

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES QUALITATIVAS E DISTÚRBIOS BENIGNOS DOS NEUTRÓFILOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ana Leila Mempis de Oliveira Marinho da Silva¹

Ana Paula Rocha da Costa²

Biomedicina



ISSN IMPRESSO 1980-1785

ISSN ELETRÔNICO 2316-3143

RESUMO

Os neutrófilos são as células sanguíneas de defesa em maior número na corrente sanguínea periférica. Várias condições hereditárias ou patológicas podem causar alterações morfológicas e funcionais nos polimorfonucleares caracterizando uma patologia. O objetivo deste estudo é descrever as principais alterações qualitativas e distúrbios benignos dos neutrófilos, com o intuito de ajudar no diagnóstico laboratorial diferencial dos pacientes. Para construção deste trabalho utilizou-se como banco de dados livros de hematologia pesquisados na Biblioteca de saúde da Unit Pernambuco e artigos relacionados ao tema extraídos na plataforma SCIELO publicados de 2001 a 2015. Entre as alterações qualitativas dos neutrófilos destacam-se os distúrbios benignos e as alterações reacionais. Os distúrbios benignos se dividem em síndromes e anomalias e são de origem genética não tendo um significado clínico já as alterações reacionais estão ligadas ao tipo e intensidade de infecção sofrida que irá influenciar na morfologia, maturação e função da célula madura. Estes processos de granulações, excitose ou partículas citoplasmáticas podem ser visíveis à microscopia através do hemograma que, por contadores automatizados ou semiautomatizados, realizam contagem quantitativa e diferencial da série leucocitária, mas é na microscopia que estas alterações morfológicas e anomalias serão identificadas qualitativamente. Nesse sentido, conclui-se que é de grande importância que o profissional de análises clínicas, biomédico ou farmacêutico tenha conhecimento desses achados pois seu conhecimento é de grande valia para um diagnóstico diferencial e preciso no suporte ao médico.

PALAVRAS-CHAVE

Alterações qualitativas, anomalia leucocitária, granações tóxicas, corpúsculo de Dohle, neutrófilos.

ABSTRACT

Neutrophils are the most defensive blood cells in the peripheral bloodstream. Several hereditary or pathological conditions may cause morphological and functional changes in polymorphonuclear cells characterizing a pathology. The aim of this study is to describe the main qualitative alterations and benign neutrophil disorders, in order to help in the differential laboratory diagnosis of patients. For the construction of this work, hematology books researched at the Health Library of Unit Pernambuco and articles related to the theme extracted from the SCIELO platform published from 2001 to 2015 were used as database. Among the qualitative alterations of neutrophils, benign and the reaction changes. Benign disorders are divided into syndromes and anomalies and are of genetic origin and have no clinical significance. Reaction alterations are linked to the type and intensity of infection that will influence the morphology, maturation and function of the mature cell. These processes of granulation, exocytosis or cytoplasmic particles can be visible by microscopy through the blood count which, by automated or semi-automated counters, make quantitative and differential counting of the leukocyte series, but it is under microscopy that these morphological changes and anomalies will be qualitatively identified. In this sense, it is concluded that it is of great importance that the clinical analysis professional, biomedical or pharmacist be aware of these findings because their knowledge is of great value for a differential and accurate diagnosis in support to the physician.

KEYWORDS

Qualitative changes, leukocyte anomaly, toxic granulations, Dohle corpuscle, neutrophils.

1 INTRODUÇÃO

No dia a dia o ser humano está sujeito a contrair doenças e quando o corpo humano é invadido por microrganismos, existe um sistema complexo de defesa humana chamado de sistema imune, que é capaz de se autorreproduzir por meio da célula pluripotente, com especificidade para destruição do invasor e memória, adquirindo imunidade para invasões futuras. Os leucócitos são estas células de defesa e os neutrófilos as que se encontram em maior quantidade na corrente sanguínea periférica com valor relativo de 45-70% e absoluto de 1.500-7.000 μ l (FAILACE, 2015).

São também denominados de polimorfonucleares, possuindo núcleo denso com dois a cinco lóbulos e o citoplasma pálido com contorno irregular, contendo

grânulos finos rosa-azul (azurofílicos) primários e secundários. Originam-se na medula óssea por meio da linhagem mielóide e sua sobrevivência no sangue é de 6 a 10 horas (HOFFBRAND, 2013). Constituem a primeira linha de reconhecimento e defesa contra microrganismos na pele (SILVA, 2015) quando em número maior que o normal no sangue periférico sinaliza uma infecção aguda por bactérias que é manifesta por leucocitose com neutrofilia e dependendo do grau desta são encontrados bastonetes, constituindo desvio à esquerda e alterações qualitativas podem aparecer.

Entende-se por anomalia leucocitária alteração na forma e função dos leucócitos em geral. Geralmente quando ocorre a morfológica também ocorre funcional, mas alteração funcional pode ou não vir acompanhada de modificações em sua forma celular (LORENZI, 2015).

Várias condições hereditárias ou patológicas podem causar alterações morfológicas qualitativas e funcionais no neutrófilo, caracterizando uma doença, anomalia celular ou síndrome seja ela, hereditária ou adquirida. Como principais distúrbios benignos podemos destacar: anomalias hereditárias de Pelger-Huet, May-Hegglin, Alder-Reilly, síndrome de Brandalise, síndrome de Chediak-Higashi e como principais alterações adquiridas: Granulações tóxicas, corpúsculos de Dohle, pseudo-Pelger-Huet, vacuolização citoplasmática e hipersegmentação - gigantismo celular (RENA, 2001; HOFFBRAND, 2013; FAILACE, 2015; LORENZI, 2015).

É por meio do hemograma que se realiza avaliação quantitativa e qualitativa da série neutrofílica, mas é importante ressaltar que a microscopia é essencial na descoberta destas alterações e anomalias sem a qual não se obterá um diagnóstico preciso e diferencial. Um exemplo disto são pacientes graves de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com sepse que apresentam em seus neutrófilos segmentados, vacuolização, granulações tóxicas e corpúsculos de Dohle (SALGADO, 2007).

O objetivo deste estudo é apresentar as principais alterações qualitativas e distúrbios benignos dos neutrófilos, com o intuito de auxiliar no diagnóstico laboratorial diferencial dos pacientes.

2 METODOLOGIA

Artigo elaborado a partir de pesquisa bibliográfica e exploratória, com revisão de livros, artigos, revistas e sites sobre o tema abordado de forma clara e objetiva, respeitando sua descrição pelos métodos e técnicas escolhidas.

De acordo com Rodrigues (2019, p.391), "para a realização de uma pesquisa científica é de fundamental importância a utilização de métodos científicos e técnicas de pesquisa". Portanto para atender os requisitos metodológicos, utiliza-se como objetos de estudo livros, artigos e sites apenas da área escolhida, seguindo as recomendações técnicas citadas, excluindo quaisquer que não estejam neste critério.

Para construção deste trabalho utilizou-se como banco de dados livros de hematologia pesquisados na Biblioteca de saúde do Centro Universitário Tiradentes -

Unit em Pernambuco e artigos relacionados ao tema extraídos do Google acadêmico na plataforma SCIELO (SCIELO.br). O período destas publicações incluídas no estudo foi de 2001 a 2015 não sendo encontrados artigos mais recentes do interesse. Como critério de inclusão foram pesquisados sobre o tema em humanos e exclusão sobre o tema em animais. As palavras-chave utilizadas foram: Alterações qualitativas, anomalia leucocitária, corpúsculo de Dohle, granulações tóxicas e neutrófilos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 GRANULOPOIESE

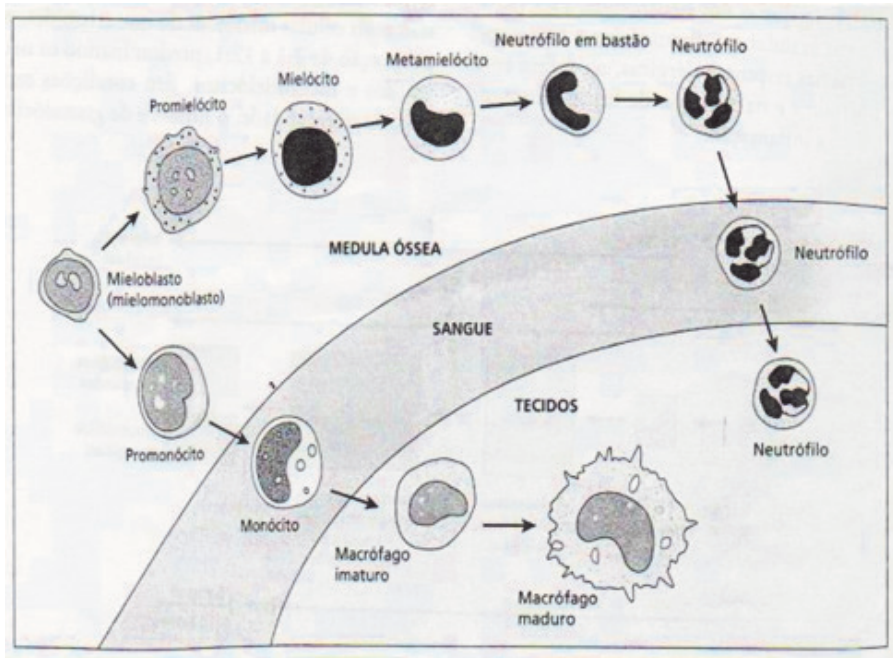
É o processo de formação e amadurecimento dos leucócitos granulócitos e monócitos do sangue. Os granulócitos são fabricados na medula óssea por uma célula precursora comum, seguindo uma série de progenitoras granulopoiéticas que se dividem em dois períodos de maturação: proliferativo ou mitótico e pós-mitótico (HOFFBRAND, 2013).

Os mieloblastos, promielócitos e mielócitos correspondem ao período mitótico, estes são os primeiros precursores e não estão presente na corrente periférica normal. Os metamielócitos, bastonetes e granulócitos segmentados fazem parte do período pós-mitótico e destes apenas os segmentados participam do sangue periférico normal (HOFFBRAND, 2013) (FIGURA 1).

No processo de maturação mieloide estão envolvidos diversos fatores de crescimento, para os neutrófilos destaca-se os fatores que estimulam as colônias granulocítico-macrofágicas – “GM-CSF”, também chamada de unidade formadora de colônias de granulócitos/monócitos – “UFC-GM”, diferenciando neutrófilo de monócito e as granulocíticas – “G-CSF”, ou unidade formadora de colônias de granulócitos – “UFC-G” (HOFFBRAND, 2013; RODRIGUES, 2019).

Esses fatores de crescimento possuem grande importância na maturação celular, pois estimulam sua proliferação e diferenciação, quando ocorre uma deficiência, nessa produção, pode afetar a função das células maduras no que diz respeito a fagocitose e quimiotaxia. As citocinas são as responsáveis por esta regulação (HOFFBRAND, 2013; RODRIGUES, 2019).

Figura 1 – Demonstração da formação e maturação dos granulócitos neutrófilos e monócitos e suas localizações



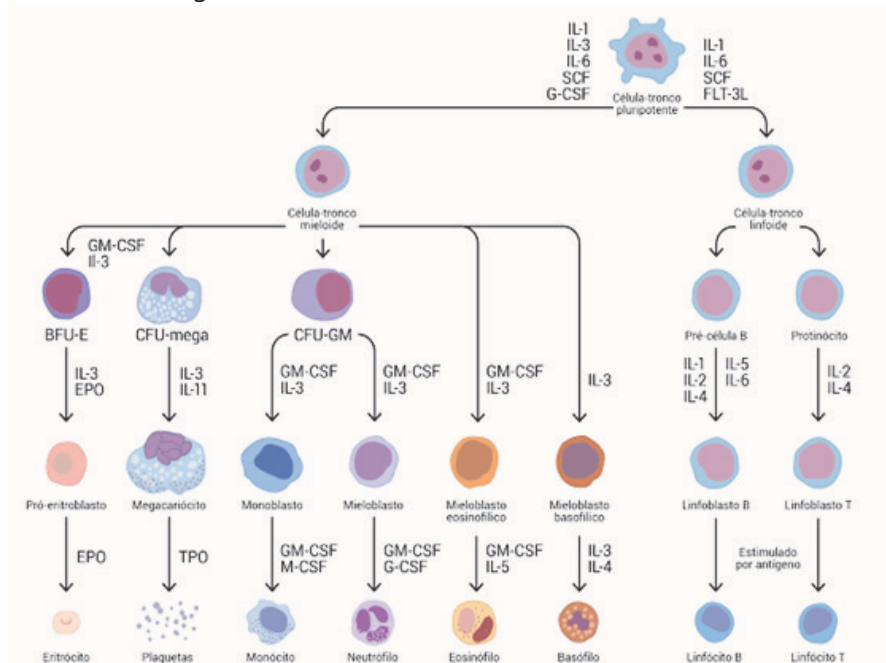
Fonte: Adaptado de Hoffbrand (2013).

Citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares que são produzidas por vários tipos de células no local da invasão (lesão) ou no sistema imunológico por meio da proteinoquinase ativada por mitógenos no intuito de produzir mais células. Uma citocina estimula células-alvo a produzirem mais citocinas, transmitindo em efeito cascata, de célula a célula por receptores superficiais celulares, a mensagem para regulação e transcrição gênica.

São elas que induzem a mitose e a maturação das células progenitoras, sendo responsáveis por ativar e regular a produção celular, desenvolver e diferenciar leucócitos bem como sua função e duração de vida. Regulam também a produção e atividade de outras citocinas (pró-inflamatória e anti-inflamatória) que podem aumentar ou diminuir a resposta inflamatória, trazendo especificidade leucocitária a partir das necessidades do corpo (OLIVEIRA, 2011; RODRIGUES, 2019).

Diversas citocinas, estão envolvidas no processo de regulação no desenvolvimento de colônias leucocitárias, dentre elas destaca-se a interleucina produzida na célula-tronco pluripotente e nas colônias granulocítico-macrofágicas "GM-CSF", que são produzidas quando o sistema imune é convocado para lutar contra invasores estranhos. Por exemplo um leucócito ativo combatendo uma infecção bacteriana irá liberar citocinas para estímulo da produção de neutrófilos (OLIVEIRA, 2011; RODRIGUES, 2019) (FIGURA 2).

Figura 2 – Demonstração da produção de citocinas de classe interleucinas nas células progenitoras hematopoiéticas que influenciam na ativação da produção e diferenciação celular imunológica

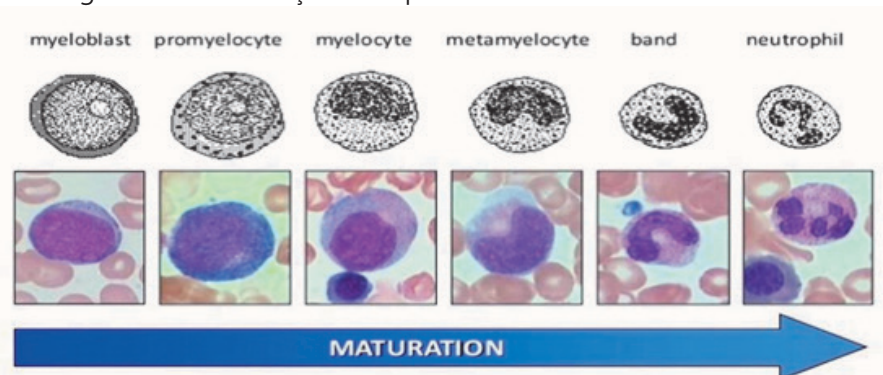


Fonte: Adaptado de MedicinaNET- abordagem aos pacientes com distúrbios hematológicos benignos (2019).

Dentre as interleucinas envolvidas no processo hematopoiético destaca-se a IL-3 que é responsável pelo estímulo das linhagens precursoras e proliferação das células mielóides que irão originar também os neutrófilos (RODRIGUES, 2019).

3.2 PRECURSORES DOS NEUTRÓFILOS

Os precursores dos neutrófilos não estão presentes no sangue periférico normal, sua presença indica anormalidades são eles: “mieloblasto, promielócitos, mielócitos, metamielócito e bastão (bastonete)” (HOFFBRAND, 2013, p.462) (FIGURA 3). A proliferação, divisão e maturação celular ocorre na medula óssea o mieloblasto, promielócito e mielócito se replicam e a diferenciação continua em metamielócito, bastão e neutrófilo já apoptose decorre no sangue (RENA, 2001).

Figura 3 – Imagem demonstração dos precursores do neutrófilo

Fonte: adaptado do Google – Precursores Neutrófilos (2019).

Como critério de identificação morfológica é levado em consideração tamanho celular, razão entre núcleo e citoplasma, forma nuclear, presença ou não de nucléolo, existência e tipo de granulações citoplasmáticas e tipo de coloração citoplasmática adquirida após coloração (RENA, 2001) (FIGURA 4).

Mieloblasto é o primeiro precursor do neutrófilo é a célula mais inatura. Apresenta tamanho variado, mas arredondado, núcleo grande com cromatina frouxa e com grande relação citoplasma / núcleo, apresentando de 2 a 5 nucléolos, citoplasma basofílico sem granulações. Não está presente no sangue periférico normal (RENA, 2001; CARVALHO, 2008; AZEVEDO, 2013; SILVA, 2015; RODRIGUES, 2019).

Promielócito é originado por meio de divisão celular pelo mieloblasto. São células grandes, maiores que o mieloblasto, com grânulos característicos primários, densos e avermelhados (azurófilos) em seu citoplasma, núcleo grande com cromatina frouxa e nucléolo pouco evidente, podendo aparecer entre 2 a 5. Ausente na corrente sanguínea normal (RENA, 2001; CARVALHO, 2008; AZEVEDO, 2013; SILVA, 2015; RODRIGUES, 2019).

Mielócito origina-se por divisão e diferenciação do promielócito. Possui em seu citoplasma mais grânulos primários que secundários característicos, núcleo ainda frouxo mais com sinais de condensação é oval ou discretamente denteado com nucléolo facultativo. Não deve ser encontrado no sangue periférico normal pois, neste estágio, ainda não possui uma função definida que é estabelecida no processo de maturação. Sua presença no sangue periférico indica alteração medular (RENA, 2001; CARVALHO, 2008; AZEVEDO, 2013; SILVA, 2015; RODRIGUES, 2019).

Metamielócito é originado por meio do mielócito por divisão e diferenciação. São células que não possuem poder de divisão. De tamanho menor que o mielócito, núcleo endentado com formato de ferradura grossa, reniforme ou feijão com ausência de nucléolo, cromatina condensada e citoplasma com grânulos primários e secundários. Não está presente no sangue periférico normal por não possuir função definida e sua presença no hemograma indica alteração medular (RENA, 2001; CARVALHO, 2008; AZEVEDO, 2013; SILVA, 2015; RODRIGUES, 2019).

Neutrófilo em bastão (Bastonete) é uma célula de transição entre o metamielócito e o neutrófilo completamente maduro (segmentado). Não apresenta separa-

ções filamentosas para dividir os lóbulos. Seu núcleo tem forma de ferradura fina, não possui nucléolo, sua cromatina é condensada e o citoplasma é semelhante ao do metamielócito. Pode estar presente no sangue periférico, mas quando em quantidades aumentadas é indicativo de desvio à esquerda (RENA, 2001; CARVALHO, 2008; AZEVEDO, 2013; SILVA, 2015; RODRIGUES, 2019).

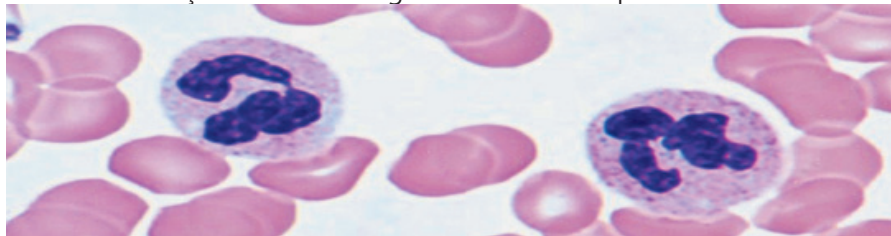
Figura 4 – Demonstração da diferença entre as características morfológicas dos precursores dos neutrófilos polimorfonucleares

CÉLULA		Núcleo					Citoplasma			
Tipo de célula	Tamanho (µm)	Posição	Formato	Cor	Cromatina	Nudéolo	Quantidade relativa	Cor	Zona clara perinuclear	Grânulos
Granulócitos Mieloblastos	10-18	Excêntrica ou central	Redondo ou oval	Roxo avermelhado claro	Delicada frouxa	2-5	Escassa	Azul	Ausente	Ausente
Promielóto	12-20	Excêntrica ou central	Redondo ou oval	Roxo avermelhado claro	Delicada frouxa	2-5	Moderada	Azul	Ausente	Primários azurófilos, eosinófilos ou basófilos
Mielócito	12-18	Excêntrica	Oval ou discretamente alongado	Roxo avermelhado	Delicada frouxa mais gradualmente condensada	Raros	Moderada	Rosa-azulada	Ausente	Mais primários que secundários ou específicos (neutrófilos)
Metamielóto	10-18	Central ou excêntrica	Reniforme, ferradura grossa, denteado ou feijão	Azul arroxeado claro	Condensada base e oxí-cromatina	Ausente	Abundante	Rosa	Ausente	Secundários (neutrófilos) e primários
Neutrófilo Bastão	10-16	Central ou excêntrica	Bastão ou ferradura de espessura uniforme	Azul arroxeado claro	Condensada base e oxí-cromatina	Ausente	Abundante	Rosa	Ausente	secundários e primários
Neutrófilo Polimorfonuclear	10-15	Central ou excêntrica	2-5 lóbulos distintos	Azul arroxeado escuro	Condensada	Ausente	Abundante	Rosa pálido	Ausente	Predomínio de secundários delicados róseos ou róseos violeta

Fonte: Adaptado de Rena (2001).

3.3 NEUTRÓFILOS POLIMORFONUCLEARES

Os Neutrófilos são as células sanguíneas de defesa em maior número na corrente sanguínea periférica, estando seu valor relativo de 45-70% e absoluto de 1.500-7.000 μl (FAILACE, 2015). São também denominados de polimorfonucleares, possuindo núcleo denso com dois a cinco lóbulos e o citoplasma pálido com contorno irregular, contendo grânulos finos rosa-azul (azurofílicos) que se dividem em grânulos primários e secundários de origem lisossômica, com predominância dos secundários (específicos) quando maduros (FIGURA 5).

Figura 5 – Demonstração da morfologia do neutrófilo polimorfonuclear

Fonte: Adaptado do Google – Neutrófilos (2019).

Sua origem é na medula óssea por meio da linhagem mieloide e sua sobrevivência no sangue é de 6 a 10 horas e no tecido como fagócitos é de 4 a 5 dias (HOFFBRAND, 2013). Eles são a principal linha de defesa do corpo e têm especificidade por bactérias extracelulares, à vista que os macrófagos intracelulares (MACHADO, 2004).

Entre suas funções destaca-se: fagocitose, quimiotaxia e eliminação digestiva. Tudo começa na quimiotaxia, após o corpo ser invadido por partículas bacterianas, macrófagos residentes são ativados, liberando citocinas (IL-1, TNF, IL-6 e IL-8) e substâncias quimiotáticas (quimiocinas pró-inflamatórias CXC) são liberadas pelo tecido lesado, atraindo para o local da infecção leucócitos específicos (neutrófilos) que ultrapassam a barreira endotelial por rolamento, adesão e migração, indo ao encontro do local da infecção para erradicação do agente infeccioso. As quimiocinas são importantes na regulação desta migração e são induzidas por processos inflamatórios, sendo essencial na manutenção e liberação do neutrófilo na medula óssea (MACHADO, 2004; HOFFBRAND, 2013; FAILLACE, 2015; SILVA, 2015; PALOMINO, 2015) (FIGURA 6).

Figura 6 – Demonstração das Quimiocinas específicas dos neutrófilos: CXC, outros nomes, receptores e função imune

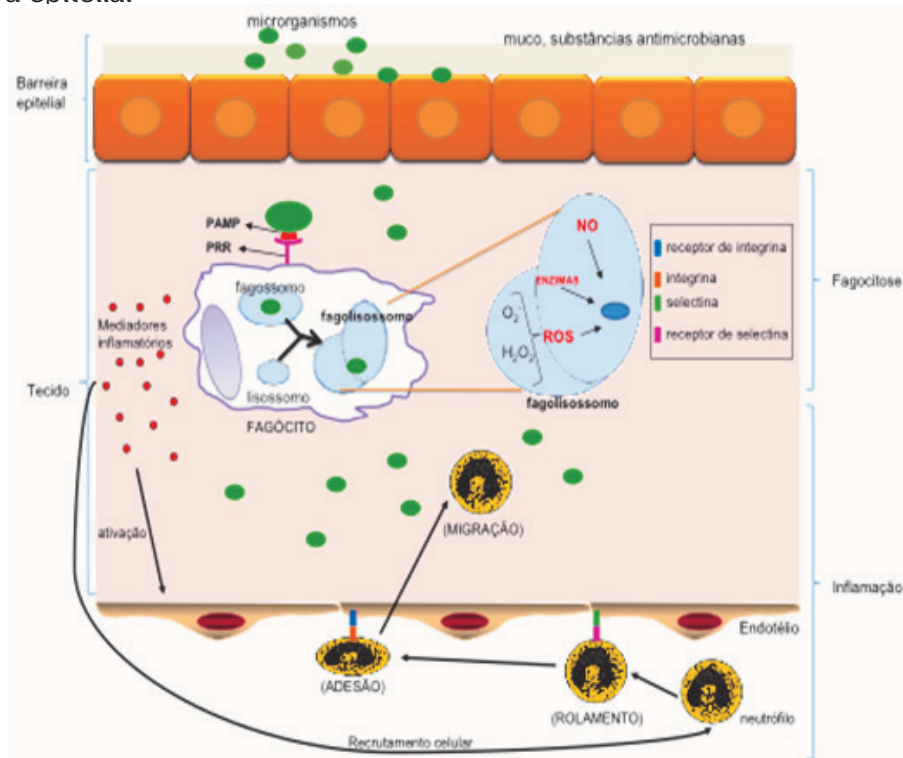
Quimiocina	Outros Nomes	Receptor	Função imune
CXCL1	GRO α	CXCR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL2	GRO β	CXCR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL3	GRO γ	CXCR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL5	ENA78	CXCR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL6	GCP-2	CXR1, CXR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL7	NAP-2	CXCR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL8	IL-8	CXR1, CXR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL12	SDF-1	CXCR4	Homing (endereçoamento) para medula óssea

Fonte: Adaptado de Palomino (2015).

Ao chegarem ao local da inflamação, os neutrófilos, que possuem dentro de suas vesículas secretoras receptores Fc e imunoglobulinas IgG, em contato com microrganismos reconhecem e fixam fragmentos do complemento, realizando a fagocitose

por meio de pseudópodes. Após englobar esta partícula, no citoplasma o fagossomo se unirá aos grânulos citoplasmáticos lisossômicos, amadurecendo para fagolisossomo com capacidade de destruição microbiana por meio da cascata granular ou por Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) (HOFFBRAND, 2013; SILVA, 2015) (FIGURA 7).

Figura 7 – Demonstração das funções do neutrófilo após invasão de microrganismos a barreira epitelial



Fonte: Adaptado do ABBAS (2018).

Os grânulos podem ser primários, secundários e terciários definidos por meio do corante azul A, o seu tamanho e sua morfologia dependem da presença ou não da MPO (mieloperoxidase). Os primários ou azurófilos são MPO-positivo com grande grau de mieloperoxidase defensiva, os secundários (específicos) e os terciários possuem MPO-negativos, possuindo poucas proteínas e enzimas antimicrobicidas (SILVA, 2015).

Os ROS possuem grande poder oxidativo e ocorrem na membrana do fagolisossomo por meio do *burst oxidativo*. Todos os grânulos estão envolvidos neste processo e é por meio da junção do fagossomo com o lisossomo que formam o fagolisossomo, dentro dele, micróbios são destruídos pela ação de enzimas líticas ao reagir com oxigênio (O_2) presente, reduzindo a peróxido de oxigênio (H_2O_2) e com o óxido nítrico (NO), criando o peroxinitrito (ONOO) ou ainda, em contato com a MPO (mieloperoxidase), reduzindo o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em ácido hipocloroso (HOCl) que são essenciais para destruição e eliminação do microrganismo (MACHADO, 2004; ABBAS, 2008; HOFFBRAND, 2013; SILVA, 2015), (Figura 07).

3.4 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES QUALITATIVAS OU REACIONAIS DOS NEUTRÓFILOS

O sistema imunológico trabalha em sincronia e um equilíbrio é necessário para manter a homeostasia. Por isso, tanto a deficiência quanto a abundância de receptores quimiotáticos podem trazer grandes danos a nível celular e sistêmico (MACHADO, 2004; PALOMINO, 2015).

Um exemplo disto é a superabundância de receptores quimiotáticos que podem causar doenças inflamatórias crônicas como a psoríase e artrite reumatoide ou em outros casos, choque séptico (MACHADO, 2004; PALOMINO, 2015).

O neutrófilo é um fagócito que tem como função quimiotaxia, fagocitose e eliminação digestiva de bactérias (HOFFBRAND, 2013; FAILACE, 2015) porém, não é normal que os polimorfonucleares apresentem na corrente sanguínea tais alterações morfológicas. Isto é observado em casos especiais em que, dependendo do grau de infecção ou do tipo de patologia apresentada, uma ou diversas alterações reacionais, a nível funcional e mitótico, podem estar visíveis na análise qualitativa do hemograma. Além disso um fator importante é que o valor absoluto e relativo dos leucócitos pode variar, sendo de grande importância a análise diferencial e morfológica para um diagnóstico preciso (FAILACE, 2015; SALGADO, 2015; RODRIGUES, 2019).

As principais alterações qualitativas dos neutrófilos são granulações tóxicas, vacuolização citoplasmática, hipersegmentação nuclear e corpúsculo Dohle, elas serão descritas abaixo.

3.4.1 Granulações Tóxicas

São alterações reacionais dos neutrófilos e estão ligadas a processos infecciosos e inflamatórios (RODRIGUES, 2019). Ocorrem em infecções persistentes onde a granulocitopoiese é usada continuamente. A resistência e duração da infecção exige a diminuição da fase intermitótica e do tempo de maturação das células precursoras, refletindo na liberação de neutrófilos, na corrente periférica, com alto teor de grânulos primários (grossos, grandes e roxo escuro) existentes no mielócito, em vez dos grânulos secundários (finos, pequenos e lilás/rósea) que são específicos de sua característica madura. Esses grânulos grosseiros, quando presentes em maior quantidade no neutrófilo, são denominados: granulações tóxicas (FAILACE, 2015).

Nesta condição, há aumento de granulações azurófilas nos polimorfonucleares por resposta medular a uma infecção, inflamação ou queimadura que ocasiona redução nas mitoses das células jovens. Está presente também em momentos não patológicos como na gravidez ou na toxicidade medicamentosa por ingestão de corticoide. Elas ainda podem ser o desfecho de um englobamento celular por um autor tóxico como bactérias ou proteínas séricas, originando atuais grânulos anormais. Sua origem é lisossômica com peroxidase positiva (FAILACE, 2015; LORENZI, 2015; RODRIGUES, 2019).

Elas são encontradas em diversas doenças dentre as quais se destacam as infecções sistêmicas, pneumonia, envenenamento, câncer diversos e coma hepático

ou diabético (RODRIGUES, 2019). Também é um achado no diferencial de reações leucemóides e leucemia mieloide crônica (LMC) (HOFFBRAND, 2013).

No hemograma, por meio da avaliação qualitativa, observa-se neutrófilos com grande número de grânulos grosseiros primários de cor roxo escuro. Leucocitose com neutrofilia estão presentes, podendo aparecer desvio à esquerda, a depender do grau da infecção (ANJOS, 2009) (FIGURA 8).

3.4.2 Vacuolização Citoplasmática

É outra alteração reacional e costuma aparecer constantemente em infecções, expressando a excreção celular de material fagocitado (RODRIGUES, 2019). São vacúolos presentes no citoplasma dos segmentados. Sua origem é fagolisossômica e está presente na fagocitose de bactérias com grande atividade lisossômica, mas é importante lembrar que uma vez o sangue conservado ao EDTA pode apresentar-se como artefato (FAILACE, 2015; LORENZI, 2015; RODRIGUES, 2019).

No hemograma células maduras surgem com vacúolos em seu citoplasma. Microrganismos como pneumococos e bactérias gram-positivas também podem ser vistos como inclusões citoplasmática, sendo fagocitados por neutrófilos, isso pode ocorrer em processos que a infecção é consideravelmente grave e podem ser descritos como inclusões citoplasmáticas nesta célula (RODRIGUES, 2019) (FIGURA 8).

3.4.3 Hipersegmentação Nuclear

Alteração reacional que ocorre quando o neutrófilo segmentado possui mais de 5 lóbulos em forma de cachos. Seu aparecimento na corrente sanguínea acima de 5% indica desvio à direita e avanço de doenças infecciosas (FAILACE, 2015; RODRIGUES, 2019).

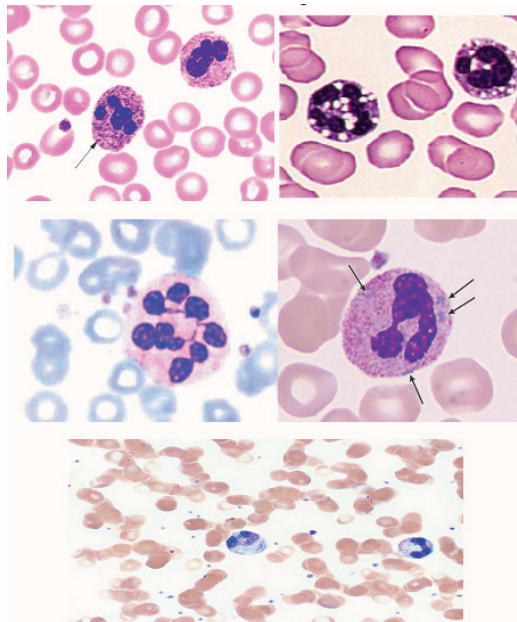
Está presente na tuberculose, anemia megaloblástica (deficiência ác. fólico e B12), insuficiência renal crônica, síndromes mielodisplásicas (SMD), síndromes mieloproliferativas (SMP), neutrofilias persistentes, defeitos genéticos dominante (raro), uso de corticoide, queimaduras, alcoolistas entre outros (FAILACE, 2015; RODRIGUES, 2019).

No hemograma podem ser vistos neutrófilos hipersegmentados, apresentando acima de 5 lóbulos. Quando se tratar de anemia megaloblástica, se evidenciará, além desse achado, macrocitose com normocromia e anisocitose (TOMICH, 2012) (FIGURA 8).

3.4.4 Corpos de Dohle

Alguns autores informam que os Corpos de Dohle são uma mancha lilás (FAILACE, 2015) outros uma granulação grosseira (LORENZI, 2015), basófila de origem RE rugoso, não lisossômica cujo peroxidase é negativa e que se apresenta na borda do citoplasma dos neutrófilos segmentados como produto da liquefação deste retículo (FIGURA 8).

Figura 8 – Imagem das principais alterações qualitativas do neutrófilo segmentado em lâmina de hemograma



Da esquerda para direita: a) granulação tóxica; b) vacuolização citoplasmática; c) hipersegmentação; d) corpos de Dohle; e) Sepse- granulações tóxicas, corpos Dohle e pneumococos.

Fonte: Adaptado do Google – Sepse, granulações toxicas e corpo de Dohle (2019).

Sua causa ainda é desconhecida, porém sabe-se que é comum em infecções graves como escarlatina, pneumonia pneumocócica, erisipela, queimaduras e pós uso de citotóxicos. Também são visíveis em grande número nos pacientes que fazem uso de reguladores medulares neutrofilicos como o filgrastim. Em situações não patológicas como a gravidez, pode estar presente (FAILACE, 2015; LORENZI, 2015).

Em hemograma, de pacientes com doenças graves, indicando leucocitose com neutrofilia, o corpúsculo de Dohle pode estar presente juntamente com granulações tóxicas e desvio à esquerda, resultante da infecção em curso (ANJOS, 2009). Vale lembrar que este corpúsculo também é um achado importante no diferencial entre as reações leucemóides e leucemia mieloide crônica (LMC) (HOFFBRAND, 2013).

3.5 PRINCIPAIS DISTÚRBIOS BENIGNOS NOS NEUTRÓFILOS

As anomalias ou distúrbios benignos de neutrófilos são de origem genéticas e autossômicas, não indicam infecções ou patologias, são defeitos genéticos que podem ser vistos à microscopia óptica (FAILACE, 2015; RODRIGUES, 2019).

De acordo com o CID 72 e 73 (Classificação Internacional de Doenças) podem ser destacadas como de granulações ou de síndromes (RODRIGUES, 2019).

Os principais distúrbios benignos de granulações são anomalia de Pelger-Huet, anomalia de May-Hegglin e anomalia de Alder-Reilly. Os de síndromes são as de Brandalise e Chediak-Higashi. Suas descrições seguem abaixo.

3.5.1 Anomalia de Pelger-Huet

Não é decorrente de uma patologia infecciosa, corresponde a um defeito de segmentação dos neutrófilos a nível genético autossômico dominante (HOFFBRAND, 2013). Não se trata de uma anomalia rara e na corrente periférica do portador, se caracteriza por ter o predomínio de neutrófilos bastonados e núcleo bilobulados (ovalados) com largo desvio à esquerda (normal nesta condição). Desta forma, é importante o paciente portador desta informar ao médico para que não haja um falso diagnóstico hematológico de desvio (HOFFBRAND, 2013; FAILACE, 2015; RODRIGUES, 2019) (FIGURA 9).

Estudo de caso revelou a presença, no estiraço sanguíneo, de pseudo-Pelger-Huet nas neoplasias mieloides (Mielofibrose) além de anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia, leucopenia ou leucocitose com desvio à esquerda e presença de blastos (FIGUEIREDO, 2015). Para esse achado descreve-se no laudo do hemograma presença de neutrófilos hiposegmentados, com morfologia sugestiva de pelger-Huet (FIGUEIREDO, 2015).

Vale salientar que a leitura de lâmina do hemograma é de suma importância para sua identificação, uma vez que independe de leucocitose e neutrofilia e os contadores hematológicos não detectam achados morfológicos (FAILACE, 2015).

3.5.2 Anomalia de May-Hegglin

São partículas ou segmentos semelhantes aos corpúsculos de Dohle, mas diferentemente dele, não se mostram em processos infecciosos, é um defeito raro e genético dominante que se caracteriza no hemograma por trombocitopenia com presença de plaquetas gigantes. Os pacientes têm susceptibilidade para hemorragias, porém seguem assintomáticos (HOFFBRAND, 2013; FAILACE, 2015).

3.5.3 Anomalia de Alder-Reilly

É de origem genética, recessiva rara, sua presença não indica patologia e geralmente aparece nos neutrófilos eosinófilos e monócitos (FAILACE, 2015). São semelhantes as granulações tóxicas, porém bem mais grossas e em maior quantidade, que chegam a cobrir todo núcleo celular (FAILACE, 2015) (FIGURA 9).

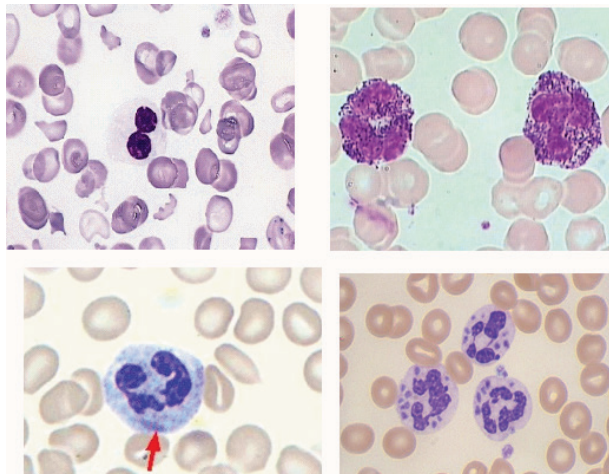
3.5.4 Síndrome de Brandalise e Síndrome de Chediak-Higashi

De acordo com Failace (2015), a síndrome de Brandalise trata-se de um defeito a nível genético muito raro, no qual consta no citoplasma celular dos polimorfonucleares e de seus precursores inclusões de actina músculo-específica. Sabe-se muito pouco ainda sobre a mesma e fotos são raríssimas. Sua descoberta é de origem brasileira levando o sobrenome de sua descobridora.

Já a de Chediak-Higashi, o autor retrata também ser um defeito raríssimo a nível recessivo, muito grave e que, embora não esteja ligado a nenhuma patologia, leva a

morte ainda prematura. Ocorre que o gene variante codifica uma proteína irregular, ocasionando em seus portadores, neutropenia, defeito funcional dos polimorfonucleares, problemas neurológicos e albinismo oculocutâneo. No hemograma verifica-se granulações gigantes de cor roxo no citoplasma dos leucócitos por depósito lisossomal (HOFFBRAND, 2013; FAILACE, 2015) (FIGURA 9).

Figura 9 – Imagem dos principais distúrbios benignos do neutrófilo em lâmina de hemograma



Da esquerda para direita: a) anomalia de Pelger-Huet; b) anomalia de Alder-Reilly; c) anomalia de May-Hegglin; d) síndrome Chediak-Higashi.

Fonte: Adaptado do Google - anomalia Pelger-Huet, chediak-Higashi, May-Hegglin, hipersegmentação e vacuolização (2019).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O neutrófilo constitui a primeira linha de defesa de nosso corpo, é o leucócito mais abundante na corrente sanguínea e tem vital importância no combate a agentes infecciosos ao corpo humano.

Ele reflete o grau de inflamação e caracteriza, por meio de alterações reacionais, certas patologias que podem ser vistas e detectadas apenas por análise qualitativa do hemograma. Suas principais alterações qualitativas são granulações tóxicas, vacuolização citoplasmática, hipersegmentação nuclear e corpúsculo Dohle elas estão presentes quando há infecções graves e persistentes. Já os principais distúrbios benignos são anomalia de Pelger-Huet, anomalia de May-Hegglin, anomalia de Alder-Reilly, síndrome de Brandalise e Chediak-Higashi elas não são de origem patológicas e sim causadas por defeitos de origem genética.

Vale salientar que a morfologia do polimorfonuclear é um diferencial para distinguir anomalias genéticas benignas das mielodisplásicas e as reações fisiológicas das infecções severas.

Com base nisso, conclui-se que é de grande importância que o profissional de análises clínicas, biomédico ou farmacêutico, tenha conhecimento desses achados e saiba diferenciá-lo dos distúrbios benignos para a execução de um laudo preciso e completo, auxiliando o médico no diagnóstico exato e diferencial do paciente.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. **Imunologia celular e molecular**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

ANJOS, B. L. dos. **Avaliação de marcadores de fase aguda em crianças atendidas em um serviço de urgência**. 2009. 165 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP. Disponível em: <http://www.repositorio.unicap.br/handle/REPOSIP/309595>. Acesso em: 15 nov. 2019.

AZEVEDO, M. R. A. **Hematologia básica: fisiopatologia e diagnóstico laboratorial**. 5. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2013.

CARVALHO, W. F. **Técnicas médicas de hematologia e imuno-hematologia**. 8. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2008.

FAILACE, Renato; Fernandes Flavio. **Hemograma: manual de interpretação**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

FIGUEIREDO, I. F. C. C. **Neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL negativas: a propósito de um caso clínico - "case report"**. **Repositório aberto da Universidade do Porto**, Portugal, 2015. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/81844/2/37596.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2019.

GOOGLE. Imagem: **neutrófilos**. Disponível em : https://www.google.com/search?biw=1023&bih=894&tbm=isch&sa=1&ei=1lDwXYCCKcbL5OUP-467q_AI&q=neutrofilos%2C+toxicos%2C+anomalia%2C+alteracoes&oq=neutrofilos%2C+toxicos%2C+anomalia%2C+alteracoes&gs_l=img.3...49650.70557.70695...0.0..0.299.4742.0j32j1.....0...1..gws-wiz-img.....0i67j0j0i8i30j0i30j0i24._9xzpIMSrQo&ved=0ahUKEwiAxf7rwqzmAhXGJbkGHXvHDIUQ4dUDCAc&uact=5. Acesso em: 5 dez. 2019.

GOOGLE. Imagem: **anomalia Alder-Reilly, May-Hegglin, hipersegmentação e vacuolização**. Disponível em: https://www.google.com/search?tbm=isch&q=alteracoes+leucocitarias+e+anomalias&chips=q:alteracoes+leucocitarias+e+anomalias,online_chips:alder+reilly&sa=X&ved=0ahUKEwj8wIHZ1KzmAhVnHbkGHewaDUgQ4IYIN CgJ&biw=1023&bih=894&dpr=1. Acesso em: 5 dez. 2019.

GOOGLE. Imagem: **anomalia Pelger-Huet, chediak-Higashi, May-Hegglin, hipersegmentação e vacuolização.** Disponível em : < https://www.google.com/search?biw=1023&bih=894&tbm=isch&sa=1&ei=umrwXdaxN43W5OUPofec6Ak&q=corpusculo+de+dohle,+chediak-higach,+anomalia+pelguer-hue&oeq=corpusculo+de+dohle,+chediak-higach,+anomalia+pelguer-huer&gs_l=img.3...1897.1897.3054...0.0..h. Acesso em: 5 dez. 2019.

GOOGLE. Imagem: **Corpo de Dohle.** Disponível em: https://www.google.com/search?biw=1023&bih=894&tbm=isch&sa=1&ei=9G_wXbi4Ecqn5OUP4pup0A4&q=corpusculo+de+dohle+&oeq=corpusculo+de+dohle+&gs_l=img.3..0i30j0i24i4.12218.12218..13535...1.0..0.267.532.0j2j1.....0....1..gws-wiz-img.Q5qRepbLUpg&ved=0ahUKEwi4gqX. Acesso em: 5 dez. 2019.

GOOGLE. Imagem: **Precursores neutrófilos.** Disponível em: https://www.google.com/search?biw=1023&bih=894&tbm=isch&sa=1&ei=mHPwXeeCLaPA5OUPjN2dmAE&q=maturacao+mieloide+neutrofilos+&oeq=maturacao+mieloide+neutrofilos+&gs_l=img.3...130315.130315.130604...2.0..0.133.386.0j3.....0....1..gws-wiz-img.WD3XM0Woenc&ved=ht. Acesso em: 5 dez. 2019.

GOOGLE. Imagem: **Sepse, granulações tóxicas e corpo de Dohle.** Disponível em: https://www.google.com/search?q=septicemia+e+granulacoes+toxicas&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiimMyX6KzmAhWmLLkGHV9BlcQ_AUoAXoECA0QAw&biw=1023&bih=894. Acesso em: 5 dez. 2019.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia.** 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

LORENZI, Therezinha Ferreira. **Manual de hematologia:** propedêutica e clínica. 4. ed. [Reimpr.]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

MACHADO, P. R. L.; ARAÚJO, M. I. A. S.; CARVALHO, L.; CARVALHO, E. M. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Revista Anaes brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, nov./dez. 2004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962004000600002. Acesso em: 11 nov. 2019.

MEDICINANET. **Abordagem aos pacientes com distúrbios hematológicos benignos.** Disponível em: https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcTy3_cTyvTqX3mf-adj11dkY73023kJ4MD28P-jjTT3aAAKdm9. Acesso em: 10 nov. 2019.

OLIVEIRA, C. M. B.; SAKATA, R. K. T. S. A.; ISSY A. M.; GEROLA L. R.; SALOMÃO R. Citocinas e dor. **Revista Brasileira Anestesiologia**, v. 61, n. 2, p. 260-265, mar./abr. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n2/v61n2a14.pdf>. Acesso em: 5 nov. 2019.

PALOMINO, D. C. T.; MARTI, L. C. Quimiocinas e imunidade. **Revista Einstein**, São Paulo, v. 13, n. 3, jul./set. 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082015000300469&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 24 out. 2019.

RENA C. L.; VIDGAL, F. M.; BARRA A. A.; SCHELB, E. J. S.; TOLÊDO L. O.; DORNELAS, M. C.; RENA R. L. Estudo revisional sobre a morfologia e as funções dos leucócitos. **HU Revista da UFJF**, v. 27, n. 1, jan./dez. 2001. Disponível em: <http://www.ufjf.br/hurevista/files/2016/11/78-80-PB.pdf>. Acesso em: 14 out. 2019.

RODRIGUES, Adriana Dalpiccoli. **Hematologia básica**. 2. ed. Porto Alegre: SADAH, 2019. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595029491/cfi/1!/4/4@0.00:0.00>. Acesso em: 11 nov. 2019.

SALGADO, D. N. S.; CARVALHO, R. G.; OLIVEIRA, M. F. P.; SANTOS, E. J. M.; JUNIOR, L. C. B. Importância da presença de granulações tóxicas para o diagnóstico hematólogo de septicemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 4, out./dez. 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000400010. Acesso em: 6 nov. 2019.

SILVA, Ítala Cristine. Neutrófilos: Aspectos clássicos, plasticidade e novas funções imunorregulatórias. **Revista Interdisciplinar de estudos experimentais**, v. 7, n. único, p. 35-46, 2015. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/11/964819/2872-8861-1-sm.pdf>. Acesso em: 14 out. 2019.

TOMICH, B. P.; FERREIRA, M. F. R.; ROCHA, D. R. Anemia megaloblástica. Artigo **Revista Pós em revista**, Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, v. 6, n. 22, 21 nov. 2012. Disponível em: <http://blog.newtonpaiva.br/pos/e6-farm22-anemia-megaloblastica/#comments>. Acesso em: 13 nov. 2019.

Data do recebimento: 7 de Abril de 2020

Data da avaliação: 26 de Setembro 2020

Data de aceite: 26 de Setembro de 2020

1 Discente de Biomedicina do Centro Universitário Tiradentes de Pernambuco (UNIT-PE).

E-mail: analeilasilva@outlook.com

2 Biomédica, Doutora em Ciências Biológicas Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Tiradentes de Pernambuco (UNIT-PE)

E-mail: anaprcosta@gmail.com