

# ESTUDO DOS ELEMENTOS CELULARES NA MEDULA HUMANA DOS ADULTOS I. LINHAGEM PLASMOCITÁRIA<sup>1</sup> \*

M. R. Q. DE KASTNER \*\*

Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

**SUMÁRIO:** Examinando o conjunto dos resultados obtidos nesta pesquisa e os dados pela literatura, observamos que o aumento numérico de células plasmáticas na medula óssea é um fenômeno relativamente freqüente. Todo hematologista habituado pode facilmente fazer o diagnóstico do estado da célula reticular plasmocitária pela sua morfologia, seu tamanho e sua coloração. Nos quadros mais proeminentes de predominância de células de linhagem plasmocitária, os exames hematológicos e clínicos aliados ao mielograma, auxiliarão no diagnóstico do plasmocitoma.

A nosso ver, os sinais (qualitativos), distintivos, de natureza citológica, que aparecem nos mielogramas no caso de plasmocitoma são: a) Pleomorfismo e dismorfismo na célula plasmática; b) "Rouleaux" de hemácias, já visível no hemograma; c) Aumento das dimensões de alguns metamielócitos e bastonetes, acompanhados geralmente de atipias nucleares. Atipias e pluri-segmentação nos segmentados; d) No setor plaquetogênico aparecem plaquetas grandes e certo grau de perturbação nos megacariócitos, traduzido às vezes pela presença de núcleos nus.

**A** MEDULA óssea é constituída de uma grande variedade de células, algumas de fácil caracterização e outras não, principalmente quando se refere ao retículo.

O parênquima é portador da função específica da medula óssea e portanto, está representado pelos elementos medulares genuínos, produtores de glóbulos vermelhos, granulócitos e plaquetas. O retículo constitui o verdadeiro estroma da medula óssea e incluímos nele o sistema retículo-histiocitário e o tecido linfóide.

Além destas células que aparecem em condições normais há, na medula óssea, a possibilidade de aparecimento ou invasão de certa percentagem de células classificadas como estranhas. Trata-se de células atípicas que, quando em número muito elevado, referem-se a moléstias sistematizadas.

No que se refere a este primeiro trabalho pretendemos focalizar, sobretudo, a célula reticular plasmática, visando sua morfologia e seu significado nos 250 mielogramas de adultos, por nós estudados. Em sucessivos tra-

<sup>1</sup> Recebido para publicação a 14 de junho de 1972.

\* Seção de Fisiopatologia do Departamento de Patologia e Doenças Tropicais Instituto Oswaldo Cruz. Caixa Postal 926-ZC-00; Rio de Janeiro — Brasil.

\*\* Pesquisador em Biologia do Ministério da Saúde (IOC); Bolsista do Conselho Nacional de Pesquisas.

balhos serão também apresentados os nossos achados no que diz respeito ao estudo dos outros elementos celulares nos mesmo mielogramas.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 250 mielogramas de adultos (30-60 anos), obtidos por punção esternal e corados pelo método de Wright. Quando necessário, outros métodos de coloração foram usados. Trata-se de material uniforme do qual obtem-se conclusões satisfatórias.

Em primeiro lugar examinamos, com pequeno aumento, as diversas lâminas feitas para cada caso, para se ter a impressão da quantidade de células da medula, do setor megacariocítico, assim como da presença de células gordurosas e células estranhas. Em seguida, passamos ao estudo citológico dos elementos da medula óssea, usando a objetiva de imersão. O diagnóstico final foi feito com os dados clínicos e o hemograma.

Este mesmo material foi logo depois cuidadosamente revisto, atendendo sobre-

tudo ao estudo da célula reticular plasmática, a sua freqüência (absoluta e relativa) e o seu tamanho celular e nuclear. A coloração especial com o método de Brachet (verde de metila e pironina) revelou ser de grande utilidade.

#### Resultados

Levando em conta o fato de que os diagnósticos citados nos protocolos representam numerosos quadros medulares, por mera comodidade, serão reunidos em três grupos. No primeiro, incluímos os mielogramas que estão dentro dos limites de normalidade. O segundo compreende os diferentes tipos de mielogramas de medulas patológicas, porém que não apresentam comprometimento específico do setor das células reticulares plasmocitárias. E o terceiro diz respeito aos mielogramas que apresentam marcada hiperplasia e atipias na linhagem plasmocitária.

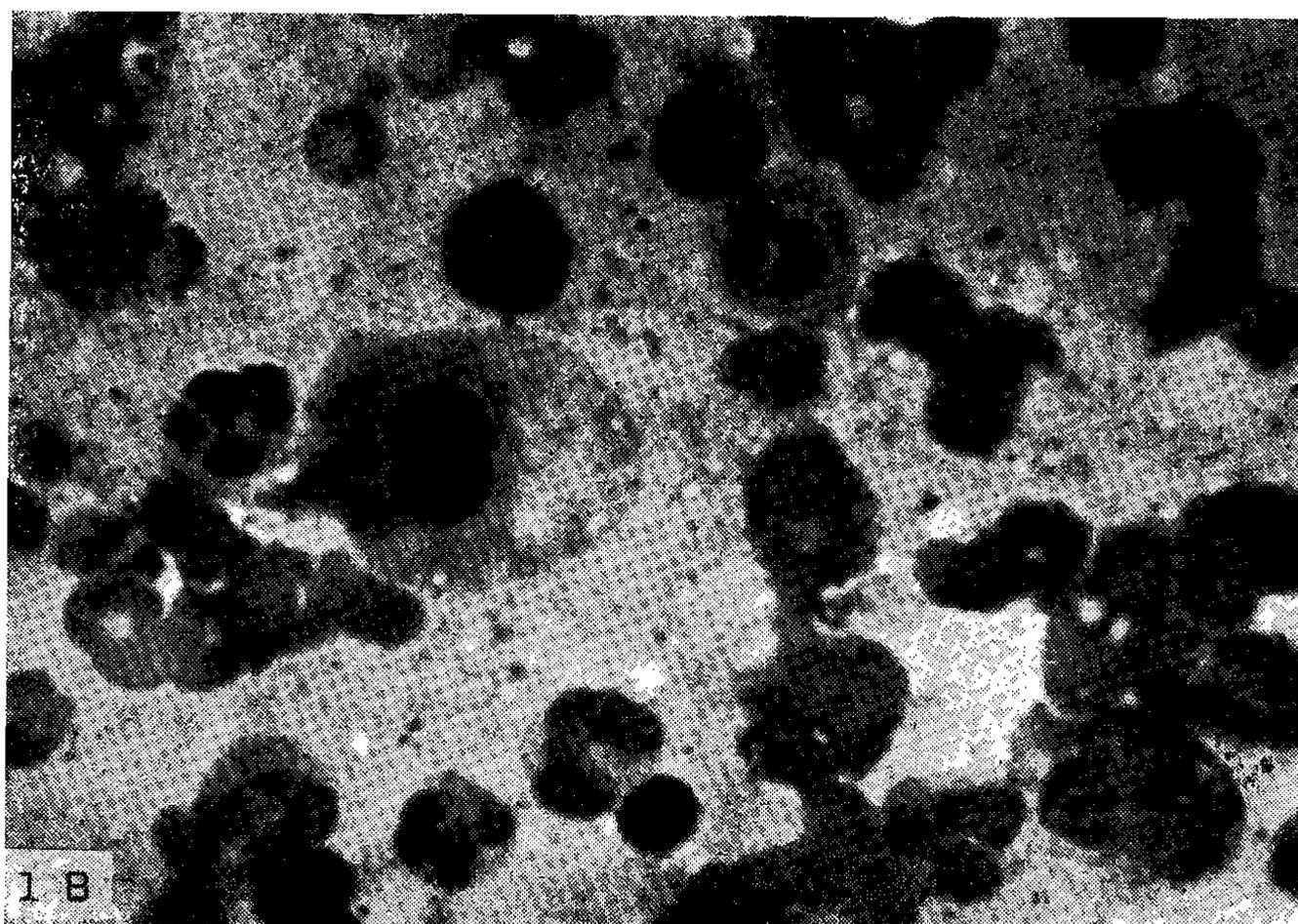
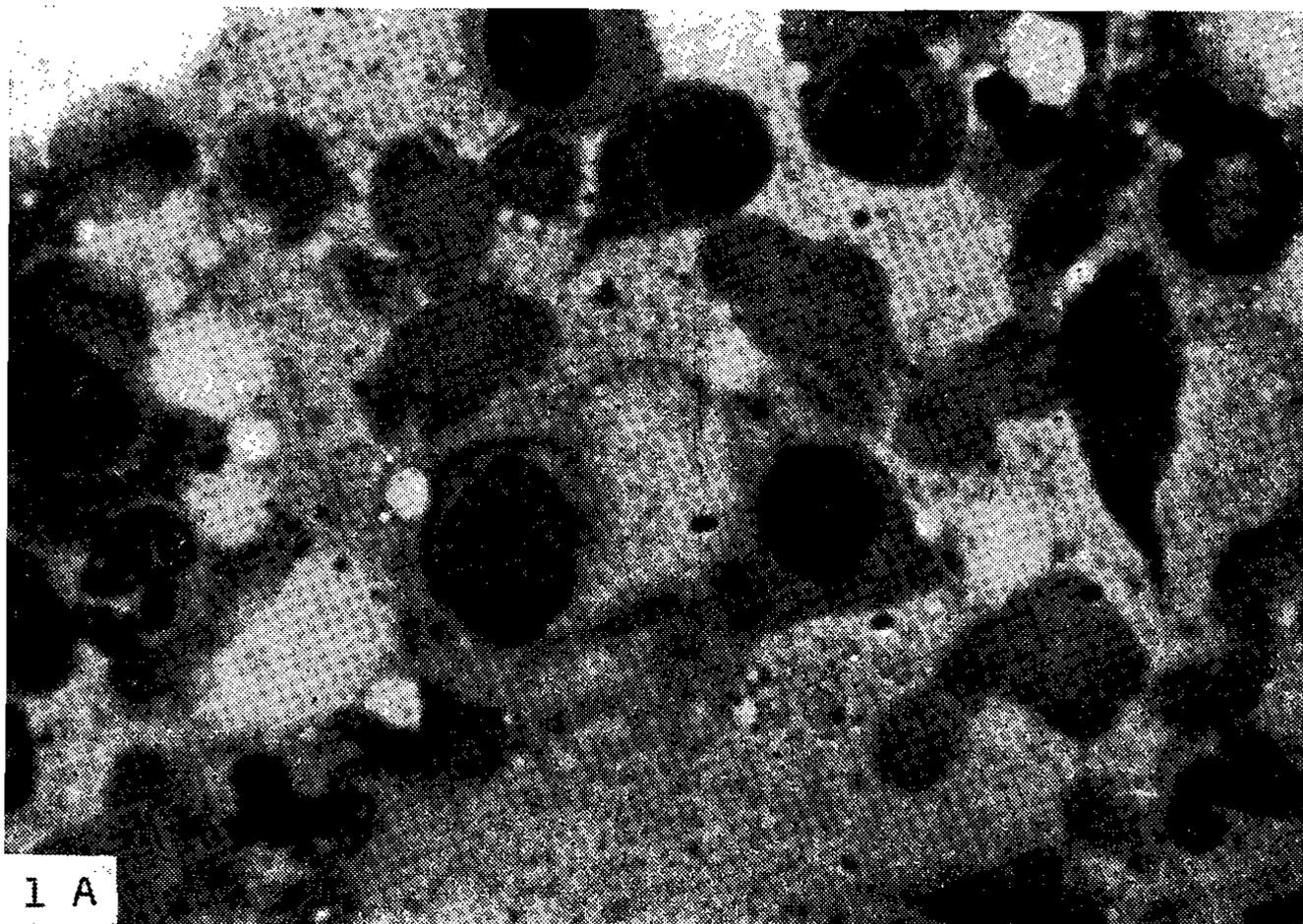
TABELA I

QUADROS MEDULARES NOS QUAIS FOI OBSERVADO AUMENTO DE CÉLULAS DE LINHAGEM PLASMOCITÁRIA

Quadros medulares	Número de casos	Total casos estudados
Anemia perniciosa	1	3
Anemia hemolítica	1	3
Anemia ferropriva	3	4
Púrpura hemorrágica	4	9
Colonização linfomatosa incipiente	3	14
Leucemia aguda	4	10
Leucemia mielomatosa crônica	2	3
Hipoplasia mielóide	3	7
Hiperplasia grânulo-plasmocitária	18	18
Hiperplasia global	9	14
Plasmocitoma	27	27

**GRUPO 1** — Nos 27 mielogramas diagnosticados como sendo de medulas dentro dos limites de normalidade, as poucas células reticulares plasmocitárias se apresentam espalhadas pelo

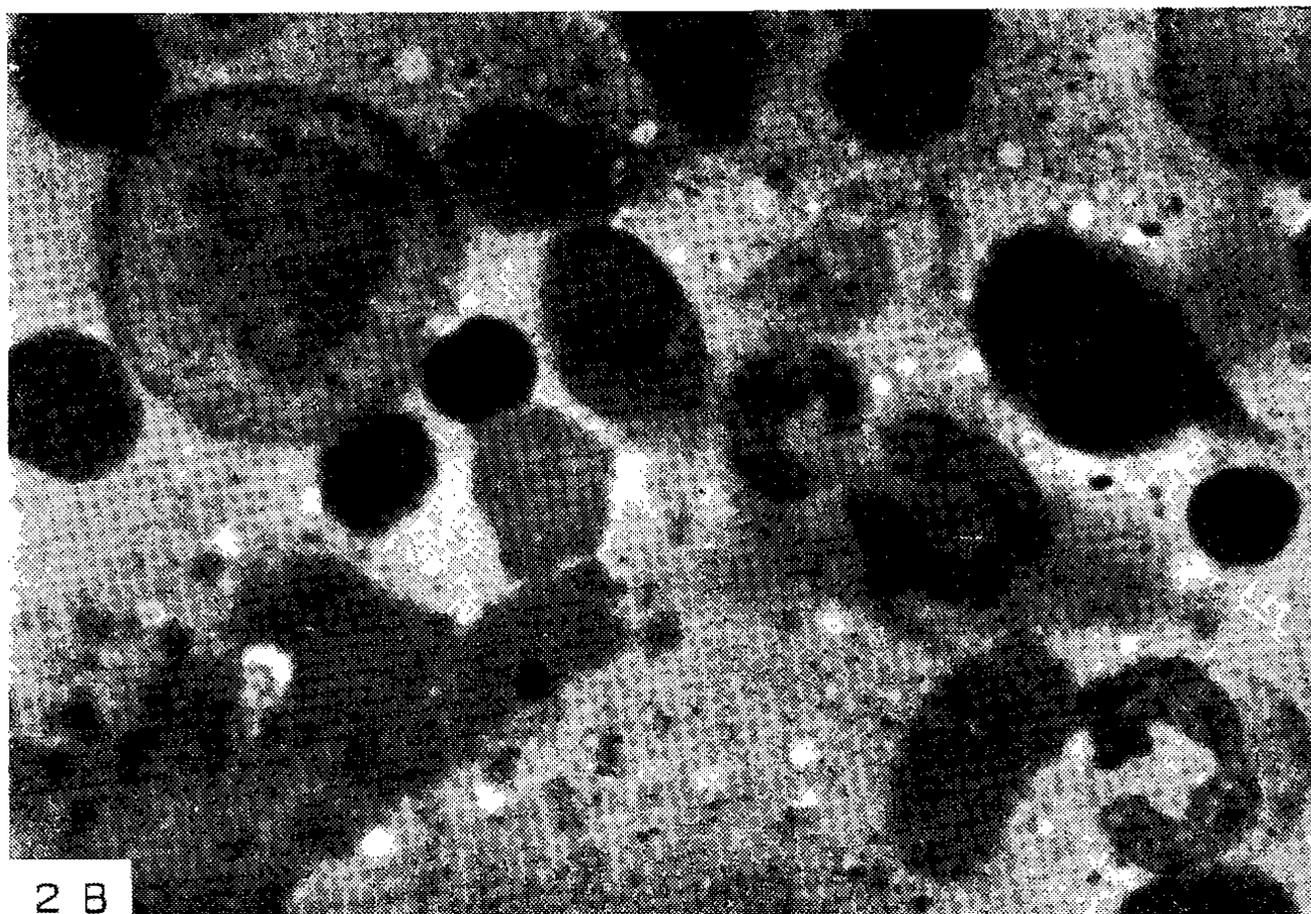
tecido mielóide e sem outro significado maior. No sangue periférico não foram encontrados plasmócitos.



Figs. 1-A e 1-B — Medula óssea. Mieloma múltiplo. Notar o acentuado pleomorfismo dos elementos plasmocíticos, alguns com dois núcleos. Col. Wright; Oc. 10 ×; Obj. 40 ×; Olympus.

**GRUPO 2** — Este grupo compreende o estudo de 196 mielogramas. Na Tabela I relacionamos os relatórios dos quadros medulares em que, em algum caso, foi achado aumento de células normais de linhagem plasmocitária.

**GRUPO 3** — Na Tabela II transcrevemos os relatórios minuciosos e a interpretação dos mielogramas e hemogramas nos 27 casos diagnosticados como sendo de plasmocitoma. As características morfológicas das células de linhagem plasmocitária e as das

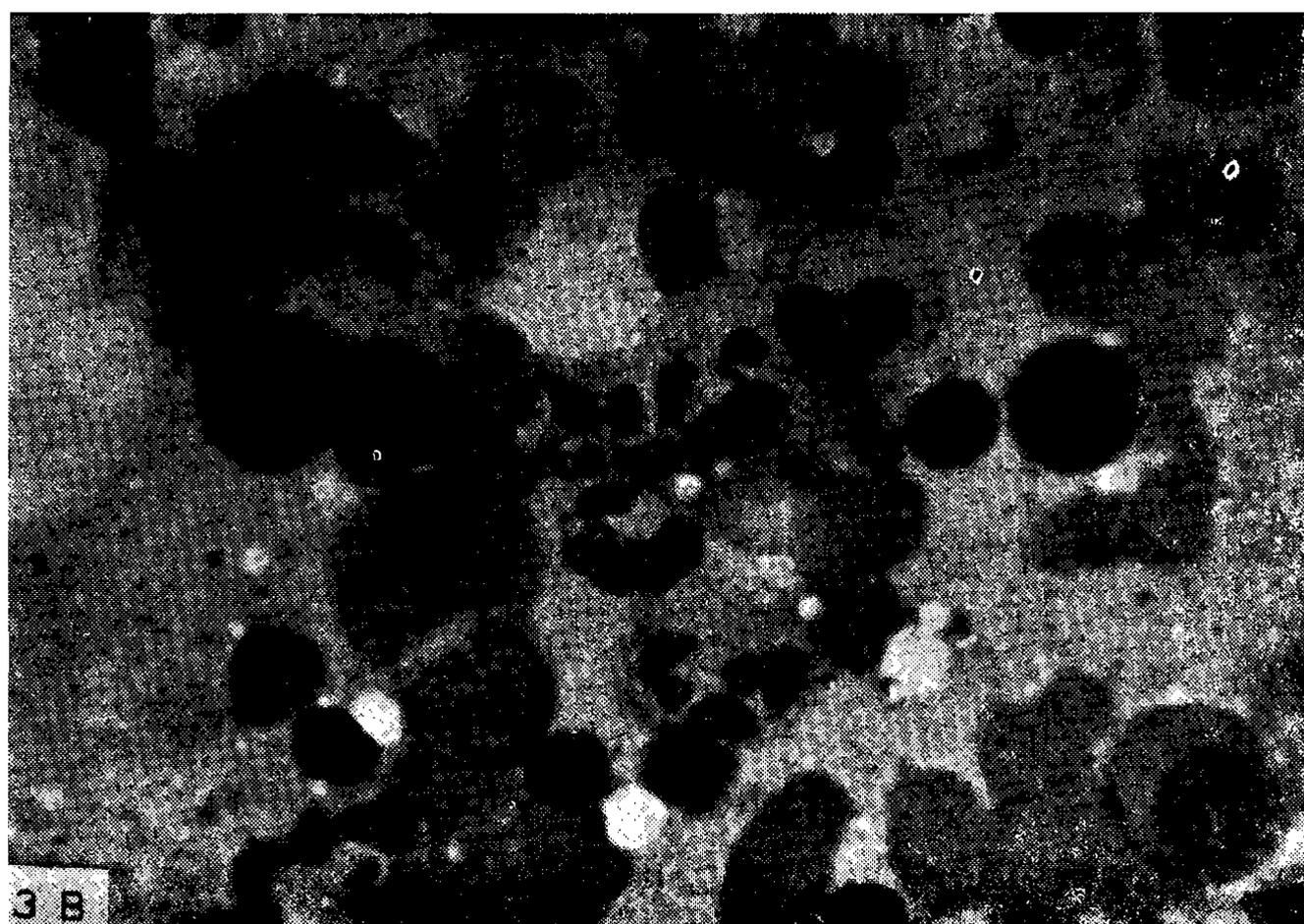
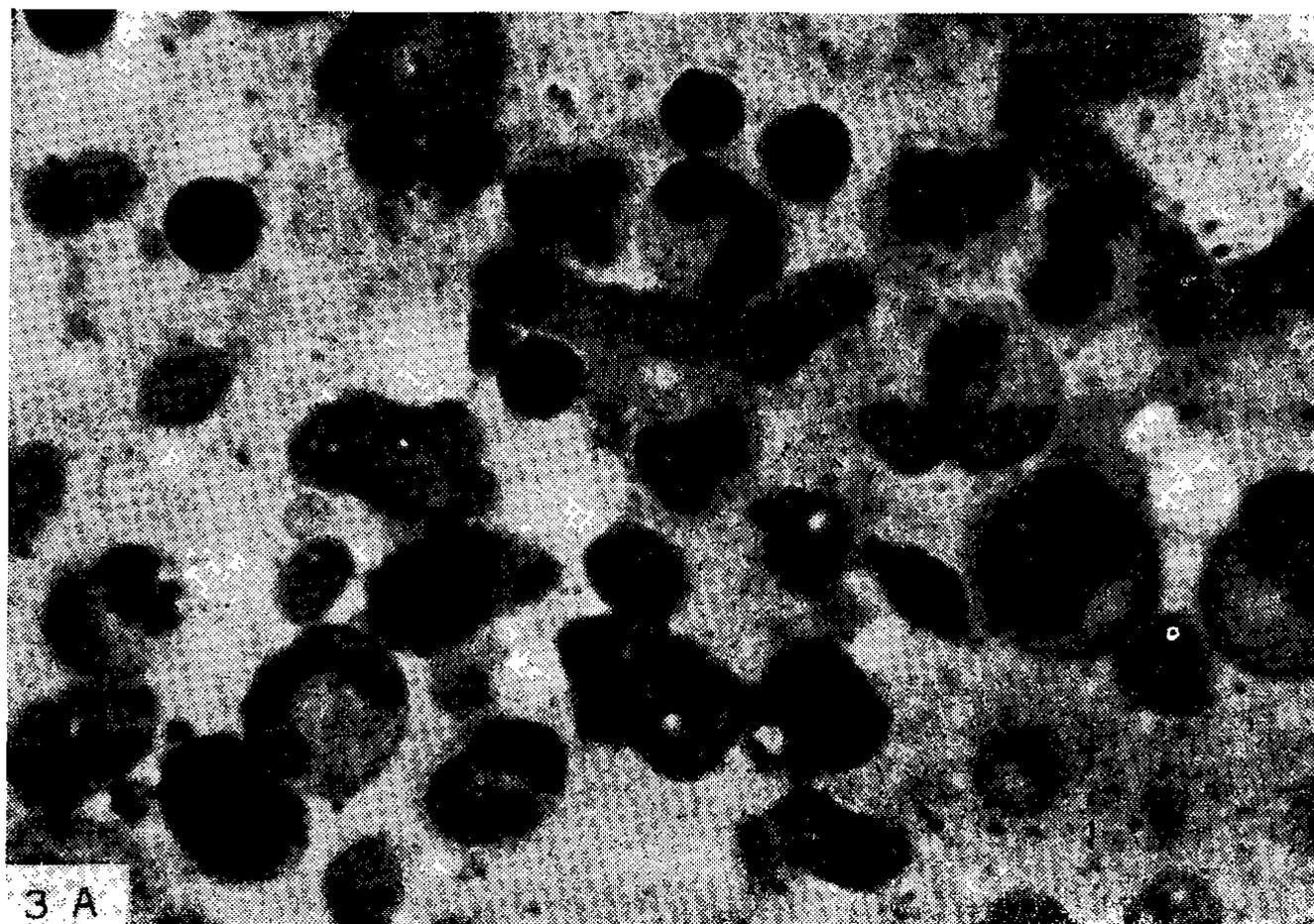


Figs. 2-A e 2-B — Detalhe. Uma célula de Mott (em A) e uma mitose (em B). Col. Wright; Oc. 10 × Obj. 100 ×, Im.; Olympus.

células mielomatosas são analisadas e resumidas na Tabela III (Figs. 1 e 2).

Por outro lado, julgamos necessário resumir aqui também o encontro

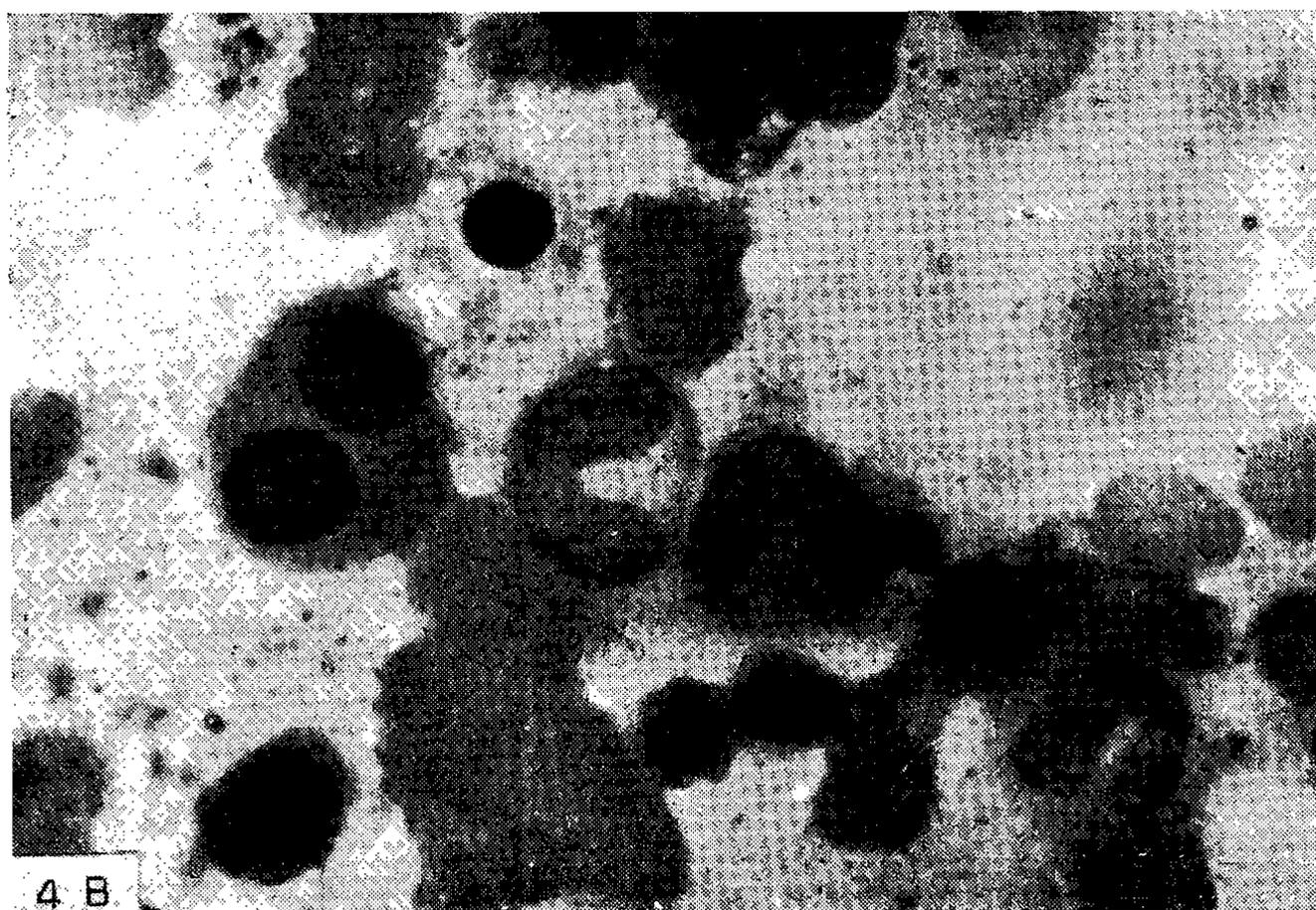
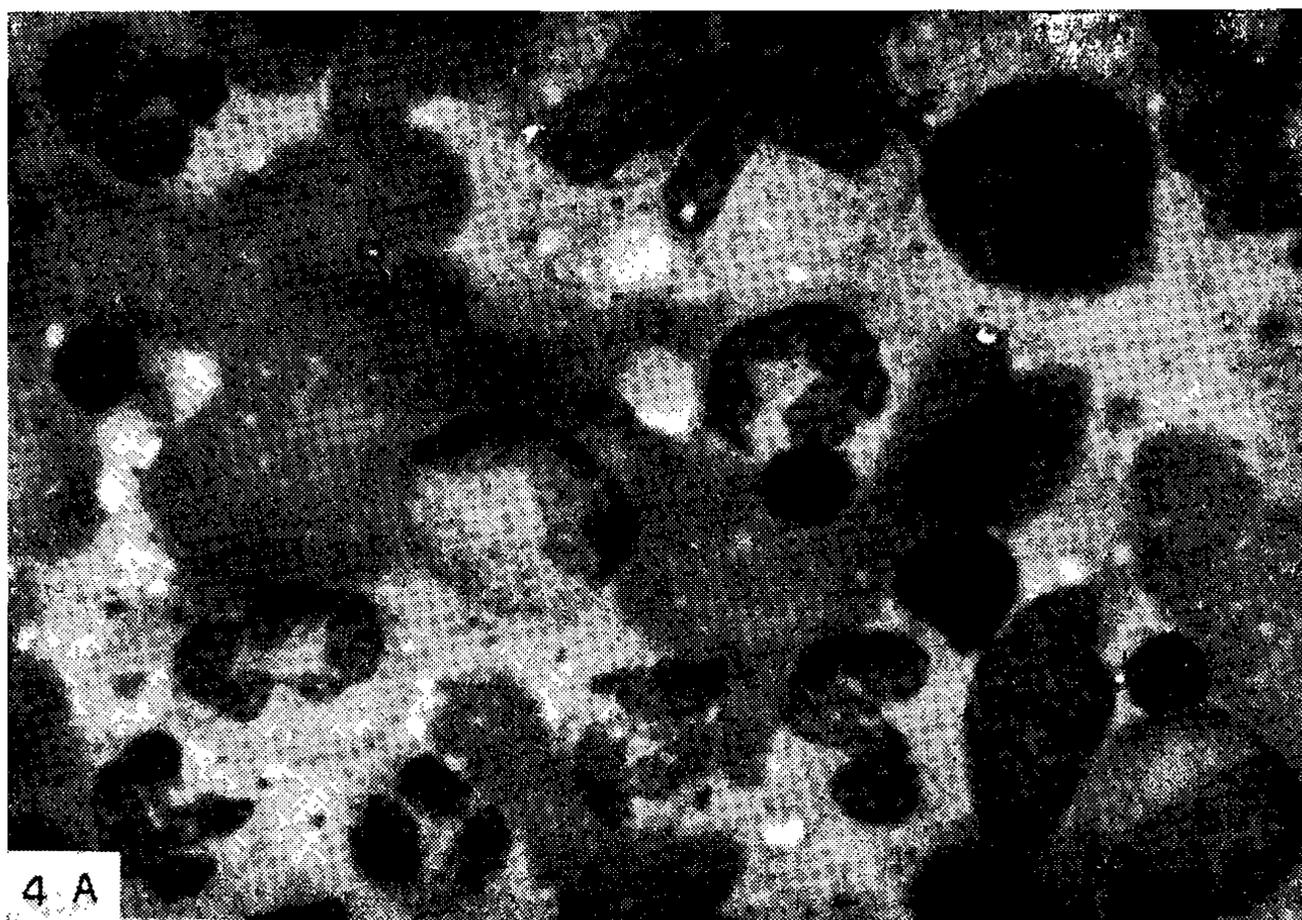
de determinadas perturbações nos outros setores. Assim, na série vermelha nota-se uma interferência cujo sinal mais distintivo é a formação do “rou-



Figs. 3-A e 3-B — Medula óssea. Mieloma múltiplo. Predominância de elementos plasmocíticos. Nota-se a presença de metamielócitos e segmentados com modificações estruturais. Col. Wright; Oc. 10 ×; Obj. 40 ×; Olympus.

leaux". Já na série branca, as modificações se caracterizam pelo aparecimento de atipias nucleares, bem visíveis em determinados metamielócitos gigantes, nos bastonetes, e nos neu-

trófilos multissegmentados (Figs. 3 e 4). Finalmente, no setor megacariocítico a perturbação leva à formação de plaquetas grandes e de núcleos nus de megacariócitos. (Fig. 5).



Figs. 4-A e 4-B — Detalhe das modificações da estrutura cromatínica nos metamielócitos e segmentados. Col. Wright; Oc. 10 ×; Obj. 100 ×, Im.; Olympus.

HEMOGRAMA																		
Caso	Protocolo	Nome	Sexo	Série vermelha			Série branca										Plaquetas	Observações
				Hemácias p/mm <sup>3</sup>	Hemoglobina g %	Hematócrito %	Leucocitos p/mm <sup>3</sup>	Basófilos	Eosinófilos	Neutrófilos				Linfócitos	Monócitos			
										Mielócitos	Metamie- lócitos	Bastonetes	Segmentados					
1	3	M.M.N.	F	3.5	10.6	38	2.500	0	1	0	0	0	57	37	5	++++	H,A,L,P.	
2	13	S.C.	M	2.7	6.7	23	12.000	0	0	0	1	11	81	4	3	++++	X,	
3	28	I.A.	F	3.6	10.7	42	6.000	0	4	0	0	8	66	11	10	+++++		
4	32	A.A.M.	M	2.9	6.7	23	3.750	0	12	0	0	10	24	59	4	++++	X,	
5	38	A.M.G.	M	2.2	6.5	20	4.600	0	2	0	0	3	47	36	6	++++	A,	
6	39	D.M.G.	M	3.7	5.1	17	3.200	0	0	0	0	3	36	38	13	++++	A,X,P,R,M.	
7	40	R.T.P.	F	3.5	10.0	34	8.000	2	1	0	0	7	53	33	4	++++		
8	69	A.C.S.	M	2.1	4.8	24	3.350	0	3	0	0	7	61	21	6	++	X,P.	
9	86	E.S.	F	2.6	9.0	30	5.000	0	1	0	0	8	30	36	4	++++		
10	102	A.G.S.	M	2.5	9.8	31	4.300	0	2	0	0	10	52	24	3	++++	A,	
11	103	O.M.S.	F	3.6	10.8	31	2.600	0	0	0	2	5	35	7	3	++++		
12	107	A.F.J.	F	3.2	8.8	29	3.350	0	1	0	0	10	53	22	12	++++	P,	
13	112	U.S.B.	M	2.5	6.8	25	11.000	1	3	0	0	9	66	9	12	+++	X,A,R.	
14	114	F.C.P.	M	2.9	8.3	26	5.300	1	1	1	1	18	54	19	5	++++	A,R.	
15	116	J.J.M.	M	3.5	10.0	42	6.300	0	3	0	0	8	56	23	6	++++		
16	117	J.O.	M	2.7	8.1	28	7.900	0	1	0	1	13	72	7	6	++++	M,	
17	126	C.R.E.	M	2.8	8.3	29	11.200	0	7	0	0	6	62	17	8	++++	X,	
18	131	A.S.S.	F	3.3	8.1	31	6.600	1	6	0	0	12	43	39	6	+++++	P,X,	
19	152	E.C.	M	3.0	7.0	24	6.500	1	3	0	0	6	30	47	13	++++	L,X.	
20	153	A.F.M.	M	3.0	8.5	23	2.900	0	0	0	0	8	62	26	4	++++	X,	
21	188	A.T.R.	F	3.6	10.3	35	2.800	0	1	0	0	4	63	32	0	++		
22	185	M.M.	F	2.3	8.6	23	8.300	0	0	0	0	8	60	25	3	++++	Z,	
23	200	J.F.	M	2.9	5.8	13	7.600	1	0	0	0	3	52	29	9	++++	A,	
24	203	J.G.S.	M	2.7	10.4	42	7.000	0	1	0	0	1	59	33	6	++++		
25	209	A.L.D.	M	3.5	8.5	27	4.500	2	4	0	0	2	25	55	2	+++	N,L,P.	
26	225	S.B.N.	M	3.7	10.4	39	3.900	0	1	1	0	1	49	46	1	++	A,Z.	
27	230	E.C.P.	F	2.8	7.2	28	9.200	0	0	0	0	1	58	25	6	+++		

TABELA III  
 CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS DAS CÉLULAS DE LINHAGEM PLASMOCITÁRIA E DAS CÉLULAS MIELOMATOSAS

CÉLULAS	DIÂMETRO	FORMA	NÚCLEO					NUCLÉOLO			CITOPLASMA			
			Nº	FORMA	POSIÇÃO	DIÂMETRO	ESTRUTURA	Nº	TAMANHO	VISIBILIDADE	TAMANHO	NATUREZA	GRANULAÇÕES	VACÚOLOS
Plasmoblasto	$\pm 16 \mu$	redonda ou oval	1	esférica ou oval	central	$\pm 12 \mu$	red fina, cromatina em barras	vários	médio	difícil	pouco	ligeiramente basófilo	sem	sem
Proplasmócito	$15 \mu$ ↓ $25 \mu$	redonda ou oval	1	esférica ou oval	central ou excêntrico	$7-12 \mu$	red ligeiramente densa	vários	médio	fácil	pouco ↓ bastante	basófilo, halo pálido perinuclear	sem	alguns à margem da célula
Plasmócito	$10 \mu$ ↓ $20 \mu$	redonda, oval ou alongada	1	esférica	excêntrico	$5-10 \mu$	red densa em roda de leme	não visível			bastante	basófilo largo halo perinuclear	sem	alguns à margem da célula ou em toda ela
Célula mielomatosa	$15 \mu$ ↓ $30 \mu$	redonda, alongada, oval ou contorno indefinido	1 ou mais	esférica ou oval, dentada	excêntrico	$5-7 \mu$	red fina cromatina formando agregados	1 ou 2	médio ↓ grande	fácil	pouco abundante	turvo, basófilo ↓ acidófilo	finamente granular	alguns, muito proeminentes

MIELOGRAMA										
Material	Eritropoiese		Granulocitopoiese			Trombocitopoiese		Linh. plasmática		Observações
	Celularidade	Modalidade	Celularidade	Modalidade	Eosinofilia	Celularidade	Maturação	Celularidade	Morfologia	
hp	hp	nb	hp	s		hp	s	+++	D	
hp	hp	nb	hp	s		hp	s	+++	D	X,
hrp	hrp	nb	hrp	s		hrp	s	++++	D	
hrp	hp	nb	np	s		np	s	++	D	X,
hrp	hrp	nb	hp	s		np	s	+++	D	
hrp	hrp	nb	hp	s		np	s	++	D	
hrp	hrp	nb	hp	s		hrp	s	+++	D	
hrp	hp	nb	hp	--	+	hp	--	+++	D	
hp	hp	nb	hp	s	+	hp	--	+++	D	
np	hp	nb	hp	s		np	s	+++	D	
hrp	np	nb	hrp	s		np	s	+++	D	
nrp	hp	nb	hp	s		hp	--	+++	D	
hrp	hp	nb	hrp	s		np	•	+++	D	
hp	hp	nb	hp	s		hp	s	+++	D	
np	np	nb	np	s		np	s	+	D	
hrp	hp	nb	hp	--		hp	--	++++	D	
hp	np	nb	hp	s		hp	s	++	D	X,
hp	hp	nb	hp	s		hp	--	+++	D	
hrp	hp	nb	hp	s		np	s	+++	D	X,L
hp	hp	nb	hp	s		np	s	+++	D	
hp	hp	nb	hp	s		hp	--	+++	D	X,
np	np	nb	hp	s		hp	--	+++	D	
np	hp	nb	np	s		np	s	++	D	
hp	hrp	nb	hp	s		np	s	++	D	L,
hrp	hrp	nb	hrp	s		hp	--	++	D	X,
hrp	hp	nb	hp	s		np	s	+++	D	

TABELA II

QUADRO GERAL DOS 27 CASOS DIAGNOSTICADOS COMO SENDO DE PLASMOCITOMA

LEGENDA: A = anisocitose  
D = dismorfias  
H = hipocromia  
L = linfócitos plasmocitóides  
M = macrocitose  
P = plasmócitos  
R = reticulócitos  
X = rouleaux de hemácias  
hp = hipoplasia  
hrp = hiperplasia  
np = normoplasia  
nb = normoblasto  
s = satisfatório

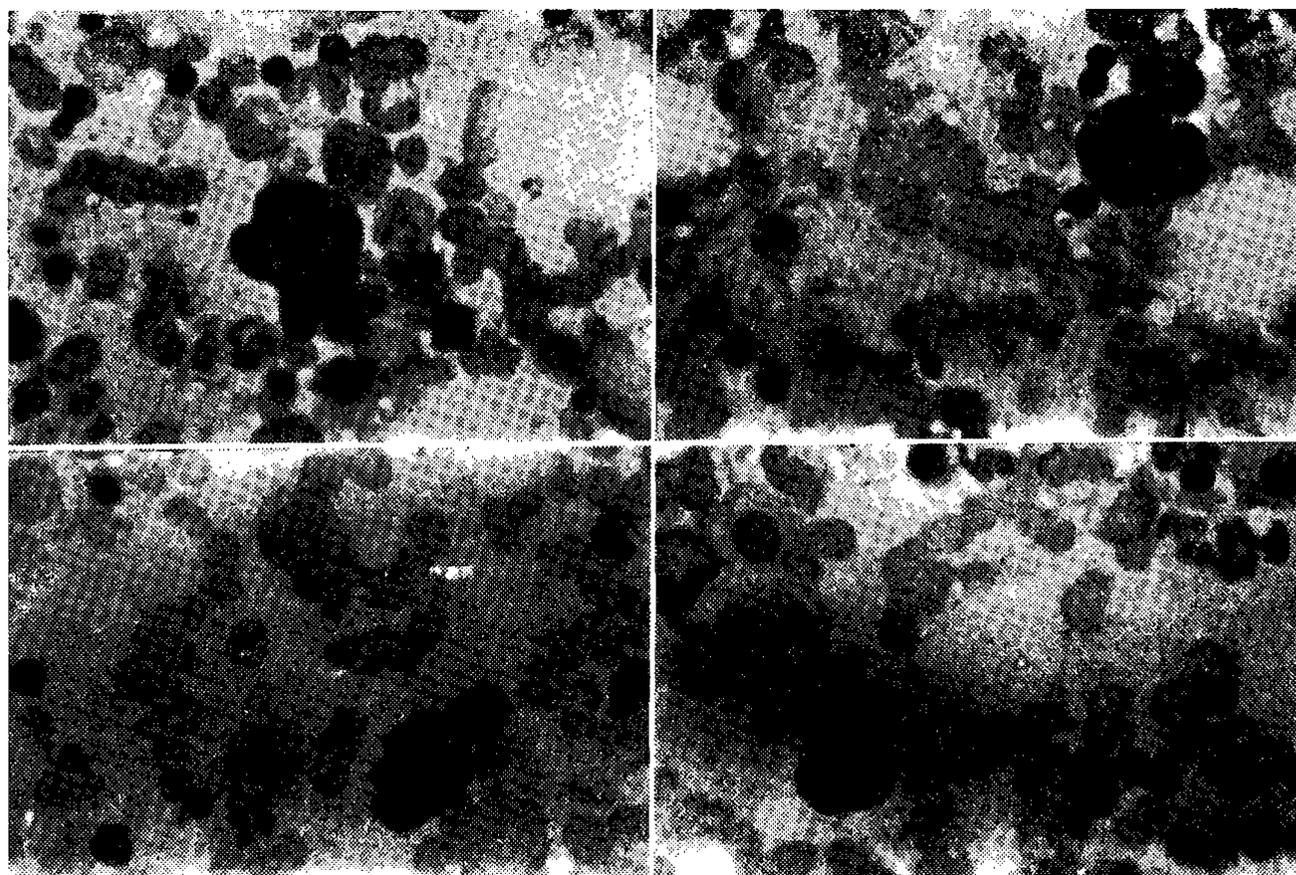


Fig. 5 — Medula óssea. Mieloma múltiplo. Acentuada plasmocitose. Metamielócitos e segmentados apresentando modificações estruturais. Perturbação no setor megacariocítico, traduzido pela presença de núcleos núcl. Col. Whight; Oc. 10 X; Obj. 40; Olympus.

### Discussão

A célula plasmática (plamócito, plasmazellen, célula cianófila de **Cajal**) é uma célula de origem reticular para alguns e linfocitária para outros; todavia, outros tipos celulares também foram apontados como sendo seus precursores.

Foi descrita pela primeira vez por **Ramon y Cajal** em 1890 e revisões cuidadosas sobre as suas características, funções e atipias podem ser encontradas na literatura já a partir de 1922.

Normalmente encontram-se em número reduzido no sangue (0-2%), sendo porém mais frequentes na medula (1-5%). Aumenta o número de células plasmáticas nos processos inflamatórios agudos e principalmente nos crônicos. Também foi assinalado um aumento nos casos de agranuloci-

tose, cirrose, febre tifóide, tuberculose, rubéola, sarampo, escarlatina, linfoma de células de linhagem plasmocitofagranuloma ingüinal, leucemia, mononucleose infecciosa, hepatite infecciosa e, em geral, nos casos de hipersensibilidade.

Parece ser evidente que as células plasmáticas seriam os maiores produtores de anticorpos (**Campdell et al** (5), **Fagraeus et al** (12), **Keuning et al** (15), **Kolouch et al** (16), **Nossal et al** (25) e **Ortega et al** (26)). Trabalhos neste sentido mostram um aumento marcante de células plasmáticas nos baços de animais que receberam repetidas injeções de antígenos (**Coons et al** (7,8) e **Keuning et al** (15)).

Nesses nossos achados vemos que as medulas com hiperplasia global apresentam geralmente um aumento, maior ou menor, das células reticula-

res plasmáticas. Trata-se porém de células de contorno definido e morfologia normal. Do mesmo modo, na hiperplasia parcial grânulo-plasmocitária, há também um aumento numérica apresentando, às vezes, ligeiro dimorfismo.

Encontramos também flutuações quantitativas de células plasmáticas nos casos de anemia perniciosa, anemia hemolítica, anemia ferropriva, púrpura hemorrágica, assim como em determinadas colonizações linfomatosas, leucemias agudas e na leucemia mielomatosa crônica.

Todavia, os quadros mais proeminentes no que diz respeito à predominância de células de linhagem plasmocitária encontram-se na leucemia de células plasmáticas e no plasmocitoma.

A primeira (**Brücher** et al (4), **Masera** et al (23), **Meyer** et al (24), **Ralston** et al (27) e **Thorling** et al (32)), é uma leucemia envolvendo só células plasmáticas. Caracteriza-se pela predominância de plasmoblastos e plasmócitos ou somente de plasmócitos e apresenta todos os sintomas comuns aos estados leucêmicos agudos. O mielograma mostra comumente hiperplasia da linhagem plasmocitária e o hemograma revela a presença de uma leucocitose generalizada na qual 30-90% são células plasmáticas; apresenta também anemia e trombocitopenia, assim como hiperproteïnemia. É interessante salientar aqui, que uma grande maioria de autores (**Bayrd** et al (2), **Diggs** et al (10), **Lichtenstein** et al (18), **Ralston** et al (27) e **Thorling** (32)), considera a leucemia de células plasmáticas como uma forma letal e aguda do plasmocitoma, e não

como uma entidade clínica e patologicamente diferente.

O plasmocitoma (mieloma de células plasmáticas, mieloma múltiplo) (**Alexanian** et al (1), **Bayrd** et al (2, 3), **Carson** et al (6), **Diggs** et al (10), **Erf** et al (11), **Lawrence** et al (17), **Lichtenstein** et al (18), **Maldonado** et al (20, 21), **Rosenthal** et al (28), **Spickard** et al (29) e **Waldenström** et al (33)), é uma doença localizada em primeiro lugar na medula e apresenta às vezes um mielograma bem característico. Em alguns casos o único achado de laboratório para o diagnóstico dessa entidade mórbida é o mielograma, a partir do qual orientam-se todas as outras pesquisas para o estudo desta moléstia.

Uma anemia moderada, de tipo normocítico, porém progressiva, e uma característica presente durante todo o curso da doença. Em nosso grupo a hemoglobina oscilou entre 6 a 10 g. por 100 ml e o número de hemácias entre 2 e 4 milhões por mm<sup>3</sup>. Não foram encontrados casos com policitemia (**Lawrence** et al (17) e **Spickard** (29)) e sim com anemia grave e macrocítica.

Alguns normoblastos aparecem no sangue periférico, porém nunca os megaloblastos. Existe às vezes moderada policromatofilia e ocasionalmente um fino ponteadado basófilo. Os reticulócitos podem ser ligeiramente aumentados em número, porém quase sempre flutuam de um modo irregular.

Foram encontrados casos nos quais a contagem da série vermelha foi difícil devido à tendência das hemácias se aglutinarem formando "rouleaux".

Este fenômeno, muito freqüente, é característico do mieloma múltiplo e acontece, provavelmente, pela influência da hiperproteinemia a qual será devida a um aumento de produção de globulina e crioglobulina. Outra característica encontrada foi o aumento da velocidade de hemossedimentação.

O quadro leucocitário apresentou-se normal ou ligeiramente aumentado ou diminuído. O exame diferencial foi normal ou apresentou aumento de linfócitos ou eosinófilos. Outras vezes foram encontrados alguns mielócitos e células plasmáticas. As verdadeiras células de mieloma tais como são encontradas na medula óssea (Brachet moderadamente negativo) aparecem raramente no sangue periférico.

A contagem de plaquetas foi normal na maioria dos casos estudados, porém trombocitopenia foi encontrada em dois casos. Dificuldade na retração do coágulo apresentou-se em um caso.

O exame da medula óssea mostrou o quadro mais proeminente no que diz respeito à citologia do mieloma múltiplo. Trata-se da predominância das células mielomatosas que constituem de 3 a 96% de todas as células da medula.

A clássica célula de mieloma é grande, de 15 a 30  $\mu$  de diâmetro, tem forma arredondada, ovóide, ou apresenta contorno indefinido e contém um núcleo esférico situado excêntrica-mente com um ou dois nucléolos às vezes bem volumosos. A membrana nuclear é bem definida e a cromatina não se apresenta tão fina como a do mieloblasto e também não tão grosseira nem em forma de roda de leme como na célula plasmática. O cito-

plasma é basófilo tomando cor azul vivo e podendo, em alguns casos, aparecer claro e vacuolizado (célula de Mott). Não é freqüente o halo claro perinuclear. As células do mieloma diferem das células plasmáticas por não corar tão bem com o Brachet.

Observou-se na maioria dos casos estudados, junto às células típicas de mieloma, um grande número de células parecidas às plasmáticas maduras e uma outra variedade de células bem maiores. Estas últimas apresentavam citoplasma esponjoso, ligeiramente basófilo e às vezes eosinófilo, com vacuolização proeminente. O núcleo redondo, oval ou em forma de rim, apresentava uma fina rede de cromatina com alguns agregados densos. O nucléolo, quando presente, era muito grande.

Também foram encontrados casos em que as células de mieloma eram enormes e altamente dismórficas apresentando 2, 3 e até 4 núcleos devido, provavelmente, à divisão mitótica do núcleo sem a correspondente divisão do citoplasma. Isto está de acordo com a teoria que considera os plasmócitos como células reticulares fixas, uma vez que nelas a poliploidia é comum. Outra característica das células fixas é que em condições normais encontram-se nos próprios tecidos onde se formam; isto explicaria o fato de que uma superprodução primária de células plasmáticas daria lugar mais facilmente a um plasmocitoma que a uma leucemia de células plasmáticas.

Em dois casos de plasmocitoma a medula apresentou uma proliferação de elementos linfoplasmocitóides parecidos aos encontrados nas desordens linfoproliferativas. Tratava-se de células cuja morfologia variava entre a

dos linfócitos típicos e a das células plasmáticas. Num destes casos podia-se formar uma seqüência morfológica entre ambos os tipos.

Vemos pois que a célula de mieloma pode apresentar um extraordinário pleomorfismo, o qual varia desde uma célula com as características da célula plasmática, ou a sua precursora, até uma célula de configuração completamente diferente. Entre estas existirão variações morfológicas intermediárias chamadas por alguns citologistas de elementos linfoplasmocitários. Isto sugere a existência de uma relação estreita entre a célula plasmática, a célula reticular e o linfócito (**Dameshek** <sup>(9)</sup>, **Jordan** <sup>(14)</sup>, **Maldonado et al** <sup>(20)</sup> e **Sundberg** <sup>(30)</sup>). Ainda não está claro até que ponto isso seria o resultado de uma diferenciação celular a partir dos imunoblastos ou de uma atividade independente de três linhagens celulares.

Possivelmente, este pleomorfismo estender-se-á até as organelas subcelulares, uma vez que, trabalhos realizados com o microscópio eletrônico (**Fischer et al** <sup>(13)</sup>, **Maldonado et al** <sup>(19, 20, 21 e 22)</sup> e **Suzuki et al** <sup>(31)</sup>) mostram que as células do mieloma múltiplo apresentam cinco tipos morfológicos de retículo endoplasmático, assim como inclusões nucleares e citoplasmáticas.

Todavia, parece-nos interessante citar também o estudo das células plasmáticas e mielomatosas do ponto de vista citométrico. Vemos, que, as células mielomatosas apresentam um relativo aumento no seu diâmetro celular, porém, este aumento dimensional é devido mais propriamente a um

aumento relativo do citoplasma que do núcleo. Quando se trata de células com características linfocitóides, o tamanho relativo do núcleo é superior ao apresentado pelo citoplasma.

A descrição das atipias apresentadas pelas séries branca e trombopoética, será estudada detalhadamente em outros trabalhos. Devemos, entretanto, assinalar aqui certas alterações verificadas nestas séries nos casos de plasmocitomas.

No estudo dos metamielócitos e bastonetes verificou-se que alguns deles, de grande porte, mostravam atipias nucleares; seriam provavelmente os precursores dos neutrófilos plurisegmentados, também atípicos. Nesses casos os núcleos apresentavam aparência clara e frouxa destacando-se, porém, volumosas massas cromatínicas escuras nos lóbulos ou segmentos. Expansões nucleares e segmentação disforme visualizavam-se também sem dificuldade.

Já no que se refere ao setor plaquetogenético, foi também constantemente observada leve atipia nuclear e, em alguns casos, aumento de formas representadas por núcleos nus, ou seja, sem protoplasma e com plaquetas, ou sem protoplasma e sem plaquetas. Notável é também a predominância de macroplaquetas nos agregados plaquetários e nas plaquetas isoladas.

Conseqüentemente, considerando todos estes dados, poder-se-á dizer que, nos casos de plasmocitoma, a medula apresentava um conjunto de alterações citológicas, as quais poderão servir como elementos auxiliares no esclarecimento do diagnóstico.

## SUMMARY

Two hundred fifty bone marrow specimens, including twenty seven from hematologically normal patients, were examined histologically. The Wright's and Brachet's stains were used.

Plasma cells were rarely seen in the peripheral blood and bone marrow of normal individuals, but they were prominent constituents in some pathological states.

A number significantly increased of plasma cells or mieloma cells were usually recognized in bone marrow from patients with plasmacytoma. These cells ranged from a very anaplastic immature form to closely resembling plasma cell. Even in the same patient, considerable pleomorphism often occurred, and variation in cell size, number of nuclei and degree of nuclear immaturity were common.

Although the results report certain observations regarding to the other cell series in patients with plasmacytoma. The most suggestive evidences were:

1. The red cells exhibited a tendency to agglutinate readily with "rouleaux" formation.
2. Increase in the number of metamyelocytes and segmented neutrophils with great variation in size and nuclear configuration.
3. Great increase in large platelet, atypical megakaryocyte forms and single, multiple or segmented naked nuclei.

Details will be described elsewhere.

## AGRADECIMENTOS

Desejamos expressar nossa gratidão ao Setor de Hematologia do Serviço de Clínica Médica do Hospital dos Servidores do Estado, IPASE, (Chefe Dr. Halley Pacheco de Oliveira), por ter-nos concedido autorização de acesso e estudo de grande parte do seu material e, em particular, ao Dr. Ricardo de Figueiredo pelo ensino prestado e pelo interesse demonstrado pelas nossas atividades.

Não poderíamos deixar de agradecer, também, a cooperação prestada pelos colegas e amigos da FIOCRUZ (Fundação Instituto Oswaldo Cruz) e Instituto Fernandes Figueira, que cedendo-nos material ou incentivando-nos nesta pesquisa, tornaram possível a realização desta série de trabalhos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — ALEXANIAN, R., Clinical and Laboratory Features of Multiple Myeloma. *Cancer Bull.*, 23 : 82-87, 1971.
- 2 — BAYRD, E. D.; HECK, F. J. Multiple myeloma: a review of 83 proved cases. *J. A. M. A.*, 133 : 147-157, 1947.
- 3 — BAYRD, E. D. The bone marrow on sternal aspiration in multiple myeloma. *Blood*, 3 : 987-1018, 1948.
- 4 — BRÜCHER, H.; WEICKER, H. Beitrag zur lymphatischen plasmazellulären Reticulose. *Acta haemat.*, 13 : 272-289, 1955.
- 5 — CAMPDELL, B.; GOOD, R. A. Cytopathology of the brain and reticuloendothelial organs in allergic encephalitis in guinea pigs. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 63 : 298-310, 1950.

- 6 — CARSON, C. P.; ACKERMAN, L. V.; MALTBY, J. D. Plasma cell Myeloma. *Am. J. Clin. Path.*, 25 : 849-888, 1955.
- 7 — COONS, A. H.; LEDUC.; CONNOLLY, J. M. Leucocytes involved in antibodies formation. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 59:951-955, 1955.
- 8 — COONS, A. H.; KAPLAN, M. H. Localization of antigen in tissue cells. *J. Exper. Med.*, 91 : 1-13, 1950.
- 9 — DAMESHEK, W. "Immunoblasts" and "Immunocytes" — An Attempt at a Functional Nomenclature. *Blood*, 21 : 243-245, 1963.
- 10 — DIGGS, L. W. SIRRIDGE, M. S. A study of the sternal marrow and peripheral blood of fifty-five patients with plasma cell myeloma. *J. Lab. Clin. Med.*, 32 : 167-177, 1947.
- 11 — ERF, L. A.; HERBUT, P. A. Comparative cytology of Wright's stained smear and histologic section of multiple myeloma. *Am. J. Clin. Path.*, 16 : 1-12, 1946.
- 12 — FAGRAEUS, A. Antibody production in relation to the development of plasma cells. *Acta Med. Scandinav.*, 130 (suppl. 204) : 1-122, 1948.
- 13 — FISHER, E. R.; ZAWADZKI, Z. A. Ultrastructural Features of Plasma Cells in Patients with Paraproteinemias. *Amer. J. Clin. Path.*, 54 : 779-789, 1970.
- 14 — JORDAN, H. E. The origin and fate of plasmocytes: a comparative histologic study of plasmocytes of normal lymph nodes and tumors of multiple myeloma. *Anat. Rec.*, 119 : 325-347, 1954.
- 15 — KEUNING, F. J.; VAN DER SLIKKE, L. B. The role of immature plasma cells, lymphoblasts and lymphocytes in the formation of antibodies, as established in tissue culture experiments. *J. Lab. and Clin. Med.*, 36 : 167-182, 1950.
- 16 — KOLOUCH, F.; GOOD, R. A.; CAMPBELL, B. Reticulo-endothelial origin of bone marrow plasma cells in hypersensitive states. *J. Lab. Clin. Med.*, 32 : 749-755, 1947.
- 17 — LAWRENCE, J. H.; ROSENTHAL, R. L. Multiple Myeloma Associated with Polycythemia. *Am. J. M. Sc.*, 218 : 149-154, 1949.
- 18 — LICHTENSTEIN, L.; JAFFE, H. L. Multiple Myeloma. *Arch. Path.*, 44 : 207-246, 1947.
- 19 — MALDONADO, J. E.; BROWN, A. L. Jr.; BAYRD, E. D.; PEASE, G. L. Cytoplasmic and intranuclear electron-dense bodies in myeloma cell. Light and electron microscopy observations. *Arch. Path.*, 81 : 484-500, 1966.
- 20 — MALDONADO, J. E.; KYLE, R. A.; BROWN, A. L. Jr.; BAYRS, E. D. "Intermediate" cell types and mixed cell proliferations in multiple myeloma: Electron Microscopic Observations. *Blood*, 27 : 212-226, 1966.
- 21 — MALDONADO, J. E.; BAYRD, E. D.; BROWN, A. L. Jr. The flaming cell in Multiple myeloma. A light and electron microscopy study. *Am. J. Clin. Path.*, 44 : 605-612, 1965.
- 22 — MALDONADO, J. E.; BROWN, A. L. Jr.; BAYRD, E. D.; PEASE, G. L. Ultrastructure of the myeloma cell. *Cancer*, 19 : 1613-1627, 1966.
- 23 — MASERA, P.; BENZIO, G.; PAGLIARDI, G. L. Indagini fisiopatologiche e citogenetiche su due casi di leucemia plasmacellulare. *Minerva Med.*, 61 : 2005-2012, 1970.
- 24 — MEYER, L. M.; HALPERN, V.; OGDEN, F. N. Acute plasma cell leukemia. *Ann. Int. Med.*, 22 : 585-598, 1945.
- 25 — NOSSAL, G. J. V. Antibody production by single cells. III The histology of antibody production. *Brit. J. Exper. Path.*, 40 : 301-311, 1959.
- 26 — ORTEGA, L. G.; MELLORS, R. C. Cellular sites of formation of gamma globulin. *J. Exper. Med.*, 106 : 627-640, 1957.
- 27 — RALSTON, L. S.; WASDAHL, W. A.; SAIKI, A. K. Acute plasma cell leukemia. *Amer. J. Med. Sci.*, 236 : 233-238, 1958.
- 28 — ROSENTHAL, N.; VOGEL, P. Value of the sternal puncture in the diagnosis of multiplo myeloma. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 4 : 1001-1019, 1938.

- 29 — SPICKARD, A. Multiple Myeloma with Myelofibrosis and with Polycythemia Vera: further evidence of a relationship between the myeloproliferative disorders. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 107 : 234-240, 1960.
- 30 — SUNDBERG, R. D. Lymphocytes and plasma cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 59 : 671-689, 1955.
- 31 — SUZUKI, I.; TAKAHASHI, M.; ILOH, S. Ultrastructural study of human myeloma cells in relation to its function. *J. Clin. Path.*, 25 : 339-350, 1970.
- 32 — THORLING, E. B. Leukaemic Myelomatosis (Plasma-Cell Leukaemia). *Acta haemat.*, 28 : 222-229, 1962.
- 33 — WALDENSTRÖM, J.; PARASKEVAS, F.; HEREMANS, J. The incidence and cytology of different myeloma types. *Lancet*, 1 : 1147, 1961.