

## OBSERVAÇÕES SOBRE DEZ CASOS DE ELIPTOCITOSE (OVALOCITOSE)

POR

GASTÃO ROSENFELD

(Do Laboratório de Anatomia Patológica, Instituto Butantan, São Paulo, Brasil)

A eliptocitose é uma anomalia congênita do "Eritron" bem individualizada, porém rara. Na América do Sul há somente a verificação de SILVESTRE & ITHURRAT (1931), na Argentina (1), e a de CRUZ & MELLO (1940), no Brasil (2); estes últimos mencionam apenas um caso no seu trabalho sobre a verificação do grau de eliptocitose em indivíduos normais.

Tivemos ocasião de observar 10 casos em 4 gerações de uma família brasileira e estudamos alguns fatos ocorrentes nessa anomalia.

### MATERIAL E MÉTODOS

#### *Casos observados:*

O primeiro caso encontrado foi um achado casual no decurso de um exame hematológico para verificação de anemia. Os outros eram parentes desse doente, solicitados para verificação da eliptocitose, tendo sido praticados os exames adiante relacionados somente nos que apresentavam a anomalia.

*Caso 1* — B. S. U. — brasileira, branca e com toda a ascendência da mesma naturalidade. 70 anos de idade, tendo tido 14 filhos: 1 falecido na presente guerra com 30 anos, sadio e 4 falecidos na primeira infância, sem icterícia ou anemia. Nada sente, há alguns anos tem hipertensão moderada. Todos os casos apresentados a seguir são seus descendentes.

*Caso 2* — A. U. K. — filha do caso 1, 51 anos, com 4 filhos, todos vivos, sem abortos; nunca teve icterícia, nem anemia. Queixa-se de digestão difícil, prisão de ventre há vários anos e rebelde a todos os tratamentos; exames parasitológicos de fezes negativos.

*Caso 3* — O. U. K. — filho do caso 2, 31 anos, com 2 filhos sadios; sua esposa não teve abortos. Nunca apresentou icterícia, nem anemia. Sente astenia, tem hipotensão, porém está cansado por excesso de trabalho.

*Caso 4* — C. U. K. J. — filho do caso 2, 29 anos, com 1 filho vivo e outro que faleceu ao nascer, em consequência de trabalho de parto com forceps, e que era de peso e aspeto normais. Tem amebíase crônica (*Endamoeba histolytica*), ora em tratamento; sente astenia, tem hipotensão.

*Caso 5* — C. K. Neto — filho do caso 4, 15 meses de idade, nascido a termo, forte e de aspeto sadio.



*Caso 6* — N. U. K. — filha do caso 2, com 21 anos, solteira. Nunca teve icterícia, nem anemia. Aos 3 anos teve paralisia infantil. Nada sente.

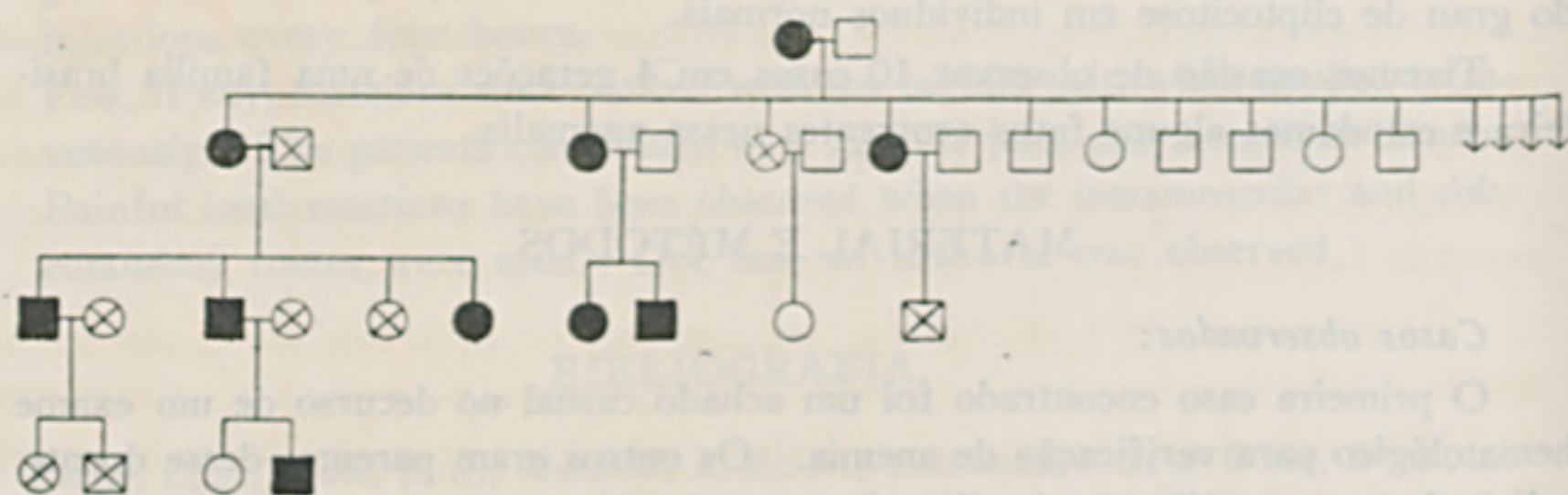
*Caso 7* — B. U. L. — filha do caso 1, 40 anos, com 2 filhos, nunca teve abortos, nem icterícia ou anemia. Há um ano teve uma mielite ascendente, da qual está quase completamente curada, sentindo apenas uma fraqueza nas pernas. Este caso apresenta uma anemia sem hemólise, que julgamos ser consequência secundária da sua moléstia, não tendo sido feito tratamento nesse sentido.

*Caso 8* — L. U. L. — filha do caso 7, com 7 anos de idade. Nunca teve anemia, nem icterícia. É de aspecto sadio e nada sente.

*Caso 9* — H. A. U. L. — filho do caso 7, 3 anos de idade. 15 dias depois de nascer teve espasmo do piloro. Nunca teve anemia, nem icterícia. É de aspecto sadio.

*Caso 10* — H. U. O. — filha do caso 1, 30 anos; tem 1 filho sadio, nunca teve abortos, nem anemia ou icterícia. Tem maus dentes e piorrêia; quanto ao mais, nada sente.

QUADRO 1



Representa a família por nós estudada. Quadrados: sexo masculino; círculos: sexo feminino; em preto: com eliptocitose; com cruzeta: sem eliptocitose; em branco: não examinados.

## MÉTODOS

O volume globular foi determinado pelo método de WINTROBE; o diâmetro médio, difractometricamente com o eritrocitômetro de HADEN-HAUSER; para os outros dados observados foram utilizados os métodos usuais.

Foram considerados como valores eritrocitários normais, os de HADEN, porém para a hemoglobina foi admitido  $15 \text{ g} = 100\%$ . A concentração média da hemoglobina por hemácia foi deduzida desses dados.

Quanto à forma, foi adotado o critério de divisão dos eritrocitos em três categorias: redondos, os circulares ou um pouco ovalados, porém dentro dos limites usuais de variação; elípticos, os que apresentavam essa forma bem evidente; fortemente elípticos, os que eram muito alongados, com uma largura máxima de aproximadamente 2 a 3 micra.



Para observar as hemácias, evitando tanto quanto possível a alteração de suas formas primitivas, foi empregada a seguinte técnica: 2 gotas de sangue venoso oxalatado eram misturadas a 0.5 ml de solução fisiológica com 10% de formalina. O sangue periférico era gotejado diretamente em idênticas proporções na mesma solução adicionada de 0.5% de oxalato de potássio. Após 5 minutos de espera, afim de permitir a fixação, eram feitas as preparações entre lâmina e lamínula e esfregaços corados com eosina a 1% ou métodos pancromáticos.

Para a verificação da resistência das diferentes formas de hemácias em soluções hipotônicas, foi utilizado o seguinte método: os tubos com sangue, utilizados para verificação da resistência globular, após a leitura foram adicionados com 10% de formalina e agitados. Depois de um repouso de 5 minutos, afim de fixar as hemácias, foram centrifugados ligeiramente. Os esfregaços feitos com o sedimento, depois de secos, foram fixados pelo metanol e corados com eosina a 1%. Em cada lâmina foram contados 100 eritrocitos não hemolisados, classificados em 3 tipos: redondos, nitidamente e fortemente elípticos. Procedemos desse modo nos tubos da zona intermediária, isto é, desde o primeiro ao último tubo, em que houve hemólise parcial. Com essa técnica evitamos qualquer alteração da forma das hemácias durante a distensão sobre as lâminas e a eventual destruição das que estivessem no limiar da hemólise.

Para verificar si a microcitose era um caráter intrínseco do eliptocito ou devida à falta de concentração de hemoglobina, fizemos no caso 4 um tratamento de 50 dias pelo cloreto ferroso (4 drágeas ao dia, equivalendo a 700 mg de ferro). Esse paciente não tinha anemia, o volume médio das hemácias era baixo, o que poderia ser devido à falta de saturação pela hemoglobina existente no caso.

## RESULTADOS

Os dados hematológicos da Tabela 1 mostram que havia uma ligeira tendência à baixa do número de hemácias e da hemoglobina, sem anemia, que existia só no caso 7. Este tinha, porém, outra causa possível para a anemia, sendo mais provável não ser esta, consequência da eliptocitose. Com exceção de um caso, os outros tinham diminuição do diâmetro médio das hemácias. A percentagem de reticulocitos e a resistência globular não mostraram alterações. O índice ictérico normal em 4 casos, estava ligeiramente aumentado nos outros, havendo causa estranha possível para isso somente na observação 4. Com exceção de um, todos apresentaram um aumento ligeiro do baço, que chegava a ser palpável em dois deles. Encontramos em todos percentagens elevadas de eliptocitos e esses números eram constantes nas verificações feitas com diversos intervalos em três casos.



TABELA 1

| Caso   | Hemacias<br>mm <sup>3</sup> | Hemoglobina<br>% | Valor<br>Globular | Diâmetro<br>medio<br>μ | Volume<br>globular<br>% | Volume<br>medio<br>μ <sup>3</sup> | Índice<br>ictérico<br>unidades | Espessura<br>media<br>μ | Reticu-<br>locitos<br>% | Baço | Resisten-<br>cia globular<br>NaCl % | Tipo<br>sanguíneo | Hemosedi-<br>mentação<br>mm <sup>3</sup> | Hemacias % |                         |                         |
|--------|-----------------------------|------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|------|-------------------------------------|-------------------|------------------------------------------|------------|-------------------------|-------------------------|
|        |                             |                  |                   |                        |                         |                                   |                                |                         |                         |      |                                     |                   |                                          | Elípticas  | Fortemente<br>elípticas | Total de<br>elíptocitos |
| 1      | 4.520                       | 86               | 0,95              | 7,6                    | 38,29                   | 84,5                              | 7                              | 7                       | 1,6                     | +    | 3,6-4,4                             | A                 | 7                                        | 94,3       | 2,5                     | 96,8                    |
| 2      | 4.040                       | 78               | 0,96              | 7,5                    | 35,19                   | 87                                | 9                              | 1,97                    | 1,8                     | ++   | 3,6-4,4                             | O                 | 12                                       | 87,8       | 6,2                     | 94,0                    |
| 3      | 4.740                       | 86               | 0,90              | 7,5                    | 37,26                   | 77,8                              | 6                              | 1,75                    | 1,9                     | +    | 3,4-4,0                             | O                 | 14                                       | 87,8       | 5,7                     | 93,5                    |
| 4      | 5.480                       | 96               | 0,88              | 7,3                    | 41,40                   | 75                                | 14                             | 1,8                     | 0,9                     | ++   | 3,2-4,4                             | O                 | 4                                        | 87,2       | 8,3                     | 95,5                    |
| 5      | 4.720                       | 80               | 0,84              | 7,5                    | 35,19                   | 74,5                              | —                              | 1,65                    | —                       | 00   | 3,2-4,4                             | O                 | 11                                       | 87,3       | 2,0                     | 89,3                    |
| 6      | 4.560                       | 88               | 0,96              | 7,6                    | 37,23                   | 83                                | 10                             | 1,85                    | 1,6                     | +    | 3,4-4,4                             | O                 | 7                                        | 90,8       | 5,4                     | 96,2                    |
| 7      | 3.840                       | 76               | 0,98              | 7,7                    | 33,12                   | 86,2                              | 6                              | 1,85                    | 1,7                     | +    | 3,6-4,4                             | O                 | 24                                       | 90,7       | 4,6                     | 95,3                    |
| 8      | 4.680                       | 84               | 0,89              | 7,5                    | 36,22                   | 77,5                              | 5                              | 1,75                    | 0,7                     | +    | 3,2-4,2                             | O                 | 13                                       | 87,7       | 6,7                     | 94,4                    |
| 9      | 4.220                       | 82               | 0,97              | 7,4                    | 35,19                   | 83,5                              | 5                              | 1,95                    | 1,0                     | +    | 3,2-4,2                             | B                 | 11                                       | 85,6       | 6,8                     | 92,4                    |
| 10     | 4.620                       | 88               | 0,95              | 7,6                    | 39,33                   | 85                                | 12                             | 1,9                     | 2,1                     | +    | 3,6-4,4                             | A                 | 5                                        | 89,6       | 4,1                     | 93,7                    |
| Media  | 4.520                       | 84,4             | 0,928             | 7,52                   | 36,84                   | 81,4                              | 8,2                            | 1,83                    | 1,47                    |      | 3,2-4,32                            |                   |                                          | 88,8       | 5,23                    | 94,11                   |
| Normal | 5.000                       | 100,0            | 1,0               | 7,7                    | 45,00                   | 90,0                              | 4-6                            | 1,95                    | 0,5-1,0                 |      | 3,2-4,2                             |                   | 5-8                                      |            |                         |                         |

Baço: + = Percutível; ++ = Palpável no rebordo: 0 = Não percutível.

Hemoglobina: 100% = 15 gr. %.



*Variação do número de eliptocitos* — Observamos que no mesmo esfregaço nas partes em que é delgado, são encontradas quasi tão somente formas redondas (Fig. 1), enquanto nas partes mais espessas o número de eliptocitos é muito

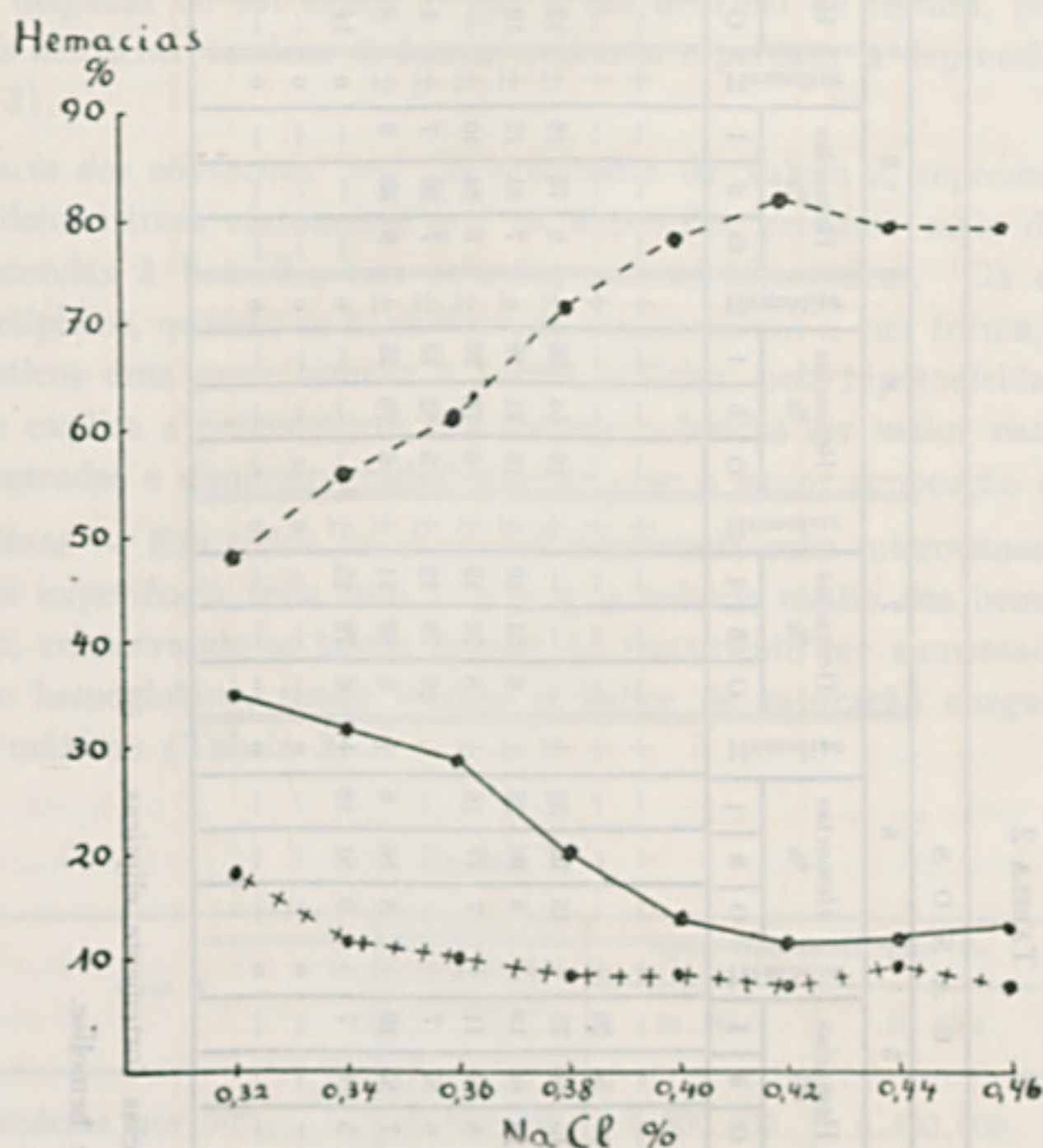


GRÁFICO 1

Percentagens de hemácias redondas, fortemente elípticas e elípticas, que resistiram à hemólise nas soluções cloretadas em que houve hemólise parcial. Médias obtidas nos 10 casos (Tabela 1).

++ hemácias redondas; — hemácias fortemente elípticas; --- hemácias elípticas.

elevado (Fig. 2). Nas preparações a fresco, o número de eliptocitos era maior e mais uniforme. Nas lâminas a fresco ou em esfregaços feitos com sangue formolado, a eliptocitose era mais evidente, regular e de constatação mais segura do que nas preparações usuais (Fig. 9).

*Forma em naveta* — Numerosos eliptocitos apresentavam-se com um aspeto de naveta. Essa forma é devida à depressão central ser redonda ou, quando é oval, não acompanha totalmente a forma da hemácia, acarretando uma zona periférica mais espessa nas extremidades (Figs. 9, 5 e 6).



TABELA 2

[illegible]

0 = Hemacias redondas; 0 = Hemacias elípticas; 1 = Hemacias fuertemente elípticas.

+ = Hemolise total; ± = Hemolise parcial; o = Ausência de hemolise.



*Esferocitos* — Foram encontrados em todos os casos nas preparações formoladas, alguns esferocitos típicos (Figs. 7 e 8). Em esfregaços feitos sem fixação prévia, também foi notado um ligeiro grau de esferocitose, que aparecia nas partes mais delgadas do esfregaço, o que é um artifício de técnica, pois nessas condições as hemácias tendem à forma redonda e perdem a depressão central (Figs. 1 e 3).

*Resistência dos eliptocitos* — Os resultados da Tabela 2, representados no Gráfico 1, demonstram claramente que os eliptocitos resistem mais do que as hemácias redondas à hemólise nas soluções salinas hipotônicas. Os eritrocitos fortemente elípticos, quando se hemolisavam, conservavam a sua forma, ao passo que dos elípticos uma parte tomava a forma esférica, pela hipotonicidade do líquido, o que explica a percentagem das formas redondas ser maior nas soluções menos concentradas e diminuir gradativamente com a maior proporção de ClNa.

*Microcitose* — Em todos os casos foi constatada uma microcitose de grau variado. Na experiência feita com o caso 4, o volume médio das hemácias não se modificou, conservando-se baixo, apesar do tratamento ter aumentado a concentração de hemoglobina, tendo mesmo o índice de saturação chegado muito próximo do máximo (Tabela 3).

TABELA 3

| Caso 4                                          | Antes do tratamento | Após tratamento pelo Fe |           |
|-------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|-----------|
|                                                 |                     | 30 dias                 | 50 dias   |
| Hemácias por mm <sup>3</sup> .....              | 5.480.000           | 5.500.000               | 5.420.000 |
| Hemoglobina grs. %....                          | 14,4                | 15,6                    | 16,0      |
| Concentração da Hb corpuscular media em γγ      | 26,3                | 28,3                    | 29,4      |
| Índice de saturação ....                        | 0,875               | 0,945                   | 0,980     |
| Volume médio da hemácia em μ <sub>3</sub> ..... | 75                  | 72                      | 75        |

### DISCUSSÃO

*Variação do número de eliptocitos* — GÜNTHER (1928) (3) e TERRY e colaboradores (1932) (4) notaram nos esfregaços um número menor de eliptocitos em relação às preparações a fresco. STEPHENS e TATELBAUM (1935) (5), WYANDT e colaboradores (1941) (5), notaram que há variações no número de eliptocitos em preparações iguais, colhidas no mesmo momento de um mesmo indivíduo. Essas diferenças foram atribuídas a causas externas secundárias não



determinadas. Observamos que a causa dessa irregularidade é a própria distensão do sangue na lâmina, que deforma os eliptocitos parcialmente e de modo variável para a forma redonda nas partes finas dos esfregaços. Com a técnica de fixação prévia das hemácias, podem-se evitar alterações devidas a causas externas, conservando os glóbulos suas formas tais quais eram no sangue circulante. Permite, além disso, evidenciar rapidamente e com segurança os casos de eliptocitose, que poderiam passar despercebidos em esfregaços usuais.

*Forma em naveta* — Esse método de exame evita também confusão com os casos de pseudo-eliptocitose, em que não aparece a forma em naveta. Não encontramos esse tipo de hemácia elíptica em casos de anemias, moléstias diversas ou indivíduos normais, que, no entanto, apresentavam alguns eliptocitos nos esfregaços comuns. Essa forma parece ser característica da eliptocitose.

*Esferocitos* — WYANDT e colaboradores (1941) (5) apresentaram a fotomicrografia de um caso, em que é evidente a presença de esferocitos. Há vários outros casos semelhantes na literatura e em todos havia anemia hemolítica com diminuição da resistência globular. Até agora não houve explicação para esse fato e em geral atribuiu-se-o a uma concomitância da presença da esferocitose (icterícia hemolítica familiar), o que julgamos pouco provável. LEITNER (1939) (6), nos seus casos em que não havia anemia, notou a presença de hemácias menores do que as normais. Verificamos o mesmo fato em todos os casos e a fotomicrografia 6 demonstra que essas hemácias menores são esferocíticas, o que modifica o conceito geral de que a presença de esferocitos existe somente nalguns casos, em que há coincidência com a esferocitose moléstia. O eventual aumento do número desses esferocitos, acrescido da alteração devida ao esfregaço usual, que faz com que tendam a essa forma mais hemácias, pode ter levado esses autores à afirmação da concomitância das duas moléstias. Os esferocitos que encontramos, não podem ser imputados a artifícios do esfregaço, pois o sangue havia sido previamente fixado.

*Resistência dos eliptocitos* — TERRY e colaboradores (1932) (4) afirmaram, baseados em observação sumária, que os eliptocitos são mais resistentes do que as hemácias redondas nas soluções hipotônicas. Confirmamos esse fato, que é contrário à hipótese de LEITNER (1939) (5), para a explicação das anemias hemolíticas observadas por outros autores na eliptocitose; atribuiu a hemólise a uma maior facilidade de destruição dos eliptocitos, em consequência da sua maior fragilidade, por serem células mais velhas. Contra esse ponto de vista, além dos dados acima, há ainda a contestar que, si é fato comprovado que os eliptocitos assumem sua forma depois da fase de reticulocitos, não há provas de que isto se dê em período tardio da fase madura de eritrocito, não se podendo, portanto, assegurar que sejam mais velhas do que as outras hemácias maduras.



*Microcitose* — Diversos autores (STEPHENS & TATELBAUM, 1935, LIEBERHERR, 1938, SÖDERSTRÖM, 1938, LEITNER, 1939, e WYANDT e colaboradores, 1941) (5) constatarem uma diminuição do volume da hemácia num número bem elevado de casos, porém atribuíram essa alteração a uma mera coincidência. Observamos o mesmo nos nossos pacientes e na experiência relatada, mesmo elevando o índice de saturação da hemácia até muito próximo do normal, não se obteve aumento do volume, que permaneceu sempre baixo. A verificação de microcitose em número relativamente tão elevado de casos, ao lado dessa observação, leva a supor que a diminuição do volume da hemácia faz parte do quadro da anomalia e é inerente à forma do eliptocito.

### RESUMO

O autor apresenta 10 casos de eliptocitose em 4 gerações de uma família brasileira. Observou número muito elevado de eliptocitos, microcitose, diâmetro médio diminuído, resistência globular e reticulocitos normais, índice icterico ligeiramente aumentado em 6 casos, baço um pouco aumentado em 9 e ausência de anemia.

Nos esfregaços há variação do número de eliptocitos, que tendem à forma redonda nas partes finas das lâminas. Para evitar alterações secundárias das formas das hemácias, tanto a fresco como em esfregaços, juntam-se 2 gotas de sangue periférico a 0.5 ml de solução fisiológica com 0.5% de oxalato de potássio e 10% de formalina; si for usado sangue venoso pode ser dispensado o oxalato. Com essa técnica, quando existe eliptocitose, a percentagem de hemácias elípticas é elevada (cerca de 90%).

Os eliptocitos apresentam muitas vezes uma forma de naveta, por haver uma zona periférica mais espessa nas duas extremidades. Essa forma não foi encontrada nos casos normais ou com outros moléstias que apresentavam eliptocitos em esfregaços.

Há sempre alguns esferocitos. Os eliptocitos são mais resistentes do que as hemácias redondas em soluções hipotônicas e a microcitose existe mesmo quando não há anemia e as hemácias estão saturadas de hemoglobina.

### ABSTRACT

The author presents 10 cases of elliptocytosis in 4 generations of a Brazilian family. A very high number of elliptocytes were observed, as well as microcytosis, reduced median diameter, somewhat increased icteric index in 6 cases, slightly enlarged spleen in 9 cases; absence of anemia, globular resistance and reticulocytes normal.



In smears the elliptocytes vary in number and tend to round shape at the thinner portions of the slide. In order to prevent secondary alterations of the shape of the red cells, whether fresh or in smears, 2 drops of peripheric blood are added to 0.5 ml. of saline solution with 0.5% potassium oxalate and 10% formaline; when venous blood is used, no oxalate is needed. With this technic it is possible to obtain a high percentage of elliptical red cells (about 90%) in elliptocytosis.

The elliptocytes are very often spindle-shaped, due to the thicker peripheric zone at both extremities. This form was not recorded in normal cases or cases of other diseases which showed elliptocytes in smears.

There are always some espherocytes. The elliptocytes are more resistant than the round red cells in hypotonic solutions and microcytosis occurs even when there is no anemia and the red cells are saturated with hemoglobin.

## BIBLIOGRAFIA

1. Varela, M. E. (1941). *Hematologia clínica*, 478 pp., illus. Buenos Aires, El Ateneo, p. 148.
2. Cruz, W. O. & Mello, R. P. (1940). Contribuição ao estudo da eliptocitose. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 35, 125-135.
3. Günther, H. (1928). Formprobleme an menschlichen Erythrozyten. *Folia haemat., Lpz.*, 37, 383-417.
4. Terry, M. C., Hollingsworth, E. W. & Eugenio, V. (1932). Elliptical human erythrocytes; report of 2 cases. *Arch. Path.*, 13, 193-206.
5. Wyandt, H., Bancroft, P. M. & Winship, T. O. (1941). Elliptic erythrocytes in man. *Arch. Int. Med.*, 68, 1043-1065.
6. Wintrobe, M. M. (1942). *Clinical hematology*, 792 pp., 174 illus. Philadelphia, Lea & Febiger, pp. 65-67.

(Recebido para publicação em abril de 1945).

## ABSTRACT

The author presents 10 cases of elliptocytosis in 4 generations of a Brazilian family. A very high number of elliptocytes were observed, as well as microcytosis, reduced median diameter, somewhat increased icteric index in 6 cases, slightly enlarged spleen in 9 cases; absence of anemia, rhubarb resistance and reticulocytes

normal.



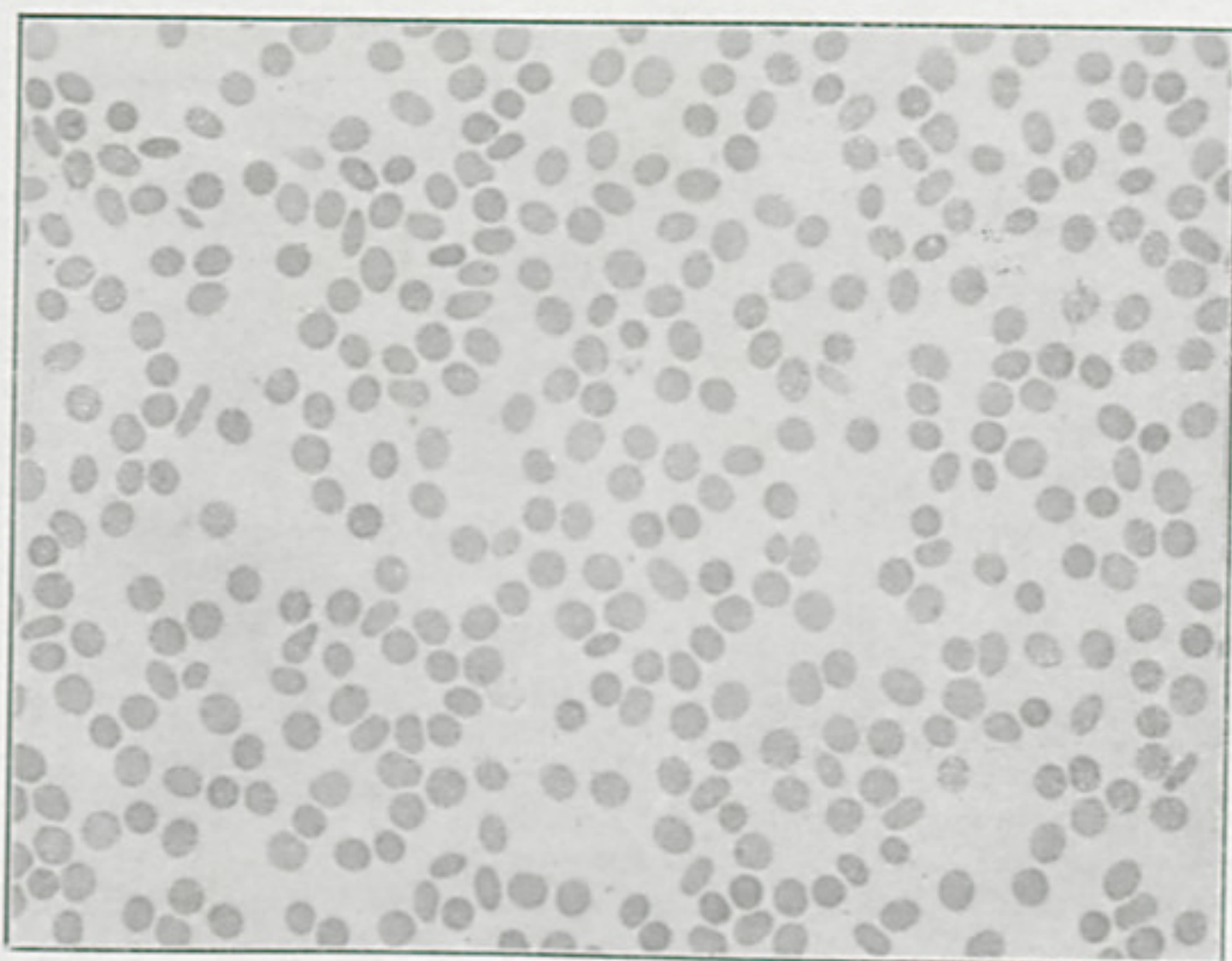


FIG. 1 (Fotomicro)  
Aspetto em zona fina do esfregaço. Mesma lâmina que a fig. 2.

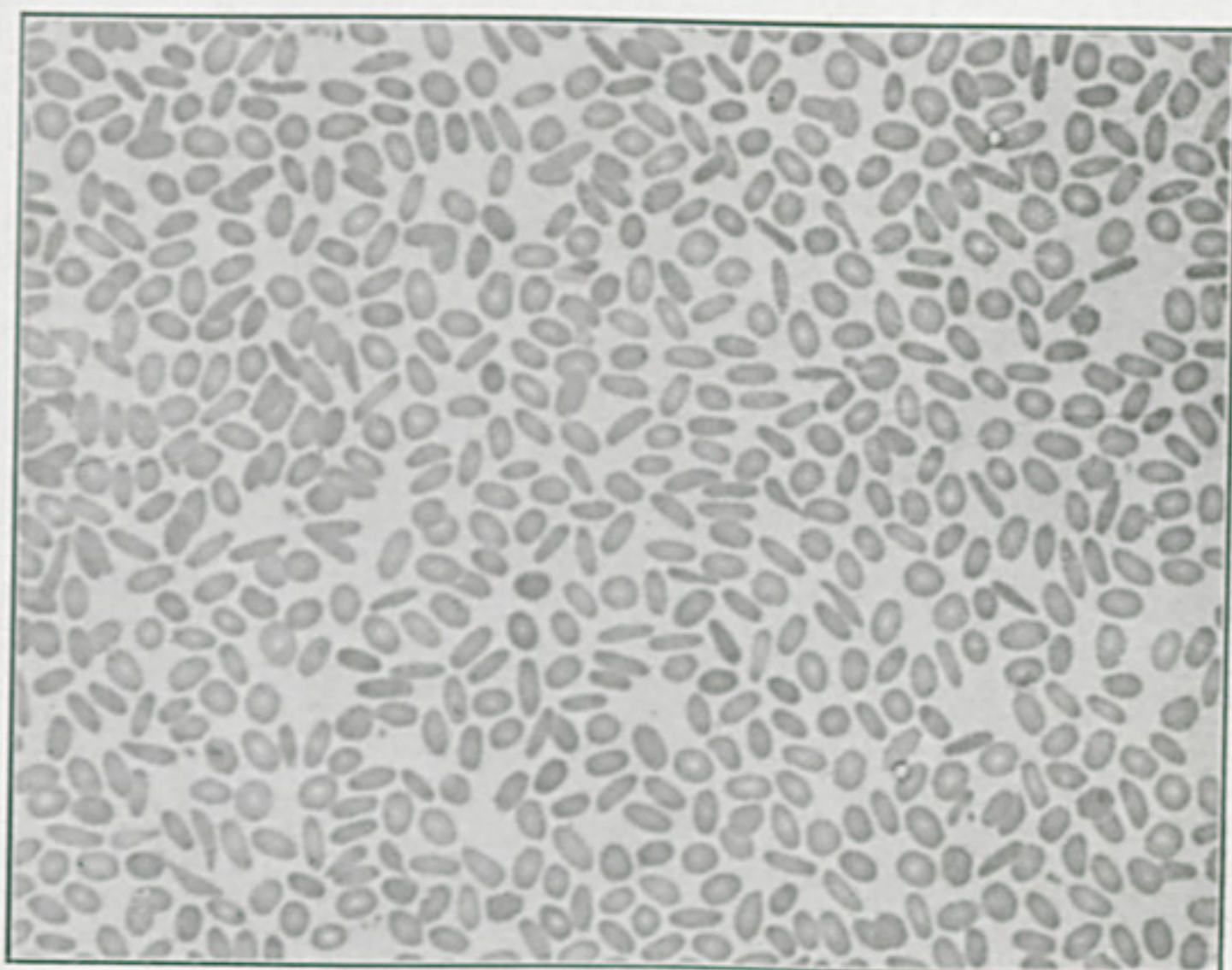


FIG. 2 (Fotomicro)  
Aspetto em zona mais espessa do esfregaço. Mesma lâmina que a fig. 1.



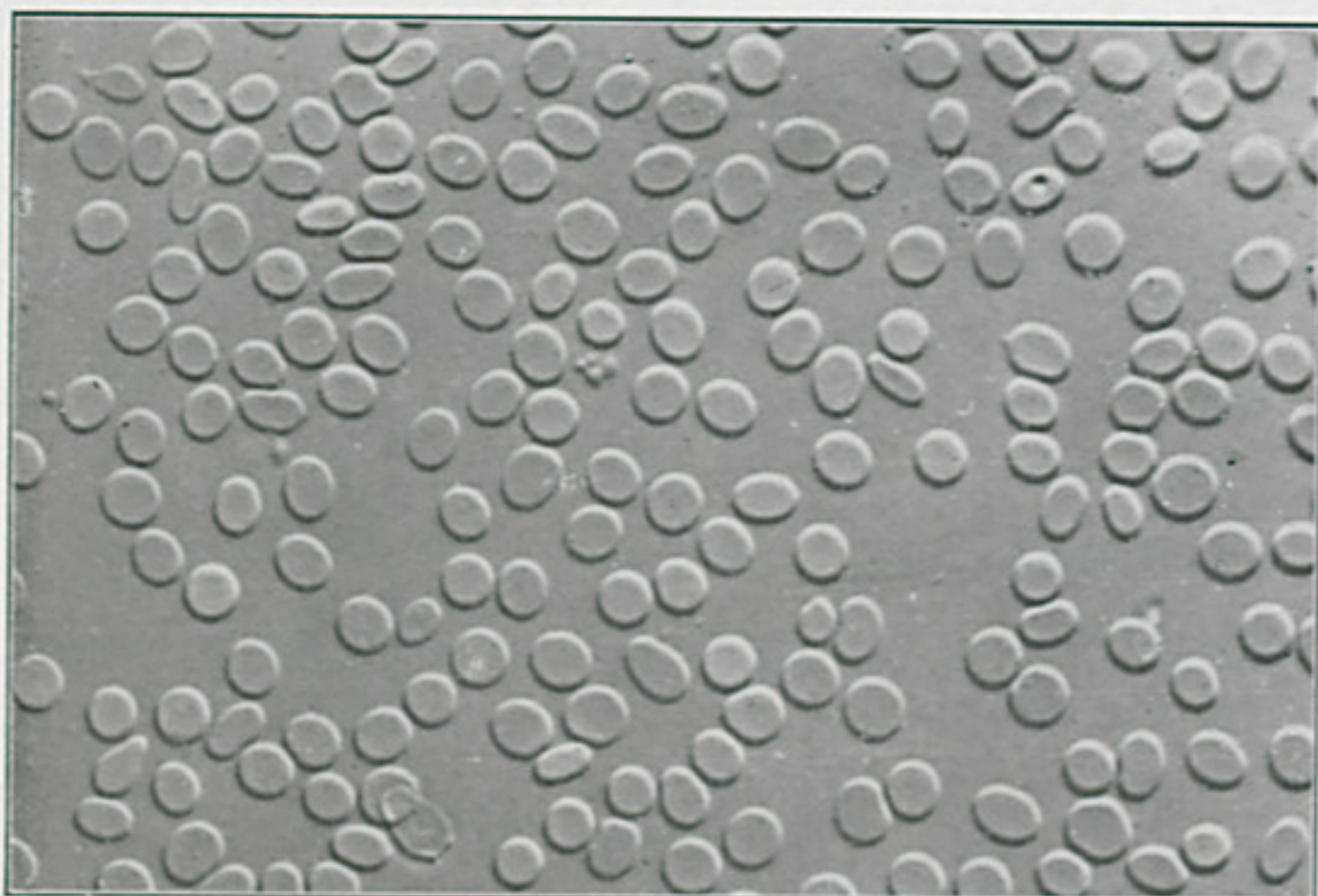


FIG. 3 (Fotomicro)  
Mesmo que a fig. 1 com efeito estereoscópico.

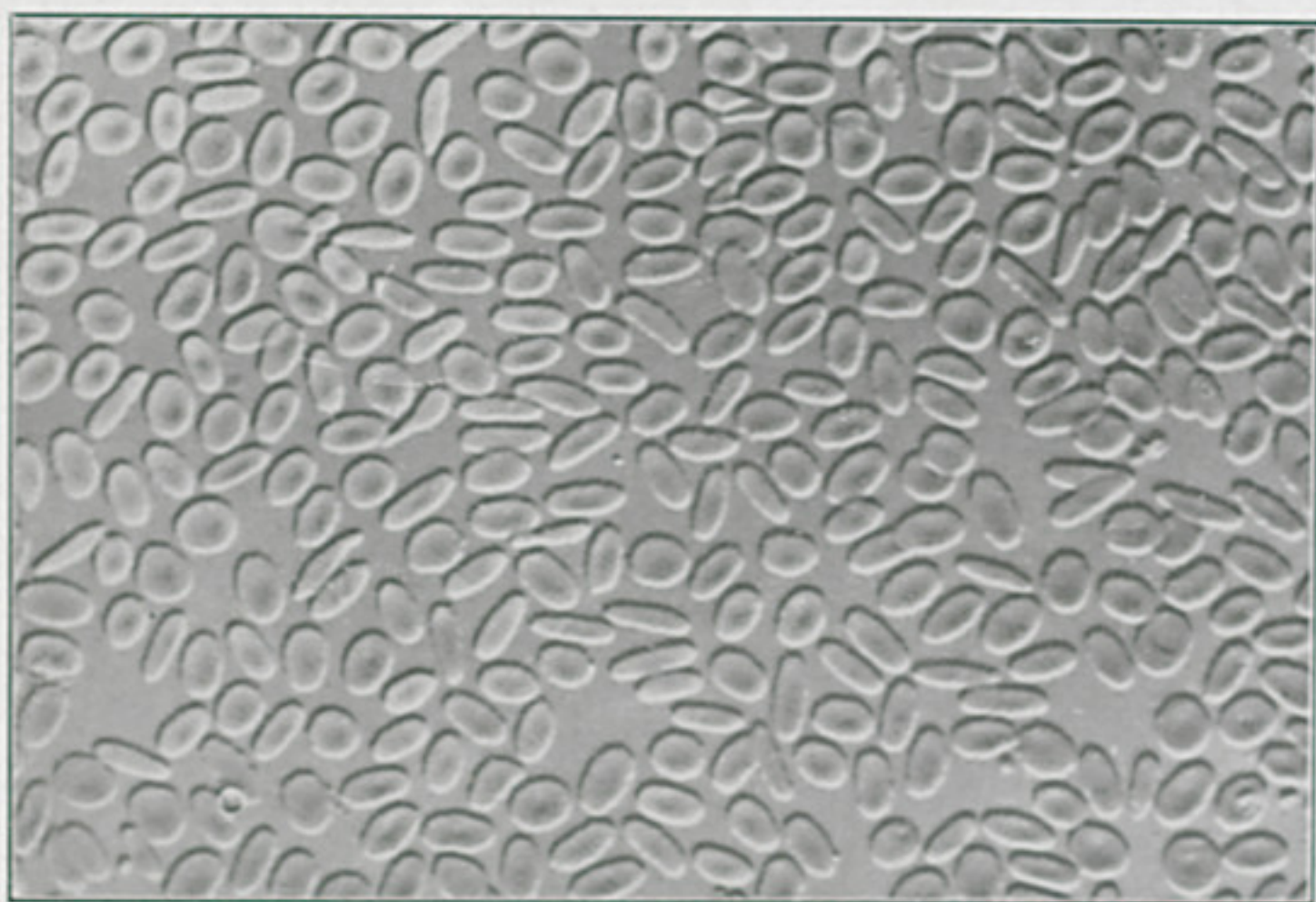


FIG. 4 (Fotomicro)  
Mesmo que a fig. 2 com efeito estereoscópico.



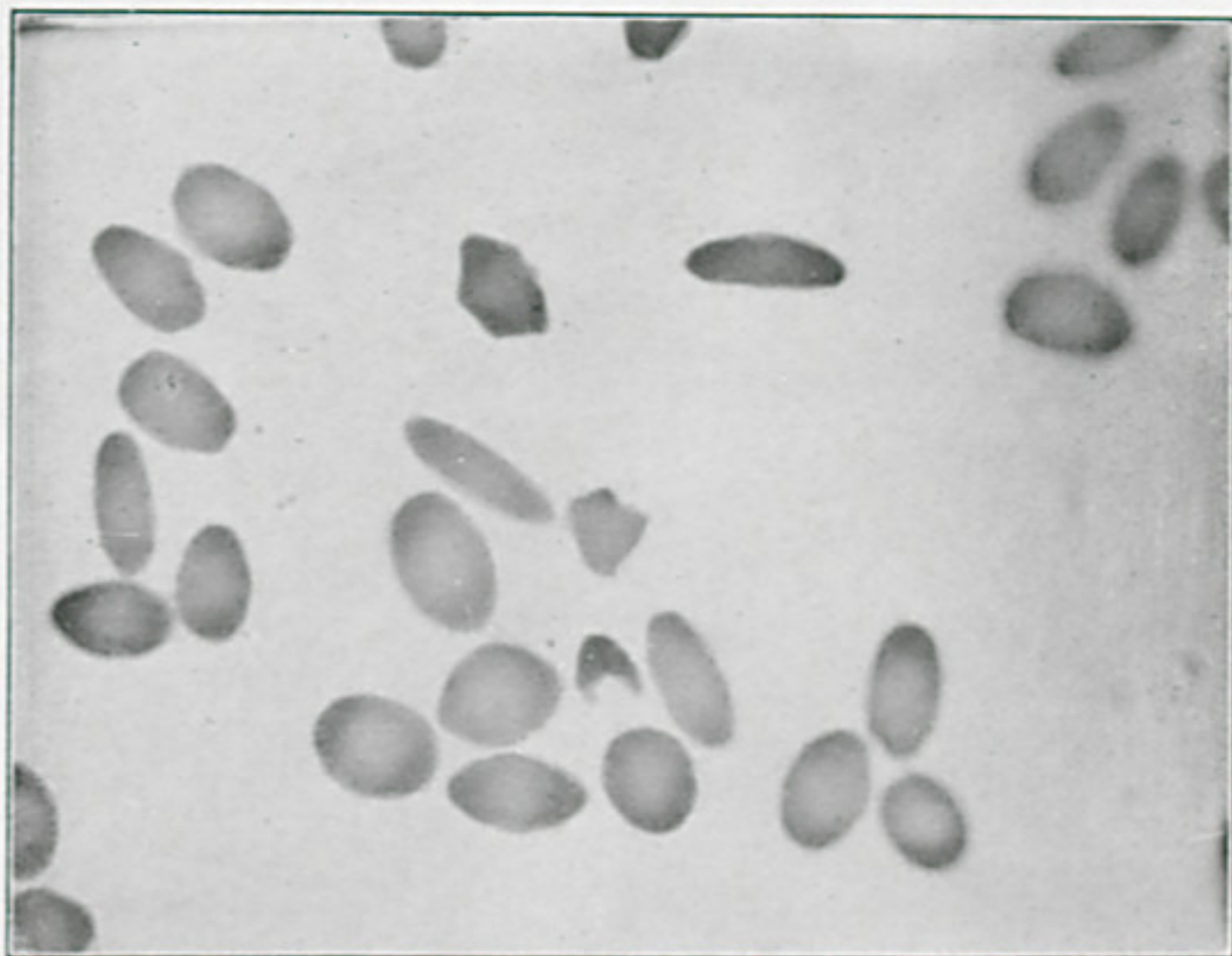


FIG. 5 (Fotomicro)  
Preparação pela nossa técnica, esfregaço fixado e corado com eosina.  
Aspecto em naveta.



FIG. 6 (Fotomicro)  
Mesmo que a fig. 5 com efeito estereoscópico.



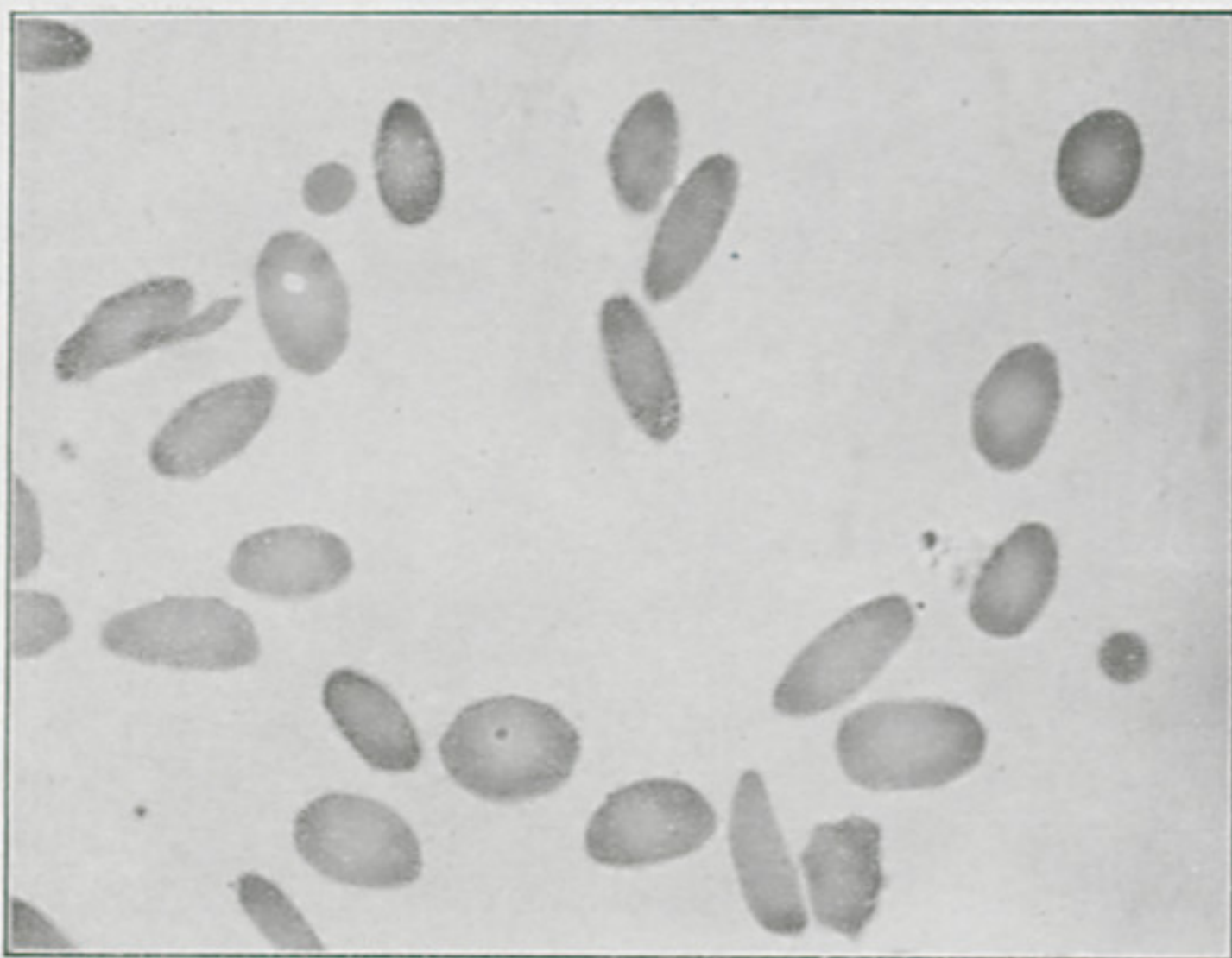


FIG. 7 (Fotomicro)  
Mesma lâmina que a fig. 5. Notam-se 2 esferócitos.

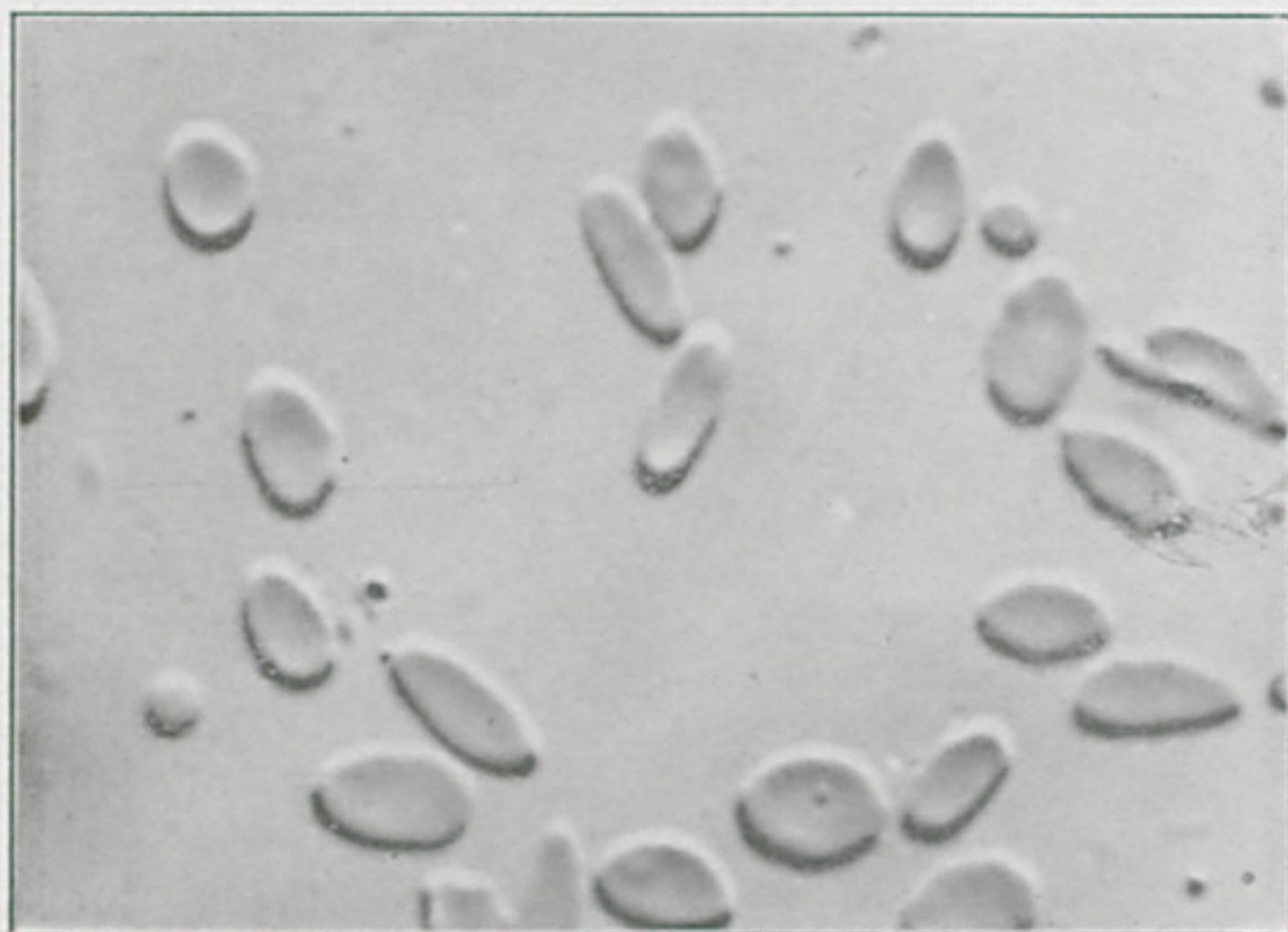


FIG. 8 (Fotomicro)  
Mesmo que a fig. 7 com efeito estereoscópico.



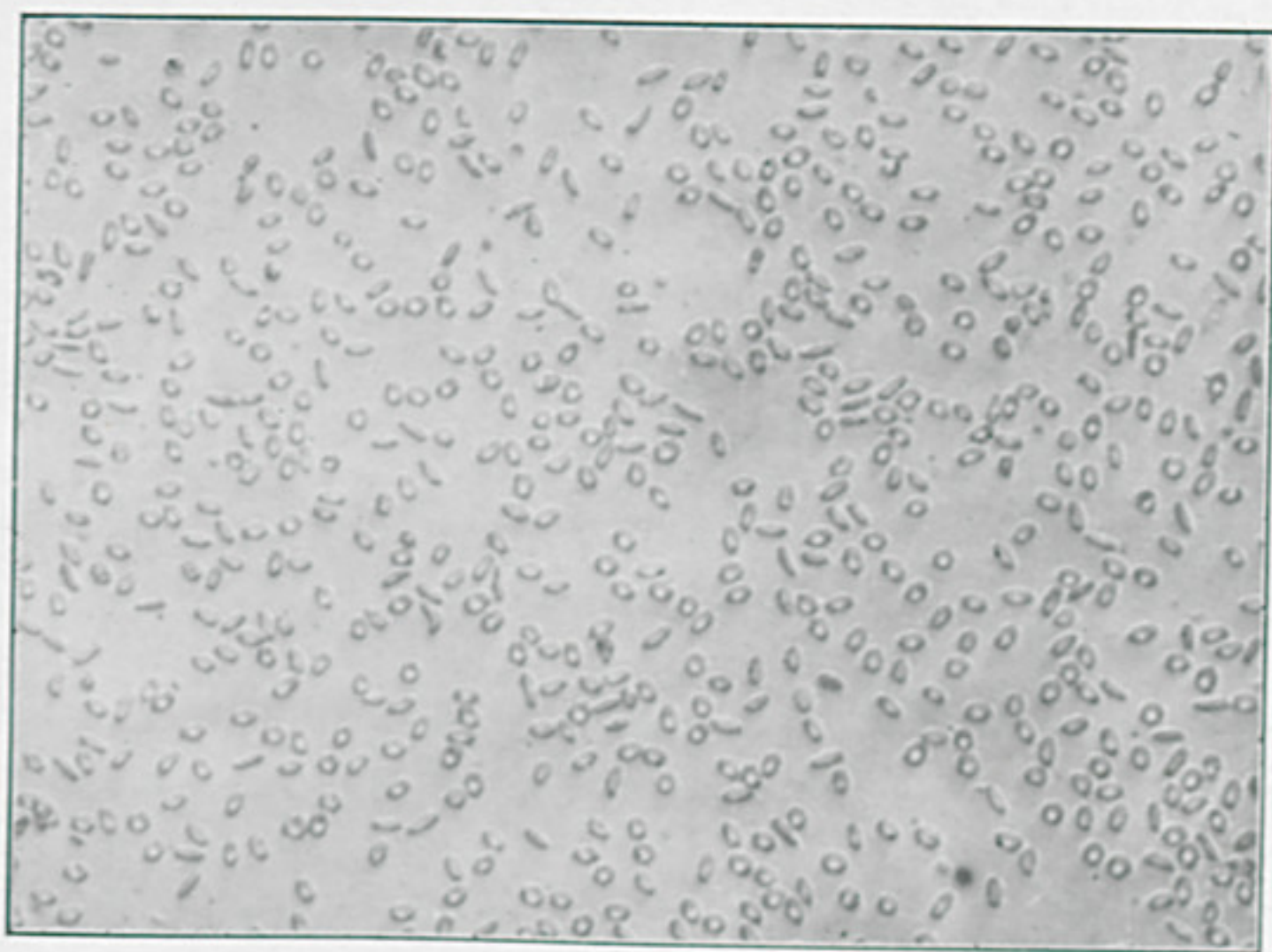


FIG. 9 (Fotomicro)  
Preparação a fresco segundo a técnica que aconselhamos. Eliptocitose sem variações em toda a lâmina e aspeto em "naveta".



