

ANOMALIA DE PELGER-HUËT – RELATO DE CASO

Roberta Delessa Faria¹, Alessandra Coelho Zanella¹, Brenda Calmon Tavares²,
Guilherme Ferreira Bretas¹, Marcelo Renan de Deus Santos¹, Betania Souza
Monteiro¹

¹ UVV

² Médica Veterinária Autônoma

Correspondência: Roberta Faria: rdelessa@hotmail.com

RESUMO: A anomalia de Pelger-Huët é um distúrbio hereditário raro caracterizado pela falha na segmentação do núcleo dos granulócitos, especialmente dos neutrófilos. Os neutrófilos geralmente apresentam núcleos hipossegmentados ou redondos, embora a condensação da cromatina e o desenvolvimento citoplasmático assemelham-se a de granulócitos maduros normais. A hipossegmentação do núcleo afeta 30 a 70% das células e mimetiza o estado de imaturidade celular, semelhante ao observado hematologicamente no desvio à esquerda. A anomalia de Pelger-Huët foi relatada em humanos, coelhos, cães e gatos, sendo esses relatos escassos e poucos casos foram descritos em animais e, no estado do Espírito Santo ainda não havia sido relatada. O reconhecimento dessa anomalia é importante para prevenir uma associação incorreta com doenças que produzem um desvio à esquerda. Relatamos um caso da anomalia de Pelger-Huët em uma cadela da raça Cocker Spaniel com 9 anos de idade.

Palavras-chave: cão; desvio a esquerda; hematologia; hipossegmentação de neutrófilos

PELGER-HUËT ANOMALY – CASE REPORT

ABSTRACT: Pelger-Huët anomaly is a rare hereditary disorder characterized by failure of the nucleus of granulocytes, especially neutrophils, to undergo normal maturation to the segmented form. Affected neutrophils have unsegmented or round nuclei, but chromatin condensation and cytoplasmic development resemble that of normal mature granulocytes. This nuclear hyposegmentation results in an apparent left shift in neutrophils. Affected animals have a normal total leukocyte count, but the major form of neutrophils is at the band stage, with bands comprising 30-70% of total cells. The Pelger-Huët anomaly has been reported in humans, rabbits, dogs, and cats. Few cases had been described in animals and, in the state of Espírito Santo not yet had been reported. Recognition of this syndrome is important to prevent an incorrect association with diseases that produce a left shift. A case report of the Pelger-Huët anomaly is presented in a 9 years old Cocker Spaniel female dog.

Key Words: degenerate left shift; hematology; neutrophils hyposegmentation

INTRODUÇÃO

A anomalia de Pelger-Huët é um distúrbio hereditário raro do desenvolvimento dos granulócitos e monócitos, especialmente dos neutrófilos, os quais apresentam núcleo hipossegmentado com padrão de cromatina granular maduro (Valli e Parry, 1993; Latimer, 1997; Thompson, 1997; Raskin, 1998; Andreasen e Roth, 2000; Schultze, 2000; Harvey, 2001; Latimer, 2003; Bush, 2004; Cunningham *et al.*, 2008). Os núcleos dos megacariócitos também se apresentam hipossegmentados sugerindo defeito das células-tronco no processo de segmentação nuclear (Latimer, 1997; Andreasen e Roth, 2000).

Em humanos, a anomalia ocorre por mutação no gene que codifica o receptor da lâmina B (Best *et al.*, 2003; Shultz *et al.*, 2003; Tomonaga, 2005; Cunningham *et al.*, 2008), que é uma proteína interna de membrana nuclear capaz de integrar de forma estrutural a lâmina nuclear, a membrana nuclear e a heterocromatina (Shultz *et al.*, 2003; Cunningham *et al.*, 2008).

Essa anomalia foi relatada em humanos, coelhos, cães e gatos (Jain, 1993; Valli e Parry, 1993; Latimer, 1997; Andreasen e Roth, 2000). Em cães, ocorre nas raças Australian Blue Heeler, Australian Shepherd, Basenji, Border Collie, Boston Terrier, Cocker Spaniel Americano, Cocker Spaniel Inglês, Coonhounds Black and Tan, Coonhounds Bluetick, Coonhounds Redbone, Danish/Swedish farmdog, Foxhound Americano, Foxhound Inglês, Pastor Alemão, Samoieda e mestiços (Latimer, 1997; Tizard, 1998; Walker, 1999; Andreasen e Roth, 2000; Latimer, 2003). Em gatos foi descrita apenas em gatos domésticos de pêlo curto (Latimer, 1997; Thompson, 1997; Tizard, 1998; Walker, 1999; Andreasen e Roth, 2000; Latimer, 2003; Lukaszewska *et al.*, 2011).

Presume-se que a anomalia seja transmitida como traço autossômico dominante (Latimer, 1997; Andreasen e Roth, 2000; Schultze, 2000; Latimer, 2003), sendo que essa transmissão é incompleta em cães da raça Australian Shepherd (Latimer, 2003). O estado heterozigoto da anomalia é o mais descrito, no qual o animal afetado herda um gene de “Pelger-Huët” e apresenta muitos dos núcleos dos neutrófilos como bastonetes, assemelhando-se a persistente desvio à esquerda. O estado homozigoto da anomalia é raro, sendo que o animal afetado herda dois genes de “Pelger-Huët”; geralmente é letal e foi descrito em um gato natimorto no qual muitos dos granulócitos e monócitos se apresentavam com núcleos redondos a ovais (Latimer, 1997).

Animais acometidos com o estado heterozigoto da anomalia não apresentam alterações clínicas (Valli e Parry, 1993; Latimer, 1997; Andreasen e Roth, 2000; Harvey, 2001; Latimer, 2003; Ávila *et al.*, 2009) não estando essa forma da doença associada a imunodeficiências, predisposição a infecções e anormalidades da função dos granulócitos. Foi observada condrodisplasia e braquignatia em Samoiedas (Latimer, 2003). O estado homozigoto da anomalia foi descrito em coelhos (Jain, 1993; Andreasen e Roth, 2000) e em um gato natimorto (Andreasen e Roth, 2000) e é geralmente letal, sendo que os animais morrem ainda no útero e, se sobrevivem ao parto, morrem com um mês de vida.

Os animais que sobrevivem ao estado homozigoto apresentam deformidades esqueléticas (Jain, 1993; Latimer, 1997; Andreasen e Roth, 2000) e suscetibilidade a infecções (Andreasen e Roth, 2000). Foi observada condrodisplasia em um gato natimorto apresentando o estado homozigoto desse distúrbio (Raskin, 1998; Latimer, 2003).

A anomalia de Pelger-Huët é um achado accidental na rotina clínica e geralmente é detectada quando se observa um desvio à esquerda degenerativo persistente (Latimer, 1997; Tizard, 1998; Ávila *et al.*, 2009) sem a presença de infecção, neoplasia associada à medula ou a exposição a medicamentos (Latimer, 1997; Cunningham *et al.*, 2008). O diagnóstico baseia-se no aparecimento de granulócitos, especialmente neutrófilos, maduros com núcleos com cromatina condensada, irregular, sem segmentação, lembrando metamielócitos e mielócitos. O citoplasma sofre maturação normal (Raskin, 1998; Ávila *et al.*, 2009). Em animais sadios, a contagem total de leucócitos não apresenta alterações, mas cerca de 30% a 70% dos neutrófilos se apresentam hipossegmentados (Valli e Parry, 1993; Ávila *et al.*, 2009). Esfregaços corados de biopsia de medula óssea revelam hipossegmentação do núcleo de granulócitos e hipolobulação do núcleo de megacariócitos. Uma base hereditária para a anomalia pode ser comprovada clinicamente quando células de Pelger-Huët são encontradas em esfregaços de sangue dos pais e irmãos de ninhada ou por meio de experimento com acasalamento prospectivo caso não se encontre animais aparentados para a realização do esfregaço sanguíneo (Latimer, 2003; Ávila *et al.*, 2009; Lukaszewska *et al.*, 2011).

O reconhecimento dessa anomalia é importante para prevenir uma associação incorreta com doenças que produzem um desvio à esquerda (Andreasen e Roth, 2000; Ávila *et al.*, 2009) evitando-se a realização de testes diagnósticos e tratamento desnecessários (Latimer, 2003). Não é necessário nenhum tratamento (Raskin, 1998; Latimer, 2003) visto que não está

associado à doença clínica (Latimer, 2003).

O presente trabalho objetivou relatar um caso clínico em uma cadela adulta atendida em Abril de 2010, no qual foi diagnosticado anomalia de Pelger-Huët.

DESENVOLVIMENTO

Relato de caso

Uma cadela da raça Cocker Spaniel Americano de nove anos foi atendida em uma clínica veterinária localizada em Vila Velha - ES na data de 19 de abril de 2010. A queixa inicial era que o animal apresentava infestação por carrapatos identificados como *Rhipicephalus sanguineus* (Sousa *et al.*, 2004; Albernaz *et al.*, 2007; Meneses *et al.*, 2008; Branco *et al.*, 2009). Foi realizado hemograma que revelou trombocitopenia e desvio à esquerda degenerativo, o que foi atribuído inicialmente à erliquiose, visto que na pesquisa de hematozoários, foi encontrado *Ehrlichia canis* (Mendonça *et al.*, 2005; Albernaz *et al.*, 2007; Meneses *et al.*, 2008). Foi instituído tratamento e pedido retorno em 21 dias para novo hemograma, mas o proprietário só retornou com a cadela em 8 de junho, quando foi então realizado um novo hemograma para analisar se houve melhora clínica e hematológica. Foi constatado que a paciente apresentou cura total da erliquiose após o tratamento (Dagnone *et al.*, 2001; Sousa *et al.*, 2004; Branco *et al.*, 2009), mas o hemograma continuou apresentando o desvio à esquerda degenerativo (Ávila *et al.*, 2009).

Como o hemograma apresentava muitos neutrófilos imaturos sem alteração na morfologia dos neutrófilos e na quantidade e morfologia dos outros leucócitos e o animal apresentava-se saudável, o que é teoricamente incompatível visto que um desvio à

esquerda degenerativo é sinal de mau prognóstico, foi realizado novo hemograma em 27 de julho. Como o exame continuava apresentando a mesma alteração, passou-se a suspeitar da anomalia de Pelger-Huët (Ávila *et al.*, 2009; Lukaszewska *et al.*, 2011). Em 31 de agosto e 17 de outubro, foram realizados novos hemogramas e o distúrbio continuava presente.

A presença de neutrófilos maduros com cromatina condensada sem segmentação é característica dessa anomalia (Cunningham *et al.*, 2008; Lukaszewska *et al.*, 2011). A maior parte dos neutrófilos observados no exame se apresentava como bastonetes, sendo que muitos também lembravam metamielócitos e mielócitos (figura 1).

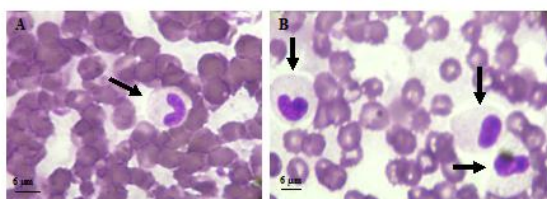


Figura 1 – A e B - Esfregaço sanguíneo da cadela Cocker Spaniel Americano apresentando neutrófilos maduros com cromatina condensada sem segmentação, sugestivo de anomalia de Pelger-Huët (setas) (H&E).

Na tabela 1, os resultados dos hemogramas quanto aos leucócitos totais, neutrófilos bastonetes, neutrófilos segmentados e plaquetas, realizados respectivamente nos dias 19 de abril, 8 de junho, 27 de julho, 31 de agosto e 17 de outubro do ano de 2010.

Tabela 1 - Valores relevantes dos hemogramas realizados no período de 19/04 a 17/10/2010.

Data	Leucócitos	Bastonetes	Segmentados	Plaquetas
19/04/2010	12 mil/mm ³	60% - 7200/mm ³	7% - 840/mm ³	50 mil/mm ³
08/06/2010	13,8 mil/mm ³	60% - 8280/mm ³	3% - 414/mm ³	265 mil/mm ³
27/07/2010	12,4 mil/mm ³	57% - 7068/mm ³	3% - 372/mm ³	350 mil/mm ³
31/08/2010	8,7 mil/mm ³	58% - 5046/mm ³	7% - 609/mm ³	300 mil/mm ³
17/10/2010	14,9 mil/mm ³	56% - 8344/mm ³	16% - 2384/mm ³	325 mil/mm ³
Valores de Referência	6-17 mil/mm ³	0-3%	60-77%	200- 500mil/mm ³

Foi sugerida a realização de biópsia de medula óssea, contudo,

como a paciente apresentava cardiomiopatia dilatada, o proprietário não autorizou o procedimento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A anomalia de Pelger-Huët é um distúrbio hereditário raro do desenvolvimento dos granulócitos, em especial os neutrófilos, os quais apresentam núcleo hipossegmentado na presença de um padrão de cromatina granular maduro, o que foi similar nos neutrófilos observados nas lâminas da cadela atendida (Valli e Parry, 1993; Latimer, 1997; Thompson, 1997; Raskin, 1998; Andreasen e Roth, 2000; Schultze, 2000; Harvey, 2001; Latimer, 2003; Bush, 2004; Cunningham *et al.*, 2008; Ávila *et al.*, 2009; Lukaszewska *et al.*, 2011), sugerindo a primeira vista um desvio à esquerda (Jain, 1993; Tizard, 1998). O estado heterozigoto da anomalia é o mais descrito e o animal acometido por esse estado da anomalia apresenta vida normal; já o estado homozigoto da anomalia é raro e geralmente é letal (Latimer, 2003).

A anomalia de Pelger-Huët é detectada quando se observa um desvio à esquerda degenerativo persistente, no qual o animal não apresenta sinal clínico de enfermidade (Latimer, 1997; Tizard, 1998; Ávila *et al.*, 2009) e seu diagnóstico baseia-se no aparecimento de granulócitos, especialmente neutrófilos, maduros com núcleos com cromatina condensada, áspera e irregular, sem segmentação, lembrando metamielócitos e mielócitos (Raskin, 1998; Cunningham *et al.*, 2008; Ávila *et al.*, 2009; Lukaszewska *et al.*, 2011).

Esfregaços corados de biópsia de medula óssea revelam hipossegmentação do núcleo de granulócitos e hipolobulação do núcleo de megacariócitos. Uma base hereditária para a anomalia pode ser comprovada clinicamente quando células de Pelger-Huët são encontradas

em esfregaços de sangue dos pais e irmãos de ninhada ou por meio de experimento com acasalamento prospectivo caso não se encontre animais aparentados para a realização do esfregaço sanguíneo (Latimer, 2003; Ávila *et al.*, 2009).

A erliquiose canina é uma enfermidade causada pela riquetsia *Ehrlichia spp.* transmitida por carrapatos *Rhipicephalus sanguineus* (Sousa *et al.*, 2004; Albernaz *et al.*, 2007; Meneses *et al.*, 2008; Branco *et al.*, 2009). Ela se apresenta sob três formas clínicas: aguda, subclínica e crônica. Achados clínicos variam muito, incluindo letargia, depressão, anorexia, perda de peso, febre, dispnéia, cianose, ataxia, hemorragias, linfadenopatia generalizada, edema escrotal e de membros, hepatomegalia, esplenomegalia, uveíte, hifema, hemorragia e deslocamento de retina com cegueira, edema corneano, artrite, convulsão, entre outros. Entretanto, alguns animais podem também ter a doença incubada em seu organismo e não apresentar manifestação clínica durante um bom tempo (Mendonça *et al.*, 2005; Albernaz *et al.*, 2007; Meneses *et al.*, 2009).

As alterações hematológicas presentes na fase aguda da erliquiose consistem em trombocitopenia, visualizada antes da sintomatologia clínica, anemia regenerativa, leucopenia decorrente de linfopenia e eosinopenia, leucocitose neutrofílica com desvio à esquerda regenerativo e monocitose. Mórulas também podem ser observadas no citoplasma de monócitos, linfócitos e eosinófilos. Na fase subclínica, são observados trombocitopenia, neutropenia, linfocitose e monocitose. À medida que a doença torna-se crônica, são observadas anemia arregenerativa e pancitopenia (Corrêa e Corrêa, 1992; Mendonça *et al.*, 2005; Albernaz *et al.*, 2007; Meneses *et al.*, 2009). O tratamento consiste na administração

de doxiciclina na dose de 5 a 10 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, durante 21 dias (Barr, 2003; Dagnone *et al.*, 2001; Sousa *et al.*, 2004; Branco *et al.*, 2009).

Na anomalia de Pelger-Huët, não há alteração clínica, a não ser no estado homozigoto da anomalia o qual geralmente é letal, e a única alteração hematológica encontrada é a hipossegmentação dos neutrófilos com cromatina nuclear condensada, refletindo a sua maturidade (Begemann e Campagne, 1952; Aznarj e Vaya, 1981) e por isso, não é necessário tratamento.

CONCLUSÃO

O diagnóstico da anomalia de Pelger-Huët é importante para se evitar erros na interpretação de um leucograma, onde a hipossegmentação dos leucócitos pode ser confundida com um desvio à esquerda degenerativo, sendo este considerado grave e de prognóstico de reservado a ruim, tornando necessária a realização de outros exames complementares a fim de descobrir a doença de base que levou ao desvio à esquerda degenerativo.

Nesse relato de caso a hipossegmentação dos neutrófilos foi um achado de exame laboratorial, sendo atribuída inicialmente à erliquiose. Não foi possível a comprovação de base hereditária visto que não encontramos parentes da paciente para a realização de hemograma e esfregaços sanguíneos.

Com base nos achados dos hemogramas e lâminas coradas, na persistência da hipossegmentação dos neutrófilos e ausência de achados clínicos conclui-se que a alteração hematológica encontrada na paciente se deve a anomalia de Pelger-Huët.

REFERÊNCIAS

- ANDREASEN, C.B.; ROTH, J.A. Neutrophil functional abnormalities. In: FELDMAN, B. V.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. **Schalm's veterinary hematology**, 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. Cap. 54, p.356-365.
- ALBERNAZ, A.P.; MIRANDA, F.J. B.; MELO JR, O.A. *et al.* Erliquiose canina em Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brasil. **Ciência Animal Brasileira**, v.8, n.4, p.799-806, 2007.
- ÁVILA, D.F.; SILVA, C.B.; CASTRO, J.R. *et al.* Anomalia de Pelger-Huët em cadela – Relato de caso. **Veterinária Notícias**, v.15, n.2, p.19-26, 2009.
- AZNARJ.; VAYA, A. Homozygous form of Pelger-Huët leukocytes anomaly in man. **Acta Haematologica**, v.66, n.1, p.59-62, 1981.
- BARR, S.C. Erliquiose. In: TILLEY, L.P.; SMITH, F.W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos**: espécies canina e felina, 2. ed. São Paulo: Manole, 2003. p.644-645.
- BEGEMANN, N.H.; CAMPAGNE, A.V.L. Homozygous form of Pelger-Huët nuclear anomaly in man. **Acta Haematologica**, v.7, n.1, p.295-303, 1952.
- BEST, S.; SALVATI, F.; KALLO, J. *et al.* Lamin B-receptor mutations in Pelger-Huët anomaly. **British journal of haematology**, v.123, p. 542, 2003.
- BRANCO, M.; SILVA, J.H.C.; ALMEIDA, T.L.A.C. *et al.* Erliquiose Canina Associada à Aplasia Medular em um Cão Atendido no Hospital Veterinário da UFRPE (Relato de Caso). www.eventosufrpe.com.br, 2009.
- BUSH, B.M. Leucócitos. In: _____. **Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004. Cap. 3, p.100-148.
- CORRÊA, W.M.; CORRÊA, C.N.M. Outras rickettsioses. In: _____. **Enfermidades infecciosas dos mamíferos domésticos**, 2. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1992. Cap.48. p.477-506.
- CUNNINGHAM, J.M.; PATNAIK, M.M., HAMMERSCHMIDT, D.E. *et al.* Historical perspective and clinical implications of the Pelger-Huët cell. **American Journal of Hematology**, v.84, n.2, p.116-119, 2009.
- DAGNONE, A.S.; MORAIS, H.S.A.; VIDOTTO, O. Erliquiose nos Animais e no Homem. **Semina: Ciências Agrárias**, v.22, n.2, p.191-201, 2001.
- HARVEY, J.W. Leukocytes. In: _____. **Atlas of veterinary hematology**: blood and bone marrow of domestic animals. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. Cap.3. p.45-74.
- JAIN, N.C. The neutrophils. In: _____. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. Cap.13, p.222-246.
- LATIMER, K.S. Leucócitos na saúde e na moléstia. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**: moléstias do cão e do gato, 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. v.2. Cap.143, p.2616-2666.
- LATIMER, K.S. Anomalia de Pelger-Huët. In: TILLEY, L.P.; SMITH, F.W.K. **Consulta veterinária em 5 minutos**: espécies canina e felina, 2. ed. São Paulo: Manole, 2003. p.1051.
- LUKASZEWSKA, J.; ALLISON, R.W., STEPKOWSK, J. *et al.* Congenital Pelger-Huët anomaly in a Danish/Swedish Farmdog: Case Report. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.53, n.14, p.1-4, 2011.
- MENDONÇA, C.S.S.; MUNDIN, A.V.; COSTA, A.S. *et al.* Erliquiose Canina: Alterações Hematológicas em Cães Domésticos Naturalmente Infectados. **Bioscience Journal**, v.21, n.1, p.167-174, 2005.
- MENESES, I.D.A.; SOUZA, B.M.P.S.; TEIXEIRA, C.M.M. *et al.* Perfil clínico-laboratorial da erliquiose monocítica canina em cães de Salvador e região metropolitana, Bahia. **Revista Brasileira Saúde e Produção Animal**, v.9, n.4, p.770-776, 2008.
- RASKIN, R.E. Hemácias, leucócitos e plaquetas. In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual Saunders**: clínica de pequenos animais. São Paulo: Roca, 1998. Seção 3. Cap.1, p.165-184.
- SCHULTZE, A.E. Interpretation of canine leukocyte responses. In: FELDMAN, B.V.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. **Schalm's veterinary hematology**, 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. Cap.55, p.366-38.
- SHULTZ, L.D. LYONS, L. M.; GOTT, B. *et al.* Mutations at the mouse ichthyosis locus are within the lamin B receptor gene: a single gene model for human Pelger-Huët anomaly. **Human molecular genetics**, v.12, n.1, p.61-69, 2003.

SOUSA, M.G.; HIGA, A.C.; GERARD, D.G. *et al.* Tratamento da Erliquiose Canina de Ocorrência Natural com Doxiciclina, Precedida ou não pelo Dipropionato de Imidocarb. **Revistas de Ciências Agroveterinárias**, v.3, n.2, p.126-130, 2004.

THOMPSON, J.P. Moléstias imunológicas. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**, 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. v.2. Cap.148, p.2766-2802.

TIZARD, I.R. Deficiências imunes primárias. In: _____. **Imunologia veterinária: uma introdução**, 5.ed. São Paulo: Roca, 1998. Cap.34, p.461-477.

TOMONAGA, M. Nuclear abnormalities in Pelger-Huët anomaly: progress in blood cell morphology. **Rinsho Byori**, v.53, n.1, p.54-60, 2005.

VALLI, V.E.O.; PARRY, B.W. The hematopoietic system. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. **Pathology of domestic animals**, 4.ed. San Diego: Academic Press, 1993. v.3. Cap.2, p.101-265.

WALKER, D. Peripheral blood smears. In: COWELL, R.L.; TYLER, R.D.; MEINKOTH, J.H. **Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat**, 2. ed. St. Louis, Mo.: Mosby, 1999. Cap.22, p.254-283.