

SISTEMA INMUNE.

Aspectos Generales.

El Sistema inmune esta conformado por una serie de órganos, tejidos y células esparcido de manera amplia por todo el cuerpo. Desde el punto de vista de sus características estructurales podemos encontrar órganos macizos como el timo, el bazo y los ganglios linfáticos y estructuras tubulares como los vasos linfáticos que se encuentra intercomunicando algunos de los órganos mencionados anteriormente. Si se toma en cuenta las funciones que realizan, entonces se pueden clasificar dichos órganos en **primarios** y **secundarios**. En los primeros tienen lugar la generación de las células que conforman al sistema inmune (linfopoyesis) y además existe un microambiente idóneo de modo que los linfocitos adquieren su repertorio de receptores específicos para cada tipo de antígeno. Mientras que los segundos se encargan de hospedar las células capacitadas funcionalmente para interactuar con microorganismo o antígeno, atrapados por estos órganos, en un entorno adecuado para que las mismas interactúen con dichos agentes extraños al organismo y los eliminen.

Como ya habíamos dicho anteriormente, estos órganos están interconectados por vasos sanguíneos y vasos linfáticos, de forma tal que se constituye un sistema unitario, entrelazado y bien comunicado. Estos vasos transportan las células del sistema inmune, de las cuales el actor principal es el **linfocito***.

*Los linfocitos constituyen el 25% de los leucocitos sanguíneos, y el 99% de las células linfáticas. Existen unos 10 billones de linfocitos en el cuerpo humano, que equivalen a la masa del cerebro

Células que conforman el sistema inmune.

Células linfoides: Desde el punto de vista funcional podemos encontrar tres tipos de células linfoides; los linfocitos originados de la médula ósea, cuyo órgano sinónimo en las aves se denomina Bursa de Fabricio y por esta razón se nombran linfocitos B, los que se originan del Timo, los linfocitos T y las células asesinas naturales o comúnmente denominadas NK (del inglés Natural Killer).

Los linfocitos T y B son los responsables de la respuesta inmune específica.

Estas células en su estadio de no contacto con el antígeno (Ag) específico denominados vírgenes, son pequeños de aproximadamente unos 6 μm de diámetro, con poco citoplasma, el cual forma un anillo estrecho alrededor del núcleo de cromatina condensada; poseen escasas mitocondrias, y un retículo endoplásmico y complejo de

Golgi pobremente desarrollados. Esta variante celular en ausencia de Ag específico, tienen un vida corta, entre unos días a unas pocas semanas y son eliminados mediante una muerte celular programada.

En cambio si se ponen en contacto con el antígeno a partir de sus receptores específicos, salen de la fase G_0 y entran en el ciclo celular (G_0 , G_1 , S, G_2 y M). En la fase G_2 corresponden a los denominados **linfoblastos**: aumentan su tamaño (15 μm), el núcleo se vuelve de cromatina laxa, aparece un nucleolo patente y la proporción del citoplasma con relación al núcleo se hace mayor, donde se puede observar la presencia de retículo endoplásmico rugoso (RER) y Aparato de Golgi, así como abundantes mitocondrias. Estos linfoblastos proliferan y finalmente se diferencian en dos subpoblaciones:

1. **células efectoras**, de vida corta, con RER bien desarrollado en capas concéntricas, y vesículas de Aparato de Golgi.
2. **células de memoria**, que están en G_0 , con vida larga (algunas duran toda la vida del individuo).

Sin embargo a pesar de las características morfológicas semejantes de estos dos tipos de linfocitos, existen otros aspectos que los diferencian, como son los denominados grupos de diferenciación mas conocidos como los CD (del inglés Cluster of Differentation) y las funciones que ellos realizan por tal razón veremos a continuación cuales son los aspectos fundamentales que los definen.

Linfocitos B. Reconocen al antígeno en forma soluble, por medio de sus inmunoglobulinas de membrana (mIg), que forman parte del complejo receptor de las células B (BCR). En cada linfocito hay unas 150.000 moléculas de mIg (de las clases M y D), que han sido sintetizadas por él. Todas estas moléculas poseen la misma especificidad antigénica.

En ausencia de estímulo antigénico, estos linfocitos B maduros vírgenes mueren por apoptosis al cabo de unos pocos días. Si, en cambio, se une por su BCR al Ag complementario específico (y con la ayuda de señales de macrófagos y células T), se pone en marcha la selección y proliferación clonal, que termina (al cabo de 4-5 días) con la diferenciación de dos subpoblaciones: una de **células plasmáticas** secretoras de Anticuerpos (Ac), y otra de células **B de memoria**.

La transformación de este linfocito en célula plasmática trae como consecuencia un cambio evidente en sus características morfofuncionales lo cual se pone de manifiesto en que:

1. Carecen de Inmunoglobulina de membrana.
2. Son mayores y con más proporción de citoplasma que las B de las que proceden.
3. Su RER está muy desarrollado, así como su Aparato de Golgi. Esto explica la gran cantidad de Ac secretados que producen; esos anticuerpos poseen la misma especificidad antigénica que la de las mlg de la célula B original.
4. No circulan por la sangre ni por los vasos linfáticos, sino que se localizan en los órganos linfoides secundarios y los lugares de la respuesta inmunológica.
5. Viven unos pocos días; al ser células en fase de diferenciación terminal, carecen de capacidad mitótica, y mueren por apoptosis.

En cambio los linfocitos B de memoria pueden mantenerse en estado de reposo (G_0), largos períodos de tiempo (más de 20 o 30 años). Cuando se exponen al Ag específico, dan una respuesta inmunitaria más rápida, más intensa, y con mayor afinidad. Su aspecto es similar al de los linfocitos B vírgenes.

Linfocitos T: Poseen un receptor de membrana (TCR) asociado no covalentemente al llamado complejo CD3, lo que conjuntamente se denomina complejo receptor de las células T. Existen dos tipos de TCR, que definen dos poblaciones diferentes de linfocitos T, las denominadas TCR2 y TCR1.

La mayoría (85%) de las células T poseen el TCR2, y a su vez se pueden dividir en dos tipos:

Las TCR2 $CD4^+$ denominadas células auxiliaoras o cooperadoras (T_H), las cuales reconocen el Ag expuesto en el Complejo de Histocompatibilidad Mayor de tipo II (MHC-II) presentes en las células presentadoras de Ag, lo que desencadena su activación, secretando citoquinas, las cuales a su vez juegan un papel clave en la activación de otras células (B, T, etc.). A microscopio, la mayoría muestran el llamado corpúsculo de Gall (un grupo de lisosomas primario junto con gotitas de lípidos).

La otra población son las TCR2 $CD8^+$ que generalmente funcionan como células T citotóxicas. Un 65% de ellas poseen cuerpo de Gall. Reconocen el Ag expuesto en moléculas del Complejo de Histocompatibilidad Mayor del tipo I (MHC-I) de aquellas células infectadas con virus o cancerosas, lo cual, junto con las señales adecuadas de citoquinas, provoca la activación y proliferación clonal, con diferenciación a linfocitos T citolíticos (CTL), que eliminan a las células propias enfermas.

Aunque durante mucho tiempo se hablo de una tercera población de células T las denominadas de supresión o se conoce que esta función esta también dada a la población de linfocitos T $CD8$, sin que se haya podido demostrar diferencias

morfológicas que las caracterice.

De igual manera que en el caso de los linfocitos B, paralelamente a la activación, proliferación y diferenciación, tiene lugar una subpoblación de linfocitos de memoria.

Los linfocitos TCR1 sólo corresponden al 15% de los T totales, no son circulantes, se localizan en ciertos epitelios (por ejemplo, los linfocitos intraepiteliales del intestino). Al parecer están especializados en reconocer ciertos patógenos como son por ejemplo, las micobacterias, que tienden a entrar por las mucosas.

Los linfocitos T intervienen en la respuesta denominada celular

Célula Asesinas Naturales (NK): de una manera diferente a los linfocitos, estas células carecen de especificidad y de memoria, por lo que forman parte del sistema de inmunidad natural o inespecífico. Su maduración se realiza extratímicamente, representan el 15-20% de los linfocitos sanguíneos, sus marcadores distintivos son CD16 y CD57, pero carecen de marcadores de los linfocitos del sistema específico. Se caracterizan por ser células grandes granulosas. Su citoplasma es mayor que el de los linfocitos T y B activados. Poseen mitocondrias y ribosomas libres, poco RER, un Complejo de Golgi desarrollado y la presencia de unos gránulos electrón denso rodeados de membrana es lo que más se destaca al microscopio electrónico.

Posee dos tipos de funciones:

1. Acción citotóxica.
2. Acción reguladora del sistema inmune a través de las citocinas que produce.

Células complementarias del sistema inmune.

Sin embargo no solo esta célula conforman este complejo sistema, existen otras que también juega un importante papel el desarrollo de la respuesta inmune a las cuales nos referiremos de manera general, pues las mismas se estudiaran con detenimiento en otros capítulos, o más adelante en este.

a) Células accesorias; principalmente los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos (APC) como las células de Langerhans y las dendríticas (interdigitante y foliculares).

b) Células ambientadoras; fibroblastoides (médulas ósea) y reticulares epiteliales (Timo).

c) Células efectoras; los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), las células cebadas y los macrófagos.

Tejido Linfático.

Los tejidos linfáticos y mieloides son tejidos hematopoyéticos (formadores de células de la sangre) y en este capítulo solo consideraremos al tejido linfático, el cual realmente no es un tejido primario en sí, sino una variedad de tejido conjuntivo en el que predominan, como componentes fundamentales, los elementos del tejido reticular; fibras, células reticulares y células libres, principalmente linfocitos que se localizan entre la malla del tejido reticular. Sin embargo podemos ver organizado este tejido de diversas maneras:

Laxo o difuso. Red reticular, linfocitos T, macrófagos, células plasmáticas, células dendríticas. Lámina propia del aparato digestivo, respiratorio y genitourinario.

Denso. Red reticular, gran cantidad de linfocitos T paracorteza ganglios linfáticos, vainas linfáticas periarteriales, cordones linfáticos medulares.

Nodular. Red reticular, linfocitos B, macrófagos, células reticulares dendríticas Nódulos linfáticos.

Como ya habíamos dicho con anterioridad, este tejido está encargado de producir y madurar los linfocitos, además proporcionar el ambiente para que los mismos puedan llevar a cabo la respuesta inmune frente a los antígenos que entran al organismo constituyendo la barrera principal en la defensa del mismo.

Órganos Linfáticos.

Órganos primarios

Como **órganos primarios** tenemos al timo, donde maduran los linfocitos T, y la médula ósea, sitio de linfopoyesis y maduración de los linfocitos B. En etapas tempranas del desarrollo fetal, el hígado asume estas funciones, aunque paulatinamente se ve sustituido por la médula, el cual es el otro órgano primario que por su importancia en la hematopoyesis será tratado en capítulo correspondiente a este tejido conjuntivo especializado.

Timo.

Es un órgano localizado en el tórax, por encima del corazón. Su origen embrionario es

endodérmico, de la tercera y cuarta bolsa faríngea en donde las células epiteliales crecen adentrándose en el mesénquima y formando cordones sólidos que pierden sus conexiones con sus lugares de origen. Esta manera semejante a la formación de las glándulas endocrinas fue la causante que durante mucho tiempo se pensara que este órgano pertenecía al sistema de secreción interna.

Dos lóbulos conforman el timo, rodeados ambos por una delgada cápsula de tejido conjuntivo que emite tabiques hacia el interior del mismo, los cuales forman trabéculas que a su vez dividen los lóbulos, en múltiples lobulillos incompletos, constituyendo una parte del estroma del órgano.

Estos lobulillo están llenos de células linfoides denominadas timocitos, distribuidas en una corteza de gran densidad celular y una médula de menor densidad celular. Existe un gradiente de maduración de estas células tímicas que van desde las más inmadura en la corteza hasta las que se encuentran en una etapa de maduración más tardía en la médula. Tanto en la corteza como la en la médula se encuentra una red de células no linfoides que constituyen el estroma tímico, y que consta de varios tipos celulares:

A. De seis tipos de células reticuloepiteliales:

1. en la corteza más externa, las células nodriza (tipo I y II)
2. en la corteza, células corticales epiteliales (tipo III y IV)
3. en la médula, células medulares epiteliales (tipo V y VI).

Aunque algunos autores consideran que solo existen tres tipos y las restante son variantes funcionales de las mismas.

B. Células dendríticas interdigitantes sobre todo en el límite cortico-medular.

C. Macrófagos, con una localización similar a las dendríticas.

Todas estas células no linfoides del estroma expresan en sus superficies moléculas MHC de tipo I y/o II, y participan en la maduración y selección de los timocitos hacia células T maduras.

El proceso de proliferación, diferenciación y maduración de los timocitos hasta linfocitos T es complejo y están involucradas no solo las células, sino también factores solubles que intervienen en los mismos. A continuación exponemos de una manera breve como se lleva a cabo en este órgano dichos procesos.

Los progenitores linfoides de los linfocitos, procedentes de la médula ósea, entran en el timo y comienzan a dividirse activamente en la corteza; sin embargo, una buena parte

de los mismos (más del 95%) mueren por apoptosis, y eliminadas por los macrófagos, pues durante este procesos han ido interactuando con las células estromales provistas de MHC en sus membranas (células nodrizas, corticales epiteliales y células dendríticas) dando lugar a dos fases de selección. Una fase de selección positiva, donde solo sobreviven aquellos timocitos capaces de reconocer con su TCR las moléculas MHC propias con una adecuada afinidad, mientras que los otros mueren por apoptosis. Y una segunda fase de selección denominada negativa, en la cual sólo sobreviven aquellos timocitos que no reconocen lo propio es decir que no son autoreactivos de manera tal, los sobrevivientes van emigrando hasta la médula, donde terminan de madurar, y salen del timo como células T vírgenes maduras (inmunocompetentes), por medio de las vénulas postcapilares del timo.

De esta forma sólo salen como linfocitos T maduros aquellas célula autotolerantes (no inmunidad a lo propio) y capaces de reconocer antígenos (moléculas extrañas al propio individuo) en el contexto del haplotipo propio del MHC.

Este fenómeno de selección y maduración nos permite explicar las características morfológicas de este órgano.

Como se ha podido observar la corteza es la parte periférica del timo y en ella se encuentra una alta densidad de timocitos que junto a los componentes del estroma dan una coloración más oscura a esta zona, encontrándose células de gran tamaño semejantes a los linfoblastos descritos al inicio. Por su parte en la médula se observa una aclaración dado al menor número de células linfoide. En el interior de esta se encuentran unas formaciones acidófilas que reciben el nombre de corpúsculos de Hassall y están constituidos por estructura de células epiteliales dispuestas concéntricamente en cuyo centro se pueden observar signos de degeneración como son los núcleo pignóticos, material hialino y queratinización.

Vasos sanguíneos. El riego sanguíneo esta representado por la arteria mamaria interna y la tiroidea inferior, las cuales envían arterias lobulillares que atraviesa la corteza dirigiéndose a la médula donde se convierte en arteriola y capilares que la riegan.

La corteza esta irrigada solamente por capilares procedentes de arteriolas que corren en la unión corticomedular y de la corteza va a la cápsula. Las vénulas de regreso pasan principalmente hacia la médula y luego a las trabéculas interlobulillar para drenar por último en el tronco braquiocefálico izquierdo y en las venas tiroideas.

Barrera hemotímica.

Esta estructura cobra un gran importancia en este órgano debido a la minuciosa selección que se lleva a cabo en el mismo, para la cual se requiere un estricto control de que los componentes que viajan por el torrente sanguíneo no pasen a los compartimentos internos del timo y modifiquen la maduración de los linfocitos T vírgenes y que van a realizar su función en lugares distantes cuando son estimulados por un antígeno específico. Por estas razones la barrera esta formada por estos elementos fundamentales:

1. Endotelio continuo, zonas ocluyentes del capilar
2. Lámina basal gruesa y pericitos
3. Espacio pericapilar con macrófagos
4. Células reticulares epiteliales tipo I y su lámina basal.

Con estos elementos es difícil de que exista la posibilidad de que un antígeno que viaje en la sangre, pueda atravesar esta barrera para ponerse en contacto con los timocitos que están llevando a cabo la transformación necesaria para convertirse en una célula inmunológicamente competente.

Desarrollo y evolución del timo.

En humanos, al nacer, el timo pesa 10-15 g, alcanza su máximo desarrollo en la adolescencia, época en la que llega a pesar 30-40 g, y va involucionando con la edad, de modo que en la vejez (> 60 años) pesa entre 10 -15 g. Por lo tanto, en la vida adulta, la producción de linfocitos T en el timo decae bastante, aunque siempre existe una actividad residual.

En la fase adulta, cuando el timo ha involucionado, sigue habiendo maduración de linfocitos T en otros lugares, principalmente en el epitelio intestinal, donde se produce linfopoyesis de célula T que permanecen en el epitelio intestinal o migran a la lámina propia.

Órganos secundarios

Los órganos secundarios están representados por el bazo, el cual procesa los antígenos que transitan en la sangre, los ganglios linfáticos que lo hacen de los existentes en los tejidos y por último tenemos el tejido linfoide asociado a mucosa, que se encarga de realizar esta función en las mucosas de los órganos como el pulmón, las vías digestivas y el tracto urinario. También se debe de tener en cuenta que en la respuesta secundaria la médula ósea se comporta como un órgano secundario.

Bazo.

El bazo es el mayor de los órganos linfoides ubicado dentro de la cavidad abdominal. Varía mucho su volumen de acuerdo a la cantidad de sangre que retenga en su interior y según la actividad hematopoyética que realice. Su color purpúreo se debe a la gran cantidad de sangre que contiene. Es una víscera blanda y muy friable, lo cual tiene importancia para los traumatismos abdominales.

Al M/O se observa que está rodeado por una cápsula de tejido conjuntivo que tiene células de músculo liso y fibras colágenas y elásticas. La cápsula es lisa externamente porque está cubierta por una túnica serosa peritoneal con células mesoteliales. Las trabéculas se extienden hacia el interior del órgano desde el hilio que es la parte del bazo en que hay una indentación profunda y por donde entra y sale la sangre. Algunas trabéculas parten desde la cápsula. El resto de la armazón del bazo está formado por fibras reticulares que constituyen una verdadera trama intertrabecular que se internan en el órgano. Todo esto, cápsula, tabique y armazón reticular forman el estroma que se encuentra relleno de los elementos que integran el parénquima, la pulpa esplénica, la cual puede ser de dos tipos: blanca y roja.

La pulpa blanca está constituida por tejido linfoide en forma de cordones acompañando el trayecto de una arteria a manera de vaina o formando nódulos linfáticos, el cual se distingue de los demás órganos linfáticos por presentar una arteria central. Es en estas zonas blanquecinas del bazo donde se encuentran los linfocitos en distintas etapas de maduración.

Entre los nódulos linfáticos y la pulpa roja se observa una zona marginal no bien delimitada, formada por tejido linfoide laxo, con linfocitos, macrófagos y numerosas células dendríticas. En dicha área se retienen gran cantidad de antígenos que viajan en la sangre, los cuales son expuestos a los linfocitos del Bazo.

Los linfocitos que conforman la vaina periarterial corresponden a linfocitos T, mientras que los presentes en los nódulos en su mayoría son del tipo B.

Por estas características y por encontrarse interpuesto en la circulación sanguínea, el bazo está considerado de gran importancia en la defensa del organismo y es un activo productor de inmunoglobulinas (anticuerpos).

Por otra parte, la pulpa roja está constituida por cordones anastomosados de células denominados esplénicos o de Billroth, entre los cuales se encuentran senos venosos interconectados, los sinusoides.

Los cordones de Billroth pueden variar de espesor en dependencia del estado de distensión de los sinusoides. Además de las células reticulares estos cordones contienen macrófagos, monocitos, plasmocitos, linfocitos, plaquetas, granulocitos y eritrocitos. Las células que revisten los sinusoides son alargadas, con un eje mayor paralelo a este. Las mismas están rodeadas por fibras reticulares dispuestas principalmente de manera transversal, mientras que otras lo hacen en diversas direcciones formando una trama en torno a las células.

Dentro de los sinusoides se encuentran los hematíes los cuales al completar su ciclo de vida pueden ser eliminados de la circulación sanguínea, mediante la degradación de los mismos por los macrófagos existentes en los cordones esplénicos. La digestión de los mismos por las enzimas lisosomales de los macrófagos dan lugar a la bilirrubina y a hierro, por el desdoblamiento de la hemoglobina. En el primer caso, la bilirrubina es transportada hacia el hígado donde es excretada como uno de los componentes de las bilis, En el caso del hierro puede ser almacenado como la ferritina, o pasar a la sangre donde se combina con una proteína para formar la transferrina, la cual será captada por los eritoblasto y utilizada en la formación de nuevos hematíes.

Vasos sanguíneos y circulación.

La arteria esplénica u sus venas satélites se dividen en el interior del bazo, en forma de abanico en seis u ocho ramas, las cuales al pasar a las trabéculas son denominadas arterias trabeculares. Estas son arterias típicas musculares, que cuando el diámetro de ellas se reduce a 0,2 mm, abandonan la trabécula y se adentran en el parénquima esplénico. Aquí la adventicia adquiere carácter de tejido reticular y constituye un "manguito" o vaina de tejido linfoide periarterial el cual habíamos visto la acompaña en su recorrido. Esta vaina linfoidea en algunos lugares forma verdaderos folículos linfoides que reciben el nombre de cuerpos o corpúsculos de Malpighi, los cuales son atravesados por la arteria algo excéntricamente, aunque reciben el nombre de arteriolas centrales.

En el transcurso de su trayecto por la pulpa blanca, la arteriola se ramifica en numerosas ramas colaterales que van a irrigar el tejido linfoides circundante. Al seguir su trayectoria y salir de la pulpa esta arteriola va a dar lugar a ramas mas finas de la misma que se van a internar en la pulpa roja dando lugar a las arteriolas peniciladas, formadas por un endotelio que se apoya en una gruesa lámina basal y una fina adventicia. Solo en pocas ocasiones pueden observarse músculo liso en su pared.

Algunas ramas de las arteriolas peniciladas pueden presentar un engrosamiento o elipsoide, constituido por macrófagos, células reticulares y linfocitos. De manera

peculiar se puede observar que en esta zona, a pesar de que el endotelio arterial es continuo, su lámina basal es discontinua.

Posterior a los elipsoides se observan los capilares que van a poner en contacto la sangre arterial con los sinusoides del bazo. La sangre que fluye por los senos esplénicos van luego a las venas pulpares las cuales se unen unas a otras hasta entrar en las trabéculas y finalmente a la cápsula periférica.

Aun es motivo de discusión como circula la sangre de los capilares a los sinusoides. Existen dos teorías una que afirma que dicha circulación se realiza de manera cerrada es decir que los capilares se conectan directamente con los sinusoides, de manera tal que siempre la sangre se encuentra dentro de vasos sanguíneos y la segunda o teoría de la circulación abierta, la que postula que la sangre pasa el espacio extracelular y que luego entra de nuevo a los sinusoides. Estas teorías se han visto asociadas al estado funcional del órgano y hay quienes plantean que en el caso de que el bazo se encuentra distendido por un volumen elevado de sangre en su interior, ocurre la circulación abierta, mientras que cuando hay poca sangre en los capilares, tiene lugar la circulación cerrada. En realidad los estudios funcionales y morfológicos de este órgano en el humano no han sido capaces de dar más información que permita llegar a una conclusión definitiva.

Por todo lo anterior podemos decir que el bazo está involucrado en varias funciones importantes entre las que se encuentran la activación de linfocitos para convertirlos en células inmunológicamente competentes que participan en la defensa del organismo. En él se lleva a cabo la eliminación de los glóbulos rojos o hemocatéresis, permitiendo el reciclaje de los componentes de la hemoglobina, también en situaciones de estrés, este órgano puede influir en la cantidad de sangre circulante, enviando por contracciones de la musculatura lisa de la cápsula y las trabéculas, un mayor volumen de sangre al torrente circulatorio. Y por otra parte en ciertas ocasiones patológicas puede asumir la producción de células hemáticas, y convertirse en un órgano hematopoyético.

Por lo cual podemos resumir que son tres las funciones en que se encuentra involucrado el bazo, las cuales son:

- 1.- Producción de células de la sangre
- 2.- Defensa del organismo.
- 3.- Hemocatéresis.

Ganglios linfáticos.

Es la primera estructura linfoide organizada que se encuentra un antígeno que proceda de los espacios tisulares y están especialmente diseñados para retener antígenos, que vienen en la linfa la cual al circular por su interior pone en contacto a los antígenos con los linfocitos y las otras células inmunocompetentes, responsables de iniciar la respuesta inmune específica.

Estos órganos son encapsulados y se encuentran en el trayecto de los vasos linfáticos. Suelen medir entre 2 y 10 mm de diámetro. Tiene forma arrionada, con una parte convexa por donde entran los vasos linfáticos aferentes y otra cóncava denominada hilio por donde penetran una arteria, sale una vena y los linfáticos eferentes. Aunque la forma y estructura de los mismos varía en dependencia del estado funcional, vamos a describir su organización estructural general.

Cada ganglio linfático está rodeado por una cápsula de tejido conectivo denso compuesta por fibras colágenas, elásticas y algunos miocitos lisos, la cual envía trabéculas a su interior dividiéndolo en compartimiento incompletos.

Desde el punto de vista morfológico se puede decir que el parénquima esta formado por una región cortical oscura, la corteza (ausente en el hilio) que se encuentra por debajo de la cápsula de tejido conectivo, y una región más clara central, la médula. Entre ambas se puede observar una zona mal definida donde encontramos linfocitos T denominada paracorteza.

La corteza tiene poco espesor y es un área rica en linfocitos B. En ella se pueden distinguir estructuras nodulares que reciben el nombre de folículos primarios, en los cuales encontramos linfocitos B maduros en reposo. También pueden observarse folículos secundarios, los cuales se han formado a partir de los primarios, debido a una estimulación antigénica dando lugar a dos zonas; la del manto y una central germinal.

Estos folículos se hallan separados de la cápsula por una tejido linfoide laxo denominado **senos subcapsulares, o peritrabecular** cuando su localización se encuentra entre los folículos y los tabiques. Dichos senos constituyen una zona densa delimitada por células reticulares y macrófagos que tienen la función de filtrar la linfa procedente de los vasos aferentes y que se dirige hacia la zona central (la médula), para terminar saliendo por los vasos linfáticos eferentes.

La médula esta formada por cordones celulares de linfocitos B que se anastomosan entre si. Entre ellos se encuentran células plasmáticas y linfocitos de mediano tamaño.

Integra también la médula los senos medulares, quienes reciben la linfa procedente de los senos de la zona cortical y se comunican con los vasos linfáticos eferentes.

La paracorteza esta formada por tejido linfoide denso donde predominan los linfocitos T.

Todas estas estructuras responden a que en este órgano se llevar a cabo una respuesta inmunológica específica, frente a la entrada de un antígeno al organismo y se debe tener en cuenta que estos eventos acontecen de manera dinámica cambiando la morfología del ganglio en dependencia de la actividad funcional en que se encuentra en el momento que se extrae y procesa para su observación.

Para poder tener una idea más clara de esto, a continuación vamos a describir brevemente que ocurre con la entrada de un agente extraño por cualquiera de las vías posibles tales como la piel, sistema digestivo, pulmón, riñones etc.

Cuando un antígeno llega al ganglio a través de los vasos linfáticos aferentes, sólo o transportado por células presentadoras de antígenos como pueden ser las células de Langerhans de la piel u otra, se produce una transformación de la misma en la paracorteza, convirtiéndose en células dendríticas interdigitantes, las que procesan el Ag y lo presentan en sus MHC-II a los linfocitos, provocando la activación de las células T de esta zona y éstas a su vez activan a algunas células B. Al cabo de 3 o 4 días, un grupo de células B se diferencian a células plasmáticas secretoras de IgM e IgG. Sin embargo la mayor parte de los linfocitos B activados junto con algunos del tipo T migran hacia la corteza, a los folículos primarios. Es en esta zona del ganglio donde se producen interacciones entre células dendríticas foliculares, macrófagos, linfocitos T y B dando lugar al folículo secundario en cuyo centro germinal comienzan a proliferar los linfoblastos o también llamados centroblastos, diferenciándose en dos subclones:

- A. células B de memoria que por lo general quedan en la zona del manto del folículo.
- B. células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Dichas células emigran a la médula, y las grandes cantidades de Ac secretados salen a la circulación linfática.

Tanto para la activación de las células B como para la generación de células de memoria, las células dendríticas foliculares (FDC) del centro germinal, con sus largos procesos de membrana donde quedan atrapados los complejos Ag-Ac, poseen un papel esencial.

Después tanto células plasmáticas como los anticuerpos producidos pasa a los senos linfáticos medulares, luego a los vasos linfáticos eferentes y finalmente a la circulación sanguínea para ser distribuidos a todo el organismo.

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos tienen su origen en los espacios de tejido conjuntivo, en terminaciones ciegas como capilares anastomosados y también como evaginaciones o yemas de las venas. Su contenido, la linfa, la transportan, como hemos dicho, en una sola dirección. Ellos drenan del tejido conjuntivo coloides y moléculas de gran tamaño que no pueden pasar a los capilares sanguíneos.

Capilares linfáticos

Los capilares linfáticos son estructuras de hasta 100 μm de diámetro, y su pared está formada por una sola capa de células endoteliales; no poseen membrana basal y sólo presentan fibras colágenas y reticulares que se adhieren a la pared. La carencia de membrana basal explica en parte la capacidad que presentan para absorber macromoléculas.

Los capilares linfáticos forman una verdadera red de gran complejidad y terminan en los *vasos colectores*. Su estructura es parecida a la de las venas y están constituidas por las tres capas estudiadas en los vasos sanguíneos, *íntima, media y adventicia* (figura 11.1).

La íntima o interna está constituida por el endotelio, la membrana basal y las fibras elásticas; la media está formada principalmente por fibras musculares lisas en disposición circular y oblicua; por último, la adventicia de tejido conjuntivo se presenta generalmente algo desarrollada y con fibras musculares lisas.

Los vasos colectores tienen más cantidad de válvulas, las cuales se encuentran más próximas entre sí que las observadas en las venas. Estas válvulas están formadas por dos láminas que sobresalen en la luz del vaso colector y que no son más que repliegues del endotelio, reforzados por algunas fibras de tejido conjuntivo procedente de la íntima. Dichas láminas le dan a los vasos linfáticos el aspecto de abultamientos sucesivos (figura 11.2).

La linfa concluye su recorrido en los gruesos troncos linfáticos (conducto linfático derecho y conducto torácico), que presentan una estructura muy parecida a la de una vena de gran calibre pero con una capa media más desarrollada y con más células musculares lisas dispuestas en haces longitudinales y circulares.

Órganos no encapsulados asociados a mucosas (MALT).

Las mucosas de los tractos respiratorio, digestivo y urogenital, constituyen una extensa superficie en la cual existe la posibilidad de abrirse puertas de entrada a diferentes agentes patógenos. Es por esto que durante la evolución se han desarrollado diversas zonas inmunológicamente especializadas, capaces de responder localmente frente a cualquier agresión del medio externo. Estos puntos de defensa corresponden a

organizaciones del tejido linfoide que pueden formar desde acúmulos dispersos de linfocitos, hasta estructuras bien organizadas como las del ganglio linfático, pero con la ausencia de una cápsula que las rodee. Por ello reciben el nombre de tejido linfoide asociado a mucosas (no encapsulado) (MALT).

La importancia de estos tejidos esta en ser la primera línea de defensa de esta gran superficie, para lo cual el organismo tiene una reserva mayor de células plasmáticas en los tejidos MALT que las suma de las existentes en bazo, ganglios y médula ósea.

Estos agregados de tejido linfoide no encapsulados pueden estar localizados en la lámina propia y áreas submucosas de los tractos gastrointestinal, respiratorio y genitourinario.

Los acúmulos difusos están constituidos por; células plasmáticas y fagocitos, localizados en los pulmones y en la pared intestinal, mientras que los folículos linfoides aislados pueden ser observados de diversas formas.

Formando grupos densos:

- 1- Las amígdalas linguales, palatinas y faríngeas. En ellas pueden observarse nódulos linfoides no encapsulados con linfocitos B que se organizan en numerosos folículos, incluyendo secundarios con su centro germinativo. También están presentes macrófagos, granulocitos y mastocitos. Poseen un papel defensivo de los epitelios que revisten las fosas nasales y la cavidad oral.
- 2- Las placas de Peyer del íleon: son 30 a 40 nódulos no encapsulados en esta parte del intestino delgado.
- 3- Apéndice, en el inicio del intestino grueso.

En algunos de estos casos (tracto respiratorio, digestivo y urogenital) el epitelio respectivo está especializado en transportar antígenos desde la luz del conducto al tejido linfoide subyacente.

Medula ósea.

Durante mucho tiempo no fue tenido en cuenta, el papel que desempeña la medula ósea en la respuesta secundaria. Durante esta respuesta, los órganos secundarios "clásicos" responden rápidamente, pero durante poco tiempo. En cambio, la médula ósea con una respuesta lenta pero más prologada de producción de anticuerpo llega a ser responsable de aproximadamente el 80 % de la respuesta secundaria. Es por esta razón que debe de incluirse dentro de los órganos secundarios aunque también juegue

un papel fundamental como órgano primario, en el suministro de las células que intervienen en la defensa del organismo.

El sistema inmunitario consta de varias "líneas de defensa" principales:

La Inmunidad innata (natural o inespecífica): es el sistema de defensa que permite controlar a mayor parte de los agentes patógenos que llegan al organismo.

La inmunidad adquirida (adaptativa o específica): proporciona al organismo una respuesta específica frente a cada agente infeccioso. Se caracteriza por presentar **memoria inmunológica específica**, la cual evita que el mismo agente infeccioso provoque enfermedad en una segunda infección.

Las barreras naturales: que lo protegen de la infección de los agentes patógenos.

Todas estas líneas de defensa llevan acarreada características histológicas muy particulares asociadas a los estados funcionales de los órganos que estudiamos en este capítulo.