

ESTUDO DOS MEGACARIÓCITOS EM MATERIAL HUMANO¹

M. R. Q. DE KASTNER *

Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Guanabara

(Com 1 estampa)

Interessados no estudo dos megacariócitos, tivemos a oportunidade de analisar a sua presença em material histopatológico, procedente de biópsias e necrópsias humanas.

É claro que em trabalhos desta natureza, a escolha de pacientes a ser estudados e a do grupo contrôles, devem estar sujeitas a uma série de normas, para que seus resultados possam ser comparáveis.

Ora, desde logo devemos reconhecer que, nesse trabalho, algumas destas condições não puderam ser atendidas, porque as observações foram feitas com material, na sua maioria, de doentes com afecções diversas em fase avançada.

Seja como fôr, no propósito de reunir maiores dados sobre a importância dos megacariócitos, julgamos ser útil apresentar nosso estudo, com o qual objetivamos analisar a presença de megacariócitos medulares e extramedulares, sobretudo em indivíduos portadores de neoplasias malignas.

MATERIAL E MÉTODOS

O nosso material de estudo compreende 34 autópsias procedentes do Arquivo da Divisão de Patologia do Instituto Oswaldo Cruz, e medulas procedentes da coleção particular do Prof. Roberto Pimenta de Mello.

No que se refere às medulas ósseas, o material estudado foi obtido quer pela punção (biópsia) quer pela aspiração do esterno (necrópsia), recolhido em tubo de hemólise contendo líquido fixador (alcool metílico-formol) e incluído na parafina. (8).

¹ Recebido para publicação a 11 de setembro de 1970.

* Pesquisador em Biologia. Divisão de Patologia. Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. Guanabara.

Todo o material foi cortado com $5\ \mu$ de espessura. Usamos como coloração a hematoxilina-eosina, hemalume-eosina amarela-azul B, tricrômico de Gomori, PAS e Feulgen.

Para a identificação dos megacariócitos, foram consideradas as 3 formas morfológicas apresentadas em nosso trabalho anterior: megacarioblastos, promegacariócitos e megacariócitos plaquetogênicos (2).

O critério para a avaliação do número de megacariócitos foi anotado como: grande, moderado, discreto e ausente. Na medula óssea, onde foi observada a maior quantidade de megacariócitos, damos, de uma forma aproximada, o número de megacariócitos por $5\ \text{mm}^2$ de medula, facilitando assim a comparação dos resultados.

RESULTADOS

Na Tabela está assinalado o número de megacariócitos encontrados na série de medulas por nós estudadas. Chamou-nos a atenção o alto índice de megacariócitos observados nas medulas de indivíduos portadores de neoplasias malignas, assim como também nos casos de eclampsia. Por outro lado devemos também assinalar o número pequeno de megacariócitos encontrados nos dois casos de câncer de próstata.

Os dados obtidos na análise da distribuição de megacariócitos nos órgãos procedentes de autópsias, mostram uma presença moderada de megacariócitos nos pulmões dos indivíduos portadores de neoplasia, e discreta o ausente nos pulmões do "grupo controle", assim como a ausência completa nos outros órgãos.

Citológicamente, os megacariócitos da medula apresentam-se sempre bem conservados, grandes, com núcleos polimorfos e às vezes de formas bizarras; o citoplasma é muito delicado, de limites imprecisos e às vezes com prolongações pseudopódicas. No pulmão, de um modo geral, notam-se formas bem alongadas, multilobuladas, bizarras, com ou sem citoplasma e quase sempre mal conservadas com núcleos picnóticos.

DISCUSSÃO

Não pensamos, evidentemente, em tirar conclusões apressadas deste estudo com biópsias e necrópsias de doentes com afecções diversas em fase avançada. Todavia, o que observamos permite-nos alguns comentários de certo interesse no estudo dos megacariócitos. Podemos dizer, sem nenhum receio, que nos indivíduos portadores de neoplasias, evidenciamos uma clara resposta da medula, com um índice elevado de megacariócitos, assim como também confirmamos a presença de megacariócitos nos pulmões dos mesmos. O fato da presença discreta de megacariócitos na medula, nos casos de câncer de próstata por nós estudados, poderia ser devido a destruição de parte da medula conforme mostra a Fotografia.

Confrontando êsses resultados com os obtidos em nossos estudos anteriores com neoplasias experimentais (4, 5, 6 e 7) e humanas (1),

T A B E L A I
ESTUDO QUANTITATIVO DOS MEGACARIÓCITOS DA MEDULA
EM 43 BIÓPSIAS

Nº DE CASOS	DIAGNÓSTICO	MEGACARIÓCI- TOS/5 mm ²
9	Ca pulmão	64 ± 4
8	Ca estômago	68 ± 2
2	Ca fígado	47 ± 2
2	Ca próstata	22 ± 1
2	Anemia perniciosa	10 ± 1
2	Retículo endoteliose aleucêmica	2 ± 1
2	Artrite reumatóide	22 ± 2
2	Pielonefrite	13 ± 2
2	Cirrose	18 ± 2
2	Estenose da mitral	28 ± 2
8	Sem diagnóstico	4 ± 3
2	Eclampsia	97 ± 3

encontramos certa concordância que vamos analisar e comparar com os dados levantados na literatura.

As primeiras observações sôbre a presença de megacariócitos nos diversos tecidos, são devidas a ASCHOFF (2) que em 1893 já chamou a atenção para esta ocorrência, sobretudo no pulmão, e em menor quantidade no rim, fígado e miocárdio, de indivíduos portadores de doenças infecciosas.

Posteriormente, apareceram já diversos trabalhos assinalando a presença de megacariócitos nos capilares pulmonares de indivíduos com Hodgkin, tuberculose, pneumonia lobular, etc.

BRILL et al. (3), estudando 50 pacientes, com diagnósticos os mais diversos, encontram também megacariócitos nos pulmões, assim como também no baço, fígado, rim e coração.

Posteriormente, em outros trabalhos, verificou-se o papel trombocitogênico dos megacariócitos e a sua relação com os casos de sangramento e tromboses.

Todavia, diversos autores assinalam que, a presença de megacariócitos nos diversos órgãos, estará diretamente ligada com o aumento de atividade hematopoiética, e portanto, existirá um maior número de megacariócitos nas afecções da medula.

SEEBACH et al. (9), num estudo feito com autópsias de diversos tipos de endocardites e de 25 contrôles (indivíduos que morreram de outras doenças), afirma ter encontrado maior quantidade de megacariócitos nos capilares pulmonares dos indivíduos portadores de endocardites agudas que nos portadores da forma crônica.

SHARNOFF et al. (10) relata também as suas observações em material de autópsia. Estuda, de uma maneira detalhada, a histologia do pulmão em autópsias não selecionadas, incluindo prematuros, natimortos, jovens e adultos, assinalando uma maior frequência de megacariócitos neste órgão, em casos post-operatórios ou em estados infecciosos de doenças tromboembólicas e anemias severas.

Já no que se refere a êste nosso material constatamos, nos indivíduos portadores de neoplasias malignas, um índice bem grande de megacariócitos na medula óssea, uma incidência regular nos pulmões e não foi possível a nós, a sua identificação nos outros órgãos.

Uma vez que, trabalhando com neoplasias experimentais em camundongos, verificamos a presença de megacariócitos no baço (grande quantidade quando o animal foi inoculado na veia da cauda, e pequena quando foi inoculado no peritônio) (5) assim como de quantidades discretas dos mesmos no fígado e gânglios linfáticos, parece-nos que provavelmente no indivíduo adulto, à diferença do que acontece no camundongo, não existirá megacariocitopoiese extramedular, sendo que os megacariócitos encontrados no pulmão procederiam da medula (2, 10, 11 e 12), a qual poderia ser estimulada em determinadas condições patológicas (13 e 14). Neste caso, as neoplasias estimulando a megacariocitopoiese condicionariam a presença dêste aumento do número de megacariócitos, não só da medula, como também do pulmão.

Sendo os megacariócitos células muito volumosas, de origem medular dificilmente poderão ultrapassar a barreira pulmonar, assim explicando-se a sua ausência nos outros órgãos.

Confirmando o trabalho de vários autores, vimos que os megacariócitos da medula óssea, apresentam-se bem conservados e grandes, em diversos estágios de maturação e de formas arredondadas e pseudopodais. Já no que tange ao pulmão, verificamos que a incidência de formas arredondadas é pequena, sendo que a maioria das vezes apresentam-se em formas maduras e em lisis, com núcleos isolados, ou com a cromatina condensada e o citoplasma reduzido a uma fina camada periférica (12). São muito frequentes as formas bizarras e as formas alongadas, com núcleos bi ou polilobulados e que, quando coradas pela hematoxilina-eosina parecem desprovidas de citoplasma (1, 10 e 11).

Finalmente, em conseqüência do elevado índice de megacariócitos encontrados nos 2 casos de eclampsia, estamos elaborando uma pesquisa experimental com a finalidade de melhor avaliar êstes nossos resultados.

SUMÁRIO

Repetimos não desejar tirar conclusões de um material histopatológico procedente de necrópsias e biópsias de doentes com afecções diversas. Todavia, podemos admitir o seguinte:

1. Tem-se a impressão de que nos portadores de neoplasias malignas, o número de megacariócitos presentes na medula óssea é elevado; no pulmão é regular, dependente da megacariocitopoiese medular.
2. Não foi possível identificar nenhum megacariócito nos outros órgãos por nós estudados, procedentes destes mesmos doentes, parecendo, portanto, que não existirá uma megacariocitopoiese extramedular nos adultos. Os megacariócitos procedentes de medula, por ser células muito volumosas, serão retidas em sua maior parte pelo pulmão, pois é o órgão que recebe tôda a circulação venosa.
3. Quanto à citologia cabe assinalar que, no grupo formado por indivíduos portadores de neoplasias malignas, os megacariócitos de medula óssea apresentam-se bem conservados, morfológicamente normais, bi ou polilobulados, porém maiores e às vêzes com formas bizarras. No pulmão, são geralmente de formas alongadas ou bizarras, com núcleos densos, picnóticos e com o citoplasma reduzido a uma fina camada periférica.

SUMMARY

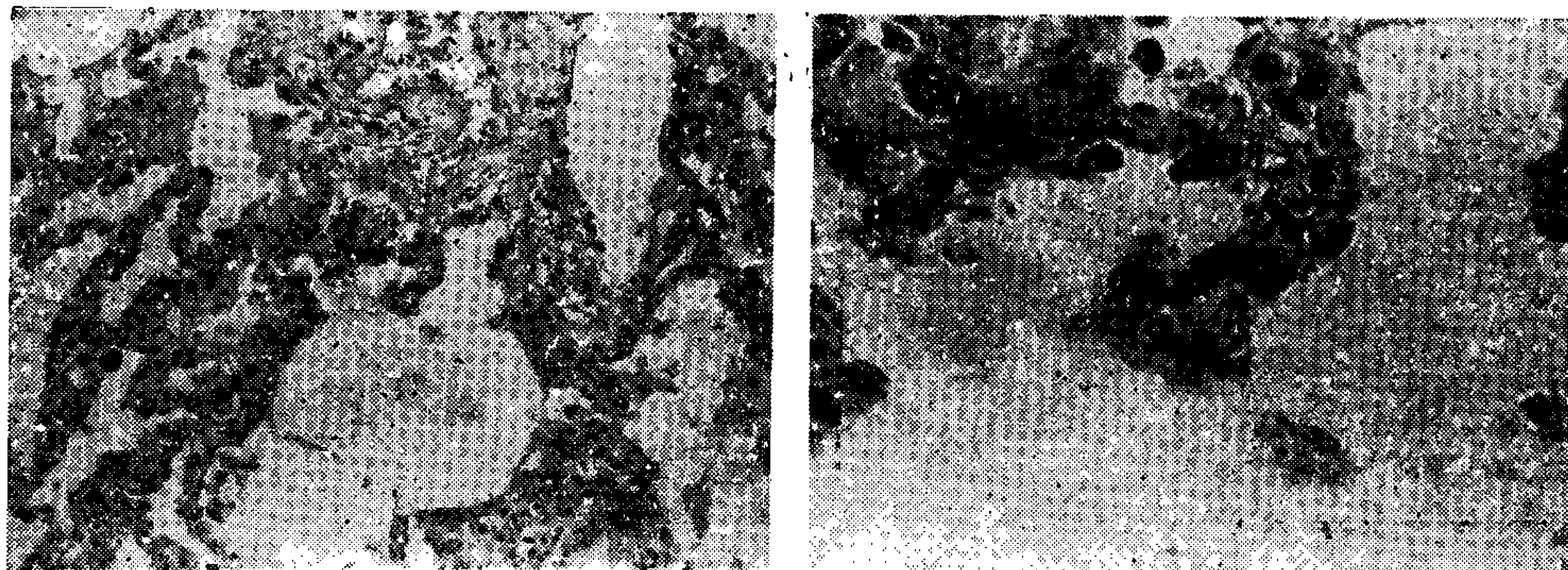
It is not our purpose to appoint but affirmative conclusions about histopathologic material from necropsies and patients' biopsies with various affections.

However, comparing the results obtained through the present work, we may admit the following:

1. The impression is that, in malignant neoplasies, the number of megakaryocytes in the bone marrow is high; it is regular in the lungs and depends on the medullary megakaryocytopoiesis.
2. It was not possible to identify no megakaryocytes in other organs proceeding from the some patients; so it seems that probably there is not an extramedullary megakaryocytopoiesis in adults. Megakaryocytes from the bone marrow are large cells, and under this condition, they are very often trapped into the capillaires of the lungs, where they are almost always destroyed.
3. As for the cytologic study, we must assinalate that, in malignant neoplasies, megakaryocytes of the bone marrow are large cells, well conserved (strutured), morphologically normal, bi or polylobated, with polymorphous nuclei at different stages of maturation and presenting developed cytoplasm; in megakaryocytes found in the lungs, the nuclei are huge, extremely polymorphous, dark and piknotic, showing the most bizarre shapes, surrounded by a thin cytoplasmic layer; in many cases, the cytoplasm is not even apparent. Parallel results from a larger number of samples (reports) would be necessary before allowing any conclusion concerning the average of megakaryocytes in patients from malignant diseases.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALENCAR, A., KASTNER, M. R. Q. DE, 1968, Relação entre o parênquima pulmonar e células neoplásicas circulantes. II Estudo histopatológico em material humano. *O Hospital* 74 : 2004-2014.
2. ASCHOFF, L., 1893, Ueber capillaere Embolie von riesenkernhaltigen Zellen. *Virchows Arch. f. path. Anat.* 134 : 11-25.
3. BRILL, R., HALPERN, M. M., 1948, The frequency of megakaryocytes in autopsy sections. *Blood* 3 : 286-291.
4. KASTNER, M. R. Q. DE, 1970, Megacariócitos e neoplasias experimentais. 1. Estudo da medula. *O Hospital* 77 : 1609-1618.
5. KASTNER, M. R. Q. DE, 1970, Megacariócitos e neoplasias experimentais. 2. Estudo do baço. *O Hospital* 77 : 1619-1631.
6. KASTNER, M. R. Q. DE, 1970, Megacariócitos e neoplasias experimentais. 3. Estudo da medula de animais inoculados no peritônio. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 68(2).
7. KASTNER, M. R. Q. DE, 1970, Megacariócitos e neoplasias experimentais. 4. Estudo do pulmão, fígado, suprarrenais e gânglios linfáticos. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 68(2).
8. PIMENTA DE MELLO, R., 1953, Estudos sobre medula óssea. I. Metástases tumorais. *O Hospital* 43 : 691-695.
9. SEEBACH, L. M., KERNOHAN, J. W., 1952, Megakaryocytes in the pulmonary capillaries. *Am. J. Clin. Path.* 22 : 646-651.
10. SHARNOFF, J. G., KIM, E. S., 1958, Evaluation of Pulmonary Megakaryocytes. *A. M. A. Arch. of Pathol.* 66 : 176-182.
11. KAUFMAN, R. M., AIRÒ, R., POLLACK, S., CROSBY, W. H., DOBERNECK, R. C., 1965, Origin of pulmonary megakaryocytes. *Blood* 25 : 767-775.
12. KAUFMAN, R. M., AIRÒ, R., POLLACK, S., CROSBY, W. H., 1965, Circulating Megakaryocytes and Platelet Release in the Lung. *Blood* 26 : 720-731.
13. SMITH, E. B., BUTCHER, J., 1952, The Incidence, Distribution and Significance of Megakaryocytes in Normal and Diseased Human Tissues. *Blood, J. of Hemat.* 7 : 214-224.
14. SCHEININ, T. M., KOIVUNIEMI, A. P., 1963, Megakaryocytes in the Pulmonary Circulation. *Blood* 22 : 82-87.

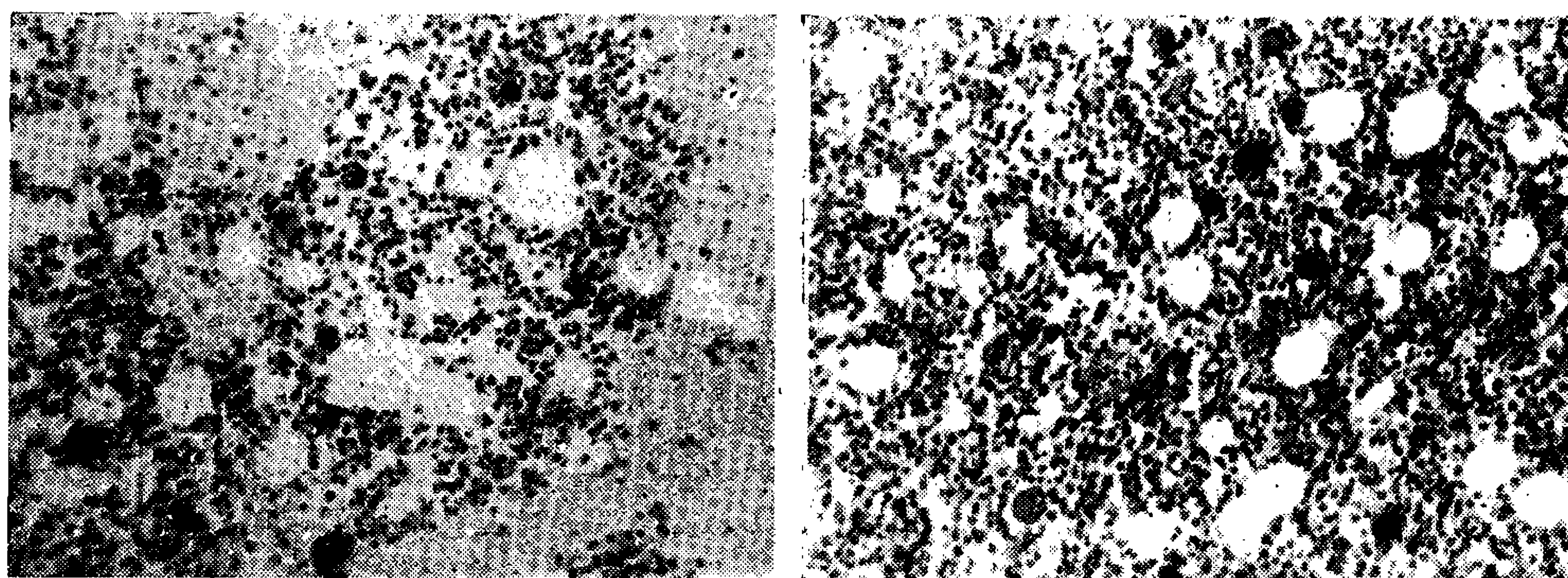


1a

1b

Fig. 1a — Megacariócito retido na árvore capilar do pulmão. Carcinoma do estômago. Col. HE; Oc. 10; Obj. 10; Olympus.

Fig. 1b — Detalhe. Col. HE; Oc. 10; Obj. 40; Olympus.



2

3

Fig. 2 — Medula óssea humana. Carcinoma de próstata. Col. Gomery; Oc. 10; Obj. 10; Olympus.

Fig. 3 — Medula óssea humana. Caso de eclampsia. Col. Gomery; Oc. 10; Obj. 10; Olympus.