
ANOMALIA DE PELGER-HUËT: REVISÃO DA LITERATURA

PELGER-HUËT ANOMALY: LITERATURE REVIEW

XAVIER¹, J. L. P.

1 - Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG, Ponta Grossa, PR.

Email: joao_lucas19px@hotmail.com

RESUMO:

A anomalia de Pelger-Huët é um defeito genético benigno caracterizado pela diminuição da segmentação do núcleo dos neutrófilos. Possui uma considerável incidência, não tendo significado clínico, porém podendo ser confundida com o desvio nuclear a esquerda. O desvio nuclear de neutrófilos para a esquerda é o aparecimento de células anteriores ao neutrófilo segmentado ou imaturas, como bastões e metamielócitos, sendo encontrado em processos infecciosos agudos. Portanto, a importância da identificação dessa anomalia na prática laboratorial é pela diferenciação com o desvio para a esquerda que ocorre em infecções.

Palavras-chave: Pelger-Huët; pince-nez; desvio a esquerda.

ABSTRACT:

The anomaly of Pelger-Huet is a benign genetic defect characterized by decreased neutrophil nucleus segmentation. It has a considerable impact, not having clinical significance but may be confused with the nuclear deviation left. The diversion of nuclear neutrophils to the left is the appearance of cells prior to segmented neutrophils or immature, as metamyelocytes and bats being found in acute infectious processes. Therefore, the importance of identifying this anomaly in laboratories is by differentiating the left shift that occurs in infections.

Key words: Pelger-Huët; pince-nez; left shift.

1. INTRODUÇÃO

A anomalia de Pelger-Huët é um defeito genético benigno caracterizado pela diminuição da segmentação do núcleo dos neutrófilos. Possui uma considerável incidência, não tendo significado clínico, porém pode ser confundida com o desvio nuclear a esquerda e conseqüentemente gerando equívocos diagnósticos (LEE et al., 1998).

1.1 Os Neutrófilos

Os leucócitos granulocíticos compreendem os neutrófilos, eosinófilos e basófilos, de acordo com os grânulos citoplasmáticos frente aos corantes. Medem de 10 a 20 µm de diâmetro e possuem um núcleo multilobulado característico. Os neutrófilos são os leucócitos sanguíneos em maior quantidade, seu tempo de vida é de

alguns dias e seu citoplasma contém grânulos corados em lilás nos esfregaços e grânulos azurófilos, pequenos e numerosos, que se coram com azul de metileno (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003; KESSEL, 2001).

Os neutrófilos são produzidos na medula óssea e evoluem a partir de células-tronco pluripotentes. O mieloblasto é a primeira célula precursora, seguida do pró-mielócito. O pró-mielócito evolui a mielócito após a produção dos grânulos lisossômicos. A célula passa pelo estágio de metamielócito e a seguir neutrófilo em bastão ou bastonete, que quando maturado o núcleo assume uma configuração lobulada, resultando então no neutrófilo segmentado, que normalmente possui até quatro segmentos (KASPER et al., 2006; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

A função dos neutrófilos é de englobar e destruir bactérias na pele ou mucosas do organismo, ingerindo também, em certas condições, imunocomplexos ou precipitados de material cristalino (RAPAPORT, 1990). Os neutrófilos têm participação na resposta imune natural a bactérias intracelulares e extracelulares (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). Na inflamação o neutrófilo migra ao sítio inflamatório e fagocita as bactérias e as células lesadas do tecido conjuntivo, dos eritrócitos e da fibrina (KESSEL, 2001).

As anomalias leucocitárias apresentam alterações de forma e função dos leucócitos em geral. As anormalidades de forma geralmente comprometem a função dos leucócitos, entretanto há anomalias de função, com pequena ou nenhuma alteração na forma das células. Os principais leucócitos afetados por anomalias são os neutrófilos (LORENZI, 2006).

1.2 Caracterização da Anomalia

A anomalia foi descrita primeiramente por Karl Pelger em 1928, tendo sido considerada como uma característica hematológica da tuberculose. Em 1931, G. J. Huët documentou a natureza genética da anomalia (WILLIAMS et al., 1976; WANG; KULBACKI, 2010).

A anomalia de Pelger-Huët ou hipossegmentação nuclear neutrofílica é uma alteração morfológica do núcleo dos neutrófilos segmentados, apresentando diminuição ou incompleta segmentação dos núcleos, demonstrando um aparente assincronismo de maturação (VERRASTRO; LORENZI; WENDEL NETO, 2005 e MATSUMOTO et al., 1984).

O núcleo dos neutrófilos possui forma de bastão, de halteres e semelhante a óculos, com lobos individuais lisos, redondos ou ovais, que contrastam com os lobos irregulares observados nos neutrófilos normais (LEE et al., 1998). Os indivíduos com a anomalia de Pelger-Huët também mostram lobulação reduzida dos eosinófilos e dos basófilos (BAIN, 2004).

Nessa afecção são encontrados os neutrófilos característicos no sangue periférico, com mono-lóbulo ou bi-lóbulo (HOFFBRAND; PETTIT, 1988; BEUTLER et al., 1995). O citoplasma das células afetadas apresenta coloração típica, com granulações secundárias normais, delgadas e com ausência de basofilia (VERRASTRO; LORENZI; WENDEL NETO, 2005).

Os neutrófilos anômalos parecem ser funcionalmente normais, com capacidade de fagocitar e destruir microrganismos e sobrevivência normais na circulação, sem alterações na atividade enzimática e sem defeitos de quimiotaxia, exceto alguns casos em que é observado certa diminuição da atividade de peroxidase nos neutrófilos (LEE et al., 1998; UTAGAWA et al., 1996; AZNAR; VAYA, 1981; OLIVEIRA, 2007).

Os pacientes afetados não possuem susceptibilidade aumentada a infecções. São relatados na literatura raros casos da anomalia em associação com malformações congênitas, principalmente anomalias faciais, esqueléticas, urogenitais e hérnia diafragmática (UTAGAWA et al., 1996). Já foi relatado caso de paciente com a anomalia apresentando neutropenia leve e trombocitopenia (ERICE; PÉREZ; PERICÁS, 1999)

De acordo com Lee et al. (1998) “O exame da medula óssea revelou aspectos morfológicos normais nos precursores mielóides através do estágio de mielócitos e a microscopia eletrônica revelou persistência de nucléolos nos neutrófilos sob outros aspectos maduros. O achado foi interpretado como indicando algum retardo na maturação nuclear, porque não foram notados efeitos citoquímicos no citoplasma.

A anomalia de Pelger-Huët é uma doença genética autossômica dominante. Estudos genéticos revelavam que a anomalia estava associada a um defeito do cromossomo 22 (AZNAR; VAYA, 1981), porém, atualmente foi demonstrado através de uma análise de ligação de todo o genoma que a Anomalia de Pelger-Huët está ligada ao cromossomo 1q 41-43. Foram identificadas duas mutações no gene LBR, o qual codifica o receptor de lâmina B (HOFFMANN et al., 2002). O receptor de lâmina B é uma proteína integrante do envelope nuclear que interage com a cromatina, sendo da família esterase (COHEN et al., 2008). A mutação no gene LBR afeta a atividade da enzima redutase dos neutrófilos, o que está relacionado com as alterações observadas e que caracterizam a anomalia (BOROVNIK et al., 2013). Com isso, atualmente, a Anomalia de Pelger-Huët é utilizada como marcador de mutação no gene LBR em portadores com ausência de sintomas adversos (SPEECKAERT et al., 2009).

Na anomalia heterozigótica o núcleo é bilobulado ou forma de ampulheta, conhecido como *pince-nez*, com cromatina e granulações normais. A forma homozigótica apresenta o núcleo redondo ou ovalado, chamado de *Stodtmeister*, cromatina condensada e granulações normais (ANDERSON; POULSEN, 2005).

A incidência da anomalia em diferentes estudos variou de 1 em 10.000 pessoas, a 1 em 4.000 ou 6.000 e até de 1 em 1.000 pessoas. Originalmente observada

na Holanda, Alemanha e Suíça (LEE et al., 1998), sendo atualmente descrita em vários grupos étnicos, incluindo brancos, negros, chineses, japoneses e indonésios (BAIN, 2004).

1.3 A Importância da Anomalia

Há uma condição clínica de aumento no número de neutrófilos bastonetes ou metamielócitos, células imaturas em relação aos segmentados, condição chamada de desvio para a esquerda. Quanto maior o número desses elementos imaturos no sangue periférico, maior a intensidade do desvio, o que pode se assemelhar à anomalia de Pelger-Huët. Essa condição aparece principalmente nos processos infecciosos agudos, geralmente indicando o início do quadro, enquanto a Anomalia não possui significado clínico (SANTOS, 2003).

Quando há desvio à esquerda, num paciente com a anomalia, o percentual de neutrófilos bastonetes aumenta ainda mais (BAIN, 2004). A importância prática da identificação dessa anomalia é pela diferenciação entre defeitos e o desvio para a esquerda que ocorre em infecções (LEE et al., 1998). Como explica Silva, Hashimoto e Alves (2009) é muito importante fazer a distinção entre um verdadeiro desvio nuclear à esquerda, observado, por exemplo, num quadro infeccioso, e um desvio nuclear à esquerda devido à anomalia de Pelger-Huët, uma vez que nesta o desvio à esquerda é desprovido de significado clínico.

A correta avaliação dos leucócitos com a observação da condição morfológica e a detecção de alterações, como a anomalia de Pelger-Huët e Pelger-Huët adquirido, são atribuições específicas da microscopia (OLIVEIRA, 2007). Contadores eletrônicos como o Coulter, Cell-Dyn e Sysmex não são capazes de notar células pelgeróides (FAILACE, 2009). A contagem diferencial automatizada de princípio óptico não avalia alterações leucocitárias, como a anomalia de Pelger-Huët e a forma adquirida. De outro modo, essas alterações podem ser detectadas por contadores de teste citoquímico com análise da lobularidade, como o Advia-120 (OLIVEIRA, 2007).

Entretanto, nos casos de diminuição da atividade de peroxidase nos neutrófilos, os mesmos entram na região dos monócitos no *scatter* do contador. Isso gera uma contagem diferencial falsa por revelar uma monocitose, devendo então ser corrigida pela contagem no esfregaço (OLIVEIRA, 2007). Conforme Failace (2009) se o laboratorista não notar a falta de neutrófilos com três ou mais lóbulos nucleares, não identificando a anomalia, o que é comum, pois muitos não sabem da sua existência, o falso desvio a esquerda será interpretado como clinicamente significativo.

Portanto, devido à natureza assintomática da anomalia ou a falta de familiaridade do observador a anomalia passa muitas vezes despercebida (SPEECKAERT et al., 2009). É sempre relevante a identificação de uma anormalidade

genética, assim, recomenda-se o estudo familiar para confirmação (OLIVEIRA, 2007).

A presença dos achados morfológicos característicos nos esfregaços sanguíneos de outros membros da família é fundamental para estabelecer a origem hereditária da anomalia de Pelger-Huët (LEE et al., 1998; UTAGAWA et al., 1996; KURIYAMA et al., 1986). Como explica Calderan et al. (2008), a importância dos estudos familiares de casos consiste em diferenciar a anomalia de um verdadeiro desvio à esquerda, evitando-se assim interpretações errôneas do hemograma e condutas clínicas e terapêuticas desnecessárias.

O diagnóstico da anomalia genética é complicado devido a semelhança com a forma adquirida, a que pode indicar outros problemas ou fatores que levaram seu surgimento (CUNNINGHAM et al., 2009). A forma adquirida ou pseudo-anomalia de Pelger-Huët pode ocorrer em infecções agudas, síndromes mielodisplásicas, leucemia mielóide aguda e crônica, mielofibrose; no uso de medicamentos como colchicina, sulfonamidas, ibuprofeno, taxóides e valproatos; ocasionalmente após quimioterapia (BAIN, 2004; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009). A anormalidade pode estar acompanhada de uma variedade de outras condições e desordens (LINMAM, 1975). Antecede a leucemia quando associada à Anemia Sideroblástica Refratária Idiopática, Leucemia Granulocítica e doenças mieloproliferativas (GOLDMAN; AUSIELLO, 2005; KURIYAMA et al., 1986).

Células com características da anomalia de Pelger-Huët foram notadas ocasionalmente em associações com o mixedema, enterite aguda, agranulocitose, mieloma múltiplo, malária, reações leucemóides secundárias a metástases à medula óssea ou leucemia linfocítica crônica (LEE et al., 1998). As características que auxiliam diferenciá-la da anomalia herdada são a porcentagem geralmente menor de neutrófilos pelgeróides e a constante associação com neutropenia, hipogranulação, corpos de Döhle ou características displásicas em outras linhagens (BAIN, 2004). Além disso, a maioria das células possui núcleos ovais, característico do estado de homozigose da forma herdada (LEE et al., 1998). Embora estudos sugiram hipóteses que expliquem a anomalia adquirida, o mecanismo fisiopatológico ainda não está bem definido. Somente com os dados laboratoriais e clínicos há melhor compreensão e controle dos pacientes acometidos (DAUFRESNE et al., 2016).

2. CONCLUSÃO

A anomalia de Pelger-Huët é pouco conhecida, estudada e valorizada devido não ter expressão clínica. Estes fatores, juntamente com a alta incidência que apresenta na população em geral e o fato desta se caracterizar como outra condição que indica um problema patológico torna seu estudo relevante. O estudo demonstra a necessidade do conhecimento e capacitação técnica do profissional de análises clínicas

sobre a anomalia de Pelger-Huët para a identificação de portadores e para evitar erros de laudos laboratoriais, que podem indicar um processo infeccioso agudo.

A falha diagnóstica em indivíduos com a anomalia e a suspeita clínica pode resultar num tratamento desnecessário e até mesmo gerar complicações, como resistência bacteriana, decorrente de uma terapia antimicrobiana adotada pelo médico ao se diagnosticar equivocadamente um quadro de infecção. É necessária a identificação de portadores da anomalia de Pelger-Huët para promover um destaque maior do problema e para impedir que portadores não recebam diagnóstico errado.

3. REFERÊNCIAS

ABBAS A. K.; LICHTMAN A. H.; PILLAI S. **Imunologia Celular e Molecular**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. 564 p.

ANDERSON S. C.; POULSEN K. B. **Atlas de Hematologia de Anderson**. 1. ed. São Paulo: Santos; 2005. 586 p.

AZNAR J.; VAYA A. Homozygous form of the Pelger-Huët leukocyte anomaly in man. **Acta Haematol**, v.66, n.1, p.59-62, 1981.

BAIN B. J. **Células Sanguíneas: um guia prático**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. 437 p.

BEUTLER E.; LICHTMAN M. A.; COLLER B. S.; KIPPS T. J. **Williams Hematology**. 5. ed. New York: McGraw-Hill; 1995. 1663 p.

BOROVIK L.; MODAFF P.; WATERHAM H. R.; KRENTZA. D.; PAULI R. M. Pelger-huet anomaly and a mild skeletal phenotype secondary to mutations in LBR. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v.161A, n.8, p.2066-2073, 2013.

CALDERAN P. H. O.; CAMPIOLO D. J.; SAAVEDRA O. S. G.; BONINI-DOMINGOS C. R. Estudo da anomalia de Pelger-Huët em núcleo familiar. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.30, n.1, p.61-69, 2008.

COHEN T. V.; KLARMANN K. D.; SAKCHAISRI K.; COOPER J. P.; KUHNS D.; ANVER M.; JOHNSON P. F.; WILLIAMS S. C.; KELLER J. R.; STEWART C. L. The lamin B receptor under transcriptional control of C/EBPepsilon is required for morphological but not functional maturation of neutrophils. **Human Molecular Genetics**, v.17, n.19, p.2921-2933, 2008.

CUNNINGHAM J. M.; PATNAIK M. M.; HAMMERSCHIMDT D. E.; VERCELLOTTI G. M. Historical perspective and clinical implications of the Pelger-Huët cell. **American Journal of Hematology**, v.84, n.2, p.116-119, 2009.

DAUFRESNE P.; COTTIN L.; GIRARD J. M.; HENRIOT I.; ZHARKOVAA.; SUTRADEL GALY A.; SCHMIDT A.; RIBOURTOUT B.; ZANDECKI M. Acquired Pelger-Huët anomaly/abnormal chromatin clumping of granulocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia: medication or relapse? **Annales de Biologie Clinique**, v.74, n.1, p.110-116, 2016.

ERICE J. G.; PÉREZ J. M. A.; PERICÁS F. S. Homozygous form of the Pelger-Huët anomaly. **Haematologica**, v.84, n.8, p.748, 1999.

FAILACE R. **Hemograma: manual de interpretação**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2009. 298 p.

GOLDMAN L.; AUSIELLO D. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 22. ed. vol. 1. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. 1280 p.

HOFFBRAND A. V; PETTIT J. E. **Hematologia Clínica Ilustrada: manual e atlas colorido**. 1. ed. São Paulo: Manole; 1988. 230 p.

HOFFMANN K.; DREGER C. K.; OLINS A. L.; OLINS D. E.; SHULTZ L. D.; LUCKE B.; KARL H.; KAPS R.; MÜLLER D.; VAYÁ A.; AZNAR J.; WARE R. E.; SOTELO CRUZ N.; LINDNER T. H.; HERRMANN H.; REIS A.; SPERLING K. Mutations in the gene encoding the lamin B receptor produce an altered nuclear morphology in granulocytes (Pelger-Huët anomaly). **Nature Genetics**, v.31, n.4, p.410-414, 2002.

KESSEL R. G. **Histologia Médica Básica: a biologia das células, tecidos e órgãos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. 511 p.

KURIYAMA K.; TOMONAGA M.; MATSUO T.; GLNNAI I.; ICHIMARU M. Diagnostic significance of detecting pseudo-Pelger-Huët anomalies and micro-megakaryocytes in myelodysplastic syndrome. **British Journal of Haematology**, v.63, n.4, p.665-669, 1986.

LEE G. R.; BITHELL T. C.; FOERSTER J.; ATHENS J. W.; LUKENS J. N. **Wintrobe Hematologia Clínica**. 9. ed. vol. 2. São Paulo: Manole; 1998. 1196 p.

LINMAM J. W. **Hematology: physiologic, pathophysiologic, and clinical principles**. New York: Macmillan Publishing; 1975. 1055 p.

LORENZI T. F. **Atlas de Hematologia:** clínica hematológica ilustrada. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. 659 p.

MATSUMOTO T.; HARADA Y.; YAMAGUCHI K.; MATSUZAKI H.; SANADA I.; YOSHIMURA T.; HONDA M.; TABAKA R. Cytogenetic and functional studies of leucocytes with Pelger-Huët anomaly. **Acta Haematologica**, v.72, n.4, p.264-273, 1984.

OLIVEIRA R. A. G. **Hemograma:** como fazer e interpretar. 1. ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista; 2007. 505 p.

RAPAPORT S. I. **Introdução à Hematologia.** 2. ed. São Paulo: Roca; 1990. 450 p.

ROITTI I.; BROSTOFF J.; MALE D. **Imunologia.** 6. ed. Barueri: Manole; 2003. 481 p.

SILVA P. H.; HASHIMOTO Y.; ALVES H. B. **Hematologia Laboratorial.** 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2009. 466 p.

SPEECKAERT M. M.; VERHELST C.; KOCH A.; SPEECKAERT R.; LACQUET F. Pelger-Huët anomaly: a critical review of the literature. **Acta Haematologica**, v.121, n.4, 202-206, 2009.

UTAGAWA C. Y.; SUGAYAMA S. M. M.; CARNEIRO J. D. A.; COSTA M. B. G.; PETLIK M. E. I.; KIM C. A.; GONZALEZ C. H. Anomalia de Pelger-Huët ou Hipossegmentação de Leucócitos: relato de quatro casos. **Revista Paulista de Pediatria**, v.18, n.4, p.210-213, 1996.

VERRASTRO T.; LORENZI T. F.; WENDEL NETO S. **Hematologia e Hemoterapia:** fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. 1. ed. São Paulo: Atheneu; 2005. 303 p.

WANG E.; KULBACKI E. Pseudo-Pelger-Huët anomaly induced by transplant medications. **International Journal of Hematology**, v.92, n.1, p.1-2, 2010.

WILLIAMS W. J.; BEUTLER E.; ERSLEV A. J.; RUNDLES R. W. **Hematologia.** 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1976. 1179 p.

ZAGO M. A.; FALCÃO R. P.; PASQUINI R. **Hematologia:** fundamentos e prática. 1. ed. São Paulo: Atheneu; 2004. 1079 p.