

## ITERAÇÕES HEMATOLÓGICAS NA DENGUE E PRESENÇA DE CÉLULAS DE MOTT: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

## HEMATOLOGICAL CHANGES IN DENGUE AND PRESENCE OF MOTT CELLS: A SYSTEMATIC REVIEW.

<sup>1</sup>NAGAHARA, Mikaela; <sup>2</sup>GARCIA, Matheus Alves; <sup>3</sup>GAZOLA, Juliane de Campos Inácio.  
<sup>1a3</sup>Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das  
Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

### RESUMO

A dengue é uma doença hiperendêmica em regiões tropicais e subtropicais transmitida principalmente pelo mosquito *Aedes Aegypti*. O agente causador é um vírus RNA pertencente à família *Flaviviridae*, capaz de infectar diversos tipos de células do sistema imune; o vírus em si, replica-se dentro do intestino do inseto e é transmitido pelas glândulas salivares do mosquito. O vírus no ser humano, passa a se replicar inicialmente nas células dendríticas subdérmicas. As células de Mott levam o nome do cirurgião F. W. Mott, pois em 1905, foi quem identificou e catalogou células presentes em cérebros e gânglios linfáticos de macacos com tripanossomíase, ele as classificou como sendo plasmócitos, indicativos de um processo inflamatório crônico grave, o termo corpos de Russel é utilizado na patologia para indicar inclusões esféricas no citoplasma em algumas células, uma célula de Mott característica apresenta núcleo pequeno e marginalizado, e um grande número de vacúolos; um estudo de caso conduzido em 2015 aborda a presença de células de Mott no sangue periférico de uma paciente com diagnóstico de Dengue, onde a mulher de 48 anos apresentava febre alta intermitente, calafrios e mialgia grave. O esfregaço periférico permitiu a visualização de linfócitos plasmocitoides e células de Mott. Confirmando esse achado, um artigo de 2022 descreve que as células de Mott não são comumente encontradas em infecções pelo vírus da Dengue, mas que dentre os 30 pacientes estudados, foi possível encontrar um grande número de linfócitos reativos, alguns deles com características de células de Mott. Devido a carência de dados na literatura, esse artigo busca trazer informações novas sobre um tema pouco difundido e de baixa incidência até o momento, mas que se vê necessário para a divulgação científica e atualizações sobre os achados.

**Palavras-chave:** Dengue; Células de Mott; Corpos de Russell; Plasmócitos.

### ABSTRACT

Dengue is a hyperendemic disease in tropical and subtropical regions transmitted mainly by the *Aedes Aegypti* mosquito. The causative agent is an RNA virus belonging to the *Flaviviridae* family, capable of infecting different types of immune system cells; The virus itself replicates within the insect's intestine and is transmitted through the mosquito's salivary glands. The virus is not human, it initially replicates in subdermal dendritic cells. Mott cells are named after the F. W. Mott transplant, because in 1905, he was the one who contracted and cataloged cells present in the brains and lymph nodes of monkeys with trypanosomiasis, he was classified as being plasma cells, indicative of a serious inflammatory process, the term bodies Russel cells are used in pathology to indicate spherical inclusions in the cytoplasm in some cells; a Mott cell has a small, marginalized nucleus and a large number of vacuoles; an ongoing case study in 2015 addresses the presence of Mott cells in the peripheral blood of a patient diagnosed with Dengue, where a 48-year-old woman presented with intermittent high fever, chills and severe myalgia. The peripheral smear allowed the visualization of lymphocytes, plasmacytoids and Mott cells. Confirming this finding, a 2022 article describes that Mott cells are not commonly found in Dengue virus infections, but that among the 30 patients studied, it was possible to find a large number of reactive lymphocytes, some of them with characteristics of Mott cells. Mot. Due to the lack of data in the literature, this article seeks to provide new information on a topic that is little publicized and has low incidence to date, but which is necessary for scientific dissemination and updates on findings.

**Keywords:** Dengue; Mott Cells; Russell Bodies; Plasmocytes.

## INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença hiperendêmica em regiões tropicais e subtropicais transmitida principalmente pelo mosquito *Aedes Aegypti*. Trata-se de uma condição alarmante para áreas em que ocorre devido sua capacidade de levar o paciente a óbito, sendo registrado em 2022 o total de 1.016 brasileiros que não resistiram à doença. (FIOCRUZ, 2023) (SIRISENA, *et al.*, 2021).

O agente causador é o vírus da dengue (DENV), um vírus RNA pertencente à família *Flaviviridae*. O DENV é capaz de infectar diversos tipos de células, desde células dendríticas, monócitos, células B e T, hepatócitos e células endoteliais. Pode ser encontrado quatro sorotipos DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4, sendo estes incapazes de induzir proteção imunológica cruzada, e um paciente pode ser infectado pelos quatro sorotipos. (SANTOS, 2012) (SIRISENA, *et al.*, 2021).

Em decorrência dos agravos que a dengue é capaz de realizar, e sua capacidade levar o paciente a óbito, o vigente trabalho trata-se de um artigo de revisão com intuito de reunir informações sobre o aparecimento de plasmócitos no percurso da dengue.

## METODOLOGIA

Para a elaboração do artigo presente foi realizado uma ampla revisão sistemática através de busca literária em plataformas como Scielo e Pubmed. Descritores como: células de Mott, corpos de Russel, dengue e processo inflamatório, foram pesquisados para encontrar informações e dados que constituem o trabalho.

## DESENVOLVIMENTO

### Mecanismo de Infecção

A transmissão da doença ocorre através de mosquitos fêmea do gênero *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* de maior destaque no Brasil, e o *Aedes albopictus* de maior importância na Ásia. O vírus em si, replica-se dentro do intestino do inseto e encontra-se em maior quantidade nas glândulas salivares do mosquito facilitando e permitindo a transmissão até seu último dia de vida. (DALBEM *et al.*, 2014) (FURTADO *et al.*, 2019).

A partir do momento em que o vírus infecta o ser humano, passa a se replicar inicialmente nas células dendríticas subdérmicas de Langerhans e segue para outros tipos de células, pode também multiplicar-se em órgãos específicos como o baço, fígado e tecidos linfáticos. O período de incubação do DENV ocorre entre 4 e 7 dias. (FURTADO *et al.*, 2019) (KULARATNE; DALUGAMA, 2022).

### **Aspectos Clínicos e Fisiopatológicos**

Na dengue há três fases importantes que devemos destacar: fase febril dura em média de 3 a 7 dias com picos de temperatura, cefaleia, artralgia, mialgia, manifestações hemorrágicas (petéquias, purpura ou equimoses); na fase crítica identifica-se o vazamento vascular sistêmico, sendo também associada ao aumento do risco de hemorragias e disfunção hepática; e a fase de recuperação, que se consiste na reabsorção do fluido extravasado e cessar o vazamento vascular sistêmico. Vale ressaltar que, as três fases ocorrem em pacientes que desenvolvem a febre hemorrágica da dengue (FHD), em casos da dengue não agravada ocorre somente a primeira e última fase. (KULARATNE; DALUGAMA, 2022).

A reinfeção aumenta o risco da FHD, o vírus da primeira infecção é reconhecido pelos anticorpos não neutralizantes, mas sua replicação não será impedida. Através da formação do complexo antígeno-anticorpo, reconhecido pelos receptores dos macrófagos será neutralizado. Em decorrência deste processo o vírus torna-se livre para prosseguir sua replicação em macrófagos, criando assim a amplificação imunológica, facilitando a penetração viral por opsonização. (DALBEM *et al.*, 2014)

Na fase inicial do desenvolvimento do DENV no corpo humano é possível observar trombocitopenia como resultado da hipocelularidade da medula óssea, quando se inicia os episódios de febre ocorre a hiper celularidade da medula e o aumento da destruição imuno-imediata das plaquetas. (CHAVASCO, 2014).

Ainda no estudo apresentado por Chavasco (2014), há relatos de achados laboratoriais de linfócitos atípicos, sendo facilmente encontrados em infecções virais e consideradas intermediárias entre os linfócitos e plasmócitos. Sua presença é mais comumente vista em pacientes com FHC do que em pacientes com a dengue clássica (DC). (CHAVASCO, 2014).

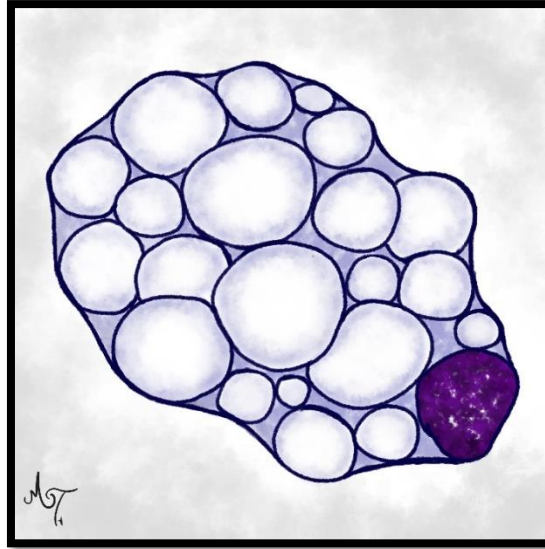
## **Células de Mott**

Primeiramente descritas por William Russel em 1890, é uma célula que apresenta diversas inclusões citoplasmáticas esféricas, posteriormente nomeadas como Corpos de Russel, o núcleo pequeno e de cromatina levemente frouxa, dando aparência de rachaduras no núcleo, esses vacúolos são resultantes do acúmulo de imunoglobulinas de classe IgM devido a distensões das cisternas do retículo endoplasmático rugoso em decorrência do bloqueio na via secretora de anticorpos. (BAVLE, 2013) (LIMA, 2015).

As células de Mott levam o nome do cirurgião F. W. Mott, pois em 1905, foi quem identificou e catalogou essas células presentes em cérebros de gânglios linfáticos de macacos com tripanossomíase, ele primeiro as denominou como *morular cell*, de origem do Latim, que significa amoreira ou no caso, célula da amoreira, o pesquisador as classificou como sendo plasmócitos, indicativos de um processo inflamatório crônico grave, onde foi feita uma correlação entre a quantidade dessas células presentes no tecido com o grau de cronicidade da doença. (MOTT, 1905).

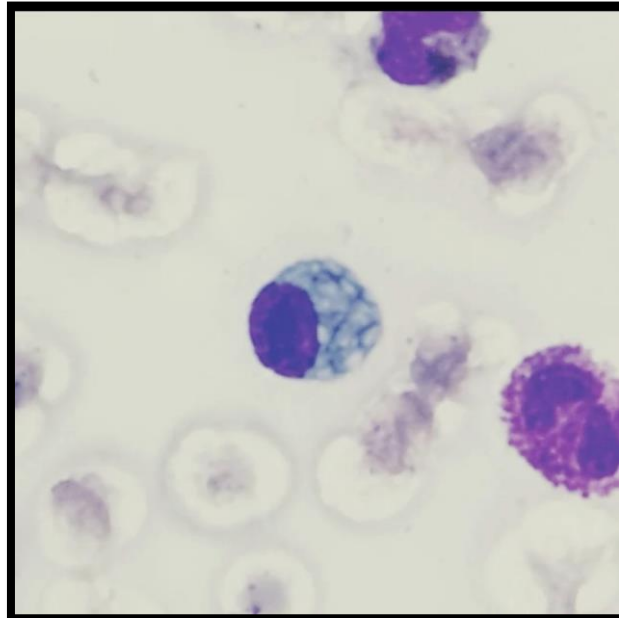
O termo corpos de Russel é utilizado na patologia clínica de modo indiscriminado, onde não há um consenso da estrutura ao qual esse nome se aplica, alguns patologistas utilizam essa nomenclatura para inclusões esféricas no fora do núcleo em algumas células, outras profissionais utilizam essa denominação apenas para esses vacúolos nas células de Mott, indicando a característica principal desse tipo de célula, a ilustração abaixo indica um esboço de uma célula de Mott característica, com núcleo pequeno e marginalizado, onde é possível observar um grande números de vacúolos, a figura 2 é uma imagem de uma célula de Mott encontrada em uma amostra de punção de medula de um paciente com Síndrome Mielodisplásica. (BAIN, 2009) (KOPITO; SITIA, 2000).

**Figura 1** – Representação gráfica de uma célula de Mott clássica.



**Fonte** – Ilustração por Matheus A. Garcia.

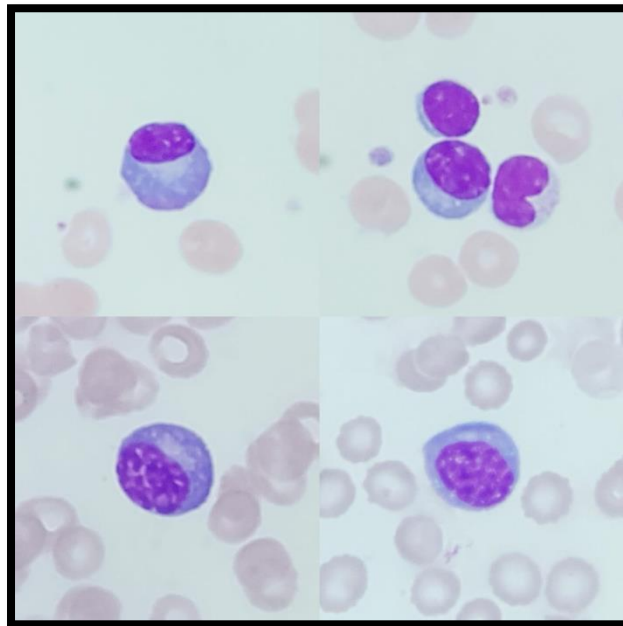
**Figura 2** – Célula de Mott em mielograma corado por May Grunwald-Giemsa.



**Fonte** – Imagem capturada por Matheus A. Garcia.

Como é possível observar, pelo olhar da citologia ela se difere de um plasmócito normal, pois o mesmo se apresenta com citoplasma basofílico, em um azul intenso, juntamente com uma região clara ao lado do núcleo, indicando o retículo endoplasmático rugoso, pode ser interpretado como um linfócito reativo, em processo de formação de imunoglobulinas, a figura a seguir indica quatro plasmócitos normais, observados em esfregaços de sangue periférico de pacientes com Dengue. (HEMOCENTRO UNICAMP, 2018).

**Figura 3**– Plasmócitos em sangue periférico corados por Leishmann.



**Fonte** – Imagem capturada por Matheus A. Garcia.

Historicamente, não é possível encontrarmos o marco oficial do contato entre o DENV e o ser humano em decorrência da doença ser frequentemente assintomática e com isso, não diagnosticada. Contudo, sabemos tamanha proporção que a dengue possui nas regiões tropicais e subtropicais, e de sua capacidade em causar danos à saúde pública. (SALLES, 2018).

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPS), em 2011 foram relatados o total de 796.548 casos de dengue e 544 óbitos na América do Sul; já em 2022 o total de casos foi de 2.371.748 e 991 óbitos na mesma região. Dados que refletem nas estratégias de controle, saúde pública e disseminação de informações. Tornando

necessário compreender o mecanismo da doença para a diminuição de casos e óbitos. (GUTIÉRREZ, 2015).

Como mencionado, a partir do momento que o DENV entra em contato com o organismo do ser humano, um processo inflamatório se inicia com o objetivo de combater o agente patológico. Em decorrência disso, além dos sinais clínicos, podemos observar comumente alterações hematológicas. (OLIVEIRA, *et al.*, 2009).

Com base em estudos encontrados na literatura podemos observar na Tabela 1 quais são os fatores em comum entre diferentes autores que realizaram o levantamento dos hemogramas realizados em pacientes positivos para dengue.

**Tabela 1 – Prevalência de resultados em hemogramas de pacientes com dengue.**

<b>Autor</b>	<b>Pacientes analisados (N)</b>	<b>Leucopenia</b>	<b>Linfopenia</b>	<b>Trombocitopenia</b>	<b>Linfócitos reativos</b>
GILBERTI, <i>et al.</i> 2008	54	59,25%	Não documentado	66%	47%
OLIVEIRA, <i>et al.</i> 2009	543	69,8%	67,8%	68,5%	66,9%
OLIVEIRA, <i>et al.</i> 2012	1016	66,54%	45,15%	16,12%	1,70%
FARIA, <i>et al.</i> 2016	656	57,7%	21,7%	32%	Não documentado
OLIVEIRA, <i>et al.</i> 2023	401	43%	29%	19%	28%

Em todos os artigos verificados, a leucopenia, linfopenia e trombocitopenia são relatados como pontos importantes a serem observados no hemograma durante a procura do diagnóstico. Sobre os linfócitos reativos, nem todos relatam especificamente qual estão visualizando. Os plasmócitos também podem ser encontrados em sangue periférico de pacientes com dengue, entretanto, podem passar despercebidos ou confundidos com linfócitos maduros normais. (FARIA, *et al.*, 2016)

A maioria dos pacientes com linfopenia apresenta redução na contagem de linfócitos, principalmente os da linhagem TCD4. De acordo com Wismeijer (2011) a trombocitopenia e leucopenia são fatores importantes nas manifestações da dengue, entretanto não exclusivas da doença. Apesar da supressão na medula óssea, relata-se plasmocitose em alguns pacientes. (OLIVEIRA, *et al.*, 2009).

Recentemente está sendo relatado o aparecimento de células de Mott em esfregaços de sangue periférico de pacientes com Dengue, aparecendo como uma possível resposta do organismo a um processo infeccioso de caráter mais grave, visto que a relação das células de Mott com o prognóstico da doença do paciente não é boa. (BAVLE, 2013) (MOTT, 1905).

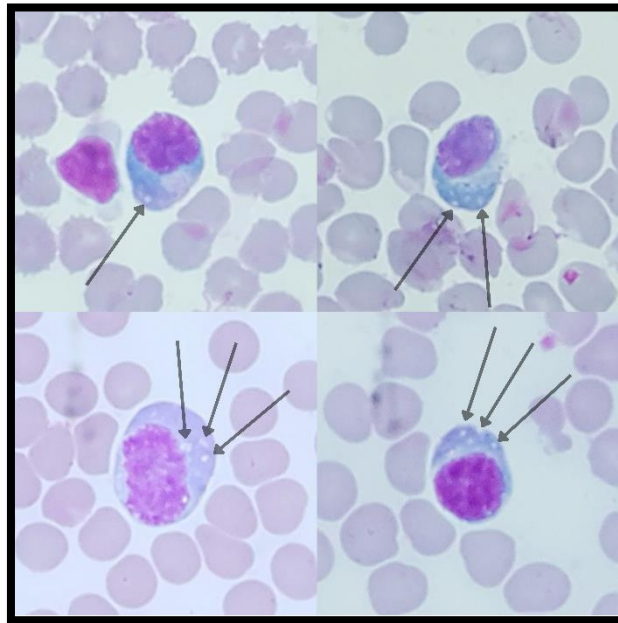
Um estudo de caso conduzido em 2015 aborda a presença de células de Mott no sangue periférico de uma paciente com diagnóstico de Dengue, onde a mulher de 48 anos apresentava febre alta intermitente, calafrios e mialgia grave. O hemograma indicava 40% de linfócitos de um total de 3.500 leucócitos, ela também foi constatada com plaquetopenia, estando em torno de 55.000 plaquetas. O esfregaço periférico permitiu a visualização de linfócitos plasmocitoides e células de Mott. Após 4 dias, repetiu-se o esfregaço e as estruturas antes observadas não foram encontradas, a contagem de plaquetas foi para 150.000 e houve melhora nos sintomas. O estudo descreve que as células de Mott não são comumente encontradas em infecções pelo vírus da Dengue, foi constatado que a paciente em questão não sofria de mieloma múltiplo ou linfoma, concluindo que o achado citológico em evidência poderia apenas ser indicativo da infecção pelo vírus. (ANTONY, *et al.*, 2015).

Um artigo de 2022 foi responsável por realizar esfregaços sanguíneos de 30 pacientes com diagnóstico de Dengue, a fim de pesquisar a presença de diferentes tipos de linfócitos reativos, dentre os 30, em 25 deles foi observado a presença de linfócitos reativos, em 4 a porcentagem de células reativas foi menor que o esperado e apenas 1 caso não houve alteração alguma na lâmina; dentre os linfócitos encontradas foi observado a presença de linfócitos granulares, células com porções cristalizadas, *flame cells*, e células de Mott. Foi cogitado um diagnóstico para mieloma múltiplo ou linfoma para tais pacientes, mas com essa opção sendo descartada, resta apenas relatar que



essas alterações foram causadas pelo processo infeccioso grave dos pacientes devido ao vírus. (NINGOMBAM *et al.*, 2022).

**Figura 4** – Células de Mott em sangue periférico coradas por May Grunwald-Giemsa.



Fonte – Imagem capturada por Matheus A. Garcia.

Como observado na figura 4, é possível notar inclusões citoplasmáticas nesses plasmócitos, não sendo tão características como a célula apresentada na figura 2, mas ainda assim se enquadrando nos critérios como uma célula de Mott, as setas na imagem indicam alguns dos corpos de Russel, em conjunto aos vacúolos, podemos também perceber a silhueta do retículo endoplasmático em funcionamento desses plasmócitos, o que pode significar como uma deficiência parcial na liberação de imunoglobulinas ou que são células com pouco tempo de circulação. (BAVLE, 2013).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Compreender sobre os parâmetros hematológicos são imprescindíveis para analisar o estado da saúde populacional, principalmente quando ocorre distúrbios em larga escala, no caso de epidemias. No caso da dengue, há testes específicos para o

diagnóstico da doença, apesar disso, em algumas regiões esses testes não são encontrados com facilidade, ressaltando a importância do hemograma nesses casos, que pode contribuir para um resultado junto com os sinais e sintomas do paciente.

A literatura carece de dados sobre achados hematológicos ligados a linfócitos reativos na Dengue, fazendo-se necessário a pesquisa e divulgação científica, assim alimentando as bases de dados sobre evoluções de certas patologias, possibilitando um diagnóstico diferencial através da citologia hematológica.

## REFERÊNCIAS

- ANTONY, A. *et al.* Mott Cells in the Peripheral Blood of a Patient with Dengue Fever. **Turkish Journal of Hematology**, v. 32, n. 4, p. 376–377, 5 dez. 2015.
- BAIN, B. J. Russell bodies and Mott cells. **American journal of hematology**, v. 84, n. 8, p. 516–516, 2009.
- BAVLE, R. Bizzare plasma cell - Mott cell. **Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP**, v. 17, n. 1, p. 2, 2013.
- CHAVASCO, L. S. Linfócitos atípicos em pacientes com dengue: valor clínico e diagnóstico. **Academia de Ciência e Tecnologia**. São Jose do Rio Preto, SP, 2014. Disponível em: < [https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie\\_branca/Alteracoes\\_reacionais\\_de\\_leucocitos/20-Linfocitoa-atipicos-em-pacientes-com-dengue.pdf](https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/Alteracoes_reacionais_de_leucocitos/20-Linfocitoa-atipicos-em-pacientes-com-dengue.pdf) >. Acesso em: 17 sep. 2023.
- DALBEM, A. G. *et al.* Dengue clássica e febre hemorrágica da dengue: etiologia, fisiologia, epidemiologia e fatores de risco. **Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina**, n. 01, 23 set. 2014.
- DALEMAIN, Marcia Torresan. Mieloma Múltiplo e Outras Gamopatias. **Hemocentro Unicamp**, 2018. Disponível em: <<https://www.hemocentro.unicamp.br/doencas-de-sangue/mieloma-multiplo-e-outras-gamopatias/>>. Acesso em: 17 sep. 2023.
- FARIA, R. J. *et al.* Alterações no hemograma de pacientes com dengue no município de São José do Calçado, ES, Brasil. **Infarma**, v.28, p. 241 – 246, nov.2016.
- FIOCRUZ. **Recorde de óbitos por dengue alerta para prevenção**. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/aedes-aegypti-recorde-de-obitos-por-dengue-alerta-para-prevencao>>. Acesso em: 16 sep. 2023.
- FURTADO, A. N. R. *et al.* Dengue e seus avanços. **RBAC**, v. 51, n. 3, 2019.
- GILBERTI, M. DE F. P. *et al.* Alterações hematológicas na dengue. **Sínteses: Revista Eletrônica do SimTec**, n. 2, p. 129–129, 2008.

- GUTIÉRREZ, L. A. **PAHO/WHO Data - Incidência de Dengue**. Disponível em: <<https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-regional/507-reg-dengue-incidence-es.html>>. Acesso em: 16 sep. 2023.
- KOPITO, R. R.; SITIA, R. Aggresomes and Russell bodies: Symptoms of cellular indigestion? **EMBO reports**, v. 1, n. 3, p. 225–231, 2000.
- KULARATNE, S. A.; DALUGAMA, C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. **Clinical medicine (London, England)**, v. 22, n. 1, p. 9–13, 2022.
- LIMA, A. M. V. et al. Imunomarcção de Leishmania sp. E aspectos histológicos na terceira pálpebra de cães naturalmente infectados por Leishmania (leishmania) chagasi. **Ciência Animal Brasileira**, v. 16, n. 4, p. 538–547, dez. 2015.
- MOTT, F. W. Observations on the brains of men and animals infected with various forms of trypanosomes. Preliminary note. **Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing papers of a Biological character. Royal Society (Great Britain)**, v. 76, n. 509, p. 235–242, 1905.
- NINGOMBAM, A. et al. Diverse atypical lymphocytes in the peripheral blood smear of dengue patients: Crystalline rods, mott cells, and downey cells. **Journal of applied hematology**, v. 13, n. 3, p. 163, 2022.
- OLIVEIRA, A. C. S. DE et al. Alterações do Hemograma no Diagnóstico de Dengue: um estudo de 1268 casos na cidade de Uberaba, Minas Gerais. **Revista de Patologia Tropical**, v. 41, n. 4, 18 dez. 2012.
- OLIVEIRA, É. C. L. DE et al. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, p. 682–685, 1 dez. 2009.
- OLIVEIRA, S. A. B. et al. Alterações hematológicas em pacientes com dengue no município de Sinop-MT. **Revista Mato-grossense de Saúde**, v. 1, n.1, fev. 2023.
- SALLES, T. S. et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. **Parasites & Vectors**, v. 11, n. 1, 24 abr. 2018.
- SANTOS, G. B. G. Fatores associados à ocorrência de casos graves de dengue: análise dos anos epidêmicos de 2007-2008 no Rio de Janeiro. **FIOCRUZ**. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/24763/607.pdf;jsessionid=72FE29FB26A341D8EA95DB767A84D014?sequence=1>>. Acesso em: 16 sep. 2023.
- SIRISENA, P. D. N. N. et al. Concurrent dengue infections: Epidemiology & clinical implications. **Indian Journal of Medical Research**, v. 154, n. 5, p. 669–679, 1 nov. 2021.