

MATERIAL COMPLEMENTARIO.

SANGRE Y MÉDULA ÓSEA.

Elaborado por: Dr. Andrés Dovale Borjas

Profesor Titular.

Sangre

La sangre es una variedad de tejido conectivo constituida por elementos figurados: eritrocitos o hematíes(células rojas), leucocitos(células blancas) y plaquetas(pequeños fragmentos celulares); suspendidos en un medio intercelular líquido amarillento y transparente denominado plasma sanguíneo, que circula por el interior del sistema cardiovascular realizando numerosas funciones: transporta oxígeno desde los pulmones y sustancias nutritivas desde el sistema digestivo hacia todos los órganos y tejidos de la economía; y dióxido de carbono y otros materiales de desecho del metabolismo celular hasta los pulmones y los riñones donde son eliminados. Brinda mecanismos de intercambio y comunicación entre los tejidos y órganos del cuerpo al transportar las hormonas y el agua y los electrolitos en todo el organismo.

La sangre no brinda un apoyo estructural como otras variedades de tejido conectivo excepto funcionalmente como ocurre en los tejidos eréctiles; v.g. en los cuerpos cavernosos y esponjosos del pene durante la erección.

De los elementos figurados sólo los eritrocitos y las plaquetas realizan sus funciones en la sangre ya que los leucocitos emigran a través de las paredes de los capilares y las vénulas hacia los órganos y tejidos donde completan su ciclo vital, realizan sus funciones defensivas y degeneran o en el caso de los linfocitos pueden retornar a la sangre a través de la linfa y de esta forma recircular durante meses e incluso años entre la sangre y los tejidos.

Una persona adulta posee aproximadamente 5 litros de sangre que representan alrededor del 7 % del su peso corporal. Los eritrocitos constituyen cerca del 45 % del volumen sanguíneo mientras que los leucocitos y las plaquetas sólo el 1 %, el 54 % restante lo ocupa el plasma sanguíneo.

Si la sangre se extrae o escapa de los vasos sanguíneos se coagula en muy pocos minutos transformándose en una masa gelatinosa de color rojo oscuro. Para realizar diferentes estudios en el laboratorio o para almacenarla y usarla en transfusiones se le añaden sustancias que impiden su coagulación.

El conocimiento profundo de las características normales de los elementos figurados de la sangre es muy importante en la práctica médica, ningún otro tejido es estudiado con tanta frecuencia para fines diagnósticos. El estudio microscópico de frotis sanguíneos teñidos no solo aporta informaciones acerca de las enfermedades que afectan principalmente a la sangre, sino que también ofrece datos indirectos sobre infecciones bacterianas, virales y parasitarias que le permiten al equipo de salud identificar la enfermedad, seguir su evolución y valorar la eficacia de su tratamiento.

Eritrocitos

En un mm^3 de sangre hay $5,4 \pm 0,8$ millones de eritrocitos en el hombre y $4,8 \pm 0,6$ millones en la mujer.

Son células anucleadas, pierden el núcleo y casi todos sus organitos durante su formación en la médula ósea, tienen forma de disco bicóncavo de unos $7.5 \mu\text{m}$ de diámetro cargadas de hemoglobina(33 % de su masa). La superficie de un eritrocito es de $140 \mu\text{m}^2$ y la superficie de todos los eritrocitos abarca alrededor de $3\ 800 \text{m}^2$ casi 2 000 veces mayor que la superficie corporal, lo que favorece su función de transporte de oxígeno y dióxido de carbono.

En las zonas gruesas de los frotis sanguíneos los eritrocitos se agrupan formando “pilas de monedas” denominadas rouleaux. Este fenómeno no ocurre en la sangre circulante.

Los eritrocitos no teñidos presentan un color amarillo pálido o canela debido a su contenido de hemoglobina.

En los frotis sanguíneos finos, secados y coloreados con mezclas de colorantes ácidos y básicos (coloración de Giemsa o de Wright), la mayoría de los eritrocitos toman una coloración rosada fuerte pero algunos, los más jóvenes, recientemente incorporados a la circulación, pueden mostrar un tinte azulado o verdoso debido a la tinción de ribosomas residuales, son denominados eritrocitos policromatófilos o reticulocitos porque al teñirse con azul brillante de cresilo muestran una delicada red basófila en su citoplasma. En 24 horas los reticulocitos maduran y pierden su basofilia. Los reticulocitos representan cerca del 1 % del total de eritrocitos y su recuento es utilizado en el estudio de las anemias porque ofrece una medida aproximada del ritmo de producción de eritrocitos en la médula ósea.

Los eritrocitos son muy flexibles y pueden deformarse cuando atraviesan los capilares más estrechos.

En soluciones moderadamente hipotónicas los eritrocitos se hinchan y pueden adoptar una forma unicóncava o “en taza” y en las fuertemente hipotónicas su membrana se desgarran y pierden su contenido de hemoglobina, este fenómeno se denomina hemólisis.

La falta de ATP provoca en los eritrocitos la crenación que determina la formación de 10 a 30 proyecciones cónicas cortas en su superficie, en ese estado se les denomina equinocitos.

En los pulmones el oxígeno se combina en forma laxa con las porciones hem de la hemoglobina de modo que puede ser liberada al paso de los eritrocitos por los capilares tisulares. Al mismo tiempo la enzima anhidrasa carbónica cataliza (acelerándola 5 000 veces) la interacción del dióxido de carbono con el agua en el interior de los eritrocitos, formándose ácido carbónico que se disocia inmediatamente en iones hidrógeno (H^+) y bicarbonato (CO_3H^-).

En los pulmones el bicarbonato se disocia y el CO_2 se separa de la hemoglobina y difunde a través de la membrana respiratoria hacia el aire alveolar y es exhalado.

La disminución del número de eritrocitos o de su contenido de hemoglobina es causa de anemia.

Los eritrocitos pueden variar de tamaño y de forma en las anemias. Las modificaciones del tamaño se conocen como **anisocitosis** y las de forma **poiquilocitosis**.

Según el tamaño de los eritrocitos las anemias pueden ser **macrocíticas**, **normocíticas** o **microcíticas**. Según el contenido de hemoglobina en cada eritrocito las anemias pueden ser **hipercrómicas**, **normocrómicas** o **hipocrómicas**. Por ejemplo, el déficit de hierro en la dieta causa una anemia microcítica hipocrómica.

Estructura al microscopio electrónico.

La membrana del eritrocito al microscopio electrónico muestra la imagen típica de la bicapa lipídica atravesada por algunas proteínas integrales y, unida a ella, por su cara citoplasmática una trama de filamentos cortos que forman parte del citoesqueleto constituida por espectrina, actina y dos proteínas asociadas, denominadas de la banda 4.1 y 4.9 según su movilidad electroforética, mientras que la anquirina (una fosfoproteína) las une a una proteína transmembrana (banda 3) brindándole estabilidad y elasticidad a la membrana.

Las cadenas de carbohidratos de los glucolípidos y glucoproteínas de la membrana del eritrocito contienen diversos determinantes antigénicos que pueden desencadenar diversas reacciones inmunitarias graves. Dos de ellas constituyen la base del sistema ABO de grupos sanguíneos. Los eritrocitos pueden presentar en su membrana el antígeno A, el B, el A y el B, o ninguno de los dos. Por tanto existen 4 grupos sanguíneos principales: A, B, AB y O.

Otro factor inmunitario que puede causar efectos adversos es el antígeno Rh. Los anticuerpos (Ac) contra este antígeno no se desarrollan espontáneamente como sucede con los antígenos del sistema ABO, pero si una persona que carece de él (es Rh negativa) recibe sangre de otra que si lo presenta, los desarrolla, y cualquier otra transfusión de sangre Rh positiva puede producir consecuencias muy graves, además si una mujer Rh negativa embarazada presenta

un feto Rh positivo, puede elaborar Ac que atraviesan la placenta y dan lugar a enfermedad hemolítica en el recién nacido.

La vida media de los eritrocitos es de 120 días al cabo de los cuales sufren alteraciones y son destruidos por los macrófagos en el bazo, el hígado y la propia médula ósea donde se originaron.

Plaquetas

Las plaquetas son corpúsculos diminutos, incoloros y anucleados que están presentes en la sangre de todos los mamíferos. Desempeñan un importante papel en la coagulación de la sangre en las zonas de lesión de los vasos sanguíneos.

Las plaquetas se originan en la médula ósea por la fragmentación de células nucleadas de gran tamaño llamadas megacariocitos. Su vida media en sangre es de 9 a 10 días al cabo de los cuales son destruidas principalmente en el bazo.

Son finos discos biconvexos de **2 a 3 μm de diámetro**, presentan forma redondeada u oval vistas de frente y fusiformes de perfil. Su número oscila entre 150 000 y 300 000 por mm^3 de sangre. En los frotis de sangre teñida presentan una zona central que contiene gránulos azurófilos (se colorean con el azur de color azul oscuro) que se denomina granulómera y una zona periférica estrecha de color azul pálido que se denomina hialómera.

En la hialómera se observa al M/E un haz de 10 a 15 microtúbulos que se localizan en la zona media paralela al eje mayor de las plaquetas que les sirve para mantener su forma discoide. También presenta una alta concentración de actina y de miosina que forman filamentos continuos cuando se activan las plaquetas.

En la granulómera se observan pocos ribosomas, partículas de glucógeno y canalículos que comunican con la membrana y sirven para la captación de solutos y secreción de productos durante la activación. Otros túbulos delgados y anastomosados que contienen material electrodensito parecen ser restos del RE del megacariocito. También presenta gránulos de 0,2 μm de diámetro rodeados por membrana que contienen: factor plaquetario IV (contrarresta la acción de la heparina), factor de Willebrand (glucoproteína que facilita la adhesión de las plaquetas al endotelio vascular), factor de crecimiento derivado de las plaquetas que estimula la proliferación de los fibroblastos y trombospodina, glucoproteína que interviene en la agregación plaquetaria durante la coagulación de la sangre.

Función de las plaquetas.

Si se daña el endotelio vascular las plaquetas se adhieren entre sí y a la zona dañada formando un trombo plaquetario e iniciando el proceso de coagulación de la sangre con lo que detienen la hemorragia y establecen las bases para el proceso de regeneración. Durante su activación las plaquetas liberan el contenido de sus gránulos alfa y se desarrollan finas prolongaciones en su superficie.

Las plaquetas son responsables de la retracción del coágulo sanguíneo a la mitad de su tamaño original por la contracción debida a los filamentos de actina y miosina. La hemostasia secundaria a la oclusión de la luz vascular es favorecida por la constricción del vaso.

El déficit en el número de plaquetas, trombocitopenia, o en su estructura y función, trombocitopatía, son causa de enfermedades hemorrágicas como la púrpura trombocitopénica de carácter hereditario.

Leucocitos

Son células incoloras en la sangre fresca que presentan núcleo. Son esféricas en la sangre pero en los tejidos e in vitro son pleomórficas ameboides.

Los leucocitos se clasifican en **granulosos** y **no granulosos** según posean o no gránulos específicos en su citoplasma. Los leucocitos granulosos se clasifican a su vez en eosinófilos, basófilos y neutrófilos según la afinidad de sus gránulos por los colorantes en las tinciones de frotis sanguíneos. Los leucocitos no granulosos son los linfocitos y los monocitos. Todos los leucocitos presentan un solo núcleo pero en la clínica se denominan "leucocitos"

mononucleares” a los no granulados para diferenciarlos de los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos) en los que el núcleo presenta varias lobulaciones.

La concentración de leucocitos en el adulto sano oscila entre 5000 y 10000 por mm^3 de sangre, o lo que es lo mismo $5-10 \times 10^9$ por litro, en los niños la concentración es mayor. Las proporciones relativas de los distintos tipos de leucocitos, al recuento (leucograma diferencial) son bastante constantes: neutrófilos 55 – 65 %; eosinófilos, 1- 3 %; basófilos, 0-1 %; linfocitos, 25-40 %; y monocitos, 2-8 %. Muchas enfermedades pueden alterar el número de uno de ellos en mayor medida que el de los demás, por lo que el recuento diferencial es muy útil para el diagnóstico y la evolución de estas enfermedades. En los tejidos donde realizan sus funciones los leucocitos son muy numerosos pero muy difíciles de cuantificar.

Neutrófilos

Son los leucocitos más abundantes, **constituyen del 55 al 65 % del total de leucocitos**, en toda la sangre hay de 20000 a 30000 millones. Permanecen en sangre sólo 8 horas. En los frotis presentan un diámetro de 10 a 12 μm . Su núcleo presenta de dos a cinco lobulaciones unidas entre sí por regiones muy adelgazadas, su número depende de la edad de la célula, los más jóvenes tienen el núcleo alargado en forma de herradura, sin lobulaciones y se denominan “formas en banda” o “stab”. No se observan nucleolos. En los neutrófilos de las mujeres uno de los cromosomas X condensado puede formar un lobulillo pequeño en forma de palillo de tambor, su conteo permite establecer el sexo genético. En el recuento diferencial su número es un indicador de la incorporación de nuevos neutrófilos a la sangre desde la médula ósea.

El citoplasma presenta gran cantidad de gránulos específicos en forma de granos de arroz muy finos que se tiñen débilmente de color malva, de ahí el nombre de neutrófilos, también presenta escasos gránulos azurófilos, más grandes, que se tiñen intensamente con colorantes básicos. La zona más externa del citoplasma es rica en filamentos de actina que participan en los movimientos ameboides de estas células.

Los gránulos específicos contienen fosfatasa alcalina, colagenasa, lisozima, lactoferritina y proteínas básicas que presentan actividad antibacteriana no enzimática denominadas fagocitinas mientras que los gránulos azurófilos contienen peroxidasa, β -glucuronidasa y fosfatasa ácida, por lo que se consideran lisosomas.

Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa del organismo frente a invasiones bacterianas. Mediante el fenómeno de la quimiotaxis ellos se dirigen al sitio de la infección y una vez allí desarrollan una actividad fagocítica intensa y luego mueren para formar el pus que se acumula en el lugar. El proceso es más efectivo si el organismo posee Ac contra las bacterias, en ese caso las IgG se unen a la superficie de las bacterias y el factor C3b, del complemento se une al complejo antígeno-anticuerpo, al conjunto se le denomina opsonina y a la fagocitosis facilitada por las opsoninas se denomina fagocitosis inmunitaria. Se habla de fagocitosis inespecífica cuando los neutrófilos fagocitan restos celulares y partículas sólidas sin la ayuda de las opsoninas.

La adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales en las zonas de infección se atribuye a una proteína denominada molécula de adhesión leucocitaria 1 (LCAM-1) aunque otras células también participan elaborando la interleucina 1β (IL- 1β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que estimulan la producción por las células endoteliales de las moléculas de adhesión leucocito-endotelio 1 (ELAM-1).

Además de su actividad fagocítica, los neutrófilos y otras células fagocíticas elaboran otros compuestos que contribuyen al proceso inflamatorio mediante otros mecanismos. A partir del ácido araquidónico presente en sus membranas elaboran un grupo de sustancias denominadas leucotrienos (LT), que en conjunto incrementan la adhesión de los neutrófilos al endotelio y su migración a los tejidos, tienen actividad quimiotáctica para eosinófilos, monocitos y otros leucocitos hacia el sitio de la infección, aumentan la permeabilidad de las vénulas postcapilares contribuyendo a la formación de edema en las zonas de infección y son

también potentes vasoconstrictores y broncoconstrictores.

Eosinófilos.

Constituyen sólo el **1 al 3 % de los leucocitos**. Permanecen en la sangre de 6 a 10 horas hasta emigrar a los tejidos donde hay 300 veces más que en la sangre. En los frotis secos miden de 12 a 14 μm de diámetro. Su núcleo es menos segmentado que el de los neutrófilos, presentan generalmente dos lóbulos y su cromatina es menos densa. Sus gránulos específicos se tiñen de color rojo con la eosina, en el interior de estos, al M/E, pueden observarse de 1 a 3 estructuras cristalinas de formas variables dentro de una matriz amorfa o finamente granular. En la zona central del citoplasma no hay gránulos, allí se localizan los centriolos, el aparato de Golgi y algunas cisternas del RE. Los eosinófilos también presentan algunos gránulos azurófilos.

Los gránulos específicos de los eosinófilos contienen varias enzimas lisosomales como histaminasa, ribonucleasa, fosfatasa ácida, aril-sulfatasa, β glucuronidasa; además contienen tres proteínas básicas no presentes en los lisosomas de otras células: proteína básica principal (PBP), proteína eosinófila catiónica (PEC) y neurotoxina derivada de los eosinófilos (NDE). Estas proteínas parecen ser importantes en las reacciones alérgicas y en la actividad antiparasitaria de los eosinófilos. La PBP y la PEC tienen efectos citotóxicos sobre las larvas de parásitos y para muchas células de mamíferos. La NDE provoca parálisis de los cobayos cuando se les inyecta en el líquido cefalorraquídeo.

Los eosinófilos aumentan en la sangre periférica de pacientes con enfermedades alérgicas y parasitarias.

Los eosinófilos son muy abundantes en la mucosa de los sistemas digestivo y respiratorio. Aunque su capacidad para fagocitar bacterias es limitada son atraídos a los sitios de liberación de histamina donde sus enzimas degradan éste y otros mediadores químicos de las reacciones alérgicas. Los glucocorticoides y la ACTH (adrenocorticotrofina hipofisaria) causan una notable disminución de los eosinófilos circulantes.

Basófilos

Son los menos numerosos, constituyen el 0,5 % del total de leucocitos. Su diámetro es de 10 μm aproximadamente. El núcleo es bilobulado en forma de U o J. Sus gránulos específicos son redondeados u ovoides, tienen un diámetro aproximado de 0,5 μm , son mayores que los de los neutrófilos y los eosinófilos, pero son menos numerosos. **Son basófilos, metacromáticos y PAS +**, algo hidrosolubles y su contenido es irregularmente electrondenso. Contienen histamina y heparina, ésta última es un glicosaminoglucano sulfatado con acción anticoagulante y responsable de su metacromasia. No parecen contener enzimas hidrolíticas. Su aparato de Golgi es pequeño, sus mitocondrias son escasas y el RE está algo más desarrollado.

Los basófilos comparten algunas propiedades morfológicas y funcionales con las células cebadas del tejido conectivo por lo que parecen compartir un origen común, sin embargo las células cebadas tienen mayor tamaño, sus núcleos son redondeados, su citoplasma contiene mucho más gránulos, su vida media es mucho más larga y su desplazamiento en el tejido conectivo es mucho más lento.

A pesar de su pequeña proporción, hay cerca de 100 millones de basófilos en la sangre, su degranulación rápida puede dar lugar a consecuencias severas.

Los basófilos, al igual que las células cebadas, presentan receptores para las IgE (anticuerpo que se produce en personas alérgicas) en su membrana. La unión del antígeno correspondiente con la IgE en la superficie de los basófilos puede causar su degranulación rápida con liberación de histamina y otros mediadores químicos, lo que puede desencadenar una crisis de asma bronquial, un cuadro de urticaria o manifestaciones cutáneas de hipersensibilidad y en ocasiones puede producir un shock anafiláctico que se caracteriza por insuficiencia respiratoria y colapso vascular generalizado que pueden causar la muerte.

Linfocitos

Después de los neutrófilos son los leucocitos más abundantes, constituyen el 25 al 40 % de éstos. En los frotis sanguíneos aparecen como células pequeñas de 7 a 12 μm de diámetro. Con un núcleo de cromatina densa y un pequeño ribete de citoplasma ligeramente basófilo. No presenta gránulos específicos pero pueden poseer gránulos azurófilos de pequeño tamaño. Al M/E se observa un aparato de Golgi pequeño, los centriolos y muy escasas mitocondrias. Carecen virtualmente de RE pero en el citoplasma se pueden ver abundantes ribosomas libres responsables de la basofilia citoplasmática.

Existen dos categorías de linfocitos: los T y los B, que se diferencian por su origen, su ciclo vital y sus funciones. Son morfológicamente indistinguibles pero se pueden diferenciar mediante técnicas inmunohistoquímicas gracias a moléculas que presentan en su superficie que actúan como marcadores. Una tercera categoría de linfocitos no presenta estos marcadores y se denominan células desnudas o linfocitos no-B no-T.

Los linfocitos son los principales agentes de las respuestas inmunitarias del organismo por lo que sus características funcionales serán abordadas en el capítulo referente al sistema inmunitario. Ahora nos limitaremos a definir la inmunidad y a esbozar las funciones generales de los linfocitos.

Cualquier sustancia extraña capaz de inducir una respuesta inmunitaria se denomina antígeno. Cuando éste se presenta por primera vez a los linfocitos B induce la síntesis e incorporación a su membrana de moléculas de inmunoglobulinas (Ig o anticuerpo) que presenta una región de reconocimiento específica para ese antígeno quedando el linfocito comprometido de forma irreversible para producir ese anticuerpo. A partir de esta respuesta inmunitaria primaria el linfocito B está antigénicamente determinado. Estos linfocitos producen pocos Ac y retienen por largo tiempo su capacidad de reconocimiento y respuesta al antígeno inductor por lo que se les denomina en ocasiones "células de memoria". Una nueva exposición al antígeno inicia la respuesta inmune secundaria que incrementa entre 10 y 100 veces la cifra de Ac circulantes. Los linfocitos pequeños circulantes o tisulares no se dividen habitualmente, pero cuando se exponen nuevamente al mismo antígeno se transforman en linfoblastos. En este proceso aumentan rápidamente de tamaño, el núcleo se hace eucromático y adquiere un nucleolo de gran tamaño y se divide varias veces dando origen a muchos linfocitos con igual especificidad antigénica. Algunos de estos linfocitos permanecen en los órganos linfoides amplificando la población de células con memoria, mientras que otros **emigran hacia otros tejidos y se diferencian en células plasmáticas**. Cuando se producen exposiciones múltiples al mismo antígeno, como ocurre en las vacunaciones, se puede mantener durante años un elevado nivel de Ac circulantes.

Los linfocitos T participan en la respuesta inmunitaria regulando la actividad de los linfocitos B. Muchos antígenos requieren de una subpoblación de linfocitos T que proporcionen un estímulo adicional que permite la producción de Ac por los linfocitos B, estos linfocitos se denominan linfocitos T auxiliares (CD-4). En ciertas condiciones, otra subpoblación de linfocitos T es capaz de disminuir la producción de Ac por parte de los linfocitos B, y se denominan linfocitos T supresores. Estos mecanismos inmunitarios, que dependen de la producción de Ac circulantes, se denominan en conjunto respuesta inmunitaria humoral. Otra forma de reacción defensiva que requiere la interacción y el contacto entre los linfocitos y su objetivo es la **inmunidad mediada por células**. Los principales agentes de este tipo de inmunidad son los miembros de otra subpoblación de linfocitos T que se llaman linfocitos T citotóxicos (CD-8) y que son la causa principal del rechazo de tejidos y órganos transplantados. Estas células también pueden destruir hongos, ciertos parásitos y células infestadas por virus. Al M/E se observa en las células diana múltiples lesiones circulares, diminutas con un poro central de aproximadamente 16 nm de diámetro. Después que reconocen como extrañas las células diana y se unen a ellas, las células citotóxicas sintetizan una proteína formadora del poro (PFP) también denominada perforina que libera entre las dos células, donde se polimeriza

para formar canales transmembrana en la membrana de la célula diana por donde esta pierde agua, sales y proteínas del citoplasma lo que ocasiona su lisis. Por los poros también entran toxinas o enzimas de carácter lítico que contribuyen a la destrucción de la célula diana. Los linfocitos T poseen receptores en su superficie para los Ag, pero estos receptores no son Ig. Para activar a los linfocitos T, el Ag debe ser presentado unido a una glucoproteína codificada por los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del huésped. Los macrófagos son muy importantes en la respuesta inmune humana (RIH) al presentar los complejos Ag-CMH a las células T. La proliferación de linfocitos T dependiente del Ag se incrementa en presencia de los macrófagos y, a la vez, ciertas funciones de los macrófagos son modificadas por los linfocitos T. La comunicación entre estos tipos celulares es mediada por las linfocinas.

Origen y circulación de los linfocitos.

En los mamíferos los linfocitos se originan a partir de las células totipotenciales de la médula ósea denominadas unidades formadoras de colonias (UFC). La mayoría de los linfocitos presentes en los linfonodos son provenientes de la médula ósea y tras una breve estancia en el ganglio retornan a la sangre a través de la linfa. Los linfocitos B tienen un ciclo vital que dura varios meses, circulando continuamente por la sangre, el bazo, los linfonodos y la linfa. Esta circulación continua y repetida aumenta la probabilidad de que se encuentren y reaccionen con los antígenos que hayan penetrado en el organismo.

Las células progenitoras de los linfocitos T se originan en la médula ósea, pero al poco tiempo migran al timo en donde, mediante un proceso complejo, proliferan. A medida que su progenie se desplaza de la corteza a la médula de este órgano, maduran y adquieren marcadores y receptores de superficie característicos de los linfocitos T. Más tarde vuelven a la circulación sanguínea y pueden volver a diferenciarse en el bazo, allí se unen a la población de linfocitos que permanecen recirculando continuamente, constituyendo el 70 % o más de la población de linfocitos pequeños de la sangre y su ciclo vital puede durar varios años.

Monocitos.

Constituyen del 3 al 8 % de los leucocitos circulantes. En los frotis secos presentan un diámetro de hasta 20 μm . Se pueden confundir con los linfocitos medianos, pero los monocitos son algo mayores, tienen más citoplasma teñido de una tonalidad azulada o grisácea pálida. Su núcleo es excéntrico y puede variar de esférico a reniforme, su cromatina es menos densa que la del linfocito y presenta uno a dos nucleolos que no son visibles al M/O. El citoplasma contiene algunos gránulos azurófilos.

Al M/E se pueden observar los nucleolos. El citoplasma contiene un pequeño aparato de Golgi, escasas cisternas del RE, partículas de glucógeno dispersas y un número moderado de ribosomas libres. Se observan también algunos lisosomas. Los monocitos se originan en la médula ósea y circulan en la sangre uno o dos días, emigrando más tarde a través de las paredes de las vénulas postcapilares hasta alcanzar el tejido conectivo de los diferentes órganos del cuerpo en donde se diferencian hacia macrófagos tisulares. Los monocitos no realizan ninguna función esencial en la sangre, ellos constituyen una reserva móvil de células que se pueden transformar en macrófagos capaces de fagocitar las células envejecidas y restos celulares en los tejidos normales y participar en los mecanismos de defensa frente a la invasión bacteriana y en las respuestas inmunitarias humorales al procesar el Ag y presentarlo a los linfocitos.

Los macrófagos del tejido conectivo, los macrófagos alveolares y las células de Kupffer del hígado comparten los mismos marcadores de superficie de los monocitos y se supone se originan de ellos. En la actualidad estos tipos celulares se engloban bajo la denominación de sistema mononuclear fagocítico.

Otros componentes de la sangre.

El plasma sanguíneo es la matriz líquida en la que están suspendidas las células de la sangre. Contiene diversas proteínas, las principales son la albúmina, las globulinas, el fibrinógeno y las proteínas del complemento. La albúmina tiene un peso molecular de 50000 Kd y es la más pequeña y más abundante de las proteínas plasmáticas, la sintetiza el hígado y es liberada en forma más o menos continua hacia la sangre. Es esencial para el mantenimiento de la presión coloidosmótica de la sangre impidiendo la salida excesiva de líquido hacia la matriz extracelular de los tejidos. Además se une a algunas moléculas insolubles en el plasma sanguíneo, solubilizándolas y desempeñando por tanto un importante papel en el transporte de las moléculas de pequeño tamaño a través de la sangre. Las globulinas son proteínas cuyo peso molecular oscila entre 80000 y más de un millón de Kd. Se clasifican en tres categorías principales: las α , β y γ . Las dos primeras se combinan de forma reversible con varias sustancias y actúan como vehículos para su transporte como la transferrina, una β -globulina cuya principal función es el transporte de hierro y la ceruloplasmina que transporta cobre. Las γ -globulinas incluyen las inmunoglobulinas (Ig) que funcionan como anticuerpos (Ac) del sistema inmune. El sistema del complemento es un grupo de 12 o más proteínas del suero que interactúan en una cadena de reacciones cuyos productos contribuyen a la respuesta inmune humoral, a la iniciación de la inflamación y a la lisis de microorganismos invasores. En el sitio de daño tisular el complemento del plasma extravasado se activa para formar componentes (C3a y C5a) que se unen a las células cebadas estimulando la liberación de histamina y sustancias quimotácticas que atraen a los neutrófilos y los macrófagos al sitio de la lesión. Las células fagocíticas pueden ingerir y destruir bacterias únicamente si las reconocen como células extrañas al cuerpo. EL recubrimiento de las bacterias con el Ac específico, junto con subunidades del sistema del complemento, asegura su reconocimiento y unión a neutrófilos y macrófagos. Además de facilitar la fagocitosis de bacterias, otros componentes del complemento se incorporan a la superficie de las bacterias para formar poros que causan su lisis osmótica.

Las lipoproteínas transportan lípidos desde el intestino hasta el hígado y desde el hígado hasta los tejidos. Han sido identificadas tres o más categorías según su tamaño o su densidad, que depende de la cantidad de lípido que cada una contiene. Los quilomicrones, de 100 a 500 μm de diámetro, tienen tamaño suficiente para ser vistos en el microscopio de campo oscuro. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de 25 a 75 nm, son visibles al M/E y son relativamente ricas en triglicéridos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son aún más pequeñas y constituyen el principal vehículo para el transporte del colesterol en el cuerpo. Muchas células tienen receptores para las LDL y captan estas partículas por endocitosis mediada por receptores para cubrir sus necesidades de ácidos grasos, como una fuente de energía, y de colesterol como uno de los constituyentes de sus membranas. Esta categoría de lipoproteínas es de considerable interés clínico porque defectos hereditarios en el funcionamiento de los receptores-LDL pueden causar un alto nivel sanguíneo de colesterol y una predisposición a la aterosclerosis.

Médula ósea y formación de las células sanguíneas.

La relativamente corta vida media de las células sanguíneas maduras, de algunos días a unos pocos meses, requiere de su continua reposición a través de toda la vida. En el humano adulto se calcula que diariamente se forman aproximadamente 200000 millones de eritrocitos y 100000 millones de neutrófilos. Los eritrocitos, los neutrófilos, los eosinófilos, los basófilos, los monocitos y las plaquetas se forman en la médula ósea y su formación se denomina hematopoyesis. Los linfocitos también se originan en la médula ósea donde solo maduran los B, los precursores de los linfocitos T migran desde la médula ósea hasta el timo donde completan su maduración. En el bazo, los linfonodos y otros tejidos linfáticos efectores o secundarios los linfocitos proliferan al ser activados por el contacto con Ag específicos. La médula ósea ocupa los espacios medulares de los huesos. Ocupa del 4 al 6 % del peso

corporal y su volumen es casi igual al del hígado. Es un tejido blando y altamente celular compuesto por los precursores de las células sanguíneas, macrófagos, adipocitos y fibroblastos sostenidos por una malla de fibras reticulares. La proporción relativa de los distintos tipos celulares varía en las diferentes regiones del esqueleto y cambia con la edad. Al nacimiento todos los huesos contienen médula ósea roja activa en la hematopoyesis. A los 4-5 años de edad el número de células formadoras de la sangre comienza a disminuir y se incrementa el número de células adiposas. Con el progresivo remplazo de las células formadoras de sangre por adipocitos se produce un cambio de color de la médula ósea, que de un color rojo intenso pasa a amarillo. El paso gradual de la médula ósea roja activa a la médula ósea amarilla relativamente inactiva comienza en la porción distal de los huesos largos. En los adultos la médula ósea roja persiste principalmente en los extremos proximales del fémur y el húmero, en las vértebras, costillas, esternón, hueso iliaco de la pelvis y en los huesos planos del cráneo. La transformación grasa de la médula ósea en los extremos distales puede estar relacionada con una ligera menor temperatura en esas partes. La médula ósea amarilla puede transformarse en roja in respuesta a altas temperaturas o demandas inusuales de células sanguíneas.

Hematopoyesis perinatal.

Durante la vida prenatal, el sitio principal de hematopoyesis pasa de una región a otra del embrión en tres sucesivos estadios. En el primero de estos, llamado fase mesoblástica de la hematopoyesis, en la segunda semana de la gestación, cuando el embrión tiene solo unos pocos milímetros de largo, la formación de islotes sanguíneos se presenta en el mesénquima del tallo corporal y áreas cercanas del saco vitelino donde algunas de las células mesenquimáticas retraen sus procesos celulares y se diferencian hacia eritroblastos primitivos, grandes, esféricos y basófilos. Allí ellos proliferan, sintetizan hemoglobina y se desarrollan hacia eritroblastos policromatófilos que gradualmente pierden la basofilia citoplasmática y se transforman en eritrocitos primitivos que se diferencian de los eritrocitos del adulto en que conservan sus núcleos. Alrededor de las seis semanas de la gestación aparecen células redondeadas basófilas en el primordio del hígado, dando inicio a la fase hepática de la hematopoyesis. Estos eritroblastos definitivos se asemejan más estrechamente con los eritroblastos de la vida postnatal y van a dar origen a eritrocitos anucleados. En el segundo mes de la gestación también aparecen en los sinusoides del hígado un pequeño número de leucocitos granulocitos y megacariocitos. Algo más tarde el bazo se torna también un órgano hematopoyético.

Inicialmente en el embrión todo el esqueleto es de cartílago hialino pero en el cuarto mes vasos sanguíneos y células mesenquimatosas asociadas penetran en cavidades formadas en ciertos cartílagos por la degeneración programada de condrocitos que precede al establecimiento de centros de osificación. Las células mesenquimáticas se diferencian en osteoblastos y en fibroblastos destinadas a formar el estroma de la médula ósea. Con el establecimiento de centros de osificación en el esqueleto cartilaginoso, comienza la formación de células sanguíneas en la médula ósea primitiva, estableciéndose la fase mieloide de la hematopoyesis. La formación de células sanguíneas en el hígado y el bazo declina y desde entonces la médula ósea es el sitio predominante de hematopoyesis. Aunque el hígado y el bazo normalmente no participan en la formación de células sanguíneas en el adulto, en casos de enfermedades con daño extenso de la médula ósea puede restablecerse la hematopoyesis extramedular en esos órganos.

Aunque anteriormente se creía que en cada nuevo sitio de hematopoyesis las células mesenquimatosas daban origen independientemente a células hematopoyéticas hoy se sabe que los posteriores sitios de hematopoyesis son sembrados por células madres que son llevadas por la corriente sanguínea desde el sitio anterior.

Estructura de la médula ósea.

La médula ósea ocupa las cavidades medulares de los huesos y por tanto está rodeada por el tejido óseo compacto de la corteza o el hueso trabecular de la esponjosa. La médula ósea es un tejido laxo, altamente celular que posee abundantes capilares sinusoidales y nervios pero carece de vasos linfáticos. Está formada por dos elementos estructurales diferentes: el estroma y las células hemáticas en diferentes etapas de diferenciación.

El estroma de la médula ósea consiste en una red de fibras reticulares sobre la que se apoyan fibroblastos, macrófagos y adipocitos. Los fibroblastos representan del 50 al 70 % de las células del estroma y se originan de progenitores adherentes llamados UFC-F bajo la acción de citoquinas tales como las interleuquina 2 y 3 y el interferón gamma, difieren de los fibroblastos del tejido conectivo en su apariencia y funciones. Son pálidas y difíciles de estudiar en cortes histológicos porque sus contornos son borrosos debido a su íntima relación con las células hematopoyéticas estrechamente agrupadas. Se plantea la existencia de dos poblaciones de fibroblastos: los miofibroblastos y las células fibroblastoides.

Los miofibroblastos poseen forma ahusada y presentan actinina en su citoplasma.

Las células fibroblastoides presentan prolongaciones citoplasmáticas que le confieren un aspecto reticular; estas prolongaciones se unen formando una red tridimensional entre la que se localizan las células hemáticas en diferentes estadios de diferenciación. Ellas sintetizan y mantienen la delicada trama de fibras reticulares de la médula ósea y son esenciales para el mantenimiento de la hematopoyesis en cultivos prolongados de médula ósea y producen factores de crecimiento requeridos para la proliferación y maduración de los precursores de las células sanguíneas como el factor estimulador de monocitos (M-CSF) y de monocitos y granulocitos (GM-CSF), las interleuquinas 6 y 7 (IL-6 e IL-7), el factor activador de plaquetas (PAF) y el factor inhibidor de leucemia (LIF).

En la médula ósea normal las células fibroblastoides adventicias cubren entre el 40 y el 60 % de la superficie abluminal de los sinusoides, dejando el resto accesible para la migración transmural hacia la circulación de las células sanguíneas maduras. En respuesta a estimulación hemopoyética las células fibroblastoides adventicias pueden cambiar su forma dejando expuesta más superficie endotelial para el ingreso de células sanguíneas recientemente formadas, llegando a dejar expuesta más del 80 % de la superficie de los sinusoides. El paso de las células sanguíneas maduras no se realiza por las uniones intercelulares sino por vía transcelular. Las células migratorias parecen empujar la membrana abluminal de las células endoteliales poniéndolas en contacto con la membrana adluminal facilitando su fusión y la formación de un poro de migración transitorio. Este poro se dilata por el paso de la célula sanguínea hasta aproximadamente 4 μm y se cierra al quedar esta libre en la circulación, restituyéndose rápidamente la continuidad endotelial. El endotelio parece jugar un papel activo en este proceso y hay evidencias de que puede ejercer alguna selectividad en el control del tráfico transcelular.

Las células fibroblastoides son capaces de acumular lípidos y transformarse en células morfológicamente indistinguibles de las células adiposas aunque difieren significativamente en sus funciones, como éstas se desarrollan a partir de las células fibroblastoides adventicias tienden a localizarse junto a los sinusoides. Ellas son algo más pequeñas y más activas en su metabolismo teniendo un recambio del palmitato cinco veces mayor que las células adiposas normales. En ellas la lipogénesis es estimulada por los glucocorticoides mientras que en las ordinarias lo es por la insulina. El ayuno prolongado no produce en ellas lipólisis como lo provoca en las células adiposas periféricas. Experimentalmente se ha encontrado una relación entre la estimulación de la hematopoyesis y la lipólisis en las células adiposas medulares y la lipogénesis y la depresión de la hematopoyesis, mientras que las células adiposas periféricas no son afectadas por estas condiciones.

En los cortes histológicos el tejido hematopoyético de la médula ósea aparece como una mezcla de células de los diversos linajes, en diferentes estadios de diferenciación, estrechamente agrupadas pero con estudios cuidadosos se puede determinar una localización preferencial de ciertos linajes. Las células eritroides tienden a estar localizadas muy cerca de

las células fibroblastoides adventicias y los megacariocitos están adyacentes a los sinusoides con prolongaciones, de las que se desprenden plaquetas, proyectadas en su luz. Los precursores de los granulocitos parecen concentrarse cerca del centro de los espacios perivascuales. Los macrófagos están ampliamente distribuidos en la médula ósea pero se encuentran comúnmente en el centro de grupos de células eritroides. La maduración de los granulocitos ocurre en íntimo contacto con sus prolongaciones de los macrófagos. El descubrimiento de la producción por los macrófagos y las células fibroblastoides de citoquinas y factores de crecimiento sugiere que la estrecha asociación de células hematopoyéticas con estas células del estroma es muy importante.

La matriz extracelular de médula ósea está formada por la trama reticular constituida por colágenas I, III, V y VI, glicoproteínas como: fibronectina, laminina y trombospodina, glicosaminoglicanos, en particular el ácido hialurónico y proteoglicanos.

La médula ósea no tiene un suministro de sangre independiente sino que se nutre de los mismos vasos sanguíneos que nutren al hueso que la rodea. Las arterias penetran por los agujeros nutricios en la diáfisis y se bifurcan en ramas ascendentes y descendentes que corren a lo largo de la cavidad medular dando ramas laterales. Muy pocas de las ramas más finas comunican con el lecho vascular de la médula ósea, la gran mayoría penetra al tejido óseo. En la interface corticomedular del hueso algunos capilares de la corteza se continúan con los sinusoides de finas paredes que a su vez confluyen en senos colectores mayores orientados radialmente a alrededor de un seno central de disposición longitudinal. Por tanto, la mayor parte de la sangre que llega a los senos de la médula ósea primero ha circulado por el tejido óseo. Aunque no se sabe la significación de este hecho, se piensa que puede ser necesario para mantener un ambiente físicoquímico óptimo para la hematopoyesis.

Los sinusoides medulares tienen un diámetro de 50-75 μm y un endotelio muy fino. Durante mucho tiempo se creyó que el endotelio era discontinuo lo que permitiría el paso a la circulación de las células sanguíneas recientemente formadas. Ahora se sabe que las discontinuidades observadas en las primeras fotomicrografías electrónicas eran artefactos. En los más recientes estudios se ha comprobado que las paredes de los sinusoides medulares están constituidas por células endoteliales aplanadas unidas entre si por complejos de unión como en otros endotelios. A menudo se observan en las zonas periféricas extremadamente adelgazadas grupos de poros transendoteliales de 80-100 nm de diámetro. Falta una lámina basal continua pero se observan en algunos sitios acúmulos de material de la misma naturaleza.

Hematopoyesis

Hoy se acepta que todas las células hemáticas se originan de una misma célula ancestral: teoría monofilética. Cuando esta célula se siembra en el bazo de animales irradiados forma colonias donde se originan todos los elementos formes de la sangre, de ahí que se le llame unidad formadora de colonias (UFC).

Las UFC representa menos del 2 % de las células hemáticas de la médula ósea; estas células son capaces de renovarse y también de originar las células progenitoras de las diferentes estirpes celulares.

Las células progenitoras poseen un menor grado de potencialidad que las UFC ya que están comprometidas en la diferenciación de una línea celular específica. Por ejemplo la UFC-E es la célula progenitora de la línea eritropoyética comprometida en la diferenciación de eritrocitos siendo por tanto una célula unipotencial.

No existen diferencias morfológicas notables entre la UFC y las células progenitoras. La proporción de células madres pluripotenciales en la médula ósea es menor del 0.5 % y la frecuencia de mitosis en ellas es muy baja. Las primeras células precursoras son las células pluripotenciales linfoides y las mieloides, a partir de las primeras se derivan los dos tipos de linfocitos y de las segundas los restantes elementos formes de la sangre.

Eritropoyesis.

Durante la formación de los eritrocitos las características de las células varían en las distintas etapas de diferenciación de ahí que se denominen: proeritroblastos, eritroblastos basófilos, eritroblastos policromatófilos, eritroblastos ortocromáticos o normoblastos, reticulocitos y eritrocitos. Durante este proceso se producen los siguientes cambios: a) el volumen de la célula disminuye; b) la cromatina nuclear se condensa, el núcleo se torna picnótico y al final es expulsado de la célula; c) el citoplasma, inicialmente muy basófilo por la presencia de gran cantidad de ribosomas, se hace acidófilo por la pérdida de los ribosomas y la síntesis y acumulación de hemoglobina; d) disminuyen hasta desaparecer los organitos membranosos intracitoplasmáticos.

Los proeritroblastos son células grandes de más de 20 μm de diámetro que se dividen activamente y presentan todas las características de las células sintetizadoras de proteínas: núcleo esférico y central de cromatina laxa con uno o dos nucleolos grandes, citoplasma basófilo con una zona perinuclear más clara. Al M/E en la zona perinuclear presenta el aparato de Golgi, mitocondrias y un par de centriolos, el resto del citoplasma está ocupado por gran cantidad de polirribosomas. El RER está poco desarrollado. Los proeritroblastos sintetizan activamente hemoglobina pero ésta no es detectada por las técnicas de coloración. Su membrana plasmática presenta receptores para la transferrina, una proteína transportadora de hierro, el complejo así formado penetra en el citoplasma por endocitosis gracias a la actividad contráctil de proteínas citoplasmáticas.

El eritroblasto basófilo es algo más pequeño, la cromatina nuclear se condensa en grumos gruesos, no se aprecian los nucleolos y el citoplasma es más basófilo.

El eritroblasto policromatófilo es aún menor, su núcleo está condensado. La cantidad de hemoglobina hace que el citoplasma muestre zonas acidófilas que alternan con la basofilia confiriéndole al citoplasma un tinte grisáceo.

El eritroblasto ortocromático o normoblasto es más pequeño todavía, el núcleo es pequeño y picnótico y el citoplasma es acidófilo aunque puede presentar pequeñas zonas basófilas. Cuando el normoblasto expulsa el núcleo, con un escaso halo de citoplasma alrededor, se denomina reticulocito. El reticulocito carece de núcleo, presenta algunas mitocondrias y polirribosomas, su citoplasma es acidófilo y homogéneo. Por su propia actividad el reticulocito atraviesa la pared de los sinusoides y se incorpora a la sangre. El núcleo expulsado es fagocitado por los macrófagos. En los frotis teñidos con la técnicas habituales para sangre los reticulocitos presentan un aspecto similar a los eritrocitos maduros aunque son ligeramente mayores, pero si se colorean con el azul brillante de cresilo se observa en ellos un retículo teñido de azul, de ahí su nombre.

Normalmente los reticulocitos constituyen el 1 % del total de eritrocitos, aumentan cuando por alguna razón hay pérdida de eritrocitos, como cuando se produce una hemorragia, o disminuye la concentración de oxígeno del aire, como en el caso del traslado a regiones situadas a grandes alturas.

Granulopoyesis.

Durante la formación de los granulocitos también se producen cambios en las células: disminución del tamaño celular, condensación y lobulación del núcleo, acumulación de gránulos en el citoplasma. Durante la formación de los leucocitos granulocitos se reconocen

seis etapas sucesivas: mieloblasto, promielocito, mielocito, metamielocito, granulocitos con núcleos en banda y granulocitos maduros.

El mieloblasto es la célula más inmadura determinada ya para formar leucocitos granulosos, es una célula mayor de 20 μm , su núcleo es grande, esférico, de cromatina muy laxa y presenta de uno a tres nucleolos, su citoplasma es basófilo y presenta numerosos gránulos azurófilos.

El promielocito es menor que el mieloblasto, su núcleo es menos laxo, sus nucleolos son visibles y a veces muestra una discreta escotadura, su citoplasma es más basófilo y presenta junto a los gránulos azurófilos algunos gránulos específicos que permiten clasificarlos en neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

Los mielocitos pueden presentar el núcleo esférico o arriñonado de cromatina mas densa, el citoplasma pierde su basofilia y contiene un mayor número de gránulos específicos.

El metamielocito se caracteriza por presentar un núcleo de cromatina densa, con una escotadura profunda y en su citoplasma abundan los gránulos específicos.

Sólo se describen el neutrófilo con núcleo en banda o neutrófilo juvenil en el cual el núcleo adopta la forma de herradura, fase previa a su lobulación, los gránulos azurófilos han disminuido y los gránulos específicos son muy abundantes.

La cinética del recambio de los granulocitos se ha estudiado muy bien en el neutrófilo porque al ser el más numeroso es el más fácil de estudiar. Se han descrito cuatro compartimientos anatómico-funcionales desde su formación hasta su salida de la sangre hacia los tejidos y cavidades del cuerpo, éstos son: a) compartimiento de formación y maduración; b) compartimiento de reserva; c) compartimiento circulante y d) compartimiento de marginación.

Desde la etapa de mieloblasto hasta la madurez e incorporación a la sangre de un neutrófilo transcurren 11 días durante los cuales se producen cinco divisiones mitóticas. Los primeros siete días en el compartimiento de formación y maduración en la médula ósea y cuatro días más en el compartimiento de reserva. Ya en la sangre, los neutrófilos pueden estar suspendidos en el plasma, compartimiento circulante, o unidos a las paredes de los capilares y vénulas postcapilares o retenidos en capilares temporalmente fuera de circulación, compartimiento de marginación. Existe un intercambio constante de neutrófilos entre estos dos últimos compartimientos y cada uno contiene aproximadamente igual cantidad de células.

El ejercicio físico moviliza los neutrófilos del compartimiento de marginación hacia el circulante provocando un aumento en el número de neutrófilos circulantes sin que haya habido un aumento en su producción. Las inyecciones de adrenalina producen un efecto similar. Estas neutrofilias son pasajeras.

Durante las infecciones bacterianas agudas se produce una neutrofilia más duradera por aumento en la producción de neutrófilos y una reducción del tiempo de permanencia en el compartimiento de reserva, de ahí que aparezcan en sangre periférica formas juveniles como los neutrófilos con núcleo en banda, los metamielocitos neutrófilos y hasta los mielocitos neutrófilos.

La permanencia de los granulocitos en sangre es de unas 6 a 8 horas y muy raramente regresan a ella, normalmente mueren en el tejido conectivo de los distintos órganos o al atravesar los epitelios simples en los pulmones y el tubo digestivo de ahí que para mantener la cifra de granulocitos en sangre periférica la médula ósea deba producir billones de ellos al día.

Linfopoyesis.

El estudio de la linfopoyesis es muchos más difícil que el de la granulopoyesis ya que los linfocitos maduros no presentan granulaciones específicas ni lobulación nuclear como los granulocitos. Los únicos cambios que se pueden apreciar, con las coloraciones para sangre, en la formación de los linfocitos son: disminución del tamaño celular, y la condensación de cromatina nuclear que impide la observación de los nucleolos. En la actualidad se pueden identificar durante su maduración por la aparición de diferentes marcadores que aparecen en sus membranas mediante las técnicas inmunocitoquímicas. El hecho de que durante la activación de los linfocitos maduros por los Ag éstos aumentan de volumen y su cromatina nuclear se hace más laxa adquiriendo el mismo aspecto de los linfocitos jóvenes hizo creer erróneamente durante muchos años que ellos se originaban en los órganos linfáticos a los que se dominaba órganos linfopoyéticos.

Durante la formación de los linfocitos sólo se distinguen tres etapas: linfoblastos, prolinfocitos y linfocitos. El linfoblasto es una célula grande, de núcleo esférico con la cromatina algo condensada, con dos o tres nucleolos y el citoplasma basófilo sin granulaciones azurófilas. El prolinfocito, es de menor tamaño, el núcleo está algo más condensado lo que dificulta ver los nucleolos y el citoplasma es basófilo y puede contener algunas granulaciones azurófilas.

Monocitopoyesis.

A diferencia de los granulocitos que son células terminales diferenciadas, los monocitos son células intermediarias que se convertirán en macrófagos en los tejidos al abandonar la sangre. En la formación de los monocitos, al igual que los linfocitos, se describen tres células: el monoblasto, promonocito y el monocito. El monoblasto es muy difícil de diferenciar en la médula ósea de otras células poco diferenciadas, el promonocito es una célula grande, de alrededor de 20 μm de diámetro, su núcleo es esférico, su citoplasma basófilo y presenta numerosos gránulos azurófilos finos, que son lisosomas primarios y al M/E muestra un aparato de Golgi grande y un RER desarrollado. El promonocito se divide dos veces para constituir los monocitos que pasan a la sangre donde permanecen unas 8 horas hasta emigrar a los tejidos atravesando las paredes de capilares y vénulas para dar origen a los macrófagos.

Leucemias.

Se denomina leucemia a la proliferación neoplásica monoclonal de las células precursoras de los leucocitos. Es linfocítica cuando se originan de la estirpe linfoide, granulocítica si es de la estirpe de los leucocitos granulosos y monocítica cuando de la estirpe de los monocitos. En la leucemias generalmente hay un aumento exagerado de un tipo celular (monoclonal) morfológica y funcionalmente defectuoso y puede haber una disminución de otros tipos celulares. Es frecuente en los enfermos de leucemia la anemia y la baja resistencia a las infecciones. Algunos tipos de leucemia son causadas por traslocaciones cromosómicas, la granulocítica crónica es casi siempre debida a una entre los cromosomas 22 y 9; y en la mieloide aguda entre los cromosomas 8 y 21 y entre los 15 y 17. El estudio de frotis de médula ósea tomados por aspiración se emplean en el estudio de las afecciones de la médula ósea. La identificación precisa de las células precursoras de los leucocitos mediante técnicas inmunohistoquímicas con anticuerpos monoclonales es de gran utilidad para el tratamiento de las leucemias.

Trombopoyesis.

Las plaquetas se originan en la médula ósea por el desprendimiento de fragmentos del citoplasma de los megacariocitos, éstos se originan por diferenciación de los megacarioblastos. Los megacarioblastos son células de entre 15 y 50 μm de diámetro, de núcleo grande ovalado o reniforme con varios nucleolos, el citoplasma es fuertemente basófilo. El núcleo se hace poliploide, alcanza hasta 30 veces el genoma, y el citoplasma se diferencia para constituir el megacariocito. El megacariocito es una célula gigante, entre 35 y 100 μm de diámetro, con núcleo muy grande, de cromatina densa e irregularmente lobulado, sin nucleolos visibles. El citoplasma es abundante y ligeramente basófilo, contiene numerosas granulaciones que formarán más tarde la cromómera de las plaquetas. El REL está muy desarrollado, también presenta RER. Al madurar el megacariocito aumentan en ellos las membranas de superficie lisa que van confluyendo hasta demarcar las superficies de las plaquetas. Prolongaciones de los megacariocitos atraviesan la pared de los sinusoides de la médula ósea y desprenden en el interior de los mismos las plaquetas.

Regulación de la hematopoyesis.

La liberación de células maduras a la sangre es controlada por factores de liberación, entre los que se pueden citar, entre otros: el componente C3 del complemento, los factores estimuladores de colonias de monocitos (MCSF) y de monocitos y granulocitos (GMCSF), las Interleuquinas 6 y 7 (IL-6, IL-7), el factor activador de plaquetas (PAF), el factor inhibidor de leucemia. (LIF), hormonas como los glucocorticoides y los andrógenos así como algunas toxinas bacterianas.

Histología III Material Complementario.

Tejido hematopoyético. Médula Osea.

Autora: Dra. Aleida Herrera Batista

Profesora titular de Histología.

Las células hemáticas tienen un período de vida relativamente corto, son continuamente sustituidas por nuevas células producidas en la médula ósea. Actualmente se plantea que todos los elementos formes de la sangre se originan en condiciones normales, en la médula ósea durante la vida postnatal del individuo.

Los linfocitos (T y B) se originan, al igual que las otras células sanguíneas, en la médula ósea; los linfocitos B completan su diferenciación en este órgano, los T, en cambio, migran al Timo donde completan el proceso de maduración que los convierte en linfocitos inmunocompetentes.

La hematopoyesis es el proceso de diferenciación de las células hemáticas a expensas de células precursoras indiferenciadas derivadas de células madres pluripotenciales.

Estructura de la médula ósea.

La médula ósea es uno de los tejidos más extensos y altamente organizados del organismo. Representa del 4-6% del peso corporal y ocupa las cavidades cilíndricas de los huesos largos (cavidades medulares), así como los intersticios entre las trabéculas del hueso esponjoso o trabecular de las costillas, el esternón, los huesos del cráneo, la pelvis y el hueso ilíaco.

La médula está formada por un tejido laxo, altamente celular, posee abundantes capilares sinusoidales y nervios, pero carece de vasos linfáticos. Está formada por dos elementos estructurales: el estroma y las células hemáticas en diferentes etapas del proceso de diferenciación y células sanguíneas maduras.

Estroma. El estroma está formado por células y elementos de la matriz extracelular. Entre los elementos celulares presenta: fibroblastos, adipocitos y macrófagos.

Estas células y las células endoteliales de los vasos sanguíneos garantizan un entorno adecuado mediante la elaboración de citoquinas que actuando de forma paracrina y autocrina favorecen la diferenciación de los diferentes estirpes celulares.

Fibroblastos

Los fibroblastos tienen características particulares en la médula ósea, son células pálidas que representan del 50-70% de las células del estroma y se originan de progenitores adherentes llamadas UFC-F bajo la acción de citoquinas tales como la interleuquina 2 (IL-2), el interferón gamma (INF) y la interleuquina 3 (IL-3).

Se plantea que existen dos poblaciones de fibroblastos: las Células fibroblastoides y los miofibroblastos.

Las células fibroblastoides poseen prolongaciones citoplásmicas que le dan un aspecto estrellado; estas prolongaciones se unen formando un entramado enrejado sobre el cual se localizan las células hemáticas que se hallan en diferentes etapas del proceso de diferenciación. Las prolongaciones de las células fibroblastoides alcanzan los vasos sanguíneos y cubren entre el 40-60% de su superficie adluminal.

Los miofibroblastos poseen forma ahusada y presentan actinina. Los fibroblastos de la médula ósea realizan dos importantes funciones:

- 1- Elaboración de la matriz extracelular.
- 2- Síntesis de factores hematopoyéticos entre los cuales se pueden citar los factores estimuladores de colonias de monocitos (MCSF) y de monocitos y granulocitos (GMCSF), las Interleuquinas 6 y 7 (IL-6, IL-7), el factor activador de plaquetas (PAF), el factor inhibidor de leucemia. (LIF).

Adipocitos

Estas células representan entre el 5-15% de las células del estroma, al igual que las adipocitos extramedulares almacenan grasa pero difieren de estos en que son más pequeños y metabólicamente más activos; son estimulados para la lipólisis por las

hormonas esteroideas y no por la insulina, no se afectan con la inanición.

Existe un equilibrio entre el número de adipocitos y células hemáticas en la médula ósea; cuando unas aumentan las otras disminuyen.

Macrófagos

Representan del 20-30% de las células de la médula ósea; ocupan una posición perisinusoidal. Entre sus funciones están:

- 1- Fagocitosis de células defectuosas.
- 2- Participan en la síntesis de citoquinas.

Matriz extracelular

La matriz extracelular de la médula ósea esta formado por fibras colágenas (I-III-V-VI), glicoproteínas como: la fibronectina, tirosina laminina y trombospodina, glicosaminoglicanos, en particular el ácido hialurónico y proteoglicanos.

Los elementos del estroma forman una malla que provee el entorno favorable tanto para la proliferación como la diferenciación de la célula madre pluripotencial o Unidad Formadora de Colonias. (UFC).

Células Hemáticas.

El segundo componente de la médula ósea lo constituyen las células hemáticas en diferentes etapas de su proceso de diferenciación desde la UFC.

La hematopoyesis ocurre en el compartimento extravascular; de esta forma la sangre circulante se encuentra separada de dicho compartimento por la pared de los vasos sanguíneos. Las células hemáticas maduras deben atravesar la pared del sinusoides para alcanzar el torrente sanguíneo y entrar en la sangre periférica; de ahí la gran importancia de los capilares sinusoidales de la médula ósea que explicaremos más adelante.

Hematopoyesis

Hoy se acepta que todas las células hemáticas surgen de una misma célula ancestral, teoría monofilética. Cuando esta célula se siembra a nivel del bazo, en condiciones experimentales, da origen a todos los elementos formes de la sangre, de ahí que se le llame unidad formadora de colonias (UFC).

La UFC representa menos del 2% de la población celular de las células hemáticas de la medula ósea; estas células son capaces de autorrenovarse y también de originar las células progenitoras de las diferentes estirpes celulares.

Células progenitoras.

Las células progenitoras son células que poseen un menor grado de potencialidad y están comprometidas en la diferenciación de una línea celular específica. Por ejemplo la UFC-E es la célula progenitora de la línea eritropoyética que está comprometida en la diferenciación de eritrocitos (es por lo tanto unipotencial).

Médula ósea

Estroma

Células

Fibroblásticas

Miofibroblastos

Fibroblastoides

Adipocitos

Macrófagos

Matriz extracelular

Fibras colágenas

Proteoglicanos

Glucoproteínas

Glicosaminoglucanos

Vasos sanguíneos: arteriolas, vénulas y sinusoides

Células hemáticas libres en todas las etapas de la hematopoyesis

No existen diferencias morfológicas notables entre la célula madre pluripotencial y las células progenitoras.

Meta-mielocito

Mono-
blasto

Pro-monocito

Monocito

Eritrocito

Eritroblasto
basófilo

Eritroblasto policromatófilo
Normoblasto

			Reticulocito			
Proeritroblasto	Megacariocito	UFC-NM	Eos	Bas		Timo

Plaquetas

Eos. Bas. Linfocito B Linfocito T

HEMATOPOYESIS

UFC

UFC GEMM

UFC L

UFC-E	UFC-Meg.	UFCGM	Progenitor	Progenitor
-------	----------	-------	------------	------------

B	T			
---	---	--	--	--

Promielocito

Mielocito

Neutrófilo

Neutrófilo en banda

Mieloblasto

HISTOLOGIA III

MATERIAL COMPLEMENTARIO SOBRE EL TIMO

Autores: Dra. Janet Cueto González

Dra. Aleida Herrera Batista

Dr. Andrés Dovale Borjas

El timo constituye un órgano linfoide primario esencial en el desarrollo de los linfocitos T (células auxiliaadoras en las reacciones inmunitarias humorales y células efectoras en las respuestas inmunitarias mediadas por células). Se plantea además, que constituye una glándula endocrina, esta función la realizan las células retículoepiteliales que producen hormonas que actúan tanto a nivel del órgano como en otros sistemas.

En el proceso de maduración de los timocitos participan factores moleculares que determinan el paso de éstos de una reacción doble negativa a doble positiva y finalmente a simple positiva. Es importante señalar que en este proceso juega un papel fundamental la apoptosis, llevada a cabo mediante la selección positiva y la selección negativa. Este proceso es el encargado de eliminar las células que no están preparadas morfofuncionalmente para llevar a cabo una respuesta inmune adecuada.

Durante más de tres décadas el timo ha sido reconocido como el sitio primario de la función inmune, no obstante, independientemente de intensas investigaciones, muchas de las incógnitas centrales relacionadas con su función en la maduración de los linfocitos T permanecen aun sin respuesta.

En la actualidad se han desarrollado técnicas analíticas, celulares y moleculares, que han permitido definir las células que forman la estructura del timo y analizar su interacción con los timocitos en desarrollo.

La maduración de los linfocitos T se dirige en la mayoría de los casos hacia formas Alfa o Beta de TCR (T- Cell Receptor), forma heterodímera, que siguen un programa altamente regulado que se lleva a cabo en el microambiente del timo.

Existen evidencias recientes que señalan que una proteinoquinasa no receptora (la p56 Lck) es capaz de detectar una cadena Beta receptora de células T funcionales, por lo que promueve la maduración de los timocitos.

El timo es considerado también como una glándula endocrina, puesto que produce hormonas que actúan no solo en el sistema inmune sino en otros órganos.

Los linfocitos procedentes de la médula ósea se diferencian en linfocitos T dentro del microambiente especial del timo, donde experimentan una proliferación intensa **independiente de la estimulación antigénica**. Estos linfocitos son los responsables de la respuesta inmune mediada por células y cooperan con los linfocitos B en la respuesta humoral.

El microambiente del timo está determinado por su estructura de órgano macizo, que está constituido por un estroma y un parénquima.

Estroma. Está formado por tres componentes: la cápsula, los tabiques y el tejido

intersticial.

Cápsula: Es fina y está formada por tejido conectivo denso irregular. En ella encontramos fibroblastos, fibras colágenas tipo I, células plasmáticas, vasos sanguíneos, linfáticos y nervios.

Tabiques: Parten de la cápsula y dividen al órgano en lóbulos y lobulillos.

Los lobulillos tienen de 1-2 mm de diámetro, y cada uno posee una corteza y una médula.

Como los tabiques son incompletos y solo llegan a la unión córticomedular, la médula es común para varios lobulillos. Los tabiques están formados por tejido conectivo con fibroblastos, fibras colágenas tipo I, eosinófilos y otras células del tejido conectivo, por ellos cursan los vasos sanguíneos.

Tejido Intersticial: Está formado por una red de células retículoepiteliales y otros elementos no epiteliales como son: macrófagos, células interdigitantes, y matriz extracelular.

Componente epitelial del estroma

Las células epiteliales que forman el citorretículo reciben el nombre de “células retículoepiteliales”. Se agrupan en seis categorías y se nombran con números romanos (tipos I, II, III, IV, V, VI). En la corteza se encuentran los tipos I, II, III, IV y en la médula los tipos V y VI.

Las células retículoepiteliales cumplen (en general), el patrón característico de las células sintetizadoras de proteínas, dado que presentan basofilia citoplasmática, núcleo grande con nucleolo prominente, desarrollo del RER y del aparato de Golgi, así como mitocondrias abundantes. También poseen filamentos intermedios de citoqueratina. La única excepción está dada por las células tipo V que tienen características de células indiferenciadas.

Las funciones de estas células son variadas, entre ellas tenemos: Sostén, tróficas, elaboran factores quimotácticos que atraen a las células madres (Pre T), desde la médula ósea, elaboran interleucinas, elaboran hormonas como: timosina, timulina, timopoyetina y factor tímico humoral (por esta razón a las células retículoepiteliales también se les considera un componente parenquimatoso), brindan un entorno adecuado para la generación de un conjunto de células T (linfocitos T), funcionalmente diverso. Este grupo de células posee dos cualidades relevantes: es autotolerante y está limitado por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

Células retículoepiteliales tipo I. Se localizan por debajo de la cápsula, junto a los tabiques o rodeando los vasos sanguíneos. Son células estrelladas, más bien aplanadas, con procesos citoplásmicos que se unen a los de las células vecinas mediante desmosomas. Sus núcleos son irregulares y los nucleolos prominentes. Están desarrollados el RER y el Complejo de Golgi. Posee gránulos densos en el citosol. Además estas células descansan en una lámina basal que las separa de los vasos sanguíneos, de los tabiques y de la cápsula. Estas células elaboran factores quimotácticos que atraen a las células Pre T de la médula ósea, además elaboran hormonas y forman la barrera hemotímica que se localiza exclusivamente en la corteza.

Células tipo II y III: Forman el citorretículo cortical. Son llamadas “células nodrizas”. Interactúan muy estrechamente con los timocitos corticales, pueden englobar hasta una veintena de ellos. Elaboran citoquinas y neuropéptidos que actúan sobre los linfocitos de forma paracrina. Por otra parte los timocitos producen citoquinas que actúan sobre las células nodrizas; por lo que la influencia es recíproca.

Estas células presentan características de células sintetizadoras de proteínas. Tienen prolongaciones citoplasmáticas que le dan aspecto estrellado, y se unen por desmosomas a las de las células vecinas. Ambos tipos celulares presentan filamentos intermedios de citoqueratina. Las células tipo III tienen un RER con cisternas dilatadas y mayor número de gránulos electróndensos.

Células tipo IV: Se encuentran en lo más profundo de la corteza, el límite entre ésta y la médula. Presentan signos de muerte celular y se piensa que representan estadios finales del epitelio cortical.

Células tipo V: Se localizan en la unión córticomedular y en la médula del timo. Tienen caracteres de células indiferenciadas. Núcleo grande heterocromático, escaso citosol con pocos organitos y abundantes polirribosomas. Se piensa que da origen a los demás tipos de células retículoepiteliales.

Células tipo VI: Son células típicas de la médula. Son grandes y pálidas, con núcleos eucromáticos y nucleolos prominentes, así como otras características de células sintetizadoras de proteínas, ya que pueden sintetizar hormonas; por lo que se asemejan a las células tipo I. Las células tipo VI pueden hipertrofiarse y desarrollar grandes vacuolas citosólicas con hormonas tímicas en su interior, alrededor de las cuales pueden disponerse concéntricamente algunas de forma aplanadas para formar los corpúsculos tímicos o de Hassal, que son acidófilos en su zona central por la presencia de queratina y pueden alcanzar más de 100 μm de diámetro, en su periferia se encuentran macrófagos y linfocitos picnóticos. Estos corpúsculos son considerados como sitios de remoción de

células de muertas.

Componente no epitelial del estroma del timo.

Entre los componentes no epiteliales de la malla de sostén se encuentran células y componentes de la matriz extracelular. Las células observadas son: macrófagos, fibroblastos reticulares, células interdigitantes y otras células del tejido conectivo.

Macrófagos. Se disponen en la corteza y en la médula, pero son más activos en la corteza. Eliminan las células que mueren por apoptosis durante el proceso de diferenciación de los linfocitos T. Además colaboran en la diferenciación de las células linfoides.

Células interdigitantes. Se observan en todo el timo siendo más abundante en la región córticomédular. Se discute su papel en la diferenciación del linfocito T.

Matriz Extracelular (MEC). Es un componente importante en el estroma tímico. Sus componentes se encuentran alrededor de las células retículoepiteliales, en particular de las células tipo I. La MEC forma una malla que es evidente en la médula, pero muy difícil de localizar en la corteza. Realiza diversas funciones como son:

Sus proteínas pueden estar involucradas en la liberación del linfocito por las células nodrizas.

Favorecen el crecimiento y función de los linfocitos y las células retículoepiteliales.

Participan en los procesos de migración celular.

Captan citoquinas, lo que favorece que se almacenen altas concentraciones locales de las mismas.

Parénquima:

El parénquima está dado por las distintas etapas de diferenciación del linfocito T, desde la Pre T hasta los inmunocompetentes de la médula.

En el lobulillo tímico se observan dos regiones, la corteza y la médula.

Corteza:

Es más oscura que la médula debido a que posee un número mucho mayor de linfocitos, lo que le confiere una intensamente basófila y apariencia homogénea. En su parte más externa se disponen las células inmaduras (células madres comprometidas o PreT), estas vienen de la médula ósea atraídas por factores quimotácticos. Estos linfoblastos, o PreT, representan del 10 al 30% de la población cortical de linfocitos, oscilan entre 15 y 17 μm de diámetro, y tienen una gran capacidad proliferativa. Su núcleo es grande, eucromático, tiene de 1 a 3 nucleolos. En el citosol hay numerosos ribosomas. El RER y el aparato de Golgi están poco desarrollados. Estas células no poseen el receptor de reconocimiento de

linfocitos T (TCR) y no poseen correceptores (CD4 ó CD8) que las identifiquen por lo que se les llama “células doble negativas”. El resto de la corteza estará ocupado por los linfocitos T en proceso de maduración, y se les llaman “linfocitos corticales”, ellos representan del 70 al 80% de las células linfoides de la corteza.

En la corteza los timocitos van disminuyendo de tamaño, el núcleo se va haciendo heterocromático y los nucleolos dejan de ser visibles. Ellos expresan el marcador CD1 que es típico del timocito cortical, el cual pierde al transformarse en una célula más madura. Los linfocitos T adquieren el receptor (TCR) en la corteza, éste está formada por dos cadenas polipeptídicas (Alfa y Beta) insertadas en el plasmalema, como una proteína integral. Adquieren además, las proteínas marcadoras CD4 y CD8 de acuerdo a la población de linfocitos a la que pertenezcan (CD4 en las auxiliadoras y CD8 en los Killer o asesinos). Los linfocitos T solo reconocen de forma específica a un antígeno. Por lo que la variabilidad de TCR posible es muy elevada.

En el proceso de formación del receptor se produce un reordenamiento génico, es decir, los genes que codifican para ambas cadenas polipeptídicas del receptor de membrana, sufren un extenso reordenamiento que resulta en la expresión de una gran variedad de secuencias aminoacídicas en las cadenas del receptor. Aquellos receptores que reaccionan intensamente con los antígenos propios del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), deben ser eliminados y esto se realiza por medio de la apoptosis. También mueren las células que poseen receptores que no reaccionan (células anérgicas). De esta forma mueren en la corteza el 90% de las células en proceso de diferenciación y se eligen las células que poseen el receptor adecuado (selección positiva).

En la corteza los timocitos adquieren los marcadores de superficie CD4 y CD8. Las células que eran doble negativas se tornan primero doble positivas expresando a ambos marcadores. Después pierden uno de los marcadores quedando como simples positivas, o sea CD4 + ó CD8+.

Los CD4 + son los linfocitos T auxiliadores o Helper (Th), modulan la respuesta inmunitaria, secretan linfocinas cuando son estimuladas por un antígeno, estimulan a los linfocitos B para la producción de anticuerpos, activan los sistemas de defensa dependientes de los macrófagos.

Los CD8 + son los linfocitos T citotóxicos (Tc), encargados de destruir células infectadas por virus, las células malignas y los tejidos transplantados.

Médula:

En la médula los linfocitos son seleccionados negativamente. Esto ocurre mediante la interacción de marcadores de superficie (B7-CD28). Esta interacción actúa como una

señal de supervivencia, las células que no las reciban mueren por apoptosis (selección negativa). Los linfocitos medulares son mucho menos numerosos que los corticales, poseen un diámetro de 5 a 8 μm . Su núcleo es grande, heterocromático y posee un halo delgado de citoplasma basófilo. Al terminar el proceso los linfocitos son inmunocompetentes y pertenecen a una de las dos poblaciones (CD4 o CD8), y salen del timo a través de las vénulas postcapilares de la unión córticomedular, ellos poblarán las zonas timodependientes de los órganos efectores de la respuesta inmune.

La función endocrina del timo está dada precisamente por la presencia de las células retículoepiteliales. Entre las hormonas tímicas tenemos:

Timopoyetina: induce la diferenciación temprana del timocito, tiene efecto inmunorregulador en linfocitos en la periferia, aumentan la función de los linfocitos, rechazo a injertos, citotoxicidad. La función sobre otros órganos está dada por el aumento de ACTH, Beta endorfina y Beta lipotropina; actúa sobre el eje hipotálamo-hipofisario; aumenta los niveles de cortisol, prolactina y hormona del crecimiento (GH).

Timocina: aumenta la respuesta mitógena, la producción de citoquinas y la expansión clonal, aumenta la producción de anticuerpos, modula la desoxi-nucleotidil transferasa. Fuera de este sistema juega un importante papel en el desarrollo de la inmunidad en el neonato por aumentar en el postparto y la lactancia.

Timulina: tiene efectos sobre las células del sistema inmune, induce la diferenciación de marcadores en: precursores de timocitos en médula ósea, en timocitos, en células B y T, etc. No se conocen los efectos de esta hormona sobre otros órganos.

Factor tímico humoral: es esencial en la expansión clonal, diferenciación y maduración de las subpoblaciones de células T. También produce aumento de la producción de IL-2 en el Bazo (in vitro) restaura la actividad del mismo después de una timectomía.

Material Complementario sobre el sistema inmune

Autores: Dra. Aleida Herrera Batista

Dra. en C M. Profesora Titular y Especialista de Segundo Grado en Histología.

Dra. Jacqueline Malherbe

Dra. en Medicina y Residente de 4to. año de Histología.

I. Células del Sistema Inmune

Para facilitar su estudio y descripción las células del sistema inmune pueden ser clasificadas de acuerdo a las funciones que realizan, de esta forma las clasificamos como:

1. Células Protagonistas de la respuesta inmune
2. Células Accesorias
3. Células Ambientadoras
4. Células Efectoras

Células protagonistas de la respuesta inmune, son las células linfáticas (linfocitos T y B). Ellas poseen receptores de reconocimiento específico del antígeno. Cuando estas células se enfrentan a un antígeno específico son capaces de proliferar y diferenciarse como resultado de la estimulación. Las mismas dan lugar a una población expandida de linfocitos capaces de reconocer el antígeno y reaccionar frente a él ocasionando su destrucción (Componente celular de la respuesta) y a una población de inmunoglobulinas (anticuerpos) específicos para el mismo antígeno.

Células ambientadoras, la diferenciación y maduración de las células linfáticas no son posibles sin el ambiente que le proporcionan otras células que de esta forma, resultan indirectamente indispensables en el funcionamiento normal del sistema inmune. Las células ambientadoras son de dos tipos:

- Retículoepiteliales del timo
- Fibroblastoides de la médula ósea.

Las células ambientadoras sintetizan y segregan factores paracrinos u hormonas que favorecen la diferenciación de los linfocitos B y T .

Células Accesorias, realizan una o ambas de las funciones siguientes: presentan el antígeno a las células linfáticas capaces de reconocerlo y la secreción de factores que junto con el reconocimiento de antígeno, son necesarios para la iniciación de la actividad de las células protagonistas de la respuesta inmune.

Entre las células accesorias tenemos a todas las células que forman el sistema de reconocimiento de macrófagos: células de Kupffer del hígado, histiocitos del tejido conectivo, macrófagos alveolares del pulmón, macrófagos peritoneales, células mesangiales del riñón, macrófagos de la médula ósea los linfocitos, el

bazo y la microglia del SNC.

A estas células es necesario añadir otras, que no son fagocitos y que se consideran células presentadoras de antígenos "profesionales". En este grupo se encuentran: células foliculares dendríticas, células interdigitantes y las células de Langerhans.

Los linfocitos B pueden también actuar como células presentadoras de antígenos especialmente cuando han sido activadas por infección con el virus de Epstein Barr, muestran una capacidad presentadora del antígeno que puede ser superior a la de los macrófagos.

Células Eectoras, están implicadas en los mecanismos de la respuesta inmune que tienen por finalidad la eliminación del antígeno. Entre las células eectoras se encuentran las siguientes:

- Células citotóxicas (asesinas) o CD8
- Células naturales asesinas (NK)
- Polimorfonucleares (eosinófilos, neutrófilos y basófilos)
- Macrófagos

II. Nódulos Linfáticos o Folículos Linfáticos

Los Nódulos linfáticos son estructuras características de los órganos efectores del sistema inmune (Bazo, Linfonodo y Tejido linfático asociado a mucosas). Son agregados de linfocitos B, por lo que constituyen regiones mielo dependientes.

Los nódulos linfáticos pueden ser de dos tipos: Primarios y Secundarios o Centros Germinativos.

Nódulo Linfático Primario:

Representan pequeñas agrupaciones de linfocitos B vírgenes. Su apariencia es homogénea y son basófilos. La periferia es poco definida por la incorporación de los vasos sanguíneos. No poseen cápsula limitante. Los nódulos linfáticos primarios se observan cuando no ha ocurrido una invasión antigénica. Están formados por una malla de sostén formada por fibras reticulares (colágena tipo 3) y células foliculares dendríticas esta malla esta ocupada por linfocitos B en reposo (células vírgenes). Estos linfocitos recirculan constantemente y pueden aparecer en nódulos linfáticos de otros órganos.

Nódulos Linfáticos Secundarios o Centros Germinativos:

Los nódulos linfáticos secundarios se forman ante una invasión antigénica . Las células B activadas se transforman en células blásticas, con un crecimiento exponencial. Estas células blásticas colonizan la malla formada por las células foliculares dendríticas y dos o tres de ellas son capaces de formar (debido a su actividad proliferativa) todo el nódulo secundario.

Estos nódulos originan células de memoria por lo que el centro germinativo se considera una zona de expansión clonal de células de memoria.

Estructura :

Se define como un área ovoide, altamente organizada y con una polaridad definida.

En él se distinguen 4 zonas:

1. Zona basal oscura, esta zona ocupada por las células B activadas (células blásticas). Las mismas poseen gran talla intensa actividad proliferativa y citoplasma basófilo. Se les llama centroblastos, en esta zona se encuentran también las prolongaciones de las células foliculares dendríticas que confieren sostienen a esta región.
2. Zona basal clara, los centroblastos en su proceso de diferenciación dan lugar a células más pequeñas centrocitos. Estos constituyen las células más abundantes de esta zona. En esta región se produce un elevado número de muerte celular por apoptosis. Además de centrocitos se encuentran presentes algunos centroblastos y células foliculares dendríticas (sus prolongaciones más gruesas)
3. Zona Clara apical, esta zona es clara debido a la disminución de células linfáticas por muerte celular y a la presencia de somas de células foliculares dendríticas en esta zona se encuentran centrocitos en menor medida que en la zona anterior , una densa malla de células foliculares dendríticas que poseen un citoplasma claro y acidófilo y un número elevado de células T cooperadoras (linfocitos T CD4).
4. Zona externa o Casquete, esta formada por un manto de células t cooperadoras y por los finos procesos de células foliculares dendríticas. Cada centro germinativo elabora un clon único capaz de producir un determinado anticuerpo que por tal razón se llama anticuerpo monoclonal. Cada célula B activada puede originar alrededor de 10000 centroblastos. La mayor parte de las células que surgen del centro germinativo son células de memoria el resto de las células originan células plasmáticas.

Es oportuno recordar que la malla de sostén de ambos nódulos posee los siguientes fibroblastos, macrófagos, células foliculares dendríticas y colágena tipo III.

Material Complementario.

Sistema Urinario

Autor: Dr. Andrés Dovale Borjas

Profesor Titular de Histología.

Los riñones desempeñan varias funciones: excretan productos de desecho del metabolismo, mantienen el volumen de los fluidos extracelulares, participan en el control del equilibrio ácido-básico, segregan renina y eritropoyetina y participan en el metabolismo de la vitamina D.

Como órganos macizos, los riñones presentan un estroma y un parénquima. El estroma está formado por una cápsula delgada de tejido conectivo denso y un tejido intersticial, escaso en la corteza y se incrementa en la médula. Este incluye células parecidas a fibroblastos, células mononucleares, células intersticiales medulares y pequeños haces de fibras colágenas incluidos todos en una matriz de proteoglicanos altamente hidratados.

El parénquima está formado por más de un millón de diminutos **túbulos uriníferos** que son sus unidades funcionales.

Al corte los riñones presentan una zona externa de color pardo rojiza, la **corteza** y una zona interna más pálida, la **médula**. En la médula se aprecian de 6 a 10 sectores cónicos llamados **pirámides renales**, con base hacia la corteza y su ápice, llamado **papila renal**, proyectándose en la luz de un cáliz menor. Los límites de las pirámides están constituidos por entradas de la corteza denominadas **columnas renales**. Una pirámide renal, más el casquete de corteza que cubre su base y parte de las columnas renales que le rodean constituyen un **lóbulo renal**. Un lobulillo renal es un segmento del lóbulo renal que en la corteza tiene como centro un rayo medular y está limitado lateralmente por las arterias y venas interlobulillares, en la médula carece de límites.

Segmentos similares de muchos túbulos uriníferos están en registro al mismo nivel en las pirámides de la médula, dando como resultado zonas o bandas transversales que difieren de color y textura. Así se distingue una **médula externa y una interna** y a su vez en la médula externa se reconoce una **franja externa** coloreada débilmente y una **franja interna** algo más gruesa y más oscura. La convergencia hacia la papila de las porciones rectas de los túbulos uriníferos confiere un aspecto estriado a la médula. En el extremo de la papila se observan alrededor de 25 poros que son las aberturas terminales de los túbulos uriníferos en el cáliz menor. Desde la base de las pirámides se extienden por alguna distancia en la corteza haces radiales de segmentos rectos de los túbulos, formando estriaciones verticales pálidas denominadas **rayos medulares**. El resto del parénquima cortical que rodea y separa a los rayos medulares se denomina **laberinto cortical**, en el se encuentran los segmentos tortuosos de los túbulos uriníferos y los **corpúsculos renales** (CR), estructuras redondeadas donde se inician éstos y sitio de formación del filtrado glomerular a partir del cual se produce la orina. La presencia de los CR y los cortes transversales de los segmentos tortuosos del túbulo urinífero confieren al laberinto cortical y a las columnas renales un aspecto granuloso a la observación de bajos aumentos con M/O.

Túbulo Urinífero

El túbulo urinífero consta de dos partes de origen embriológico diferente: **la nefrona y el sistema colector**. Tradicionalmente la nefrona se ha dividido en cuatro componentes: el **corpúsculo renal (CR)**, una porción inicial tortuosa denominada **tubo contorneado proximal (TCP)**, una porción recta que desciende hacia la médula y retorna a la corteza describiendo un asa cerrada llamada **asa de Henle** y un segmento tortuoso final, el **tubo contorneado distal (TCD)**, pero actualmente, atendiendo a la estructura histológica de sus diferentes segmentos, y por un acuerdo de la Comisión Renal de la Sociedad Internacional de Fisiología, la nefrona está constituida por el **corpúsculo renal (CR)**, el **túbulo proximal (TP)**, el **túbulo intermedio (TI)** y el **túbulo distal (TD)**, ella recibe el filtrado de la sangre creado en una masa esférica de capilares tortuosos, el **glomérulo renal**, en su extremo proximal y modifica la composición de este fluido por la adición de desechos nitrogenados y por la reabsorción de ciertos componentes útiles al organismo. El **sistema colector**, a su vez, está integrado por el **túbulo conector** y el **tubo colector**, este último con segmentos cortical, medular externo y medular interno. El sistema colector absorbe agua del filtrado concentrando sus solutos.

El asa de Henle varía su longitud en diferentes nefronas. En las nefronas de asa de Henle corta, el asa se acoda en la médula externa y en las muy cortas el asa no llega a la médula y retorna en los rayos medulares a nivel de la corteza interna.

Hay aproximadamente 1,5 millones de túbulos uriníferos en cada riñón humano. A lo largo de la nefrona se distinguen varios segmentos diferenciados morfológicamente, cada uno presente en un nivel particular de la corteza o de la médula. El epitelio que reviste cada segmento presenta una estructura microscópica característica relacionada con su función específica en la formación de la orina.

Resumiendo, **el tubo urinífero (TU)** comprende actualmente el **corpúsculo renal (CR)** y cuatro secciones tubulares: **túbulo proximal (TP)**, **túbulo intermedio (TI)**, **tubo distal (TD)** y **sistema colector (SC)**. Cada una de las cuales se divide a su vez en dos o más segmentos.

Corpúsculo Renal

El extremo proximal de cada nefrona presenta una expansión de pared muy delgada que está profundamente invaginada para formar una estructura hueca en forma de copa de doble pared llamada **cápsula de Bowman**. La concavidad está ocupada por un **glomérulo** de capilares y entre ambos constituyen el **corpúsculo renal (CR)**. La zona del CR por donde penetra la arteriola aferente que da origen al glomérulo y sale la arteriola eferente se denomina **polo vascular**, mientras que la zona donde el corpúsculo se continúa con el TU se denomina **polo urinífero**, en éste, el espacio entre las hojas visceral y parietal de la cápsula de Bowman que se denomina **espacio capsular**, urinario o de Bowman, se continúa con el túbulo proximal.

La hoja parietal de la cápsula de Bowman está constituida por un epitelio simple plano mientras que las células de la hoja visceral son diferentes de cualquier otro epitelio en el organismo y se denominan **podocitos**. Los podocitos presentan un cuerpo donde se sitúa el núcleo de contorno irregular y con indentaciones, un pequeño aparato de Golgi, algunas cisternas de RER y abundantes ribosomas libres. Los filamentos intermedios y microtúbulos son numerosos y se extienden a las prolongaciones primarias que parten del cuerpo de los podocitos. A partir de las prolongaciones primarias se extienden finas prolongaciones secundarias o pedicelos que se interdigitan con los de las células vecinas abrazando los

capilares glomerulares, dejando entre ellos un sistema extraordinariamente elaborado de hendiduras intercelulares a través de las cuales puede pasar al espacio capsular un filtrado del plasma sanguíneo, el **filtrado glomerular**.

Los **pedicelos** de los podocitos están estrechamente aplicados sobre la **lámina basal de los capilares glomerulares**, pero el cuerpo de la célula está separada de uno a tres μm , de esta forma la mayor parte de la superficie de los capilares está tapizada por los pedicelos aumentando el área total de hendiduras intercelulares disponibles para la filtración. En las secciones verticales a los capilares glomerulares, las secciones transversales de los pedicelos muestran un tamaño uniforme con las bases algo expandidas lo que les confiere forma de campana. Se han demostrado filamentos de actina y meromiosina pesada en este sitio. Las **hendiduras de filtración** tienen un diámetro de **25-35 nm** y están cerradas por un **diafragma** de cuatro a seis nm. En vistas superiores el diafragma presenta una estructura porosa, con una densidad lineal central conectada a las membranas celulares de los pedicelos adyacentes por puentes cruzados espaciados a casi cuatro nm. Se cree que los poros resultantes sean lo suficientemente pequeños para impedir el paso al filtrado glomerular de las albúminas y molécula grandes de la sangre.

La membrana plasmática de los pedicelos tiene un glicocálix prominente que está cargado negativamente y presenta una sialoproteína de 140 kD llamada **podocalixina**. En vivo, las moléculas filamentosas del glicocálix probablemente llenan las hendiduras de filtración y su **carga negativa alta** pudiera ser un componente significativo de la **barrera de filtración**.

La lámina basal tiene un espesor de 100 a 150 nm y presenta las tres capas típicas de las membranas basales: la **lámina rara externa**, la **lámina densa central** y la **lámina rara interna** adyacente al endotelio. La M/E corriente muestra pocos detalles en ella, pero en preparaciones teñidas con rojo rutenio o ferritina cationizada, las densidades de la lámina densa se incrementan y se revelan densidades regularmente espaciadas en las láminas raras, estas coinciden con la localización inmunohistoquímica de la **fibronectina** que puede servir para anclar las células endoteliales y epiteliales a la lámina densa, la cual consiste en una malla de **colágena IV y laminina** en una matriz rica en el proteoglicano **sulfato de heparano**, que contribuye con sus cargas negativas a la **barrera electrostática del filtro glomerular**.

El endotelio de los capilares glomerulares es fino y presenta poros muy numerosos, uniformes, de 70-90 nm de diámetro sin diafragmas. La porción más gruesa de las células endoteliales, que contiene el núcleo, está generalmente al lado contrario al espacio capsular. Los espacios estrechos entre varios capilares glomerulares están ocupados por el **mesangio**, tejido conectivo intersticial que consiste de **células mesangiales** dentro de una **matriz extracelular** compuesta fundamentalmente por **fibronectina**.

Las **células mesangiales** se consideran un **tipo especial de pericito** que contribuye al soporte estructural de las asas capilares y, a diferencia de los pericitos de otras localizaciones, presentan **actividad fagocítica** y se plantea que pueden participar en el continuo **recambio de la lámina basal** eliminando sus porciones externas que contiene residuos de la filtración mientras ésta es renovada por su cara interna por las células endoteliales.

Las células mesangiales **son contráctiles** y en cultivos responden a la **angiotensina II (AT-II)** y a otros vasoconstrictores que se conocen reducen el flujo sanguíneo en algunas de las asas capilares, también se ha demostrado que las células mesangiales tienen receptores para los

péptidos natriuréticos atriales, secretados por las células mioendocrinas del corazón, que aumentan la intensidad de filtración glomerular, por lo que se ha pensado sean estas células las que medien sus efectos sobre el flujo glomerular.

La filtración continua del plasma sanguíneo en los glomérulos renales es esencial para la eliminación de los desechos nitrogenados y para controlar la composición de los líquidos extracelulares y el volumen de la sangre. Los componentes estructurales del filtro glomerular o **barrera de filtración** son: el **endotelio fenestrado de los capilares glomerulares**, la **lámina basal** y las **hendiduras de filtración entre los pedicelos de los podocitos**. El endotelio fenestrado es sólo un tamiz grueso que retiene los elementos figurados de la sangre por lo que se cree es la lámina basal el verdadero filtro glomerular.

Túbulo Proximal (TP).

Inicialmente describe unas pocas vueltas cerca del corpúsculo, luego forma un asa larga dirigida a la superficie del riñón que retorna a la vecindad del corpúsculo para penetrar en el rayo medular más cercano, esta primera porción tortuosa del túbulo proximal se denomina tubo contorneado proximal (TCP), en el rayo medular el TP sigue un trayecto recto hacia la médula formando la parte recta del túbulo proximal. El TP es el **segmento más largo de la nefrona** y en conjunto forma la mayor parte de la corteza renal. Su **epitelio es simple cúbico alto y presenta un borde en cepillo con un glicocálix prominente**, su luz aparece irregular y parcialmente obliterada como artefacto de fijación, si el riñón se fija por perfusión todos los TP tendrán una luz abierta. Sus células tienen un solo núcleo y un **citoplasma acidófilo**, el aparato de Golgi forma una corona sobre el núcleo, las **mitocondrias son numerosas, largas y se disponen en la mitad basal de la célula casi paralelas al eje longitudinal de la célula** en espacios limitados por **profundas invaginaciones de la superficie basal**, confiriéndole una fina estriación a esta zona. Entre las microvellosidades se observan invaginaciones tubulares de la membrana plasmática denominadas **canalículos apicales** que presentan en su superficie citoplasmática cortas proyecciones espinosas semejantes a las observadas en las **vesículas cubiertas de clatrina encargadas de la endocitosis mediada por receptores** de otros tipos celulares. Alrededor de los extremos de los canalículos hay **vesículas pequeñas y grandes vacuolas**, estas últimas corresponden a endosomas tempranos de la endocitosis mediada por receptores.

Los límites celulares no se precisan al M/O, debido a las **extensas interdigitaciones entre células vecinas**. Estas interdigitaciones, unidas a las profundas invaginaciones de la superficie basal **amplían considerablemente la superficie basocelular expuesta al líquido intersticial**.

El TP **absorbe casi toda la glucosa y los aminoácidos (a.a.)** del filtrado glomerular. Como en otros epitelios absortivos, los dominios apical y basocelular difieren en la naturaleza de sus proteínas integrales. La membrana apical, ampliada veinte veces por el borde en cepillo, contiene los sistemas de transporte para la glucosa y los aa.aa., también presenta peptidasas, que se cree participan en la regulación de los niveles circulatorios de ciertas hormonas peptídicas. Cerca del **70 % del agua y del sodio del filtrado glomerular es reabsorbido por el TP**. La principal bomba en la membrana basolateral es la ATPasa K⁺. El bombeo del Na⁺

acompañado del Cl^- , crea un gradiente electroquímico en el líquido intersticial que arrastra el agua de la luz del TP al espacio pericapilar.

Al M/O el TP parece tener una estructura similar en toda su extensión, sin embargo, con el M/E son identificables tres segmentos distintos, estos son designados: S1, S2 y S3. El S1 incluye la parte inicial y media del TCP, las células son **más altas, las interdigitaciones son muy extensas y las mitocondrias son más grandes y numerosas**, el S2 comprende la porción final del TCP y la primera porción de la parte recta del TP, en éste las células son **más bajas, hay menos interdigitaciones laterales y sus mitocondrias son más cortas**. La transición al S3, formado por la porción final de la porción recta del TP, es más abrupta, las células son **cuboidales, las microvellosidades son notablemente menores, tienen pocos procesos de interdigitación intercelular y sus mitocondrias son relativamente más pequeñas y están orientadas al azar**. El ritmo de transporte de Na^+ es más alto en S1 y disminuye progresivamente en S2 y S3.

Túbulo Intermedio (TI)

El TI es el segmento fino de la nefrona, se inicia por el estrechamiento brusco de la porción recta del TP (S3) de 60 a 15 μm de diámetro **en la médula externa en el límite entre sus franjas externa e interna** formando la porción delgada descendente del asa de Henle, el borde en cepillo termina y el epitelio de cuboidal pasa a **plano, de 0,5 a 2 μm de espesor, con escasas microvellosidades cortas**.

En las nefronas de asas cortas que son siete veces más numerosas que las de asas largas el TI está limitado a la rama descendente del asa de Henle, su longitud es variable, llegando a faltar en raras ocasiones. El epitelio es similar en toda su extensión, sus células (Tipo I) son **poligonales y no presentan interdigitaciones**, en los cortes transversales **se confunden con capilares o vénulas**.

El TI de las nefronas de asas largas **puede tener 10 mm o más de longitud**, extendiéndose casi hasta el ápice de la papila renal, en él se pueden identificar al M/E tres segmentos citológicamente diferentes. En la porción descendente inicial las células planas tienen **largos procesos que se interdigitan** con el de las células vecinas y presentan **invaginaciones basales poco profundas** (Tipo II), en los cortes transversales de este segmento las porciones celulares que contienen el núcleo son escasas en comparación con segmentos de 1-3 μm carentes de núcleos que constituyen cortes transversales de los procesos celulares interdigitados. Entre las membranas laterales de estos procesos hay **estrechas hendiduras intercelulares cerradas en sus extremos adluminales por estrechas zónulas ocluyentes**.

Al descender en la médula se produce una disminución progresiva del número y longitud de los procesos laterales hasta convertirse en **células irregularmente poligonales (Tipo III)**. En el TI ascendente las células nuevamente presentan **procesos interdigitados, pero carecen de invaginaciones basales (Tipo IV)**. No se conoce el significado de estas variaciones a lo largo del TI.

No hay transporte activo de Na^+ en el TI pero hay algún flujo pasivo que contribuye a la concentración de la orina. Su porción descendente tiene una alta permeabilidad al agua,

posiblemente relacionada con la amplificación de la vía intercelular consecuencia de la extensa interdigitación de sus células, la porción ascendente tiene menor permeabilidad al agua.

Túbulo Distal (TD)

El TD comienza en la franja interna de la zona externa de la médula en una transición abrupta del TI a la rama gruesa ascendente del asa de Henle y su primera porción se denomina rama ascendente gruesa medular (RAGM) y su continuación es la rama ascendente gruesa cortical (RAGC), donde esta última contacta al polo vascular del CR de la misma nefrona, su epitelio contiene una placa de células especializadas llamada **mácula densa (MD)**. De ahí en adelante sigue un trayecto tortuoso y se denomina tubo contorneado distal (TCD). En la RAGM medular el epitelio es cúbico, de 7-8 μm de altura, disminuyendo gradualmente su altura hasta cerca de 5 μm en la RAGC. Su luz es generalmente más ancha que la del TP, carece de borde en cepillo, pero algunas células presentan microvellosidades cortas, en la RAGM predominan células con la superficie apical lisa. Se encuentra un par de centriolos sirviendo de cuerpo basal a un flagelo corto que se proyecta en la luz. En la superficie apical hay algunas vesículas, pero faltan los canalículos apicales y las vesículas cubiertas de clatrina prominentes en el TP, presenta pocas cisternas del RER y un pequeño aparato de Golgi. El núcleo redondeado u ovoide está desplazado hacia la luz por ATPasa Na^+K^+ profundos plegamientos de la membrana de la base de la célula que limitan compartimientos estrechos ocupados por largas mitocondrias, presenta interdigitaciones laterales con las células vecinas pero menos numerosas que el S1 del TP.

La RAG es **casi impermeable al agua**, su principal función es la **resorción de Cl^- y Na^+** del filtrado glomerular su actividad y su capacidad resortiva son mayores en la franja interna de la médula externa, lo que se correlaciona con la extensión de su membrana basolateral y el volumen de sus **mitocondrias, mayores en la franja interna y que disminuyen hacia la corteza**. En el TCD las células son algo **más altas que en la RAG**, las **invaginaciones basales y las interdigitaciones laterales** cerca de la base de la célula son **más extensas**, lo que origina un área mayor de membrana basolateral.

Cerca del 85 % del Na^+ del filtrado glomerular ha sido reabsorbido antes de llegar al TCD, pero este segmento **es capaz de reabsorber casi todo el Na^+ remanente** gracias a que el TCD tiene una **actividad ATPasa $\text{Na}^+ \text{K}^+$ mayor que cualquier otro segmento de la nefrona**. En la RAG ha sido identificada una proteína característica, la proteína Tamm-Horsfall, su significación funcional es desconocida, ella contribuye a formar los cilindros intratubulares que ocluyen los túbulos en algunas enfermedades del riñón.

Sistema Colector

Un corto segmento de transición, llamado túbulo conector, une al TCD con el tubo colector (TC), sobre la base de su localización en el parénquima renal se distinguen tres segmentos sucesivos en el TC, estos son: tubo colector cortical (TCC), el tubo colector medular externo (TCME) y el tubo colector medular interno (TCMI). Los TC cursan hacia el interior en los rayos medulares y a cuando llegan a la médula interna, pares de ellos se aproximan en ángulo agudo y confluyen. Cerca de siete de tales confluencias dan por resultado la formación de

tubos rectos de 100-200 μm de diámetro llamados conductos papilares o conductos de Bellini. Son éstos los que se abren en el área cribosa de las papilas renales.

Los túbulos conectores muestran cuatro distintos tipos celulares al M/E: células similares a las del TCD, células del túbulo conector, células intercaladas y células principales.

Las **células del túbulo conector** tienen **núcleo redondo u ovoide**, **citoplasma claro**, pequeño aparato de Golgi paranuclear y **numerosas mitocondrias pequeñas**. Su superficie libre es lisa, hay **pocas vesículas en el citoplasma apical** y presentan **menos interdigitaciones laterales que las células de los TCD**.

Las **células intercaladas** presentan **micropliegues característicos en su superficie libre** y una **extraordinaria abundancia de vesículas en el citoplasma apical**, la mayoría de 50 nm de diámetro, pero puede haber algunos de 200 nm, las mitocondrias son cortas y globulosas y están distribuidas por el citoplasma, en la superficie basal presenta muchas vellosidades delgadas o pliegues orientados irregularmente. Ellas tienen una **alta actividad de anhidrasa carbónica** y sus membranas basolaterales contienen la **proteína de canal iónico banda-3** unida a las proteínas esqueléticas de la membrana **anquirina y espectrina** y se cree que están relacionadas con el **control del balance ácido-básico mediante la resorción de bicarbonato**.

Las **células principales** tienen una ultraestructura más sencilla que las otras, tienen **microvellosidades cortas, gruesas y un flagelo único situado centralmente**. El núcleo ovoide está situado centralmente y las **mitocondrias son algo pequeñas y están dispersas por el citoplasma**. Presenta **muchos pliegues basales** con orientación variable, más compactados que los de las células intercaladas. La función de las células principales es desconocida.

Los tubos contorneados participan en la **secreción de K^+ y en la acidificación de la orina**.

Tejido Intersticial

En la corteza los fibroblastos tienen prolongaciones largas y delgadas que establecen contacto con células similares vecinas. Sus núcleos son alargados, a menudo indentados, en el citoplasma periférico son abundantes los filamentos de actina y no son raras las densidades submembranas típicas de las fibras musculares lisas. En el citoplasma se encuentran, ocasionalmente, pequeñas gotas de lípidos y cisternas dilatadas del RER que pueden contener un material flocular de baja densidad electrónica. Se considera que estas células, como en otros sitios, producen los componentes fibrosos y amorfos de la matriz extracelular y según algunos autores también producen la eritropoyetina.

Las células mononucleares del intersticio renal han sido poco estudiadas, son más o menos esféricas, tienen un núcleo grande heterocromático, citoplasma escaso con pocas mitocondrias, abundantes ribosomas libres y muy escaso RE. Se localizan a menudo junto a los fibroblastos de la corteza, hay algunas en la médula externa pero son raras o faltan en la médula interna. Pertenecen a la serie linfoide y al sistema monocitos-macrófagos.

Las células intersticiales medulares difieren de los fibroblastos de la corteza en su orientación y en su estructura. Son células pleomórficas, generalmente orientadas transversalmente a los túbulos renal, a modo de peldaños de escalera, sus largas y delgadas prolongaciones están estrechamente relacionadas con éstos y con las paredes de los vasos sanguíneos. Llamam la atención las múltiples goticas de lípidos presentes en su citoplasma, a veces rodeadas de

túbulos del REL, también presentan algunas cisternas del RER. Por el alto contenido de prostaglandinas en la médula renal, se pensó que estas células las producían, pero en sus lípidos no contienen cantidades apreciables de prostaglandinas ni de prostaglandina sintetasa. Estudios más recientes sugieren que estas células contienen el substrato para la síntesis de la hormona medulipina I, extraída de las papilas renales, que sería convertida, en el hígado en medulipina II.

La inyección intravenosa de medulipina I produce vasodilatación del lecho vascular sistémico y disminución de la tensión arterial (T/A), por lo que hay un creciente apoyo al concepto del control dual de la presión sanguínea por la renina y la medulipina.

Complejo Yuxtaglomerular

Se denomina así al conjunto de elementos tubulares y vasculares de las nefronas situados en el polo vascular del CR que tienen función interactiva e influyen sobre la T/A sistémica. Estos son: la mácula densa (MD), las células yuxtaglomerulares (CYG) y las células mesangiales extraglomerulares (CMEG), también denominadas células lasis o Goormaghtigh.

La MD está constituida por las células del TD más próximas a la arteriola aferente. Sus células son más delgadas y más próximas entre sí, el intenso color del conjunto de núcleos le confiere su nombre, tienen numerosas microvellosidades apicales y un cilio situado centralmente, sus mitocondrias son cortas y distribuidas al azar, carecen de los plegamientos basales característicos de las células del TD, el aparato de Golgi está situado entre el núcleo y la base de la célula. Prolongaciones romas se extienden a través de la lámina basal, fina y discontinua, hacia las CYG. Esta relación sugiere fuertemente que la MD tiene una función sensorial que influye sobre las CYG.

Las CYG son células musculares modificadas situadas en la túnica media de la arteriola aferente, varían en número de una a otra nefrona pudiendo estar ausentes en algunas.

Pueden localizarse hasta a 100 μm del glomérulo, raramente se encuentran en la arteriola eferente, tienen núcleos redondeados y gránulos secretores en su citoplasma. Su estructura al M/E varía, algunas presentan pocos gránulos y conservan el aspecto típico de las fibras musculares lisas, otras tienen mayor número de gránulos, RER bien desarrollado, aparato de Golgi prominente y pocos o ningún miofilamento. El aspecto de los gránulos varía, inicialmente son pequeños y fusiformes o romboidales con estructuras paracristalinas en su interior con una periodicidad de 5-10 nm, posteriormente éstos se fusionan formando conglomerados irregulares que gradualmente se transforman en gránulos maduros esferoidales de contenido homogéneo sin organización cristalina. Los gránulos contienen una proteasa ácida denominada renina que cataliza el clivaje del angiotensinógeno plasmático elaborado en el hígado a angiotensina I (AT-I), que es dividida en angiotensina II (AT-II) por la enzima convertasa a nivel de los capilares del pulmón. La AT-II es un potente vasoconstrictor que eleva la T/A e indirectamente influye en el flujo sanguíneo renal.

Se ha comprobado recientemente que los gránulos de las CYG comparten varias características con los lisosomas secundarios: incorporan ferritina y peroxidasa de rábano picante y contienen fosfatasa ácida, catepsina B y D y α -glucosidasa. La catepsina B pudiera activar la renina antes de su liberación por exocitosis, se ha pensado que la renina, además de su efecto sistémico, pudiera tener un efecto importante sobre el riñón regulando la intensidad

del filtrado glomerular. Hay evidencias inmunohistoquímicas de la presencia de AT- I, enzima convertasa y AT-II en las CYG. La liberación local de AT-II pudiera disminuir la intensidad de la filtración glomerular mediante la constricción de los vasos glomerulares. En el mecanismo de retroalimentación planteado, la MD está encargada de detectar los cambios en las concentraciones de sales o la velocidad del flujo a través del TD transmitiendo la información a los otros elementos del complejo YG.

Las células mesangiales extraglomerulares están en comunicación una con otras y con las células mesangiales glomerulares por medio de nexos, uniones similares se han reportado con las CYG y con las fibras musculares lisas de las arteriolas aferentes. Estas pudieran ser vías para la unificación de la actividad vasomotora de las arteriolas aferentes y los capilares glomerulares.

Circulación Renal

Los riñones reciben alrededor de 1300 ml/min. de sangre, lo que representa 1/5 del gasto cardiaco. La arteria renal se divide en arterias segmentarias en el seno renal, estas se ramifican en arterias lobulares que dan origen a las arterias interlobulares que cursan en las columnas renales al lado de las pirámides, éstas a su vez dan ramas laterales en el límite de la corteza y la médula, las arterias arqueadas. A partir de las arterias arqueadas nacen ramas radiales hacia la corteza, las arterias interlobulillares, de las que parten las arteriolas aferentes que dan origen a los glomérulos renales de los que se originan las arteriolas eferentes. Las arteriolas eferentes de los glomérulos superficiales dan origen a la red de capilares peritubulares a partir de éstos se originan las venas estrelladas, por debajo de la cápsula del riñón, que son el origen de las venas interlobulillares a partir de las cuales se continúa el sistema venoso acompañando a las arterias y recibiendo nombres similares.

Las arteriolas eferentes de los glomérulos más profundos dan origen a los vasos rectos que describen asas hacia la médula paralelas a las asas de Henle formando haces o redes que facilitan el mecanismo de contracorriente. Las ramas descendentes de los vasos rectos son más delgadas y presentan un endotelio continuo (Tipo I), las ascendentes tienen un mayor diámetro, una pared más fina y endotelio fenestrado (Tipo II). La proximidad de estos vasos en los haces facilita de difusión de iones y pequeñas moléculas entre los vasos descendentes y ascendentes sirviendo como eficaces intercambiadores de contracorriente para las sustancias difusibles.

Histofisiología

El riñón realiza sus funciones mediante los mecanismos de filtración, la difusión pasiva, la secreción activa y la reabsorción selectiva. Gracias a una presión neta de aproximadamente 18 mm de Hg en los capilares glomerulares se producen alrededor de 125 ml/min. de filtrado glomerular a partir del cual los riñones elaboran cerca de 1 ml de orina/min.

El filtrado glomerular en el espacio capsular es un ultrafiltrado del plasma sanguíneo que contiene únicamente pequeñas moléculas tales como urea, ácido úrico, creatinina, a.a., glucosa y pequeñas cantidades de albúminas. Las sustancias de peso molecular mayor de 70000 kD están excluidas. La barrera de filtración no es únicamente selectiva en tamaño sino también en cargas, por lo que las moléculas aniónicas pasan con más dificultad que las moléculas neutras del mismo tamaño. Los principales responsables de la selectividad por cargas negativas, como ya fue explicado, son el proteoglicano sulfato de heparano y la

colágena IV de la lámina basal y la sialoglicoproteína podocalixina del glicocálix de los pedicelos de los podocitos. La repulsión electrostática evita que moléculas proteicas cargadas negativamente pasen a través de la barrera.

En el TP se reabsorbe alrededor del 70 % del Na^+ y el agua, junto con el Cl^- , Ca^{++} , fosfato, glucosa y a.a.. Aunque una pequeña parte puede alcanzar el espacio intersticial a través de las uniones celulares yuxtaluminales, la mayor parte sigue una ruta transcelular. El Na^+ entra a la célula desde la luz por difusión facilitada a través de la membrana plasmática apical y es activamente bombeado fuera de las células por la membrana basolateral hacia el líquido intersticial. El agua y el Cl^- siguen al Na^+ para mantener el equilibrio osmótico. La glucosa y los aa.aa. son conservados mediante el cotransporte con el Na^+ a través de la membrana apical, luego difunden por la membrana basolateral y de los capilares peritubulares. Los desechos del metabolismo proteico, urea, ácido úrico y creatinina permanecen en el fluido tubular y son eliminados por la orina.

La capacidad del riñón humano para excretar una orina hipertónica depende del asa de Henle. El grado de concentración está relacionado con la longitud del TI (porción delgada del asa), el riñón humano es capaz de producir una orina cinco veces más concentrado que el plasma. El líquido intercelular en la corteza externa es aproximadamente isotónico con el plasma sanguíneo, pero desde la unión córticomedular hasta la papila se incrementa de manera continua. El mantenimiento de este gradiente es esencial para la excreción de una orina concentrada, éste depende, en gran medida, de las propiedades de permeabilidad de los segmentos sucesivos del TU que forman el asa de Henle. Los vasos rectos contribuyen al mantenimiento del gradiente al funcionar como un intercambiador de contracorriente que minimiza el lavado por la sangre de los solutos del líquido intersticial. Por estos vasos sólo circula el 2 % del total de sangre que circula por el riñón.

El primer segmento descendente del TI es altamente permeable al agua pero no a las sales mientras la RAGM del TD es permeable a las sales pero no al agua. La difusión del agua en el TI descendente crea una concentración de solutos en su interior. Después que el fluido dobla por el asa la permeabilidad del TI ascendente permite que la sal difunda hacia el intersticio contribuyendo "pasivamente" a la alta osmolaridad de la médula interna.

La RAG es relativamente impermeable a la difusión pero transporta "activamente" Cl^- al exterior del túbulo acompañado por el movimiento pasivo de Na^+ , haciendo que el líquido intersticial se concentre y se diluya el líquido en su interior. En el TD en la corteza y en el TC, el gradiente osmótico extrae agua del túbulo incrementando la concentración intratubular de urea.

El organismo produce aproximadamente 25 g de urea diariamente como desecho del metabolismo proteico. Su concentración en el interior del se incrementa 100 veces con relación al plasma sanguíneo. En la parte inferior del TC es resorbida una considerable cantidad hacia el intersticio medular. Mucha de ésta retorna al interior del TU en el TI y recircula repetidamente a través de la nefrona distal antes de ser excretada en la orina. Esta recirculación de urea hace un considerable aporte a la hiperosmolaridad del intersticio y ayuda a conservar agua.

La conservación del agua y los electrolitos por el riñón es fuertemente influida por hormonas. La resorción de Na^+ en el TD y el TC es controlada por la aldosterona. Como el movimiento

del Na^+ se acompaña de un movimiento de K^+ en sentido contrario, la aldosterona también controla su excreción. Cuando hay un exceso de la hormona casi no se encuentra Na^+ en la orina.

La permeabilidad al agua de los túbulos conectores y del TC es regulada por la hormona antidiurética (ADH). Cuando hay mucha hormona se excreta una orina altamente concentrada. La ADH no afecta la permeabilidad a la urea.

Un incremento del volumen sanguíneo o del líquido extracelular estimula la liberación del péptido natriurético atrial por las células mioendocrinas del corazón. El péptido incrementa directamente la excreción de Na^+ y agua por un incremento del índice de filtración glomerular. Puede también afectarla indirectamente por la inhibición de la secreción de aldosterona y ADH. El riñón también segrega eritropoyetina (EP). Cuando por alguna razón baja la tensión de O_2 de la sangre, los riñones segregan cantidades mayores de EP. Los pacientes con severa enfermedad renal, que requieren diálisis, invariablemente sufren de anemia. Para algunos autores es el endotelio de los capilares peritubulares el encargado de la síntesis de EP, mientras que otros plantean que son las células fibroblastoides del intersticio cortical.

Vías Excretoras

En general las vías excretoras presentan la estructura en tres capas de los órganos tubulares: mucosa, muscular y adventicia. La mucosa presenta un epitelio de transición desde la pelvis renal hasta la vejiga, pero el grosor del mismo varía desde 2-3 células en la pelvis hasta 6-8 en la vejiga vacía. La lámina propia es de un tejido conectivo rico en fibras elásticas, algo más laxo en la zona más profunda. La capa muscular no está tan bien definida como en otros órganos, está formada por haces de fibras musculares lisas de orientación variable, los internos tienden a ser longitudinales y los externos circulares, pero en el tercio inferior de los uréteres y en la vejiga existe una tercera capa externa de orientación longitudinal. La capa circular externa en los cálices menores forma un anillo alrededor de la papila, su contracción periódica puede ayudar a expulsar la orina de los conductos papilares. En la pelvis y los uréteres hay un lento peristaltismo de la pelvis a los uréteres. La adventicia es de tejido conectivo laxo, el fondo de la vejiga está cubierto por células mesoteliales de la serosa peritoneal. El grosor de las capas es mucho mayor en la vejiga.

En la vejiga distendida el epitelio se aplana y adelgaza. Al M/E la superficie luminal de sus células superficiales muestra una apariencia festoneada. En este sitio la membrana celular es más gruesa que las de otras células (12 nm) y es asimétrica siendo la línea densa externa notablemente más gruesa que la interna. La membrana está constituida por placas de membrana más gruesa conectadas por regiones interplacas más finas. Las placas son de tamaño uniforme, rectas o ligeramente cóncavas y al parecer algo rígidas. Las placas vecinas están orientadas de tal forma que producen superficies de contornos angulares no vistos en otros epitelios.

Debajo de la membrana celular luminal hay una capa de microfilamentos con algunos haces extendidos profundamente. En el citoplasma apical hay numerosas vesículas discoidales, elípticas o lenticulares al corte, que están formadas por membranas gruesas idénticas a las de las placas de la superficie luminal. Son únicas en el epitelio de la vejiga. Parecen estar formadas por la invaginación de placas adyacentes de la membrana superficial que son

reinsertadas a la superficie permitiendo la rápida extensión de la superficie durante la distensión de la vejiga. Con tinción negativa y difracción óptica se demuestra que las placas tienen una subestructura altamente ordenada que consiste en subunidades de partículas ordenadas hexagonalmente. Cada subunidad parece ser un hexámero de subunidades más pequeñas organizadas en una configuración estrellada. La densa malla de filamentos del citoplasma apical está unida a las placas y a las vesículas discoidales. Durante la distensión las vesículas son llevadas a la superficie por el estiramiento de la malla de filamentos y allí se incorporan a la membrana expandiendo el área superficial.

Hay uniones estrechas yuxtaluminales entre las células adyacentes y numerosos desmosomas en la superficie lateral.

El epitelio de la vejiga es una efectiva barrera contra la pérdida de agua. Se cree que la barrera radica en las uniones estrechas y en las propiedades especiales de la membrana superficial gruesa.

[VOLVER A WEB](#)