

Hemocitopoiese

Leopoldo Marques Louro, C. D.
Instrutor da cadeira de
HISTOLOGIA e EMBRIOLOGIA.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo de Hematologia estudamos a origem dos elementos figurados do sangue; estudamos a morfogênese e a estrutura das células sanguíneas imaturas.

Ainda que, sobre o ponto de vista filogenético, se aceite, quasi unanimemente, que tôdas as células sanguíneas tenham origem em um único elemento indiferenciado, no caso especial da espécie humana tal não ocorre e teorias diversas pretendem explicar a origem primeira das células do sangue.

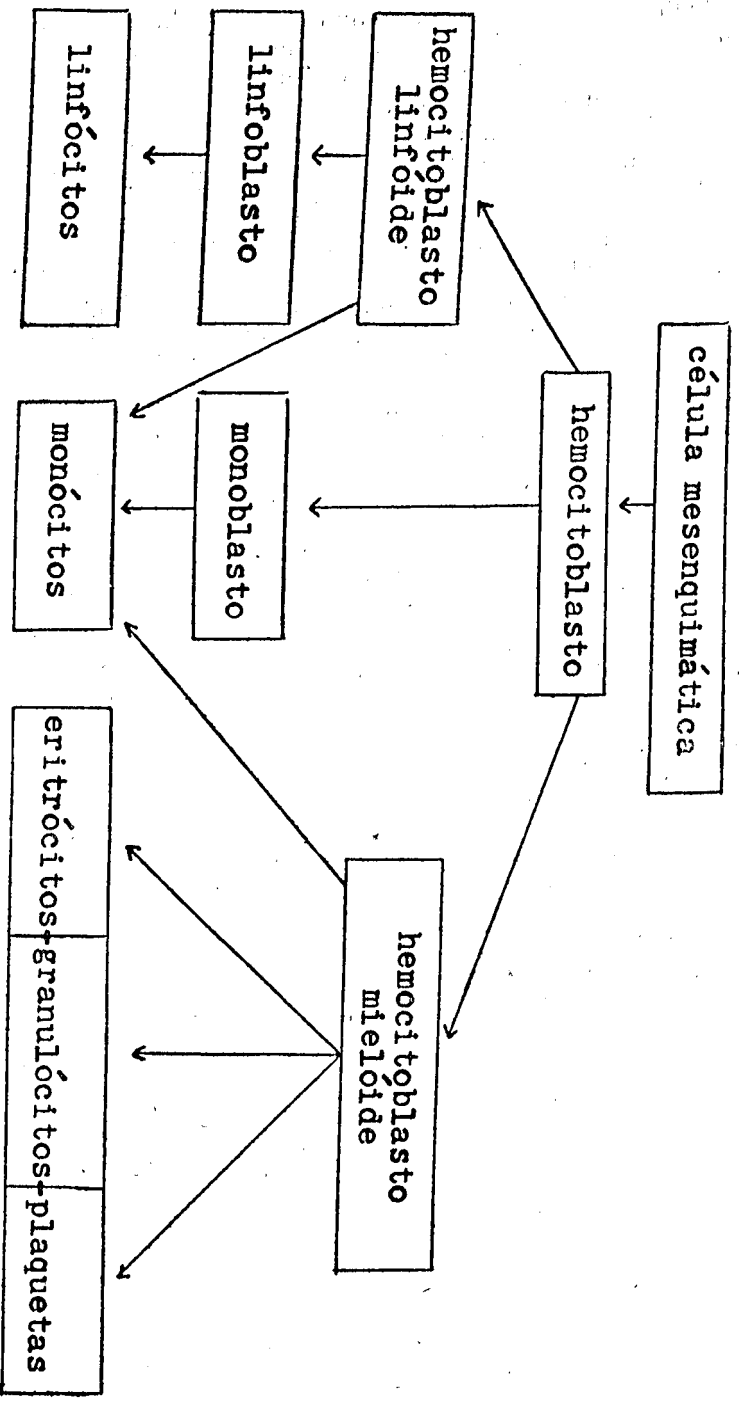
Em consequência, o capítulo da hemocitopoiese é, em quasi todos os textos de histologia e hematologia, longo e complexo.

Nesta nossa revisão bibliográfica procuramos apresentar êsse assunto na forma mais concisa possível. Iniciaremos pelas diversas teorias e escolas que procuram esclarecer a origem dos elementos figurados do sangue.

TEORIA MONOFILÉTICA OU UNICISTA

Para os unicistas — WIRCHOW, FERRATA, e outros — tôdas as células sanguíneas teriam origem em um mesmo elemento único que cedo se diferenciaria do mesênquima: é o *linfoidócito* de PAPPENHEIM, a *hematogônia* de SABRAZÉS, ou o *hemocitoblasto* de FERRATA.^{9, 12}

Desta célula, segundo a demonstração do esquema que segue, teriam origem todos os elementos figurados do sangue.



(ESQUEMA N. 1)

TEORIAS POLIFILÉTICAS OU PLURICISTAS

NAEGELI ¹⁰ e outros afirmam que o hemocitoblasto de FERRATA é uma célula tão somente mielóide — só daria origem aos granulócitos e plaquetas — e dão-lhe o nome de *mieloblasto*. Dão os eritrócitos como originados do mesênquima através do *pronormoblasto* e os linfócitos com origem no *linfoblasto*. E', como vemos, uma teoria dualista. Seu ponto de vista pode ser esquematizado como aparece no esquema n° 2.

DOAN, CUNNINGHAM e SABIN apresentaram uma teoria dualista, na qual os eritrócitos teriam origem endotelial nos capilares sinusóides da medula óssea, e os leucócitos e plaquetas viriam de uma célula extra-vascular a que dão o nome de *célula primitiva leucocitária*. E' o que sintetiza o esquema n° 3.

Adetos de uma e outra teoria argumentam e procuram provar o acêrto de suas afirmativas.

Entre os argumentos unicistas destacamos a observação feita sôbre a transformação do parênquima linfóide em mielóide, e vice-versa, no curso de certas afecções. DOMINICI, citado por VARELA ¹⁵, conseguiu, através anemias intensas, transformar o baço em órgão mielóide.

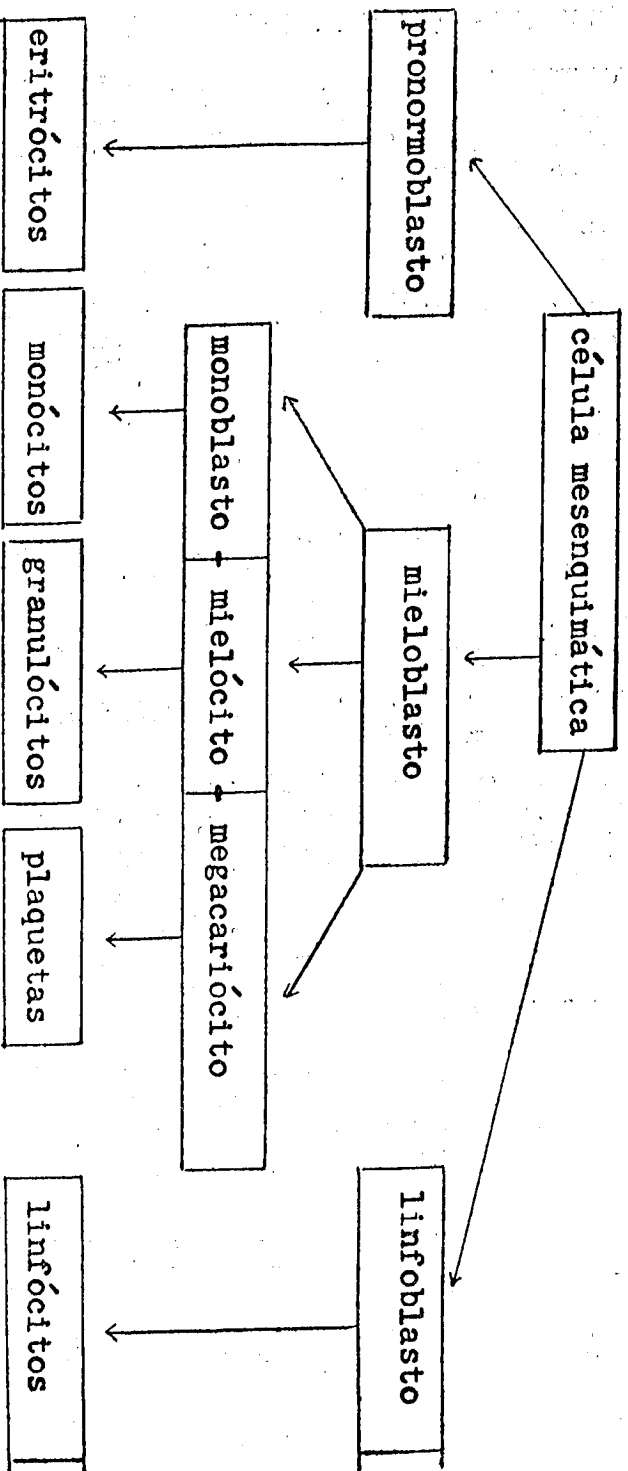
MAXIMOW ⁹ conseguiu obter, "in vitro" a transformação de linfócitos em granulócitos.

Entre os argumentos polifiléticos vale a pena citarmos que, nas grandes afecções destrutivas do sistema linfático — tuberculose ganglionar múltipla p. ex. — aparece uma diminuição do número de linfócitos (linfocitopenia), sem jamais aparecer, na médula óssea, uma linfocitose (aumento do número de linfócitos) compensadora, como deveria acontecer se ambos parênquimas fossem potencialmente equivalentes.

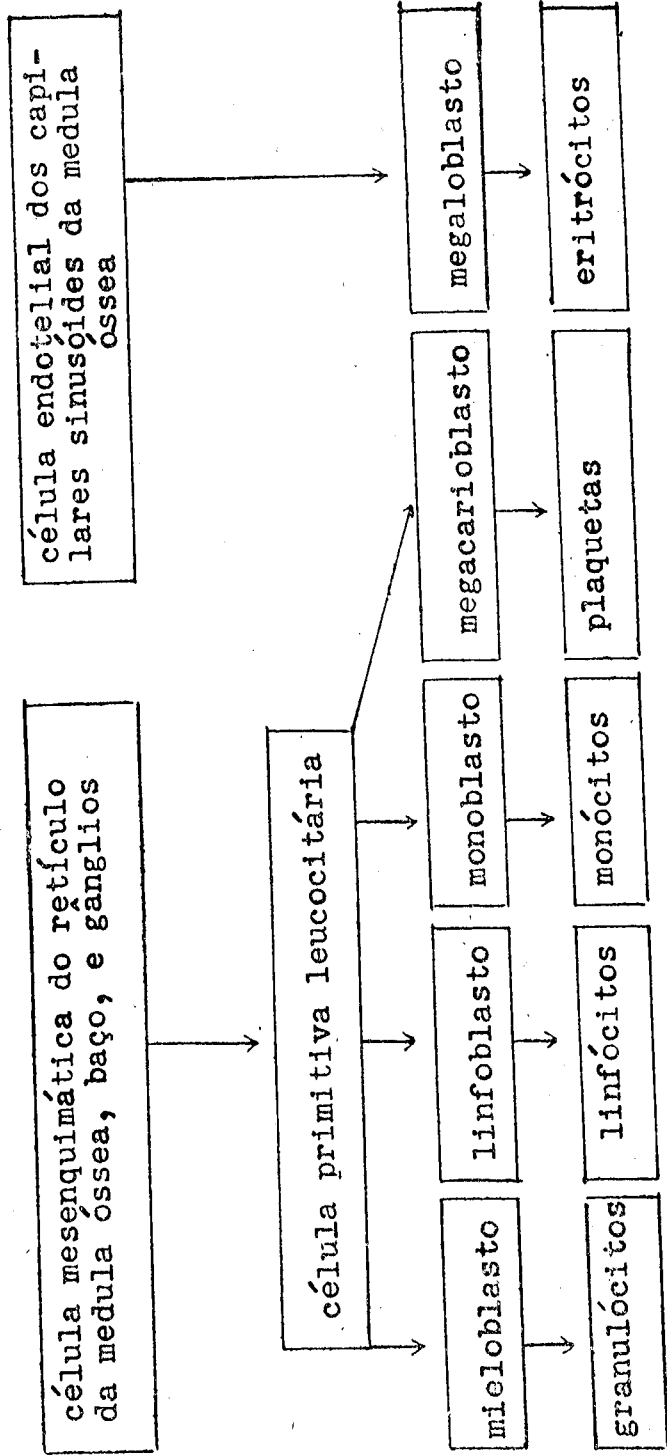
SITUAÇÃO ATUAL

Em conclusão podemos dizer que se aceita que os elementos figurados do sangue derivam, em última análise, de um elemento ancestral comum, a *célula mesenquimática primitiva* e o esquema n° 4 expressa a posição mais em acôrdo com os conhecimentos atuais.

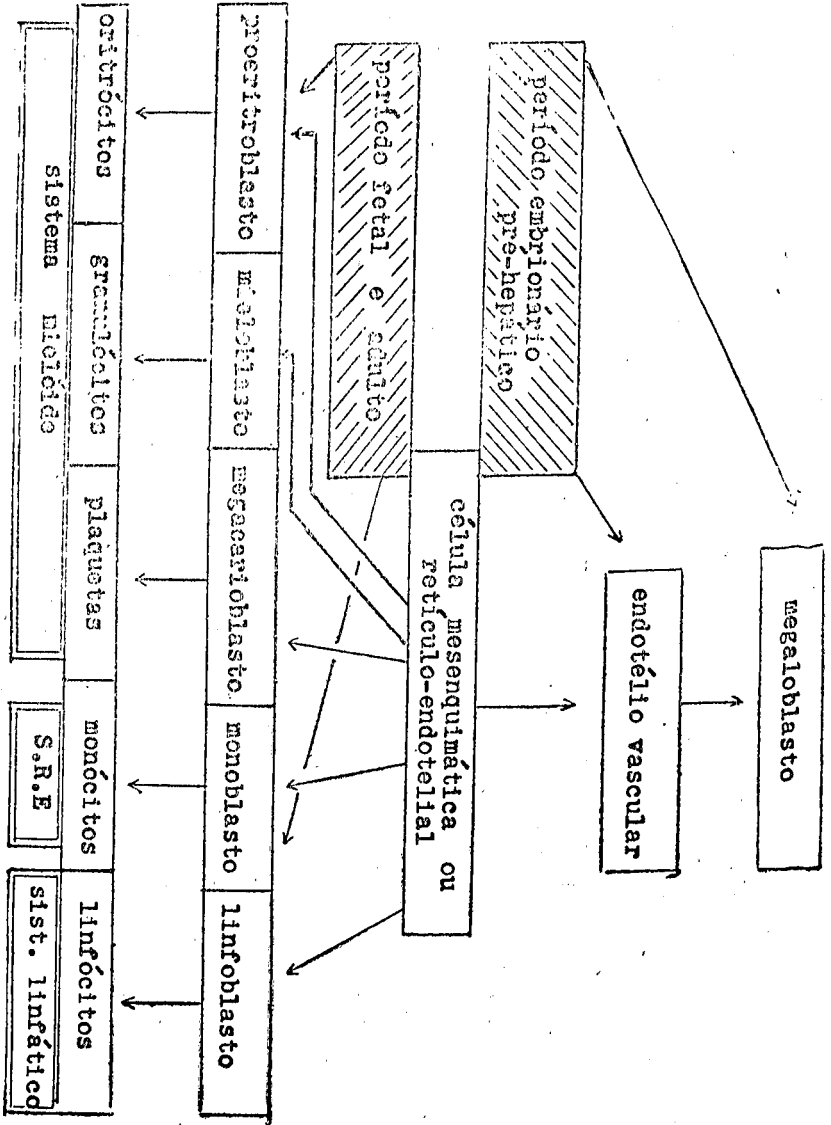
A formação dos elementos figurados efetua-se, no embrião, por diferenciação de células mesenquimatosas, e, em estados mais evoluídos do organismo, no seio de tecidos sanguiformadores. Deduzimos, daí, que a gênese das células sanguíneas, não se realiza da mesma forma, durante tôdas as épocas do desenvolvimento do ser.



(ESQUEMA N. 2)



(ESQUEMA N. 3)



(ESQUEMA N. 4)

Dividiremos, por conseguinte, o estudo da hemocitopoiese em períodos.

Alguns autores ¹⁴ dividem a hemocitopoiese em três períodos: primordial, hepática e definitiva; LORDY ⁸, em cinco períodos: embrionária, hepática, fetal, linfopoese e post-natal; a grande maioria, entretanto, considera apenas dois períodos: hemocitopoiese na vida intra-uterina e hemocitopoiese na vida post-fetal.

HEMOCITOPOIESE NA VIDA INTRA-UTERINA

Este primeiro período da hemocitopoiese, esquematicamente, pode ser dividido em 3 fases: A — fase pré-hepática; B — fase hepática; C — fase medular e linfática.

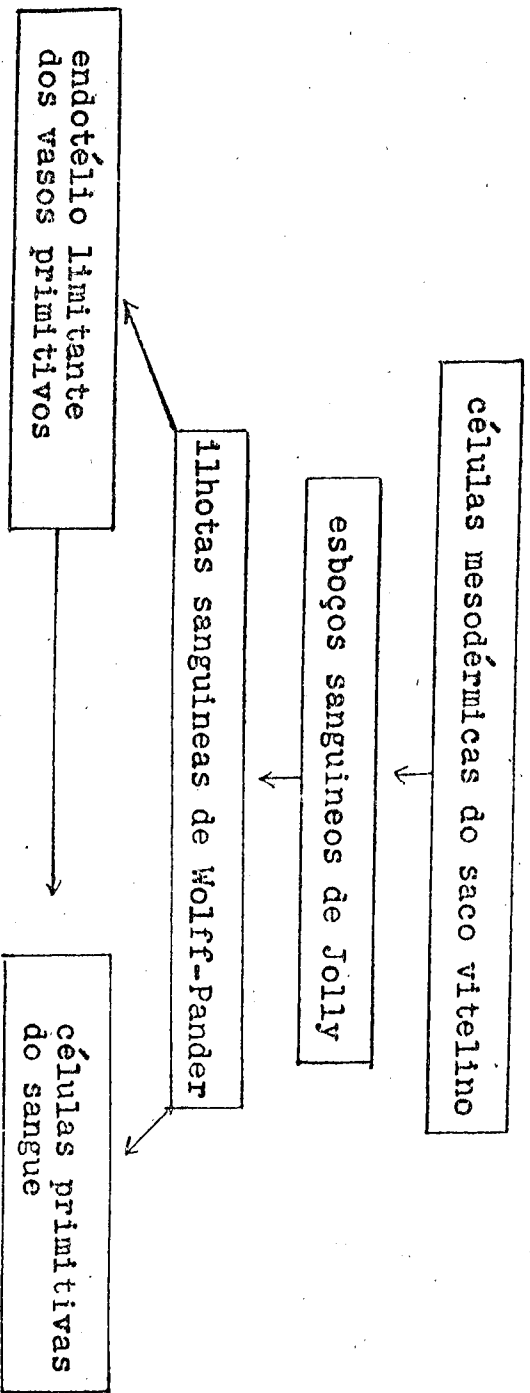
A — FASE PRÉ-HEPÁTICA — O primeiro órgão hemocitopoiético, é o saco vitelino ou vesícula umbilical. Nesta fase, que vai da 3ª semana até a 6ª semana, mais ou menos, só se gera um tipo celular sanguíneo, peculiar e exclusivo: o *megaloblasto* de EHRLICH ou *eritroblasto primitivo* ⁹.

Grupos de células do mesoderma extra-embrionário, mais precisamente, da *área vascular* situada na *área opaca*, ^{11, 13} se diferenciam nos chamados *esboços sanguíneos de JOLLY*, e, mais adiante, nas *ilhotas sanguíneas de WOLFF PANDER*.

Essas ilhotas são, inicialmente, maciços celulares, cujas células periféricas *angioblastos* ^{3, 8} vão se achatando e se adaptando a uma função de revestimento vascular, constituindo uma parte dos vasos primitivos, enquanto as células centrais se libertam e vão constituir as primitivas células sanguíneas. O líquido intercelular que aparece ao mesmo tempo dessa diferenciação, vem a constituir o plasma. O endotélio vascular primitivo, daí por diante, dá também origem a nova células sanguíneas; nesta primeira fase, podemos representar a hemocitopoiese pelo esquema n° 5, de VARELA ¹⁵, modificado.

Como já frizamos anteriormente, nessa fase aparece um tipo peculiar de células sanguíneas; vejamo-lhe a estrutura.

Inicialmente são células grandes, desprovidas de pigmento hemoglobínico, de núcleo leptocromático e citoplasma basófilo. Foram denominados por FERRATA de *células sanguíneas primitivas histióides*.



(ESQUEMA N. 5)

Com a acentuação da basofilia e o aparecimento de mais nucléolos, a célula leva o nome de *promegaloblasto* de FERRATA ou *hemocitoblasto* de MAXIMOW ⁹.

Estas células passam por uma fase de multiplicação intensa, sendo, elemento circulante exclusivo. A seguir, diferenciam-se, e, essa diferenciação se dá por etapas.

O promegaloblasto terá diminuída a basofilia de seu citoplasma e condensada a cromatina nuclear, vindo a dar o *megaloblasto basófilo*, já sem nucléolos ⁹.

Nêste, em etapa seguinte, aparece a hemoglobina e o citoplasma torna-se, então, acidófilo na porção perinuclear, enquanto o restante se mantém basófilo; origina-se, assim, o *megaloblasto policromatófilo*.

A acentuação da acidolofilia citoplasmática leva ao *megaloblasto ortocromático*. Até esta fase todos os elementos mantêm o núcleo, com uma estrutura cromatínica fina. É o que ocorre na maior parte das células. Algumas porém, eliminam o núcleo e chegam a etapa de *megalócitos*.

Apenas êsses elementos da série megaloblástica circularam no embrião até a 6ª semana, e, do 3º mês em diante, já não mais devem ser encontrados no sangue circulante. Entretanto, alguns autores ⁸, apontam 1 % de megaloblastos circulando, ainda por volta do 4º ou 5º mês. No adulto, circunstâncias patológicas — anemia perniciosa de BIERMER-EHRLICH ¹¹ — podem provocar o aparecimento de elementos muito parecidos.

O esquema nº 6, tirado de VARELA ¹⁵, resume a diferenciação do megaloblasto, e estabelece paralelo de nomenclatura.

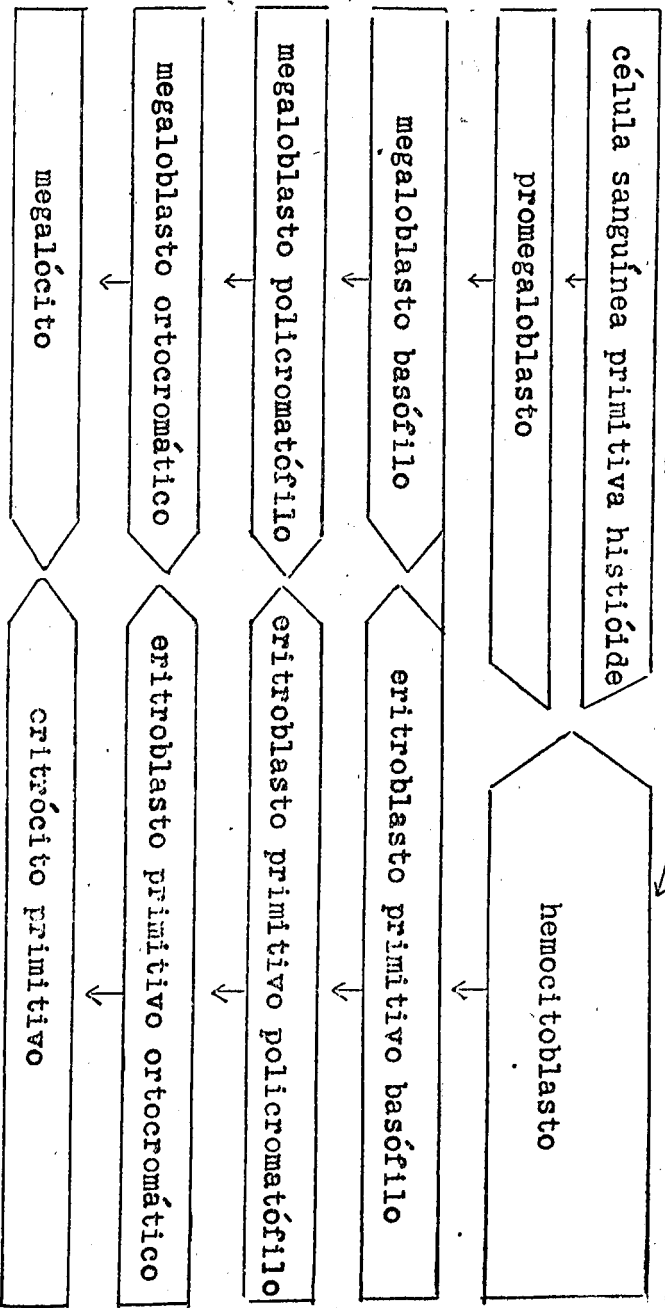
Como a nutrição do embrião dos mamíferos cede começa na placenta, o saco vitelino tem pequena duração, pois atrofia-se por volta da 6ª semana. Caberá, portanto, a outros órgãos, a função de produzir os elementos sanguíneos. Êstes órgãos são: o fígado, o baço, a médula óssea e o tecido linfático; o mesênquima embrionário, que persiste depois sob a forma de S.R.E. também contribue na formação de células sanguíneas, talvez desde que surge.

Aparecem, então, as gerações eritrocíticas normoblásticas ou definitivas e as gerações sanguíneas leucocitárias.

célula primitiva mesodérmica da tlnota
sanguínea ou do endotélio dos vasos primitivos

FERRATA

MAXIMOW



(ESQUEMA N. 6)

B — *FASE HEPÁTICA* — Esta fase, que se inicia por volta da 6ª semana, dura até pouco mais do 6º mês. Evidencia-se, inicialmente, pelo aparecimento de grupos celulares — com as características das células primitivas descritas nas ilhotas — dentro e fora dos capilares hepáticos. Nestes grupos celulares, a seguir, aparecem células diferenciadas da progênese eritrocítica, com os caracteres da eritropoiese normal do adulto.

Aparecem, ainda, focos leucopoiéticos, que darão origem aos leucócitos granulócitos; nesta fase diferenciam-se também, megacariócitos ⁹ e inicia-se, ainda, a destruição das células sanguíneas

¹, ¹⁰.

A atividade hemocitopoiética do fígado vai diminuindo gradativamente, e, ao fim da vida intra-uterina, desaparece por completo.

C — *FASE MEDULAR E LINFÁTICA* — A medula óssea, que inicia sua diferenciação por volta da 10ª semana, deixa ver, pelo terceiro mês, a individualização de grupos celulares mielóides. Dará origem a elementos da série eritrocítica, granulocítica e megacariocítica. No final da vida intra-uterina, toda medula óssea está em atividade hemocitopoiética, assumindo a função de órgão eritro-grânulo-trombocitopoiético.

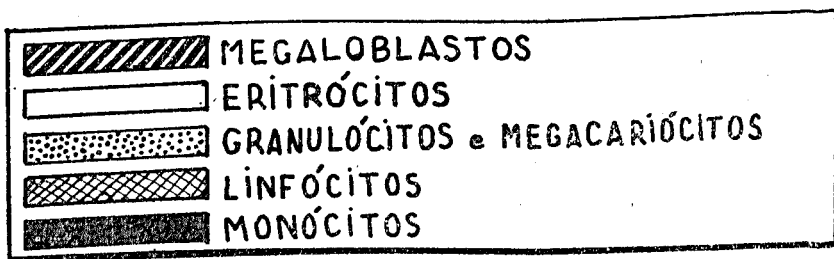
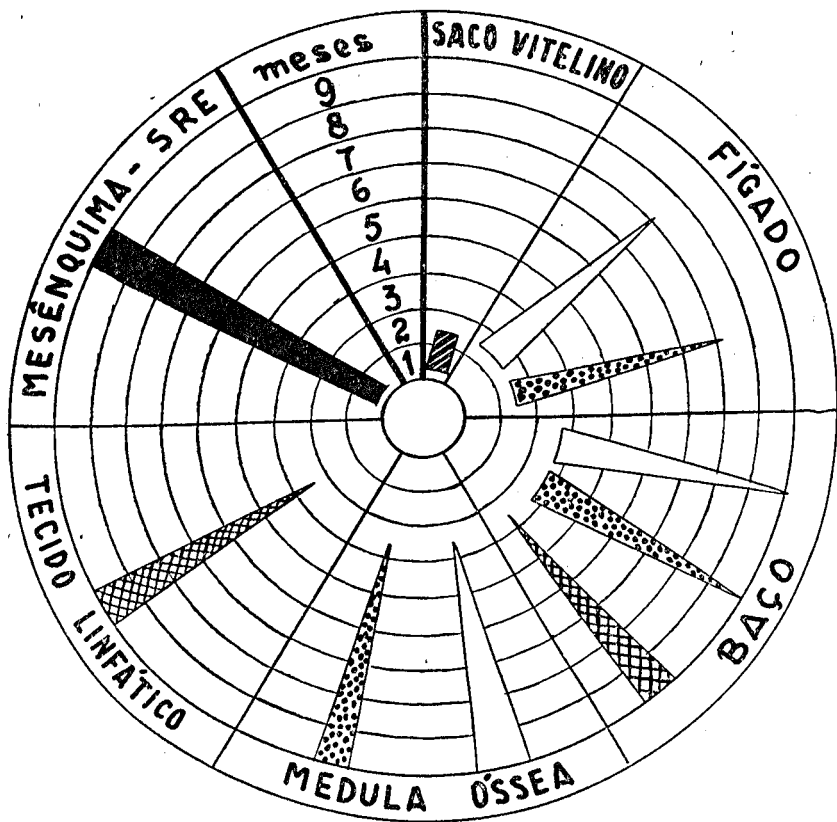
O baço inicia sua atividade por volta do 4º mês, embora já esteja diferenciado desde o 3º. Inicialmente produz elementos das séries eritrocítica, granulocítica e linfocítica. Por volta do 6º mês, completa sua organização linfocitopoiética, e deixa — cerca do oitavo mês — de produzir elementos da série mieloide. Na vida post-fetal somente dará origem a linfócitos.

Nos gânglios linfáticos, que iniciam seu aparecimento por volta do fim do terceiro mês, terá origem, unicamente a série linfocítica.

O quadro nº 1 apresenta sob forma esquemática a hemocitopoiese na vida intra-uterina.

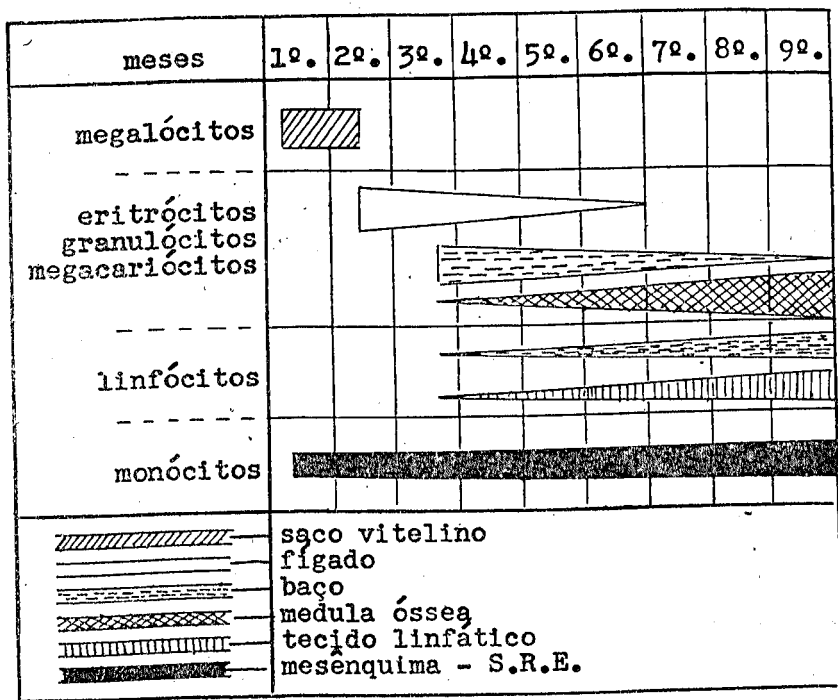
Em resumo, antes do nascimento, temos:

- a) um período (pré-hepático) em que circulam elementos peculiares, que não mais devem aparecer depois do nascimento;
- b) um período no qual um órgão (fígado) encarrega-se da formação dos elementos sanguíneos, deixando de fazê-lo quando:



(QUADRO 1)

- c) no último período: baço, medula óssea e tecido linfático iniciam uma atividade hemocitopoiética que perdura no indivíduo adulto.
A formação dos elementos figurados do sangue, que circulam no organismo humano, antes do nascimento, pode ser esquematizado, da seguinte maneira:



(QUADRO 2)

Nos últimos meses da vida intra-uterina, a função hemocitopoiética de cada estrutura está praticamente definida. A medula óssea e o sistema linfático passam a ter o papel principal, enquanto a hemocitopoiése desaparece totalmente no fígado e parcialmente no baço.

Não fizemos, em cada uma destas últimas fase-hepática, medular e linfática — a descrição da evolução dos elementos que vão sendo formados por que é semelhante ao que se observa na vida post-fetal, e será descrito adiante.

Cabe-nos aqui, também, chamar atenção, para o fato de que tôdas essas fases não se separam bruscamente, sinão que as variações se processam gradativamente.

HEMOCITOPOIESE NA VIDA POST-FETAL

Verificamos, pelo que dissemos até agora, que, ao nascer, o organismo humano está provido de órgãos e sistemas hemocitopoiéticos com suas funções específicas.

A série mielóide — glóbulos vermelhos, glóbulos brancos granulocitos e plaquetas — originando-se na medula óssea; os linfócitos originando-se no tecido linfático; os monócitos, segundo os conceitos mais atualizados, formando-se a custa do sistema retículo-endotelial.

Como evoluem os diversos elementos até atingirem a fase madura, será o objeto de nosso estudo agora.

Vimos, anteriormente, que várias teorias procuram explicar a diferenciação da célula mesenquimática primitiva até as várias células mães — cabeças de progênese — que darão, por sucessivas diferenciações, os elementos maduros.

Deixada de lado a discussão das diversas teorias, explicaremos a formação dos elementos figurados partindo das células-mães de cada série.

Temos no sangue circulante os elementos seguintes:

eritrócitos, hemácias ou glóbulos vermelhos — que tem como elemento inicial da série o *proeritroblasto*;

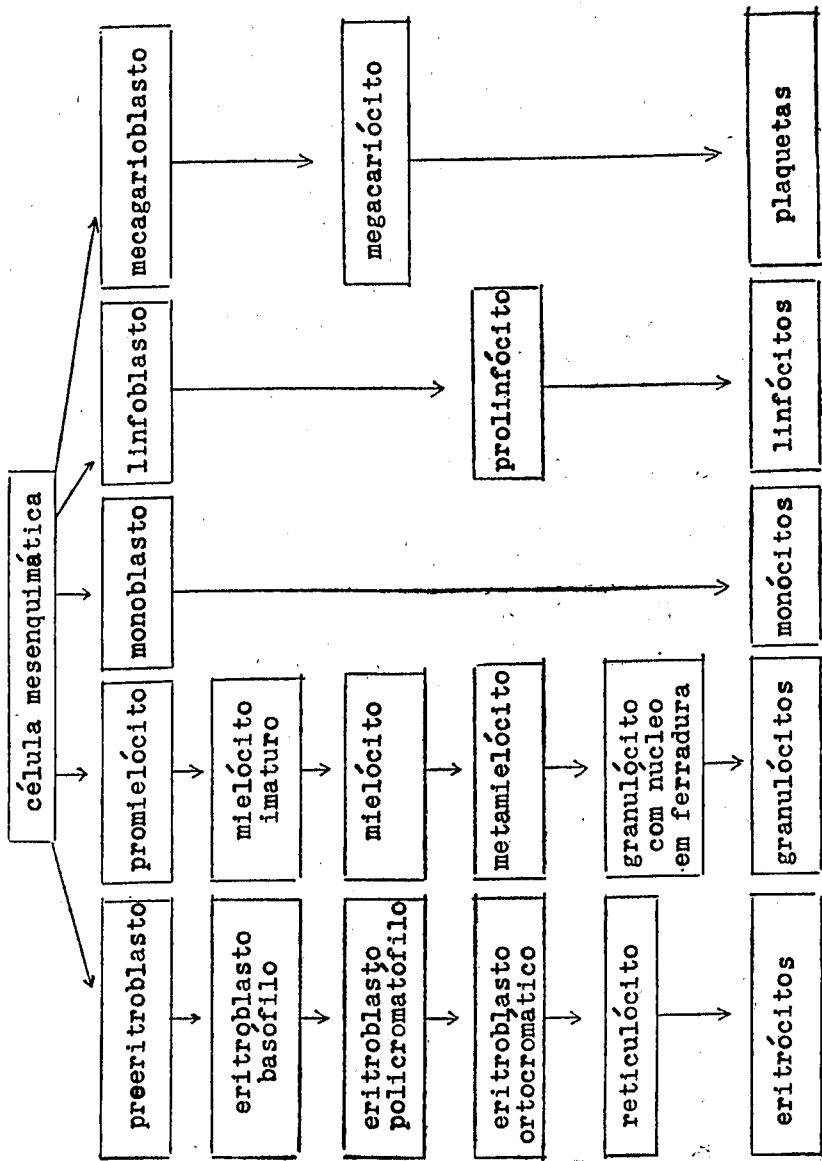
leucócitos granulócitos ou polimorfos nucleares (neutrófilos, acidófilos e basófilos) formando-se o *promielócito*;

leucócitos agranulócitos ou hialinos ⁴: *monócitos*, que se originam do *monoblasto* e *linfócitos* provenientes do *linfoblasto*;

trombócitos, globulinos ou plaquetas que se formam a partir do *megacarioblasto*.

Teremos, assim, cinco cabeças de progênese, que são: proeritroblasto, mieloblasto, monoblasto, linfoblasto e megacarioblasto, que originarão, respectivamente: eritrócitos, granulócitos (neutrófilos, acidófilos e basófilos), monócitos, linfócitos e plaquetas.

Os elementos cabeças de progênese, multiplicam-se e diferenciam-se — *mitoses clonais de DUSTIN* ou *mitoses diferenciadoras* ² —; entre os elementos iniciais e o produto final da diferenciação aparecem diversas formas intermediárias, em etapas que podemos assim esquematizar:



(ESQUEMA 7)

Procuraremos, em cada etapa de cada uma das séries, apresentar apenas as características mais importantes, seguindo sempre uma ordem determinada: forma e tamanho da célula, afinidades tintoriais do citoplasma, granulações citoplasmáticas específicas e não-específicas, forma e tamanho do núcleo, estrutura cromatínica e nucléolos.

Lembramos, aqui, que o aspecto que descrevemos, é aquele que apresentam os elementos quando corados pelo método de PAPPENHEIM (May Grunwald - Giemsa), de uso mais frequente para o estudo do sangue.

PROGÊNESE ERITROCÍTICA

Inicia-se no proeritroblasto e dá, como produto final, a hemácia. Descreveremos cinco etapas.

Proeritroblasto.

Mais ou menos esférico, com 15 a 20 micra.

Citoplasma *intensamente basófilo*, de cor azul intensa, sem granulações de nenhuma espécie.

Núcleo esférico, volumoso, ainda leptocromático (retículo cromatínico fino), com um ou mais nucléolos; cor violeta.

Eritroblasto basófilo

Esférico e um pouco menor que o precedente.

Citoplasma menos basófilo e sem granulações; cor azul claro.

Núcleo ainda volumoso e esférico vai se tornando paquicromático (retículo cromatínico espesso), já sem nucléolos; cor violeta escuro.

Eritroblasto policromatófilo

Esférico e ainda um pouco menor.

Citoplasma de cor cinza azulado devido ao fato de ser, ao mesmo tempo, basófilo em certas porções e acidófilo em outras pelo aparecimento da hemoglobina, sem granulações.

Núcleo menor e cada vez mais paquicromático; cor violeta mais escuro.

Eritoblasto ortocromático ou normoblasto

Pouco maior que um glóbulo vermelho maduro; esférico.

Citoplasma já quasi completamente acidófilo, de côr rósea; sem granulações.

Núcleo mais pequeno, com condensação total da cromatina (picnose); côr violeta mais escuro.

Reticulócito

Forma de transição do normoblasto que já perdeu o núcleo, porém que conserva ainda um pequeno retículo nuclear. Podemos distinguir três tipos de reticulócitos — completo, incompleto e ponteadado — e chegamos ao *eritrócito*.

Cumpre-nos chamar atenção, nesta progênese, para dois pontos:

- a) O proeritroblasto, descrito como apresentando citoplasma intensamente basófilo; fato bastante curioso pois, vindo de um elemento menos basófilo vai dar origem a elementos completamente acidófilos. Este curioso aumento da basofilia é descrito com o nome de *fenômeno paradoxal de FERRATA*.
- b) O núcleo dos elementos desta série vai se tornando cada vez mais paquicromático e chega à picnose na fase de normoblasto; é, então, expulso por um dos três processos: dissolução da cromatina — *cariólise* 6; expulsão total do núcleo inteiro; fragmentação do núcleo — *cariorrexis* 15, com expulsão ou dissolução dos fragmentos. O primeiro processo parece ser o habitual 15.

PROGÊNESE GRANULOCÍTICA

Parte do mieloblasto e chega aos polimorfos nucleares.

Promielócito

Quasi esférico, com 15 a 20 micra.

Citoplasma fracamente basófilo azulado; com granulações não-específicas, isto é, *azurófilas*, coradas em vermelho púrpura.

Núcleo grande, arredondado, leptocromático com nucléolos; côr violeta claro.

Mielócito imaturo

Um pouco menor e mais esférico.

Citoplasma menos basófilo, menos azulado, iniciando-se, junto ao núcleo aparecimento da acidofilia; persistem as granulações azurófilas e aparecem também as granulações específicas (neutrófilas, acidófilas e basófilas), o que nos permite descrever três tipos de mielócitos imaturos.

Núcleo mais paquicromático, ovalado, já sem nucléolos; cor violeta.

Mielócito

Menor e esférico.

Citoplasma apresentando apenas restos da basofilia; cor róseo pálido; desapareceram as granulações azurófilas; aumentaram as granulações específicas.

Núcleo oval ou reniforme, mais paquicromático; cor mais violeta.

Metamielócito

Menor e esférico.

Citoplasma apenas acidófilo, cor róseo; granulações sem alterações.

Núcleo alongado, tendendo ao polimorfismo; mais paquicromático, cor mais violeta; não se descreve um tipo de metamielócito basófilo, pois os basófilos têm o núcleo pouco lobulado.

Entre os metamielócitos e as células adultas desta progênese, descreve-se ainda, na gênese dos neutrófilos, o *grande neutrófilo com núcleo em ferradura*; é um elemento em que notamos apenas modificações nucleares. Na realidade, é o granulócito neutrófilo, aquêle que apresenta maior polimorfismo nuclear, pois o acidófilo tem o núcleo essencialmente bilobulado ⁷ e o basófilo muito pouco lobulado.

PROGÊNESE MONOCÍTICA

O monócito deriva diretamente da célula mesenquimática primitiva, quasi sem elementos intermediários. Descreve-se apenas uma etapa; é o que faremos:

Monoblasto

Quasi esférico e mais ou menos do tamanho do hemocitoblasto, 15 a 18 micra.

Citoplasma basófilo, côr azul claro; podendo apresentar granulações azurófilas, côr púrpura.

Núcleo volumoso, ovalado, leptocromático, côr violeta claro; sem nucléolos.

PROGÊNESE LINFOCÍTICA

Além do elemento inicial, o linfoblasto, apresenta apenas uma outra etapa, o prolinfócito.

Linfoblasto

Esférico, com pouco mais de 15 micra.

Citoplasma basófilo, côr azulada sem granulações.

Núcleo muito volumoso, esférico, com cromatina menos leptocromática que a célula mesenquimática, com um ou dois nucléolos; côr violeta claro.

Prolinfócito

Menor e esférico.

Citoplasma basófilo, côr azulada, apresentando "às vêzes" granulações azurófilas.

Núcleo muito mais paucicromático, bem menor, sem nucléolos; côr violeta mais escuro.

PROGÊNESE MEGACARIOCÍTICA

Obscura por muito tempo, a gênese das plaquetas é, hoje, atribuída à desagregação citoplasmática de uma célula, o *megacariócito*, única etapa intermediária entre os elementos circulantes e a célula-mãe dessa progênese, o *megacarioblasto*.

De forma mais ou menos esférica, pode atingir 40 micra de diâmetro.

Citoplasma basófilo, côr azulada, com algumas granulações azurófilas.

Núcleo, enorme, tendendo para a lobulação; algo paquicromático, côr violeta.

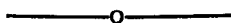
Megacariócito.

Tamanho semelhante ao precedente ou maior; de forma algo irregular, ameboide, ou arredondado com prolongamentos.

Citoplasma ligeiramente acidófilo, côr rosada; abundantíssimas granulações azurófilas reunidas em pequenos grupos, em volta dos quais se individualizam pequenos territórios.

Núcleo muito grande, francamente lobulado, com a cromatina condensada; mais paquicromático, côr mais violeta que no precedente.

O núcleo entra em picnose, os territórios citoplasmáticos se separam dando origem às plaquetas, e a célula degenera.



Desta forma, vimos, ainda que sem entrar a fundo no problema, como se originam os elementos figurados do sangue. Fizemos uma descrição sumária das características das células sanguíneas imaturas. O aparecimento de algumas dessas formas imaturas no sangue circulante, a falta de alguns elementos ancestrais na medula hematógena, podem se constituir em precioso auxiliar de diagnóstico no curso de várias enfermidades.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BAILEY, F. R.: "Histologia"; 11ª ed.; Lopez & Etchegoyen, Buenos Aires, 1946.
- 2 — BEYLOT, E. M. e BAUDRIMONT, A.: "Manual Teórico e Prático de Histologia"; 3ª ed.; Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 1948.
- 3 — BROOMELL, I. E. y FISCHER, F.: "Anatomía e Histología de la Boca y de los Dientes"; 6ª ed.; Editorial Pubul, Barcelona, 1939.
- 4 — BULLIARD, H. et CHAMPY, Ch.: "Abrégé d'Histologie"; 6eme. ed.; Masson et Cie., Paris, 1947.

- 5 — CELESTINO DA COSTA, A. e CHAVES, P. R.: "Tratado Elementar de Histologia e Anatomia Microscópica"; 2ª ed., Livraria Luso-Espanhola, Lisboa, 1949.
- 6 — DI FIORE, M. S. H.: "Diagnóstico Histológico"; 3ª ed., Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1951.
- 7 — LIEBREICH, E.: "Le sang in Vitro"; Masson et Cie., Paris, 1921.
- 8 — LORDY, C.: "Embriologia Humana e Comparada"; 2ª ed., Edições Melhoramentos, São Paulo, 1948.
- 9 — MAXIMOW, A. A. e BLOOM, W.: "Tratado de Histologia"; 5ª ed. Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 1950.
- 10 — NAEGELI, O.: "Tratado de Hematologia Clínica"; Editorial Labor, Barcelona, 1934.
- 11 — PANGARO, J. A.: "Enfermedades de la Sangre"; 4ª ed.; Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1949.
- 12 — POLICARD, A.: "Compêndio de Histologia Fisiológica"; 3ª ed.; Edições Globo, Pôrto Alegre, 1939.
- 13 — RAMÓN Y CAJAL, S. y TELMO Y MUÑOZ, J. F.: "Elementos de Histologia Normal y de Técnica Micrográfica"; 13ª ed., Editorial Científico Médica, Madrid, 1950.
- 14 — URTUBEY, L.: "Histologia"; 3ª ed., Editorial Alhambra, Madrid, 1949.
- 15 — VARELA, M. E.: "Fundamentos de la Hematologia"; Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1950.

