

Utilidad clínica del extendido de sangre periférica: los eritrocitos*

Germán Campuzano Maya¹

“La sangre es pura y elocuente”
(Maxwell Myer Wintrobe, 1901-1986)

Resumen: A pesar de los grandes avances tecnológicos relacionados con el hemograma, y en particular los derivados de los autoanalizadores de hematología, cada vez más sofisticados y completos, el extendido de sangre periférica continúa siendo el “estándar de oro” del diagnóstico de hematología. De acuerdo con las buenas prácticas de hematología, el extendido de sangre periférica está indicado en todos los hemogramas que muestren alguna desviación en los recuentos directos, indirectos o calculados, o cuando se sospeche clínicamente de una enfermedad de origen hematológico o de origen no hematológico con manifestaciones hematológicas, aun con parámetros entre rangos esperados para la edad y el género. En el extendido de sangre periférica es posible observar alteraciones relacionadas con la morfología de los eritrocitos, leucocitos y las plaquetas. En este módulo se analizarán los aspectos más importantes de la morfología de los eritrocitos, teniendo en cuenta las interacciones entre ellos como el fenómeno de *rouleaux* y la hemaglutinación, y los conceptos de anisocitosis, poiquilocitosis, anisocromasia y dimorfismo; variaciones en el tamaño, en particular la macrocitosis y la microcitosis; variaciones en la forma de los eritrocitos tales como los dianocitos, estomatocitos, dacriocitos, drepanocitos, ovalocitos, esferocitos, células en champiñón, células espiculadas, queratocitos y esquistocitos; inclusiones eritrocitarias como eritroblastos circulantes, punteado basófilo, cuerpos de Howell-Jolly; y variaciones de la hemoglobina, en particular la hipocromía y la policromatofilia. Se analizan con detalle las características específicas de cada uno de los elementos y se hace una correlación clínica con las enfermedades asociadas. Este primer módulo, dedicado al análisis de la morfología de los eritrocitos en el extendido de sangre periférica, provee al profesional de laboratorio elementos que le permiten identificar adecuadamente las diferentes alteraciones de los eritrocitos, en tanto que al médico le proporciona información para que relacione los hallazgos en la morfología de estas células con la clínica.

Palabras claves: extendido de sangre periférica, morfología eritrocitaria, clínica.

Campuzano-Maya, G. Utilidad clínica del extendido de sangre periférica: los eritrocitos. *Medicina & Laboratorio* 2008, 14: 311-357.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 69. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®.

Recibido el 9 de mayo, 2008; aceptado el 5 de junio 2008.

A pesar del descomunal desarrollo de los autoanalizadores de hematología y de los grandes avances en el campo del laboratorio clínico en general y de la hematología en particular, el extendido de sangre periférica continúa siendo el “estándar de oro” en el diagnóstico hematológico. De acuerdo con la clasificación de los hemogramas, según la Sociedad Colombiana de Patología Clínica [1], que coincide con los estándares internacionales [2] y que

*. Parte 1 de 2

1. Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Profesor *Ad Honorem*, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico S.A. Medellín, Colombia. Correspondencia: Carrera 43C No. 5-33, Medellín, Colombia. E-mail: gcampuzano@hematologico.com

es acogida parcialmente por el Ministerio de Protección Social de Colombia [3], el extendido de la sangre periférica hace parte integral de los hemogramas tipo I, II, III y IV y depende de los hallazgos de los respectivos autoanalizadores de hematología y de las necesidades del médico solicitante en los hemogramas tipo V y VI [4]. Muchas enfermedades tienen manifestaciones hematológicas que en el hemograma se presentan como cambios cuantitativos, que pueden ser determinados por los métodos convencionales para hacer el hemograma manual o con la ayuda de los autoanalizadores de hematología, cada vez más utilizados en los laboratorios clínicos, o como cambios cualitativos, solos o asociados con los primeros, que solamente pueden ser definidos mediante un adecuado estudio del extendido de sangre periférica [4-9].

Con este módulo se complementa parcialmente una primera parte que se presentó sobre el hemograma en números anteriores de MEDICINA & LABORATORIO [4, 10] y tiene como finalidad presentar a los profesionales del laboratorio clínico las variables que deben asegurar para que el hemograma logre su objetivo como prueba de laboratorio, y a los médicos las posibilidades de aplicación en la clínica que el hemograma le aportan en su diario quehacer. En esta entrega se revisarán las variaciones morfológicas relacionadas con los eritrocitos, dejando para un próximo módulo las relacionadas con los leucocitos y las plaquetas.

Eritropoyesis normal

Como se analizó en un módulo anterior [10], la sangre hace parte de un órgano, del sistema hematopoyético, compuesto por líquido (agua en su mayoría) y células, con características y funciones específicas, y en este contexto, un hemograma se comporta como una biopsia de este órgano y en consecuencia, el análisis del extendido de sangre periférica como el complemento de los parámetros cuantitativos del hemograma, ya sea por métodos manuales en los hemogramas tipo I y II o por los derivados de los autoanalizadores de hematología en los hemogramas tipo III a VI [1]. En el extendido de sangre periférica en un individuo normal se espera observar tres tipos de células, todas ellas derivadas de sus precursores en la medula ósea: los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas y, como se ha expresado, en este módulo sólo se analizarán los aspectos morfológicos más importantes relacionados con los eritrocitos.

El eritrocito

Los eritrocitos representan alrededor del 45% del total del volumen de la sangre. Un eritrocito vive 120 días y en el curso de su vida recorre a través del sistema cardiovascular más de 300 Km, en donde está permanentemente sometido a un severo estrés metabólico y mecánico. Los eritrocitos a pesar de su función, llevar O_2 de los pulmones a los tejidos y traer CO_2 de los tejidos a los pulmones, están desprovistos de un sistema que les permita elaborar nuevas proteínas y es claro que dependen de la calidad de su producción en la medula ósea y de su integridad durante los 120 días de vida. Además, para llegar a todas partes del organismo y sobrellevar las grandes variaciones fisiológicas y el estrés al que son sometidos, tienen una forma bicóncava que les permite atravesar capilares con la mitad de su diámetro y en algunos casos, sitios que son mucho más pequeños, como los sinusoides esplénicos; su membrana celular es altamente resistente para tolerar la turbulencia de la sangre a nivel de las válvulas cardiacas y de los grandes vasos; no se adhieren entre sí o a otras células y toleran cambios en los líquidos que los contienen, entre otras de las muchas características que a estas células las hacen diferentes y altamente eficientes.

Bajo el microscopio de luz, los eritrocitos coloreados en extendidos de sangre periférica con el método estándar de hematología, como la coloración de Wright, se visualizan como estructuras independientes, redondas, cuyo diámetro oscila entre $7\ \mu m$ y $9\ \mu m$, con un promedio de

8 μm , de color rosado o acidófilo y con una zona central, más pálida, que refleja su forma de disco bicóncavo o discocito *in vivo* [9]. Todas las variaciones de esta definición se deben considerar como anormales y sospechosas de responder a una enfermedad y en consecuencia deben informarse en todos los casos como parte integral del hemograma.

Un buen examen de la morfología de los eritrocitos debe contemplar al mínimo los siguientes parámetros: aspectos generales del extendido, tamaño y forma de los eritrocitos, propiedades tintoriales de las células y presencia de inclusiones. El diámetro del eritrocito idealmente se debería determinar mediante un disco micrométrico incorporado al microscopio, pero esta práctica, por razones ajenas a este módulo, no se lleva a cabo en los laboratorios clínicos de rutina y como alternativa se considera que el tamaño de un eritrocito normal es similar al diámetro del núcleo de un linfocito pequeño [11], como se observa en la **figura 1**.

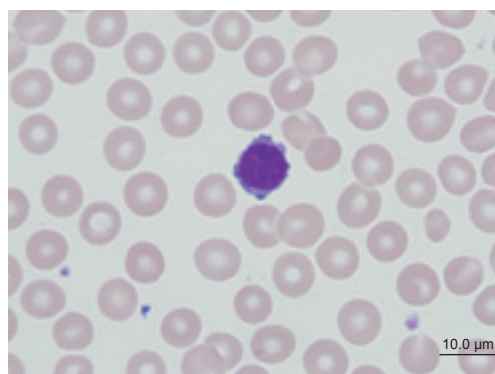


Figura 1. Extendido de sangre periférica normal. Se observan los eritrocitos de contorno liso, con un centro más pálido que la periferia, que abarca 1/3 de su diámetro. Se estima que el tamaño de un eritrocito normal, como se observa en la microfotografía, varía entre 7 y 9 μm de diámetro. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

Aspectos generales en los patrones del extendido de sangre periférica

Como se analizó ampliamente en un módulo anterior [4], lo primero que se debe hacer al examinar un extendido de sangre periférica es, a bajo aumento, ubicar el mejor sitio para el análisis microscópico de las células, y a partir de este momento, observar algunas variaciones, que como el fenómeno de *rouleaux* y la hemaglutinación, pueden orientar desde el primer momento a un diagnóstico no sospechado. Además en este primer enfoque, a mayor aumento, se pueden identificar la anisocitosis, la poiquilocitosis, la anisocromasia y el dimorfismo, como se definirán a continuación.

Fenómeno de *rouleaux*

Descripción: en el fenómeno de *rouleaux* los eritrocitos aparecen en el extendido de sangre periférica organizados uno tras otro, superpuestos por las caras bicóncavas, como se observa en la **figura 2**.

Sinónimos: formación de pilas de monedas.

Fisiopatología: el fenómeno de *rouleaux* se presenta como resultado de un aumento de las proteínas plasmáticas que inducen su formación [12].

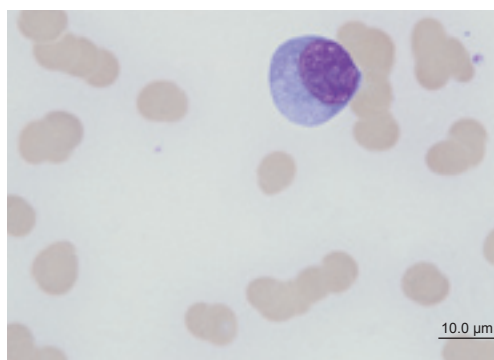


Figura 2. Fenómeno de *rouleaux*. Eritrocitos con fenómeno de *rouleaux* en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de una discrasia de células plasmáticas (mieloma múltiple) en donde, además de fenómeno de *rouleaux* se evidencia la presencia de un plasmocito, típico de las etapas más avanzadas del mieloma múltiple. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.



Figura 3. Fenómeno de rouleaux. Aspecto macroscópico del extendido de sangre periférica de un paciente con mieloma múltiple. Se diferencia de un extendido normal (como el de la derecha) en varios aspectos, sobretodo en que el recorrido del extendido es menor y que la coloración toma un aspecto "azuloso" debido a la presencia de la paraproteína característica de esta enfermedad. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1X.

Correlación clínica: el fenómeno se presenta en pacientes con mieloma múltiple [13], en la gammopatía monoclonal de significado indeterminado y en las gammopatías policlonales [14], como las que se presentan en las enfermedades hepáticas severas, en las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide y en la inflamación crónica con aumento de la α -2 macroglobulina, con hiperproteinemia [14] y en la enfermedad de Waldenström [15]. También se presenta cuando en la sangre hay aumento de reactantes de fase aguda, en particular el fibrinógeno, el mayor responsable de que en estos pacientes se observe concomitantemente aumento de la eritrosedimentación y en este grupo se incluye el embarazo [16].

Observaciones adicionales: el fenómeno de *rouleaux* puede sospecharse desde el momento en que se hace el extendido de sangre periférica como se muestra en la **figura 3** [7]. Este fenómeno también se puede observar como un artefacto, principalmente cuando el extendido de sangre periférica queda muy grueso o la placa se estudia en la cabeza del extendido [12], como se observa en las **figuras 4 y 5**. El fenómeno de *rouleaux* se diferencia de la hemaglutinación, en donde los eritrocitos forman agregados, porque en el primero las variaciones de la temperatura no modifican el fenómeno como sí sucede en el caso de la hemaglutinación, en donde puede llegar a desaparecer.

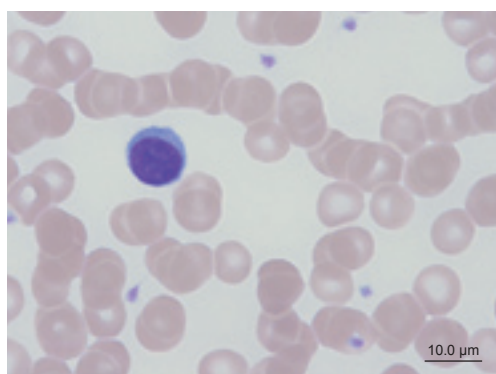


Figura 4. Seudofenómeno de rouleaux. Eritrocitos que se agrupan con formación de pilas de moneda en la cabeza del extendido de sangre periférica. Como se presenta en la **figura 5** en otras partes, como la cola del extendido, las células se observan espaciadas, como se espera en un extendido normal. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

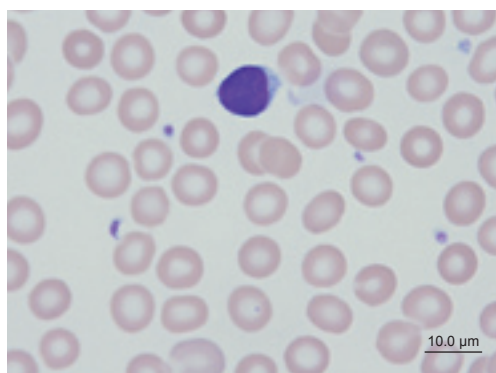


Figura 5. Eritrocitos en la cola del extendido de sangre periférica de la misma placa que se muestra en la **figura 4**, en donde se observa claramente que los eritrocitos están sueltos y son de aspecto normal. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

Hemaglutinación

Descripción: en la hemaglutinación los eritrocitos en el extendido de sangre periférica se observan formando agregados de tamaño variable, en donde puede no ser posible hacer un buen estudio de la morfología [7].

Sinónimos: autoaglutinación.

Fisiopatología: la hemaglutinación se presenta como resultado de autoanticuerpos, generalmente del tipo IgM.

Correlación clínica: la hemaglutinación se produce cuando en la sangre hay aglutininas. Una de las causas más frecuentes de autoaglutinación es la presencia de anticuerpos fríos [14], que generan una forma de anemia hemolítica autoinmune, conocida como anemia hemolítica por anticuerpos fríos [17]. La anemia hemolítica por anticuerpos fríos usualmente es secundaria y dentro de las enfermedades asociadas con ella están las enfermedades linfoproliferativas como los linfomas no Hodgkin, la linfadenopatía angioinmunoblástica, la leucemia linfocítica crónica, los mielomas [17], la hemoglobinuria paroxística nocturna [18], las hepatopatías crónicas y con mayor posibilidad las relacionadas con el virus de la hepatitis C [19], las enfermedades del colágeno como la artritis reumatoide [17, 20] y algunas infecciones como las causadas por *Mycoplasma pneumoniae* [21], el virus de Epstein-Barr [22] y el virus de la inmunodeficiencia humana [23], entre otros. El extendido de sangre periférica de los pacientes con anemia hemolítica por anticuerpos fríos muestra un grado variable de aglutinación de eritrocitos en presencia de esferocitos y policromatofilia, según el grado de hemólisis que tenga el paciente [8], como se muestra en las **figuras 6 y 7**.

Observaciones adicionales: los anticuerpos fríos se deben sospechar en todos los casos en donde el autoanalizador de hematología muestra un aumento insospechado del volumen corpuscular medio y cambios en la hemoglobina corpuscular media y en la concentración de hemoglobina corpuscular media que no coincide con el aspecto de la sangre periférica. Como en el caso anterior, la autoaglutinación puede sospecharse desde el momento en que se hace el extendido de sangre periférica como se muestra en la **figura 8**. Este

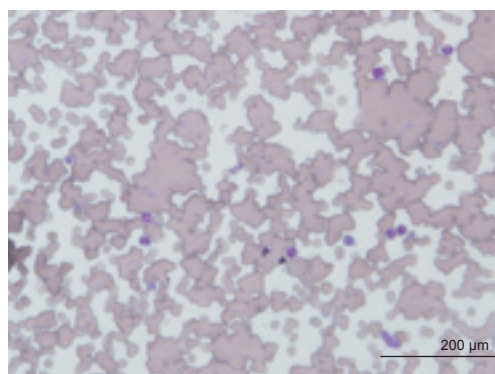


Figura 6. Hemaglutinación a pequeño aumento. Cuando se presenta este fenómeno, como se observa claramente en esta microfotografía es imposible encontrar un campo en donde los eritrocitos se encuentren sueltos y puedan ser estudiados a mayor aumento. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología XE-Alpha N de Sysmex®, 200X.

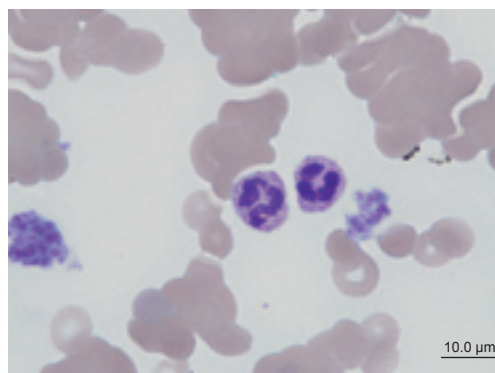


Figura 7. Hemaglutinación a gran aumento. A diferencia del fenómeno de *rouleaux*, en la hemaglutinación se observan los eritrocitos agrupados en forma desordenada, dando el aspecto de un extendido de mala calidad. En el extendido de sangre periférica de este paciente, también se evidencia autoaglutinación de plaquetas y dos polimorfonucleares neutrófilos de aspecto normal. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

fenómeno, como en el caso anterior, también se puede observar como un artefacto, principalmente cuando el extendido de sangre periférica queda muy grueso o la placa se estudia en la cabeza del extendido [12], como se observa en las **figuras 9 y 10**.

Anisocitosis

Desde el punto de vista semiológico, las variaciones en el tamaño de los eritrocitos se expresan con el término de anisocitosis, que en los autoanalizadores de hematología es equivalente al ancho de distribución de los eritrocitos [24], como se observa en la **figura 11**. La anisocitosis se clasifica por cruces como escasa (algunas células), + (hasta 25%), ++ (hasta 50%), +++ (hasta 75%) y ++++ (más de 75%) [25].



Figura 8. Hemaglutinación. Aspecto macroscópico del extendido de sangre periférica de un paciente con autoaglutinación por crioaglutininas. Se diferencia de un extendido normal (el de la derecha) en que el recorrido del extendido muestra "grumos" por la presencia de la crioglobulina en la sangre. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1X.

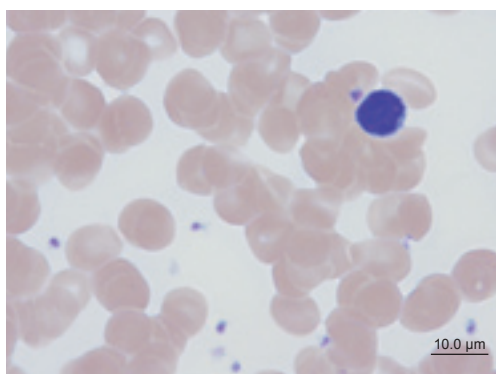


Figura 9. Seudoaglutinación. Se observan aglomerados de eritrocitos y un leucocito. En este extendido es imposible hacer un estudio mínimo de la morfología celular. En la **figura 10**, se muestra otra zona de la misma placa con células sueltas. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

Poiquilocitosis

Desde el punto de vista semiológico, las variaciones en la forma de los eritrocitos se expresan como poiquilocitosis y así como los autoanalizadores de hematología son altamente eficientes para detectar la anisocitosis, éstos dejan mucho que desear con respecto a la poiquilocitosis, que se debe hacer mediante observación microscópica, pues de lo contrario muchos casos nunca se diagnosticarían. En la **figura 12** se muestra un extendido de sangre periférica representativo de poiquilocitosis. La poiquilocitosis, como la anisocitosis, se clasifica por cruces de escasa, +, ++, +++ y ++++ [25].

Anisocromasia

Con este término se describe el aumento en la variabilidad del grado de hemoglobiniación de los eritrocitos. Cuando se presenta, en los extendidos de sangre periférica se observan células hipocrómicas y normocrómicas en el mismo campo microscópico [8], como se

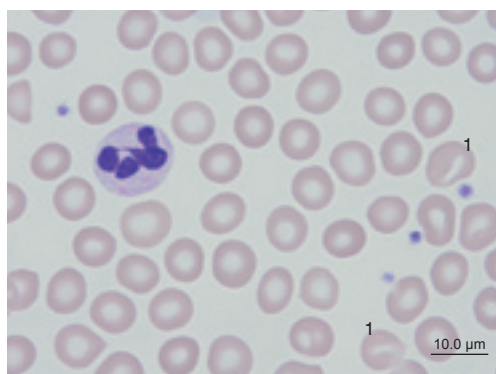


Figura 10. Zona de células sueltas que corresponde a la misma placa de la **figura 9** que muestra fenómeno de seudoaglutinación. También se observa hipocromía y poiquilocitosis con estomatocitos (1). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

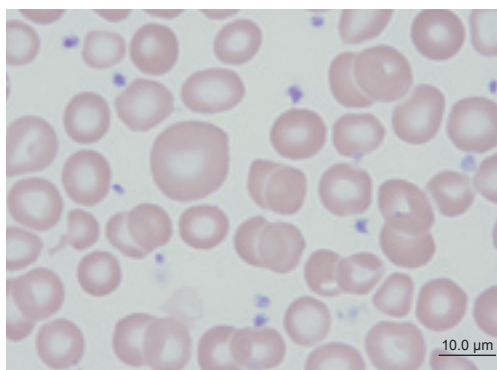


Figura 11. Anisocitosis. Marcada anisocitosis en el extendido de sangre periférica de un paciente esplenectomizado. Se observa una gran variación en el tamaño (anisocitosis) y forma (poiquilicitosis) de los eritrocitos, variación que va desde células “gigantes” con cambios de morfología, macroesferocitos, hasta eritrocitos normales pero pequeños, microcitos. En cuanto a variedad de formas, se evidencian dacriocitos, un anulocito y ovalocitos. Se observa policromatofilia. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

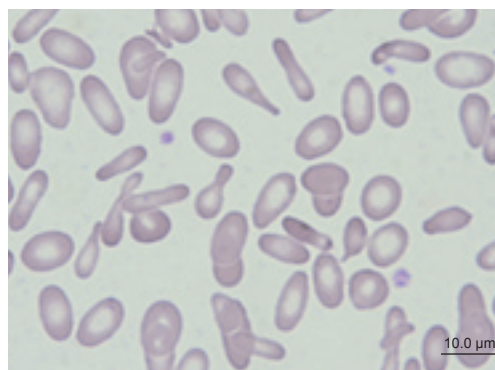


Figura 12. Poiquilicitosis. Marcada poiquilicitosis en el extendido de sangre periférica de un paciente con diagnóstico de piropoiquilicitosis. Se observa una gran variación en la forma de los eritrocitos, variación que va desde escasos eritrocitos normales, hasta las formas alargadas (ovalocitos) que predominan en el extendido. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

observa en la **figura 13**, y que en el histograma de eritrocitos se presenta como una curva con dos poblaciones, como se observa en la **figura 14**. La anisocromasia usualmente aparece en los primeros meses después de haberse instalado un tratamiento exitoso en una anemia ferropénica y se expresa en algunos autoanalizadores de hematología, en particular los de la línea de Technicon®, como el ancho de distribución de la hemoglobina [26].

Dimorfismo

Con este término se describe la presencia de dos líneas diferentes de eritrocitos, por ejemplo una población de eritrocitos normocíticos normocrómicos y otra población de eritrocitos microcíticos hipocrómicos, en un mismo campo microscópico, como se observa en la **figura 15**.

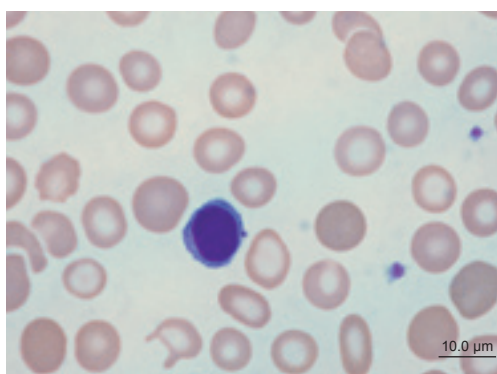


Figura 13. Anisocromasia. Se observa gran variabilidad en el grado de hemoglobinización de los eritrocitos; se visualizan claramente dos poblaciones: una bien hemoglobinizada y otra pobremente hemoglobinizada en la sangre periférica de un paciente con anemia ferropénica con tres semanas de terapia con hierro. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

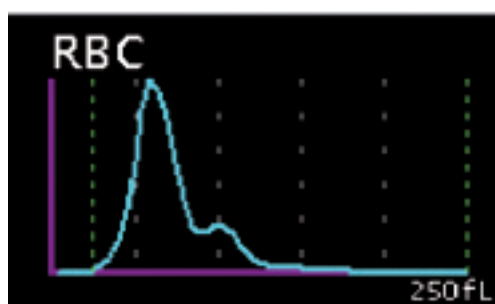


Figura 14. Histograma de eritrocitos correspondiente al extendido de sangre periférica que se de la **figura 13**, en donde claramente se observan dos poblaciones de eritrocitos: una a la izquierda, con una media de 65 fL, correspondiente a la enfermedad de base (anemia ferropénica) y otra a la derecha, con una media de 100 fL, correspondiente a la nueva población de células, resultado del tratamiento exitoso. Sysmex® XE-2100.

El dimorfismo se presenta en varias situaciones clínicas tales como en pacientes con anemia ferropénica en proceso de recuperación o postransfusión [8], y quienes en el histograma de eritrocitos muestran dos poblaciones de eritrocitos, como se observa en la **figura 16**. El dimorfismo también se presenta en pacientes con anemia sideroblástica hereditaria, en pacientes con doble deficiencia de hierro y vitamina B₁₂ o ácido fólico (anemia dimórfica), en pacientes heterocigotos para la β -talasemia [27] y en pacientes con quimerismo postransplante de células madre, cuando el donante o el receptor tienen una microcitosis de base [8].

Alteraciones morfológicas de los eritrocitos

Las alteraciones morfológicas de los eritrocitos pueden estar relacionadas con variaciones en el tamaño, en la forma y en la hemoglobinización y con la presencia de inclusiones citoplasmáticas, como se analizará ampliamente en este módulo.

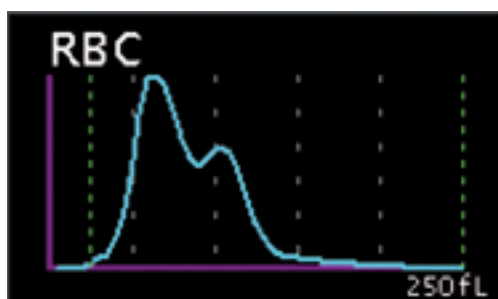


Figura 16. Histograma de eritrocitos correspondiente al extendido de sangre periférica que se de la **figura 15**, en donde claramente se observan dos poblaciones de eritrocitos: una a la izquierda, con una media de 62 fL, correspondiente a la enfermedad de base (anemia ferropénica) y otra a la derecha, con una media de 105 fL, correspondiente a la nueva población de células, resultado del tratamiento exitoso. Sysmex® XE-2100.

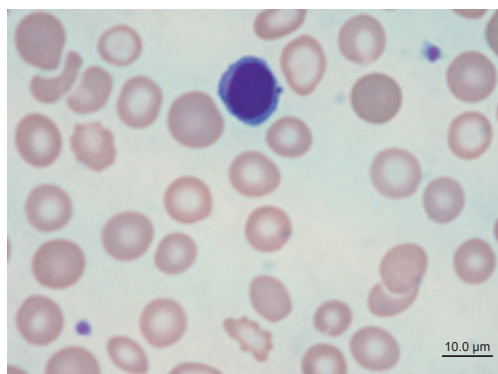


Figura 15. Dimorfismo. Se observan dos poblaciones de eritrocitos: los del paciente que muestran las características de la ferropenia y los de aspecto normal que corresponden a los que se han producido como resultado del tratamiento, en la sangre periférica de un paciente con anemia ferropénica con cuatro semanas de terapia con hierro. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

Variaciones en el tamaño de los eritrocitos

Las variaciones más significativas en el tamaño de los eritrocitos son los macrocitos, cuando el diámetro del eritrocito es mayor de 9,0 μm , y los microcitos, cuando el diámetro del eritrocito es menor de 6,5 μm [9]. Bajo este mismo contexto, el eritrocito con diámetro normal (6,5 a 9,0 μm) se le denomina normocito.

Macrocito

Descripción: el macrocito es un eritrocito morfológicamente normal con un diámetro mayor a 9,0 μm [9], como se observa en la **figura 17**, que usualmente, dependiendo del porcentaje de macrocitos presentes en la sangre, se acompaña de un volumen corpuscular medio por encima de 100 fL, a no ser que el ancho de distribución de los eritrocitos esté significativamente elevado [28].

Sinónimos: megalocito.

Fisiopatología: el macrocito se produce como resultado de diferentes mecanismos, entre los cuales están la eritropoyesis megaloblástica, ya sea por deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico [29], el síndrome mielodisplásico con diseritropoyesis [30], las alteraciones de los lípidos de la membrana de los eritrocitos, como sucede en las enfermedades hepáticas [31] y en las situaciones en donde no están claros los mecanismos íntimos de los cambios morfológicos como se puede presentar en los pacientes con anemia aplásica [32].

Correlación clínica: los macrocitos se presentan característicamente en la deficiencia de vitamina B₁₂ y de ácido fólico [29], en donde también es frecuente observar formas ovaladas, dando los clásicos macroovalocitos [11], durante situaciones de estrés medular, cuando hay aumento de la eritropoyesis, como sucede en las anemias hemolíticas autoinmunes [33], en pacientes con alcoholismo crónico [34] y en los estados de recuperación terapéutica [35], especialmente en las anemias carenciales, en pacientes que reciben quimioterapia, cuando hay pérdida masiva de sangre y en pacientes con síndrome mielodisplásico con diseritropoyesis. A continuación se analizarán con mayor detalle las principales enfermedades asociadas con la presencia de macrocitos en los extendidos de sangre periférica.

Macrocitosis asociada con deficiencia de vitamina B₁₂

La macrocitosis clásicamente se ha asociado con la presencia de anemia perniciosa, en donde la deficiencia de vitamina B₁₂ se debe a una alteración en la absorción de la vitamina como resultado de la falta de factor intrínseco secundario a la destrucción inmunológica de las células parietales del estómago [29]. En estos casos, es frecuente que además del volumen corpuscular medio muy elevado, en la sangre periférica se encuentre anisocitosis (ancho de distribución de los eritrocitos elevado) y la presencia de macroovalocitos y polimorfonucleares neutrófilos polisegmentados (macropolicitos) y un grado variable de poiquilocitosis, como se observa en la **figura 18**, y en la medula ósea maduración megaloblástica [29]. Aparte de la anemia perniciosa, son muchas las otras situaciones clínicas en donde la vitamina B₁₂ se puede reducir y en consecuencia expresarse como una macrocitosis, como sucede en pacientes con antecedentes de gastrectomía [36], explicable por la deficiencia de vitamina B₁₂, que se presenta a largo plazo, cuando no se administra suplementación adecuada. También puede haber deficiencia de vitamina B₁₂ cuando hay resección del íleo terminal o la enfermedad de Crohn o esprue tropical, debido a alteración en la absorción de la vitamina B₁₂ [37], en algunas infecciones intestinales como las relacionadas con *Diphyllobothrium latum* [38], *Giardia lamblia* [39] y tenias [39] y en problemas nutricionales como los que presentan los vegetarianos puros [40], sobre todo cuando no se hace profilaxis adecuada. También se puede presentar macrocitosis por deficiencia de vitamina B₁₂ en individuos con defectos hereditarios relacionados con el metabolismo de esta vitamina, como la deficiencia de la transcobalamina [41] o del factor intrínseco (anemia perniciosa congénita) [42]. Finalmente, en los

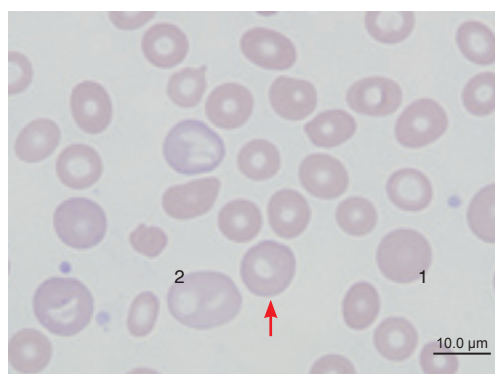


Figura 17. Macrocito. Macrocitosis en un paciente con diagnóstico de anemia perniciosa. Además de la célula citada, que se señala con una flecha, se observa anisocitosis (+ +), poiquilocitosis (+ +), macroesferocitos (1) y macroovalocitos (2). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.



Figura 18. Macropolicito. Macropolicito o neutrófilo polisegmentado, en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia perniciosa. Además de la célula citada, que se señala con flechas, se observa anisocitosis (+ +), poiquilocitosis (+ +), hipocromía (+ +), policromatofilia, macrocitos (1), macroovalocitos (2), ovalocitos (3), anucleocitos (4) y esferocitos (5). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

últimos años, se ha llamado la atención sobre la infección por *Helicobacter pylori*, que mediante mecanismos inmunológicos, relacionados con mimetismo molecular, induce anticuerpos contra las células parietales y contra el factor intrínseco, con el desarrollo a largo plazo de la anemia perniciosa [43, 44], entre otras enfermedades.

Macrocitosis asociada con deficiencia de ácido fólico

La macrocitosis relacionada con la deficiencia de ácido fólico, desde el punto de vista morfológico, es indistinguible de la que se presenta en la deficiencia de vitamina B₁₂ [29]. Como en el caso anterior, se puede presentar en muchas situaciones clínicas, situaciones que van desde las formas hereditarias relacionadas con el metabolismo del ácido fólico como la malabsorción hereditaria de folatos [45] y la deficiencia de la enzima dehidrofolato reductasa [46], hasta las adquiridas por falta de nutrición adecuada, incluidas la disminución en la ingesta y el alcoholismo crónico [34], la disminución de la absorción del ácido fólico, como en el esprue tropical [47] y en otras enfermedades del intestino delgado, y las relacionadas con el bloqueo de la absorción o el metabolismo del ácido fólico como la que se presenta con el metotrexate [48] incluida la forma intratecal [49], con el trimetopim [50], con la metformina [51], con la fenitoina [52], con la hidroxiurea [53], con los medicamentos para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o la que se asocia con el mismo virus [54] y con el abuso de mixturas para la tos [55], entre otras. Además de las anteriores causas de macrocitosis por deficiencia de ácido fólico, también se presentan cuando se aumentan las demandas del ácido fólico como sucede en el embarazo [56] y en las anemias hemolíticas crónicas como la esferocitosis hereditaria [57] y la anemia falciforme [58], entre otras.

Otras causas de macrocitosis

Gracias a la incorporación de los autoanalizadores de hematología al laboratorio clínico cada vez es más frecuente el hallazgo de macrocitosis diferentes a las relacionadas con la deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico. Las nuevas formas de macrocitosis, a diferencia de las anteriores, usualmente son homogéneas, esto es, el ancho de distribución de los eritrocitos está dentro de límites normales y la medula ósea no muestra maduración megaloblástica [59]. Dentro de este grupo se incluyen el síndrome mielodisplásico con diseritropoyesis, que probablemente es la causa más frecuente de macrocitosis en personas de edad [60], las anemias diseritropoyéticas congénitas [61], la anemia de Diamond-Blackfan [62] y otras enfermedades hereditarias, como la aciduria orótica [63], la macrocitosis familiar benigna [64] y la anemia megaloblástica que responde a tiamina [65], entre otras. Además, esta forma de macrocitosis se ha informado asociada con hipotiroidismo [66], deficiencia de cobre [67], intoxicación por arsénico [68] y en pacientes con trastornos cromosómicos como triploidías y trisomías [69], incluido el síndrome de Down [69, 70].

Observaciones adicionales: en la evaluación de un paciente que presenta macrocitosis es importante descartar unaseudomacrocitosis que en los autoanalizadores de hematología se insinúa cuando se eleva falsamente el volumen corpuscular medio, ya sea por autoaglutinación o por aumento del fenómeno de *rouleaux* [71, 72], situación que puede clarificarse mediante el análisis del extendido de sangre periférica. También puede haber macrocitosis cuando concomitante hay reticulocitosis, ya que los eritrocitos jóvenes son más grandes que los eritrocitos senescentes. Los macrocitos, así como otras alteraciones morfológicas de los eritrocitos que serán analizadas en este módulo, se pueden observar en los extendidos de sangre periférica de los neonatos [73], posiblemente como una evidencia de la inmadurez hematopoyética al momento de nacer, debido a que los eritrocitos ricos en hemoglobina fetal son de mayor volumen que los eritrocitos constituidos por hemoglobina A. Además, se puede presentar en la macrocitosis fisiológica del embarazo [74, 75] y en los adultos mayores [76].

Microcito

Descripción: el microcito es un eritrocito morfológicamente normal pero anormalmente pequeño, con un diámetro inferior a $7\ \mu\text{m}$ [9], que usualmente, dependiendo del porcentaje de microcitos presentes, está acompañado de un volumen corpuscular medio por debajo de 80 fL, característico de las anemias microcíticas [77, 78].

Fisiopatología: en la mayoría de los casos, los microcitos son el resultado de un defecto en la formación de los eritrocitos, ya sea por deficiencia de hierro [79] o por alteración en la formación de la hemoglobina, como sucede en los pacientes con rasgo de β -talasemia o con hemoglobinopatía E [80]. La gran mayoría de las microcitosis que se observan en la clínica están relacionadas con la deficiencia de hierro que característicamente se presenta concomitante con la disminución de la hemoglobina corpuscular media, que en los extendidos de sangre periférica se observa como una mayor zona de palidez central (hipocromía), situación que en la práctica da como resultado un microcito hipocrómico, como los que se observan en la **figura 19**, característico de las anemias microcíticas hipocrómicas [77-79, 81].

Correlación clínica: son muchas las situaciones médicas en las cuales se observan microcitos en el extendido de sangre periférica. Desde el punto de vista práctico, la microcitosis, como podría denominarse el cuadro morfológico dominado por la presencia de microcitos en sangre periférica, se puede clasificar en hereditaria o adquirida.

Microcitosis hereditaria

Las formas más frecuentes de microcitosis de origen hereditario son las relacionadas con los defectos de la formación de la hemoglobina, en particular con las diferentes formas de talasemias, tanto las formas heterocigotas (rasgo) como las homocigotas (enfermedad) [80]; también se presentan en algunas hemoglobinopatías como la hemoglobinopatía C, la hemoglobinopatía E, la hemoglobinopatía H, la hemoglobina Lepore y las hemoglobinopatías inestables, tanto en las formas heterocigotas como en las formas homocigotas [82] y en las formas heterocigotas de la anemia falciforme [83] y la hemoglobinopatía SC [84]. Además, se presenta en la anemia sideroblástica hereditaria [85], usualmente ligada al sexo [86], la trasferrinemia asociada con hemocromatosis [87], la deficiencia de la enzima ferroquelatasa (protoporfirina eritropoyética) [88], la malabsorción hereditaria del hierro [89], la aceruloplasminemia asociada con hemocromatosis, enfermedad caracterizada por demencia, distonía, disartria, diabetes mellitus y degeneración de la retina [90] y en la mutación homocigota del transportador divalente de metal (DMT1) [91], entre otras enfermedades.

Microcitosis adquirida

La microcitosis adquirida más representativa es la que se presenta en la deficiencia de hierro [79], en donde, además de los microcitos e hipocromía características, puede haber ovalocitos y poiquilocitos [77, 78, 81], como se observó en la **figura 19**. En esta forma de anemia es característico que el ancho de distribución de los eritrocitos esté elevado [59, 92]. La segunda causa de microcitosis adquirida es

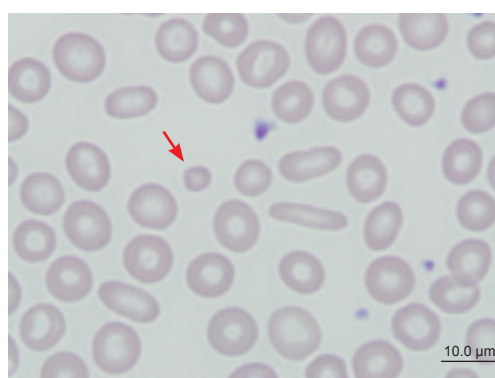


Figura 19. Microcitos. Microcitos en el extendido de sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia ferropénica. Además de la célula citada, que se señala con una flecha, se observa anisocitosis (+), poiquilocitosis (+) e hipocromía (+). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

la relacionada con las anemias asociadas con enfermedades crónicas [93], especialmente cuando hay inflamación [94] y deficiencia de hierro [95] concomitantes. En esta forma de anemia es característico que el ancho de distribución de los eritrocitos esté normal en el primer caso y elevado en el segundo [59]. También se puede presentar en pacientes con síndromes mielodisplásicos, en particular, pero no exclusivamente, cuando están asociados con hemoglobina H adquirida [96] y en las anemias sideroblásticas adquiridas o secundarias como la deficiencia funcional de cobre [97], en el exceso de zinc con deficiencia funcional de cobre, por ejemplo, cuando se tiene “pica” por monedas [98-100] y en la intoxicación por cadmio y por aluminio [8]. Dentro de este grupo también se pueden incluir la anemia asociada con neoplasias no hematológicas, incluidas las relacionadas con las diferentes modalidades de tratamientos [101, 102], las anemias sideroblásticas adquiridas como la relacionada con plomo [103, 104], con drogas como la isoniazida [105] y con el cloranfenicol [106], con enfermedades mieloproliferativas [107], con anemia sideroblástica por alcoholismo [108] y con hipertiroidismo [109], entre otras enfermedades.

Observaciones adicionales: si el ancho de distribución de los eritrocitos se encuentra elevado, usualmente por la presencia de anisocitosis, el volumen corpuscular medio puede no reflejar el grado de microcitosis.

Variaciones en la forma de los eritrocitos

Las desviaciones en la forma de los eritrocitos son múltiples y en muchos casos son de gran ayuda para el clínico cuando su presencia en sangre periférica hace pensar en enfermedades insospechadas, como se analizará a continuación.

Dianocito

Descripción: el dianocito es un eritrocito con una forma *sui generis*, en donde en el centro, que debería ser más pálido que el resto de la célula, se encuentra una mayor concentración de hemoglobina, lo que le da una forma de diana [110], de donde deriva su nombre, como se observa en la **figura 20**. Cuando los dianocitos se observan *in vivo* se les ve con una forma característica de “campana” [110].

Sinónimos: célula diana, célula en forma de tiro al blanco (*target cell*), célula en sombrero mejicano, codocito.

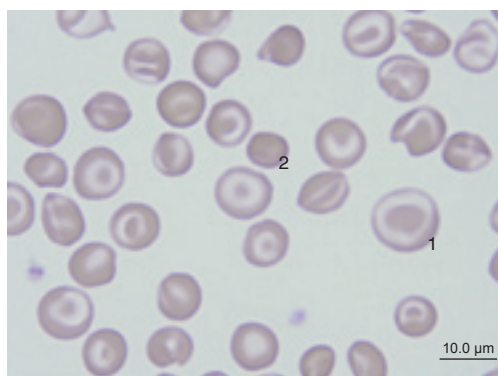


Figura 20. Dianocitos. Dianocitos en el extendido de sangre periférica de un paciente con diagnóstico de hemoglobinopatía C (Hb CC). Además de las células citadas, que dominan el extendido, se observa anisocitosis (+), poiquilocitosis (++), macrodianocitos (1) y microesferocitos (2). Coloración de Wright sobre laminillas. 1.000X.

Fisiopatología: el dianocito se produce como la expresión morfológica resultante del incremento de la relación superficie/volumen del eritrocito que bien puede darse por expansión de la superficie del eritrocito o por aumento de los lípidos de la membrana [110]. De acuerdo con la fisiopatología asociada, el dianocito puede ser microcítico (microdianocito), normocítico (dianocito) o macrocítico (macrodianocito) [8], según el tamaño del eritrocito con la alteración.

Correlación clínica: la presencia de dianocitos en el extendido de sangre periférica es una condición *sine qua non* para el diagnóstico de la hemoglobinopatía C (Hb CC), ya sea en forma homocigota o heterocigota (Hb AC) o combinada con otra hemoglobinopatía como

la S (Hb SC) o la D (Hb DC) [110] o una talasemia, como la β -talasemia (Hb C- β -talasemia) [11], como se observó en la **figura 20**. También se encuentran, característicamente, aunque en menor cantidad, en el extendido de sangre periférica de pacientes con otras hemoglobinas incluidas la S, la D, la E y la H, ya sea en las formas homocigotas como en las heterocigotas [110], en las diferentes formas de talasemias [80] y en la deficiencia de LCAT (*lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency*) [111]. Los dianocitos también se observan en enfermedades hepáticas obstructivas, especialmente cuando hay colestasis [112], en las hepatopatías crónicas en general [113, 114] y en las anemias megaloblásticas [29], en donde es usual observar macroovalocitos y macrodianocitos [11], como se observa en la **figura 21**; también en pacientes con asplenia, hiposplenia y en pacientes esplenectomizados, independiente del motivo por el cual se haya indicado el procedimiento [8]. Igualmente, se encuentran en los extendidos de sangre periférica de pacientes con anemia ferropénica [79], como se observa en la **figura 22**. Otras situaciones médicas asociadas con la presencia de dianocitos son la analfalipoproteinemia [115], la hipoalfalipoproteinemia [116], la hipobetalipoproteinemia familiar [117], la xerocitosis hereditaria, variedad deshidratada de la estomatocitosis hereditaria [118], y la fitosterolemia hereditaria [119] o adquirida, como resultado de alimentación parenteral con emulsiones de soya [119].

Observaciones adicionales: como en otras circunstancias previamente enunciadas, la calidad del extendido de sangre periférica es de vital importancia para la correcta identificación de las células y en el caso de los dianocitos, éstos pueden ser una alteración inducida por el laboratorio cuando se aplica mayor presión sobre las células al momento de hacer el extendido de sangre periférica [4] o cuando hay exceso de anticoagulante (EDTA) o el extendido de sangre periférica se seca lentamente [7, 8].

Estomatocito

Descripción: el estomatocito es un eritrocito unicóncavo que presenta una depresión central alargada que en el extendido de sangre periférica le da el aspecto morfológico de boca o estoma [9], de donde deriva su nombre, como se observa en la **figura 23**.

Sinónimos: célula en boca de pescado.

Fisiopatología: el estomatocito es un estado transicional en la transformación del discocito-esferocito [120]. El estomatocito se presenta como resultado de la expansión de la membrana por la alteración en la composición de los lípidos.

Correlación clínica: la presencia de estomatocitos en el extendido de sangre periférica

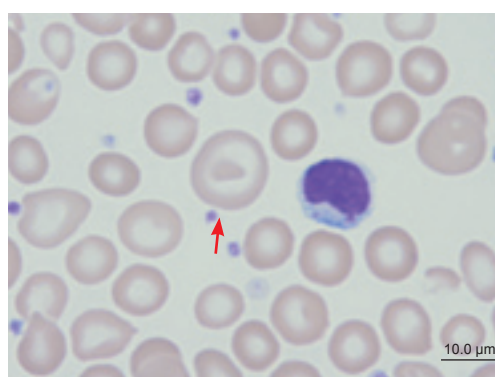


Figura 21. Macrodianocito. Macrodianocito en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia perniciosa. Además de las células descritas, en el extendido de sangre periférica se observan las alteraciones características de la anemia perniciosa, en particular anisocitosis (+ +). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

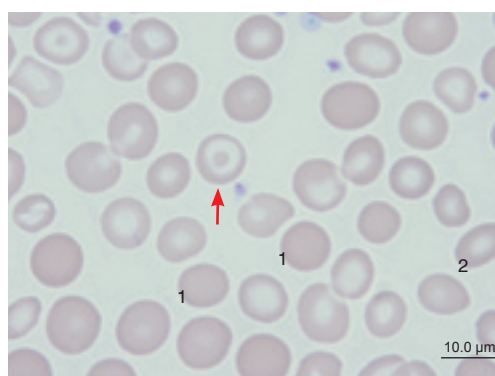


Figura 22. Dianocito. Dianocito en la sangre periférica de un paciente con anemia ferropénica. Además de la célula citada, que se señala con una flecha, se observa anisocitosis (+), poiquilocitosis (+ +), esferocitos (1) y ovalocitos (2). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.



Figura 23. Estomatocito. Estomatocitos en sangre periférica de un paciente con anemia ferropénica. Además de la célula citada, que se señala con una flecha, se observa anisocitosis (++), poiquilocitosis (++), hipocromía (+++), dacriocitos (1), eliptocitos (2), anulocitos (3) y queratocitos (4). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

es una condición *sine qua non* para el diagnóstico de la estomatocitosis hereditaria, una enfermedad muy rara, aún no informada en el medio, que se presenta al menos en 4 formas: (1) la estomatocitosis hereditaria clásica, también conocida como hidrocitosis hereditaria, que comprende un grupo heterogéneo de anemias hemolíticas autosómicas dominantes relacionadas con una alteración de la membrana del eritrocito en la permeabilidad al sodio con altos niveles de sodio y bajos de potasio intraeritrocitarios [121-123], (2) la estomatocitosis deshidratada, también conocida como xerocitosis hereditaria, una anemia hemolítica autosómica dominante, caracterizada por deshidratación de los eritrocitos y disminución de la fragilidad osmótica, con marcada disminución del potasio intracelular y cambios menores en el sodio [124, 125], (3) una forma combinada de estomatocitosis, denominada

criohidrocitosis, en donde, además de los estomatocitos, se observan en la sangre periférica dianocitos y las alteraciones de los electrolitos intracelulares de menor intensidad con relación a las dos formas anteriormente descritas [126], y (4) estomatocitosis asociada a Rh-nulo, un fenotipo del Rh que se presenta en 1 de cada 6 millones de individuos [127], caracterizada por anemia hemolítica, del tipo normocítica normocrómica, con estomatocitos en sangre periférica [128, 129], como expresión de un defecto de la estructura de la membrana del eritrocito [130] que le confiere a estos pacientes resistencia a la infección por *Plasmodium falciparum* [131]. Recientemente se ha informado la presencia de estomatocitos en pacientes con fitoesterolemia hereditaria, conocida como estomatocitosis/macrotrombocitopenia mediterránea [132].

Además de las formas hereditarias, también se presentan estomatocitos en los extendidos de sangre periférica de individuos que reciben medicamentos como la imipramina [133] y la clorpromacina [133-135], medicamentos ampliamente utilizados en psiquiatría, algunos antineoplásicos como el clorambucil [136], el medicamento de elección en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, la adriamicina [137] que hace parte de múltiples esquemas de poliquimioterapia antineoplásica, los alcaloides de la vinca [138], fundamentales en el tratamiento de las enfermedades linfomieloproliferativas especialmente de las leucemias agudas, de los linfomas no Hodgkin y de la enfermedad de Hodgkin, el tamoxifén [139], ampliamente utilizado en la prevención y tratamiento del cáncer de mama hormona-dependiente, la lidocaína [140] anestésico local de amplio uso y la valinomicina [141], un ionóforo capaz de transportar iones potasio a través de las membranas biológicas. También se presentan como signos de toxicidad en la intoxicación por aluminio [142], en la exposición crónica a benceno [143], en la exposición a alcohol bencílico [144], en la exposición a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) [145], en individuos sometidos a presión hidrostática aumentada [146], por ejemplo en cámara hiperbárica [147, 148] o en astronautas [149], debido a que se inducen cambios en la membrana de los eritrocitos, y tras el uso de algunas plantas medicinales de la especie de las salvas, como *Salvia hydrangea* que contiene ácido oleanólico y se utiliza como antihelmíntico y antileishmania [150]. También se encuentran en situaciones médicas como en el alcoholismo crónico [34, 151], en pacientes con hepatopatías crónicas [151, 152], en individuos con hipercolesterolemia [153, 154] o con hipobetalipoproteinemia familiar [117] y en pacientes con analfalipoproteinemia (enfermedad de Tangier) [115], en pacientes con anemia de Fanconi por daño del citoesqueleto del eritrocito [155] y en pacientes que reciben transfusiones con sangre de banco envejecida [156, 157]. También en pacientes

que reciben nutrición perenteral de soya y que desarrollan una forma de anemia hemolítica y trombocitopenia [119]. Finalmente, es importante llamar la atención a la presencia de estomatocitos en algunas formas atípicas de esferocitosis hereditaria, en donde la esplenectomía estaría contraindicada por aumento de las complicaciones trombóticas [158].

Observaciones adicionales: los estomatocitos se pueden presentar como artefactos cuando el extendido de sangre periférica se seca lentamente [7] y aun en buenos extendidos de sangre periférica de individuos normales es posible observar algunos estomatocitos [8]. Recientemente se han informado en hipertensión pulmonar por tromboembolismo posesplenectomía en un paciente con estomatocitosis hereditaria [159].

Drepanocito

Descripción: el drepanocito es un eritrocito con una forma *sui generis*, el cual se presenta como una célula alargada con extremos puntiagudos o espiculados que semejan una hoz o una media luna [9], como se observa en las **figuras 24 y 25**.

Sinónimos: célula falciforme, célula en hoz, célula en media luna, meniscocito.

Fisiopatología: las células falciformes se presentan como resultado de la polimerización de la hemoglobina anormal [160]. La forma de la célula falciforme depende directamente de la cantidad de hemoglobina S, que tiene la propiedad de polimerizarse en condiciones de hipoxia, acidosis, deshidratación del eritrocito y elevación de los niveles intraeritrocitarios de la enzima 2-3 difosfoglicerato, lo que da como resultado la formación de tetrámeros de hemoglobina en solución [160]. La polimerización, en los eritrocitos normales, es un proceso reversible ligado a la reoxigenación de la célula, pero en la anemia falciforme se torna irreversible [160].

Correlación clínica: las células falciformes típicamente se encuentran en la anemia falciforme (Hb SS), una hemoglobinopatía que se produce por la sustitución del ácido glutámico por valina en la sexta posición de la β -globina [161], y en las combinaciones de ésta con otras hemoglobinas, como la hemoglobina C (Hb SC), la hemoglobina D (Hb SD), la persistencia de hemoglobina fetal (Hb SF) y formas de talasemia, como el rasgo de β -talasemia (Hb S- β talasemia) y de α -talasemia (Hb S- α talasemia) [160, 162].

Observaciones adicionales: en todos los casos en donde se observen estas formas se

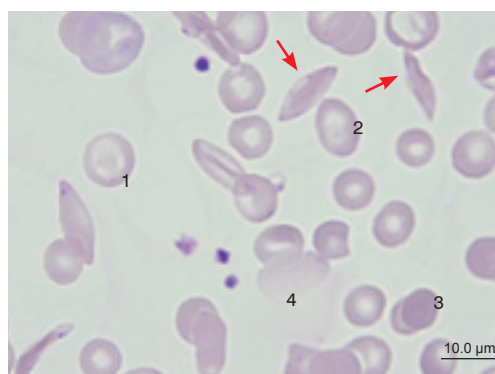


Figura 24. Drepanocito. Drepanocitos en sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia falciforme. Además de las células descritas, señaladas con flechas, se observan las alteraciones características de la anemia falciforme (Hb SS), en particular anisocitosis (++), poiquilocitosis (+++), policromatofilia (++), dianocitos (1), ovalocitos (2), microsferocitos (3) y células "fantasma" (4). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

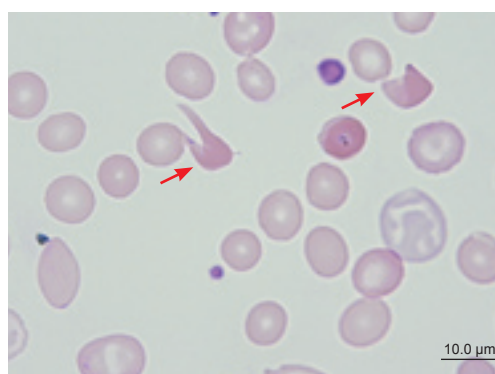


Figura 25. Drepanocito. En otro campo de la misma placa del paciente anterior, se evidencian otros drepanocitos, señalados con flechas, además de policromatofilia, dianocitos y la anisocromasia con anisocitosis e hipocromía ya descrita. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

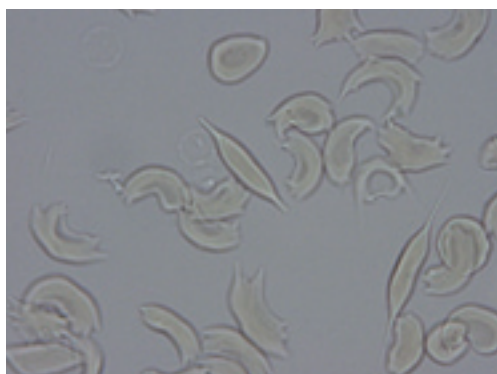


Figura 26. Prueba de ciclaje. Drepanocitos en sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia falciforme (Hb SS), inducidos por metabisulfito de sodio. 1.000X.

Fisiopatología: el dacriocito usualmente se presenta cuando hay infiltración, benigna o maligna, de la medula ósea [7]. En estas circunstancias, el dacriocito se produce cuando el eritrocito debe pasar a través de tejido infiltrado, como en el caso de infiltración de la medula ósea por tejido extraño (mieloptisis), cuando hay fibrosis de la medula ósea o en pacientes con esplenomegalia de gran tamaño [7].

Correlación clínica: los dacriocitos característicamente se observan en los pacientes con enfermedades mieloproliferativas como la metaplasia mieloide agnógena [163], la mielofibrosis idiopática [163], la trombocitosis esencial [164], la policitemia *rubra vera* [165], la leucemia mieloide crónica [166] y en todos estos casos usualmente se relacionan directamente con el grado de mielofibrosis y de hematopoyesis extramedular. También se observan en pacientes con mielofibrosis producida por causas diferentes a las enfermedades mieloproliferativas clásicas como en la mielofibrosis infantil de origen familiar [167], en la mielofibrosis idiopática [168], en el síndrome mielodisplásico con diseritropoyesis y fibrosis medular [169] y en pacientes con cáncer metastásico a medula ósea (mieloptisis) [170-173], sobre todo cuando están acompañadas de reacción leucoeritroblástica [11]. Además de la etiología relacionada con daño de la medula ósea, los dacriocitos se pueden observar en los extendidos de sangre periférica de pacientes con anemia hemolítica relacionada con talasemias, en particular en la talasemia mayor [80, 174] o en las anemias mediadas por mecanismos autoinmunes [33, 175] y en las anemias megaloblásticas, ya sea por deficiencia de vitamina B₁₂, incluida la forma clásica de la anemia perniciosa [29, 176, 177] o por deficiencia de ácido fólico [29, 177, 178], cuando hay hematopoyesis extramedular [179], en la anemia sideroblástica, en particular cuando hay mielofibrosis [180], en las leucemias agudas y en pacientes con mieloma múltiple [13], por infiltración primaria a la medula ósea con daño de la estructura íntima de la misma, entre otras muchas.



Figura 27. Dacriocito. Dacriocitos en sangre periférica de un paciente con diagnóstico de síndrome dismielopoyético. Además de la célula citada, que se señala con una flecha, se observa anisocitosis (+), poiquilocitosis (++), policromatofilia (+), estomatocitos (1) y ovalocitos (2), entre otras. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

debe confirmar el diagnóstico mediante una prueba de ciclaje, como se observa en la **figura 26**, y una electroforesis de hemoglobina, en medio alcalino, en un laboratorio clínico de referencia con experiencia en estas pruebas [7].

Dacriocito

Descripción: el dacriocito es un eritrocito maduro que conserva la zona central pero que en vez de ser redondo adquiere una forma de gotera [9], como se observa en la **figura 27**.

Sinónimos: célula en lágrima, célula en gotera, célula en pera, célula en raqueta de tenis, poiquilocito con mango, *teardrop cell*.

los dacriocitos se pueden observar en los extendidos de sangre periférica de pacientes con anemia hemolítica relacionada con talasemias, en particular en la talasemia mayor [80, 174] o en las anemias mediadas por mecanismos autoinmunes [33, 175] y en las anemias megaloblásticas, ya sea por deficiencia de vitamina B₁₂, incluida la forma clásica de la anemia perniciosa [29, 176, 177] o por deficiencia de ácido fólico [29, 177, 178], cuando hay hematopoyesis extramedular [179], en la anemia sideroblástica, en particular cuando hay mielofibrosis [180], en las leucemias agudas y en pacientes con mieloma múltiple [13], por infiltración primaria a la medula ósea con daño de la estructura íntima de la misma, entre otras muchas.

Observaciones adicionales: los dacriocitos pueden aparecer como artefactos en el extendido de sangre periférica cuando éste no

se hace adecuadamente y en los casos en donde esto sucede todos los dacriocitos se observan apuntando hacia la misma dirección [181]. Cuando en la sangre periférica hay dacriocitos usualmente están acompañados de otras alteraciones que si se tienen en cuenta es muy posible que se haga el diagnóstico con mayor facilidad; por ejemplo, cuando están asociados con reacción leucoeritoblástica (eritroblastos en sangre periférica, células mieloides inmaduras y anomalías en la morfología de las plaquetas) sugiere infiltración de la medula ósea por enfermedad maligna hematológica o no-hematológica. En presencia de hiperproteïnemia o paraproteinemia y fenómeno de *rouleaux* sugieren el diagnóstico de una gammopatía, como un mieloma múltiple [11, 13].

Ovalocito

Descripción: es un eritrocito maduro de forma ovalada, más o menos alargado que conserva la palidez central y en donde la hemoglobina se observa con mayor concentración en los extremos [9], como se muestra en la **figura 28**. En la práctica, los ovalocitos se han considerado sinónimo de eliptocitos pero los morfólogos consideran que son diferentes: se habla de eliptocito cuando el diámetro de la parte más larga del eritrocito es mayor que el doble del diámetro de la parte más corta, y si es menor, de ovalocito [182].

Sinónimos: eliptocito, célula en lápiz, célula en cigarro.

Fisiopatología: se debe a un defecto bioquímico de carácter hereditario, cuando se trata de la ovalocitosis hereditaria, que involucra las proteínas del esqueleto de la membrana, en particular la espectrina [182].

Correlación clínica: la presencia de ovalocitos en el extendido de sangre periférica es una condición *sine qua non* para el diagnóstico de la ovalocitosis hereditaria [57, 183], una enfermedad en donde las células ovaladas pueden llegar a ser la mayoría de los eritrocitos. También se observan ovalocitos, aunque en menor proporción al caso anterior, en la deficiencia de hierro, cuando hay hipocromía [79], pueden aparecer como las células en lápiz [184], como se observa en la **figura 29**, en las diferentes formas de talasemia [80], en los síndromes diseritropoyéticos [185] y en el síndrome mielodisplásico con diseritropoyesis [30]. También se pueden observar en el extendido de sangre periférica de pacientes con anemia megaloblástica [29], en donde al combinarse con los macrocitos se visualizan como los macroovalocitos característicos de estas anemias [29], como se observa en la **figura 30**, en pacientes con mieloptosis [170-173] y en pacientes con anemia sideroblástica [85], independiente del origen de ésta.

Observaciones adicionales: además de que en los extendidos de sangre periférica de individuos normales las células ovaladas usualmente constituyen menos del 1% de los eritrocitos, es importante anotar que en algunas áreas del extendido de sangre periférica los ovalocitos se puede presentar como un artefacto del extendido generando una pseudoovalocitosis [4], como se observa en la **figura 31**. Otra forma de ovalocitosis, la ovalocitosis del sudeste asiático, también conocida como eliptocitosis melanésica o eliptocitosis estomatocítica, aún

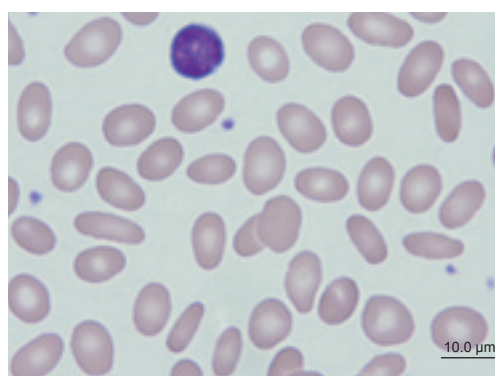


Figura 28. Ovalocito. Ovalocitos en sangre periférica de un paciente con diagnóstico de ovalocitosis hereditaria. Obsérvese la tendencia a concentrar la hemoglobina en los extremos del ovalocito (eliptocito). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanализador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

no descrita en nuestro medio, se encuentra en individuos del sudeste asiático, principalmente de Tailandia, Malasia, Indonesia, Filipinas, Papúa y Nueva Guinea [186, 187]. La prevalencia de esta forma de ovalocitosis entre la población aborigen de la raza melanesia puede llegar hasta el 30%, está menos extendida que la ovalocitosis hereditaria y se asocia con resistencia a la malaria, incluyendo al *Plasmodium falciparum*, *vivax*, *malariae* y *knowlesi* [188-191].

Esferocito

Definición: el esferocito es un eritrocito maduro con un diámetro entre 6,1 μm y 7 μm uniformemente coloreado debido a la pérdida de la forma bicóncava de la célula [9], como se observa en la **figura 32**. Si el esferocito tiene menos de 6 μm se le denomina microesferocito y si tiene más de 7 μm se le denomina macroesferocito, como claramente se observa en la **figura 33**.

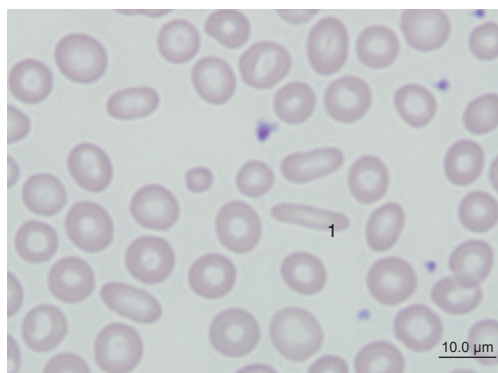


Figura 29. Ovalocito. Ovalocitos en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia ferropénica. Además, se observan otras características de esta anemia como la hipocromía (+), la anisocitosis (+), la poiquilocitosis (++) y la presencia de células en "cigarro" o "lápiz" (1). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

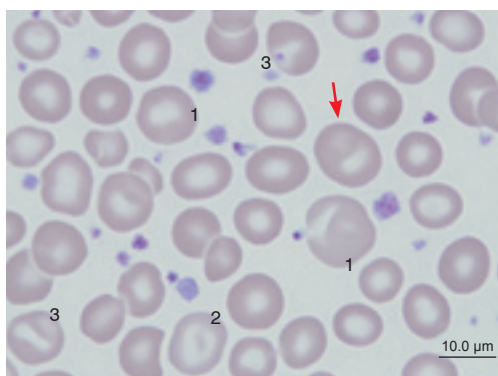


Figura 30. Macroovalocito. Ovalocitos en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia ferropénica. Además de la célula citada, que se señala con una flecha, se observa anisocitosis (++) , poiquilocitosis (++) , macrocitos (1), dianocitos (2) y estomatocitos (3). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

Sinónimos: microesferocito, microesferocito hiperocrómico.

Fisiopatología: el esferocito se forma cuando se presenta un defecto en la función de la membrana del eritrocito [192]. En el caso de la esferocitosis hereditaria, la bomba de sodio produce retención de Na^+ , que aumenta la retención de agua, que a su vez aumenta el volumen intravascular [57].

Correlación clínica: la presencia de esferocitos en el extendido de sangre periférica es una condición *sine qua non* para el diagnóstico de la esferocitosis hereditaria, una enfermedad autosómica dominante que se debe a un defecto de la espectrina, de la anquirina, deficiencia de la proteína 4,2 y de la banda 3 de la membrana del eritrocito [57, 193]. Los esferocitos, también se pueden observar en la

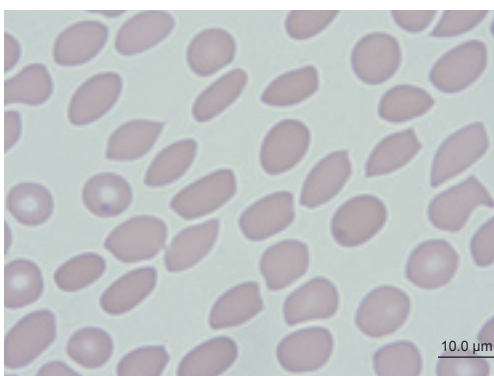


Figura 31. Seudoovalocitos. Ovalocitos formados como artefactos del extendido de sangre periférica, en particular cuando se examinan las colas del extendido de sangre periférica como sucedió en este caso. Obsérvese la tendencia a que las células estén orientadas en un mismo sentido. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

sangre de pacientes con anemia hemolítica con cuerpos de Heinz [194], con reacciones pos-transfusionales [195, 196], con la anemia hemolítica del recién nacido [197], con daño oxidativo de los eritrocitos por ejemplo en los casos de hemólisis por deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa [198, 199], por toxinas como las relacionadas con *Clostridium perfringens* [200-202], *Clostridium difficile* [203] y el veneno de serpiente [204], arácnidos [205] y orugas de mariposa [206]; así como en pacientes con sepsis [207], quemaduras grandes, usualmente con más del 15% [208], intoxicación hídrica, hiperesplenismo, independiente de la causa, en la infección por parvovirus B19 [209, 210] y cuando hay hipofosfatemia [211]. Además de las anteriores circunstancias, en la sangre periférica se pueden observar esferocitos en pacientes que reciben infusión de grandes cantidades intravenosas de lípidos, usualmente en pacientes hiperalimentados [212] y en pacientes con deficiencia de la enzima pirimidina 5'nucleotidasa, en donde los esferocitos pueden aparecer espiculados [213]. En los individuos con estomatocitosis hereditaria se pueden observar macroesferocitos [8].

Observaciones adicionales: los esferocitos típicos, característicamente tienen aumento de la concentración de la hemoglobina corpuscular media y de la hemoglobina corpuscular media y disminución del volumen corpuscular medio, sobretodo en el caso de la esferocitosis hereditaria [57]. El microesferocito es un eritrocito que aparece en la sangre periférica como resultado de hemólisis intravascular, con un diámetro que oscila entre 2 y 4 μm y un volumen corpuscular medio menor de 60 fL. Estas células también se presentan en pacientes con quemaduras extensas [208]. En estos casos es frecuente que los autoanalizadores de hematología malinterpreten estas células como plaquetas, en razón a su tamaño, y en consecuencia den una falsa trombocitosis [72, 208]. Además, los esferocitos se pueden observar como fruto de una mala preparación del extendido de sangre periférica o cuando no se visualizan los campos ideales [4], como se observa en la **figura 34**.

Célula en champiñón

Descripción: la célula en champiñón corresponde a un eritrocito, que además de perder la palidez central, toma la forma de un hongo, de donde deriva su nombre, como se observa en la **figura 35**.

Sinónimos: célula en hongo, *mushroom-shaped cell*, *pincer cell*, *pincer cell*.



Figura 32. Esferocito. Esferocitos en sangre periférica de un paciente con esferocitosis hereditaria. Además de las células descritas, señaladas con flecha, en el extendido se observan las alteraciones características de la esferocitosis hereditaria, en particular policromatofilia, anisocitosis (+ +), poiquilocitosis (+ +), equinocitos (crenócitos) (1) y prequeratocitos o "célula blister" (2), entre otras. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

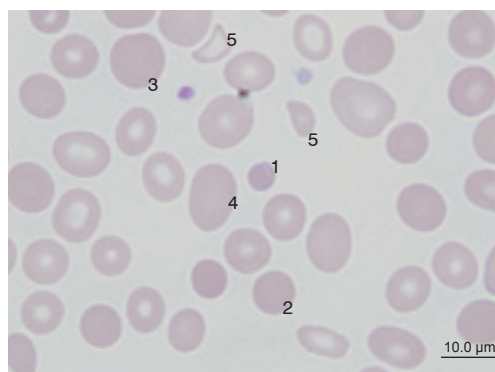


Figura 33. Esferocito. Diferentes formas de esferocitos en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática con antecedentes de haber sido esplenectomizado 5 años antes. Además de las células citadas, se observa anisocitosis (+ +), poiquilocitosis (+ + +), microesferocitos (1), esferocitos (2), macroesferocitos (3), macroovaloesferocitos (4) y esquistocitos (5). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

Fisiopatología: la célula en champiñón se produce como resultado de la deficiencia de la banda 3 en la membrana del eritrocito [214].

Correlación clínica: los pocos estudios hasta el momento disponibles coinciden en afirmar que estas células sólo se presentan en la esferocitosis hereditaria cuando ésta se debe a una deficiencia de la banda 3 y en este caso entre el 0,2% y el 2,3% de los eritrocitos afectados por esta forma de esferocitosis hereditaria [214, 215]. Esta enfermedad es de transmisión autosómica dominante, poco sintomática, caracterizada por anemia moderada, esferocitosis y presencia de células en hongo en el extendido de sangre periférica [215-219]. Las células en champiñón también se pueden observar en pacientes con eritroleucemia [220] y en nuestro medio, aparte de haberlos observado en pacientes con esferocitosis hereditaria, también se han evidenciado en pacientes con anemia hemolítica autoinmune, como se muestra en la **figura 36**.

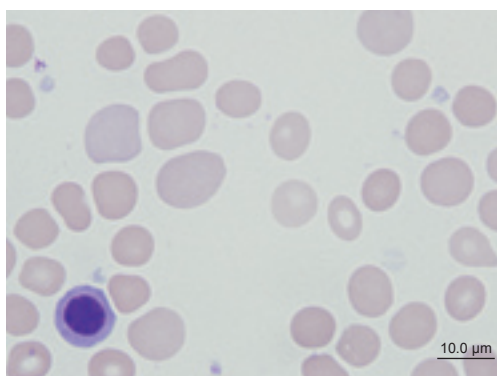


Figura 34. Seudoesferocito. Formación artificial de esferocitos en la parte más distal del extendido de sangre periférica. Como en este caso que corresponde a la sangre periférica de un paciente con una mieloptisis, en donde se observa un eritroblasto, puede confundirse con una anemia hemolítica autoinmune. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

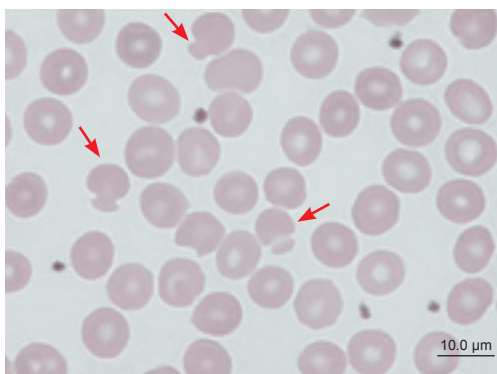


Figura 35. Célula en champiñón. Células en champiñón en sangre periférica de un paciente con esferocitosis hereditaria posiblemente relacionada con deficiencia de la banda 3 de la membrana de los eritrocitos. Además de las células citadas, que se señalan con una flecha, se observa anisocitosis (+), poiquilocitosis (++) y algunos esferocitos, entre otras. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

Knizocito

Descripción: el knizocito, derivado del prefijo “knizo” que significa puente, es un eritrocito con más de dos concavidades, que en el extendido de sangre periférica se observa como una banda oscura de hemoglobina en el centro de la célula que deja una zona hipocrómica a cada lado, lo que le da el aspecto de una “canasta de mano” [8], como se observa en la **figura 37**.

Sinónimos: célula triangular, célula tricóncava, célula en canasta, *pinched bottle*, *pinch cell*.

Fisiopatología: los knizocitos se observan en la sangre periférica de pacientes con anemia



Figura 36. Célula en champiñón. Célula en champiñón en la sangre periférica de un paciente con anemia hemolítica autoinmune. Además de las células descritas, en el extendido de sangre periférica se observan las alteraciones características de la anemia hemolítica autoinmune, en particular anisocitosis (+), poiquilocitosis (++) , policromatofilia (+), esferocitos (1) y esferoovalocitos (2), entre otras. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

hemolítica en general y con mayor frecuencia en pacientes con esferocitosis hereditaria y en algunas hemoglobinopatías [57]. También se encuentran en la sangre periférica de pacientes con cáncer de ovario [221], en pacientes con alteraciones de la relación lecitina:colesterol acetiltransferasa [222], en pacientes con cirrosis [223], especialmente en aquellos consumidores habituales de alcohol [34], como se observa en la **figura 38**, incluida la estomatocitosis adquirida por hepatopatía alcohólica [151], en pacientes con diabetes mellitus [224], en individuos sometidos a exposición prolongada al ozono [225] y en astronautas entre 20 y 30 días después del lanzamiento al espacio [149].

Observaciones adicionales: es posible observar algunos knizocitos en situaciones de normalidad, en la sangre periférica de niños recién nacidos [73] y como artefactos de laboratorio como se observa en la **figura 39**.

Eccentricocito

Descripción: el eccentricocito es un eritrocito, usualmente más pequeño que el normal, con distribución irregular de la hemoglobina, en donde ésta se dispone como si estuviese despegada de la parte interna de la membrana y concentrada en uno de sus extremos, como se observa en la **figura 40**.

Sinónimos: célula hemifantasma, pseudoesferocitos, *hemi-ghost cell*.

Fisiopatología: similar a los cuerpos de Heinz, el eccentricocito expresa un daño oxidativo del eritrocito que induce entrecruzamiento de las proteínas de la membrana.

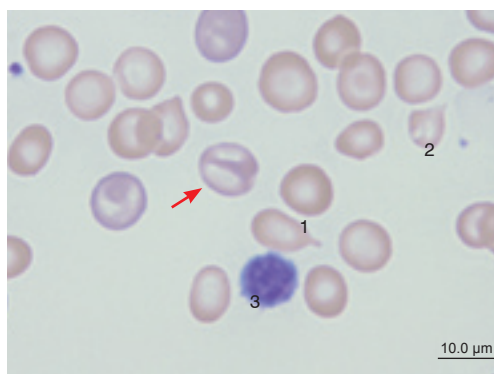


Figura 37. Knizocito. Knizocito (célula en canasta) en la sangre periférica de un paciente con anemia secundaria a una hemoglobinopatía. Además de la célula citada, que se señala con una flecha, se observa anisocitosis (+), poiquilocitosis (++), policromatofilia (+), dacriocitos (1) y esquistocitos (2), entre otras. También se observa un macrotrombocito (3). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

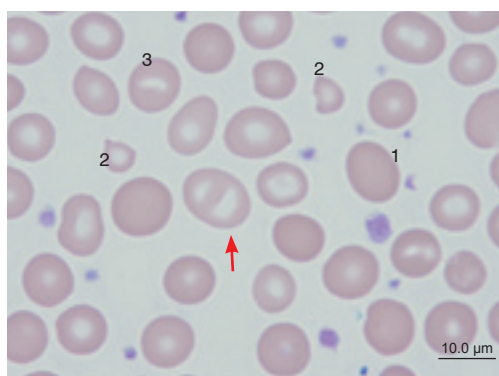


Figura 38. Knizocito. Macroovaloknizocito en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia perniciosa. Además de la célula citada, que se señala con una flecha, se observa anisocitosis (++), poiquilocitosis (++), macroovaloesferocitos (1), esquistocitos (2) y estomatocitos (3), entre otros. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

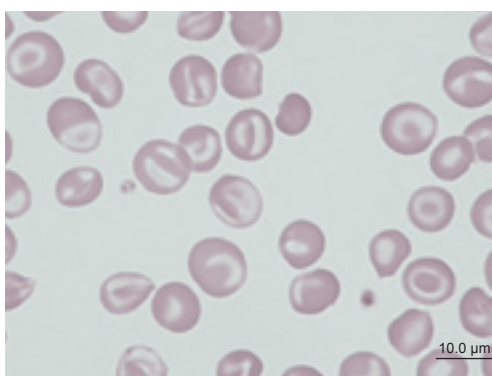


Figura 39. Seudoknizocito. Pseudoknizocitos en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de hemoglobinopatía C (Hb CC) que se mostró en la **figura 20**. Además de las células descritas, en el extendido de sangre periférica se observan las alteraciones características de la hemoglobinopatía C (Hb CC), en particular los dianocitos. Coloración de Wright sobre laminillas. 1.000X.

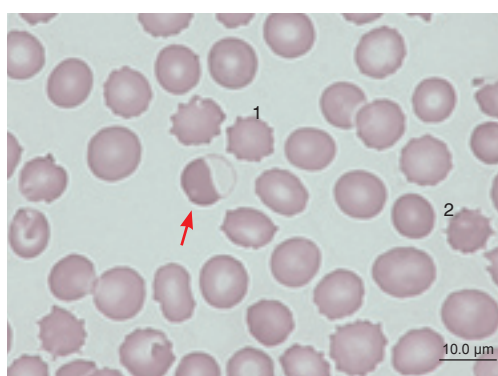


Figura 40. Eccentricocito. Sangre periférica de un paciente esplenectomizado por púrpura trombocitopénica idiopática. Además del eccentricocito, que se señala con una flecha, en el extendido de sangre periférica se observan otras alteraciones características de la sangre periférica de un individuo esplenectomizado, en particular equinocitos (1) y acantocito (2). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

Correlación clínica: los eccentricocitos, además de encontrarse en la sangre periférica de humanos con deficiencia de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa [199, 226], están asociados con hemólisis inducida por medicamentos [227]. También se han observado en el extendido de sangre periférica de algunos animales como perros [228, 229] y caballos [230], como resultado de estrés oxidativo relacionado con deficiencia de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, y tras el consumo de cebolla, entre otros factores.

Células espiculadas

En la literatura relacionada con la morfología de los eritrocitos, los términos de “células espiculadas” y “células espiculadas propiamente dichas” son muy confusos [8]. De acuerdo con Bessis, un excelente morfológico de sangre, las células espiculadas se dividen, de acuerdo

con las características de los eritrocitos bajo el microscopio electrónico, en equinocito, acantocito, queratocito y esquistocito, clasificación que se recomienda aplicar para el informe de esta morfología en los estudios de sangre periférica en nuestro medio.

Equinocito

Descripción: el equinocito, más conocido en el medio como crenocito, es un eritrocito maduro que, conservando su forma bicóncava y su palidez central, muestra espículas cortas con extremos romos, usualmente más de 30, distribuidas regularmente por toda la superficie de la célula [9] que recuerda un erizo de mar, de donde deriva su nombre, como se observa en la figura 41.

Sinónimos: crenocito, célula crenada, *burr cell*.

Fisiopatología: el equinocito se presenta como resultado de una expansión preferencial de la capa lipídica exterior del eritrocito [231].

Correlación clínica: los equinocitos se presentan en varias situaciones médicas, en donde las más frecuentes e importantes son algunas enzimopatías como la deficiencia de la enzima piruvato quinasa [5], en pacientes con anemia hemolítica aguda [232], en la fase de uremia en pacientes con enfermedad renal crónica [233, 234], en pacientes con hepatopatías crónicas [235], en pacientes desnutridos con hipofosfatemia [232] e hipomagnesemia [236], en pacientes con quemaduras severas [237], en atletas corredores de larga distancia en las horas siguientes a la competencia [238] y en pacientes que han sido transfundidos [156] debido a que en la sangre de banco se forman equinocitos en cantidad proporcional con la edad de la sangre, conocidos como esferoequinocitos [8]. También se presentan equinocitos tras la administración de algunos medicamentos, como la ciclosporina [239], la furosemida [240], la adriamicina [241], la fenilhidracina [242], los inhibidores de tromboxano sintetasa [243] y el dapsona [244], en pacientes sometidos a hemodiálisis [245] y tras la exposición a tóxicos como el arsénico [246], el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) [247] y la corriente eléctrica de alta frecuencia [248]. También se presentan en pacientes con anemia hemolítica por deficiencia de la enzima aldolasa [249] y en la descom-

presión de buceadores [250]. Recientemente se ha demostrado que los medios de contraste yodados para estudios radiológicos pueden inducir la formación de equinocitos [251].

Observaciones adicionales: los equinocitos también se pueden presentar como artefactos que se generan cuando en el laboratorio clínico se presenta una o varias de las siguientes circunstancias: (1) pérdida de líquido intracelular, (2) aumento de los coeficientes de sangre anticoagulante (debido a la técnica durante una flebotomía o error en la medición de anticoagulante), (3) secado lento del extendido de sangre periférica, y (4) cuando el paciente está deshidratado [5], como se observa en la **figura 42**.

Acantocito

Descripción: el acantocito es un eritrocito con perfil dentellado y espinoso con espículas (3 a 12) de diferente longitud [252]. El acantocito se diferencia del equinocito en que el primero usualmente posee menos proyecciones y éstas son asimétricas y con grandes variaciones en el tamaño y que, además, pierde la palidez central del eritrocito afectado [253], como se observa en la **figura 43**.

Sinónimos: célula espiculada, *spurr cell*, *spike cell*, *thorn cell*.

Fisiopatología: los acantocitos se presentan como resultado de una alteración de la composición de los lípidos de la membrana de los eritrocitos [11].

Correlación clínica: la presencia de acantocitos en el extendido de sangre periférica indica una alteración en la composición de los lípidos de la membrana de los eritrocitos [57], como la que se presenta en la abetalipoproteinemia [254, 255], en la hipobetalipoproteinemia [256] y en la hipoprebetalipoproteinemia [257], todas ellas de origen hereditario [57]. Los acantocitos también se observan en pacientes con hepatopatías crónicas [152, 258-261], especialmente las que están asociadas con alcoholismo crónico [34, 262, 263] y muy particularmente con el síndrome de Zieve (cirrosis alcohólica), en todos los casos es explicable por los cambios que se presentan en los fosfolípidos plasmáticos en el curso de la hepatopatía [264] y es importante anotar que en estos casos, los acantocitos desaparecen después de un trasplante hepático exitoso [260]. Los acantocitos también se pueden observar, aunque en menor proporción y cantidad, en el extendido de la sangre periférica de pacientes con asplenia e hiposplenia [5, 265], con hipotiroidismo [266], con síndrome mielodisplásico con diseritropoyesis [267, 268], con enfermedad celíaca [269, 270], con leucemia aguda [271], con hemocromatosis [272], con anorexia nerviosa

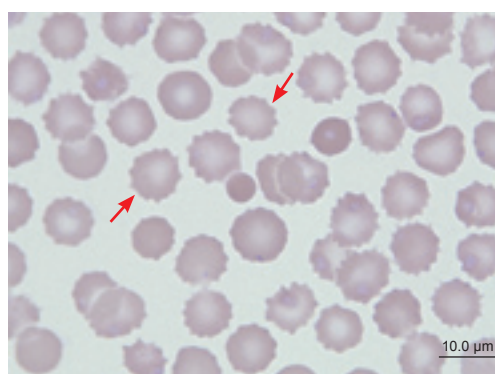


Figura 41. Equinocito. Equinocitos en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática con antecedentes de haber sido esplenectomizado 5 años antes. Además de las células citadas, que se señalan con una flecha, se observa anisocitosis (+) y poiquilocitosis (+++), entre otras. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

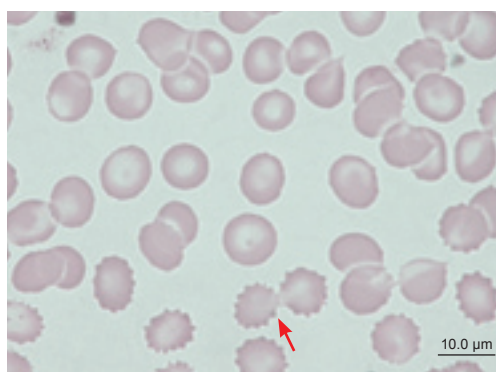


Figura 42. Equinocitos. Equinocitos como resultado de un artefacto en el extendido de sangre periférica de un individuo normal. Como se observa en la parte superior del extendido, las células muestran una morfología dentro de límites normales. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología XE-Alpha N de Sysmex®, 1.000X.

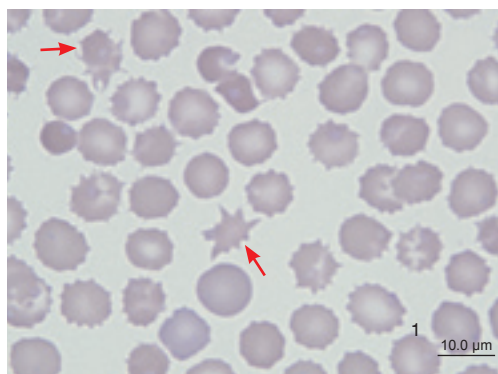


Figura 43. Acantocito. Acantocitos en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática con antecedentes de haber sido esplenectomizado 5 años antes. Además de las células citadas, que se señalan con una flecha, se observa anisocitosis (+), poiquilocitosis (+++), policromatofilia (+) y equinocitos (1), entre otras. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

[273] y desnutrición crónica [274], con terapia con heparina [275], con mieloptisis [276], con preeclampsia y con eclampsia [277] y con el síndrome de McLeod y formas asociadas, como se analizará a continuación.

El síndrome de McLeod es una miopatía rara, benigna, ligada al cromosoma X, que se transmite en forma recesiva, caracterizada por síntomas asociados con hiporreflexia, movimientos coriformes y cardiomiopatía, en donde hay disminución en la expresión de los antígenos del grupo sanguíneo Kell, anemia hemolítica, elevación de la enzima creatinquinasa sérica y presencia de acantocitos en sangre periférica [278] que, además de la presencia de acantocitos en el extendido de sangre periférica, incluye manifestaciones como corea-acantocitosis [279, 280], neuroacantocitosis [281], hipoperfusión e hipometabolismo cerebral [282], neuropatía periférica [283] y tics y movimientos involuntarios [284].

Observaciones adicionales: además de la utilidad clínica de la identificación de los acantocitos en la sangre periférica, la presencia de acantocitos en orina es de utilidad para diferenciar la nefropatía diabética de otras formas de glomerulonefritis: en contraste con la hematuria de origen diferente a la de diabetes mellitus, la acantocituria (acantocitos en orina) es poco frecuente en el diagnóstico clínico de la nefropatía diabética; en los pacientes diabéticos con proteinuria: el hallazgo de acantocitos en orina orienta a la presencia de una nefropatía no diabética en donde estaría indicado el estudio histológico del riñón [285]. Los acantocitos no presentan el fenómeno de *rouleaux* y no son reversibles cuando se suspenden en plasma fresco [8]. Las alteraciones relacionadas con los acantocitos también se pueden presentar en las plaquetas [286].

Queratocito

Descripción: el queratocito es un eritrocito maduro que presenta dos proyecciones citoplasmáticas, en forma de espícula, que se parecen a cuernos, o en forma de casco o de sombrero de polichinela [8], como se observa en la **figura 44**. Los queratocitos ocasionalmente pueden tener una sola proyección.

Sinónimos: célula en casco, célula en yelmo, células mordidas, células cornudas, *horn cell* y *bite cell*.

Fisiopatología: los queratocitos se presentan cuando los eritrocitos han sufrido algún trauma, especialmente cuando se ponen en contacto con redes de fibrina dentro de la microcirculación o cuando se presentan reacciones antígeno-anticuerpo [8]. Los queratocitos también pueden resultar de la acción del bazo sobre los cuerpos de Heinz [287]. En la **figura 45** se muestra cómo se forma un queratocito a partir de una célula "blister" o prequeratocito [199].

Correlación clínica: los queratocitos se presentan en varias situaciones médicas como la uremia en pacientes con enfermedad renal crónica, en pacientes con valvulopatías, en pacientes con neoplasias con compromiso de médula ósea (mieloptisis), en pacientes con hemangiomas

cavernosos y en pacientes con anemia hemolítica, especialmente la anemia hemolítica microangiopática y en las enzimopatías, como la deficiencia de la enzima piruvato quinasa [8].

Observaciones adicionales: el queratocito se diferencia del esquistocito en que su contenido de hemoglobina es normal o sólo ligeramente inferior a lo normal y que éste no se ha formado por partición o bisección del eritrocito.

Esquistocito

Descripción: el esquistocito es un fragmento de eritrocito que en el extendido de sangre periférica se observa con una amplia variación en el tamaño y en la forma [9], como se muestra en las **figuras 46 y 47**. Una forma relativamente frecuente de esquistocito es una estructura filamentososa o lineal que se presenta en la sangre periférica de pacientes con anemia falciforme [288], como se observa en la **figura 48**.

Sinónimos: célula fragmentada, fragmento de eritrocito, fragmentocito, *split cell*.

Fisiopatología: los esquistocitos se dan como resultado de un daño mecánico de la membrana del eritrocito, ya sea en la circulación o en la medula ósea que puede afectar tanto a eritrocitos normales como anormales [8]. La fragmentación de los eritrocitos usualmente es el resultado de la interacción de éstos con endotelio dañado o depósitos de fibrina, en donde el eritrocito se fragmenta al deslizarse sobre las redes de fibrina, como se visualiza en la **figura 49**. [289].

Correlación clínica: los esquistocitos se presentan en pacientes con anemia hemolítica microangiopática por coagulación intravascular diseminada [290], púrpura trombótica trombocitopénica [290-292], síndrome hemolítico urémico [292] y por síndrome HELLP (*Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*), que incluye anemia hemolítica, enzimas hepáticas aumentadas y trombocitopenia [293]; en pacientes con válvulas cardíacas prostéticas [294, 295], en pacientes con quemaduras extensas [208, 296] y en pacientes con uremia [297]. También se observan en pacientes con eritroleucemia [220, 298], en pacientes con síndrome mielodisplásico [299] y en pacientes con piropoiquilocitosis hereditaria [300], una enfermedad muy rara que cursa con anemia hemolítica intensa que responde parcialmente a esplenectomía,



Figura 44. Queratocito. Queratocito en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de un síndrome mielodisplásico. Obsérvese, en el extremo inferior derecho, un "blasto" que ocasionalmente acompaña a este síndrome. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.



Figura 45. Queratocito/prequeratocito. Queratocitos en sangre periférica de un paciente con insuficiencia renal crónica en fase terminal. Oportunamente, en el eritrocito del centro de la microfotografía se observa, en la parte inferior, una pequeña vacuola (lo que para algunos se conoce como "célula blister" o prequeratocito), que al romperse da origen a que los extremos que resultan se vayan a los lados, dando la forma característica de "cuerno", que se evidencia en el lado izquierdo de la citada célula. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

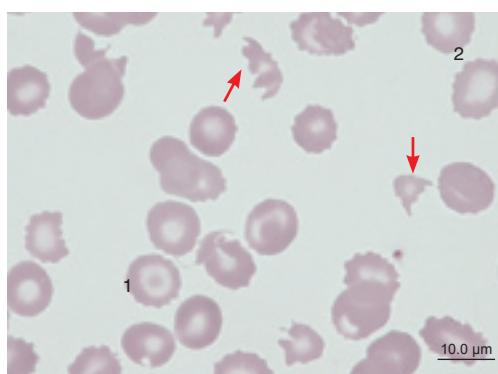


Figura 46. Esquistocito. Esquistocitos en un paciente con diagnóstico de coagulación intravascular diseminada. Además de las células citadas, que se señalan con una flecha, se observa anisocitosis (+), poiquilocitosis (++), dianocitos (1) y equinocitos (crenocitos) (2), entre otros. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

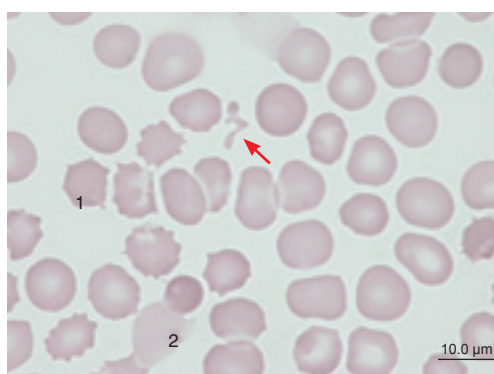


Figura 47. Esquistocito. Esquistocito en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática con antecedentes de haber sido esplenectomizado 5 años antes. Como en este caso, que el eritrocito o lo que queda del eritrocito ha tomado una forma caprichosa de un número siete (7). Además de las células citadas, que se señalan con una flecha, se observa anisocitosis (++), poiquilocitosis (++), acantocitos (1) y células fantasma (2), entre otras. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

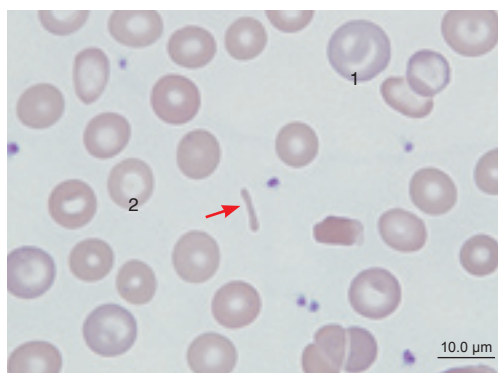


Figura 48. Esquistocito. Esquistocito en anemia falciforme (Hb SS). Además de la célula citada, que se señala con una flecha, se observa anisocitosis (++), poiquilocitosis (++), dianocitos (1) y anulocitos (2), entre otras. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

y en pacientes con anemia hemolítica, independiente de la etiología, como evidencia de la destrucción de los eritrocitos.

Observaciones adicionales: cuando los esquistocitos se producen por daño mecánico de los eritrocitos usualmente coexisten con queratocitos y cuando se presentan en pacientes quemados, también se observan microcitosis y microesferocitos [8].

Inclusiones eritrocitarias

En el extendido de sangre periférica es posible observar múltiples inclusiones anormales pero muchas de ellas, como los anillos de Cabot [301], los cuerpos de Pappenheimer [302], los cristales de hemoglobina C [303] y los cuerpos de Heinz [304] son supremamente raras o requieren coloraciones especiales para poder observarlas, que igualmente podrán ser consultados en las referencias citadas. Bajo este subtítulo se analizarán los eritroblastos circulantes, el punteado basófilo y a los cuerpos de Howell-Jolly, que pueden ser observados en los extendidos de sangre periférica coloreados con Wright.

Eritroblastos circulantes

Descripción: los eritroblastos son células nucleadas precursoras de los eritrocitos que normalmente no circulan y cuando éste se presenta usualmente aparecen las formas ortocromáticas y en menor proporción las formas policromáticas y sólo en los casos más graves los eritroblastos basófilos [8], como se observa en las **figuras 50 a 53**.

Sinónimos: células rojas nucleadas, glóbulos rojos nucleados, eritroblastosis.

Fisiopatología: los eritroblastos pueden aparecer en sangre periférica en una de las siguientes circunstancias: (1) cuando la arquitectura de la medula ósea se altera por cualquier causa, (2) cuando aumenta la rata de eritropoyesis, (3) en las enfermedades en donde se retarda el ciclo de maduración medular de los eritroblastos, y (4) en el síndrome mielodisplásico con diseritropoyesis [305].

Correlación clínica: como se ha expresado, la fisiopatología por la cual se encuentran eritroblastos en la sangre periférica puede ser muy variable. De acuerdo con la fisiopatología, los eritroblastos en sangre periférica se relacionan con una amplia posibilidad de situaciones clínicas. En el caso del daño de la arquitectura medular, ésta se puede presentar por compromiso de la medula ósea de enfermedades malignas o premalignas como pueden ser en las anemias mieloptísicas de origen hematopoyético, incluidas las leucemias [9], o no-hematopoyético con o sin cuadro de reacción leucoeritroblástica [306, 307], el síndrome mielodisplásico con diseritropoyesis [30], la eritroleucemia o enfermedad de Di Guglielmo [220] y en la metaplasia mieloide agnógena [163]; en el caso del aumento de la producción de eritrocitos la causa más frecuente son las anemias hemolíticas, especialmente con mayor número de células en los periodos de crisis [33, 57, 110, 160], incluida la eritroblastosis fetal [197], las talasemias [80], los estados postratamiento de deficiencias como ferropenia [79] o vitamina B₁₂ [29] y los estados poshemorrágicos [9]; en el caso del retardo en la maduración de los eritrocitos la causa más frecuente es la anemia megaloblástica, en particular la relacionada con la deficiencia de la vitamina B₁₂ [29] y las hepatitis alcohólicas [308]; y finalmente la eritroblastosis periférica que se presenta en el síndrome mielodisplásico con diseritropoyesis [30], en los pacientes con asplenia e hiposplenia, independiente de la etiología [309] y en algunos casos de anemia aplásica [310].

Observaciones adicionales: vale la pena anotar que los autoanalizadores de hematología de cuarta generación tienen un módulo opcional para la identificación y el recuento de eritroblastos circulantes que le agiliza el estudio y el análisis de estas células al personal del laboratorio clínico [10].

Punteado basófilo

Descripción: el punteado basófilo corresponde a pequeños gránulos, variables en tamaño y número, distribuidos en todo el citoplasma de los eritrocitos que se visualizan de color azul grisáceo con los colorantes convencionales de hematología [8], como se observa en las **figuras 54 a 57**.

Sinónimos: basofilia difusa.

Fisiopatología: el punteado basófilo está compuesto por ácido ribonucleico y representa agregados de ribosomas [311].

Correlación clínica: la presencia de punteado basófilo en el extendido de sangre periférica es muy inespecífica debido a que es un hallazgo que se asocia con una amplia gama de etiologías [312] tanto hereditarias como adquiridas, en donde característicamente hay eritropoyesis inadecuada o diseritropoyesis. Dentro de las enfermedades hereditarias están los síndromes ta-

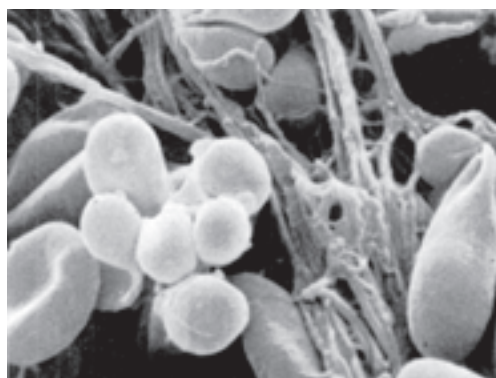


Figura 49. Formación de un esquistocito al ponerse en contacto el eritrocito con redes de fibrina. Tomado, con autorización, de **Bull BS, Kuhn IN.** *The production of schistocytes by fibrin strands (a scanning electron microscope study).* Blood 1970; 35: 104-111 [289].

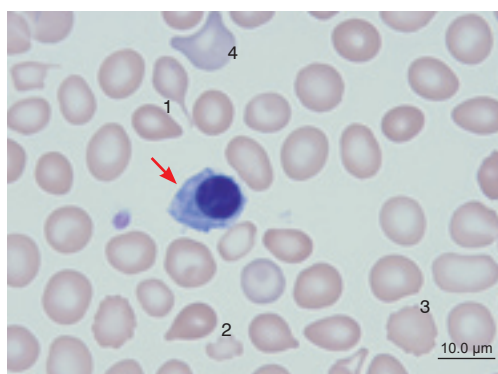


Figura 50. Eritroblasto. Eritroblasto en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de un síndrome dismielo-poyético. Además de las células citadas, que se señalan con una flecha, se observa anisocitosis (+ +), poiquilocitosis (+), policromatofilia, dacriocitos (1), esquistocitos (2), equinocitos (3) y queratocitos (4), entre otras. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

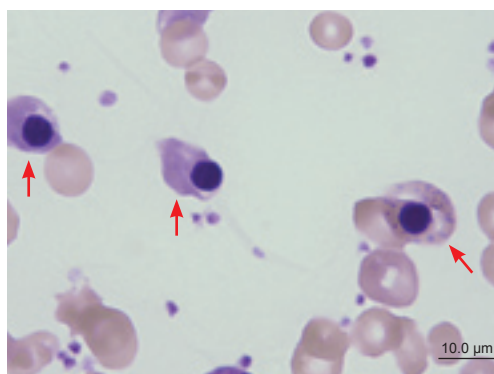


Figura 51. Eritroblasto. Eritroblastos en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune, Coombs positiva. Además de las células citadas, que se señalan con una flecha, se observa anisocitosis (+), poiquilocitosis (+ +) y policromatofilia (+). También se observa, en el cuadrante inferior derecho, un eritroblasto con punteado basófilo. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

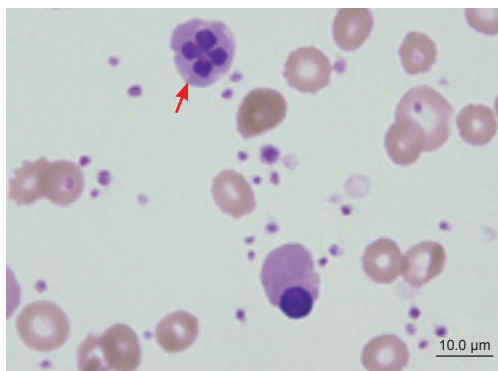


Figura 52. Eritroblasto. Eritroblastos en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune, Coombs positiva. Además de las células citadas, que se señalan con una flecha, se observa anisocitosis (+) y poiquilocitosis (+ +). También se observa en uno de los eritroblastos alteraciones en el núcleo que muestra una forma de "flor". Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.



Figura 53. Eritroblasto. Eritroblasto en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de coagulación intravascular diseminada. Además de las células citadas, que se señalan con una flecha, se observa anisocitosis (+), poiquilocitosis (+ +), equinocitos (1), dianocitos (2), esquistocitos (3) y equinovalocitos (4), entre otras. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

lasémicos, especialmente la β -talasemia (anemia de Cooley) [80, 313] y las hemoglobinopatías inestables [82]. A este grupo también pertenecen la deficiencia hereditaria de la enzima pirimidina 5'nucleotidasa [103, 213], una enzima necesaria para la degradación del ARN de la célula, como una condición autosómica recesiva [314] y la enfermedad de Wilson [315]. Al segundo grupo, el correspondiente a las enfermedades adquiridas, pertenecen la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂, incluida la anemia perniciosa, o de ácido fólico [29], las anemias sideroblásticas [85], la intoxicación por metales pesados como el plomo [316] y el arsénico [317], en donde se correlaciona estrechamente con el grado de intoxicación [104] y en los síndromes dismielo-poyéticos y en las leucemias [30].

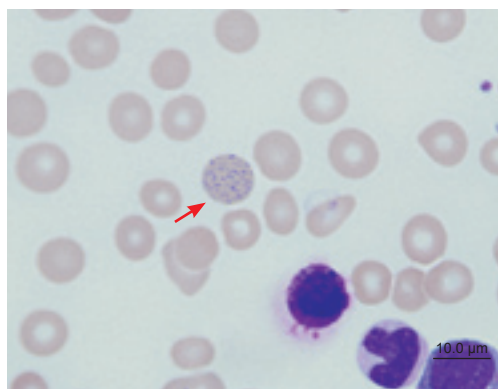


Figura 54. Punteado basófilo. Punteado basófilo en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de leucemia mieloide crónica. Además del hallazgo descrito, en el extendido de sangre periférica se observan las alteraciones características de un paciente con diagnóstico de leucemia mieloide crónica. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.



Figura 55. Punteado basófilo. Punteado basófilo en un ovalocito en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de síndrome dismielopoyético. Además del hallazgo descrito, que se señala con una flecha, en el extendido de sangre periférica se observan las alteraciones características de un paciente con diagnóstico de síndrome dismielopoyético, en particular anisocitosis (++), poiquilocitosis (++), dacriocitos (1) y ovalocitos (2), entre otras. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

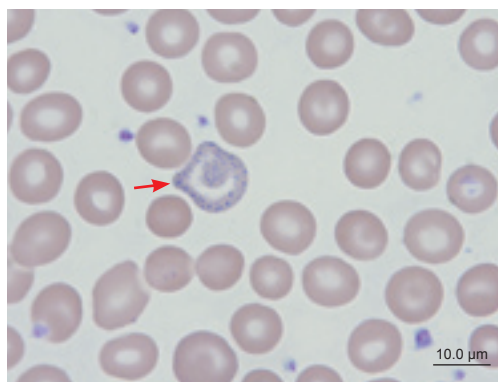


Figura 56. Punteado basófilo. Punteado basófilo en el extendido de sangre periférica de un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. Además del hallazgo descrito, en el extendido de sangre periférica se observan las alteraciones características de un paciente con diagnóstico de anemia asociada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, en particular la macrocitosis por antirretrovirales. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

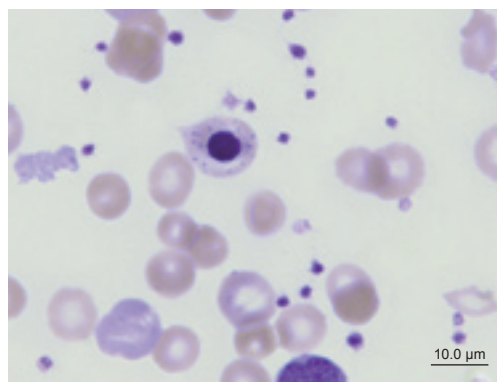


Figura 57. Punteado basófilo. Punteado basófilo en un eritoblasto en el extendido de sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune, Coombs positiva. Además del hallazgo descrito, en el extendido de sangre periférica se observan las alteraciones características de un paciente con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune, en particular la presencia de anisocitosis (++) y policromatofilia (++) Coloración de Wright utilizando un extensor y coloador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

Cuerpos de Howell-Jolly

Descripción: los cuerpos de Howell-Jolly son estructuras únicas, ocasionalmente dobles, pequeñas y redondas que conforman gránulos densos, de color azul rojizo o violeta, de un tamaño similar al de una plaqueta [9], usualmente no mayor a $0,5 \mu\text{m}$, como se observa en las **figuras 58 a 61**.

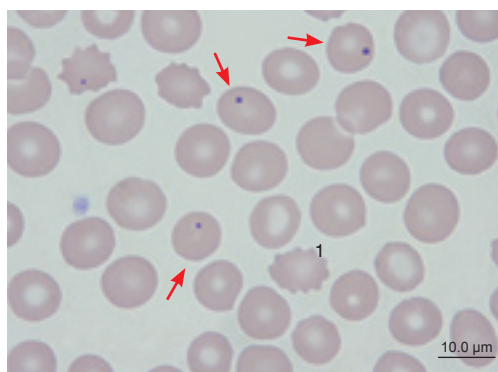


Figura 58. Cuerpo de cuerpo de Howell-Jolly. Cuerpos de Howell-Jolly en el extendido de sangre periférica de un paciente esplenectomizado por púrpura trombocitopénica idiopática. Además de la inclusión descrita, que se señalan con flechas, en el extendido de sangre periférica se observan las alteraciones características de un paciente esplenectomizado, en particular la presencia de equinocitos (crenócitos) (1). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N® 1.000X.

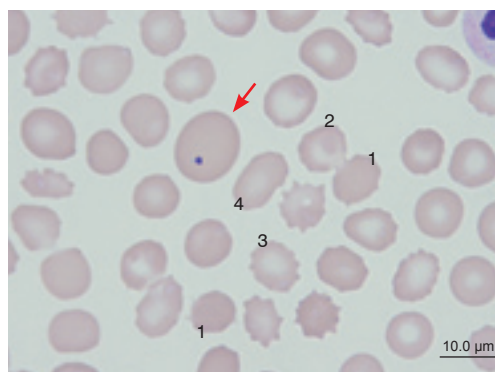


Figura 59. Cuerpo de cuerpo de Howell-Jolly. Cuerpo de Howell-Jolly en un macroovalocito en el extendido de sangre periférica de un paciente esplenectomizado por púrpura trombocitopénica idiopática. Además de la inclusión descrita, que se señala con una flecha, en el extendido de sangre periférica se observan las alteraciones características de un paciente esplenectomizado, en particular anisocitosis (++), poiquilocitosis (++), acantocitos (1), diazocitos (2), equinocitos (crenócitos) (3) y ovalocitos (4). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N® 1.000X.

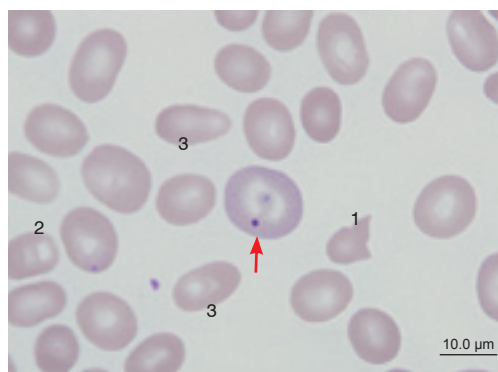


Figura 60. Cuerpo de cuerpo de Howell-Jolly. Cuerpo de Howell-Jolly en un macroesferoovalocito en la sangre periférica de un paciente esplenectomizado por una púrpura trombocitopénica idiopática. Además de la inclusión descrita, que se señala con una flecha, en el extendido de sangre periférica se observan las alteraciones características de un paciente esplenectomizado, en particular anisocitosis (++), poiquilocitosis (++), esquistocitos (1), knizocitos (2) y ovalocitos (3), entre otras. También, obsérvese que la célula con el cuerpo de cuerpo de Howell-Jolly tiene punteado basófilo. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

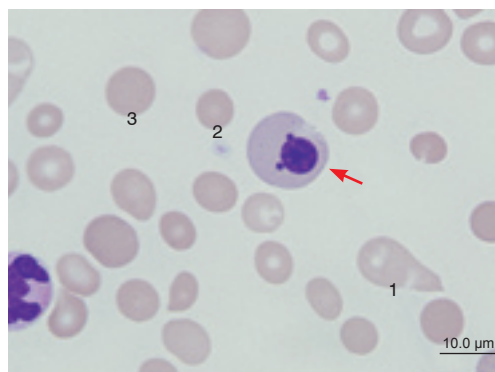


Figura 61. Cuerpo de cuerpo de Howell-Jolly. Dos cuerpos de Howell-Jolly en un eritroblasto en la sangre periférica de un paciente con diagnóstico de leucemia mieloide crónica. Además del hallazgo descrito, que se señala con una flecha, en el extendido de sangre periférica se observan las alteraciones características de un paciente con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, en particular anisocitosis (++), poiquilocitosis (++) y la presencia de macrodacricitos (1), microesferocitos (2) y esferocitos (3). Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

Sinónimos: no tiene.

Fisiopatología: los cuerpos de Howell-Jolly corresponden a remanentes de material nuclear que resulta de la expulsión incompleta del núcleo del eritroblasto ortocromático en la fase final de la eritropoyesis [9], que normalmente deben ser removidos de la circulación por el bazo [318-320].

Correlación clínica: los cuerpos de Howell-Jolly son el reflejo de la función del bazo [318]. Los cuerpos de Howell-Jolly se pueden encontrar en todos los casos en donde hay hipofunción del bazo ya sea por asplenia o por hiposplenia, independiente de la etiología [318, 319, 321]. También se ha encontrado hipofunción esplénica en enfermedades autoinmunes como la glomerulonefritis [322], el lupus eritematoso sistémico [323-325] y la artritis reumatoide [326, 327]; también se pueden observar en pacientes trasplantados [328, 329], en pacientes con enfermedad injerto contra huésped [329], en pacientes con enfermedades gastrointestinales [330, 331] como la enfermedad celiaca [332-334], en pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alcoholismo [335] y en pacientes con sarcoidosis [336]. En el caso de pacientes con amiloidosis primaria, la presencia de cuerpos de Howell-Jolly es altamente específica para predecir la infiltración esplénica por amiloide [337, 338]. Además, la presencia de cuerpos de Howell-Jolly en la sangre periférica puede ser el primer indicio de un infarto esplénico [339] o de una asplenia congénita [321].

Los cuerpos de Howell-Jolly, además de estar asociados con las alteraciones de las funciones del bazo antes descritas, se observan en la sangre periférica de pacientes con anemia hemolítica, independiente del tipo de etiología [340], en las anemias megaloblásticas, en forma muy constante y característica, en la anemia perniciosa [29], en donde es posible observar múltiples cuerpos de Howell-Jolly en un mismo eritrocito.

Observaciones adicionales: en la sangre de niños recién nacidos es posible observar escasos cuerpos de Howell-Jolly [341], posiblemente como expresión de inmadurez esplénica, como también puede presentarse en personas de edad [342] como resultado de “desgaste” de algunos órganos, como el bazo en este caso. La presencia de cuerpos de Howell-Jolly en la sangre puede elevar falsamente el recuento de reticulocitos cuando éste se hace por métodos electrónicos [343], ya sea por citometría de flujo o por tecnología incorporada al autoanalizador de hematología, razón más para el estudio del extendido de sangre periférica en todos los casos en donde se detecte un valor anormal. Cuando en el laboratorio clínico se observan cuerpos de Howell-Jolly, éstos se informan como presentes y no se cuantifican como la mayoría de los otros hallazgos morfológicos [25].

Variaciones en la hemoglobinización

Hipocromía

Descripción: la hipocromía es la disminución de la coloración característica del eritrocito que usualmente se presenta asociada con aumento de la palidez central de la célula y disminución del tamaño del eritrocito [7], como se observa en la **figura 62**.

Sinónimos: hipocromasia.

Fisiopatología: la hipocromía representa un defecto en la hemoglobinización con disminución de ésta a nivel intracelular [7].

Correlación clínica: la mayoría de los casos en donde se encuentra hipocromía en el extendido de sangre periférica se debe a la deficiencia de hierro, en donde típicamente se asocia con microcitosis [79] y en mucho menor proporción en pacientes con anemia sideroblástica [85] y en los síndromes talasémicos [80, 174]. También se observa disminución de la síntesis de hemoglobina, por una deficiencia relativa de hierro, en pacientes con enfermedades inflamatorias e infecciosas crónicas [93].

Una forma extrema de hipocromía está representada en el anulocito, definido como un eritrocito en donde la concentración de hemoglobina, en particular la hemoglobina corpuscular

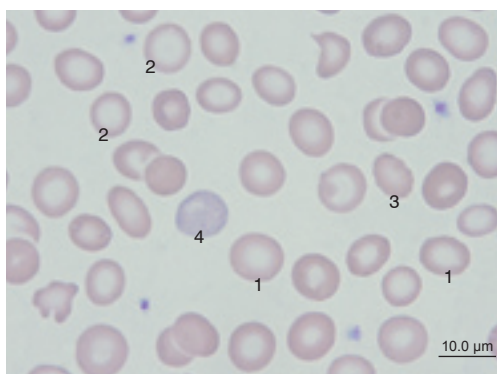


Figura 62. Hipocromía. Extendido de sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia ferropénica en donde se muestra la hipocromía característica de esta deficiencia. Además, se observan las alteraciones características de la sangre periférica de un paciente con ferropenia, en particular anisocitosis (+), poiquilicitosis (++), hipocromía (+++), policromatofilia (+), ovalocitos (1), anulocitos (2), equinocitos (crenocitos) (3) y puntado basófilo (4), entre otras. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

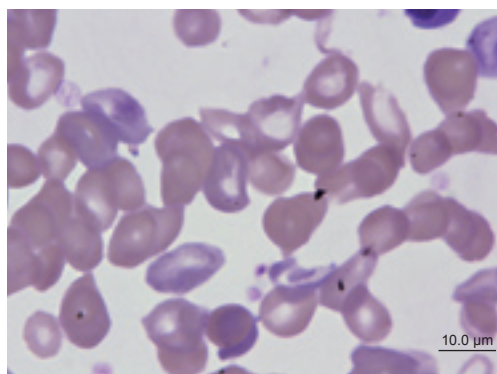


Figura 63. Policromatofilia. Policromatofilia en sangre periférica de un paciente con diagnóstico de anemia hemolítica, en donde se observa la coloración característica, la cual contrasta con la hipocromía observada en la ferropenia de la figura 62. Coloración de Wright utilizando un extensor y coloreador de placas incorporado al autoanalizador de hematología Sysmex XE-Alpha-N®, 1.000X.

media, se ha reducido a tal grado que bajo el microscopio sólo aparece visible la periferia de la célula dando el aspecto clásico de un anillo con un borde muy estrecho [184], como se observa en la **figura 62**. Los anulocitos también se pueden presentar como artefactos de laboratorio y en estos casos los parámetros cuantitativos relacionados con la hemoglobina intraeritrocitaria, como la hemoglobina corpuscular media, la concentración de hemoglobina corpuscular media y la hemoglobina reticulocitaria, no estarían disminuidos.

Policromatofilia

Descripción: la policromatofilia es la coloración grisácea a azulosa que se observa en algunos eritrocitos [7], como se muestra en la **figura 63**. Debido a que los eritrocitos con policromatofilia usualmente corresponden a reticulocitos, su tamaño es un 28% mayor que el tamaño de la población de eritrocitos restantes [344].

Sinónimos: policromasia.

Fisiopatología: la policromatofilia se caracteriza por la presencia intracitoplasmática de material rico en ribosomas [7], responsable de la coloración característica. Los eritrocitos policromáticos usualmente corresponden a reticulocitos [7].

Correlación clínica: la policromatofilia se presenta en varias situaciones médicas, sobre todo en las anemias hemolíticas, independiente de la etiología, pero proporcional al recuento de reticulocitos [8], en los estados poshemorrágicos y cuando en una anemia carencial se alcanza respuesta terapéutica tras un tratamiento adecuado, por ejemplo el hierro en la deficiencia de hierro [79] o la vitamina B₁₂ en

la anemia perniciosa [29], la administración de eritropoyetina y en estados de hipoxia, de todos modos, relacionada con el recuento elevado de reticulocitos. Contrario a los casos en donde la policromatofilia se explica por la presencia de reticulocitosis, en algunos casos como las anemias megaloblásticas y en la anemia aplásica, en donde característicamente hay reticulocitopenia, la policromatofilia también se puede observar en los extendidos de sangre periférica de pacientes con aplasia medular [345], con púrpura trombótica trombocitopénica y con las enfermedades con ella asociadas [290] y en pacientes con porfiria [346]. La policromatofilia también se puede observar en la sangre periférica de pacientes con hematopoyesis extramedular como puede suceder en pacientes con mielofibrosis [163] o carcinomatosis con compromiso medular (mieloptisis) [7].

Observaciones adicionales: en un extendido de sangre normal se pueden observar eritrocitos con policromatofilia en una proporción menor de 0,1% [344].

Agradecimientos

Al personal técnico del Laboratorio Clínico Hematológico S.A., en particular a las bacteriólogas Gloria Elcy Escobar Gallo y Luz Marina Valencia Zuluaga, quienes colaboraron en la identificación de las placas de donde proceden la mayoría de los microfotografías que documentan este módulo.

Summary: Despite the huge technological advances associated with the cell blood count, in particular those derived from the hematology autoanalyzers, each generation more complete and sophisticated, the blood smear continues as the “gold standard” for the diagnosis in hematology. According to the good practices in hematology, the blood smear is indicated in all hemograms that show a deviation in the direct, indirect or calculated counts, or when there is a hematological or non-hematological entity suspected to be causing hematological manifestations, regardless of the presence of normal parameters according to the age and gender. When observing a blood smear, abnormalities associated with the erythrocytes, leukocytes and platelets can be detected. The present module will analyze the most important aspects of the red cell morphology, including cell-cell interactions, such as rouleaux formation and agglutination, as well as the concepts of anisocytosis, poikilocytosis, anisochromasia and dimorphism; variations in size, in particular macrocytosis and microcytosis; variations in the shape including target cells, stomatocytes, dacryocytes, drepanocytes, elliptocytes, spherocytes, mushroom-shaped cells, spiked cells, keratocytes and schisocytes; red cell inclusions such as circulating erythroblasts, basophilic stippling, Howell-Jolly bodies; and variations in the hemoglobin contents, in particular hypochromic red cells and polychromatophilia. Specific elements will be analyzed in detail and a clinical correlation with associated entities will be discussed. This first module is dedicated to the analysis of the erythrocyte morphology in the blood smear and provides the laboratory technologist with the tools necessary to adequately identify the different findings, as well as the physician with the information to associate such findings with the clinical entities.

Key words: Blood smear, erythrocyte morphology, clinic.

Campuzano-Maya G. Clinical utility of the blood smear: erythrocytes. *Medicina & Laboratorio* 2008; 14: 311-357.

Module 1 (Clinic and laboratory), number 69. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®.

Received on May 9, 2008; accepted on June 5, 2008.

Bibliografía

1. **Sociedad Colombiana de Patología Clínica.** Manual de Codificación, Nomenclatura, Nivelación y Valores de Exámenes de laboratorio Clínico Medellín, Colombia: Edimeco S.A.; 2008.
2. **College of American Pathologists.** Workload Recording Method & Personnel Management Manual. 1992.
3. **República de Colombia, Ministerio de Protección Social.** Resolución 1896 de 2001 por la cual se sustituye integralmente la Clasificación Única de Procedimientos en Salud.
4. **Campuzano-Maya G.** ¿Cómo obtener un extendido de sangre periférica de óptima calidad? *Medicina & Laboratorio* 2008; 14: 125-145.
5. **Bessis M.** Blood smears reinterpreted New York, USA: Springer-Verlag; 1977.
6. **Bain BJ.** Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med* 2005; 353: 498-507.

7. **Bain BJ.** Blood cell morphology in health and disease. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, eds. *Dacie and Lewis practical haematology*. 5th edition ed. Philadelphia, PA, USA: Churchill Livingstone; 2006: 80-113.
8. **Bain BJ.** Blood cells. A practical guide. 4th ed ed Malden, Massachusetts USA: Blackwell Publishing; 2006.
9. **Perkins SL.** Examination of the blood and bone marrow. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 1-25.
10. **Campuzano-Maya G.** Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación. *Medicina & Laboratorio* 2007; 133: 511-550.
11. **Glader B.** Anemia: general considerations. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 947-978.
12. **Abramson N.** Rouleaux formation. *Blood* 2006; 107: 4205.
13. **Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR.** Multiple myeloma. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 2583-2636.
14. **Dispenzieri A, Gettritz MA.** Cryoglobulinemia, heavy chain diseases, and monoclonal gammopathy-associated disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 2683-2694.
15. **Fonseca R, Witzig TE.** Waldenström macroglobulinemia. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 2667-2681.
16. **Campuzano-Maya G.** Uso y utilidad clínica de la eritrosedimentación. *Medicina & Laboratorio* 2000; 9: 311-346.
17. **Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Tucci FA, Racanelli V.** The cryoglobulins: an overview. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 628-638.
18. **Sivakumaran M, Murphy PT, Booker DJ, Wood JK, Stamps R, Sokol RJ.** Paroxysmal cold haemoglobinuria caused by non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1999; 105: 278-279.
19. **Persico M, De Marino FA, Di Giacomo Russo G, Persico E, Morante A, Palmentieri B, et al.** Prevalence and incidence of cryoglobulins in hepatitis C virus-related chronic hepatitis patients: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 884-888.
20. **Sasso EH.** The rheumatoid factor response in the etiology of mixed cryoglobulins associated with hepatitis C virus infection. *Ann Med Interne (Paris)* 2000; 151: 30-40.
21. **Loomes LM, Uemura K, Feizi T.** Interaction of *Mycoplasma pneumoniae* with erythrocyte glycolipids of I and i antigen types. *Infect Immun* 1985; 47: 15-20.
22. **Horwitz CA, Moulds J, Henle W, Henle G, Polesky H, Balfour HH, Jr., et al.** Cold agglutinins in infectious mononucleosis and heterophil-antibody-negative mononucleosis-like syndromes. *Blood* 1977; 50: 195-202.
23. **Klaassen RJ, Mulder JW, Vlekke AB, Eeftink Schattenkerk JK, Weigel HM, Lange JM, et al.** Autoantibodies against peripheral blood cells appear early in HIV infection and their prevalence increases with disease progression. *Clin Exp Immunol* 1990; 81: 11-17.
24. **Bessman D.** What's an RDW? *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 242-243.
25. **Bain BJ, Lewis SM, Bates I.** Basic haematological techniques. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, eds. *Dacie and Lewis practical haematology*. 5th edition ed. Philadelphia, PA, USA: Churchill Livingstone; 2006: 26-57.
26. **Pati AR, Patton WN, Harris RI.** The use of the technicon H1 in the diagnosis of hereditary spherocytosis. *Clin Lab Haematol* 1989; 11: 27-30.
27. **Rees MI, Worwood M, Thompson PW, Gilbertson C, May A.** Red cell dimorphism in a young man with a constitutional chromosomal translocation t(11;22)(p15.5;q11.21). *Br J Haematol* 1994; 87: 386-395.
28. **Bessman JD.** Automated blood counts and differentials London, England: The Johns Hopkins University Press; 1988.
29. **Carmel R.** Megaloblastic anemias: disorders of impaired DNA synthesis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 1367-1395.
30. **List AE, Sandberg AA, Doll DC.** Myelodysplastic syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 2207-2234.
31. **Bingham J.** The macrocytosis of hepatic disease. I. Thin macrocytosis. *Blood* 1959; 14: 694-707.

32. **Guinan EC, Shimamura A.** Acquired and inherited aplastic anemia syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 1398-1419.
33. **Neff AT.** Autoimmune hemolytic anemias. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 1367-1395.
34. **Latvala J, Parkkila S, Niemela O.** Excess alcohol consumption is common in patients with cytopenia: studies in blood and bone marrow cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 619-624.
35. **Bessman D.** Erythropoiesis during recovery from iron deficiency: normocytes and macrocytes. *Blood* 1977; 50: 987-993.
36. **Rygvold O.** Hypovitaminosis B₁₂ following partial gastrectomy by the Billroth II method. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 57-64.
37. **Fausa O.** Vitamin B 12 absorption in intestinal diseases. (Coeliac disease, dermatitis herpetiformis, ulcerative colitis, Crohn's disease, jejunoileal shunting). *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 75-79.
38. **Osoario G, Daiber A, Donckaster R, Ubilla M, Con I, Anguita T, et al.** Anemia megaloblástica severa por *Diphyllobotrium latum*. Primer caso identificado en Chile. *Rev Med Chil* 1974; 102: 700-703.
39. **Vuylsteke P, Bertrand C, Verhoef GE, Vandenbergh P.** Case of megaloblastic anemia caused by intestinal taeniasis. *Ann Hematol* 2004; 83: 487-488.
40. **Kwok T, Cheng G, Woo J, Lai WK, Pang CP.** Independent effect of vitamin B₁₂ deficiency on hematological status in older Chinese vegetarian women. *Am J Hematol* 2002; 70: 186-190.
41. **Hakami N, Neiman PE, Canellos GP, Lazerson J.** Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II deficiency in two siblings. *N Engl J Med* 1971; 285: 1163-1170.
42. **Heisel MA, Siegel SE, Falk RE, Siegel MM, Carmel R, Lechago J, et al.** Congenital pernicious anemia: report of seven patients, with studies of the extended family. *J Pediatr* 1984; 105: 564-568.
43. **Pérez-Pérez GI.** Role of *Helicobacter pylori* infection in the development of pernicious anemia. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1020-1022.
44. **Stopeck A.** Links between *Helicobacter pylori* infection, cobalamin deficiency, and pernicious anemia. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1229-1230.
45. **Jebnoun S, Kacem S, Mokrani CH, Chabchoub A, Khrouf N, Zittoun J.** A family study of congenital malabsorption of folate. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 749-750.
46. **Hereditary dihydrofolate reductase deficiency with megaloblastic anemia.** *Nutr Rev* 1985; 43: 309-311.
47. **Quigley EM, Carmichael HA, Watkinson G.** Adult celiac disease (celiac sprue), pernicious anemia and IgA deficiency. Case report and review of the relationships between vitamin B₁₂ deficiency, small intestinal mucosal disease and immunoglobulin deficiency. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 277-281.
48. **Megaloblastic anaemia and methotrexate treatment.** *Br J Dermatol* 1986; 114: 267-269.
49. **Sallah S, Hanrahan LR, Phillips DL.** Intrathecal methotrexate-induced megaloblastic anemia in patients with acute leukemia. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 774-777.
50. **Kobrinsky NL, Ramsay NK.** Acute megaloblastic anemia induced by high-dose trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 1981; 94: 780-781.
51. **Lin HY, Chung CY, Chang CS, Wang ML, Lin JS, Shen MC.** Hyperhomocysteinemia, deep vein thrombosis and vitamin B₁₂ deficiency in a metformin-treated diabetic patient. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 774-778.
52. **Shalev O, Gilon D, Nubani NH.** Masked phenytoin-induced megaloblastic anemia in beta-thalassemia minor. *Acta Haematol* 1987; 77: 186-187.
53. **Lofvenberg E, Nilsson T, Wahlin A, Jacobsson L.** Hydroxyurea treatment of myeloproliferative disorders. Macro-megaloblastic blood and bone marrow changes. *Acta Med Scand* 1987; 222: 169-174.
54. **Marti-Carvajal AJ, Sola I.** Treatment for anemia in people with AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD004776.
55. **Au WY, Tsang J, Cheng TS, Chow WS, Woo YC, Ma SK, et al.** Cough mixture abuse as a novel cause of megaloblastic anaemia and peripheral neuropathy. *Br J Haematol* 2003; 123: 956-958.
56. **Papaioannou S, Davies J, Grant I, Osei E.** Folate deficiency in pregnancy presenting as acute megaloblastic crisis. *J Obstet Gynaecol* 2000; 20: 190.
57. **Mentzer WC, Glader B.** Hereditary spherocytosis and other anemias due to abnormalities of the red cell membrane. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 1089-1114.

58. **López R, Shimizu N, Cooperman JM.** Recurrent folic acid deficiency in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1973; 125: 544-548.
59. **Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH.** Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 322-326.
60. **Joosten E.** Strategies for the laboratory diagnosis of some common causes of anaemia in elderly patients. *Gerontology* 2004; 50: 49-56.
61. **Heimpel H.** Congenital dyserythropoietic anemias: epidemiology, clinical significance, and progress in understanding their pathogenesis. *Ann Hematol* 2004; 83: 613-621.
62. **Dianzani I, Garelli E, Ramenghi U.** Diamond-Blackfan Anaemia: an overview. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 345-355.
63. **Haggard ME, Lockhart LH.** Megaloblastic anemia and orotic aciduria. A hereditary disorder of pyrimidine metabolism responsive to uridine. *Am J Dis Child* 1967; 113: 733-740.
64. **Sechi LA, De Carli S, Catena C, Zingaro L, Bartoli E.** Benign familial macrocytosis. *Clin Lab Haematol* 1996; 18: 41-43.
65. **Lo Curto M, D'Angelo P, Ferrara D, Liotta A, La Grutta A.** Thiamine responsive megaloblastic anemia: a ten-years therapy follow-up. *Haematologica* 1989; 74: 409-410.
66. **Horton L, Coburn RJ, England JM, Himsworth RL.** The haematology of hypothyroidism. *Q J Med* 1976; 45: 101-123.
67. **Porter KG, McMaster D, Elmes ME, Love AH.** Anaemia and low serum-copper during zinc therapy. *Lancet* 1977; 2: 774.
68. **Heaven R, Duncan M, Vukelja SJ.** Arsenic intoxication presenting with macrocytosis and peripheral neuropathy, without anemia. *Acta Haematol* 1994; 92: 142-143.
69. **Sipes SL, Weiner CP, Wenstrom KD, Williamson RA, Grant SS.** The association between fetal karyotype and mean corpuscular volume. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1371-1376.
70. **Eastham RD, Jancar J.** Macrocytosis in Down's syndrome and during long-term anticonvulsant therapy. *J Clin Pathol* 1970; 23: 296-298.
71. **Bessman JD, Banks D.** Spurious macrocytosis, a common clue to erythrocyte cold agglutinins. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 797-800.
72. **Campuzano-Maya G.** Alteraciones del hemograma relacionadas con los contadores de células. *Medicina & Laboratorio* 2005; 11: 363-384.
73. **Ruef P, Linderkamp O.** Deformability and geometry of neonatal erythrocytes with irregular shapes. *Pediatr Res* 1999; 45: 114-119.
74. **Cauchi MN, Smith MB.** Quantitative aspects of red cell size variation during pregnancy. *Clin Lab Haematol* 1982; 4: 149-154.
75. **Campuzano-Maya G.** Utilidad del hemograma en la mujer gestante. *Medicina & Laboratorio* 2002; 10: 429-448.
76. **Helman N, Rubenstein LS.** The effects of age, sex, and smoking on erythrocytes and leukocytes. *Am J Clin Pathol* 1975; 63: 35-44.
77. **Marsh WL, Jr., Koenig HM.** The laboratory evaluation of microcytic red blood cells. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1982; 16: 195-254.
78. **Richardson M.** Microcytic anemia. *Pediatr Rev* 2007; 28: 5-14.
79. **Andrews MN.** Iron deficiency and related disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 979-1009.
80. **Borgna-Pignatti C, Galenello R.** Thalassemia and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 1319-1366.
81. **Bentley SA, Ayscue LH, Watson JM, Ross DW.** The clinical utility of discriminant functions for the differential diagnosis of microcytic anemias. *Blood Cells* 1989; 15: 575-582; discussion 583-574.
82. **Lukens JN.** Unstable hemoglobin disease. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 1313-1318.
83. **Maggio A, Gagliano F, Siciliano S.** Hemoglobin phenotype and mean erythrocyte volume in Sicilian people. *Acta Haematol* 1984; 71: 214.
84. **Kaplan E, Zuelzer WW, Neel JV.** Further studies on hemoglobin C. II. The hematologic effects of hemoglobin C alone and in combination with sickle cell hemoglobin. *Blood* 1953; 8: 735-746.
85. **Bottomley SS.** Sideroblastic anemias. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 1011-1033.
86. **Furuyama K, Sassa S.** Multiple mechanisms for hereditary sideroblastic anemia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002; 48: 5-10.
87. **Beutler E, Gelbart T, Lee P, Trevino R, Fernandez MA, Fairbanks VF.** Molecular characterization of a

- case of atransferrinemia. *Blood* 2000; 96: 4071-4074.
88. **Stavem P, Romslo I, Hovig T, Rootwelt K, Emblem R.** Ferrochelatase deficiency of the bone marrow in a syndrome of congenital microcytic anaemia with iron overload of the liver and hyperferraemia. *Scand J Haematol* 1985; 34: 204-206.
 89. **Hartman KR, Barker JA.** Microcytic anemia with iron malabsorption: an inherited disorder of iron metabolism. *Am J Hematol* 1996; 51: 269-275.
 90. **Harris ZL, Klomp LW, Gitlin JD.** Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 972S-977S.
 91. **Iolascon A, d'Apolito M, Servedio V, Cimmino F, Piga A, Camaschella C.** Microcytic anemia and hepatic iron overload in a child with compound heterozygous mutations in DMT1 (SCL11A2). *Blood* 2006; 107: 349-354.
 92. **Eliason BC.** RDW to detect iron deficiency. *J Fam Pract* 1996; 43: 223-224.
 93. **Means RTJ.** Anemias secondary to chronic disease and systemic disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1445-1465.
 94. **Roy CN, Andrews NC.** Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 107-111.
 95. **Thomas C, Thomas L.** Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol* 2005; 11: 14-23.
 96. **Tulliez M, Testa U, Rochant H, Henri A, Vainchenker W, Touboul J, et al.** Reticulocytosis, hypochromia, and microcytosis: an unusual presentation of the preleukemic syndrome. *Blood* 1982; 59: 293-299.
 97. **Ruocco L, Baldi A, Cecconi N, Marini A, Azzaara A, Ambrogi F, et al.** Severe pancytopenia due to copper deficiency. Case report. *Acta Haematol* 1986; 76: 224-226.
 98. **Simon SR, Branda RF, Tindle BF, Burns SL.** Copper deficiency and sideroblastic anemia associated with zinc ingestion. *Am J Hematol* 1988; 28: 181-183.
 99. **Ramadurai J, Shapiro C, Kozloff M, Telfer M.** Zinc abuse and sideroblastic anemia. *Am J Hematol* 1993; 42: 227-228.
 100. **Kumar A, Jazieh AR.** Case report of sideroblastic anemia caused by ingestion of coins. *Am J Hematol* 2001; 66: 126-129.
 101. **Grossi A.** Management of cancer anemia. *J Chemother* 2004; 16 Suppl 4: 112-116.
 102. **Knight K, Wade S, Balducci L.** Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 7A: 11S-26S.
 103. **Meachim G.** The interpretation of erythrocyte stippling in lead workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1962; 23: 245-248.
 104. **Griggs RC.** Lead Poisoning: Hematologic Aspects. *Prog Hematol* 1964; 27: 117-137.
 105. **Redleaf PD.** Pyridoxine-responsive anemia in a patient receiving isoniazid. *Dis Chest* 1962; 42: 222-226.
 106. **Beck EA, Ziegler G, Schmid R, Ludin H.** Reversible sideroblastic anemia caused by chloramphenicol. *Acta Haematol* 1967; 38: 1-10.
 107. **Yoo D, Schechter GP, Amigable AN, Nienhuis AW.** Myeloproliferative syndrome with sideroblastic anemia and acquired hemoglobin H disease. *Cancer* 1980; 45: 78-83.
 108. **Shore RL.** Hematology problem: sideroblastic anemia secondary to alcoholism. *Am J Med Technol* 1981; 47: 933-935.
 109. **How J, Davidson RJ, Bewsher PD.** Red cell changes in hyperthyroidism. *Scand J Haematol* 1979; 23: 323-328.
 110. **Lukens JN.** Abnormal hemoglobins: general principles. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1247-1262.
 111. **Viestenz A, Schlotzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Seitz B, Kuchle M.** Histopathology of corneal changes in lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. *Cornea* 2002; 21: 834-837.
 112. **Cooper RA, Jandl JH.** Bile salts and cholesterol in the pathogenesis of target cells in obstructive jaundice. *J Clin Invest* 1968; 47: 809-822.
 113. **Sheehy TW, Berman A.** The anemia of cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1960; 56: 72-82.
 114. **Dienes HP, Lohse AW, Gerken G, Schirmacher P, Gallati H, Lohr HF, et al.** Bile duct epithelia as target cells in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Virchows Arch* 1997; 431: 119-124.
 115. **Reinhart WH, Gossi U, Butikofer P, Ott P, Sigrist H, Schatzmann HJ, et al.** Haemolytic anaemia in alpha-lipoproteinaemia (Tangier disease): morphological, biochemical, and biophysical properties of the red blood cell. *Br J Haematol* 1989; 72: 272-277.

116. **Godin DV, Garnett ME, Hoag G, Wadsworth LD, Fröhlich J.** Erythrocyte abnormalities in a hypoalphalipoproteinemia syndrome resembling fish eye disease. *Eur J Haematol* 1988; 41: 176-181.
117. **Crook M, Williams A, Schey S.** Target cells and stomatocytes in heterozygous familial hypobetalipoproteinaemia. *Eur J Haematol* 1998; 60: 68-69.
118. **McGrath KM, Collecute MF, Gordon A, Sawers RJ, Faragher BS.** Dehydrated hereditary stomatocytosis--a report of two families and a review of the literature. *Pathology* 1984; 16: 146-150.
119. **Clayton PT, Bowron A, Mills KA, Massoud A, Casteels M, Milla PJ.** Phytosterolemia in children with parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 1806-1813.
120. **Tachev KD, Danov KD, Kralchevsky PA.** On the mechanism of stomatocyte-echinocyte transformations of red blood cells: experiment and theoretical model. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2004; 34: 123-140.
121. **Oski FA, Naiman JL, Blum SF, Zarkowsky HS, Whaun J, Shohet SB, et al.** Congenital hemolytic anemia with high-sodium, low-potassium red cells. Studies of three generations of a family with a new variant. *N Engl J Med* 1969; 280: 909-916.
122. **Chetty MC, Stewart GW.** Pseudohyperkalaemia and pseudomacrocytosis caused by inherited red-cell disorders of the 'hereditary stomatocytosis' group. *Br J Biomed Sci* 2001; 58: 48-55.
123. **Delaunay J.** The hereditary stomatocytoses: genetic disorders of the red cell membrane permeability to monovalent cations. *Semin Hematol* 2004; 41: 165-172.
124. **Glader BE, Fortier N, Albala MM, Nathan DG.** Congenital hemolytic anemia associated with dehydrated erythrocytes and increased potassium loss. *N Engl J Med* 1974; 291: 491-496.
125. **Gore DM, Layton M, Sinha AK, Williamson PJ, Vaidya B, Connolly V, et al.** Four pedigrees of the cation-leaky hereditary stomatocytosis class presenting with pseudohyperkalaemia. Novel profile of temperature dependence of Na⁺-K⁺ leak in a xerocytic form. *Br J Haematol* 2004; 125: 521-527.
126. **Gore DM, Chetty MC, Fisher J, Nicolaou A, Stewart GW.** Familial pseudohyperkalaemia Cardiff: a mild version of cryohydrocytosis. *Br J Haematol* 2002; 117: 212-214.
127. **Seidl S, Spielmann W, Martin H.** Two siblings with Rh null disease. *Vox Sang* 1972; 23: 182-189.
128. **Ballas SK, Clark MR, Mohandas N, Colfer HF, Caswell MS, Bergren MO, et al.** Red cell membrane and cation deficiency in Rh null syndrome. *Blood* 1984; 63: 1046-1055.
129. **Snowden JA, Poole J, Bates AJ, Faulkner M, Day V, Booker D, et al.** The Rhnull phenotype in an English individual: haematological, serological and immunological studies. *Clin Lab Haematol* 1997; 19: 143-148.
130. **Gahmberg CG, Karhi KK.** Association of Rho(D) polypeptides with the membrane skeleton in Rho(D)-positive human red cells. *J Immunol* 1984; 133: 334-337.
131. **Chung WY, Gardiner DL, Hyland C, Trenholme KR.** Invasion of Rh Null Cells by *Plasmodium falciparum* identifies a new invasion pathway. *Parasitol Res* 2008; 102: 259-263.
132. **Rees DC, Iolascon A, Carella M, O'Marcaigh A S, Kendra JR, Jowitt SN, et al.** Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/macrophthalmocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia. *Br J Haematol* 2005; 130: 297-309.
133. **Ahyayaucha H, Gallego M, Casis O, Bennouna M.** Changes in erythrocyte morphology induced by imipramine and chlorpromazine. *J Physiol Biochem* 2006; 62: 199-205.
134. **Rosso J, Zachowski A, Devaux PF.** Influence of chlorpromazine on the transverse mobility of phospholipids in the human erythrocyte membrane: relation to shape changes. *Biochim Biophys Acta* 1988; 942: 271-279.
135. **Hartmann J, Glaser R.** The influence of chlorpromazine on the potential-induced shape change of human erythrocyte. *Biosci Rep* 1991; 11: 213-221.
136. **Suwalsky M, Hernandez P, Villena F, Sotomayor CP.** The anticancer drug chlorambucil interacts with the human erythrocyte membrane and model phospholipid bilayers. *Z Naturforsch [C]* 1999; 54: 1089-1095.
137. **Suwalsky M, Hernandez P, Villena F, Aguilar F, Sotomayor CP.** The anticancer drug adriamycin interacts with the human erythrocyte membrane. *Z Naturforsch [C]* 1999; 54: 271-277.
138. **Ohsaka A, Kano Y, Sakamoto S, Kanzaki A, Hashimoto M, Yawata Y, et al.** A transient hemolytic reaction and stomatocytosis following vincaloid administration. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1989; 52: 7-17.

139. **Suwal sky M, Hernandez P, Villena F, Aguilar F, Sotomayor CP.** Interaction of the anticancer drug tamoxifen with the human erythrocyte membrane and molecular models. *Z Naturforsch [C]* 1998; 53: 182-190.
140. **Nishiguchi E, Hamada N, Shindo J.** Lidocaine action and conformational changes in cytoskeletal protein network in human red blood cells. *Eur J Pharmacol* 1995; 286: 1-8.
141. **Glaser R, Gengnagel C, Donath J.** The influence of valinomycin induced membrane potential on erythrocyte shape. *Biomed Biochim Acta* 1991; 50: 869-877.
142. **Vittori D, Garbossa G, Lafourcade C, Perez G, Nesse A.** Human erythroid cells are affected by aluminium. Alteration of membrane band 3 protein. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1558: 142-150.
143. **Rothman N, Li GL, Dosemeci M, Bechtold WE, Marti GE, Wang YZ, et al.** Hematotoxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene. *Am J Ind Med* 1996; 29: 236-246.
144. **Basse F, Sainte-Marie J, Maurin L, Bienvenue A.** Effect of benzyl alcohol on phospholipid transverse mobility in human erythrocyte membrane. *Eur J Biochem* 1992; 205: 155-162.
145. **Brunauer LS, Moxness MS, Huestis WH.** Hydrogen peroxide oxidation induces the transfer of phospholipids from the membrane into the cytosol of human erythrocytes. *Biochemistry* 1994; 33: 4527-4532.
146. **Barshtein G, Bergelson L, Gratton E, Yedgar S.** Human red blood cell shape and volume are changed by physiological levels of hydrostatic pressure. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1996; 7: 321-329.
147. **Philp RB, Freeman D, Francey I.** Hematology and blood chemistry in saturation diving: II. Open-sea vs. hyperbaric chamber. *Undersea Biomed Res* 1975; 2: 251-265.
148. **Paciorek JA, Onarheim J.** Alterations in red blood cell morphology during a 500 metre dive. *Acta Morphol Neerl Scand* 1986; 24: 111-122.
149. **Kimzey SL, Fischer CL, Johnson PC, Ritzmann SE, Mengel CE.** Hematology and immunology studies. In: Johnston RS, Dietlein LF, Berry CA, eds. *NASA SP-368. Biomedical Results of Apollo*. Washington DC, USA: National Aeronautics and Space Administration; 1977: 197-226.
150. **Sairafianpour M, Bahreininejad B, Witt M, Ziegler HL, Jaroszewski JW, Staerk D.** Terpenoids of *Salvia hydrangea*: two new, rearranged 20-norabietanes and the effect of oleanolic acid on erythrocyte membranes. *Planta Med* 2003; 69: 846-850.
151. **Wisloff F, Boman D.** Acquired stomatocytosis in alcoholic liver disease. *Scand J Haematol* 1979; 23: 43-50.
152. **Morse EE.** Mechanisms of hemolysis in liver disease. *Ann Clin Lab Sci* 1990; 20: 169-174.
153. **Atkinson JB, Stacpoole PW, Swift LL.** Morphologic abnormalities of erythrocytes from patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Biochim Biophys Acta* 1982; 712: 211-216.
154. **Stewart GW, O'Brien H, Morris SA, Owen JS, Lloyd JK, Ames JA.** Stomatocytosis, abnormal platelets and pseudo-homozygous hypercholesterolaemia. *Eur J Haematol* 1987; 38: 376-380.
155. **Malorni W, Straface E, Pagano G, Monti D, Zatterale A, Del Principe D, et al.** Cytoskeleton alterations of erythrocytes from patients with Fanconi's anemia. *FEBS Lett* 2000; 468: 125-128.
156. **Laczko J, Feo CJ, Phillips W.** Discocyte--echinocyte reversibility in blood stored in CPD over a period of 56 days. *Transfusion* 1979; 19: 379-388.
157. **Leonart MS, Nascimento AJ, Nonoyama K, Pellissari CB, Stingham AE, Barretto OC.** Correlation of discocyte frequency and ATP concentration in preserved blood. A morphological indicator of red blood cell viability. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30: 745-747.
158. **Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ.** Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004; 126: 455-474.
159. **Yoshimoto A, Fujimura M, Nakao S.** Pulmonary hypertension after splenectomy in hereditary stomatocytosis. *Am J Med Sci* 2005; 330: 195-197.
160. **Wang WC.** Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 1263-1312.
161. **Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells I, C.** Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 1949; 110: 543-548.
162. **Embury SH, Dozy AM, Miller J, Davis JR, Jr., Kleman KM, Preisler H, et al.** Concurrent sickle-cell anemia and alpha-thalassemia: effect on severity of anemia. *N Engl J Med* 1982; 306: 270-274.
163. **Clark DA, Williams WL.** Myelofibrosis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 2273-2284.

164. **Levine SP.** Thrombocytosis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 1591-1601.
165. **Means RTJ.** Polycythemia vera. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 2259-2272.
166. **Rabinowitz I, Larson RS.** Chronic myeloid leukemia. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 2235-2258.
167. **Sheikha A.** Fatal familial infantile myelofibrosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 164-168.
168. **Walia M, Mehta R, Paul P, Saluja S, Kapoor S, Sharma M.** Idiopathic myelofibrosis with generalized periostitis in a 4-year-old girl. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 278-282.
169. **Verhoef GE, De Wolf-Peeters C, Ferrant A, De-prez S, Meeus P, Stul M, et al.** Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis: a myelodysplastic disorder with proliferative features. *Ann Hematol* 1991; 63: 235-241.
170. **Rundles RW, Jonsson U.** Metastases in bone marrow and myelophthisic anemia from carcinoma of the prostate. *Am J Med Sci* 1949; 218: 241-250.
171. **West CD, Ley AB, Pearson OH.** Myelophthisic anemia in cancer of the breast. *Am J Med* 1955; 18: 923-931.
172. **Steinberg D.** Anemia and cancer. *CA Cancer J Clin* 1989; 39: 296-304.
173. **Makoni SN, Laber DA.** Clinical spectrum of myelophthisis in cancer patients. *Am J Hematol* 2004; 76: 92-93.
174. **Forget BG.** Thalassemia syndromes. In: Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, et al., eds. *Hematology: Basic principles and practice*. 4th edition ed. Philadelphia, PA, USA: Elseiver, Inc.; 2005: 558-589.
175. **Farolino DL, Rustagi PK, Currie MS, Doebelin TD, Logue GL.** Teardrop-shaped red cells in autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 1986; 21: 415-418.
176. **Hughes G, Jr., Brown M, Martino R.** Persistent megaloblastic anemia: a diagnostic dilemma. *South Med J* 1981; 74: 367-368.
177. **Savage DG, Ogundipe A, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J.** Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis. *Am J Med Sci* 2000; 319: 343-352.
178. **Dash S, Varma N, Ghosh K, Marwaha N, Sarode R.** Teardrop-shaped red cells in nutritional megaloblastic anaemia. *Am J Hematol* 1988; 28: 67.
179. **Hyun BH, Gulati GL, Ashton JK.** Myeloproliferative disorders. Classification and diagnostic features with special emphasis on chronic myelogenous leukemia and agnogenic myeloid metaplasia. *Clin Lab Med* 1990; 10: 825-838.
180. **Yeung K, Trowbridge AA.** Idiopathic acquired sideroblastic anemia terminating in acute myelofibrosis: case report and review of literature. *Cancer* 1977; 39: 359-365.
181. **Bain BJ, Lewis SM.** Preparation and staining methods for blood and bone marrow films. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, eds. *Dacie and Lewis practical haematology*. 5th edition ed. Philadelphia, PA, USA: Churchill Livingstone; 2006: 60-77.
182. **Nurse GT, Coetzer TL, Palek J.** The elliptocytoses, ovalocytosis and related disorders. *Baillieres Clin Haematol* 1992; 5: 187-207.
183. **Palek J.** Hereditary elliptocytosis and related disorders. *Clin Haematol* 1985; 14: 45-87.
184. **Löffler H, Rastetter J, Haeflrich T.** *Atlas of clinical hematology* Berlin Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2005.
185. **Marks PW, Glader B.** Congenital dyserythropoietic anemias. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 2573-2584.
186. **Fix AG, Baer AS, Lie-Injo LE.** The mode of inheritance of ovalocytosis/elliptocytosis in Malaysian Orang Asli families. *Hum Genet* 1982; 61: 250-253.
187. **Ramos-Kuri M, Carrillo Farga J, Zuniga J, Amador Guerrero MT, Granados J, Estrada FJ.** Molecular demonstration of SLC4A1 gene deletion in two Mexican patients with Southeast Asian ovalocytosis. *Hum Biol* 2005; 77: 399-405.
188. **Hadley T, Saul A, Lamont G, Hudson DE, Miller LH, Kidson C.** Resistance of Melanesian elliptocytes (ovalocytes) to invasion by *Plasmodium knowlesi* and *Plasmodium falciparum* malaria parasites *in vitro*. *J Clin Invest* 1983; 71: 780-782.
189. **Bunyaratvej A, Butthep P, Kaewkettong P, Yuthavong Y.** Malaria protection in hereditary ovalocytosis: relation to red cell deformability, red cell parameters and degree of ovalocytosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997; 28 Suppl 3: 38-42.

190. **O'Donnell A, Allen SJ, Mgone CS, Martinson JJ, Clegg JB, Weatherall DJ.** Red cell morphology and malaria anaemia in children with Southeast-Asian ovalocytosis band 3 in Papua New Guinea. *Br J Haematol* 1998; 101: 407-412.
191. **Allen SJ, O'Donnell A, Alexander ND, Mgone CS, Peto TE, Clegg JB, et al.** Prevention of cerebral malaria in children in Papua New Guinea by southeast Asian ovalocytosis band 3. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 1056-1060.
192. **Peters LL, Lux SE.** Ankyrins: structure and function in normal cells and hereditary spherocytes. *Semin Hematol* 1993; 30: 85-118.
193. **Bajracharya BL, Giri A, Baral MR.** Hereditary spherocytosis. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2004; 2: 145-148.
194. **Mannoji M, Sugihra T, Yawata Y.** Heinz body formation in red cell membrane disorders: its acceleration in membrane lipid abnormalities. *Scand J Haematol* 1985; 35: 257-263.
195. **Wolfe L.** The red cell membrane and the storage lesion. *Clin Haematol* 1985; 14: 259-276.
196. **Card RT.** Red cell membrane changes during storage. *Transfus Med Rev* 1988; 2: 40-47.
197. **Diamond LK, Blackfan KD, Baty JM.** Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum, and anemia of the newborn. *J Pediatr (Rio J)* 1932; 1: 269-309.
198. **Glader B.** Hereditary hemolytic anemias due to enzyme disorders. *In:* Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Win-trobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1115-1140.
199. **Gregg XT, Prchal JT.** Red blood cell enzymopathies. *In:* Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, et al., eds. *Hematology: Basic principles and practice*. 4th edition ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier, Inc.; 2005: 653-667.
200. **Gutiérrez A, Florencio R, Ezpeleta C, Cisterna R, Martínez M.** Fatal intravascular hemolysis in a patient with *Clostridium perfringens* septicemia. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1064-1065.
201. **Singer AJ, Migdal PM, Oken JP, Chale SN, Moll UM.** *Clostridium perfringens* septicemia with massive hemolysis in a patient with Hodgkin's lymphoma. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 152-154.
202. **Alvarez A, Rives S, Nomdedeu B, Pereira A.** Massive hemolysis in *Clostridium perfringens* infection. *Haematologica* 1999; 84: 571-573.
203. **Butani L.** Hemolytic uremic syndrome associated with *Clostridium difficile* colitis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1430.
204. **Gibly RL, Walter FG, Nowlin SW, Berg RA.** Intravascular hemolysis associated with North American crotalid envenomation. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 337-343.
205. **Tambourgi DV, Morgan BP, de Andrade RM, Magnoli FC, van Den Berg CW.** *Loxosceles intermedia* spider envenomation induces activation of an endogenous metalloproteinase, resulting in cleavage of glycophorins from the erythrocyte surface and facilitating complement-mediated lysis. *Blood* 2000; 95: 683-691.
206. **Ángel-Mejía R, Campuzano-Maya G, Vanegas-Arroyave N.** Síndrome hemorrágico causado por orugas de mariposas. *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 67-74.
207. **Berkowitz FE.** Hemolysis and infection: categories and mechanisms of their interrelationship. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1151-1162.
208. **Lawrence C, Atac B.** Hematologic changes in massive burn injury. *Crit Care Med* 1992; 20: 1284-1288.
209. **Rao KR, Patel AR, Anderson MJ, Hodgson J, Jones SE, Pattison JR.** Infection with parvovirus-like virus and aplastic crisis in chronic hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 930-932.
210. **Nobili V, Vento S, Comparcola D, Sartorelli MR, Luciani M, Marcellini M.** Autoimmune hemolytic anemia and autoimmune hepatitis associated with parvovirus B19 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 184-185.
211. **Shilo S, Werner D, Hershko C.** Acute hemolytic anemia caused by severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *Acta Haematol* 1985; 73: 55-57.
212. **McGrath KM, Zalberg JR, Slonim J, Wiley JS.** Intralipid induced haemolysis. *Br J Haematol* 1982; 50: 376-378.
213. **Bianchi P, Fermo E, Alfinito F, Vercellati C, Baserga M, Ferraro F, et al.** Molecular characterization of six unrelated Italian patients affected by pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency. *Br J Haematol* 2003; 122: 847-851.
214. **Palek J, Lambert S.** Genetics of the red cell membrane skeleton. *Semin Hematol* 1990; 27: 290-332.
215. **Jarolim P, Murray JL, Rubin HL, Taylor WM, Prchal JT, Ballas SK, et al.** Characterization of 13 novel band 3 gene defects in hereditary spherocytosis with band 3 deficiency. *Blood* 1996; 88: 4366-4374.

216. **Jarolim P, Rubin HL, Liu SC, Cho MR, Brabec V, Derick LH, et al.** Duplication of 10 nucleotides in the erythroid band 3 (AE1) gene in a kindred with hereditary spherocytosis and band 3 protein deficiency (band 3PRAGUE). *J Clin Invest* 1994; 93: 121-130.
217. **Lima PR, Contijo JA, Lopes de Faria JB, Costa FF, Saad ST.** Band 3 Campinas: a novel splicing mutation in the band 3 gene (AE1) associated with hereditary spherocytosis, hyperactivity of Na⁺/Li⁺ countertransport and an abnormal renal bicarbonate handling. *Blood* 1997; 90: 2810-2818.
218. **Alloisio N, Texier P, Vallier A, Ribeiro ML, Morle L, Bozon M, et al.** Modulation of clinical expression and band 3 deficiency in hereditary spherocytosis. *Blood* 1997; 90: 414-420.
219. **Paw BH, Davidson AJ, Zhou Y, Li R, Pratt SJ, Lee C, et al.** Cell-specific mitotic defect and dyserythropoiesis associated with erythroid band 3 deficiency. *Nat Genet* 2003; 34: 59-64.
220. **Domingo-Claros A, Larriba I, Rozman M, Irrigui-ble D, Vallespi T, Aventin A, et al.** Acute erythroid neoplastic proliferations. A biological study based on 62 patients. *Haematologica* 2002; 87: 148-153.
221. **Wilhelm Z, Sedlackova M, Kleinova J.** Morphology of erythrocytes of patients with ovarian cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 676-678.
222. **Suda T, Akamatsu A, Nakaya Y, Masuda Y, Desaki J.** Alterations in erythrocyte membrane lipid and its fragility in a patient with familial lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency. *J Med Invest* 2002; 49: 147-155.
223. **Turchetti V, Bellini MA, Leoncini F, Petri F, Trabalzini L, Guerrini M, et al.** Blood viscosity and red cell morphology in subjects suffering from cirrhosis before and after treatment with S-adenosyl-L-methionine (SAM). *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 22: 215-221.
224. **Turchetti V, Leoncini F, De Matteis C, Trabalzini L, Guerrini M, Forconi S.** Evaluation of erythrocyte morphology as deformability index in patients suffering from vascular diseases, with or without diabetes mellitus: correlation with blood viscosity and intra-erythrocytic calcium. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 18: 141-149.
225. **Larkin EC, Goheen SC, Rao GA.** Morphology and fatty acid composition of erythrocytes from monkeys exposed to ozone for one year. *Environ Res* 1983; 32: 445-454.
226. **Shannon K, Buchanan GR.** Severe hemolytic anemia in black children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1982; 70: 364-369.
227. **Ham TH, Grauel JA, Dunn RF, Murphy JR, White JG, Kellermeyer RW.** Physical properties of red cells as related to effects *in vivo*. IV. Oxidant drugs producing abnormal intracellular concentration of hemoglobin (eccentrocytes) with a rigid-red-cell hemolytic syndrome. *J Lab Clin Med* 1973; 82: 898-910.
228. **Lee KW, Yamato O, Tajima M, Kuraoka M, Omae S, Maede Y.** Hematologic changes associated with the appearance of eccentrocytes after intragastric administration of garlic extract to dogs. *Am J Vet Res* 2000; 61: 1446-1450.
229. **Caldin M, Carli E, Furlanello T, Solano-Gallego L, Tasca S, Patron C, et al.** A retrospective study of 60 cases of eccentrocytosis in the dog. *Vet Clin Pathol* 2005; 34: 224-231.
230. **Harvey JW, Stockham SL, Scott MA, Johnson PJ, Donald JJ, Chandler CJ.** Methemoglobinemia and eccentrocytosis in equine erythrocyte flavin adenine dinucleotide deficiency. *Vet Pathol* 2003; 40: 632-642.
231. **Sheetz MP, Singer SJ.** Biological membranes as bilayer couples. A molecular mechanism of drug-erythrocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974; 71: 4457-4461.
232. **Jacob HS, Amsden T.** Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia. *N Engl J Med* 1971; 285: 1446-1450.
233. **Agroyannis B, Kopelias I, Fourtounas C, Paraskevopoulos A, Tzanatos H, Dalamangas A, et al.** Relation between echinocytosis and erythrocyte calcium content in hemodialyzed uremic patients. *Artif Organs* 2001; 25: 486-490.
234. **Sakthivel R, Farooq SM, Kalaiselvi P, Varalakshmi P.** Investigation on the early events of apoptosis in senescent erythrocytes with special emphasis on intracellular free calcium and loss of phospholipid asymmetry in chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 2007; 382: 1-7.
235. **Owen JS, Brown DJ, Harry DS, McIntyre N, Beaven GH, Isenberg H, et al.** Erythrocyte echinocytosis in liver disease. Role of abnormal plasma high density lipoproteins. *J Clin Invest* 1985; 76: 2275-2285.
236. **Shimizu T.** Decreased magnesium effects of echinocytes formed by calcium plus A23187 in cryopreservation. *Cryobiology* 1988; 25: 38-43.
237. **Harlan WR, Shaw WA, Zerkowicz M.** Echinocytes and acquired deficiency of plasma lipoproteins in

- burned patients. *Arch Intern Med* 1976; 136: 71-76.
238. **Suetta C, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N.** Haematological status in elite long-distance runners: influence of body composition. *Clin Physiol* 1996; 16: 563-574.
 239. **Ohsako M, To H, Nakamura C, Yamada M, Tsuzuki O, Tatsuo E, et al.** Change in erythrocyte shape induced by cyclosporine administration. *Biol Pharm Bull* 1998; 21: 1236-1239.
 240. **Weiss DJ, Geor R, Smith CM, 2nd, McClay CB.** Furosemide-induced electrolyte depletion associated with echinocytosis in horses. *Am J Vet Res* 1992; 53: 1769-1772.
 241. **Thompson MG, Chahwala SB, Hickman JA.** Inhibition of human erythrocyte inositol lipid metabolism by adriamycin. *Cancer Res* 1987; 47: 2799-2803.
 242. **Ogiso T, Ito Y, Iwaki M, Nakanishi K, Saito H.** Effect of phenylhydrazine-induced structural alterations of human erythrocytes on basic drug penetration. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1989; 37: 430-434.
 243. **Miller KW, Keith JC, Jr.** Erythrocyte morphologic features and serum chemistry studies in ovine pregnancy-induced hypertension treated with thromboxane synthetase inhibitors. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1241-1246.
 244. **Grossman SJ, Simson J, Jollow DJ.** Dapsone-induced hemolytic anemia: effect of N-hydroxy dapsone on the sulfhydryl status and membrane proteins of rat erythrocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 117: 208-217.
 245. **Agroyannis B, Dalamangas A, Tzanatos H, Soubassi L, Fourtounas C, Kopelias I, et al.** Alterations in echinocyte transformation and erythrocyte sedimentation rate during hemodialysis. *Artif Organs* 1997; 21: 327-330.
 246. **Winski SL, Carter DE.** Arsenate toxicity in human erythrocytes: characterization of morphologic changes and determination of the mechanism of damage. *J Toxicol Environ Health A* 1998; 53: 345-355.
 247. **Snyder LM, Fortier NL, Trainor J, Jacobs J, Leb L, Lubin B, et al.** Effect of hydrogen peroxide exposure on normal human erythrocyte deformability, morphology, surface characteristics, and spectrin-hemoglobin cross-linking. *J Clin Invest* 1985; 76: 1971-1977.
 248. **Gass GV, Chernomordik LV, Margolis LB.** Local deformation of human red blood cells in high frequency electric field. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1093: 162-167.
 249. **Miwa S, Fujii H, Tani K, Takahashi K, Takegawa S, Fujinami N, et al.** Two cases of red cell aldolase deficiency associated with hereditary hemolytic anemia in a Japanese family. *Am J Hematol* 1981; 11: 425-437.
 250. **Carlyle RF, Nichols G, Rowles PM.** Abnormal red cells in blood of men subjected to simulated dives. *Lancet* 1979; 1: 1114-1116.
 251. **Jung F, Mrowietz C, Rickert D, Hiebl B, Park JW, Franke RP.** The effect of radiographic contrast media on the morphology of human erythrocytes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 38: 1-11.
 252. **Maslak P.** Acanthocytes. *Blood* 2006; 108: 1433.
 253. **Kayden HJ, Bessis M.** Morphology of normal erythrocyte and acanthocyte using Nomarski optics and the scanning electron microscope. *Blood* 1970; 35: 427-436.
 254. **Salt HB, Wolff OH, Lloyd JK, Fosbrooke AS, Cameron AH, Hubble DV.** On having no beta-lipoprotein. A syndrome comprising a-beta-lipoproteinaemia, acanthocytosis, and steatorrhea. *Lancet* 1960; 2: 325-329.
 255. **Demircioglu F, Oren H, Yilmaz S, Arslan N, Gurcu O, Irken G.** Abetalipoproteinemia: importance of the peripheral blood smear. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 237.
 256. **Robertson AL, Jr.** Acanthocytes and hypobetalipoproteinaemia. *Lancet* 1973; 1: 882.
 257. **Higgins JJ, Patterson MC, Papadopoulos NM, Brady RO, Pentchev PG, Barton NW.** Hypobetalipoproteinemia, acanthocytosis, retinitis pigmentosa, and pallidal degeneration (HARP syndrome). *Neurology* 1992; 42: 194-198.
 258. **Gharib H, Fairbanks VF, Bartholomew LG.** Hepatic failure with acanthocytosis: association with hemolytic anemia and deficiency of erythrocyte glutathione peroxidase. *Mayo Clin Proc* 1969; 44: 96-101.
 259. **Cooper RA.** Hemolytic syndromes and red cell membrane abnormalities in liver disease. *Semin Hematol* 1980; 17: 103-112.
 260. **Chitale AA, Sterling RK, Post AB, Silver BJ, Mulligan DC, Schulak JA.** Resolution of spur cell anemia with liver transplantation: a case report and review of the literature. *Transplantation* 1998; 65: 993-995.
 261. **Saibara T.** Spur cells and acanthocytes in liver diseases. *Hepatol Res* 2007; 37: 402-404.

262. **Latvala J, Parkkila S, Melkko J, Niemela O.** Acetaldehyde adducts in blood and bone marrow of patients with ethanol-induced erythrocyte abnormalities. *Mol Med* 2001; 7: 401-405.
263. **Smith JA, Lonergan ET, Sterling K.** Spur-Cell Anemia: Hemolytic Anemia with Red Cells Resembling Acanthocytes in Alcoholic Cirrhosis. *N Engl J Med* 1964; 271: 396-398.
264. **Kunz F, Stummvoll W.** The significance of plasma phospholipids in Zieve syndrome. *Blut* 1970; 21: 210-226.
265. **Brecher G, Haley JE, Wallerstein RO.** Spiculed erythrocytes after splenectomy acanthocytes or non-specific poikilocytes? *Nouv Rev Fr Hematol* 1972; 12: 751-754.
266. **Betticher DC, Pugin P.** [Hypothyroidism and acanthocytes: diagnostic significance of blood smear]. *Schweiz Med Wochenschr* 1991; 121: 1127-1132.
267. **Ohsaka A, Yawata Y, Enomoto Y, Takahashi A, Sato Y, Sakamoto S, et al.** Abnormal calcium transport of acanthocytes in acute myelodysplasia with myelofibrosis. *Br J Haematol* 1989; 73: 568-570.
268. **Doll DC, List AF, Dayhoff DA, Loy TS, Ringenberg QS, Yarbrow JW.** Acanthocytosis associated with myelodysplasia. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1569-1572.
269. **Tolentino P, Spirito L, Jannuzzi C.** Celiac Syndrome, Retinal Dystrophy, Acanthocytosis, without Defect of Beta Lipoprotein. *Ann Paediatr* 1964; 203: 178-186.
270. **Karadag A, Onal E, Uysal FK, Kaya IS, Dilmen U.** Pathological case of the month. Celiac disease with acanthocytosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 291-292.
271. **McCarthy DM, Slater NG, Barrett AJ.** Acanthocytosis and acute leukaemia. *Eur J Haematol* 1990; 44: 71.
272. **Hitchins R, Naughton L, Kerlin P, Cobcroft R.** Spur cell anemia (acanthocytosis) complicating idiopathic hemochromatosis. *Pathology* 1988; 20: 59-61.
273. **Silverman JA, Wolff JA.** Anorexia nervosa and acanthocytosis. *Jama* 1979; 242: 2760.
274. **Smith RR, Spivak JL.** Marrow cell necrosis in anorexia nervosa and involuntary starvation. *Br J Haematol* 1985; 60: 525-530.
275. **Illingworth DR, Alam SS, Alam NA.** Lipoprotein lipase and hepatic lipase activity after heparin administration in abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia. *Metabolism* 1983; 32: 869-873.
276. **Kahan A, Kahan IL, Benko A.** Acquired acanthocytosis and myelophthisis in a case of Eales's disease. *Br J Ophthalmol* 1963; 47: 632-637.
277. **Briones-Garduño JC, Herrera-Villalobos JE, Vázquez-de Anda GF, Rodríguez-Roldán Mea.** Presencia del equinocito en el síndrome de pre-eclampsia-eclampsia ¿Manifestación subclínica del síndrome? *Cir Ciruj* 2003; 71 455-459.
278. **Reid ME, Yahalom V.** Blood groups and their function. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13: 485-509.
279. **Sorrentino G, De Renzo A, Miniello S, Nori O, Bonavita V.** Late appearance of acanthocytes during the course of chorea-acanthocytosis. *J Neurol Sci* 1999; 163: 175-178.
280. **Walterfang M, Yucel M, Walker R, Evans A, Badier B, Ng A, et al.** Adolescent obsessive compulsive disorder heralding chorea-acanthocytosis. *Mov Disord* 2007; 23: 422-425.
281. **Walker RH, Jung HH, Dobson-Stone C, Rampoldi L, Sano A, Tison F, et al.** Neurologic phenotypes associated with acanthocytosis. *Neurology* 2007; 68: 92-98.
282. **Hardie R.** Cerebral hypoperfusion and hypometabolism in chorea-acanthocytosis. *Mov Disord* 1998; 13: 853-854.
283. **Vita G, Serra S, Dattola R, Santoro M, Toscano A, Venuto C, et al.** Peripheral neuropathy in amyotrophic chorea-acanthocytosis. *Ann Neurol* 1989; 26: 583-587.
284. **Chitchley E.** Acanthocytosis associated with tics and involuntary movements. *Z Neurol* 1971; 200: 336-340.
285. **Heine GH, Sester U, Girndt M, Kohler H.** Acanthocytes in the urine: useful tool to differentiate diabetic nephropathy from glomerulonephritis? *Diabetes Care* 2004; 27: 190-194.
286. **Ulibarrena C, Vecino A, Cesar JM.** Red cell lipid abnormalities in acquired acanthocytosis are extended to platelets. *Br J Haematol* 1994; 87: 614-616.
287. **Amare M, Lawson B, Larsen WE.** Active extrusion of Heinz bodies in drug-induced haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 1972; 23: 215-219.

288. **Ward PC, Smith CM, White JG.** Erythrocytic ecdysis. An unusual morphologic finding in a case of sickle cell anemia with intercurrent cold-agglutinin syndrome. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 479-485.
289. **Bull BS, Kuhn IN.** The production of schistocytes by fibrin strands (a scanning electron microscope study). *Blood* 1970; 35: 104-111.
290. **Burns ER, Lou Y, Pathak A.** Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2004; 75: 18-21.
291. **Saigo K, Jiang M, Tanaka C, Fujimoto K, Kobayashi A, Nozu K, et al.** Usefulness of automatic detection of fragmented red cells using a hematology analyzer for diagnosis of thrombotic microangiopathy. *Clin Lab Haematol* 2002; 24: 347-351.
292. **Egan JA, Hay SN, Brecher ME.** Frequency and significance of schistocytes in TTP/HUS patients at the discontinuation of plasma exchange therapy. *J Clin Apher* 2004; 19: 165-167.
293. **Weinstein L.** Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-167.
294. **Ismeno G, Renzulli A, Carozza A, De Feo M, Iannuzzi M, Sante P, et al.** Intravascular hemolysis after mitral and aortic valve replacement with different types of mechanical prostheses. *Int J Cardiol* 1999; 69: 179-183.
295. **Mecozzi G, Milano AD, De Carlo M, Sorrentino F, Pratali S, Nardi C, et al.** Intravascular hemolysis in patients with new-generation prosthetic heart valves: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 550-556.
296. **Topley E.** The usefulness of counting 'heat-affected' red cells as a guide to the risk of the later disappearance of red cells after burns. *J Clin Pathol* 1961; 14: 295-297.
297. **Martínez MT, Bucher C, Stussi G, Heim D, Buser A, Tsakiris DA, et al.** Transplant-associated microangiopathy (TAM) in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 993-1000.
298. **Atkins JN, Muss HB.** Schistocytes in erythroleukemia. *Am J Med Sci* 1985; 289: 110-113.
299. **Sampson RE, Abdalla SH, Bain BJ.** Teaching cases from the Royal Marsden and St Mary's Hospitals. Case 18: Severe anaemia and thrombocytopenia with red cell fragmentation. *Leuk Lymphoma* 1998; 31: 433-435.
300. **Ramos MC, Schafernak KT, Peterson LC.** Hereditary pyropoikilocytosis: a rare but potentially severe form of congenital hemolytic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 128-129.
301. **Rothmann C, Malik Z, Cohen AM.** Spectrally resolved imaging of Cabot rings and Howell-Jolly bodies. *Photochem Photobiol* 1998; 68: 584-587.
302. **Sears DA, Udden MM.** Pappenheimer bodies: a brief historical review. *Am J Hematol* 2004; 75: 249-250.
303. **Diggs LW, Kraus AP, Morrison DB, Rudnicki RP.** Intraerythrocytic crystals in a white patient with hemoglobin C in the absence of other types of hemoglobin. *Blood* 1954; 9: 1172-1184.
304. **Rifkind RA, Danon D.** Heinz Body Anemia--an Ultrastructural Study. I. Heinz Body Formation. *Blood* 1965; 25: 885-896.
305. **Jagasia MH, Arrowsmith ER.** Complications of hematopoietic neoplasms. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1919-1943.
306. **Delsol G, Guieu-Godfrin B, Guieu M, Pris J, Corberand J, Fabre J.** Leukoerythroblastosis and cancer frequency, prognosis, and physiopathologic significance. *Cancer* 1979; 44: 1009-1013.
307. **Shamdas GJ, Ahmann FR, Matzner MB, Ritchie JM.** Leukoerythroblastic anemia in metastatic prostate cancer. Clinical and prognostic significance in patients with hormone-refractory disease. *Cancer* 1993; 71: 3594-3600.
308. **Simon D, Galambos JT.** Leukoerythroblastosis with blasts in a patient with alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 217-218.
309. **William C.** Erslev AJ. Hypersplenism and hyposplenism. In: Lichtman MA, Beutler E, Seligsohn U, et al, eds. *Williams Hematology*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2005:773-778.
310. **Yokose N, Ogata K, Dan K, Nomura T.** Aplastic anemia with circulating erythroblasts. *Int J Hematol* 1994; 60: 111-117.
311. **Jensen WN, Moreno GD, Bessis MC.** An electron microscopic description of basophilic stippling in red cells. *Blood* 1965; 25: 933-943.
312. **Cheson BD, Rom WN, Webber RC.** Basophilic stippling of red blood cells: a nonspecific finding of multiple etiology. *Am J Ind Med* 1984; 5: 327-334.

313. **Joishy SK, Shafer JA, Rowley PT.** The contribution of red cell morphology to the diagnosis of beta-thalassemia trait. *Blood Cells* 1986; 11: 367-374.
314. **Marinaki AM, Escuredo E, Duley JA, Simmonds HA, Amici A, Naponelli V, et al.** Genetic basis of hemolytic anemia caused by pyrimidine 5' nucleotidase deficiency. *Blood* 2001; 97: 3327-3332.
315. **Michel M, Lafaurie M, Noel V, Pico L, Bastie A, Godeau B, et al.** Anémie hémolytique révélatrice d'une maladie de Wilson. À propos de deux observations. Acute hemolytic anemia as the first manifestation of Wilson's disease: report of two cases. *Rev Med Interne* 2001; 22: 280-283.
316. **Day CM, Tennant FS, Jr.** Peripheral blood findings associated with asymptomatic lead exposure. *Am J Med Technol* 1982; 48: 139-140.
317. **Pralle H, Manz F.** Influence of chronic arsenic poisoning on bone marrow morphology. A case report. *Blut* 1985; 50: 51-54.
318. **Corazza GR, Ginaldi L, Zoli G, Frisoni M, Lalli G, Gasbarrini G, et al.** Howell-Jolly body counting as a measure of splenic function. A reassessment. *Clin Lab Haematol* 1990; 12: 269-275.
319. **Goodman J, Newman MI, Chapman WC.** Disorders of the spleen. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lipincott Williams & Wilkins; 2004: 1893-1909.
320. **Felka T, Lemke J, Lemke C, Michel S, Liehr T, Claussen U.** DNA degradation during maturation of erythrocytes - molecular cytogenetic characterization of Howell-Jolly bodies. *Cytogenet Genome Res* 2007; 119: 2-8.
321. **Halbertsma FJ, Neeleman C, Weemaes CM, van Deuren M.** The absent and vanishing spleen: congenital asplenia and hyposplenism--two case reports. *Acta Paediatr* 2005; 94: 369-371.
322. **Lawrence SE, Pussell BA, Charlesworth JA.** Splenic function in primary glomerulonephritis. *Adv Exp Med Biol* 1982; 1: 641.
323. **Childs JC, Adelizzi RA, Dabrow MB, Freed N.** Splenic hypofunction in systemic lupus erythematosus. *J Am Osteopath Assoc* 1994; 94: 414-415.
324. **Malleson P, Petty RE, Nadel H, Dimmick JE.** Functional asplenia in childhood onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 1648-1652.
325. **Liote F, Angle J, Gilmore N, Osterland CK.** Asplenia and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 220-223.
326. **Jarolim DR.** Asplenia and rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1982; 97: 616-617.
327. **Fishman D, Isenberg DA.** Splenic involvement in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 141-155.
328. **Kalhs P, Kier P, Lechner K.** Functional asplenia after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1990; 113: 805-806.
329. **Cuthbert RJ, Iqbal A, Gates A, Toghil PJ, Russell NH.** Functional hyposplenism following allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* 1995; 48: 257-259.
330. **Fraser ID, McCarthy CF, Read AE.** Howell-Jolly bodies in idiopathic steatorrhea. *J Clin Pathol* 1966; 19: 190-192.
331. **Muller AF, Toghil PJ.** Hyposplenism in gastrointestinal disease. *Gut* 1995; 36: 165-167.
332. **Robinson PJ, Bullen AW, Hall R, Brown RC, Baxter P, Losowsky MS.** Splenic size and function in adult coeliac disease. *Br J Radiol* 1980; 53: 532-537.
333. **Trewby PN, Stewart JS.** Splenic function in adult coeliac disease. *Gut* 1983; 24: 964-965.
334. **Robertson DA, Bullen AW, Hall R, Losowsky MS.** Blood film appearances in the hyposplenism of coeliac disease. *Br J Clin Pract* 1983; 37: 19-22.
335. **Muller AF, Toghil PJ.** Splenic function in alcoholic liver disease. *Gut* 1992; 33: 1386-1389.
336. **Stone RW, McDaniel WR, Armstrong EM, Young RC, Jr., Higginbotham-Ford EA.** Acquired functional asplenia in sarcoidosis. *J Natl Med Assoc* 1985; 77: 930, 935-936.
337. **Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR.** Hyposplenism in primary systemic amyloidosis. *Ann Intern Med* 1983; 98: 475-477.
338. **Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al.** Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005; 79: 319-328.
339. **Larrimer JH, Mendelson DS, Metz EN.** Howell-Jolly bodies. A clue to splenic infarction. *Arch Intern Med* 1975; 135: 857-858.
340. **Harrod VL, Howard TA, Zimmerman SA, Dertinger SD, Ware RE.** Quantitative analysis of Howell-Jolly bodies in children with sickle cell disease. *Exp Hematol* 2007; 35: 179-183.

341. **Padmanabhan J, Risemberg HM, Rowe RD.** Howell-Jolly bodies in the peripheral blood of full-term and premature neonates. *Johns Hopkins Med J* 1973; 132: 146-150.
342. **Ravaglia G, Forti P, Biagi F, Maioli F, Boschi F, Corazza GR.** Splenic function in old age. *Gerontology* 1998; 44: 91-94.
343. **Lofsness KC, Kohnke ML, Geier NA.** Evaluation of automated reticulocyte counts and their reliability in the presence of Howell-Jolly bodies. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 85-90.
344. **Perrotta AL, Finch CA.** The polychromatophilic erythrocyte. *Am J Clin Pathol* 1972; 57: 471-477.
345. **Young NS, Maciejewski JP.** Aplastic anemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al., eds. *Hematology. Basic principles and practice*. 4th edition ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, Inc; 2005: 381-417.
346. **Varadi S.** Haematological aspects in a case of erythropoietic porphyria. *Br J Haematol* 1958; 4: 270-280.

Parque Nacional Natural de los Nevados, Caldas. 2008
Alejandro Campuzano Zuluaga