

Bibliografía

- Bain BJ, Brunning RD, Vardiman J, Thiele J. Chronic neutrophilic leukaemia. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4.ª ed. WHO; 2008. pp. 38-9.
- Kohmura K, Miyakawa Y, Kameyama K, Kizaki M, Ikeda Y. Granulocyte colony stimulating factor-producing multiple myeloma associated with neutrophilia. *Leuk Lymphoma* 2004; 45 (7): 1475-9.
- Brody J, Beizer LH, Schwartz S. Multiple myeloma and the myeloproliferative syndromes. *Am J Med* 1964; 36: 315-9.
- Cerehli C, Undar B, Akkoc N, Onvural B, Altungoz O. Co-existence of LNC and light chain MM. *Acta Haematol* 1994; 91: 32-4.
- Gnerre P, Ottonello L, Montecucco F, Boero M, Dallegri F. Nephrotic syndrome in a patient with IgM myeloma with associated neutrophilia. *Eur J Haematol* 2008; 79: 76-80.
- Stevenson JP, Schwarting R, Schuster S. Analysis of clonality using x-linked polymorphisms in a patient with multiple myeloma and myelofibrosis. *Am J Hematol* 1998; 59: 79-82.
- Nagai M, Oda S, Iwamoto M, Marumoto K, Fujita M, Takahara J. Granulocyte-colony stimulating factor concentrations in a patient with plasma cell dyscrasia and clinical features of chronic neutrophilic leukaemia. *J Clin Pathol* 1996; 49 (10): 858-60.
- Usuda H, Naito M, Ohayach K, Iizumi T. A case of multiple myeloma producing granulocyte colony-stimulating factor. *Pathol Int* 1997; 47 (12): 866-9.
- Sebasky MM, Gupta P, Filice G. Elevated granulocyte colony-stimulating factor, non-infectious. Leukocytosis and fever in a patient with multiple myeloma. *J Gen Intern Med* 2008; 23 (12): 2134-5.
- Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. *Nat Rev Immunol* 2005; 5 (3): 230-42.

Caso 7

LA CÉLULA DE HARGRAVES RECUPERADA

P. BELTRÁN, S. GIL, M. SANTERO, J. BRAVO, N. CLAROS, M. CABERO, R. CABRERA
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

Motivo de consulta: Mujer de 17 años que acudió al Servicio de Urgencias derivada por su médico de atención primaria por anemia y fiebre persistente.

Historia clínica: Sin antecedentes personales de interés. Tiene dos familiares (primo y bisabuela) con historia de anemia hemolítica.

Refería cuadro de 1 mes de evolución de anorexia y astenia asociadas, en los últimos 15 días, a fiebre elevada y tos seca, por lo que había recibido tratamiento antibiótico empírico sin respuesta.

Exploración física: Palidez cutánea. Hepatomegalia de 4 cm por debajo del reborde costal. Resto: dentro de la normalidad.

Pruebas complementarias: *Hemograma:* leucocitos: $3,98 \times 10^9/L$; neutrófilos: $3,21 \times 10^9/L$; linfocitos: $0,58 \times 10^9/L$; monocitos: $0,18 \times 10^9/L$; hemoglobina: 85 g/L; VCM: 86 fL; plaquetas: $298 \times 10^9/L$. Reticulocitos: 1,8% (normal: 0,5-2,5). Frotis de sangre periférica: rasgos displásicos en la serie granulocítica con hiposegmentación, dacriocitos, 1% esquistocitos (Figura 1).

Bioquímica: función renal normal; ALT: 103 U/L (normal: 6-40); AST: 289 U/L (normal: 6-40); GGT: 202 U/L (normal: 6-36); LDH: 1.770 U/L (normal: 230-460); bilirrubina: 0,2 mg/dL (normal: 0,3-1,1); beta-2 microglobulina: 4,96 mg/L (normal: 0,8-2,5). VSG: 63 mm/h (0-10). Función tiroidea: normal.

Estudio de anemia: ferritina: 498 ng/mL (normal: 15-180); transferrina: 144 mg/dL (normal: 200-360); vitamina B₁₂: 468 pg/mL (normal: 200-900); ácido fólico: 2,6 ng/mL (normal: 3-20). Prueba de Coombs directa: positiva IgG. Haptoglobina: indetectable.

Pruebas de imagen: TC torácica normal. Ecografía abdominal en la que se observó una ligera hepatomegalia, sin otros hallazgos de interés.

Serologías: VIH, VHB, VHC y toxoplasma negativas. CMV IgG positivo.

Mielograma: estudio citomorfológico: aspirado normocelular, con buena representación de todas las series en todos los estadios madurativos. Se observa abundante material amorfo de contornos redondeados, extracelular que, en algunas ocasiones, está siendo fagocitado por neutrófilos e histiocitos, con disposición que recuerda al fenómeno LE. No se han visto otros signos significativos de hemofagocitosis ni infiltrados de aspecto neoplásico (Figuras 2, 3 y 4). Conclusiones: médula ósea reactiva con material amorfo sugestivo de restos nucleares desnaturalizados, compatible como primera posibilidad con lupus eritematoso. Citogenética: cariotipo en médula ósea 46, XX [20].

Estudio de autoinmunidad: anticuerpos antinucleares $\geq 1/640$ (título máximo) con patrón homogéneo, por

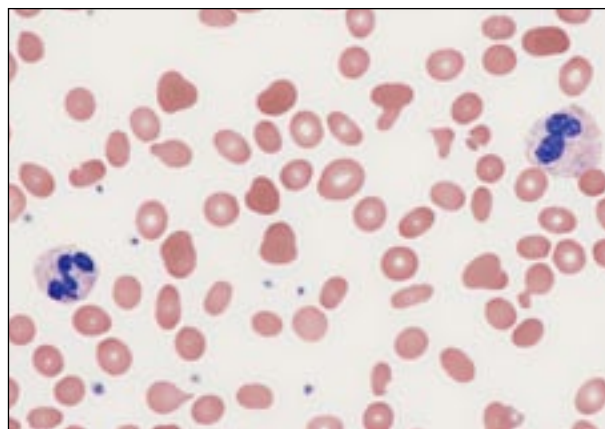


Figura 1. Frotis de sangre periférica. Destaca la moderada poiquilocitosis, la presencia de hematias "en champiñón" y neutrófilos reactivos con cuerpos de Döhle (Wright modificado $\times 100$).

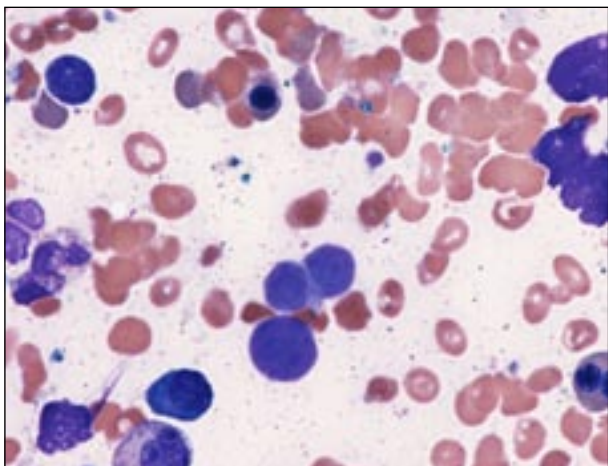


Figura 2. Frotis de médula ósea. Obsérvense en el centro tres inclusiones esféricas basófilas de material parcialmente desnaturalizado de probable origen cromatínico. A la derecha, un eritroblasto binucleado (Wright modificado $\times 100$).

lo que se realizó una prueba de *screening* a 12 antígenos comunes en enfermedades autoinmunes a través del kit CTD (*connective tissue diseases*). El *screening* tuvo un resultado positivo (ratio 15, valores normales 0,7-1). No se consiguió demostrar especificidad a los antígenos más frecuentes estudiados individualmente dentro de este grupo (anti-ENA Jo, anti-ENA Scl, anti-ENA SS-A/Ro, anti-ENA SS-B/La, anti-ENA U1 RNP, anti-ENA RNP-70 y anticuerpos anti-ENA Sm: negativos). Anticuerpos Anti-dsDNA > 600 (10-15 UI/mL). Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos frente a proteinasa 3 negativo por inmunofluorescencia, frente a mieloperoxidasa positivos por inmunofluorescencia ($> 1:20$), negativos posteriormente en el estudio cuantitativo. Anti-cardiolipina IgG: 21,90 mg/L (valores normales: 1-18). No se realizó nueva determinación para confirmar positividad dentro de las primeras 6 semanas.

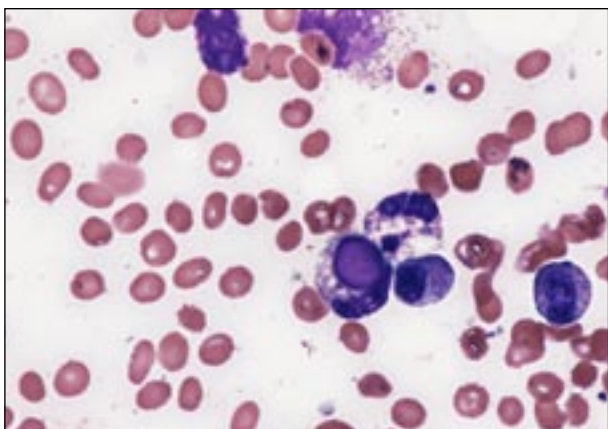


Figura 3. Frotis de médula ósea. Se aprecia un granulocito con una inclusión esférica en su interior correspondiente a un núcleo fagocitado (Wright modificado $\times 100$).

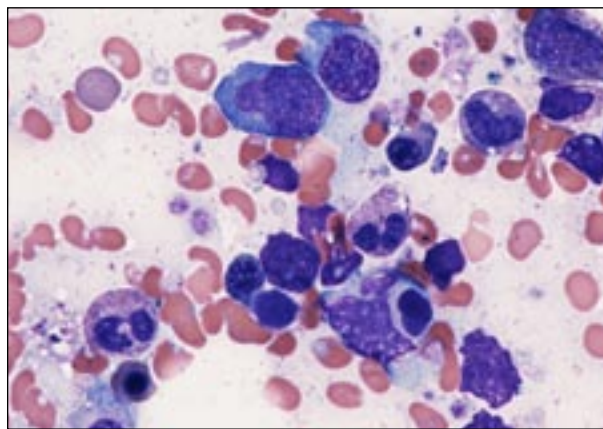


Figura 4. Frotis de médula ósea. Se observa un macrófago con material esférico intracitoplasmático previamente modificado (Wright modificado $\times 100$).

Diagnóstico: Lupus eritematoso sistémico (LES).

Discusión: En 1948, Hargraves, Richmond y Morton publicaron que al estudiar la médula ósea de pacientes diagnosticados de LES se observaban fagocitos que contenían masas basófilas en su interior. Este material intracitoplasmático se teñía con la técnica de Feulgen, lo que indica que se trataba de material nuclear⁽¹⁾.

Este descubrimiento supuso un avance importante en el diagnóstico del LES, puesto que se trataba de la primera prueba relativamente específica de esta enfermedad. Lo que desconocían entonces era si se trataba de restos nucleares desnaturalizados o era material que había sido fagocitado. En 1949 Haserick y Bortz descubrieron que la infusión de plasma de personas enfermas inducía el fenómeno en personas sanas, lo que apoyaba la teoría de que existía algún factor (factor LE) en el suero de estos pacientes relacionado directamente con la patología, de tal forma que, cuanto más enfermo estaba el paciente cuyo suero se había recogido, en mayor cantidad se desarrollaba el fenómeno⁽²⁾ sobre células del receptor sano.

Hoy sabemos que la célula LE es el resultado de la fagocitosis, ejercida por polinucleares y macrófagos, de núcleos de linfocitos opsonizados por los anticuerpos antinucleares (ANA) presentes en el suero del paciente⁽³⁾. Estos anticuerpos son inmunoglobulinas que reconocen como hapteno el ADN del enfermo, especialmente la histona H1, dando lugar a un “cuerpo hematoxilínico” que posteriormente será fagocitado⁽⁴⁾.

Las podemos ver en muestras de médula ósea, pero también al analizar un derrame pleural o pericárdico de pacientes con LES⁽⁵⁾. Normalmente no se encuentran en sangre periférica, aunque Sundberg y Lick observaron que se podían encontrar células LE en el *buffy-coat* tras un periodo de incubación⁽⁶⁾.

Desde que está ampliamente disponible el estudio de inmunología con detección de ANA, no se realiza de rutina el estudio citomorfológico de la médula ósea en

pacientes con sospecha de LES a la búsqueda de estos fagocitos. Sin embargo, existen en la literatura cuadros clínicos atípicos⁽⁷⁾ en los cuales la detección de células LE en médula ósea o en el análisis de derrames secundarios a serositis llevaron a una búsqueda precoz de enfermedades autoinmunes, acelerando el diagnóstico y el tratamiento, sin olvidar que de hecho sigue considerándose un criterio diagnóstico independiente. Además, la presencia del fenómeno LE se ha relacionado con una afectación clínica y orgánica más severa⁽⁴⁾.

Nuevas técnicas desarrolladas en los laboratorios, como la citometría de flujo, han querido incorporar la detección de este fenómeno por su valor diagnóstico⁽⁸⁾.

Aunque se ha relacionado fundamentalmente con el lupus eritematosos sistémico, este fenómeno puede producirse en otras enfermedades de origen inmune como el síndrome de Sjögren o la artritis reumatoide.

Para recordar

- Las células LE son fagocitos (granulocitos o macrófagos) con restos nucleares de linfocitos englobados en su citoplasma.
- No se encuentran células LE en sangre periférica salvo que el fenómeno sea provocado.
- En algunos casos de LES pueden hallarse células LE en derrames secundarios a serositis y en extensiones del grumo medular, junto con núcleos de linfocitos desnudos y desnaturalizados.
- Su presencia permite la sospecha precoz de patología inmune e implica una afectación orgánica severa.
- Aunque son típicas de LES, pueden encontrarse también en el síndrome de Sjögren o en la artritis reumatoide.

Bibliografía

1. Hepburn AL. The LE cell. *Rheumatology* 2001; 40 (7): 826-7.
2. Haserick JR, Bortz DW. Normal bone marrow inclusion phenomena induced by lupus erythematosus plasma. *J Invest Dermatol* 1949; 13: 47-9.
3. Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. Quinta edición. Madrid: Acción Médica; 2006. p. 790.
4. Schett G, Rubin R, Steiner G, Hiesberger H, Muller S, Smolen J. The lupus erythematosus cell phenomenon. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43: 420-8.
5. Farreras, Rozman. Principios de medicina interna. Decimoquinta edición. Elsevier España; 2004. pp. 1092-8.
6. Sundberg RD, Lick NB. LE cells in the blood in acute disseminated lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1949; 12: 83-4.
7. Chou KT, Lee YC, Chen CW, Shih JF, Tung SM, Yang YT, Perng RP. Lupus erythematosus (LE) cells in ascites: initial diagnosis of systemic lupus erythematosus by cytological examination: a case report. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1931-3.
8. Böhm I. Flow cytometric analysis of the LE cell phenomenon. *Autoimmunity* 2004; 37: 37-44
9. Park JY, Malik A, Dumoff KL, Gupta PK. Case report and review of lupus erythematosus cells in cytology fluids. *Diagn Cytopathol* 2007; 35: 806-9.