

# ESTUDO REVISIONAL SOBRE A MORFOLOGIA E AS FUNÇÕES DOS LEUCÓCITOS

## *Autores*

Cícero de Lima Rena<sup>1</sup>  
Fernando Mendonça Vidigal<sup>2</sup>  
Ângela Aparecida Barra<sup>3</sup>  
Eduardo José Santos Schelb<sup>4</sup>  
Lourimar Octaviano de Tolêdo<sup>4</sup>  
Marcília de Cássia Dornelas<sup>4</sup>  
Rachel Lopes Rena<sup>4</sup>

## RESUMO

**R**evisão bibliográfica da morfologia e propriedades químicas da Série Branca e suas principais funções, incluindo a fagocitose e ingestão de partículas pelos neutrófilos, bem como suas funções secretórias. Descreve-se um estudo sobre o sistema fagocitário mononuclear e os linfócitos T e B, constatando-se a importância da análise da Série Branca para o profissional médico, seja para fim diagnóstico, terapêutico, ou de acompanhamento de uma patologia.

## UNITERMOS

leucócitos, macrófagos, linfócitos, eosinófilos e basófilos.

## INTRODUÇÃO

Os leucócitos totalizam 5.000 a 9.000 células por milímetro cúbico de sangue e podem ser classificados em cinco tipos diferentes, de acordo com suas características específicas de coloração, com sua morfologia nuclear e com suas respectivas funções. Com base em seu aspecto à microscopia óptica, os leucócitos podem ser subdivididos em duas categorias gerais: *granulócitos* e *agranulócitos*; assim designados pela presença ou ausência de grânulos citoplasmáticos específicos quando visualizados à microscopia óptica. Entretanto, os agranulócitos podem conter alguns grânulos inespecíficos em seu citoplasma.<sup>1</sup>

Cada um dos três tipos de granulócitos é denominado segundo a coloração obtida por seus grânulos citoplasmáticos específicos. Um dos tipos apresenta grânulos específicos que se coram com corantes ácidos como a eosina; estas células são denominadas *eosinófilos* ou *acidófilos*. Os granulócitos que apresentam afinidade por corantes básicos são denominados *basófilos*, e aqueles com grânulos específicos que não são nem acenadamente acidófilos nem basófilos são designados de *neutrófilos*. Os neutrófilos são também conhecidos como *polimorfos*, uma abreviação do nome *leucócitos polimorfonucleares*. Esta denominação não constitui um critério de diferenciação segundo a coloração dos grânulos específicos e, sim, segundo o formato de seu núcleo, que mostra diversas formas diferentes, visto que pode apresentar de um a cinco lobos.<sup>1,2</sup>

Os leucócitos desempenham um papel importante visto que nosso organismo está exposto a microorganismos que ocorrem sobretudo na pele, na boca, nas vias respiratórias, no tubo intestinal, nas mucosas dos olhos e até mesmo nas vias urinárias.<sup>3</sup>

O organismo possui um sistema para combater os diferentes agentes infecciosos e tóxicos. Esse sistema é formado pelos leucócitos e células

teciduais originalmente derivadas deles. Essas células atuam em conjunto, de duas maneiras distintas, para impedir a instalação de doença: pela destruição efetiva dos agentes invasores pelo processo da fagocitose<sup>1</sup> e pela formação de anticorpos e linfócitos sensibilizados que podem destruir o agente invasor.<sup>2</sup>

Este estudo tem o objetivo de descrever os diferentes tipos de leucócitos que compõem o corpo humano.

A metodologia utilizada na elaboração deste trabalho é a revisão bibliográfica, utilizando livros de histologia, hematologia e fisiologia pesquisados na Biblioteca da Faculdade de Medicina da UFJF e artigos específicos sobre o assunto coletados através da Internet, no site da BIREME ([www.bireme.br](http://www.bireme.br)).

## MORFOLOGIA DOS GRANULÓCITOS E SEUS PRECURSORES

Os granulócitos neutrofilo, eosinófilo e basófilo seguem padrões semelhantes de proliferação, diferenciação, maturação e armazenamento na medula óssea e de destruição do sangue.<sup>4,5</sup>

Nos três primeiros estágios morfológicos (mieloblasto, promielócito e mielócito) as células apresentam a propriedade de replicação. Posteriormente, as divisões não mais ocorrerão, mas continuam se diferenciando.<sup>4</sup>

As divisões morfológicas de cada compartimento celular basearam-se em critérios como tamanho celular, razão entre o tamanho do núcleo e do citoplasma, delicadeza da cromatina nuclear, formato nuclear, presença ou ausência de nucléolos, presença e tipo de grânulos citoplasmáticos e cor citoplasmática das células coradas.<sup>5</sup>

Esta classificação, anteriormente mencionada, pode ser melhor representada através da Tabela 1.

## MIELOBLASTO

As células mais imaturas que podem ser identificadas como pertencentes à série granulocítica são os mieloblastos e os hemoistiócitos.<sup>5,6</sup> Os mieloblastos constituem 1 a 5% das células normais da medula óssea e nunca existem no sangue circulante. Seu diâmetro varia de 15 a 20  $\mu\text{m}$  e possuem um grande núcleo arredondado com uma quantidade escassa de citoplasma. A cromatina nuclear está finamente dispersa com pouca condensação ou aglomeração. Observando células isoladas é praticamente impossível distinguir os mieloblastos dos linfoblastos. Nenhum tipo dessas células contém granulações citoplasmáticas, e como são capazes de se dividir, podem conter figuras de mitose. O exame da ultra-estrutura do mieloblasto revela a existência de numerosas mitocôndrias, redondas ou ovais, com 0,4 a 0,8  $\mu\text{m}$  de diâmetro. A zona de Golgi contém um centríolo, vesículas e sáculos. Há muitos ribossomas livres no citoplasma e um disperso retículo endoplasmático rugoso (RER).<sup>5,6</sup>

## PROMIELÓCITO E MIELÓCITO

Achados histoquímicos e bioquímicos em microscópio eletrônico demonstram que os assim chamados grânulos inespecíficos, azurofílicos ou primários, aparecem primeiro no estágio de promielócito e podem ser identificados em estudo estrutural refinado como característicos da série dos neutrófilos, eosinófilos ou basófilos. Eles não se transformam em grânulos "específicos", mas persistem durante todo o restante da sequência de maturação e são encontrados em todos os estágios subsequentes, incluindo as formas dos polimorfonucleares.<sup>1,2,5,7</sup>

1 - Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da U.F.J.F. - Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

2 - Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da U.F.J.F. - Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

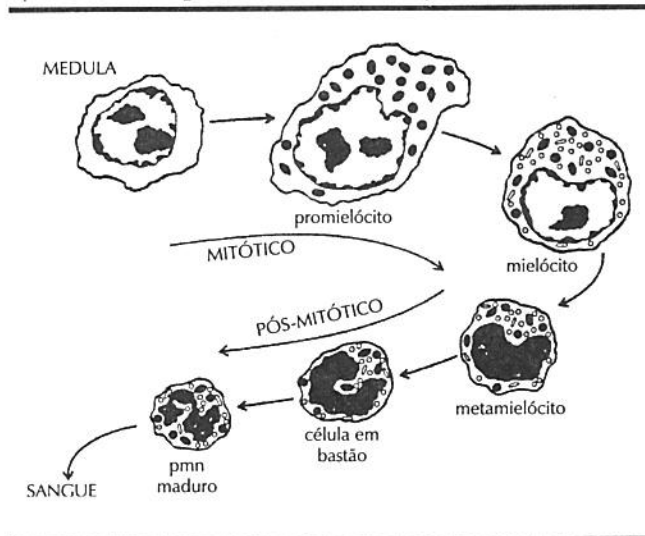
3 - Cirurgiã da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora. - Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

4 - Estagiários do Sexto ano de Medicina

**Tabela 1**  
Características Morfológicas dos leucócitos (coloração de Wright)

Tipo de célula	Tamanho (µm)	Núcleo					Citoplasma				
		Posição	Formato	Cor	Cromatina	Membrana nuclear	Nucléolos	Quantidade relativa	Cor	Zona clara perinuclear	Grânulos
Granulócitos; Mieloblasto	10-18	Excêntrica ou central	Redondo ou oval	Roxo-avermelhado claro	Malha muito delicada	Muito delicada	2-5	Escassa	Azul	Ausente	Ausentes
Promielócito	12-20	Excêntrica ou central	Redondo ou oval	Roxo-avermelhado claro	Malha muito delicada	Delicada	2-5	Moderada	Azul	Ausente	Primários (azurolílicos, eozinofílicos ou basofílicos)
Mielócito	12-18	Excêntrica	Oval ou discretamente denteado	Roxo-avermelhado claro	Delicada, mas torna-se gradualmente mais grosseira	Indistinta	Raros	Moderada	Rosa-azulada	Ausente	Primários além de, em neutrófilos, grânulos secundários ou específicos
Metamielócito	10-18	Central ou excêntrica	Ferradura grossa ou denteado	Azul-arroxeadado claro	Basi- e oxicromatina claramente distinta	Presente	Ausente	Abundante	Rosa	Ausente	Neutrófilos, eosinofílicos ou basofílicos
Forma juvenil ou em bastão	10-16	Central ou excêntrica	Formato de bastão de espessura uniforme	Azul-arroxeadado claro	Basi- e oxicromatina claramente distinta	Presente	Ausente	Abundante	Rosa	Ausente	Neutrófilos, eosinofílicos ou basofílicos
Neutrófilo polimorfonuclear	10-15	Central ou excêntrica	2-5 ou mais lóbulos distintos	Azul-arroxeadado escuro	Um pouco grosseira	Presente	Ausente	Abundante	Rosa esmaecida	Ausente	Delicados, róseos ou róseo-violeta
Eosinófilo polimorfonuclear	10-15	Central ou excêntrica	2-3 lóbulos	Azul-arroxeadado	Grosseira	Presente	Ausente	Abundante	Rosa	Ausente	Grandes, grosseiros, de tamanho uniforme, vermelho carmesim, numerosos
Basófilo polimorfonuclear	10-15	Central	2-3 lóbulos	Azul-arroxeadado	Grosseira, recoberta de grânulos	Presente	Ausente	Abundante	Rosa esmaecida	Ausente	Grandes, grosseiros, uniformes, preto azulado
Linfócitos; Infoblastos	10-18	Excêntrica ou central	Redondo ou oval	Roxo-avermelhado claro	Moderadamente grosseira, "pontilhada"	Razoavelmente densa	1-2	Escassa	Azul clara	Presente	Ausentes
Linfócito maduro	7-18	Excêntrica	Redondo ou discretamente denteado	Azul-arroxeadado escuro	Grandes massas de tamanho moderado ou grande, ou picnótica	Densa	Ausente	Escassa ou abundante	Azul celeste, azul escuro ou rosa bem pálido	Presente se o citoplasma for escuro	Ausentes ou poucos azurofílicos
Monócito/macrófago; Promonócito	12-20	Excêntrica ou central	Redondo ou oval, discretamente denteado	Violeta-azulada esmaecido	Delicado, reticulado, lembrando meada ou renda	Presente	1-2	Moderada	Acinzentada ou azul sombreado	Ausente	Poucos, delicados, de cor lilás ou azul-avermelhados
Monócito	12-20	Excêntrica ou central	Redondo, oval, entalhado ou em ferradura	Violeta-azulada esmaecido	Delicado, reticulado, lembrando meada ou renda	Presente	Ausente	Abundante	Acinzentada ou azul sombreado	Ausente	Abundantes, de um delicado tom lilás ou azul-avermelhado
Macrófago	15-80	Central	Alongado, denteado ou oval	Violeta-azulada esmaecido	Esponjosa	Distinta	Ausente	Geralmente abundante	Azul celeste opaco	Ausente	Numerosos, grânulos azues moderadamente grosseiros e vacúolos

**Figura 1**  
Aparecimento dos grânulos durante a maturação do neutrófilo



O promielócito neutrófilo é um pouco maior que o mieloblasto. Em preparados para microscopia óptica e eletrônica, possui um núcleo redondo ou oval no qual a cromatina nuclear está difusamente distribuída, como no mieloblasto; em estágios posteriores, discerne-se uma leve condensação da cromatina em torno da membrana nuclear. Os nucléolos estão presentes mas, com o desenvolvimento da célula, se tornam menos proeminentes. Em comparação com o mieloblasto, o retículo endoplasmático em preparações de microscopia eletrônica é mais proeminente e assume uma aparência dilatada, vesicular. Os grânulos azurofílicos primários aparecem e acumulam-se em números cada vez maiores durante

esse estágio, mas os chamados grânulos específicos ou secundários ainda não estão presentes. Nos promielócitos precoces, os poucos grânulos presentes podem ser difíceis de serem visualizados através de microscópio óptico; muitas vezes eles repousam sobre o núcleo e ficam evidentes apenas sob exame em vários planos focais.<sup>1,4,7</sup>

O mielócito neutrófilico pode ser definido como o estágio no qual aparecem os grânulos específicos (secundários) no citoplasma e a célula pode, conseqüentemente, ser identificada como pertencente à série neutrófilica quando corada e observada com a microscopia óptica.<sup>4,5</sup>

O núcleo do mielócito neutrófilico é, geralmente, excêntrico e redondo ou oval, sendo que um dos lados pode parecer achatado. A cromatina nuclear é um tanto grosseira e os nucléolos são pequenos e freqüentemente não visíveis, embora sejam claramente visualizados com o microscópio eletrônico. Os grânulos primários persistem nos mielócitos mas a formação de novos grânulos primários está limitada ao promielócito e cada divisão celular subsequente leva a uma diminuição em seu número na população-filha (como pode ser observado na Figura 1).

#### METAMIELÓCITO

O metamielócito possui todos os caracteres citológicos do mielócito, exceto pelo núcleo reniforme, e sua convexidade é quase tangente à superfície da célula. Sua concavidade corresponde ao centróssoma. O núcleo é constituído por cromatina densa, distribuída por numerosos fragmentos delimitados de forma mais nítida que no núcleo do mielócito. É o granulócito mais jovem que pode ser encontrado em condições normais no sangue circulante na proporção de 1 a 5% dos granulócitos circulantes. É idêntico ao granulócito maduro em relação ao estudo de sua ultra-estrutura.<sup>4,6</sup>

#### NEUTRÓFILOS EM BASTÃO

O estágio de "bastão" é caracterizado por uma maior condensação da cromatina nuclear e transformação dos formatos nucleares em configurações de salsicha ou banda que possuem diâmetros aproximadamente

uniformes por toda a sua extensão. Subseqüentemente, uma ou mais constrictões começam a desenvolver-se e progredir até que o núcleo esteja dividido em dois ou mais lóbulos conectados por cordões filamentosos de heterocromatina, o estágio polimorfonuclear.<sup>4,5,6</sup>

### NEUTRÓFILOS POLIMORFONUCLEARES

No estágio polimorfonuclear, o núcleo tem uma forte cor arroxeada e contém cromatina grosseira condensada em preparação de Wright. Os lóbulos estão unidos por delgados filamentos de cromatina. O citoplasma é rosa pálido e contém delicados grânulos específicos que dão um aspecto de vidro fosco. Os grânulos primários azurofílicos geralmente perderam suas características de se corar fortemente nesse estágio, mas podem ser visualizados com microscópio eletrônico. Grandes massas de glicogênio tornam-se evidentes pela primeira vez nos neutrófilos maduros, podendo ser o reflexo de sua propensão para o metabolismo anaeróbio.<sup>4,5</sup>

### EOSINÓFILOS

Na mesma seqüência de maturação dos neutrófilos estão os eosinófilos. O eosinófilo maduro é redondo ou ligeiramente oval, com diâmetro de 12 a 17  $\mu\text{m}$ , dois lobos e cerca de 20 granulações. As granulações alongadas, claras, grandes e retráteis são pela primeira vez identificadas quando aparecem no citoplasma azul-intenso do promielócito, são numerosas e distintas nos mielócitos eosinófilos e ocupam a maior parte do citoplasma nas fases posteriores da maturação.<sup>4,5,6</sup>

A granulação específica é o elemento morfológico mais notável dos eosinófilos. Pela microscopia eletrônica as granulações podem ter duas formas, uma estrutura sólida semicristalóide ou um perfil sem meio interno. A densidade eletrônica de granulações eosinófilas pode variar de muito densa a transparente, dependendo talvez do estado funcional. Demonstrou-se pela microscopia eletrônica de alta resolução que uma estrutura em rede paralela constitui a parte formada de granulação eosinófila. Nos estudos de seu meio interno mostrou-se que uma exclusiva peroxidase eosinófila está associada ao centro granular cristali-  
no.<sup>4,6,8</sup>

### BASÓFILOS

Os granulócitos basófilos apresentam etapas de maturação idêntica às das outras séries. Nos promielócitos surgem as primeiras granulações identificáveis e formam-se no aparelho de Golgi. As granulações ditas basófilas são na realidade metacromáticas (Bessis). Elas crescem e tornam-se redondas, atingindo por vezes 2 micra de diâmetro. O granulócito basófilo tem um diâmetro de 10 a 14 micra sendo, pois, o menor dos granulócitos. O núcleo é dificilmente visualizado, mascarado pelos grânulos, que são em geral abundantes, ovais ou redondos, com 0,2 a 1 micron de diâmetro. O citoplasma é rosa claro, cor lavanda, às vezes mesmo quase incolor.<sup>5,6,10</sup>

### FUNÇÕES DOS GRANULÓCITOS

Os neutrófilos possuem a função básica de prevenir ou retardar a introdução de agentes infecciosos e outros materiais estranhos no ambiente do hospedeiro, sendo a fagocitose e a digestão do material responsáveis por esta atividade.<sup>11,12</sup> Devido à mobilidade, os neutrófilos e macrófagos são capazes de migrar para sítios inflamatórios, entrando em contato com o material estranho, engolfando-o e sujeitando-o às enzimas microbicidas e digestivas neles contidas.<sup>11,12</sup>

### QUIMIOTAXIA E MOVIMENTO CELULAR

Alguns estudos relatam migração direcional sob a influência de agentes quimiotáticos que os neutrófilos, eosinófilos, basófilos e fagócitos mononucleares exibem, embora seja necessário um gradiente de concentração para que ocorra migração. É importante relatar que a quimiotaxia é mediada por dois meios: os citotaxígenos e as citotaxinas.<sup>4,5</sup> Em culturas, os leucócitos estão constante e, aleatoriamente, lançando pseudópodes na ausência de fator quimiotático. Com a adição do fator quimiotático, a célula "orienta-se", com o núcleo voltado para trás, e lança lamelípodes em todas as direções, embora se mova na direção do gradiente de fator quimiotático. Esses lamelípodes não contêm grânulos e têm o aspecto de um véu. Os centríolos e microtúbulos posicionam-se entre os lamelípodes em avanço e o núcleo na parte posterior. As evidências atuais sugerem que dois mecanismos intracelulares podem ser

responsáveis por vários tipos de movimento celular, a saber: *microtúbulos* e *microfilamentos*.

Os microtúbulos são constituídos por uma proteína não-contrátil, a tubulina, e estão associados com o movimento dos cromossomos durante a divisão celular e com o movimento dos cílios e flagelos. Os microfilamentos consistem de actina, proteína ligadora de actina e/ou miosina e parecem estar envolvidos com o franzimento da membrana, locomoção aleatória e provavelmente formação de vacúolo.<sup>4</sup>

### INGESTÃO E DEGRANULAÇÃO

Durante a ingestão, a partícula é circundada por pseudópodes e a membrana celular invagina para envolvê-la e internalizá-la. Esta fase é rapidamente seguida por uma fusão dos grânulos lisossômicos com o fagossomo e pela liberação do conteúdo lisossômico, substâncias antibacterianas e enzimas digestivas no vacúolo fagocítico.<sup>4</sup>

Durante a fagocitose ocorrem inúmeras alterações metabólicas: um modesto aumento na glicólise e na produção de lactato, caindo o pH no interior dos vacúolos fagocíticos; um aumento de duas a três vezes no consumo de oxigênio, que é resistente a cianeto e portanto não envolve oxidação mitocondrial de citocromo; o consumo do átomo de carbono número um da glicose marcada com <sup>14</sup>C e sua conversão a CO<sub>2</sub> via derivação da hexose monofosfato aumenta seis a sete vezes (também resistente a cianeto [CN] e outros inibidores metabólicos); Um aumento de cinco vezes na oxidação do NADPH e um aumento de 30 vezes na oxidação de NADH (ph 7,0) são aparentes; o corante tetrazólio nitroazul (NBT) é reduzido a formazan azul, aparentemente pelo superóxido gerado pela NADH ou NADPH oxidase; aparentemente, a oxidação de formato é aumentada por uma peroxidase que interage com a quantidade aumentada de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formado; observa-se aumento de síntese de lipídio de membrana; e os íons cloreto e iodeto são oxidados, aparentemente por catálise pela mieloperoxidase do peróxido de hidrogênio gerado.<sup>4,5,6</sup>

### FRACASSO NA INGESTÃO, DESTRUÇÃO E/OU DIGESTÃO

Alguns organismos podem sobreviver no interior de neutrófilos destruindo, desta forma, o seu mecanismo de defesa. Outros materiais ingeridos por neutrófilos, como cristais de ácido úrico da gota ou os cristais de hidróxi-apatita da pseudogota, podem causar a degradação da parede do fagossomo e liberar as enzimas hidrolíticas no fluido celular. Essa ação é fatal para a célula. Então, ela libera suas enzimas para os tecidos circundantes, onde provocam dano tissular e inflamação secundária. Em certas infecções estreptocócicas e outras infecções, exotoxinas bacterianas são liberadas e danificam a membrana do fagossomo, destruindo a célula. O organismo infectante é liberado no processo. Também algumas vitaminas e drogas, quando incorporadas às membranas fagossômicas, tornam-nas frágeis e extremamente suscetíveis à ruptura, levando dessa forma à inflamação.<sup>4,5,6</sup>

### DIGESTÃO

A digestão de bactérias é demonstrada pela liberação de fragmentos marcados de bactérias para o meio circundante e por alterações no aspecto morfológico dos organismos após a fagocitose. Acredita-se que a digestão resulte da ação de enzimas hidrolíticas ácidas do lisossomo primário liberadas no interior do fagossomo. Agentes bloqueadores metabólicos, como iodoacetato, cianeto e arsenito, que inibem a glicólise e a respiração, não têm efeito sobre a digestão depois que as bactérias estão dentro da célula. A velocidade de digestão é diferente para RNA, lipídios e DNA. Proteína e imunossoros retardam a digestão de bactérias encapadas.<sup>4,5,6</sup>

### FUNÇÕES SECRETÓRIAS DO NEUTRÓFILO

Além do fato do conteúdo do neutrófilo ser liberado passivamente como resultado de lise celular, é provável que uma variedade de substâncias sejam secretadas ativamente pelos leucócitos *in vitro*. Foi demonstrado que essas substâncias originam-se da ação dos grânulos e incluem ribonuclease, desoxirribonuclease, álglicuronidase, hialuronidase, fagocitina, lisozim, histamina, a-globulina que se liga à vitamina B<sub>12</sub> e pirógeno leucocitário.<sup>4,5,6</sup>

### O SISTEMA FAGOCÍTICO MONONUCLEAR

O complexo monócito-macrófago é constituído de células mononucleares fagocíticas que circulam no sangue periférico e estão distribuídas



em tecido e líquidos corporais. Essas células têm função fagocítica, origem comum, tipos semelhantes de diferenciação e idêntica composição de organelas. Contudo, apresentam características morfológicas de especialização específicas para a função ou a localização em tecidos e líquidos.

O monócito de sangue periférico é uma célula média a grande, móvel, capaz de se diferenciar em um macrófago maior e livre (histiócito) achado caracteristicamente em locais de inflamação e nos líquidos peritoneal, pleural e sinovial. Na circulação, em geral, encontra-se o monócito marginalizado ao longo de vasos sanguíneos, e com propensão para aderir a superfícies. O monócito responde a estímulos inflamatórios e quimiotáticos por diapedese ativa através da parede vascular para o foco inflamatório, onde pode diferenciar-se no macrófago, de maior tamanho, livre, com maior atividade fagocitária e maior complemento de enzimas hidrolíticas.<sup>1,6</sup>

Os macrófagos fixados no baço (células litorâneas) participam na seqüestração e destruição de células vermelhas anormais ou senescentes e apresentam fases de eritrofagocitose e agregados intracitoplásmicos de ferritina. As células reticulares fagocitárias da medula óssea, as "células amamentadoras" da ilha eritroblástica têm função similar na eritrofagocitose e no armazenamento e transferência de ferro. Os macrófagos hepáticos encontrados nos sinusóides do fígado, fagocitam ainda as hemácias e outros elementos celulares. Os macrófagos dos alvéolos pulmonares, de lâminas próprias do tubo digestivo e de líquidos peritoneais e pleurais, mostram em sua morfologia uma função específica de fagocitose de microorganismos, células e restos celulares e não celulares.<sup>5,6</sup>

A Tabela 2 classifica as células que compõem o sistema fagocítico mononuclear, ou sistema reticuloendotelial (SRE), em três categorias: *medula óssea, sangue e tecido*.

**TABELA 2**

Células do Sistema Fagocítico Mononuclear

Medula óssea
Monoblasto
Promonócito
Monócito
Sangue
Monócito
Tecido
Pulmão (intersticial ou alveolar)
Baço
Nódulo linfático
Intestino
Pele (célula de Langerhans)
Fígado (célula de Kupfler)
Cérebro (células microgliais)
Serosa (peritoneal, pleural)
Renal
Leite
Trato Reprodutor (testicular, ovariano, uterino, trompa)
Ossos (osteoclasto)
Sinovial (célula do tipo A)

## MORFOLOGIA

### MONOBLASTOS E PROMONÓCITOS

Essas células são os precursores dos monócitos. Na realidade, é muito difícil caracterizar-se morfologicamente essas células. Atualmente, não há meios específicos para o reconhecimento do monoblasto, embora essa célula seja considerada um elemento da medula óssea, talvez indistinguível do mieloblasto.

### MONÓCITOS

Geralmente são menores que os promonócitos, têm 10 a 11  $\mu\text{m}$  de diâmetro, mas maiores que outros leucócitos maduros. Os monócitos da medula óssea e do sangue variam em tamanho e formato. O monócito é facilmente distinguível dos outros leucócitos. O núcleo é grande, oval ou denteado e posicionado centralmente. Visto por microscópio óptico,

os nucléolos geralmente não são evidentes. A cromatina nuclear é delicada e a membrana é delgada. O citoplasma é abundante, cinza ou azul-acinzentado claro nas preparações coradas com Wright e contém inúmeros vacúolos diminutos de cor clara. Os grânulos lembram uma fina poeira e dão ao citoplasma azulado uma aparência de vidro esmerilhado. Em determinadas circunstâncias os grânulos são mais proeminentes. A delicada cromatina e a cor azulada do citoplasma dos monócitos são mais úteis quando se está diferenciando essas células dos metamielócitos ou das formas em bastão dos neutrófilos. Os grânulos dos monócitos contêm peroxidase, mas são menores que aqueles encontrados nos neutrófilos.<sup>13,14</sup>

Sob microscopia de fase; grânulos fase-densos, que correspondem a lisossomos, podem ser vistos no citoplasma. Os lisossomos são excluídos da área citoplasmática cortical rica em actina e de borda delgada (hialoplasma). O movimento celular é de natureza amebóide. Pseudópodes grandes, pelucosos e irregulares estendem-se lentamente do delicado citoplasma enquanto a célula move-se aleatoriamente. Em resposta a sinais quimiotáticos, o movimento é direcionado e a célula assume uma formato de delta, com um rastro delgado e de aresta pontiaguda. Em preparações submetidas à coloração supravital com o vermelho neutro, a célula contém inúmeras vesículas citoplasmáticas vermelhas. Em preparações coradas com o verde-janus, muitas mitocôndrias esféricas ou cilíndricas estão espalhadas pelo citoplasma.<sup>14</sup>

Análise por microscopia eletrônica mostra que o monócito maduro contém um núcleo em formas de ferradura, com cromatina periférica densa e granular circundando o extenso nucleoplasma central levemente corado. Nucléolos foram observados em mais de 50% dos monócitos do sangue.<sup>13</sup> As mitocôndrias são esféricas ou alongadas e estão geralmente localizadas na periferia de um citoplasma abundante. O aparelho de Golgi é bem desenvolvido, e pequenas vesículas, que podem ser encontradas por todo o citoplasma, são especialmente numerosas nessa região.

No estágio de monócito, cessa a produção de peroxidase; o retículo endoplasmático rugoso (RER) e o complexo de Golgi já não contêm a enzima, mas ela está presente em grânulos de armazenamento. É produzida uma segunda população de grânulos que não contêm peroxidase.<sup>13,14</sup>

### MACRÓFAGOS

Representam o componente tissular do sistema fagocítico mononuclear. São células grandes e ativamente fagocíticas, que medem de 15 a 80  $\mu\text{m}$  de diâmetro. Os macrófagos apresentam formato irregular e sua motilidade é comparável à dos monócitos sanguíneos.<sup>13,14</sup>

Observam-se pseudópodes filiformes semelhantes a bolhas. O citoplasma é abundante. O núcleo é ovóide, denteado ou alongado. Quando submetido à coloração de Wright, a cromatina parece "esponjosa" e a membrana nuclear é nitida. O citoplasma é azul-celeste e contém grânulos e vacúolos grosseiros e azuis. A peroxidase é evidente no RER e aparelho de Golgi, mas está ausente nos grânulos. Observam-se algumas células intermediárias nas quais a peroxidase está presente no RER, na área do Golgi e nos grânulos. Essas células podem ser monócitos que emigraram recentemente para os tecidos.<sup>13,14</sup>

### ENDOCITOSE/FAGOCITOSE

Os fagócitos mononucleares internalizam substâncias por pinocitose (a captação de solutos) ou fagocitose (a captação de particulados). A pinocitose pode acontecer por processos mediados ou não por receptores. Em geral, a maioria das vesículas fundem-se com os lisossomos e o conteúdo dos vacúolos é processado no lisossomo. Porções de membrana do lisossomo/vesícula destacam-se e retornam à membrana plasmática. Reciclam, dessa forma, a membrana originalmente internalizada e proporcionando um mecanismo para manutenção da área superficial da membrana sem exigir síntese nova de membrana.<sup>13,14</sup>

### QUIMIOTAXIA

Os fagócitos mononucleares, podem exibir movimento geral (quimiotaxia) e também movimento direcionado (quimiotaxia) em resposta a vários fatores. Acredita-se que o movimento dos monócitos e macrófagos no interior dos sítios de inflamação e de lesão tissular seja influenciado pelos fatores quimiotáticos. Substâncias derivadas de proteínas plasmáticas, celulares, bacterianas e de tecido conjuntivo podem ser fatores quimiotáticos.<sup>5,13,14</sup> Os produtos dos fagócitos mononucleares podem ser observados na Tabela 3.

**Tabela 3**

Produtos dos Fagócitos Mononucleares

Enzimas	Inibidores de protease
Lisozima	a2-macroglobulina
Proteases neutras	a1-antiprotease
Ativador do plasminogênio	
Elastase	Lípidios bioativos
Colagenase	Derivados do araquidonato
Hidrolases ácidas	Prostaglandina E <sub>2</sub>
Fatores do complemento	Prostaglandina F <sub>2a</sub>
C1, C4, C2, C3, C5	Prostaciclina (6-ceto-PGF <sub>1α</sub> )
Fatores B, D, I, H	Tromboxane B <sub>2</sub>
Properdina	Leucotrienos B, C, D e E
Fatores de coagulação	Ácidos hidróxi-eicosatetranoicos
X, IX, VII, V, II	Fator de ativação de plaquetas
Tromboplastina (fator tissular)	
Enzima conversora da angiotensina	Interleucina 1
Arginase	Fator 1 estimulador de colônia
Lipoproteína lipase	Entropoetina
Fosfolipase A <sub>2</sub>	Fator de angiogênese
Catalase	Timidina
Peroxidase	Interferons (a e γ)
Esterase inespecífica	Fatores quimiotáticos
	Proteínas de ligação
	Transferrinas
Inibidor do ativador de plasminogênio	Transcobalamina II
	Fibronectina
Espécies reativas de oxigênio	Apolipoproteína E <sup>7</sup>
Ânion superóxido	Fator de necrose tumoral/caquexina
Peróxido de hidrogênio	
Radical hidroxila	
Oxigênio "singlet"	

**FUNÇÕES IMUNORREGULATÓRIAS**

Os fagócitos mononucleares e as células dendríticas morfológicamente similares, embora claramente distintas, agem como células apresentadoras de antígeno que trabalham para promover a viabilidade e proliferação dos linfócitos. Eles secretam interleucina 1, que aumenta a proliferação de linfócitos T e B. Além disso, apresentam o antígeno aos linfócitos T de uma forma que as células T detectam tanto o antígeno como o antígeno a simultaneamente. As células T secretam, então, interleucina 2, que por sua vez estimula o linfócito a proliferar ainda mais. A timidina e as prostaglandinas secretadas pelo macrófago podem inibir a proliferação das linfócitos.<sup>16</sup>

**EFEITOS ANTIMICROBIANOS E ANTITUMORAIS**

Os fagócitos mononucleares, em seu estado não-ativado, podem servir como reservatórios para uma infecção latente persistente por organismos como as micobactérias, fungos, protozoários, vírus e certas bactérias. Uma vez ativados, entretanto, os macrófagos inibem a replicação e destroem esses organismos. É possível que esses efeitos antimicrobianos sejam mediados pelas espécies reativas de oxigênio. As linfocinas intensificam os efeitos antimicrobianos, que são paralelos à maior capacidade de secretar peróxido. Os fagócitos mononucleares, entretanto, não possuem uma quantidade apreciável de peróxido e, conseqüentemente, o complexo peroxidase/halet/peróxido, que é tão potente na produção de ácido hipocloroso e em neutrófilos, nem sempre é atuante nos fagócitos mononucleares. Em seguida, mecanismos independentes de oxigênio, tais como lisozina, proteínas catiônicas, enzimas lisossômicas, pH ácido, interferon e seqüestro de ferro, desempenham um papel nos efeitos antimicrobianos mediados pelo fagócito mononuclear.

Os mediadores potenciais do efeito citotóxico incluem espécies reativas de oxigênio, timidina, arginase, uma protease citolítica, um fator que inibe a respiração mitocondrial da célula tumoral, fator de necrose tumoral e óxido nítrico. Macrófagos ativados citotóxicos sintetizam nitrato e nitrito, bem como óxido nítrico. O óxido nítrico é um mediador da citotoxicidade tumoral induzida por macrófago ativado; ele causa a inibição da síntese de DNA da célula tumoral, liberação de ferro e inibição da respiração mitocondrial da célula tumoral.<sup>16</sup>

Além da destruição espontânea de células tumorais pelos macrófagos, os macrófagos estimulados a sofrer a "explosão" respiratória e a liberar peróxido de hidrogênio são eficientes quanto a lisar células tumorais. Essa destruição é inibida pela anaerobiose e extintores ou varredores das espécies reativas de oxigênio.<sup>16</sup>

**A SÉRIE BASOFÍLICA**

Análise por microscopia eletrônica do eosinófilo sanguíneo maduro demonstra um nucléolo ocasional e algum retículo endoplasmático, achados estes sugestivos de uma persistência da capacidade de sintetizar proteínas, que contrastam com a ausência dessas características e com a natureza de estágio final dos neutrófilos segmentados.<sup>5</sup>

Os grânulos do eosinófilo maduro contêm um denso núcleo central consistindo de uma retícula cristalina que é, provavelmente, uma única substância: a proteína básica maior (PBM) polimerizada (peso molecular de cerca de 10000).<sup>6,9</sup>

A principal função da PBM demonstrada até o momento é sua capacidade de se ligar à membrana de parasitas, rompendo, com isso, a membrana. Outras proteínas foram identificadas na porção matricial dos grânulos eosinofílicos, entre elas a proteína catiônica de eosinófilo, neurotoxina derivada de eosinófilo, peroxidase eosinofílica e colagenase.<sup>5,6</sup>

**A SÉRIE EOSINOFÍLICA****FUNÇÕES**

Os dois principais papéis do eosinófilo são: importante mecanismo de defesa contra os estados larvais da infecção parasítica e modulador das reações de hipersensibilidade.<sup>5,6,9</sup>

**MORFOLOGIA**

Os basófilos são menores e contêm menor número de grânulos que os mastócitos e, ao microscópio eletrônico, a aparência de cada tipo celular é tal que geralmente podem ser diferenciados com base na morfologia nuclear e granular.<sup>5,6</sup>

Os basófilos e os mastócitos contêm receptores de alta afinidade pela imunoglobulina E (IgE). Quando esses receptores sofrem ligação cruzada com um antígeno, anticorpo anti-IgE ou outros mediadores, o resultado é a degranulação com a liberação da histamina e leucotrienos, com reação de hipersensibilidade imediata. Contudo, os tipos celulares são claramente diferentes, visto que os basófilos diferenciam-se e amadurecem na medula óssea de uma maneira semelhante aos outros granulócitos. Circulam no sangue e normalmente não são encontrados nos tecidos conjuntivos. Os mastócitos, por sua vez, não circulam no sangue e são encontrados nos tecidos conjuntivos, muitas vezes adjacentes aos vasos sanguíneos e linfáticos, próximos dos nervos e sob as superfícies epiteliais, como no pulmão, trato gastrointestinal e pele.<sup>5,6,10</sup>

A histamina é um importante componente nos grânulos dos basófilos e mastócitos. Sua liberação evoca respostas que incluem a contração do músculo liso brônquico e gastrointestinal, retrorregulação da citotoxicidade do linfócito T e da liberação da linfocina, liberação das enzimas lisossômicas pelos neutrófilos, intensificação da migração dos eosinófilos e neutrófilos e aumento da expressão do receptor de C3b nos eosinófilos.<sup>6,10</sup>

A Tabela 4 apresenta as principais diferenças entre basófilos e mastócitos de seres humanos.

**FUNÇÕES**

Os basófilos sanguíneos são capazes de motilidade lenta, tendo sido observado que migram para a pele ou peritônio após injeção de proteína

**Tabela 4**

Diferenças entre Basófilos e Mastócitos em Seres Humanos

Basófilos	Mastócitos
Núcleo segmentado	Núcleo redondo
Peroxidase (+)	Peroxidase (-)
Fosfatase ácida (-)	Fosfatase ácida (+)
Fosfatase alcalina (-)	Fosfatase alcalina (+)
PAS (++)	PAS (+)
Protease (-)	Protease (+)
Agregados de glicogênio (+)	Agregados de glicogênio (-)
Células de estágio final	Potencial mitótico
Encontrado no sangue	Encontrado nos tecidos

(+) = positivo; (-) = negativo; (+++) = fortemente positivo

estranha. Eles se acumulam-se nas janelas cutâneas de indivíduos sensibilizados. Os basófilos e os mastócitos tissulares também liberam seu conteúdo granular para fora da célula (excitose) após exposição a uma variedade de estímulos.<sup>5,6,10</sup>

## OS LINFÓCITOS

### LINFÓCITOS B

As células B são as únicas capazes de sintetizar moléculas de imunoglobulina (Ig) que, no linfócito B em repouso, permanecem fixadas à membrana celular (mlg). A detecção da mlg é o marcador mais usado<sup>17,18</sup>

A mlg é detectada através do uso de técnicas de anticorpo fluorescente, sendo a anti-Ig conjugado a um corante fluorescente.<sup>17,19</sup>

### IMUNOGLOBULINA CITOPLASMÁTICA

A detecção de Ig citoplasmática constitui o mais característico marcador de célula B nos estágios avançados da diferenciação celular, visto que somente estas células sintetizam Ig. A Ig intracelular é detectada nos estágios iniciais do desenvolvimento da célula B, antes da Ig de superfície ser expressa. Esse estágio da diferenciação da célula B é conhecido como células pré-B e estas contêm somente cadeias pesadas de IgM. A quantidade de Ig intracelular nas células B em repouso de sangue periférico é muito pequena para ser detectada com o uso de técnicas convencionais.<sup>19,20</sup>

Com a diferenciação adicional da célula B, o desenvolvimento gradual do retículo endoplasmático (RE) está associado com a produção crescente de Ig. A Ig intracelular é detectada utilizando-se a imunofluorescência direta em preparações de células fixadas.<sup>18,19</sup>

Duas categorias de antígenos de célula B podem ser distinguidas: aqueles associados com células B e aqueles restritos às células que pertencem à linhagem da célula B. Os anticorpos mais usados para uma identificação confiável da célula B são aqueles dirigidos contra os antígenos da segunda categoria.<sup>17,18,19,20</sup>

### RECEPTORES DE FC

As moléculas de superfície nos linfócitos B capazes de se ligar ao fragmento Fc da molécula de IgG são conhecidas como receptores de Fc (FcR). "Complexos antígeno-anticorpo marcados com fluoresceína, Ig agregadas pelo calor ou hemácias encapadas com anticorpos são usados para sua detecção. Nem todos os ensaios de roseta servem para detecção dos linfócitos B portadores de FcR devido às diferenças em FcR entre as várias células linfóides."<sup>17,18,19,20</sup>

### RECEPTORES DE COMPLEMENTO

Os receptores para o terceiro e quarto componentes do complemento podem ser detectados com técnicas de roseta que usam partículas encapadas com complemento, tais como eritrócitos, bactérias ou zimosan. Hemácias cobertas com anticorpo IgM, na presença de complemento, são usadas com maior frequência.

### ANTÍGENOS DE CLASSE II OU IA

Uma família de glicoproteínas codificadas pelos genes do complexo de histocompatibilidade HLA é conhecida como antígenos de classe II ou Ia. Os antígenos Ia são primariamente expressos nas células B e monócitos e também em alguns progenitores precoces da série da célula mielóide. Normalmente, apenas as células B e os monócitos são Ia+, mas quando as células T são ativadas, elas também expressam os antígenos Ia. Devido à sua presença em outras células, os antígenos Ia não podem ser usados como marcadores da célula B, embora em combinação com outros marcadores possam fornecer informações úteis nos estudos de marcadores de superfície celular dos linfócitos. Sua detecção depende do uso de anticorpos monoclonais que são dirigidos contra as determinantes não-polimórficos das moléculas.<sup>17,18,19,20</sup>

### PLASMÓCITO

Autores mostraram que a produção de anticorpos é detectada quando a célula ainda possui uma morfologia linfocítica e ausência de RE. Essas células podem ser diferenciadas dos linfócitos inativos pela abundância de polirribossomos livres e um grande nucléolo. Um espectro de células que secretam ativamente anticorpos pode ser classificado de acordo

com o tamanho e desenvolvimento de seu RE.

Durante a diferenciação inicial, o RE é escasso e desorganizado. Posteriormente, as lamelas crescem em comprimento e tornam-se paralelas, até preencherem todo o citoplasma e darem origem à sua aparência de "pele-de-cebola". O aparelho de Golgi (AG) aumenta concomitantemente. Não há uma linha divisória que distinga as células produtoras de anticorpo IgM daquelas que produzem IgG, embora nota-se uma preponderância de produtores de IgM com morfologia linfocítica e de produtores de IgM com morfologia plasmocítica.

O plasmócito é redondo ou oval, com um núcleo excentricamente posicionado e com a cromatina arranjada em blocos piramidais contra a membrana nuclear, dando a característica aparência de "roda de carroça". O citoplasma é intensamente basofílico devido ao elevado conteúdo de ribonucleoproteína. Certos plasmócitos coram-se de vermelho a violáceo, e não azul, sendo conhecidos como plasmócitos flamejantes ("flaming")

Essa coloração é atribuída ao acúmulo de Ig com um alto conteúdo de carboidratos ao interior das cisternas do RE. O núcleo é circundado por uma membrana dupla. A membrana externa está coberta de partículas de ribonucleoproteína e é contínua com o RE citoplasmático.

O AG é bem desenvolvido e consiste de vesículas e túbulos. O centrosomo repousa próximo ao núcleo, circundado pelo AG. Vários microtúbulos irradiam a partir do centriolo. Muitas mitocôndrias proeminentes estão espalhadas por entre as lamelas de RE.

Uma característica ultra-estrutural notável do plasmócito é o RE rico e bem organizado. Consiste de membranas crivadas, num dos lados, de partículas ribossômicas e arranjadas em séries paralelas. No plasmócito maduro, o RE preenche todo o citoplasma. As cisternas estão às vezes distendidas com material granular ou homogêneo, dando origem a inclusões citoplasmáticas conhecidas como corpúsculos de Russell. Estes são constituídos por Ig. Os corpúsculos de Russell são às vezes detectados no interior do núcleo (inclusões intranucleares).

Em certas ocasiões, o plasmócito contém grandes quantidades de um material homogêneo que distende a célula e se cora de cinza ou, às vezes, de vermelho, como nas células flamejantes. Essas células, denominadas *tesourócitos*, revelam, sob análise por microscopia eletrônica, dilatação das cisternas do RE. A célula flamejante provavelmente representa um estágio inicial do tesourócito em termos de armazenamento de Ig sintetizada.

Duas linhas de evidências sugerem que essas formas são o resultado de distúrbios na secreção da Ig. Em mielomas não secretores, as células frequentemente são similares aos tesourócitos ou plasmócitos flamejantes. A maioria das células, consideradas plasmócitos com múltiplos corpúsculos de Russell, também pode resultar de um bloqueio completo ou parcial na secreção de Ig causando a distensão localizada das cisternas do RE.

## LINFÓCITOS T

### IDENTIFICAÇÃO

As células T são mais prontamente identificadas por meio de anticorpos monoclonais contra antígenos específicos associados à célula T. Esses antígenos ou marcadores as distinguem em subpopulações funcionalmente distintas.<sup>18,19</sup>

As células formadoras de rosetas E são desprovidas de mlg e são encontradas no timo antes de aparecerem na circulação periférica.<sup>21,22</sup> As rosetas E são formadas apenas pelos linfócitos T vivos e metabolicamente ativos; íons divalentes também são necessários.<sup>22</sup>

Linfócitos humanos e de camundongo possuem em sua superfície estruturas que interagem com a região Fc da molécula de Ig. Essas estruturas são os FcR. É possível demonstrar os FcR nos linfócitos T humanos pelo uso de técnicas de fluorescência ou de auto-radiografia com Ig agregada ou complexos solúveis antígeno/anticorpo ou, mais comumente, pela formação de rosetas entre os linfócitos T e as hemácias cobertas com anticorpos apropriados, cujas regiões Fc interagem com os FcR nos linfócitos T.<sup>21,22</sup>

Foram identificadas enzimas na membrana plasmática, no citoplasma e no núcleo das células. Sua atividade e localização podem ser estudadas pelo uso de coloração citoquímica ou através de determinação química de sua atividade. A fenotipagem enzimática é uma ajuda valiosa aos outros métodos de identificação, pois algumas dessas enzimas estão



ausentes em outras células ou possuem uma localização característica no interior das células T.<sup>18,19,22</sup>

O marcador mais confiável de célula T é a a-naftilácido esterase (ANAE), uma enzima lisossômica encontrada no AG. A purina nucleosídeo fosforilase (PNP) e a adenosina desaminase (ADA) são enzimas que caracterizam diferentes estágios de diferenciação dos linfócitos T.<sup>18,19,21,22</sup> Timócitos imaturos contêm elevados níveis de ADA e baixos níveis de PNP, ao passo que linfócitos T maduros exibem o padrão aposto de distribuição enzimática. Ambas as enzimas são importantes na via metabólica da purina.<sup>18</sup>

## MORFOLOGIA

Características morfológicas e histoquímicas distinguem duas principais subpopulações de linfócitos T, que correspondem às subpopulações T<sub>M</sub> e T<sub>C</sub>, respectivamente. As células T<sub>M</sub> apresentam uma elevada razão núcleo-citoplasmática e um núcleo grande e compacto exibindo denteados rasos. O citoplasma forma uma delgada coroa ao redor do núcleo e contém poucas organelas e um pequeno aparelho de Golgi. A característica citoquímica notável é a coloração em pontos para a ANAE e fosfatase ácida. Em contraste, as células T<sub>C</sub> são maiores que as células T<sub>M</sub>, com uma baixa razão núcleo-citoplasmática e com múltiplas projeções vilosas. O núcleo é excêntrico e o citoplasma contém numerosos grânulos e um aparelho de Golgi bem desenvolvido. Citoquimicamente, essas células exibem atividade dispersa da ANAE e fosfatase ácida ou, mesmo, nenhuma atividade enzimática. A subpopulação T<sub>C</sub> é heterogênea e quando separada com base nas rosetas de FCR contém uma mistura variável de linfócitos "nulos" ou da "terceira população", que também possuem FcγRs de alta afinidade. Os linfócitos T<sub>C</sub> e nulos (, do latim: lymph = água + do grego: cytos = cavidade, célula) compartilham características morfológicas e citoquímicas notáveis, sugerindo que ambas as células pertenceriam a um subconjunto especial de linfócitos.

A maioria das células nas populações celulares enriquecidas em T<sub>C</sub> não possui o antígeno CD3 (característico de linfócitos T) e tem o antígeno que reage com o anticorpo monoclonal OKM1 (presente nos monócitos). A célula T<sub>C</sub>, em grande parte, possui outros antígenos característicos da linhagem da célula T e, ao mesmo tempo, não possui a maioria dos antígenos característicos dos monócitos.<sup>18,19</sup>

Os linfócitos T são morfológicamente caracterizados por um núcleo altamente denteado, e por isso são chamados de células mononucleares cerebriiformes. Essas células não são detectadas em frações depletadas de linfócitos T e constituem aproximadamente 3 a 4% dos linfócitos T não-fractionados. A grande maioria delas não possui FcR. Essas células não estão presentes na subpopulação T<sub>C</sub>. Os linfócitos T desprovidos de FcγRs e FcμR contêm o maior número de células cerebriiformes. Possuem citoplasma escasso e são morfológicamente similares à subpopulação T<sub>M</sub>, incluindo o aparecimento do tipo ponto na coloração para ANAE. O grau de denteado nuclear é expresso como um índice de contorno nuclear (perímetro/área nuclear).<sup>19,21</sup>

## FUNÇÕES E RECEPTORES

Os linfócitos T representam uma população heterogênea de células, refletida nas diferenças de expressão dos marcadores de diferenciação e na multiplicidade de funções executadas por esses linfócitos. As funções da célula T são programadas geneticamente e estão intimamente relacionadas com a natureza das moléculas de reconhecimento apresentadas na superfície das células.<sup>18,19,21,22</sup>

**Células auxiliares:** foram identificadas duas categorias de antígenos: aqueles que podem ativar diretamente os linfócitos B para que produzam anticorpos (T-independentes) e aqueles que exigem "auxílio" das células T (T-dependentes).

**Células supressoras:** as células supressoras regulam as respostas humorais e mediação das células. A função das células supressoras aparentemente envolve a interação de várias células T distintas.

**Células contra-supressoras:** uma outra função da célula T interfere na função normal da T<sub>S</sub> e é conhecida como contra-supressão ou anti-supressão. A contra-supressão desempenha um importante papel na ampliação da imunidade nas placas de Peyer. As placas de Peyer contêm células contra-supressoras que aumentam especificamente a síntese do anticorpo IgA e previnem a não-responsividade. A ativação das células contra-supressoras parece ser essencial para uma resposta imune-positi-

va aos antígenos. A anti-supressão é funcionalmente similar ou idêntica à contra-supressão, diferindo nas características fenotípicas das células que interagem nesse circuito regulatório das células T. É ativada em 3 a 6 horas após a imunização primária. As células contra-supressoras opõem-se à atividade da T<sub>S</sub> conferindo resistência à supressão das células auxiliares. A contra-supressão foi descrita também em linfócitos do sangue periférico humano.

**Linfócitos T citotóxicos:** Promovem o controle viral e, no processo, o alvo é destruído desnecessariamente. Dois CTL foram identificados, o CD8<sup>+</sup> e o CD4<sup>+</sup>. O primeiro é restrito pela classe I e o último pela II. O CTL CD8<sup>+</sup> atua no controle de certas infecções virais. A multiplicação e disseminação viral são controladas através da destruição das células hospedeiras, que carregam determinantes virais em sua superfície. No processo, as células T provocam graves lesões no tecido normal. Durante um transplante de órgão, os CTL são induzidos, mas não constituem os mediadores mais importantes nas rejeições do enxerto. A tabela 5 mostra as funções do CD2, CD4 e CD8 de células T.

**Tabela 5**

Funções dos CD2, CD4 e CD8 de células T

CD2	- Interagem com a molécula de LFA-3. Faz a mediação da adesão com as células epiteliais no timo, células apresentadoras de antígeno (APC, antigen-presenting cells), eritrócitos de carneiro (rosetas E). - Faz a mediação da ativação das células T. - Timócitos: proliferação; diferenciação. - Células T maduras: proliferação; intensificação da produção de IL-2; amplificação das respostas dependentes de antígeno.
CD4	- Interage com moléculas da classe II. - Intensifica a adesão (portanto, aumenta a avides de ligação das células T com outras células, i.e., APC, células B etc. - Funcionalmente (e fisicamente) ligado ao TCR-CD3: portanto, promove acionamento da célula T dependente de antígeno. - Transdução dos sinais de ativação. - Receptor para o vírus da imunodeficiência humana: interação com a proteína gp 120.
CD8	- Interage com moléculas da classe I. - Faz mediação da adesão com as células que portam classe um, antígeno-inespecífica. - Promove avides da interação linfócitos T citotóxicos/célula-alvo. - Intensifica acionamento da célula T antígeno-dependente em situações de estimulação subótima.

**Reações de linfócitos mistos:** quando linfócitos provenientes de dois indivíduos histo-incompatíveis são misturados, a forte resposta proliferativa resultante pode ser medida pela incorporação de <sup>3</sup>H-timidina ao DNA das células em proliferação. Quando ambas as populações de linfócitos são capazes de responder aos antígenos exibidos na superfície das outras células, a reação é chamada de *reação mista de linfócitos* (MLR, *mixed lymphocyte reaction*) de mão dupla.

A maioria das células responsivas na MLR é constituída por linfócitos T. Os linfócitos B também podem ser estimulados, mas exigem estimulação antecedente dos linfócitos T. A células estimuladoras na MLR são os linfócitos B, macrófagos ou células dendríticas. Uma resposta forte exige a presença de macrófagos. As células estimuladoras devem estar metabolicamente ativas. As moléculas que estimulam a MLR são antígenos com outras células. Alguns anticorpos monoclonais inibem a função das células imunizantes, enquanto outros acionam a ativação da célula T.

**As moléculas CD3:** as TCR a/b e as TCR g/d estão, ambas, associadas com glicoproteínas que formam o complexo CD3, as quais desempenham um importante papel na transdução de sinais ao interior da célula,

visto que são proteínas transmembranosas com longos domínios intracitoplasmáticos.

*Receptor de célula T no reconhecimento de antígeno e restrição de MHC:* as cadeias do TCR são similares às cadeias de Ig nos seguintes aspectos: estrutura primária, organização dos domínios e conservação de certos resíduos importantes que mantêm sua conformação. A Ig interage com o antígeno sozinho e o reconhecimento do antígeno pela célula T envolve o TCR, o antígeno peptídico e a molécula do MCH. As várias funções efetivas da Ig são mediadas por diferentes isótipos, enquanto os TCR utilizam os mesmos genes constantes para os linfócitos auxiliar e citotóxico.

## CONCLUSÃO

Através deste estudo, chegamos à conclusão de que, embora muito se saiba sobre a morfologia e o funcionamento leucocitário, muito ainda há de se pesquisar. Um aprofundamento neste assunto é de suma importância para a descoberta de novas defesas e novas formas de manutenção da homeostase do corpo humano.



## SUMMARY

### REVISIONAL ESTUDY OF MORPHOLOGY AND FUNCTIONS OF LEUCOCYTES

*Bibliographical review of the morphology and chemical properties of the White Serious, and their main functions, including phagocytosis and ingestion of particles by the neutrophils as well as their secretory functions. A study of the mononuclear phagocytary system and the T and B lymphocytes is developed, and the importance of analysing the White Serious for the medical professional is noted, whether it be for diagnostic or therapeutic purposes, or for the accompaniment of a pathology.*

## KEY WORDS

*Leucocytes, macrophages, lymphocytes, eosinophils and basophils.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - HAM, Arthur W. *Histologia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1972.
- 2 - JUNQUEIRA, E.R.; CARNEIRO, D.F. *Histologia Básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- 3 - GYTON, A.C. *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.
- 4 - JANRA, M.; LORENZI, T.F. *Leucócitos – Linfócitos – Hematologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983.
- 5 - WILLIAMS, W.J.; BEUTLER, E.; ERSLEV, A.J.; RUNDLES, R.W. *Hematologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990.
- 6 - OLIVEIRA, H.P. de. *Hematologia Clínica*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1990.

- 7 - BAINTON, D.F. Morphology of neutrophils and neutrophil precursors. In: *Hematology*. 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 1990.
- 8 - FRANKLIN, D.Z. Eosinophils: Morphology, production, chemistry and function. In: *Hematology*. 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 1990.
- 9 - OLIVEIRA, L.W.; MOURA, W.L.; MATUSHIMA, E.R.; EGAMI, M.I. Características citoquímicas morfológicas y ultraestructurales de eonofilos de caiman *crocodilus yacare*. Daudin, 1802: reptilia, crocodilia. *Rev. Chil. Anat.*, 16 (2): 245-54, 1998.
- 10 - GALLI, S.J.; DVORAK, A.M.; DVORAK, H.F. Morphology, biochemistry, and function of basophils and mast ceels. In: *Hematology*. 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 1990.
- 11 - GROOPMAN, J.E.; GOLDE, D.W. Biochemistry and function of monocytes and macrophages. In: *Hematology*. 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 1990.
- 12 - CURNUTTE, J.T.; BABIOR, B.M. Composition of neutrophils. In: *Hematology*. 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 1990.
- 13 - DOUGLAS, S.D.; HASSAN, N.F. Morphology and monocytes and macrophages. In: *Hematology*. 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 1990.
- 14 - GOLDE, D.W.; GROOPMAN, J.E. Production, distribution, and fate of monocytes and macrophages. In: *Hematology*. 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 1990.
- 15 - SEGURA, M.S. El macrofago como célula accesoria de la respuesta inmune. *Rev. cuba. hematol. inmunol. hemoter.*, 9 (1): 4-13, jun. 1993.
16. ALBERTI, V.N.; KERBAURY, J. Sistema histiocítico-macrofágico, suas neoplasias e marcadores. *Rev. Paul. Med.*, 105 (5): 267-75, set./out. 1987.
- 17 - KIPPS, T.J.; CARSON, D.A. Functions of B lymphocytes and plasma cells in immunoglobulin production. In: *Hematology*. 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 1990.
- 18 - KAY, N.E.; DOUGLAS, S.D. Morphology and antigenic phenotype of human blood lymphocytes. In: *Hematology*. 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 1990.
- 19 - CARSON, D.A.; KIPPS, T.J. Composition and biochemistry of lymphocytes and plasma cells. In: *Hematology*. 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 1990.
- 20 - DOUGLAS, S.D.; KAY, N.E. Morphology of plasma cells. In: *Hematology*. 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 1990.
- 21 - KIPPS, T.J.; CARSON, D.A. Functions of T lymphocytes: T-cell receptors for antigen. In: *Hematology*. 4ª ed. New York: McGraw-Hill, 1990.
- 22 - OLIVEIRA, S.C.; HERMES, J.S. The role of T cel subsets and cytokines in the regulation intracellular bacterial infection. *Bras. J. Med. Biol.*, 16 (2): 245-54, 1998.