

ULTRAESTRUCTURA DE CELULAS PLASMATICAS EN UN CASO DE MIELOMA MULTIPLE

Américo Negrete *, Jorge Herrera** y Jesús Mosquera***

RESUMEN

Se hace un estudio de los aspectos ultraestructurales de las células plasmáticas en un caso humano de mieloma múltiple.

Se consideran aspectos morfológicos relacionados con las características ultraestructurales del plasmoblasto y el plasmocito, de inclusiones lipídicas y formaciones cristalinas, de imágenes de clasmotosis y de almacenamiento de globulina en ergastoplasma.

Se considera que hay suficiente evidencia de que las células plasmáticas, en el mieloma múltiple, sufren alteraciones estructurales patológicas y notables que pueden explicar la producción de proteínas anormales que tendrían estrecha relación con el proceso fisiopatológico de la enfermedad.

INTRODUCCION

Se ha estudiado en animales de experimentación la ultraestructura de la célula plasmática normal y patológica^{1,7}, del islote plasmocitario¹⁰ y de los aspectos ultraestructurales relacionados con la función inmunitaria del plasmocito¹¹.

Asimismo, diversos trabajos han sido publicados en relación con los hallazgos ultraestructurales de la célula plasmática en casos humanos de mieloma múltiple^{1,2,6,8,9,12}.

* Instituto de Investigación Clínica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo-Venezuela.

** Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo-Venezuela.

*** Estudiante Asistente. Instituto de Investigación Clínica.

La confirmación de alteraciones descritas anteriormente, y la comunicación de nuevos hallazgos ultraestructurales plasmocitarios en un caso humano de mieloma múltiple, constituyen el propósito de la presente comunicación.

MATERIAL Y METODO

Caso clínico: Mujer de 60 años de edad presentó dolor costal y en columna lumbar, paresia de miembros inferiores, síntomas de anemia, pérdida de peso, palidez, dolor esternal a la presión y edema en miembros inferiores. El estudio hematológico evidenció anemia moderada (hematocrito: 26%; hemoglobina: 7,8 grs%) con trombocitopenia. En el frotis de sangre periférica se encontró 53% de linfocitos, y se observaron imágenes en pila de monedas. A nivel de médula ósea esternal se observó una infiltración de células plasmáticas y plasmoblastos del 35%, con respecto a la celularidad total de la médula ósea. La electroforesis del suero evidenció hipergammaglobulinemia monoclonal típica.

La dosificación de proteínas totales en suero fue de 16,8 g%; albúmina: 4,1 g%; globulina: 12,6 g%; relación albúmina globulina: 0,03. Sedimentación según Westergreen. Primera hora: 149; segunda hora: 152; índice: 112,5. Calcio: 11,4 mg%; fósforo: 6,2 mg%; úrea: 82,1 mg%; creatinina: 4,5 mg%. Albúmina de Bence Jones: positiva. El estudio radiológico de cráneo y huesos largos puso de manifiesto imágenes osteolíticas en sacabocado, compatibles con mieloma múltiple. Además, el estudio radiológico demostró fracturas óseas costales en el lado izquierdo.

Microscopía electrónica: Se utilizó médula ósea esternal obtenida por aspiración. Se hizo fijación en glutaraldehído al 3%, fijación secundaria y coloración preliminar con tetraóxido de osmio, deshidratación mediante alcohol etílico a concentraciones crecientes y óxido de propileno y se hizo inclusión en araldita. Se practicaron cortes con ultramicrotomo Porter Blum, los cuales fueron colocados en rejillas de 400 huecos, coloreados con acetato de uranilo y citrato de plomo, y observadas con un microscopio electrónico JEM-100-B, a 80 K.V.

RESULTADOS

Aspectos Generales. Contrastando con la imagen clásica del plasmocito, caracterizada por clara diferenciación entre cromatina intensamente coloreada y en disposición radial y el nucleoplasma con baja electrodensidad (Fig. 1), hemos encontrado también, como es de esperar en un caso de mieloma múltiple, imágenes de células inmaduras (Figs. 2 y 3). Estos plasmoblastos se caracterizan por una baja electrodensidad nuclear a veces

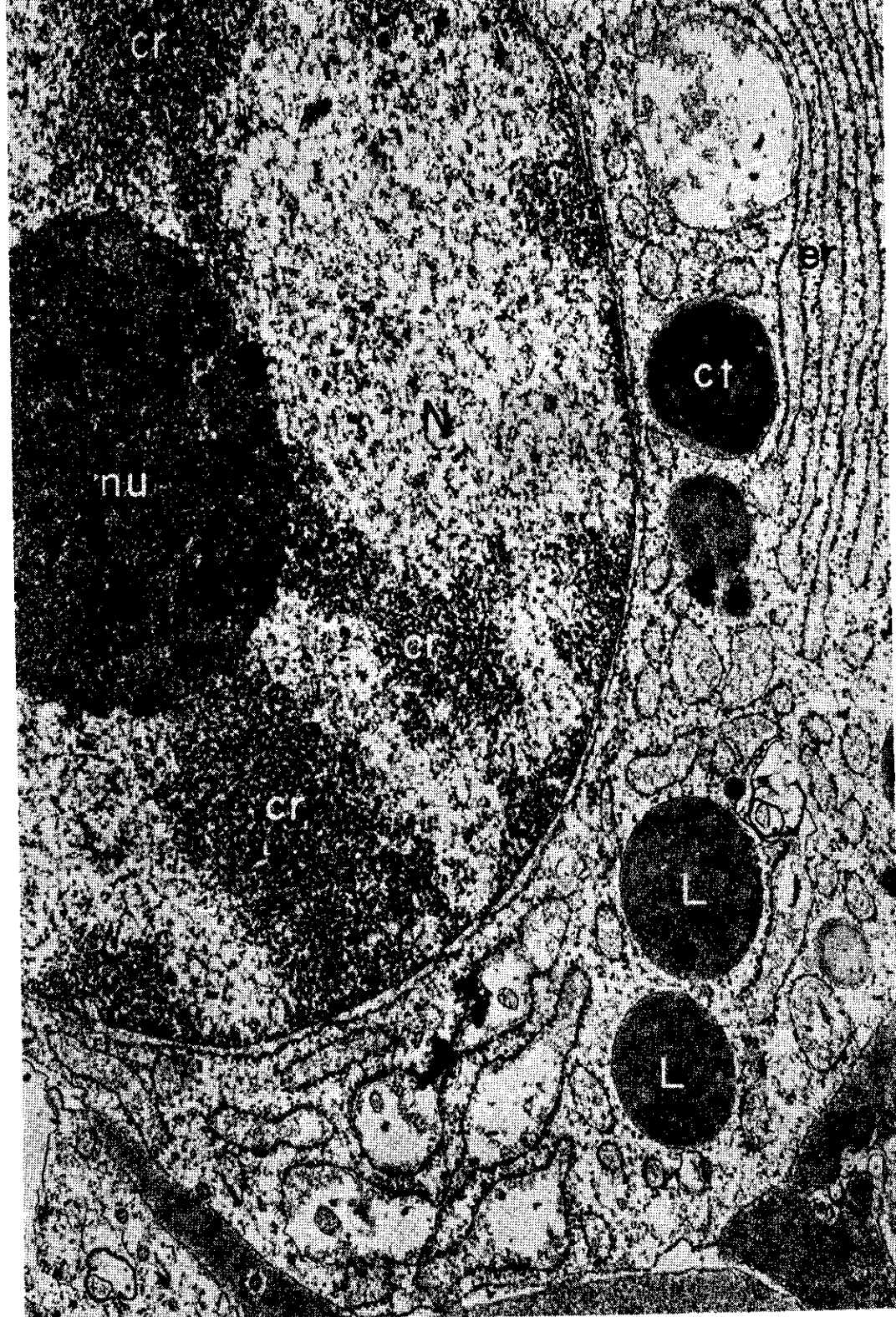


Fig. 1.— Plasmocito. Obsérvese la disposición radial de la cromatina (cr), núcleo (N), nucleolo (nu), canales de ergastoplasma (er), cristal (ct), lisosomas (L). 25.000 x.

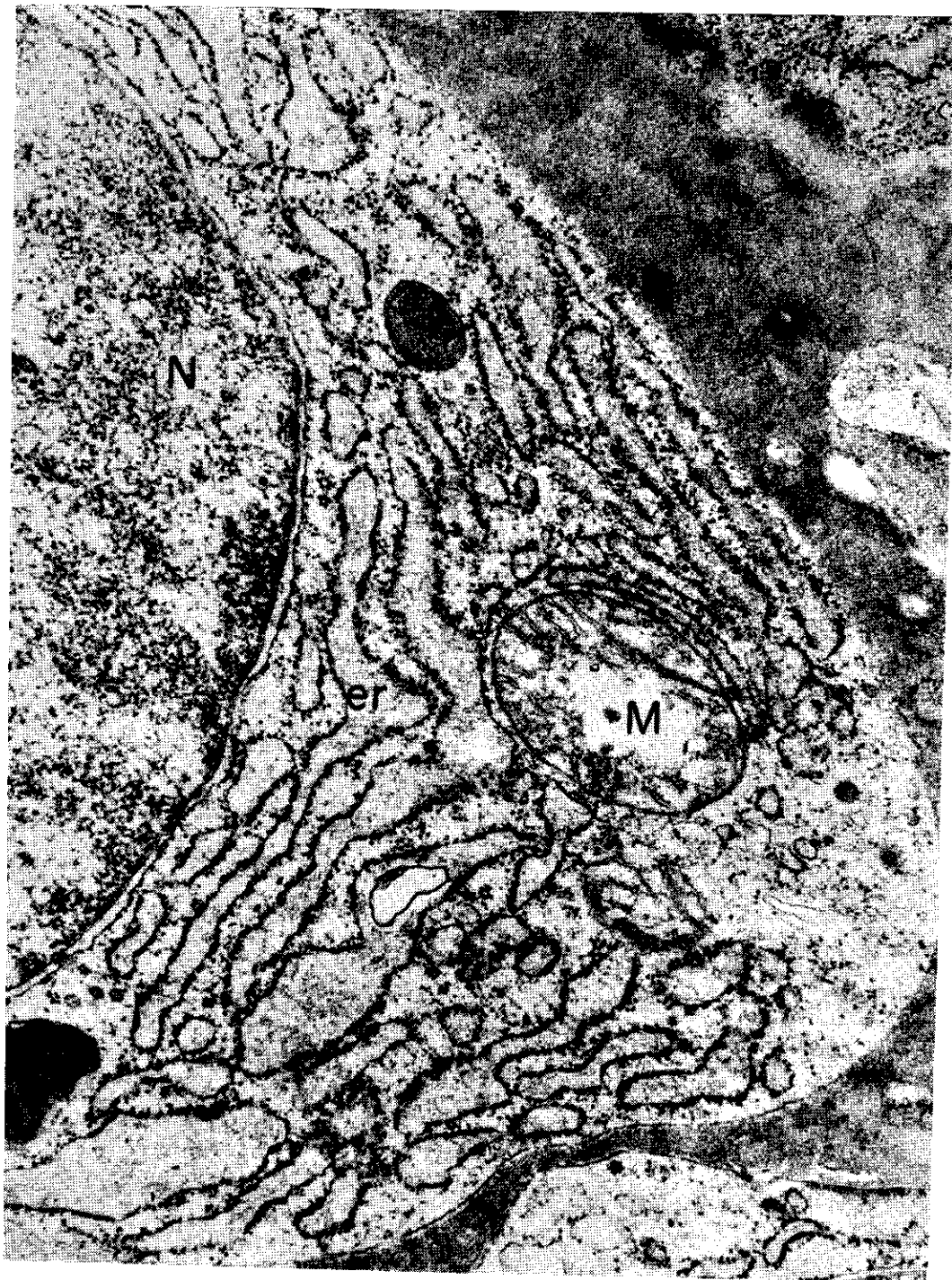


Fig. 2.— Plasmoblasto, con un gran desarrollo del ergastoplasma (er).
Núcleo (N), mitocondria (M), 25.000 x.

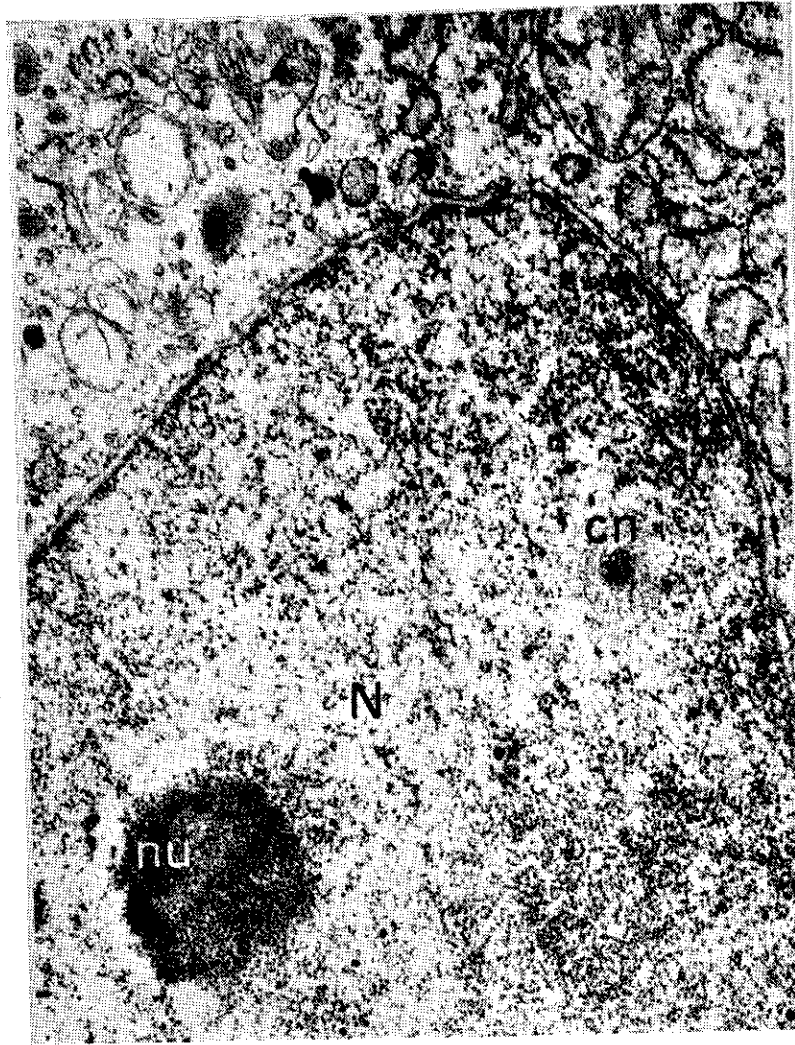


Fig. 3.— Plasmoblasto. Núcleo (N), nucleolo (nu), cuerpo nuclear (cn).
25.000 x.

comparable a la del citoplasma, y que además de su aspecto monomorfo, sin contrastes cromáticos, suelen presentar un nucleolo grande, generalmente solitario, en el cual puede distinguirse a veces una estructura granular (Fig. 4).

Ergastoplasma. El ergastoplasma muy abundante, típico de esta célula aparece a menudo arreglado alrededor de mitocondrias (Figs. 5 y 6) o adoptando posiciones concéntricas o espirales (Fig. 7) o con francas dilataciones (Figs. 8 y 9). En los plasmoblastos suele verse con muy baja electrodensidad (Fig. 10). Hemos visto además imágenes de ergastoplasma lleno de proteínas y aparentemente no funcional (Fig. 24).

Clasmatosis. En algunas ocasiones pueden verse fragmentos celulares espontáneamente liberados, como mecanismo empleado para descargar globulinas al torrente circulatorio (Fig. 11).

Fibrillas. Se ven ocasionalmente en el citoplasma de los plasmocitos, imágenes de proteínas fibrilares que aparecen puntiformes en los cortes transversales (Fig. 12).

Lípidos. Las inclusiones lipídicas forman en las células plasmáticas que hemos estudiado figuras de mielina (Figs. 13-16), y cuerpos con bandas paralelas de electrodensidad diferente alterna (Fig. 17).

Cuerpo Nuclear. El cuerpo nuclear, ha sido raro, sólo hemos hallado uno en todo el estudio (Fig. 3).

Cristales. En nuestro caso, ese hallazgo ha sido relativamente frecuente y llamativo. Grandes cristales, cuyo diámetro promedio oscila entre 400 y 900 milimicras, y con arreglos cristalinos variados, han sido hallados en el citoplasma de los plasmocitos (Figs. 18-22). No les hemos encontrado relación con el aparato de Golgi; siendo evidente, a veces su relación de vecindad con canales de ergastoplasma y, por tanto, con ribosomas formadores de proteínas de exportación (Figs. 18 y 20).

Lisosomas. Con cierta frecuencia hemos encontrado lisosomas (Fig. 1) que, a grandes aumentos permiten ver una clara unidad de membrana y una estructura uniformemente granulada (Fig. 23).

DISCUSION

Thiery¹⁰, estudiando plasmocitos en un trabajo experimental en ratones, describe que en algunas células inmaduras el ergastoplasma está poco desarrollado y no dilatado. Nosotros, en plasmoblastos de la médula

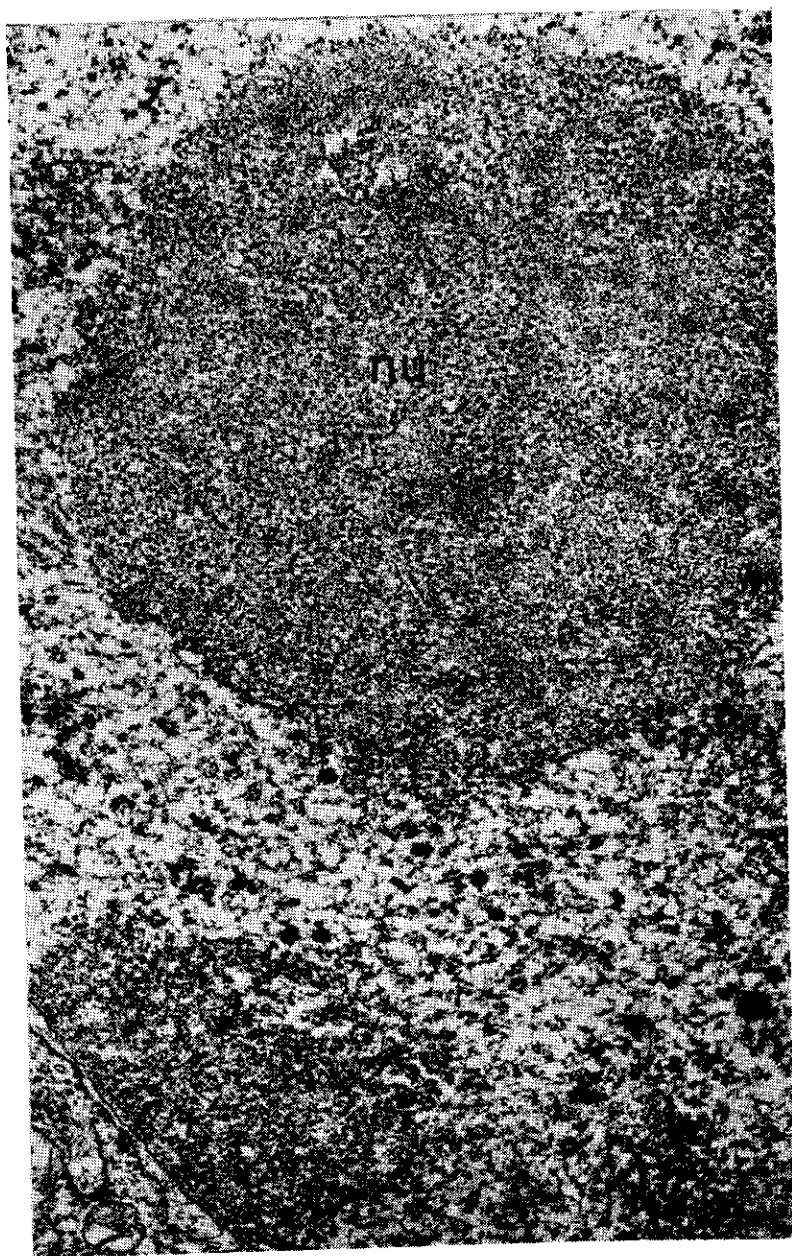


Fig. 4.— Nucleolo (nu) mostrando constitución granular. 50.000 x.

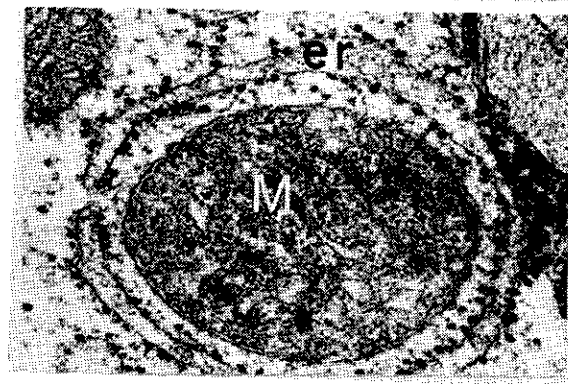


Fig. 5 y 6.— Mitochondrias (M) rodeadas de canales de ergastoplasma (er).
100.000 x. y 60.000 x.



Fig. 7.— Ergastoplasma mostrando disposición en espiral. 60.000 x.



Fig. 9.— Ergastoplasma (er) extremadamente dilatado. 30.000 x.

Fig. 8.— Corte longitudinal de ergastoplasma (er). Se observa dilatación de la luz de los canales y baja electrodensidad de contenido. 50.000 x.

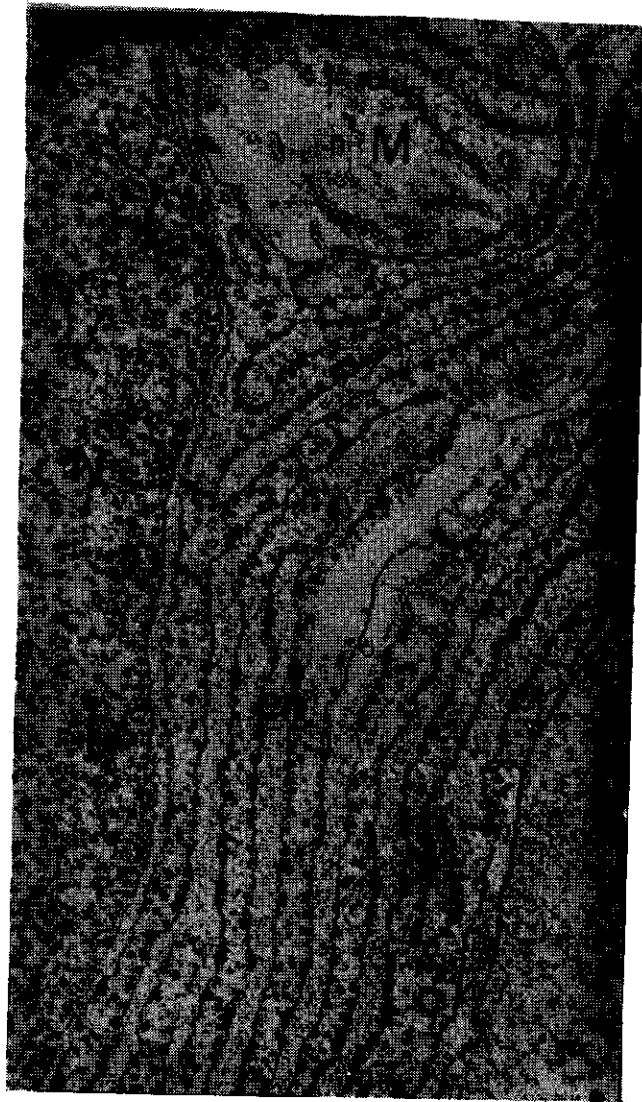


Fig. 10.— Célula plasmática inmadura (plasmoblasto) mostrando canales de ergastoplasma paralelos (er), conteniendo un material de baja electrodensidad. Núcleo (N), mitocondria (M). 50.000 x.

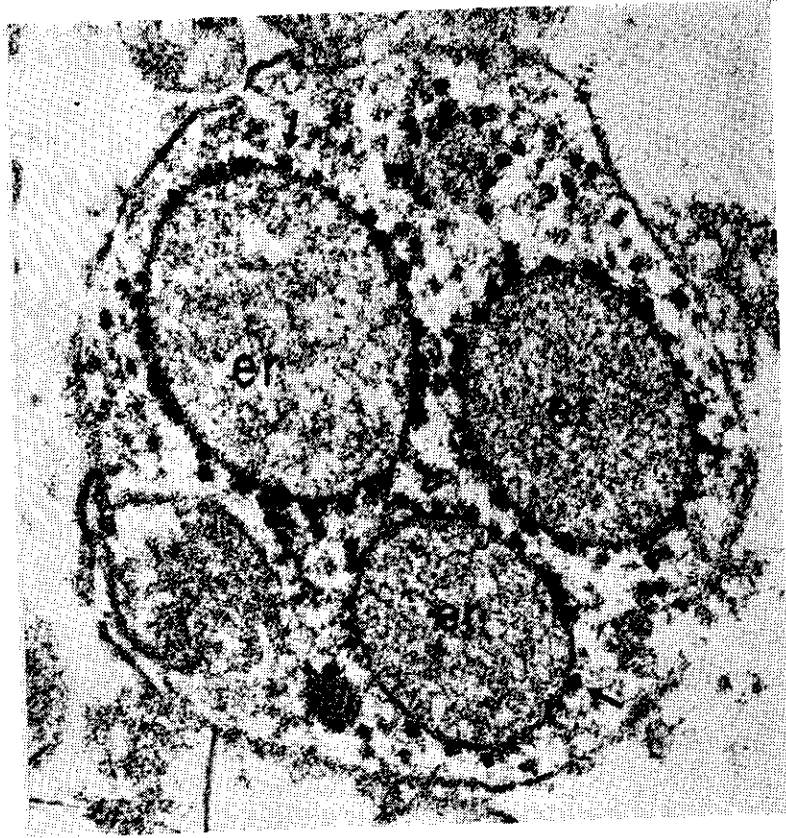


Fig. 11.- Imagen de clasmatosis. Canales de ergastoplasma en corte transversal (er), ribosomas (flechas). 90.000 x.



Fig. 12.— Conjunto de fibrillas vistas en corte longitudinal (flechas simples) y en corte transversal (flechas en cruz). 60.000 x.

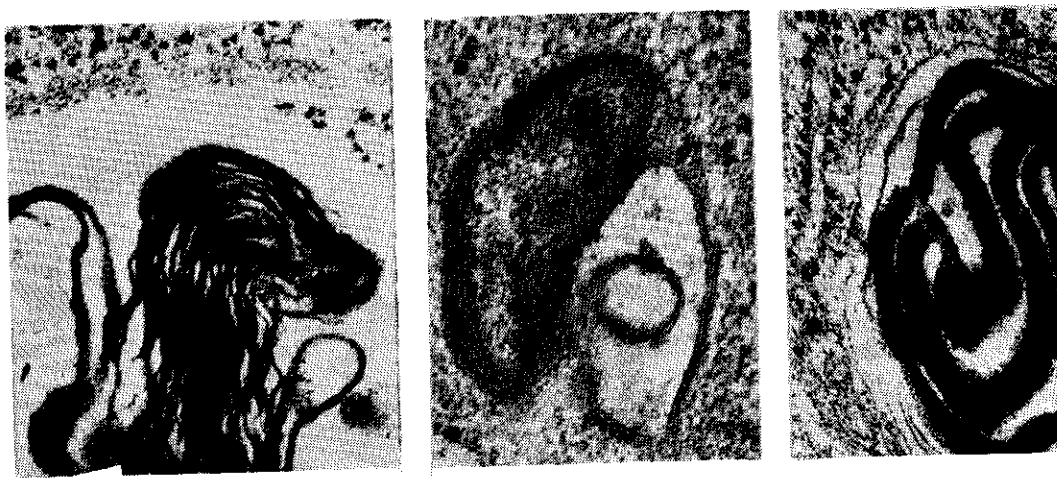
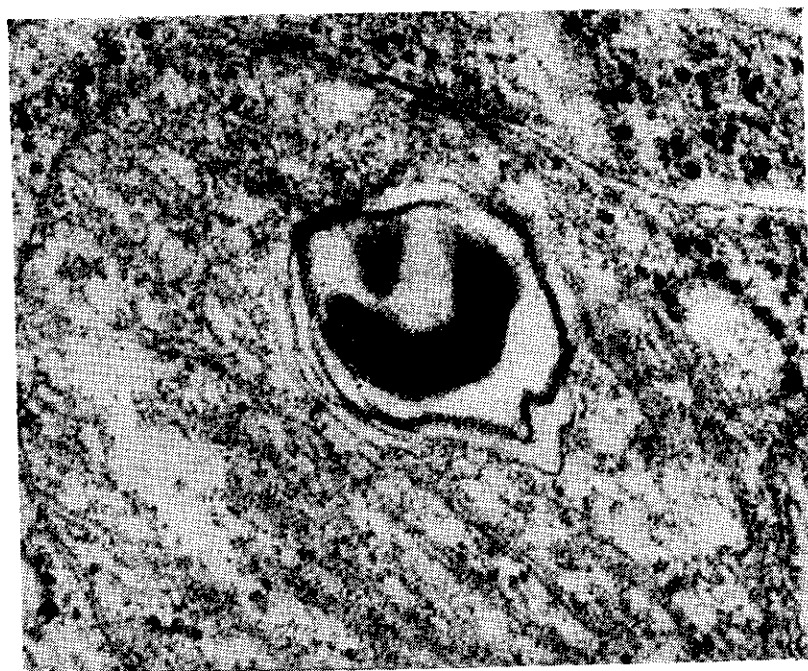


Fig. 13, 14, 15.— Diferentes formas de presentarse los lípidos en el citoplasma del plasmocito. 50.000 x, 100.000 x y 60.000 x.

Fig. 16.— Figura de mielina en el interior de una mitocondria. 100.000 x.



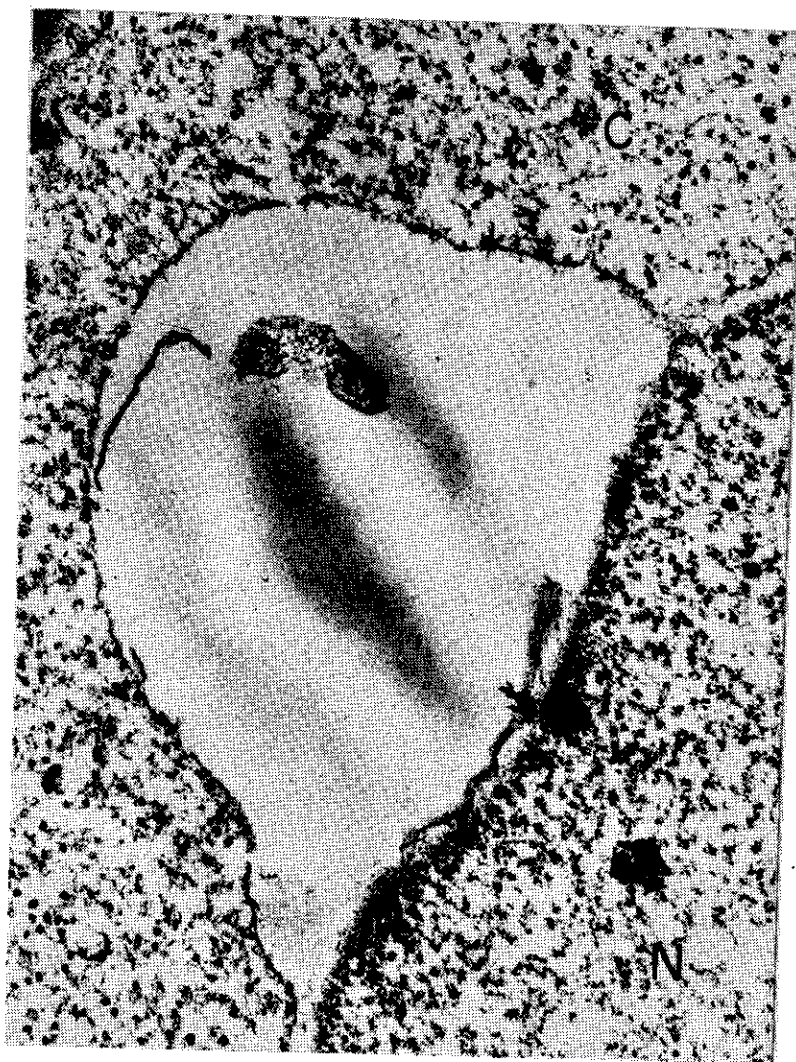


Fig. 17.— Inclusión lipídica (cuerpo franjeado) en el espacio correspondiente a la cisterna perinuclear. Obsérvense las franjas claras (agua) y las oscuras (lípidos) alternadas. Núcleo (N), citoplasma (C). 50.000 x.



Fig. 18.— Microfotografía a gran aumento de un cristal intracitoplasmático. Obsérvese el arreglo cristalino reticular en el centro de la estructura, y la vecindad de los ribosomas ergastoplasmáticos (r). 150.000 x.

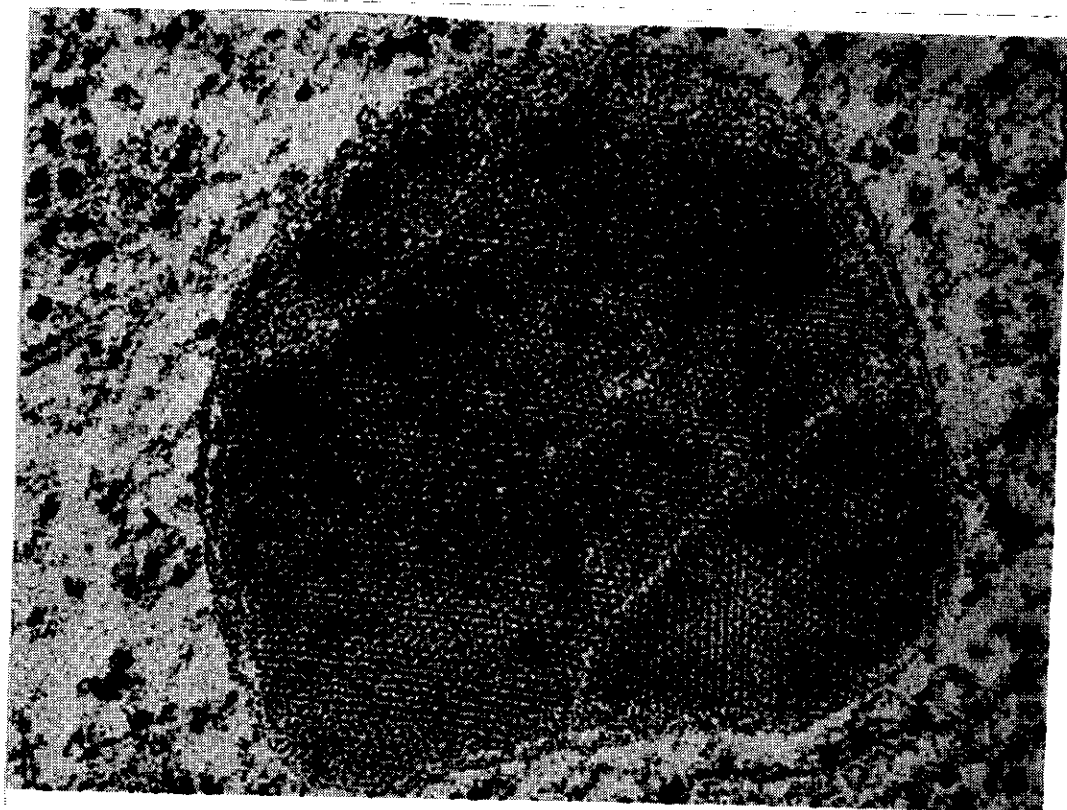
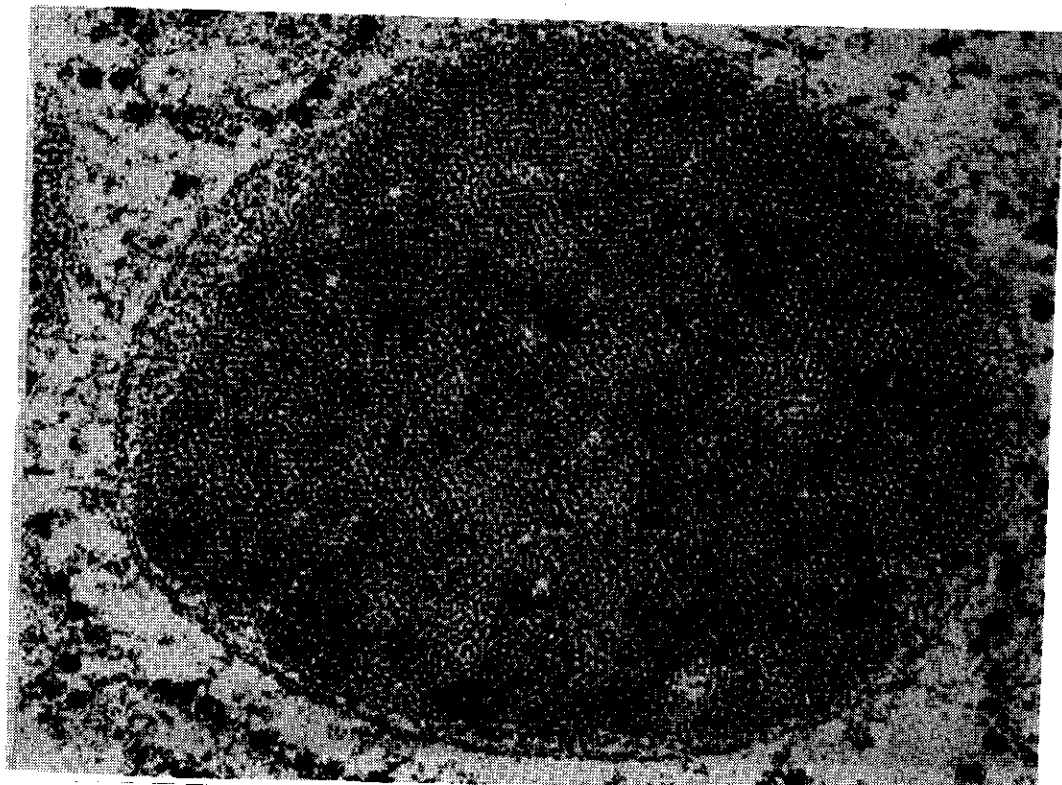
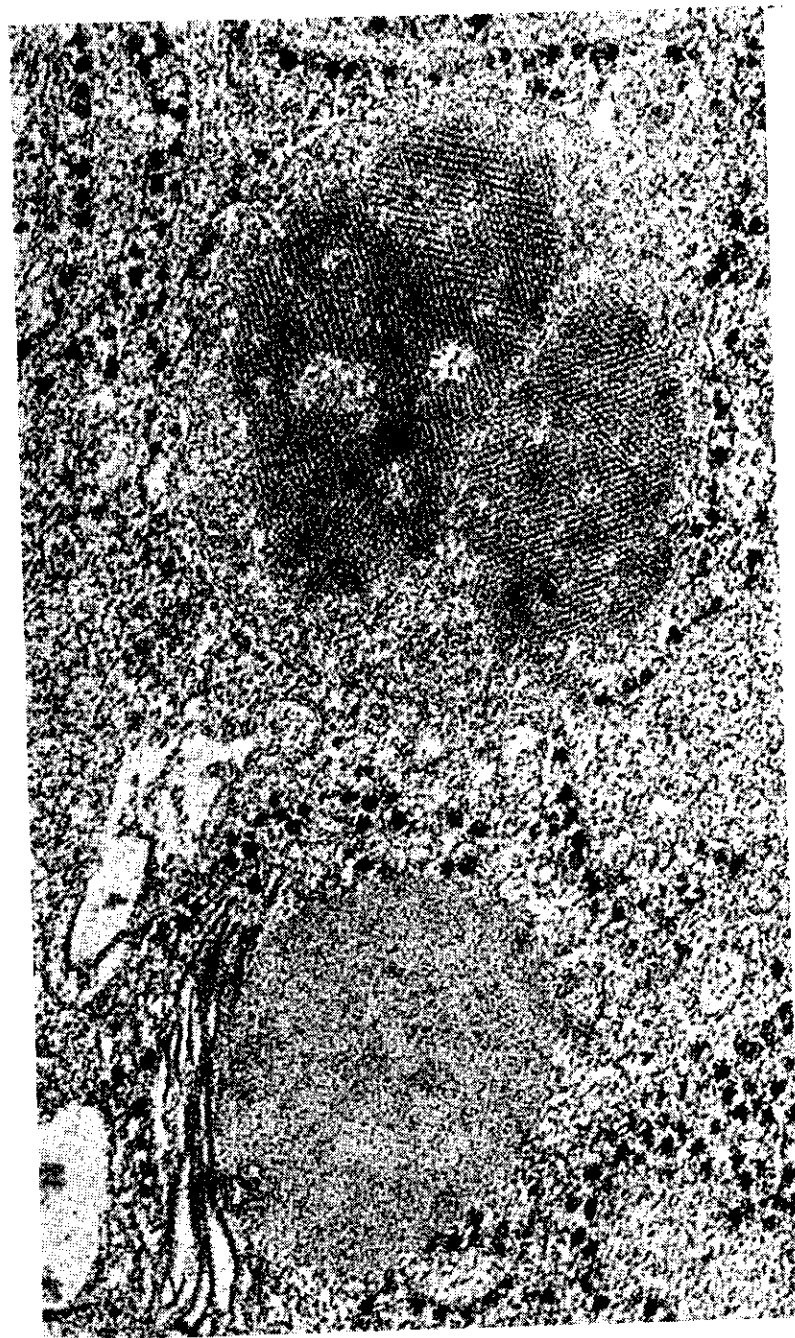


Fig. 19 y 20.— Arreglo cristalino mostrando zonas aisladas de cristalización en sentidos diferentes. Obsérvese la membrana limitante. 150.000 x.





**Fig. 21.— Cristales presentando diferente orientación en la cristalización.
100.000 x.**

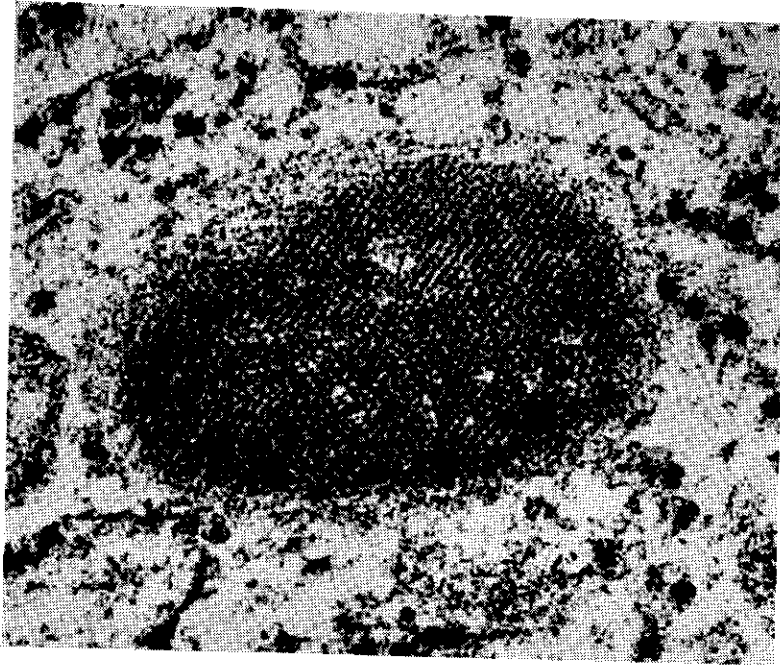


Fig. 22.— Arreglo cristalino en el cual la membrana limitante ha desaparecido casi totalmente. 150.000 x.

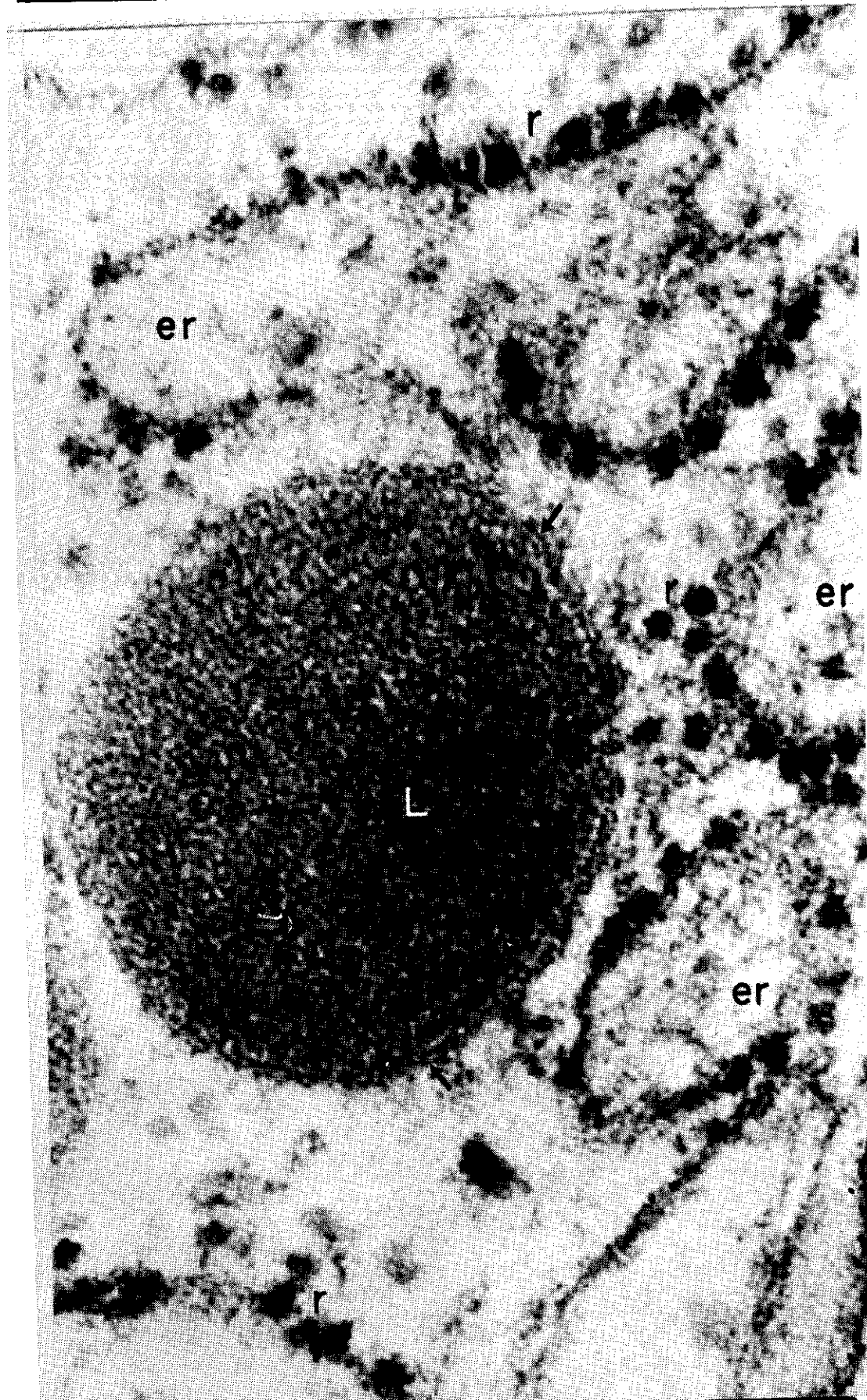
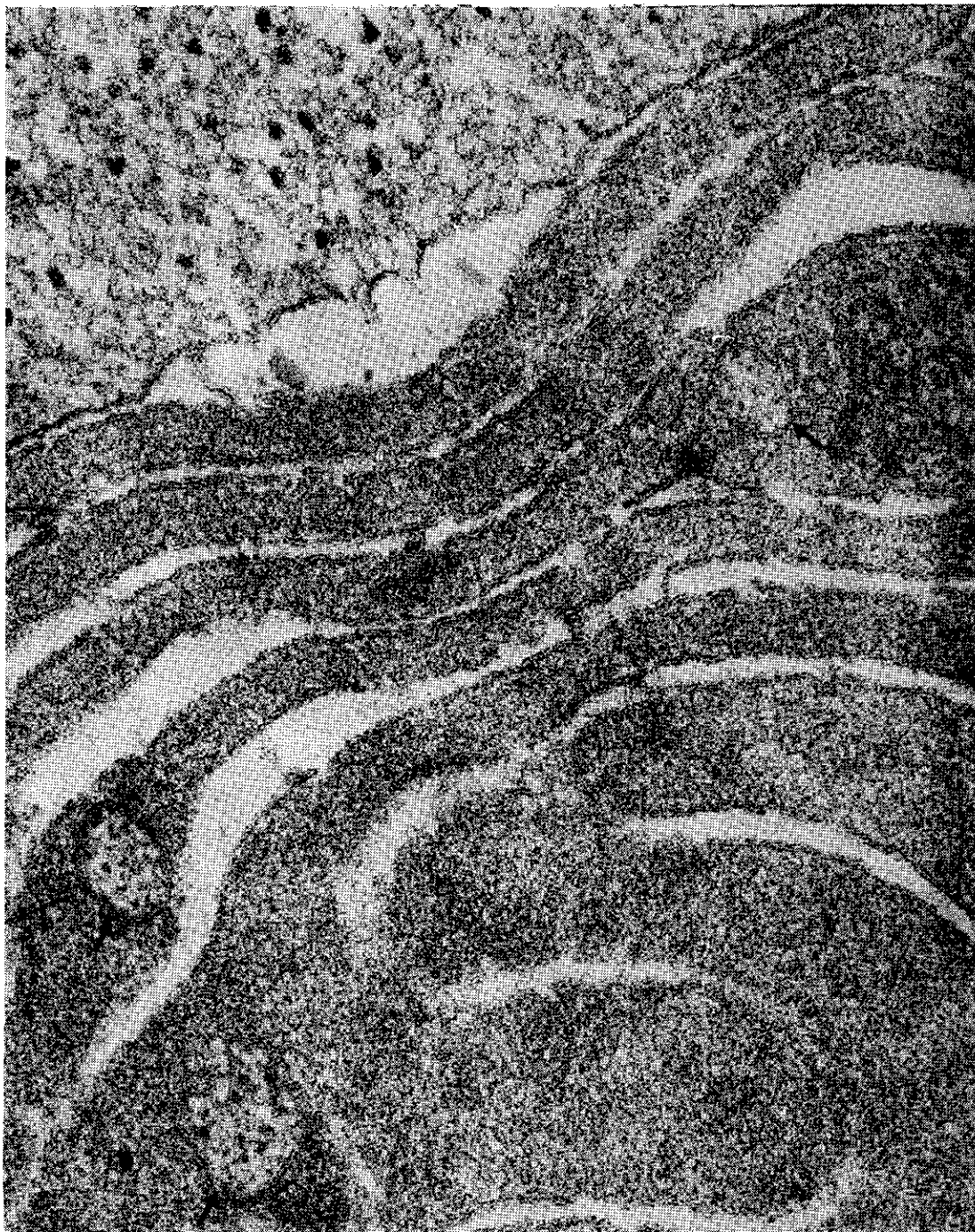


Fig. 24.— Formaciones paralelas a manera de canales de ergastoplasma. Obsérvense varias estructuras no identificadas (flechas). 125.000 x.



◀ **Fig. 23.— Microfotografía a gran aumento de un lisosoma (L). Obsérvense el aspecto granular y su límite con la unidad de membrana (flechas). Ergastoplasma (er); ribosomas (r). 250.000 x.**

ósea de un caso humano de mieloma múltiple hemos encontrado un ergastoplasma muy bien desarrollado aunque con muy baja electrodensidad por no estar todavía lleno de globulina. Este gran desarrollo de ergastoplasma revela que el plasmocito es una célula con una síntesis proteica importante destinada a la exportación¹. Como este autor, hemos encontrado los plasmocitos adultos con un ergastoplasma dilatado por los productos de secreción y con moderada electrodensidad. Pero también, ocasionalmente, hemos encontrado imágenes, que todavía no estamos seguros de haber interpretado adecuadamente, en las cuales se presentan grandes segmentos de ergastoplasma dilatado, cargado de un producto de elevada electrodensidad, que suponemos que sean proteínas patológicas (Fig. 24). Estas imágenes podrían estar en relación con un hallazgo descrito por Maldonado⁴ en referencia a células plasmáticas flameadas. Este autor interpreta imágenes similares como correspondientes a células de depósito (tesaurócitos). Llama la atención, tanto en la imagen que estamos reportando como en la descrita por Maldonado, el hecho de que el ergastoplasma se ve completamente lleno de producto de secreción y aparece como no funcional, puesto que no se ven imágenes de ribosomas en la vecindad de la membrana. Podría tratarse también de una imagen de liberación de globulinas por el mecanismo de citolisis.

No hemos encontrado las inclusiones nucleares descritas por algunos autores² en casos de mieloma múltiple. Pero sí las imágenes fibrilares tanto en sentido longitudinal como cortadas en sentido transversal con apariencia puntiforme en grandes zonas citoplasmáticas. Sin embargo, no hemos visto imágenes fibrilares provocando constricción nuclear, como las descritas por Beltran¹. Como Sorenson⁸, hemos encontrado el ergastoplasma dilatado ocasionalmente. También ha sido relativamente frecuente el hallazgo de gránulos de diferentes tamaños que nosotros identificamos con lisosomas. No hemos visto cuerpos de Russell.

Las vacuolas citoplasmáticas no han sido un hallazgo muy frecuente en nuestro caso. Hemos visto algunas inclusiones lipídicas; pero no tenemos nada parecido a los descritos por Zucker Franklyn^{1,2} en un caso de enfermedad de cadena pesada. Esta autora describe vacuolas de baja electrodensidad y de tamaño variable, que contienen a veces una inclusión gris homogénea rodeada por una membrana. En contraste, la apariencia general de las células era más o menos normal, y el ergastoplasma no aparecía distendido.

Tenemos una imagen del mecanismo de liberación de proteínas mediante el proceso de citolisis limitada (clasmotosis) como reportan algunos autores⁹.

Plasmocitos jóvenes con un desarrollo notable de ergastoplasma, como estos que hemos estudiado, han sido descritos por Okano⁶ en un caso de sarcoma de células reticulares plasmáticas.

Hemos hallado solamente un cuerpo nuclear más o menos comparable a uno descrito por Simar⁷, en plasmocitos de ratones.

La forma granular de nucleolo descrita por algunos autores es muy evidente en algunos de nuestros plasmocitos (Fig. 4). También es bueno señalar, que los plasmoblastos y plasmocitos de nuestro caso, presentan solamente un nucleolo.

Así como se hallan cristales de proteínas en muchas células³, observamos diferentes formaciones cristalinas en el citoplasma de nuestros plasmocitos. Aunque el tamaño es aproximadamente comparable al de los cristales descritos por otros autores^{9,11}, el arreglo cristalino es diferente al de los cristales que ellos han reportado.

Algunas de las inclusiones lipídicas que hemos hallado están constituidas posiblemente por esfingomielina (Figs. 14-17); pero otras (Fig. 18), con bandas paralelas de electrodensidad alterna, están casi seguramente constituidas por triglicéridos⁵.

Ultrastructure of plasmatic cells in a multiple myeloma case.

Negrette A (Instituto de Investigación Clínica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela), Herrera J y Mosquera J. *Invest Clin* 14(4): 168-190, 1973.- A study is being made of the ultrastructural aspects of the plasmatic cells of the multiple myeloma in a human case.

We are considering morphological aspects related to the ultrastructural characteristics of the plasmoblast and the plasmocyte, of lipidic inclusions and crystalline formations, of clasmatosis images and of globulin storage in ergastoplasm.

It is considered that there is sufficient evidence that the plasmatic cells, in the multiple myeloma, go through noticeable pathologic structural alterations that can explain the production of abnormal proteins that would have close relation with the physiopathologic process of the disease.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BELTRAN G and STUCKEY WJ: Nuclear lobulation and cytoplasmic fibrils in leukemic plasma cells. *A.J.C.P.* 58: 159-164, 1972.
- 2- BRITTIN GM, TANAKA Y and BRECHER G: Intranuclear inclusions in multiple myeloma and macroglobulinemia. *Blood* 21: 335-351, 1963.
- 3- DE ROBERTIS EPD: *Biología Celular*. Buenos Aires, Editorial El Ateneo, 1970, pp 122-330.
- 4- MALDONADO JE, BAYRD ED and BROWN AL: The flaming cell in multiple myeloma. *Amer J Clin Pathol* 44: 605-614, 1965.
- 5- NEGRETTE A, HERRERA J: Estudio ultraestructural de médula ósea en un caso de mieloma múltiple. *Acta Cient Ven* 24: 47, 1973.
- 6- OKANO H, AZAR HA and OSSERMAN EF: Plasmacytic reticulum cell sarcoma. *Amer J Clin Pathol* 46: 546-555, 1966.
- 7- SIMAR LJ: Ultrastructure et constitution des corps nucléaires dans les plasmocytes. *Z Zellforsch* 99: 235-251, 1969.
- 8- SORENSON GD: Electron microscopic observations of bone marrow from patients with multiple myeloma. *Lab Invest* 13: 196-213, 1964.
- 9- TANAKA Y and GOODMAN JR: *Electron microscopy of human blood cells*. New York, Harper & Row, Publishers, 1972, pp 288-298.
- 10- THIERY JP: Etude au microscope électronique de l'îlot plasmocytaire. *J microscopie* 1: 275-286, 1962.
- 11- THIERY JP: Ultrastructure et fonctions des cellules impliquées dans la réaction immunitaire. *Sull Soc Chimie Bio* 50 (5-6): 1077-1100, 1968.
- 12- ZUCKER-FRANKLIN D and FRANKLIN EC: Ultrastructural and immunofluorescence studies of the cells associated with u-Chain Disease. *Blood* 37: 257, 1971.