

EL ESTUDIO DEL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

*Dr. Salomón Grinspan K. **

El estudio e interpretación del frote de sangre periférica como parte del hemograma representa la extensión morfológica del estado de los elementos celulares de la sangre. Constituye un examen rutinario que cuando es debidamente interpretado por el observador tiene una enorme utilidad diagnóstica para el médico y puede considerarse el paso más importante en la identificación del mecanismo responsable de una anemia.

A continuación se describen brevemente las alteraciones morfológicas más importantes y su significado fisiopatológico:

ERITROCITOS

Microcitos: Células con tamaño menor que lo normal, se encuentran en anemia por déficit de hierro (probablemente la causa más común en nuestro medio), talasemias, anemias sideroblásticas, intoxicación con plomo y en la anemia de las enfermedades crónicas. (Fig. No. 1 y la.)

Macroцитos: Células con tamaño mayor que lo normal, a menudo indican deficiencia de ácido fólico o vitamina B12, condiciones en las cuales con frecuencia se acompaña de ovalocitosis. Puede encontrarse macroцитosis sin ovalocitosis en pacientes con hipotiroidismo, enfermedades hepáticas. La presencia de ligera macroцитosis en el recién nacido es un hallazgo normal. (Fig. No. 2).

HIPOCROMIA. Indica disminución del contenido de hemoglobina de los eritrocitos. La causa más frecuente es anemia por deficiencia de hierro; sin embargo puede ser debida a envenenamiento con

Profesor Titular II. Depto. Patología Facultad de Medicina. Jefe, Servicio de Banco de Sangre, I.H.S-S.

plomo o a talasemias. Cuando se asocia con macroцитosis y/o ovalocitosis a menudo se debe a deficiencia combinada de hierro y factores de maduración (usualmente ácido fólico). Hipocromia h Normocromía en un mismo frote sugiere la existencia de anemia sideroblástica, o transfusión reciente de un paciente con anemia hipocrómica (Fig. No. 1).

POIQUILOCITOSIS. Indica variación de la forma de los eritrocitos; debiendo haber siempre una explicación del por qué existe cambio de forma de estas células. A veces son variaciones inespecíficas sin mayor significado y acompañan a distintas formas de anemia. Otras veces son cambios muy significativos que incluso sugieren un mecanismo responsable de la anemia.

ANISOCITOSIS. Indica variación del tamaño de los eritrocitos. También puede ser un cambio mínimo o una alteración muy evidente con presencia de células características de una determinada entidad.

ESFEROCITOSIS. Eritrocitos de forma esférica cuyo diámetro es menor que lo normal y que aparecen hiperocrómicos por su forma. Característica^mente se encuentran en la esferocitosis hereditaria pero pueden verse en recién nacidos con enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO y en adultos con anemias hemolíticas autoinmunes e isoинmunes. (Fig. 4)

ELIPTOCITOS U OVALOCITOS. En pocas cantidades puede ser un hallazgo normal. Estas células de forma ovalada, cuando se encuentran en grandes números sugiere el diagnóstico de eliptocitosis hereditaria. En pacientes con deficiencia severa de hierro se pueden encontrar células alargadas que semejan eliptocitos. (Fig. No. 3).

ESTOMATOCITOS. Células que adoptan una configuración de boca de pez, se ven en personas con grupos Rh "nui" que usualmente tienen un grado moderado de anemia hemolítica compensada, también se ven en pacientes con enfermedad hepática crónica y en ciertas personas con un defecto de la membrana del eritrocito.

CÉLULAS EN FORMA DE DIANA (CÉLULAS EN DIANA O TIRO AL BLANCO) Representan eritrocitos con una alteración del metabolismo de su membrana y se ven en pacientes con hemoglobinopatías y talasemias, en las enfermedades hepáticas crónicas y en el hiperesplenismo. (Fig. 8).

DREPANOCITOS. Células en forma de hoz, ya sea en forma espontánea o inducida son muy característicos de la anemia por presencia de hemoglobina S o anemia de células falciformes. Raramente pueden observarse en otras hemoglobinopatías. (Fig. No. 7).

ESQUISOCITOS- También llamados esquisto cito s, son células fragmentadas y se encuentran en anemias con una supervivencia corta de los eritrocitos sobre todo por una destrucción acelerada. Cuando se les encuentra en grandes cantidades pueden asociarse con púrpura trombocitopénica trombótica, coagulación intravascular diseminada, exposición a toxinas, síndrome hemolítico urémico, uremia, carcinomatosis, prótesis intravasculares, quemaduras y otras condiciones. (Fig. No. 10).

CÉLULAS BUR. Células cuya superficie externa (membrana) ha sido socavada dándole a la misma un aspecto festoneado característico. Se ignora la etiopatogenia, se encuentran en pacientes con enfermedad renal. (Fig. No. 10).

CÉLULAS SPUR. Células con proyecciones en su superficie (membrana) en forma de puntas irregulares. Se observan en pacientes con enfermedades hepáticas y se forman por depósitos de colesterol en la membrana. No deben confundirse con crenocitos, éstos últimos aparecen por defectos técnicos al preparar las láminas o recoger la muestra. A estas células también se les llama acantocitos y se encuentran en la a-betalipoproteinemia.

POLICROMATOFILIA. Término que denota la presencia de eritrocitos incompletamente hemoglo-

binizados (jóvenes), el aumento de estas células en la sangre periférica indica actividad eritropoyética aumentada como resultado de hemólisis, hemorragia reciente, respuesta al tratamiento con hierro o ácido fólico o respuesta compensadora en la anemia por deficiencia de hierro o ácido fólico.

PUNTEADO BASOFILICO. Indica remanentes de RNA en los eritrocitos (reticulocitos), este hallazgo es importante en pacientes con intoxicación con plomo, talasemias, anemias hemolíticas y anemia perniciosa severa. (Fig. No. 6).

CUERPOS DE PAPPENHEIMER. Son granulos que contienen hierro (llamados también granulos sideróticos). Se observan en pacientes con hipoesplenismo, anemia por exceso de hierro y en anemias hemolíticas de varias etiologías. (Fig. No. 11).

ANILLOS DE CABOT. Se observan raramente en anemias severas.

CUERPOS DE HOWELL-HOLLY. Representan remanentes de DNA resultantes de cariorrexis en los precursores del eritrocito maduro. Se ven en pacientes con hipoesplenismo por ej. después de esplenectomía y en personas con anemia de células falciformes. También en talasemias, anemia perniciosa y anemias hemolíticas severas. (Fig. 5).

ERITROCITOS NUCLEADOS. Representan precursores de los eritrocitos maduros, indican eritropoyesis excesiva *como respuesta* a estímulos diversos como hemorragia aguda, anemia hemolítica insuficiencia cardíaca congestiva, hipoxia, leucemias, anemia miélogoblástica, mielofibrosis, carcinoma metastásico a la médula ósea, hipoesplenismo y talasemia. Este hallazgo puede ser normal en prematuros y si se encuentran en gran número en el recién nacido sugieren la posibilidad de enfermedad hemolítica del recién nacido, (eritroblastosis). (Fig. 12).

ERITROCITOS EN FORMA DE GOTA. Se ignora el mecanismo de su formación. Se ven en anemias megaloblásticas, carcinoma metastásico a la médula mielofibrosis y en otros trastornos que afectan a la médula. (Fig. 9).

FENÓMENO DE ROULEAUX. Indica el agrupamiento de los eritrocitos en forma de pilas de ra-

nedas; a veces es un artefacto que se produce en la preparación de los frotis pero otras veces indica la presencia de hiperproteinemia e hiperviscosidad como sucede en pacientes con mieloma múltiple, macroglobulinemia y en estados inflamatorios crónicos. (Fig. No. 13).

CUERPOS DE HEINZ. Representan precipitados de hemoglobina en el interior de los eritrocitos. No se encuentran con la coloración usual y para demostrarlos es necesario usar coloraciones especiales. Se ven en anemias hemolíticas causadas por deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, talasemias y por drogas como la fenacetina. (Fig. 13).

REACCIÓN LEUCOERITROBLÁSTICA. Es un término que se usa para denotar la presencia de eritrocitos nucleados, eritrocitos en gota y células inmaduras de la serie mielóide. Es causada por condiciones que infiltran y ocupan la médula ósea como mielofibrosis, carcinoma metastásico a la médula, leucemias, mieloma múltiple, etc.

PLAQUETAS. Es difícil evaluar morfológicamente los cambios de tamaño y forma de las plaquetas y desde el punto de vista clínico tiene más importancia evaluar el número de plaquetas en el frotis si el número es aparentemente adecuado probablemente el recuento de plaquetas será normal pues existe una buena correlación entre la apreciación visual y el recuento si el observador es una persona experimentada.

ANORMALIDADES DE LOS LEUCOCITOS.

NEUTROFILIA. ($>$ de $8000 \times \text{mm}^3$) Puede ser causada por un estímulo fisiológico por ejemplo ejercicio físico intenso, stress emocional y administración de adrenalina, debido a la movilización de neutrófilos circulantes marginales hacia la circulación central. En el embarazo normal puede haber neutrofilia. Entre las causas patológicas de neutrofilia se encuentran: Infecciones bacterianas y menos frecuentemente infecciones virales. A veces la demanda de neutrófilos es muy intensa como sucede en pacientes con empiema, osteomielitis aguda, septicemia etc. dando lugar a una liberación de grandes cantidades de neutrófilos maduros y a algunas formas inmaduras sobre todo neutrófilos

no segmentados y escasos metamielocitos por parte de la reserva medular, fenómeno que se conoce como giro hacia la izquierda.

Pueden haber otras causas de neutrofilia como: trastornos metabólicos, uremia, acidosis, procesos tóxicos, hemolisis, hemorragia aguda, enfermedades agudas inmunológicas (vasculitis, artritis reumatoide, etc). En resumen, la neutrofilia es evidencia de un trastorno inflamatorio agudo en la mayor parte de los casos, el cual no siempre es de origen infeccioso.

NEUTROPENIA. ($<$ de $2500 \times \text{mm}^3$) Indica una disminución del número de neutrófilos circulantes. Se observa en enfermedades virales, en la fiebre tifoidea, en la brucelosis, en la malaria y en algunos estados sépticos severos. Ocurre por incapacidad de la médula para liberar neutrófilos o por utilización periférica excesiva y acelerada.

Puede ser acompañante de otros trastornos hematológicos como hiperesplenismo, anemia aplásica, agranulocitosis, infiltración de la médula (mieloptisis) o resultante de toxicidad medular, irradiación, uso de drogas.

Hay una condición rara llamada neutropenia cíclica familiar que se presenta en esta forma.

EOSINOFILIA. ($>$ de $500 \times \text{mm}^3$) Usualmente indica la presencia de un proceso inmunopatológico activo, particularmente algún tipo de hipersensibilidad sobre todo con deposición de antígenos y anticuerpos en forma de complejos en los tejidos o bien reacciones alérgicas de tipo inmediato.

Se encuentra pues en pacientes con asma bronquial, rinitis alérgica reacciones alérgicas a drogas, infecciones por helmintos que tienen una fase tisular en su ciclo de migración en el humano, enfermedades neoplásicas como linfomas (Hodgkin) y leucemias.

Puede ser el hallazgo central en el llamado Síndrome hipereosinofílico (Ann Int Med 89:167, o bien parte de las anomalías de la leucemia eosinofílica, entidad muy rara.

EOSINOPENIA. ($<$ de $50 \times \text{mm}^3$). Raras veces se puede establecer su presencia, puede ocurrir cuan-

do hay un exceso de hormonas corticoadrenales de origen exógeno o endógeno.

BASOFILIA. ($> 50-100 \times 10^3$) Es raro encontrar esta anomalía. Según algunos autores su presencia es un signo de mal pronóstico en la leucemia granulocítica crónica. Se puede encontrar en pacientes con metaplasia mieloide, policitemia vera, enfermedad por células cebadas (mast cell disease), urticaria pigmentosa.

MONOCITOSIS. (100×10^3 adultos y 150×10^3 niños) Es un hallazgo relativamente común en los pacientes que están en la fase de recuperación de algunas infecciones agudas. También se observa en el curso de algunas enfermedades crónicas, por ejemplo en los pacientes con tuberculosis. Puede observarse en pacientes con cáncer, estados preleucémicos y enfermedades autoalérgicas (autoinmunes).

LINFOCITOSIS. ($< 400 \times 10^3$ adultos + de 9000×10^3 niños) Los linfocitos son las células que operan las reacciones inmunológicas específicas; la linfocitosis ocurre en la forma aguda de muchas enfermedades virales pues los virus son excelentes inmunógenos y rápidamente estimulan la proliferación de estas células, a veces con la transformación de su morfología para producir linfocitos estimulados llamados tradicionalmente linfocitos atípicos, así pues, se ven en los pacientes con parotiditis aguda, mononucleosis infecciosa, hepatitis viral, etc. También se producen linfocitosis, a veces muy intensas, en algunas infecciones bacterianas agudas, notablemente en la tóserina. Su presencia es muy frecuente en infecciones crónicas de distinta naturaleza, por ejemplo en la tuberculosis. (Fig. No. 16).

Los trastornos neoplásicos del tejido linfático pueden acompañarse de linfocitosis, por ejemplo: leucemia linfocítica crónica y Linfoma no Hodgkin en fase leucémica. Es importante el estudio detenido de la morfología de estas células así como el uso de estudio adicionales antes de tomar una decisión diagnóstica definitiva. (Fig. No. 19).

LINFOPENIA. ($-$ de 1500×10^3 adulto y $-$ de 3000×10^3). Se puede observar en pacientes tratados con corticoesteroides, uremia, radiación ioni-

zante, enfermedad de Hodgkin avanzada y en algunas enfermedades neoplásicas no linfáticas.

LINFOCITOS ATÍPICOS. Son linfocitos transformados por estimulación antigénica. La presencia de un número significativo de linfocitos atípicos en la circulación, por ejemplo, más de 20% es indicativo de una infección viral aguda, sobre todo se puede observar en mononucleosis infecciosa, hepatitis viral, enfermedad de inclusión citomegálica, etc. (Fig. No. 15).

FORMAS INMADURAS. Usualmente el diagnóstico inicial de las leucemias agudas se hace estudiando el frotis de sangre periférica. Hay distintos caracteres morfológicos que ayudan a identificar el origen de estas células y a veces es necesario recurrir al auxilio de estudios histoquímicos como son la investigación de la actividad de peroxidasa, PAS, Sudan Negro, Fosfatasa alcalina, etc en los leucocitos y la reactividad de los granulos con ciertos colorantes; así como de estudios inmunológicos para detectar marcadores de superficie. (Fig. No. 17, 18, 20).

"GRANULACIONES TOXICAS" Y CUERPOS DE DOHLE. Las llamadas granulaciones tóxicas *no* son más que lisosomas agrandados y activos de los leucocitos polimorfonucleares que por su mayor afinidad por los colorantes básicos aparecen como granulos negruzcos purpúricos en estas células. Se observan en las personas con estados infecciosos agudos, sobre todo bacterianos. Los cuerpos de Dohle, cuyo origen no es muy bien definido, también aparecen en las células de pacientes con infecciones agudas, quemaduras y con tratamiento con medicamentos tóxicos, incluyendo algunos antibióticos. (Fig. No. 14).

VACUOLIZACIÓN DE LOS LEUCOCITOS. Este hallazgo es indicativo de edema intracelular y se ve en personas tratadas con distintos medicamentos que ejercen un efecto tóxico sobre los leucocitos.

ANORMALIDADES CONGENITAS DE LOS LEUCOCITOS

Las anomalías genéticas de los leucocitos son relativamente poco comunes. Algunas de las alteraciones morfológicas que se encuentran en estos

Trastornos también pueden observarse en condiciones adquiridas.

Anomalía de Perger-Huet; Es un defecto autosómico dominante caracterizado morfológicamente por arresto de la segmentación del núcleo de los neutrófilos. La forma homocigótica es letal y la forma heterocigótica es asintomática. (Ver figura 21).

Existe la misma alteración morfológica o forma adquirida del defecto (pseudoperger-Huet) en algunos pacientes con leucemia granulocítica crónica y aguda, metaplasia mielóide agnoscénica, anemia de Fanconi, mononucleosis infecciosa, metástasis en los huesos, administración de sulfatiazol y después de la exposición prolongada a drogas tóxicas usadas con fines terapéuticos.

Anomalía de May Hegglin: Es un defecto autosómico dominante caracterizado por la presencia de plaquetas gigantes, cuerpos de Dohle en los neutrófilos, basófilos, eosinófilos y monocitos, con o sin trombocitopenia. Aparte de la leucopenia leve, estos pacientes presentan buena salud en la mayoría de los casos.

Anomalía de Alder-Reilly: Este es un defecto autosómico recesivo que se caracteriza por la presencia de granulos grandes en los neutrófilos y otros leucocitos. Se asocia con otros defectos hereditarios como el gargolismo y es parte de un defecto metabólico de los polisacáridos.

ANOMALÍA DE CHEDIAK-HIGASHI. Defecto autosómico recesivo que forma parte de un sín-

drome clínico bien definido caracterizado por albinismo parcial fotofobia, neuropatías, neutropenia, infecciones recurrentes, trombocitopenia y hepatomegalia o megalia. Morfológicamente los leucocitos, en particular los neutrófilos, presentan granulaciones gigantes características. Los pacientes son muy susceptibles a las infecciones por un defecto de los neutrófilos para destruir las bacterias y muchos mueren en la primera década.

ANOMALÍA DE JORDÁN. Se caracteriza por la presencia de inclusiones sudanofílicas en el citoplasma de los granulocitos. Se ha observado esta anomalía en las familias con distrofia muscular y en la ictiosis.

CONCLUSIONES

El examen e interpretación del frotis de sangre periférica es esencial para determinar la etiopatogénesis así como el seguimiento y control de una serie de enfermedades incluyendo condiciones hematológicas.

Se han descrito en forma resumida algunas alteraciones de los elementos hematopoyéticos de la sangre, detectados por la evaluación del frotis de sangre periférica, el que constituye un utensilio básico de apoyo para el médico en su práctica diaria.

AGRADECIMIENTO

Se agradece a la Sra. Trinidad Pineda por la transcripción del presente material.

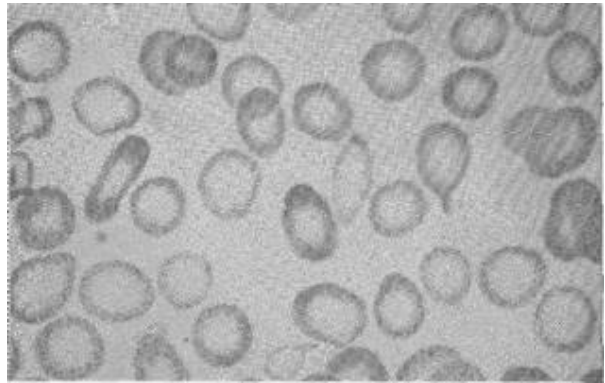
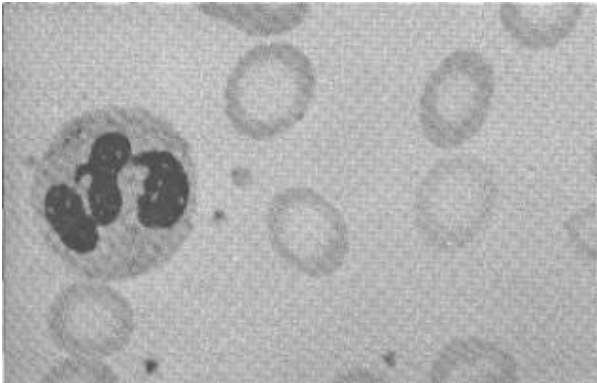


FIGURA No. 1

Microcitosis e hipocromia. Neutrófilo segmentado normal.
Tomado de "Manual of Hematology" UPJOHN Co. 1976.
Sangre periférica (Colaboración Wright).

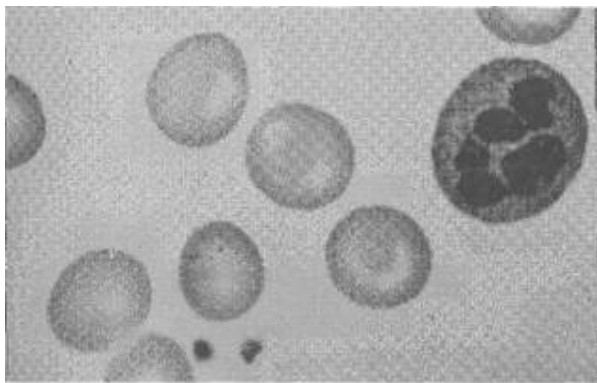


FIGURA No. 2

Macrocitosis y ovalocitosis. Neutrófilo Multisegmentado
Tomado de "Manual of Hematology" UPJOHN Co., 1976
Sangre periférica (Colaboración Wright).

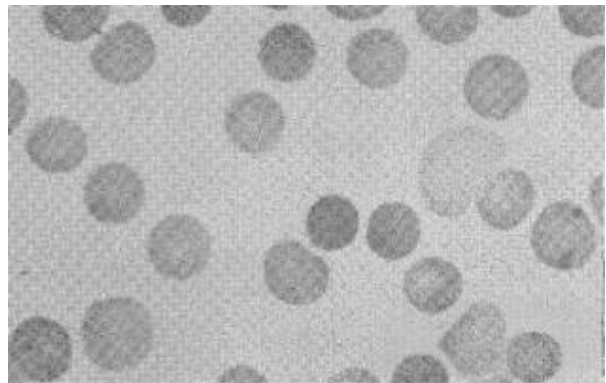


FIGURA No. 4

ESFEROCITOS:
(Tomado de "Manual of Hematology" UPJOHN, Col. 1976
Sangre periférica (Coloración Wright).

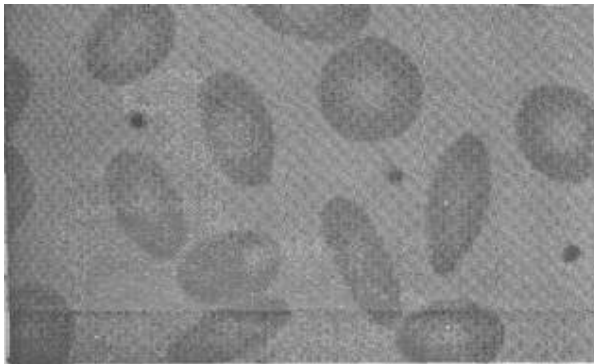


FIGURA No. 3

ELIPTOCITOSIS CONGENITA
Tomado de "Manual of Hematology" UPJOHN, Co., 1976
Sangre Periférica (Coloración Wright).

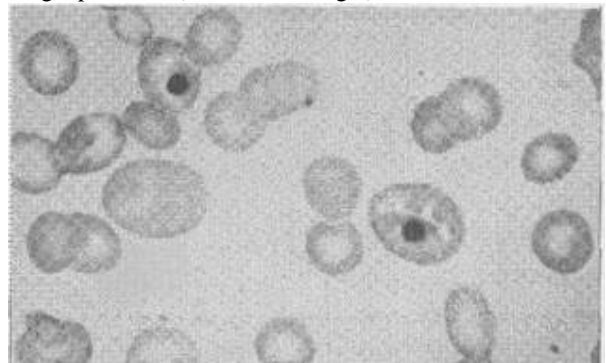


FIGURA No. 5

CUERPOS DE HOWELL JOLLY
Tomado de "Láminas Hematológicas, CH Boehringer, 1965
Sangre Periférica (Coloración Wright).

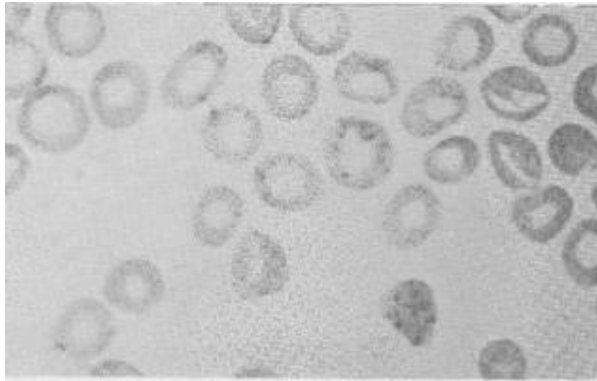


FIGURA No. 6
PUNTEADO BASOFILICO

Tomado de "Láminas Hematológicas, CH Boehringer, 1965
Sangre periférica (Coloración Wright).

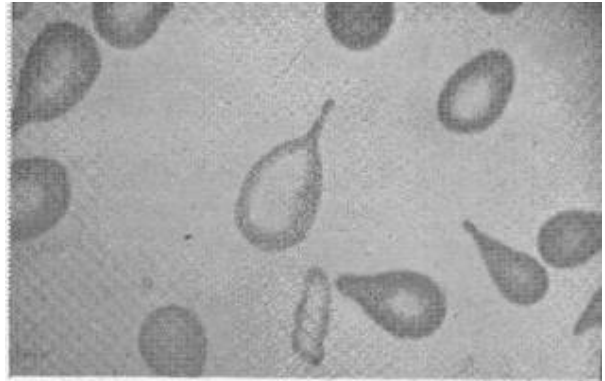


FIGURA No. 9
GLÓBULOS ROJOS EN GOTA

Tomado de "Manual of Hematology" UPJOHN Co., 1976
Sangre Periférica. (Coloración Wright).

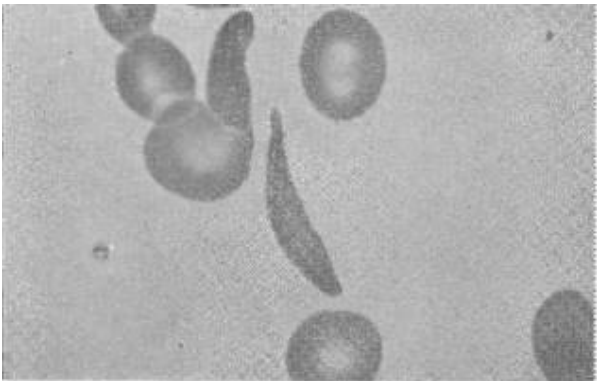


FIGURA No. 7
DREPANOCITO

Tomado de "Manual of Hematology" Upjohn Co., 1976
Sangre Periférica (Coloración Wright).

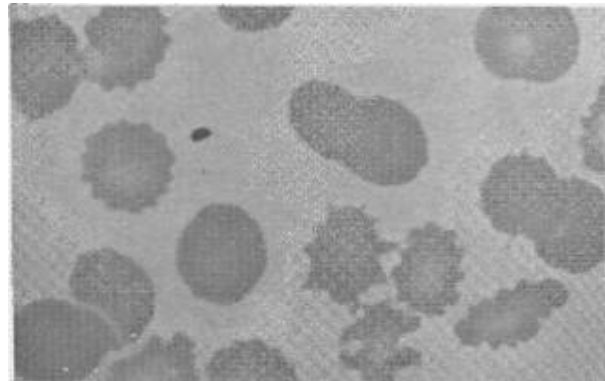


FIGURA No. 10
GLÓBULOS ROJOS "BURR y FRAGMENTADOS"

Tomado de "Manual of Hematology UPJOHN. Co. 1976
Sangre Periférica (Coloración Wright).

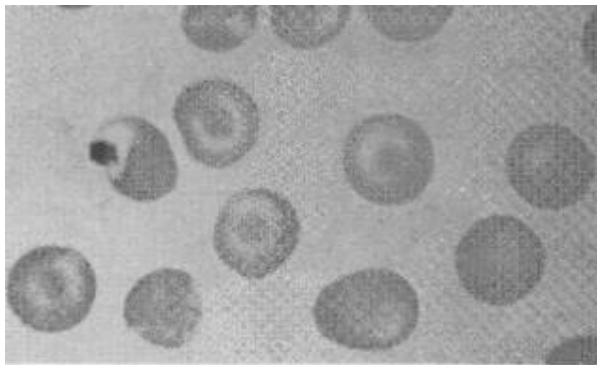


FIGURA No. 8
CÉLULAS EN DIANA

Tomado de "Manual of Hematology" UPJOHN Co., 1976
Sangre Periférica. (Coloración Wright).

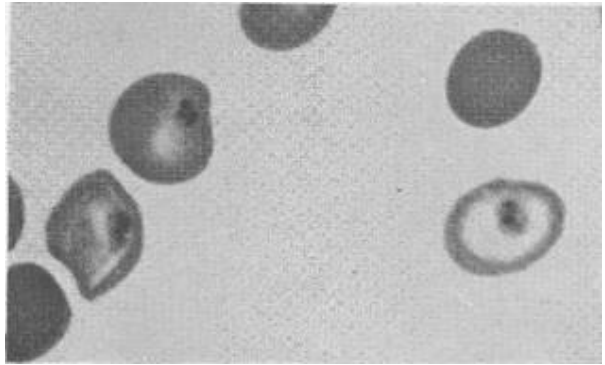


FIGURA No. 11
CUERPOS DE PAPPENHEIMER

Tomado de "Manual of Hematology" UPJOHN Co. 1976
Sangre Periférica. (Coloración Wright).

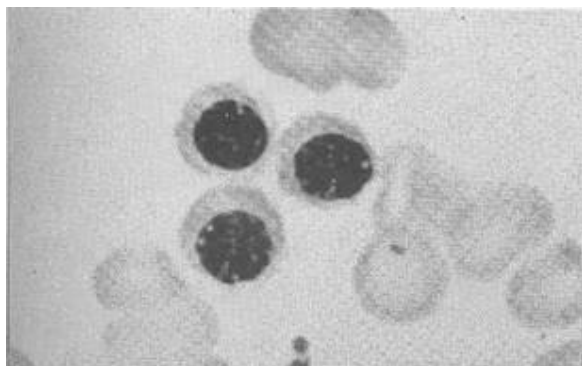


FIGURA No. 12

GLÓBULOS ROJOS NUCLEADOS Tomado de "Manual of Hematology" UPJOHN Co. 1976 Sangre Periférica. (Coloración Wright).

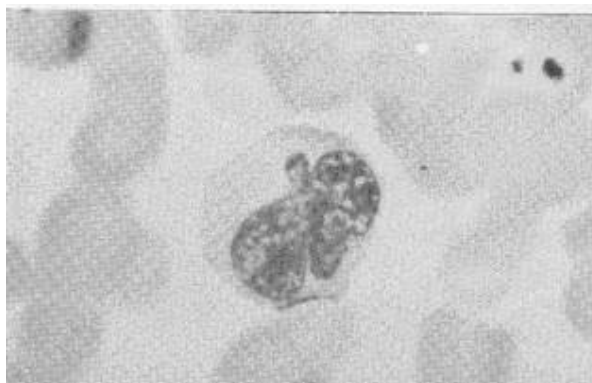


FIGURA No. 15

LINFOCITO REACTIVO (ATIPICO) Tomado de "Manual of Hematology" UPJOHN Co. 1976 Sangre Periférica. (Coloración Wright).



FIGURA No. 13

CUERPOS DE HEINZ. Coloración de Cristal Violeta. Tomado de Manual of Hematology" UPJOHN. Co. 1976

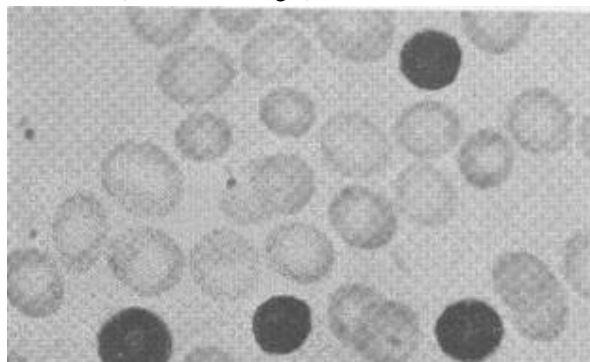


FIGURA No. 16

LINFOCITOSIS Linfocitos Maduros y bien diferenciados. Tomado de "Manual of Hematology" UPJOHN. Co. 1976 Sangre Periférica (Coloración Wright).

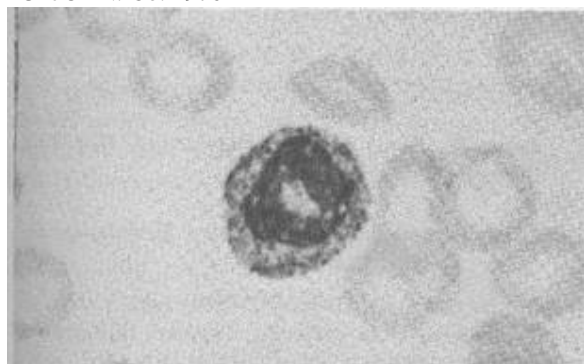


FIGURA No. 14

NEÚTROFILO CON GRANULACIONES TOXICAS Y CUERPOS DE DOHLE Tomado de Manual of Hematology. UPJOHN. Co. 1976. Sangre Periférica. (Coloración Wright).

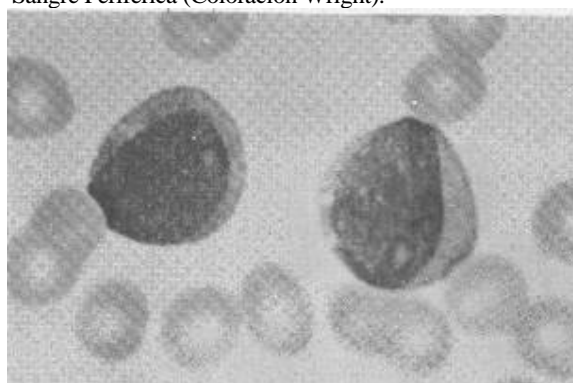


FIGURA No. 17

MIELOBLASTOS Se observan en Leucemia Mieloide Aguda. Tomado de "Manual of Hematology" UPJOHN. Co. 1976 Sangre Periférica. (Coloración Wright).

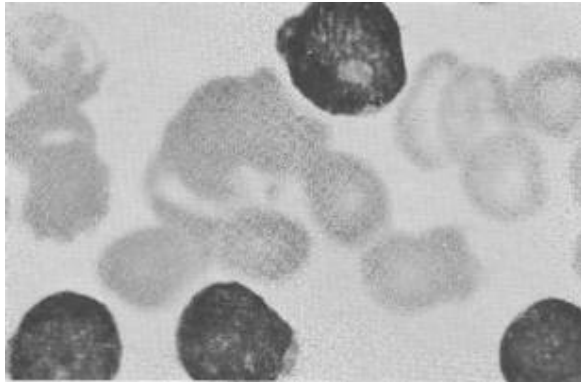


FIGURA No. 18
LINFOBLASTOS Se observan en leucemia linfocítica aguda.
Tomado de "Manual of Hematology" UPJOHN. Co. 1976
Sangre Periférica. (Coloración Wright).

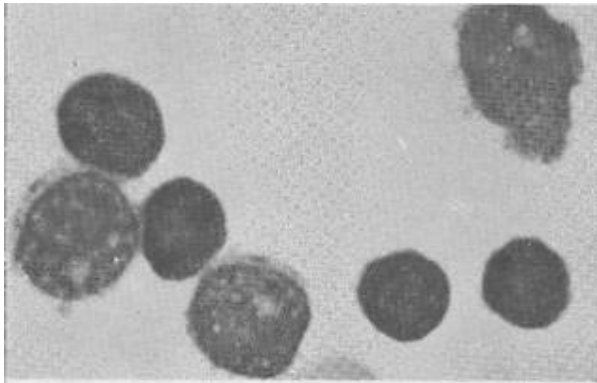


FIGURA No. 19
LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA Tomado
de "Manual of Hematology" UPJOHN. Co. 1976 Sangre
Periférica. (Coloración Wright).

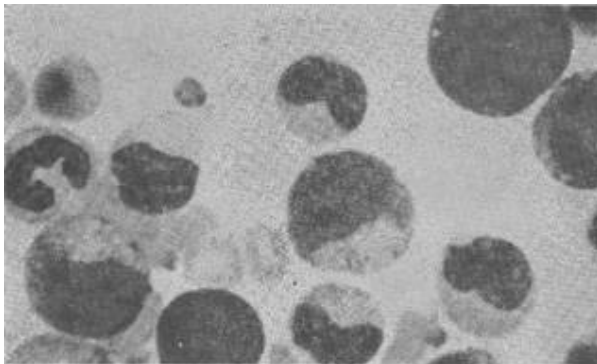


FIGURA No. 20
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.
Tomado de Láminas.

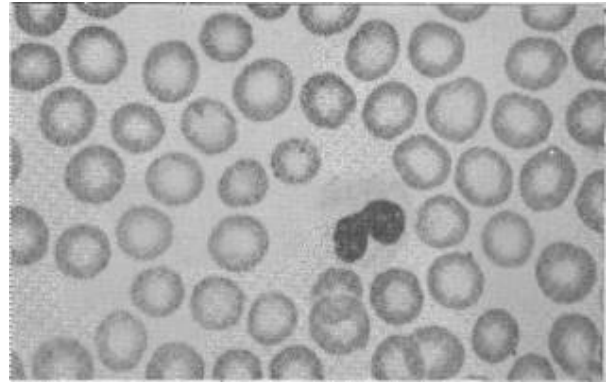


FIGURA No. 21
ANOMALÍA DE PELGER HUET.
Tomado de Láminas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Williams J. W., Beutler E. m Erslev J. A. y Rundles W. R. Hematology, 2 ed. Me Graw Hill, New York 1977 Cap. 2. Examination of the Peripheral Blood.
- 2) Wintrobe, M. Maxweel y Asociados, Clinical Hematology, 7a. ed. Lea Sfebiger, 23-35,1975.
- 3) Nathan G. David y Oski A. Frank, Hematology of Infancy y Childhood, W. B. Saunders, 1974.
- 4) Reich R. Paul, Scope Manual of Hematology. Upjohn Company, 1976
- 5) Harper H. Trevor, "The Peripheral Blood Film", Appleton-Century Crofts, 1968.
- 6) Dacie J. V. Lewis S. M. Practical Hematology, 5a. Edición, Churchill Livingstone, 84-114, 1975.
- 7) Bessis M: Blood Sinears Reinterpreted, New York Springer: Verlag, 25-104,1977.
- 8) Míale John, Laboratory Medicine Hematology 5a. Edición, Mosby, 134-272,1977.
- 9) Me Donald G. A. Dodds TC. Crunickshank, Atlas of Haematology, 4a. edición, Churchill Livingstone, 1978.
- 10) Silver T. Richard, Morphology of the Blood and Marrow in Clinical Practice, Gruñe S. Stratton Inc, 1970.