, nas anemias megaloblásticas, nas anemias hemolíticas em geral, nas síndromes mielodisplásicas e após esplenectomia.



**Figura 50:** Anel de Cabot no campo.

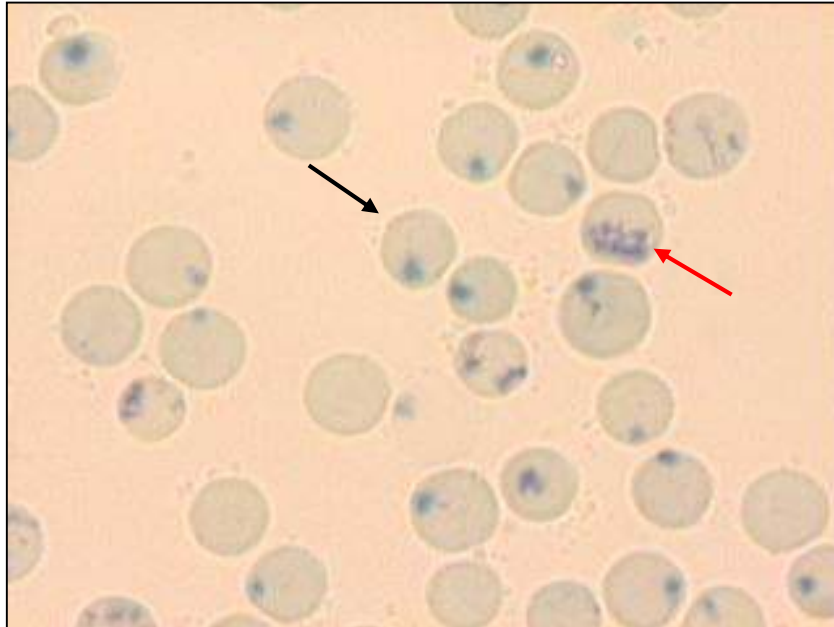
**Siderócitos:** eritrócitos com depósitos de ferro, chamados corpos de Pappenheimer. São muito evidenciados quando corados pelo azul da Prússia (Coloração de Perls, específica para o ferro), porém pouco evidenciados pelos corantes usuais em laboratórios de rotina. Estão presentes, principalmente, nas síndromes mielodisplásicas, na hemocromatose grave, em pacientes com anemias hemolíticas e politransfundidos e nas anemias sideroblásticas.



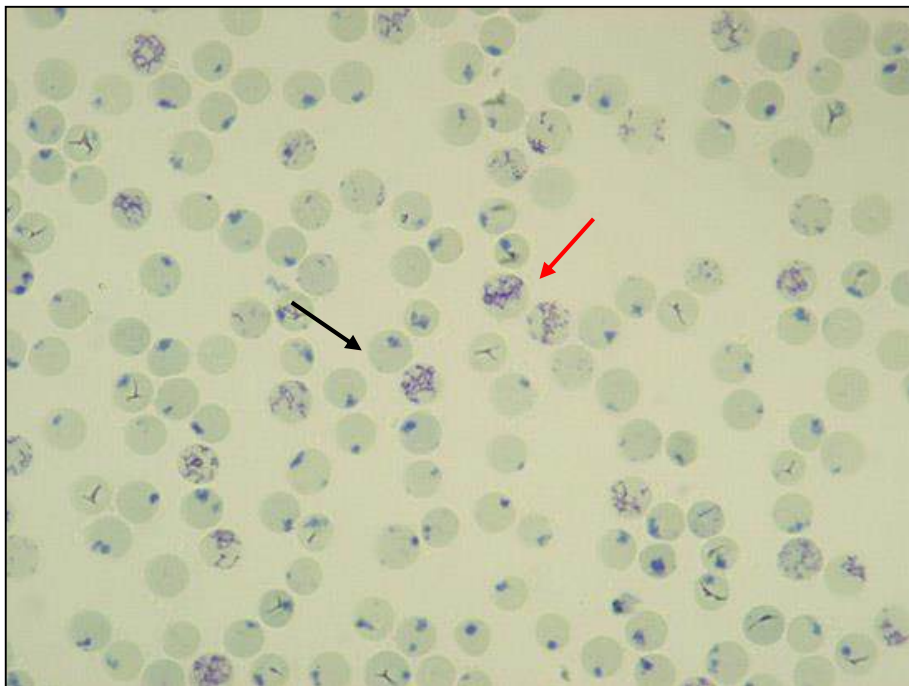
**Figura 51:** Siderócitos contendo corpos de Pappernheimer no campo (extraída de Rodak et al. 2017)



**Corpos de Heinz:** cadeias globínicas provenientes da molécula de hemoglobina instável ou desnaturada que se precipitam próximo à membrana do eritrócito. Estão presentes, principalmente, nas hemoglobinopatias (hemoglobinas instáveis,  $\beta$ -talassemia, anemia falciforme), enzimopatias (deficiência de G6PD) e uso de drogas oxidantes (sulfassalazina, naftalina, etc.). São numerosos em pacientes esplenectomizados.



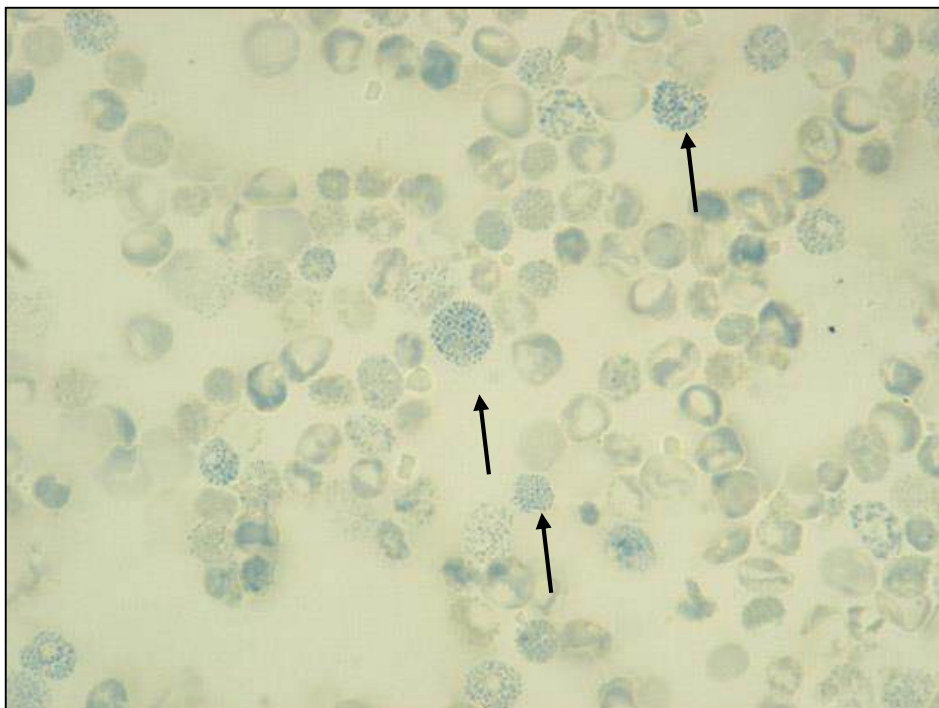
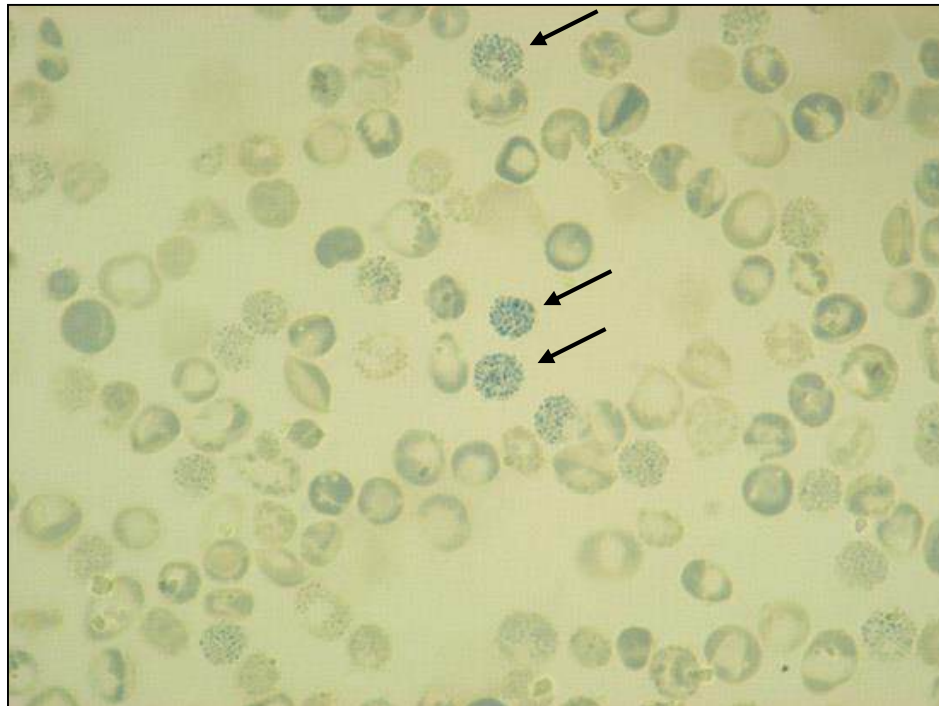
**Figura 52:** Corpos de Heinz (seta preta) e reticulócito (seta vermelha). Ambos são visíveis apenas com a coloração supra vital (azul de cresil brilhante ou novo azul de metileno).



**Figura 53:** Corpos de Heinz (seta preta) e reticulócito (seta vermelha). Ambos são visíveis apenas com a coloração supra vital (azul de cresil brilhante ou novo azul de metileno).



**Corpos de hemoglobina H (HbH):** excesso de cadeias beta que tetrameriza ( $\beta_4$ ) e precipita dentro do eritrócito, conferindo a esta célula um aspecto de “bola de golfe”. Estão presentes na alfa talassemia, principalmente na doença de HbH.

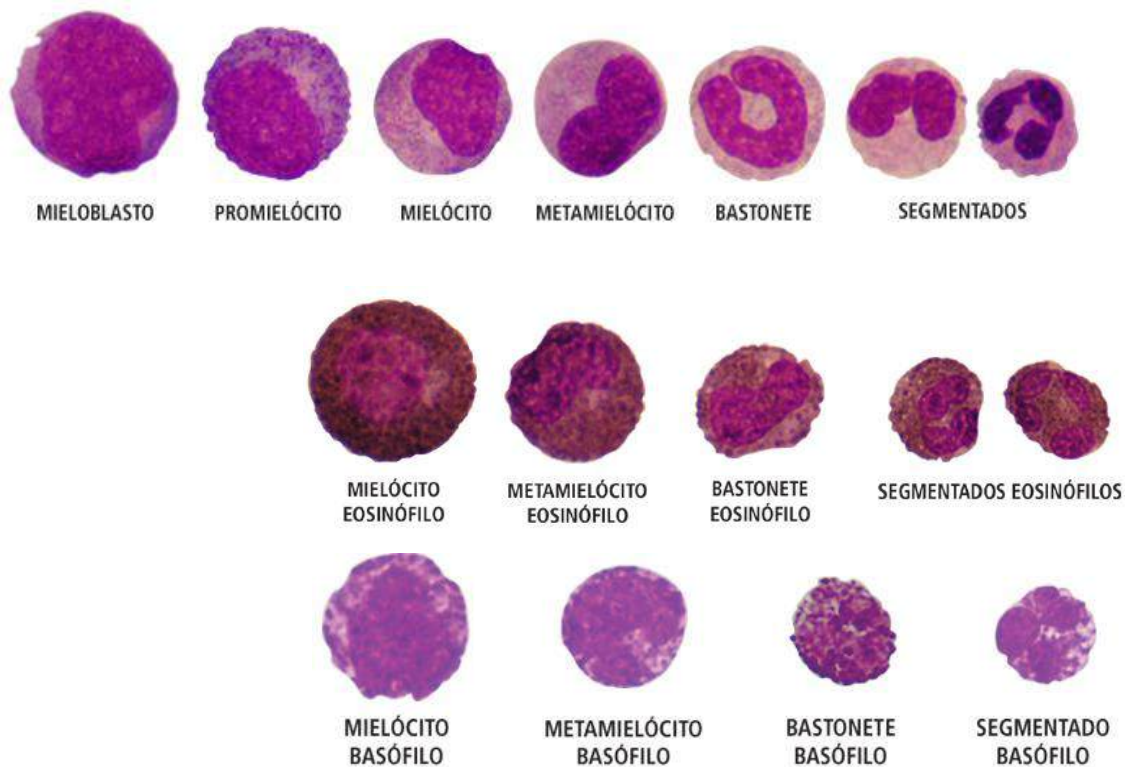


**Figura 54:** Corpos de HbH (visíveis apenas com a coloração supra vital de azul de cresil brilhante ou novo azul de metileno).

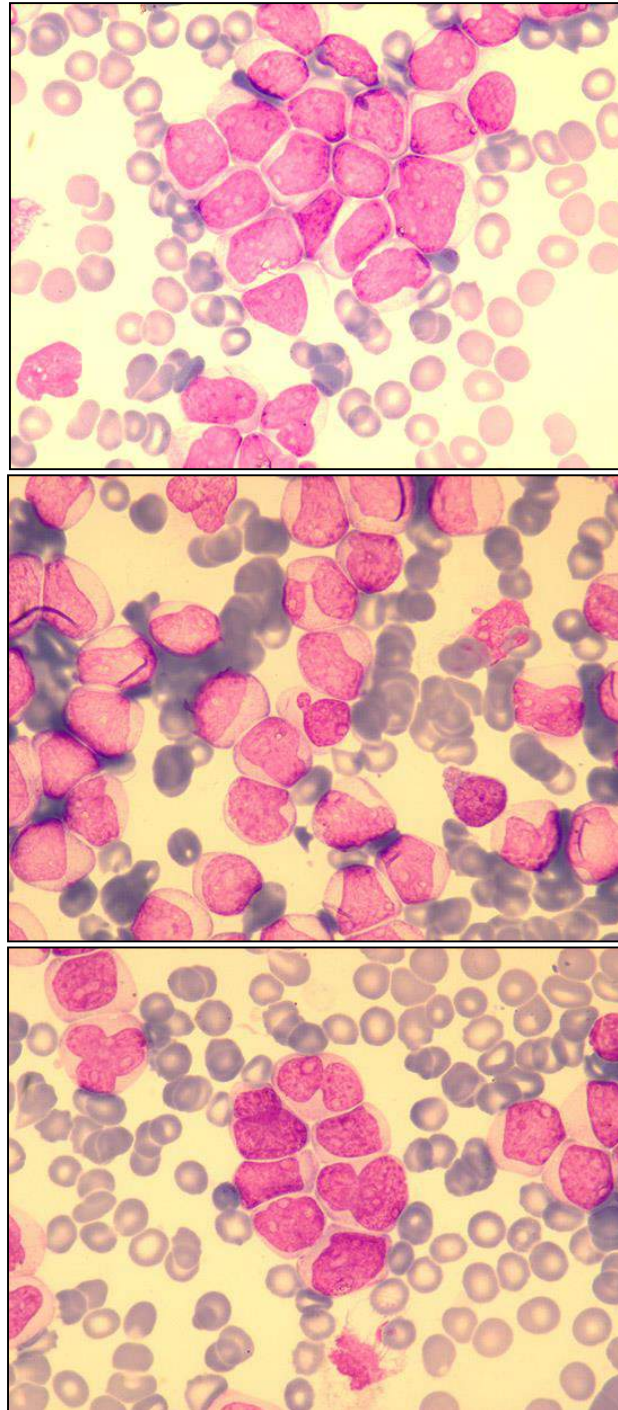
# SÉRIE BRANCA

## 1. PRECURSORES GRANULOCÍTICOS

A produção dos leucócitos granulócitos ocorre exclusivamente na medula óssea a partir de precursores, que se originam da *stem cell*, cujo processo maturativo envolve vários estágios conforme apresentado abaixo. Em indivíduos hígidos, os estágios de mieloblasto, promielócito, mielócito e metamielócito estão presentes somente na medula óssea, podendo atingir o sangue periférico em várias condições patológicas, tais como infecções graves, distúrbios graves da medula óssea (fibrose, infiltração tumoral), reação leucoeritroblástica (presença de eritroblastos + granulócitos jovens) e neoplasias hematológicas. Nas Figuras 1 a 10 estão apresentados os precursores dos leucócitos granulócitos com seus estágios de maturação.



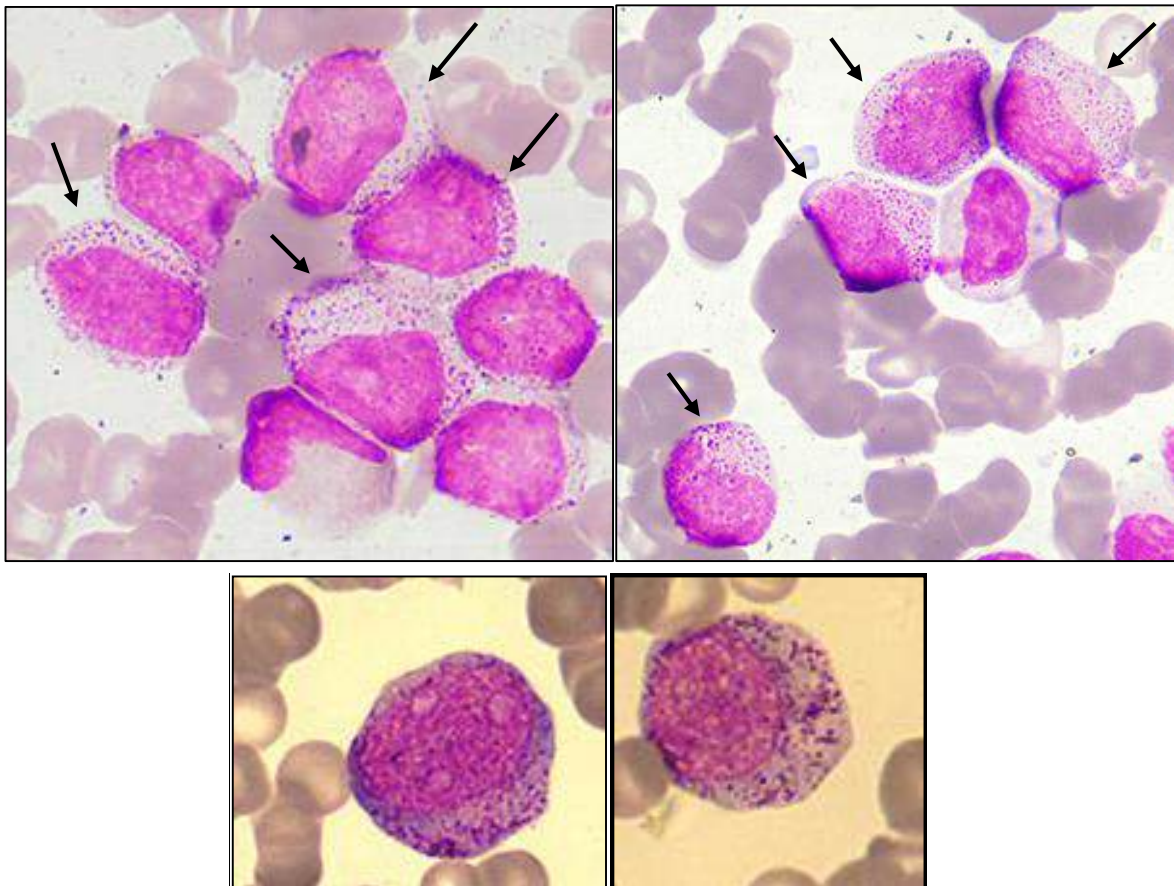
**Mieloblasto:** precursor mieloide mais imaturo que pode ser identificado na medula óssea. Esse tipo celular se caracteriza por ser grande e volumoso, citoplasma com basofilia, núcleo apresenta cromatina frouxa e delicada, um ou mais nucléolos visíveis e alta relação núcleo/citoplasma. Pode apresentar raros grânulos no seu citoplasma e bastão de Auer em alguns tipos de leucemias. Seu tamanho oscila entre 15 a 20 $\mu$ M.



**Figura 1:** Mieloblastos.

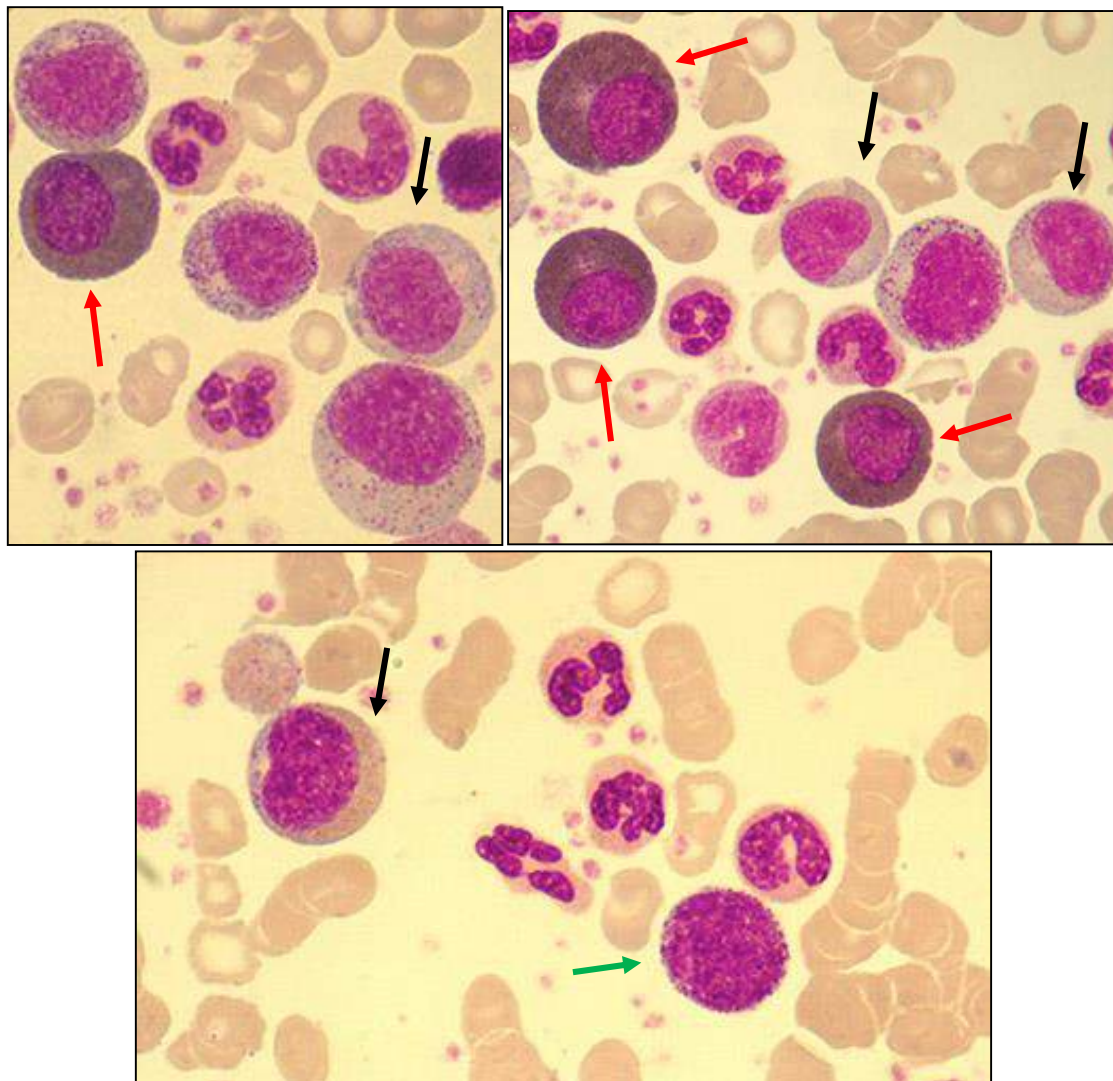


**Promielócito:** esse tipo celular se caracteriza por ser grande e volumoso, às vezes, maior que o mieloblasto, com citoplasma basófilo, muitos grânulos grosseiros de coloração vermelho-púrpura (grânulos indiferenciados ou inespecíficos, chamados azurófilos) e, frequentemente, apresenta arcoplasma (área clara próxima ao núcleo). O núcleo é arredondado ou oval, apresenta cromatina frouxa e delicada, um ou mais nucléolos visíveis. O promielócito também pode apresentar bastão de Auer, inclusive em feixes, quando este tipo celular é denominado de “célula de Faggot”. Seu tamanho oscila entre 14 a 24µM.



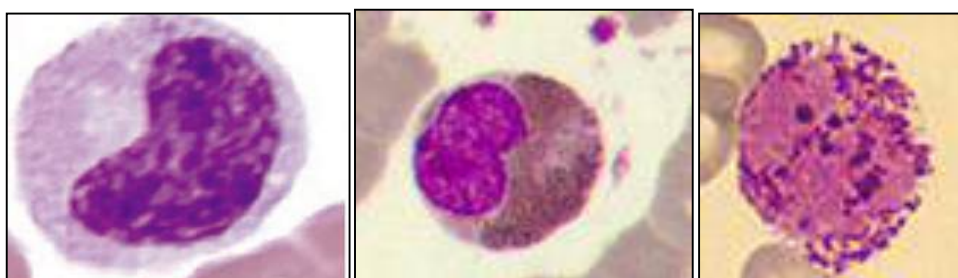
**Figura 2:** Promielócitos.

**Mielócito:** esse tipo celular se caracteriza por citoplasma com grânulos mais finos em comparação ao estágio anterior, já diferenciados ou específicos neutrofílicos, eosinofílicos ou basofílicos. Os grânulos neutrofílicos são finos e de coloração acinzentada. Os grânulos eosinofílicos são maiores, arredondados e alaranjados. Os grânulos basofílicos são grosseiros na cor azul escuro ou pretos. O núcleo é arredondado ou oval e apresenta cromatina com áreas de condensação e sem nucléolos visíveis. Seu tamanho oscila entre 12 a 18 $\mu$ M.

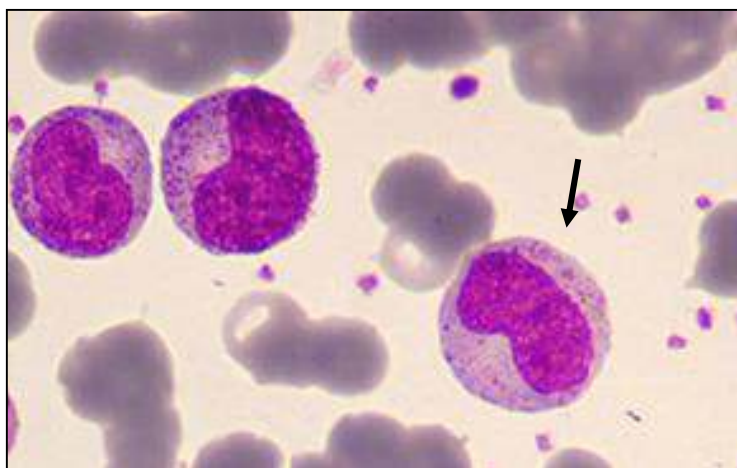


**Figura 3:** Mielócito neutrófilo (seta preta), mielócito eosinófilo (seta vermelha) e mielócito basófilo (seta verde).

**Metamielócito:** esse tipo celular se caracteriza por citoplasma com muitos grânulos também diferenciados ou específicos neutrofílicos, eosinofílicos ou basofílicos. Os grânulos neutrofílicos são finos e de coloração acinzentada. Os grânulos eosinofílicos são maiores, arredondados e alaranjados. Os grânulos basofílicos são grosseiros na cor azul escuro ou pretos. O núcleo apresenta chanfradura e cromatina mais condensada. Seu tamanho oscila entre 10 a 15µM.



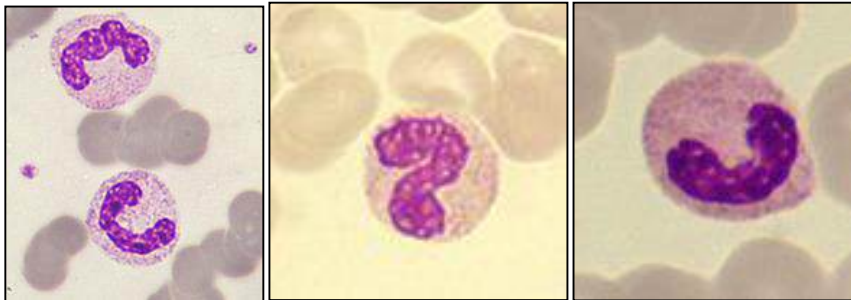
**Figura 4:** Metamielócitos neutrófilo, eosinófilo e basófilo, respectivamente.



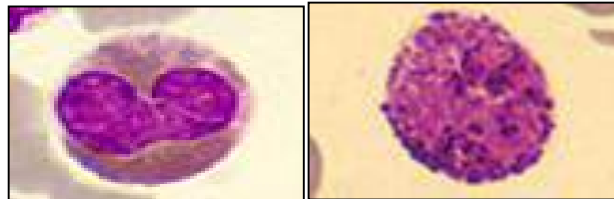
**Figura 5:** Metamielócito neutrófilo.

**Bastonete:** esse tipo celular se caracteriza por citoplasma com muitos grânulos também diferenciados ou específicos neutrofílicos, eosinofílicos ou basofílicos. Os grânulos neutrofílicos são finos e de coloração acinzentada. Os grânulos eosinofílicos são maiores, arredondados e alaranjados. Os grânulos basofílicos são grosseiros azul escuro ou pretos. O núcleo, em forma de bastão em “C” ou “S” e cromatina condensada. Constrições, quando presentes, a largura é superior a 1/3 da parte mais larga do núcleo. Esse precursor já pode ser encontrado no sangue periférico. Seu tamanho oscila entre 10 a 15µM.



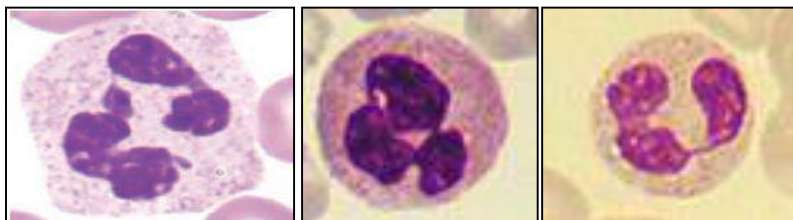


**Figura 6:** Bastonetes neutrófilos.



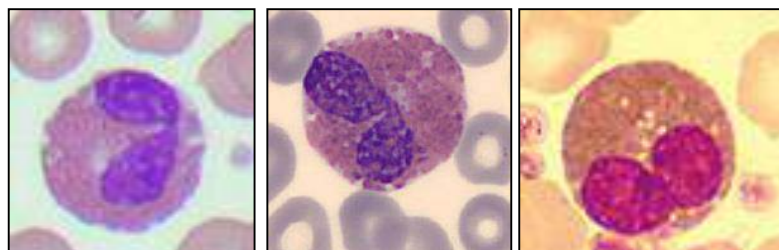
**Figura 7:** Bastonetes eosinófilo e basófilo.

**Segmentado neutrófilo:** apresenta núcleo usualmente com 3 a 5 segmentos com cromatina condensada, ligados por um istmo de cromatina. Citoplasma com numerosas granulações finas e acinzentadas. Essa forma totalmente madura se encontra no sangue periférico, constituindo o tipo de leucócito mais frequente. Seu tamanho oscila entre 10 a 15 $\mu$ M.



**Figura 8:** Segmentados neutrófilos.

**Segmentado eosinófilo:** apresenta núcleo usualmente com 2 a 3 segmentos com cromatina condensada, ligados por um istmo de cromatina. Citoplasma com numerosas granulações grosseiras e arredondadas de cor alaranjada. Seu tamanho oscila entre 10 a 17 $\mu$ M.



**Figura 9:** Eosinófilos.



**Segmentado basófilo:** apresenta núcleo usualmente com forma pouco definida e cromatina condensada. Citoplasma com numerosas granulações grosseiras que, frequentemente, cobrem toda a célula mascarando a forma do núcleo. Pode-se observar também granulações que se acumulam na membrana citoplasmática. A maturação dos basófilos ocorre em paralelo à do neutrófilo e eosinófilo. No entanto, o encontro de estágios imaturos são muito raros e, geralmente, são vistos apenas em distúrbios proliferativos dos basófilos. Seu tamanho oscila entre 10 a 15µM.

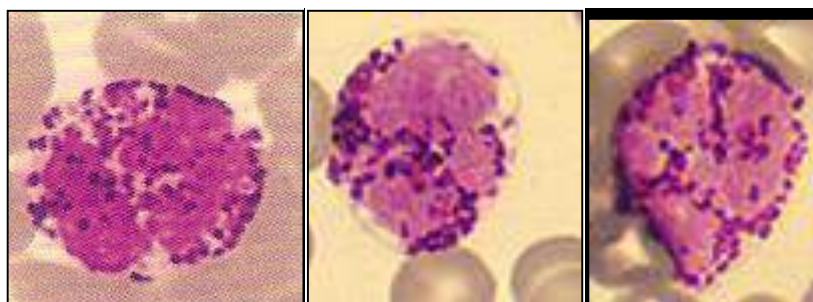
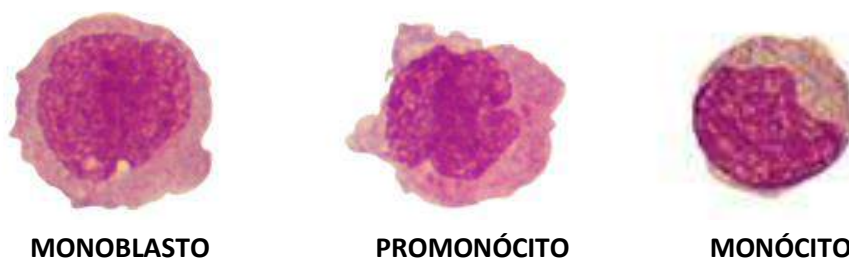


Figura 10: Basófilos.

## 2. PRECURSORES MONOCÍTICOS

A produção dos monócitos ocorre exclusivamente na medula óssea a partir de precursores que se originam na *stem cell*, cujo processo maturativo envolve vários estágios conforme apresentado abaixo. Os monócitos são considerados células em trânsito no sangue e não totalmente amadurecidas, pois são capazes de atravessar as paredes dos vasos fixando-se nos tecidos, onde completam seu amadurecimento e recebem o nome de macrófago. Em indivíduos hígidos, os estágios de monoblasto e promonócito estão presentes somente na medula óssea, podendo atingir o sangue periférico em condições patológicas, tais como neoplasias hematológicas, particularmente aquelas relacionadas à linhagem monocítica. Nas Figuras 11 a 13 estão apresentados os precursores dos monócitos com seus estágios de maturação.



**Monoblasto:** precursor monocitoide mais imaturo que pode ser identificado. Esse tipo celular se caracteriza por ser grande e volumoso, citoplasma basófilo, núcleo apresenta-se às vezes irregular (com saliências ou “dobras”), com cromatina frouxa e delicada, com um ou mais nucléolos visíveis e alta relação núcleo/citoplasma. Seu tamanho oscila entre 12 a 18 $\mu$ M.

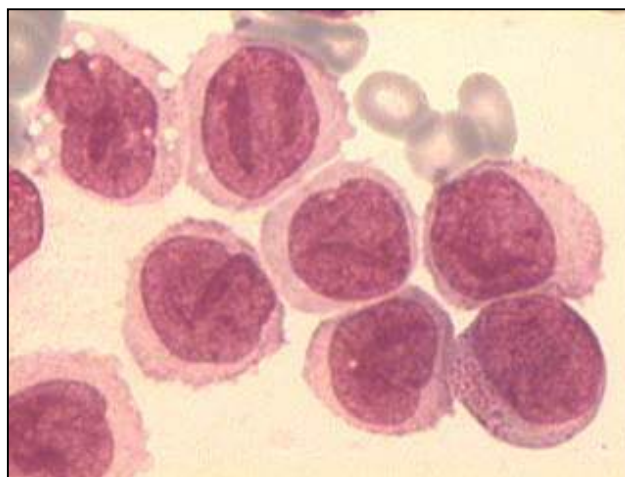
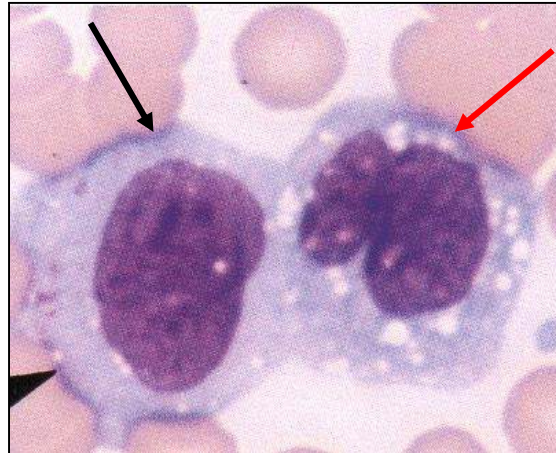


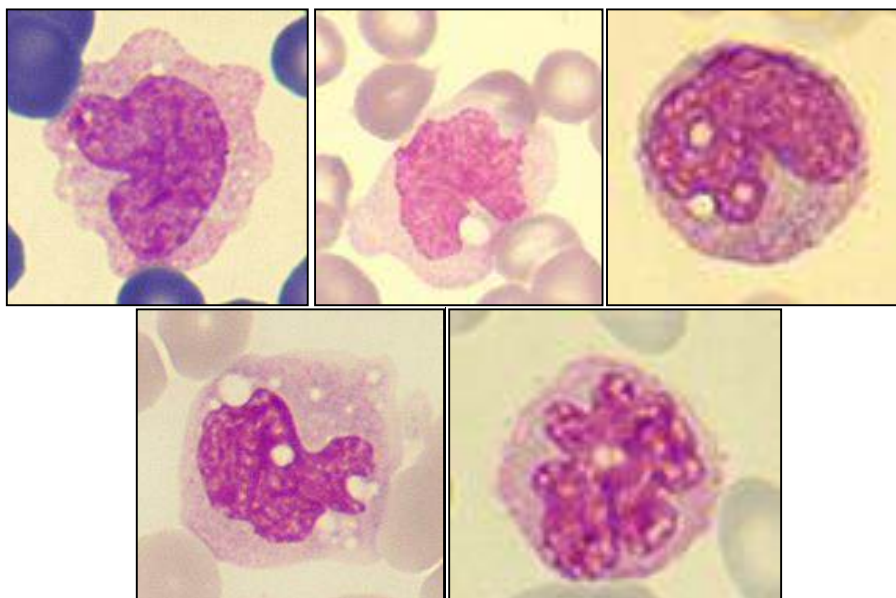
Figura 11: Monoblastos.

**Promonócito:** esse tipo celular se caracteriza por ser grande e volumoso, citoplasma com leve basofilia, frequentemente apresenta vacuólos; núcleo apresenta irregularidades (reentrâncias ou “dobras”), com cromatina frouxa, com um ou mais nucléolos visíveis. Seu tamanho oscila entre 12 a 20 $\mu$ M.



**Figura 12:** Promonócito (seta preta) e monócito (seta vermelha).

**Monócito:** apresenta núcleo usualmente com forma bastante pleomórfica (irregular), raramente arredondado ou ovalado, e cromatina delicada e frouxa, a qual se apresenta frequentemente em alto relevo (cromatina “montanhosa” com depressões e elevações), com “dobras” ou “pregas”. Citoplasma levemente basófilo e abundante. Pode apresentar vacúolos citoplasmáticos. Seu tamanho oscila entre 12 a 20 $\mu$ M.



**Figura 13:** Monócitos.

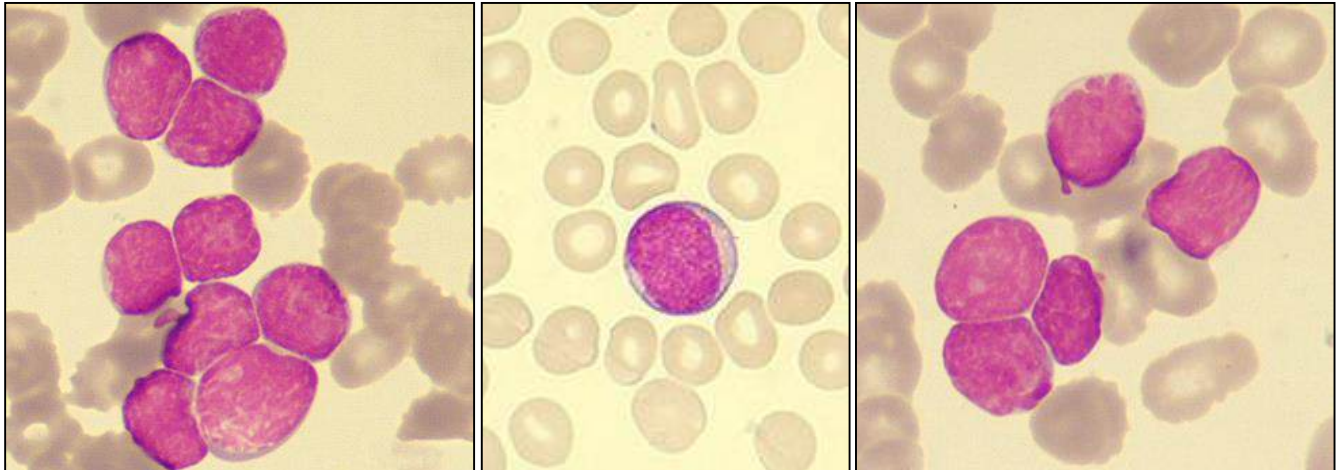
### 3. PRECURSORES LINFÓIDES

A produção dos linfócitos ocorre exclusivamente na medula óssea a partir de precursores que se originam a partir da *stem cell* (que pode seguir a diferenciação para as linhagens T ou B), cujo processo maturativo envolve vários estágios conforme apresentado abaixo. Os linfócitos B amadurecem completamente na medula óssea, enquanto os linfócitos T devem completar seu desenvolvimento no timo. Em indivíduos hígidos, os estágios de linfoblasto e prolinfócito estão presentes somente na medula óssea e órgãos linfoides, podendo atingir o sangue periférico em condições patológicas, tais como neoplasias hematológicas, particularmente aquelas relacionadas à linhagem linfocítica. Raramente em infecções virais, podem aparecer prolinfócitos, que são enquadrados como linfócitos reativos. Nas Figuras 14 a 19 estão apresentados os precursores dos linfócitos com seus estágios de maturação, além do plasmócito, célula derivada do linfócito B.



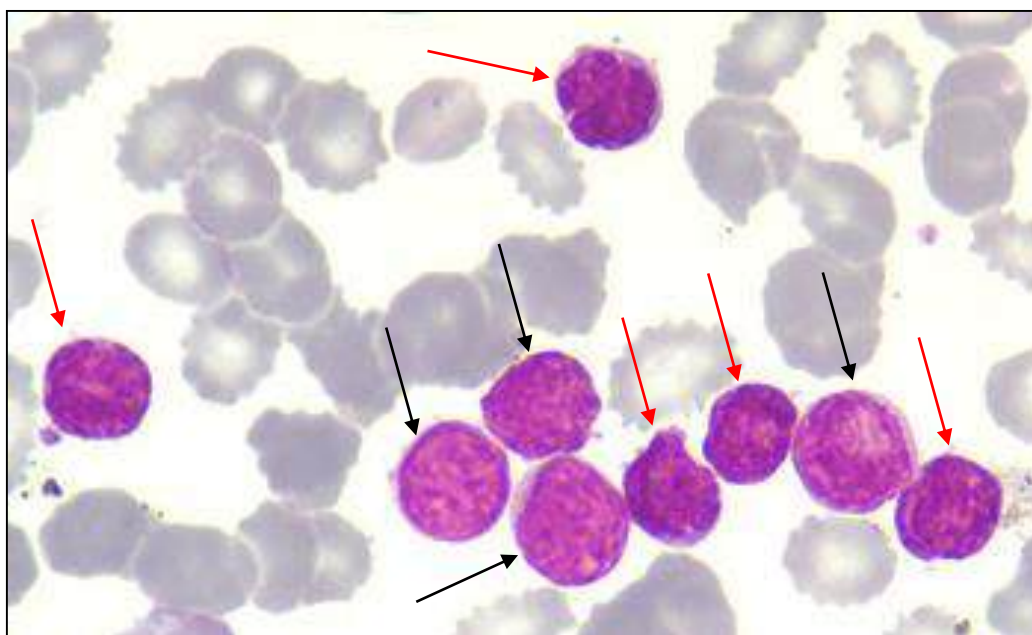


**Linfoblasto:** precursor linfoide mais imaturo que pode ser identificado. Esse tipo celular se caracteriza por ser grande e volumoso, citoplasma basofílico e escasso, núcleo com cromatina frouxa e delicada, com um ou mais nucléolos visíveis e alta relação núcleo/citoplasma. Seu tamanho oscila entre 10 a 20 $\mu$ M.



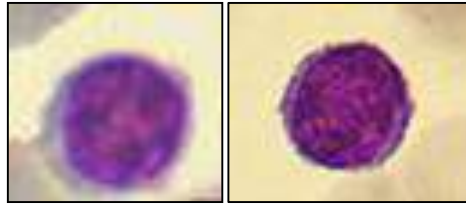
**Figura 14:** Linfoblastos.

**Prolinfócito:** esse tipo celular se caracteriza por ser um pouco menor que o estágio anterior, citoplasma basofílico e escasso, núcleo com cromatina um pouco mais condensada que o estágio anterior, com um ou mais nucléolos visíveis. Possui características morfológicas intermediárias entre o linfoblasto e o linfócito. Geralmente é reconhecido por comparação em um filme sanguíneo que apresenta linfoblastos e linfócitos. Seu tamanho oscila entre 9 a 18 $\mu$ M.

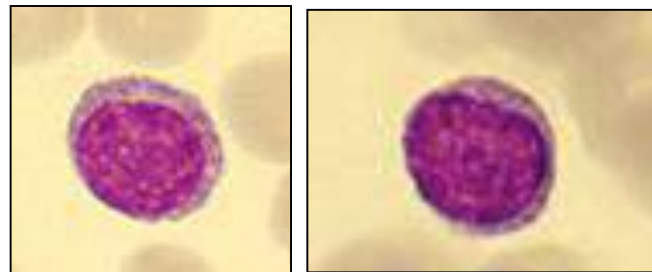


**Figura 15:** Linfoblasto (seta preta) e prolinfócito (seta vermelha).

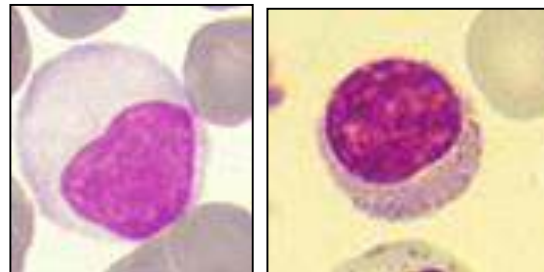
**Linfócito:** apresenta núcleo usualmente com forma arredondada ou ovalada, ou com pequenas reentrâncias e cromatina na maioria das vezes bastante condensada e plana. Quanto ao tamanho, o linfócito pode ser pequeno, médio e grande. Citoplasma levemente basófilo, podendo ser escasso nos pequenos linfócitos ou abundante nos médios e grandes linfócitos. Seu tamanho oscila entre 7 a 18 $\mu$ M.



**Figura 16:** Linfócitos pequenos.

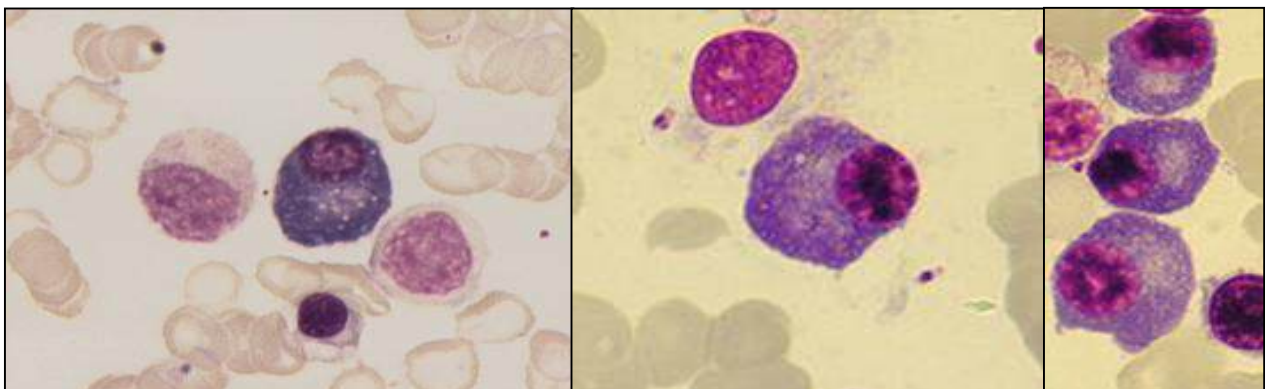


**Figura 17:** Linfócitos médios.



**Figura 18:** Linfócitos grandes.

**Plasmócito:** apresenta núcleo redondo, excêntrico, com cromatina muito condensada (aspecto de “roda de carroça”), citoplasma abundante, intensamente basófilo. Seu tamanho oscila entre 8 a 20 $\mu$ M.

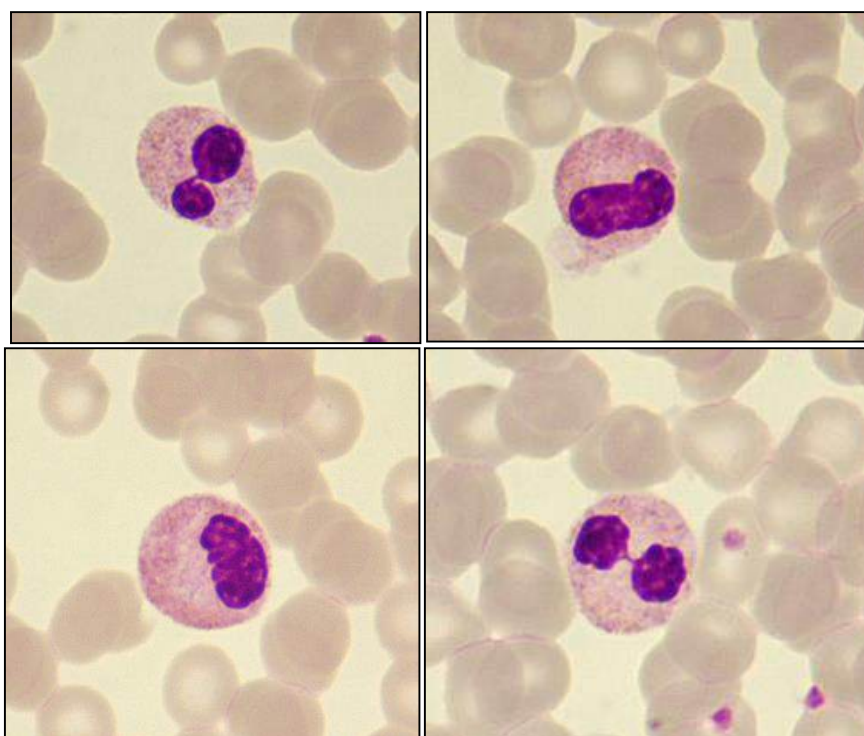


**Figura 19:** Plasmócitos.

## 4. ALTERAÇÕES BENIGNAS DOS LEUCÓCITOS

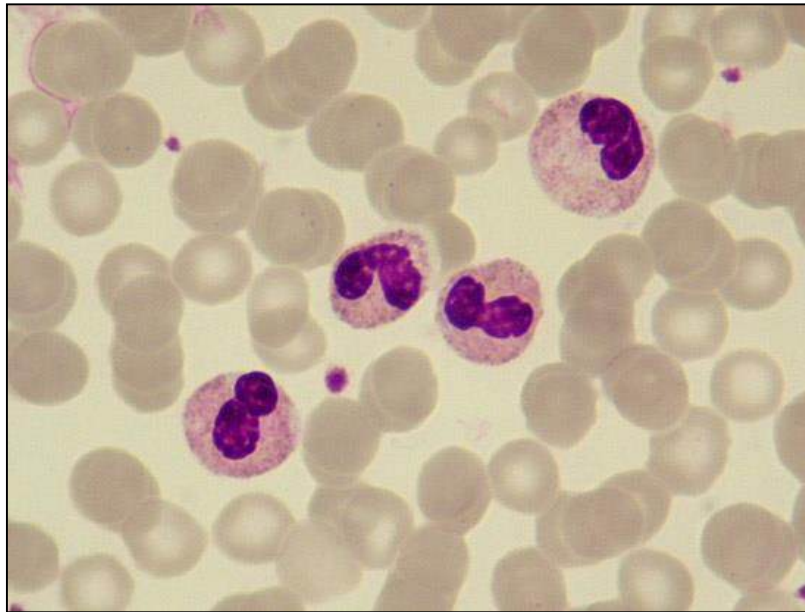
### 4.1 ALTERAÇÕES HEREDITÁRIAS

**Anomalia de Pelger-Huët:** caracteriza-se pela hipossegmentação nuclear dos granulócitos, sendo mais evidente nos neutrófilos, que se apresentam com núcleos pequenos, cromatina muito condensada. Os neutrófilos segmentados, no máximo, apresentam 2 lobulações (bilobulados) e os neutrófilos bastonetes (maioria dos neutrófilos) são curtos e com cromatina muito condensada. Devido à dificuldade de segmentação, podem ser observados núcleos completamente maduros, porém arredondados ou ovalados. Consiste em raro defeito hereditário dominante, não resultando em alterações funcionais dos leucócitos e, portanto, sem significado clínico. Nas figuras 20 e 21 estão apresentadas as células características da anomalia de Pelger-Huët.



**Figura 20:** Anomalia de Pelger-Huët.





**Figura 21:** Anomalia de Pelger-Huët.

**Anomalia de Chediak-Higashi:** caracteriza-se pela presença de numerosos grânulos gigantes e acinzentados, resultante da coalescência de lisossomos, no citoplasma dos neutrófilos e outros granulócitos (eosinófilos e basófilos). Pode aparecer granulação única em monócitos e linfócitos. Consiste em raro e grave defeito genético recessivo, resultando em um defeito funcional que, frequentemente, leva a infecções recorrentes, muitas vezes fatais. Essa anomalia pode estar associada ao albinismo parcial ou total, marcante hepatoesplenomegalia, manifestações neurológicas graves, anemia, neutropenia e trombocitopenia. Na figura 22 estão apresentadas as células características da anomalia de Chediak-Higashi.



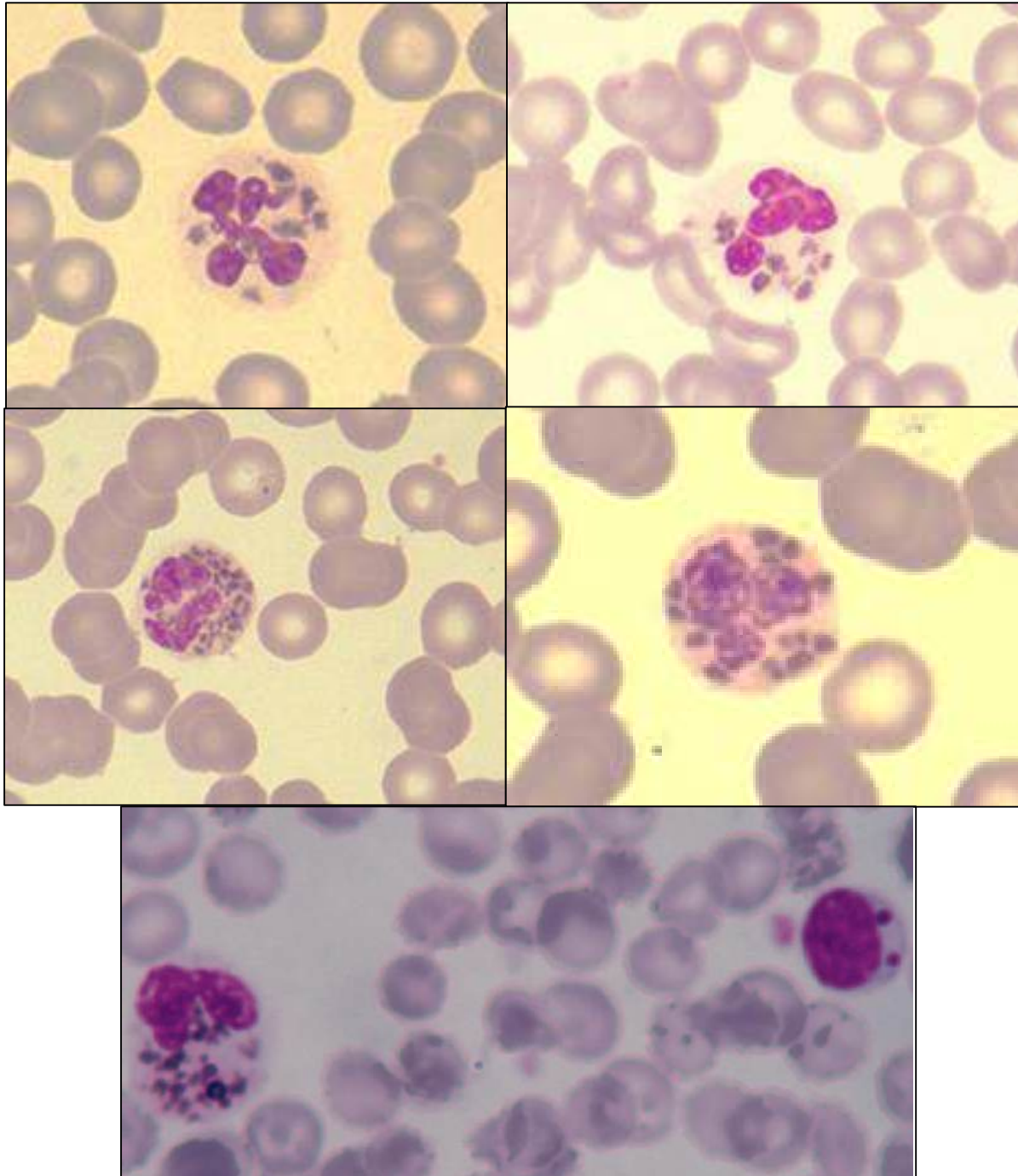
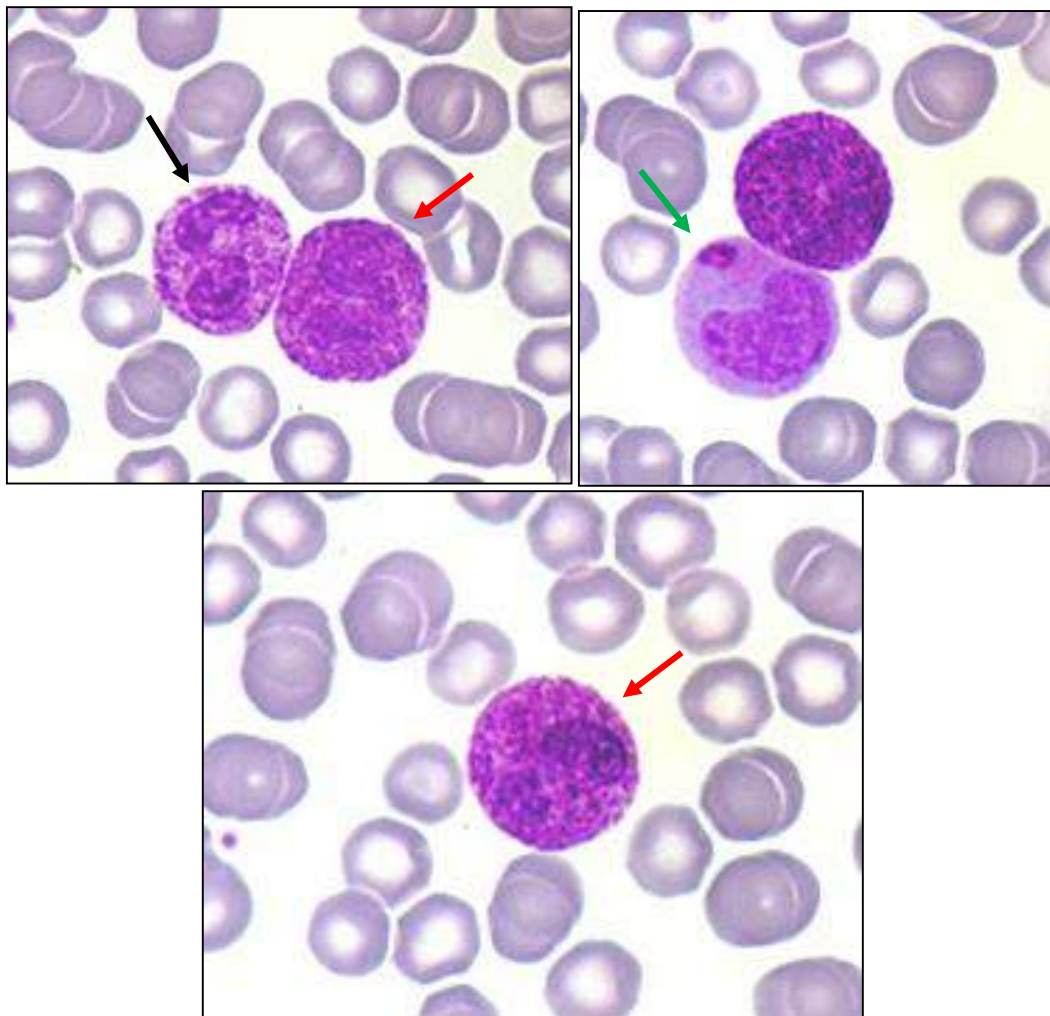


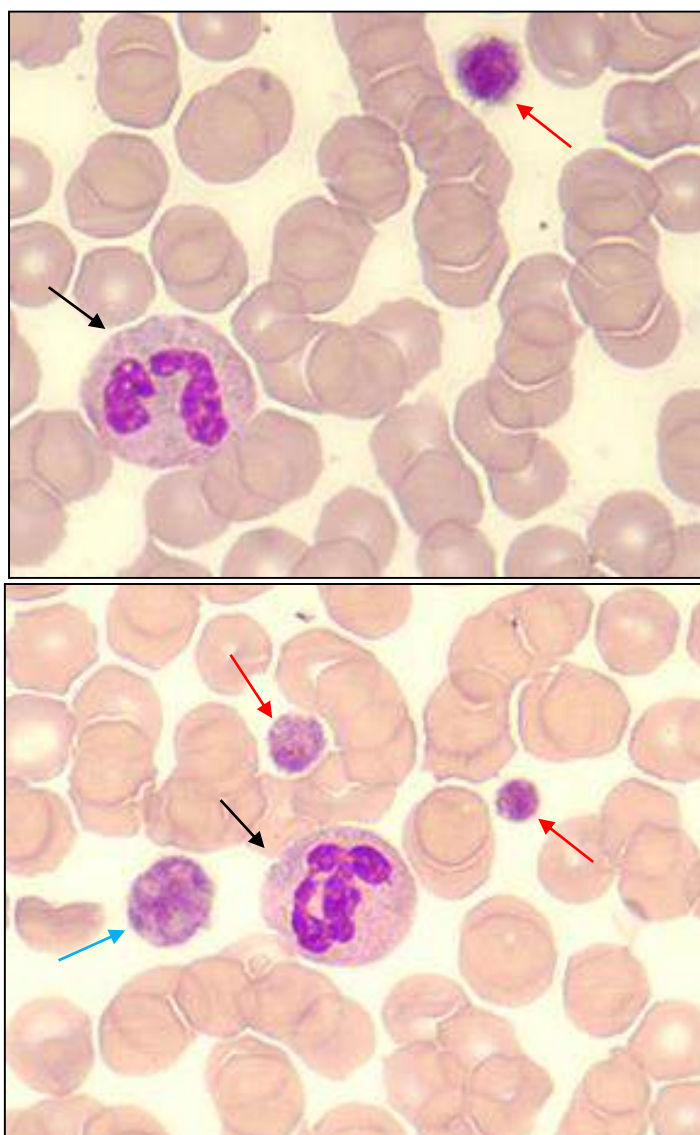
Figura 22: Anomalia de Chediak-Higashi.

**Anomalia de Alder-Reilly:** caracteriza-se pela presença de numerosas granulações grosseiras de cor púrpura intensa, encontradas, especialmente, nos neutrófilos, mas podem estar presentes também nos outros granulócitos, em monócitos e, raramente, em linfócitos. Essa anomalia pode ser observada em alguns pacientes com distúrbios metabólicos, como nas mucopolissacaridoses hereditárias. Consiste em raro defeito hereditário recessivo, não resultando em alterações funcionais dos leucócitos e, portanto, sem significado clínico na maioria das vezes. Na figura 23 estão apresentadas as células características da anomalia de Alder-Reilly.



**Figura 23:** Anomalia de Alder-Reilly: neutrófilo (seta preta), eosinófilos (seta vermelha) e monócito (seta verde).

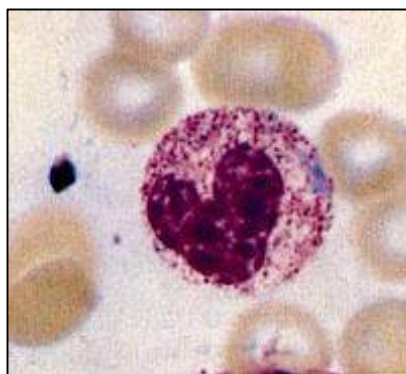
**Anomalia de May-Hegglin:** caracteriza-se pela presença de estruturas contendo material de ácido ribonucleico, semelhantes a corpos de Döhle nos granulócitos, especialmente nos neutrófilos e, raramente, nos monócitos. Apresenta-se associada à presença de plaquetas macro e gigantes. Consiste em raro defeito hereditário dominante, não resultando em alterações funcionais dos neutrófilos e, portanto, sem significado clínico na maioria das vezes. Porém, devido a um discreto defeito plaquetário (deficiência de PF3), pode haver tendência à hemorragia. Na figura 24 estão apresentadas as células características da anomalia de May-Hegglin.



**Figura 24:** Anomalia de May-Hegglin. Estruturas semelhantes a corpos de Döhle (seta preta) e macroplaquetas (seta vermelha) e plaqueta gigante (seta azul).

## 5. ALTERAÇÕES REACIONAIS

**Corpos de Döhle:** estruturas alongadas e acinzentadas localizadas próximas à membrana dos neutrófilos, consequente à liquefação dos ribossomos e retículo endoplasmático. Podem estar presentes, principalmente, nas infecções bacterianas (pneumonia pneumocócica, erisipela, etc.), inflamações, queimaduras de áreas extensas e, fisiologicamente, em algumas gestações. O uso de certos medicamentos, tais como estimuladores de medula óssea (por exemplo, Filgrastim), pode provocar o aparecimento dessa alteração. A distinção entre corpos de Döhle e os corpos semelhantes que se apresentam na anomalia de May-Hegglin depende do contexto do filme sanguíneo, ou seja, de outras alterações presentes, como plaquetas macro e gigantes. Na figura 25 está apresentada um neutrófilo com corpo de Döhle próximo à membrana.



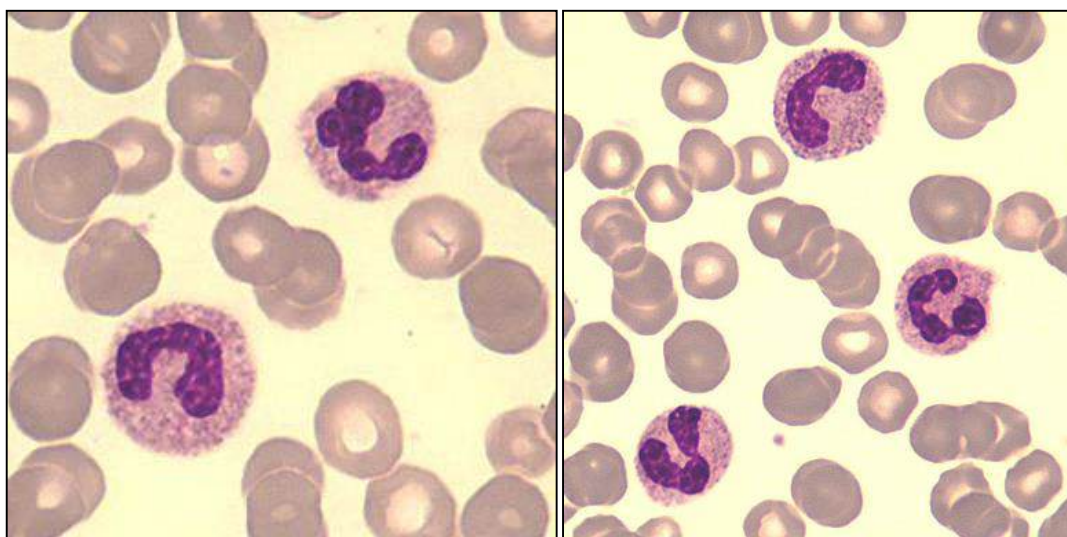
**Figura 25:** Corpúsculo de Döhle.

**Vacúolos citoplasmáticos:** correspondem a imagens circulares negativas no citoplasma dos leucócitos (fagolisossomos), principalmente, neutrófilos e monócitos, resultantes de processos infecciosos (notadamente bactéria ou fungo), bastante comuns na sepse. Em casos de envenenamento, queimaduras de áreas extensas e após quimioterapia, tais vacúolos também podem ser observados. Podem estar presentes em filmes sanguíneos confeccionados após longa exposição ao EDTA, como artefatos. Na figura 26 estão apresentados dois neutrófilos e um monócito com vacúolos citoplasmáticos.



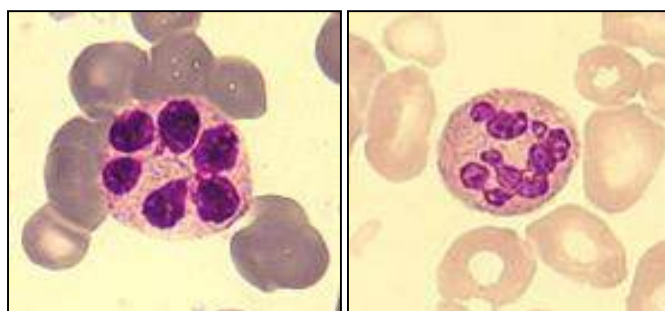


**Granulações tóxicas ou granulações grosseiras:** são grânulos escuros mais evidentes do que o habitual, podendo ser mais finos ou mais grosseiros. Correspondem a granulações primárias que persistem nos neutrófilos devido à diminuição do prazo de maturação das células precursoras durante processos infecciosos de longa duração. Esses grânulos primários são mais ricos em enzimas em comparação aos grânulos secundários e, dessa forma, auxiliam no combate ao agente infeccioso. Podem estar presentes, principalmente, nas infecções bacterianas, sepse, inflamações, intoxicação com metais pesados e outros, isquemia tecidual (após infarto agudo do miocárdio), acentuado estresse físico e emocional, uso de certos medicamentos (corticoides, Filgrastim, etc.) e, fisiologicamente, em algumas gestações. Na figura 27 estão apresentados neutrófilos com granulações tóxicas.



**Figura 27:** Granulações tóxicas.

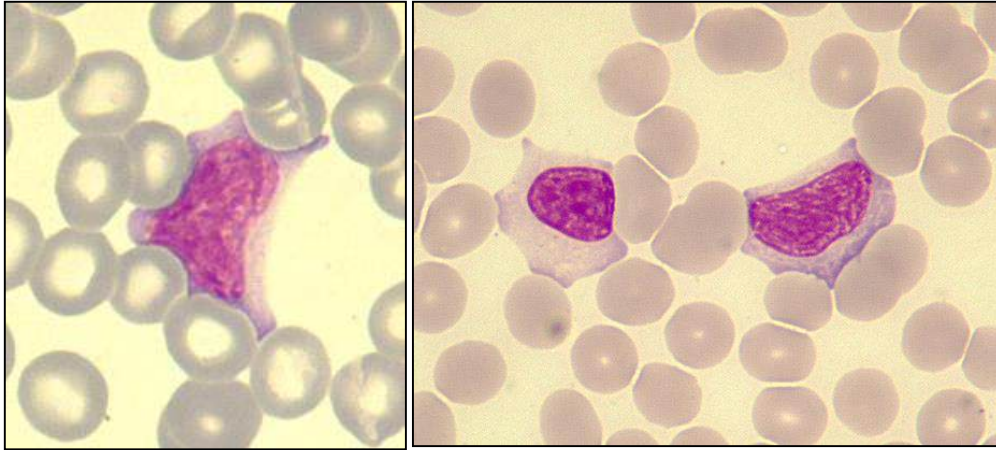
**Neutrófilos hipersegmentados:** caracterizam-se pela presença de mais de 5 segmentos, frequentemente, ligados por um istmo de cromatina. Podem estar presentes, principalmente, na anemia megaloblástica por deficiência de folato e/ou vitamina B12, síndromes mieloproliferativas e mielodisplásicas, infecções crônicas (particularmente, na tuberculose), após tratamento citotóxico (por exemplo, metotrexato), uso de hidroxiureia ou corticoides. Na figura 28 estão apresentados neutrófilos hipersegmentados.



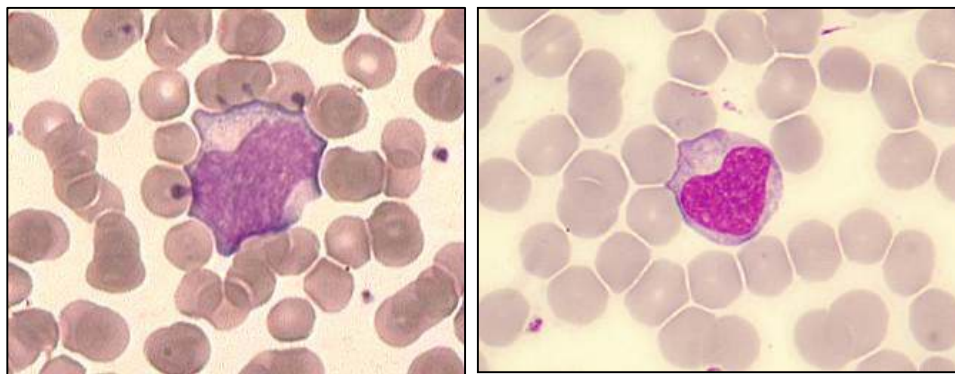
**Figura 28:** Neutrófilos hipersegmentados.

**Linfócitos reativos:** são células com núcleo um pouco maior, muitas vezes irregular e rechaçados para a periferia, cromatina mais frouxa, podendo apresentar, raramente, nucléolo. Citoplasma abundante com membrana basófila, o qual também pode ser irregular e com tendência a contornar os eritrócitos adjacentes. Historicamente, tais linfócitos reativos receberam o nome de células de Downey. Os linfócitos reativos podem se apresentar com morfologia semelhante ao próprio linfócito, ao monócito e ao plasmócito, quando são referidos como linfócitos reativos linfocitoides, monocitoides e plasmocitoides, respectivamente. Este último tipo consiste em um linfócito em transformação (imunoblasto ou célula de Türk), com morfologia peculiar, apresenta núcleo redondo, geralmente centralizado e abundante citoplasma regular e intensamente basófilo. Esta célula deverá se transformar em um plasmócito propriamente dito, o qual apresentará as mesmas características morfológicas de um linfócito plasmocitoide, porém com núcleo bem regular e excêntrico, cromatina muito condensada. Os linfócitos reativos, de modo geral, podem estar presentes, principalmente, em infecções virais (muito comuns na mononucleose infecciosa, dengue, hepatites, COVID-19) e parasitárias, como na toxoplasmose; processos inflamatórios; rejeições a transplantes e após

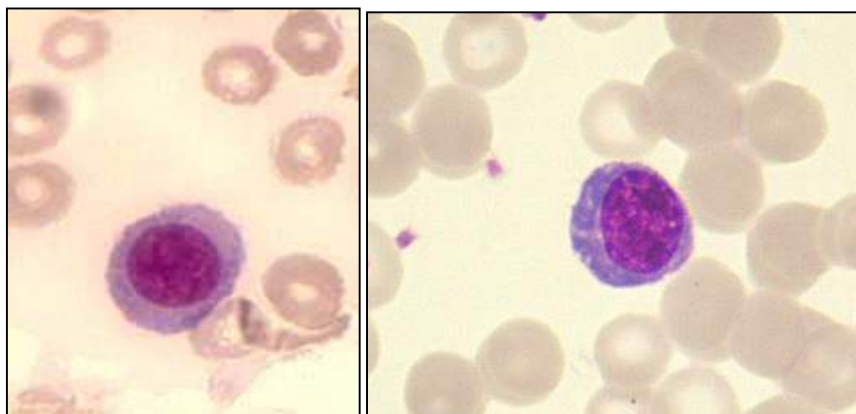
administração de algumas vacinas. Nas figuras 29 a 31 estão apresentados linfócitos reativos linfocitoides, monocitoides e plasmocitoides.



**Figura 29:** Linfócitos reativos linfocitoides.



**Figura 30:** Linfócitos reativos monocitoides.



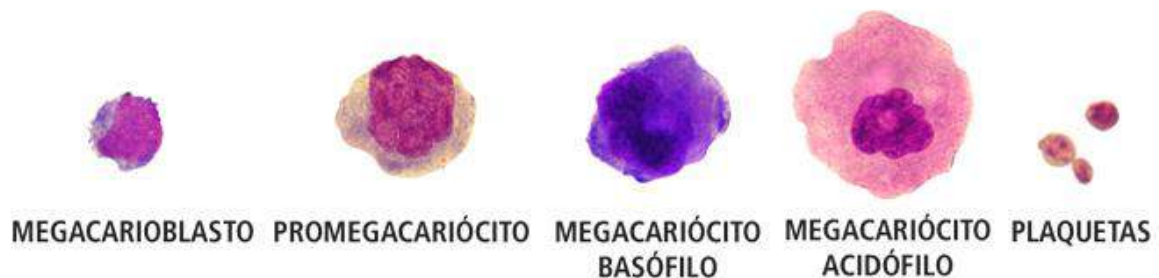
**Figura 31:** Linfócitos reativos plasmocitoides.

# SÉRIE PLAQUETÁRIA

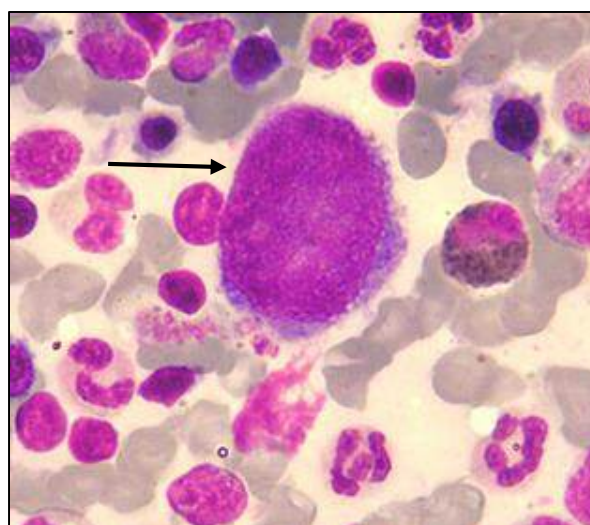


## 1. PRECURSORES MEGACARIOCÍTICOS

A produção de plaquetas ocorre exclusivamente na medula óssea a partir de precursores, cujo processo maturativo envolve vários estágios conforme apresentado abaixo. Em indivíduos hígidos, os estágios de megacarioblasto, promegacariócito e megacariócito estão presentes somente na medula óssea. Em algumas raras condições patológicas, tais como síndromes mielodisplásicas e em tipo de leucemia mieloide aguda (subtipo M7), precursores dessa linhagem (micromegacariócitos) estão presentes no sangue periférico.

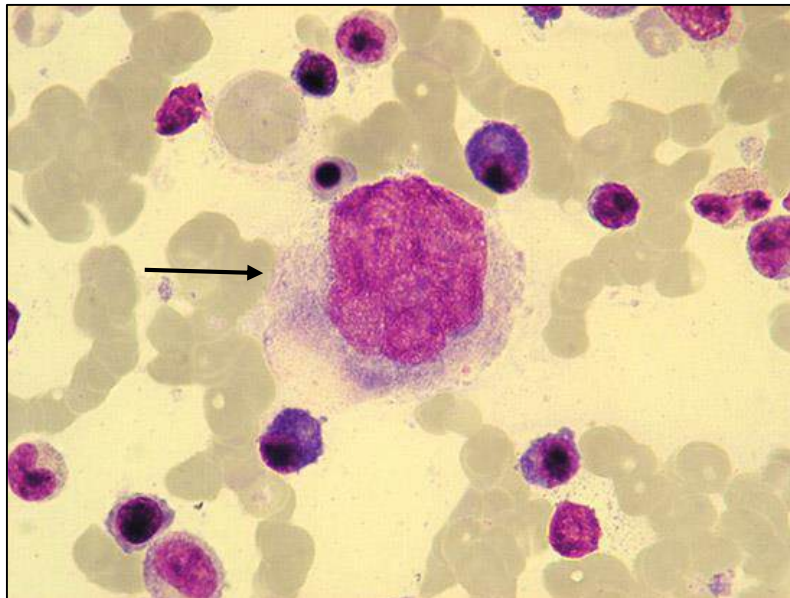


**Megacarioblasto:** precursor megacariocítico mais imaturo que pode ser identificado. Esse tipo celular se caracteriza por ser menor que os outros estágios evolutivos desta linhagem. À medida que a célula amadurece, aumenta de tamanho até atingir o estágio de megacariócito acidófilo, constituindo uma exceção no processo de maturação celular. O citoplasma apresenta basofilia e núcleo com cromatina frouxa. Seu tamanho oscila entre 10 a 24µM. Na figura 1 está apresentado um megacarioblasto.



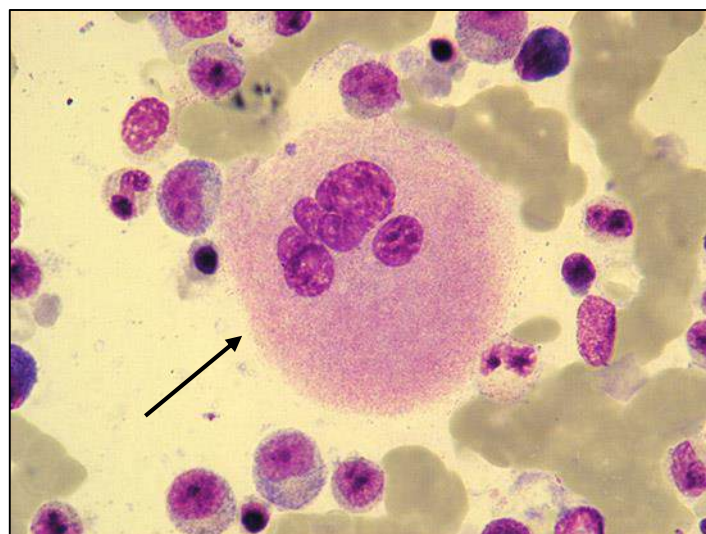
**Figura 1:** Megacarioblasto.

**Promegacariócito:** esse tipo celular se caracteriza por ser maior que o estágio anterior, com citoplasma basófilo e núcleo regular com cromatina frouxa. Seu tamanho oscila entre 15 a 40 $\mu$ M. Na figura 2 está apresentado um promegacariócito.



**Figura 2:** Promegacariócito.

**Megacariócito:** esse tipo celular se caracteriza por ser maior que o estágio anterior, com citoplasma nitidamente acidófilo, com aspecto granular, e núcleo irregular com cromatina frouxa. Seu tamanho oscila entre 20 a 90 $\mu$ M. Nas figuras 3 a 6 estão apresentados diversos megacariócitos.



**Figura 3:** Megacariócito.

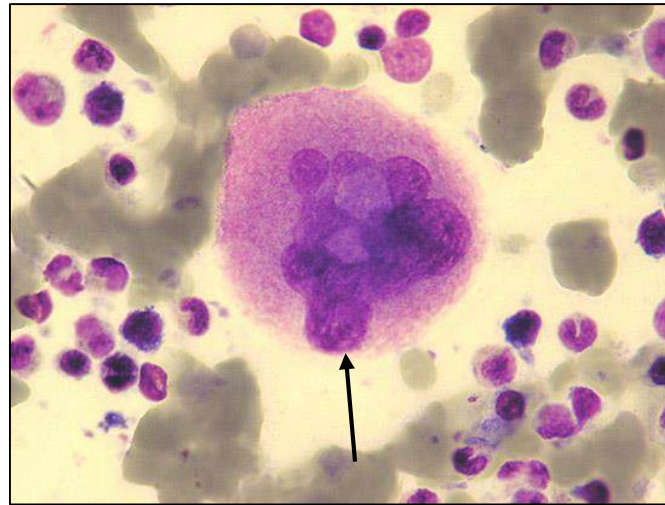


Figura 4: Megacariócito.

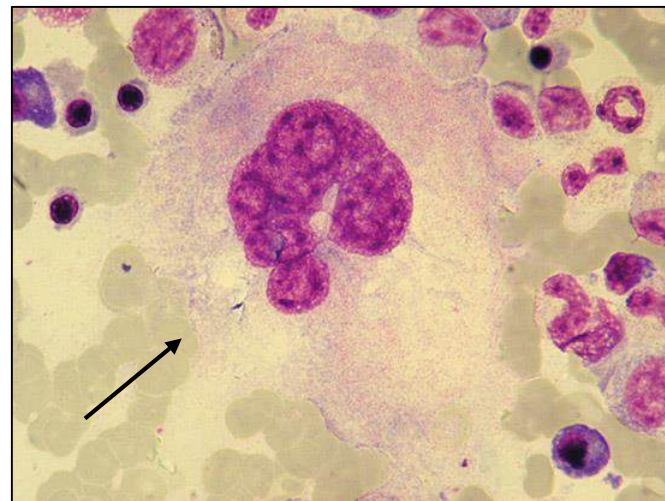


Figura 5: Megacariócito.

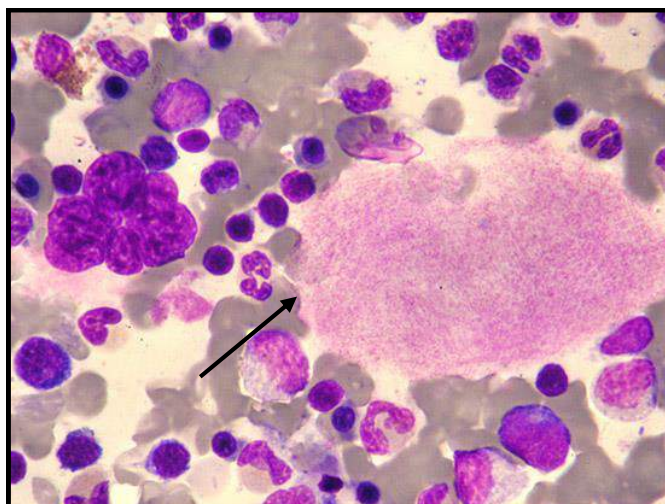
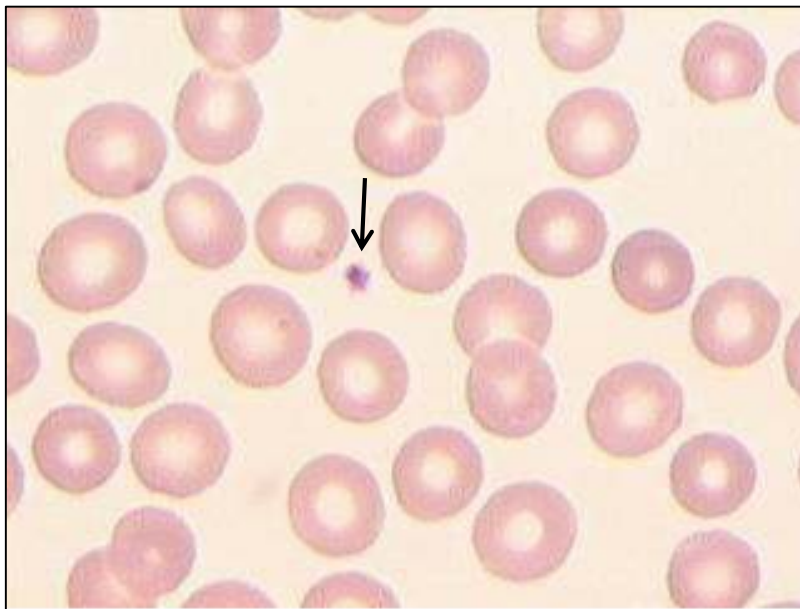


Figura 6: Megacariócito acidófilo: citoplasma e núcleo já separados, cujo citoplasma fragmentará em plaquetas.



**Plaquetas (Trombócitos):** fragmentos de citoplasma de megacariócitos, contendo grânulos avermelhados ou violáceos. Seu tamanho oscila entre 2 a 4 $\mu$ M. Na figura 7 está apresentada uma plaqueta com tamanho e forma normais.



**Figura 7:** Plaqueta.



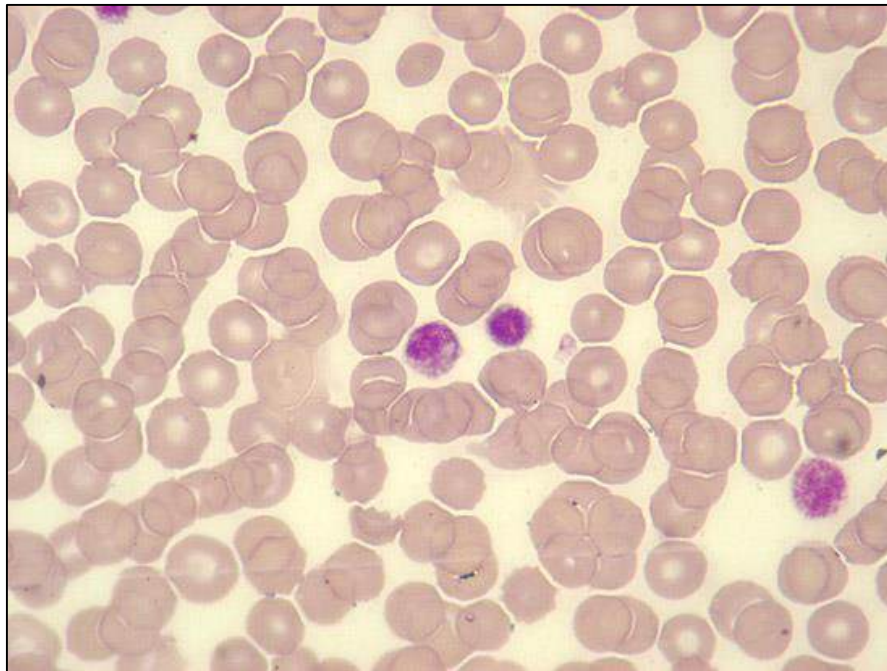
## 2. Macroplaqueta e plaqueta gigante

As macroplaquetas medem geralmente entre 4 a 7 $\mu$ m, enquanto as plaquetas gigantes podem ser maiores que os eritrócitos (10-20 $\mu$ m). Em indivíduos normais, de modo geral, menos de 5% das plaquetas são maiores que o normal. As plaquetas gigantes devem ser sempre relatadas, pois podem ter valor clínico. Todavia, devem ser relatadas apenas quando observadas em filmes sanguíneos realizados a partir de amostras de sangue não expostas excessivamente ao EDTA. Dessa forma, recomenda-se que os filmes sanguíneos sejam feitos, preferencialmente, até meia hora após coleta da amostra de sangue, pois o contato do sangue com o EDTA provoca aumento no tamanho das plaquetas.

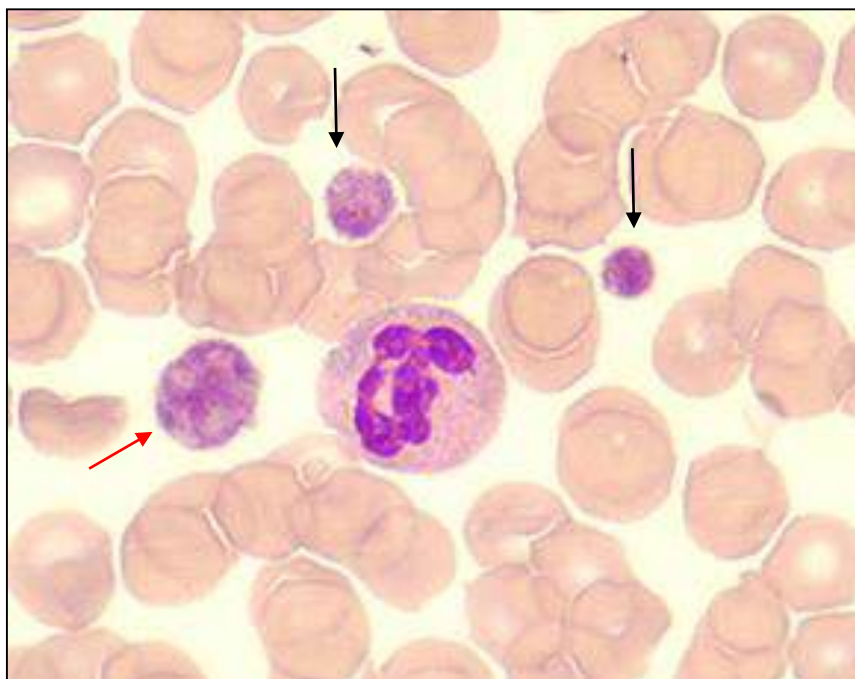
Sob o ponto de vista prático, para facilitar a identificação de uma macroplaqueta, essa deve ser aquela com tamanho entre uma plaqueta normal e um eritrócito, enquanto as plaquetas gigantes são maiores do que um eritrócito. A presença de macro e plaquetas gigantes pode indicar maior ativação plaquetária com conseqüente facilidade de agregação plaquetária e formação de trombos. Tal achado pode ocorrer em doenças cardiovasculares; trombooses; doenças inflamatórias; doenças mieloproliferativas, como trombocitemia essencial, mielofibrose, leucemia mieloide crônica e policitemia vera; além de síndromes mielodisplásicas e leucemia mieloide aguda subtipo M7.

As plaquetas macro e gigantes podem também estar presentes em trombocitopatias congênitas, que constituem um grupo de doenças hemorrágicas ou com tendência, de natureza constitucional, com perturbação da megacariopoese resultando em alterações quanti e/ou qualitativas das plaquetas podendo, às vezes, apresentar inclusões nos leucócitos. Incluem várias doenças ou síndromes, geralmente bastante raras, como a anomalia de May Hegglin. No entanto, outras anomalias raras com características semelhantes à anterior e, algumas vezes, o diagnóstico se confunde, tais como as síndromes de Sebastian, Epstein e Fechtner, dentre outras. É importante identificar a causa das macroplaquetas e plaquetas gigantes para que se possa iniciar o tratamento mais adequado, se for o caso. O índice plaquetário médio

(VPM) indica o tamanho médio das plaquetas e é importante nesse contexto, bem como o PDW e o P-LCR, os quais estarão aumentados. Nas figuras 8 e 9 estão apresentadas plaquetas macro e gigante.



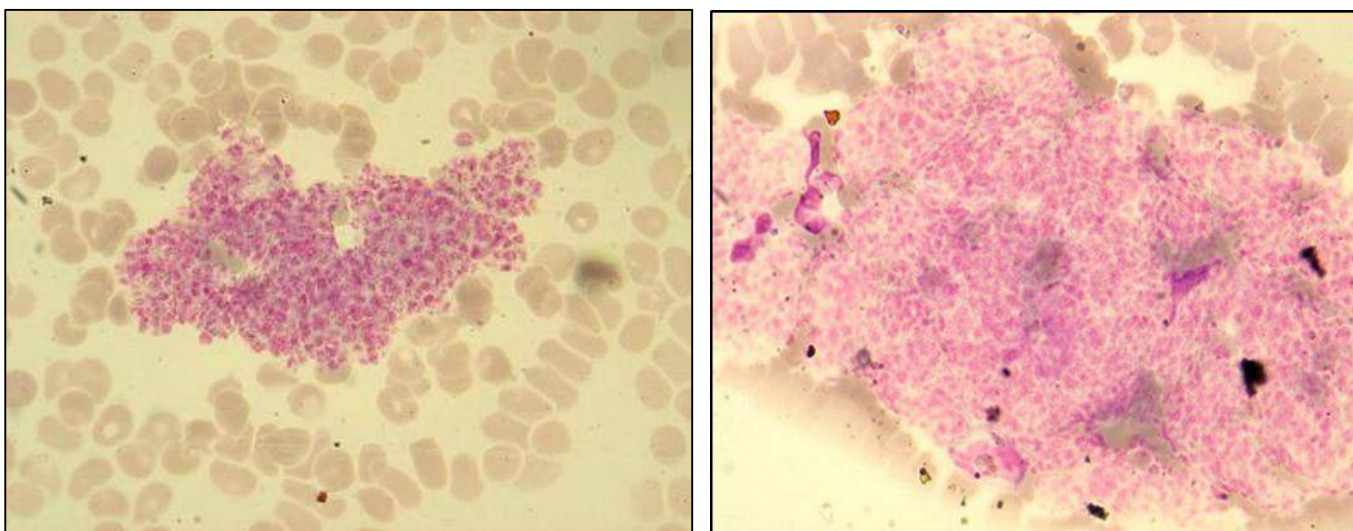
**Figura 8:** Macroplaquetas.



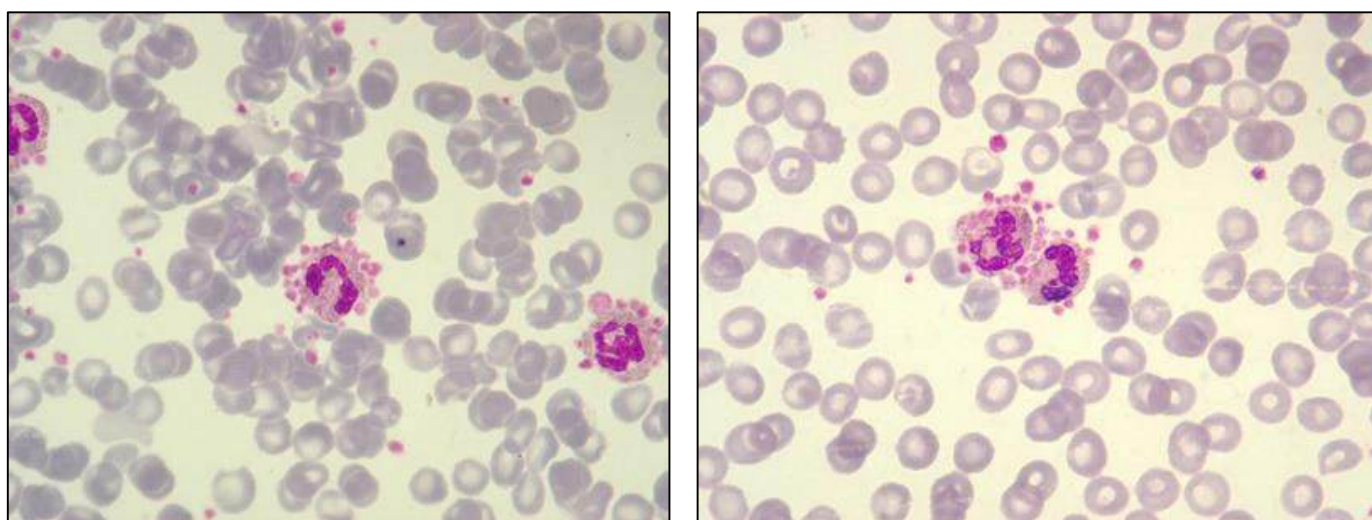
**Figura 9:** Macroplaquetas (seta preta) e plaqueta gigante (seta vermelha).

### 3. ALTERAÇÕES EDTA DEPENDENTES

As alterações provocadas nas plaquetas em algumas amostras de sangue coletadas com EDTA incluem agregados plaquetários e satelitismo plaquetário. Tais alterações, geralmente sem significado clínico, devem ser identificadas, pois podem ser a causa de uma pseudoplaquetopenia (pseudotrombocitopenia), a chamada pseudoplaquetopenia induzida por EDTA. A correta identificação desse fenômeno evitará a interpretação incorreta do respectivo laudo laboratorial. Nas figuras 10 e 11 estão apresentados esse fenômeno.



**Figura 10:** Agregados plaquetários.

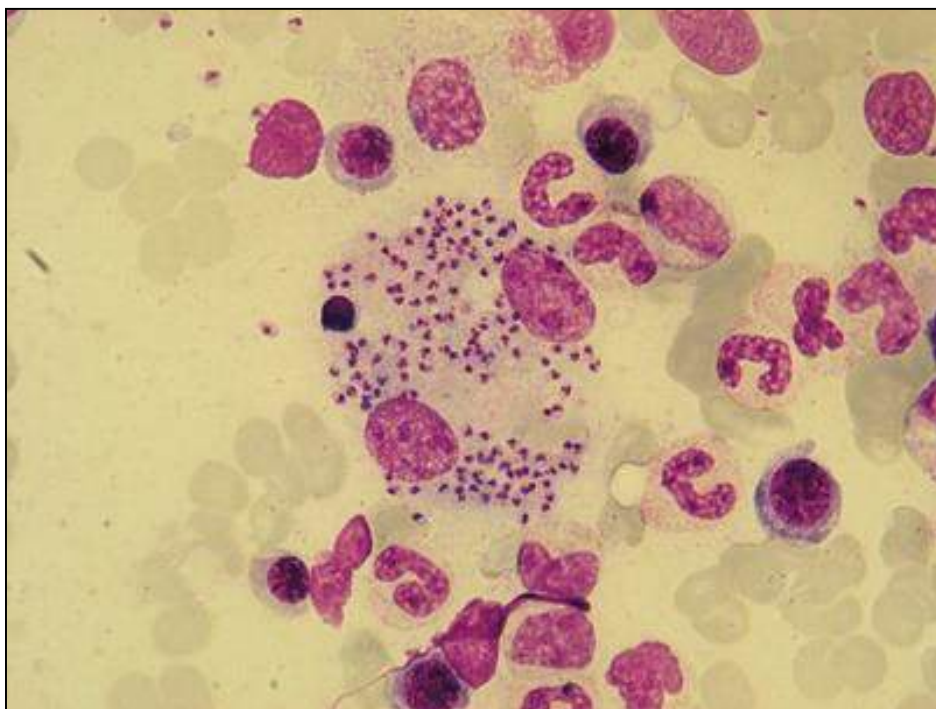


**Figura 11:** Satelitismo plaquetário.

# HEMATOZOÁRIOS



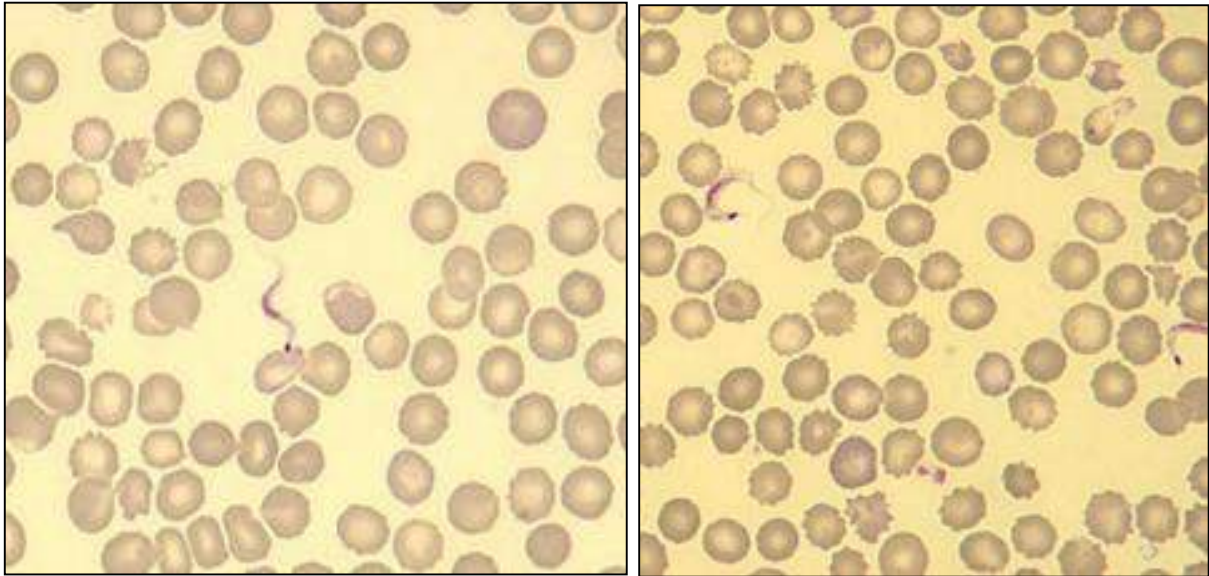
**Hematozoários:** a presença de microrganismos no sangue periférico (*Plasmodium sp.*, *Leishmania sp.*, *Trypanosoma cruzi*, *Histoplasma sp.*, *Wuchereria bancrofti*, dentre outros) pode ser observada, particularmente, em pacientes imunossuprimidos. Alguns são intracelulares e outros extracelulares, os quais podem ser observados nas figuras 1 a 6.



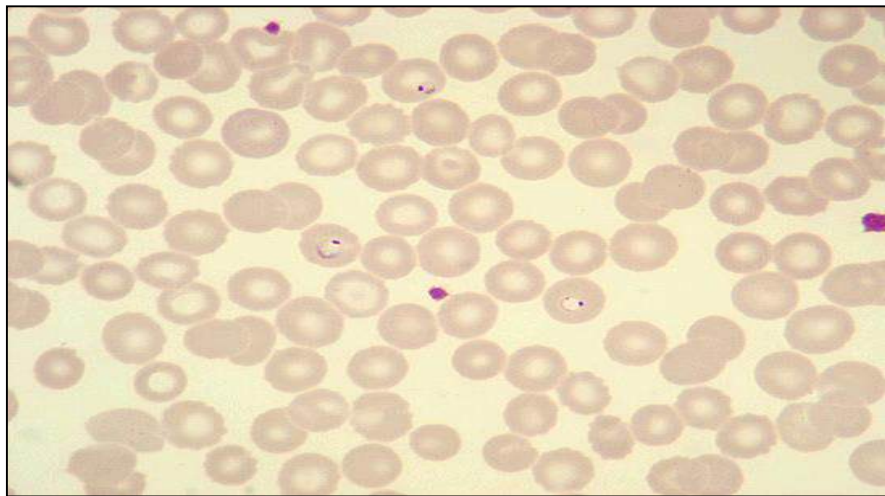
**Figura 1:** Presença de formas amastigotas de *Leishmania sp.* em macrófago de aspirado de medula óssea, condição raramente encontrada em sangue periférico.



**Figura 2:** Neutrófilos segmentado e bastonete, e monócito com *Histoplasma sp.*, em sangue periférico.



**Figura 3:** Formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*, em sangue periférico.



**Figura 4:** Trofozoítos em anel de *Plasmodium falciparum*, em sangue periférico.



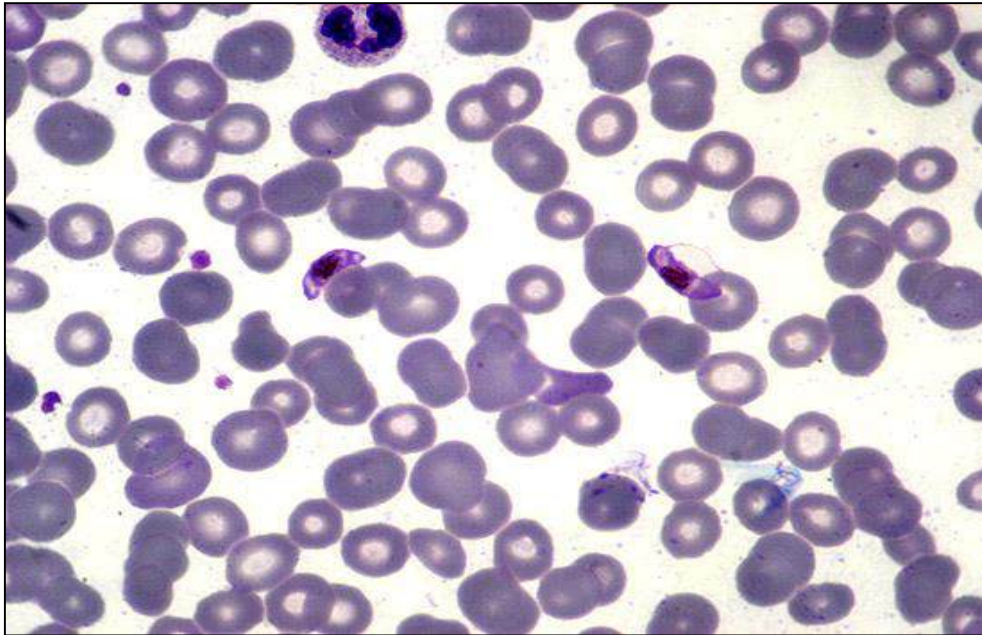


Figura 5: Gametócitos em crescente de *Plasmodium falciparum*, em sangue periférico.



Figura 6: Larva de *Wuchereria bancrofti* em sangue periférico.

### Observações:

- Exposição excessiva do sangue ao EDTA, temperaturas de acondicionamento e transporte inadequado das amostras, lâminas não adequadamente higienizadas e secagem do filme muito rápida, são algumas das condições que levam à produção de artefatos nos filmes sanguíneos;
- Todas as imagens apresentadas foram obtidas após coloração pelo May Grunwald-Giemsa e fotografadas com objetiva de imersão (x1000).

### Referências

- CARVALHO, M.G. et al. **Software: Infoblood**. 2004.
- FAILACE, R. **Hemograma**. 6ª ed. *Editora Artmed*, 2015. 463p.
- HOFFBRAND, A. V; MOSS, P. A. H; PETTIT, J. E. **Fundamentos em Hematologia**. 5ª ed. Porto Alegre: *Editora Artmed*, 2008. 400p.
- LEWIS, S. M. **Hematologia Prática de Dacie e Lewis**. 9ª ed. Porto Alegre: *Editora Artmed*, 2006. 571p.
- LORENZI, T. F. **Manual de Hematologia**. 4ª ed. *Guanabara Koogan*, 2006. 710p.
- MHAWECH, P.; SALEEM, A. **Inherited giant platelet disorders classification and literature review**. *American Society of Clinical Pathologists*, 2000. 113:176-190.
- RODAK, B. F.; CARR, J.H. **Clinical hematology**. 5ª ed. *Elsevier*, 2013.
- ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. São Paulo: *Atheneu*, 2013. 899p.