UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

HISTOLOGÍA DE TEJIDO HEMATOPOYÉTICO Y LINFOIDE

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

MARÍA MARIBEL SÁNCHEZ VEGA

V.Bo

DIRECTORA: C. D. CAROLINA VEGA RAMÌREZ.

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

MÉXICO D. F. 2005

m.342915

A mis padres y mis hermanos

Gracias

A mi esposo e hijos

los amo

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN 8

CAPÌTULO I 10

HEMATOPOYESIS 10

HEMATOPOYESIS FETAL 13

Fase mesoblástica 13

Fase hepática 14

Fase mieloide 15

CAPÌTULO II 16

FACTORES DE CRECIMIENTO 16

FACTOR ESTIMULANTE DE CRECIMIENTO MULTILINAJE 16

Factor Estimulante de Colonias Interlucina-3 17

Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos Macrófagos 17

Factor de Célula Progenitora (LK) 17

Interleucina-1 18

Interleucina-6 18

Interlucina-11 19

FACTORES DE CRECIMIENTO ESPECÍFICOS DE LINAJE 19

Eritropoyetina 19

Trombopoyetina 19

Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos 20

Factor Estimulante de Colonias de Monocitos 20

Interleucina-2 21

Interleucina- 4 21

Interleucina-5 21

Interleucina-7 22

Interleucina -8 22

Interleucina-9 22

Interleucina-10 23

Interleucina-13 23
CAPÌTÚLO III 24
CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS 24
Células progenitoras hematopoyéticas 25
CAPÍTULO IV 27
ERITROPOYESIS 27
Pronormoblasto 28
Normoblasto Basófilo 29
Normoblasto Policromatófilo 29
Normoblasto Ortocromático 29
Reticulocito 30
Eritrocito 31
CAPÍTULO V 33
GRANULOPOYESIS 33
Granulocito en Banda 35
Neutrófilo Polimorfonuclear 35
Eosinófilos 38
Basófilos 40
CAPÍTULO VI 42
MONOPOYESIS 42
Monocitos 43
Macrófagos 44
CAPITULO VII 46
MEGACARIOPOYESIS 46
Plaquetas 48
CAPITULO VIII 50
TEJIDO MIELOIDE 50
MEDULA ÓSEA 50
Estroma 53
Células reticulares 54
Circulación medular 54

Tipos celulares 56
CAPÍTULO IX 57
LINFOPOYESIS 57
LINFOPOYESIS INDEPENDIENTE DE ANTÍGENO 57
Linfoblasto 58
Prolinfocito 58
Linfocito 59
LINFOPOYÉSIS DEPENDIENTE DE ANTÍGENO 60
Linfocito reactivo 61
Inmunoblasto 61
Linfocitos T 63
Linfocitos B 68
Células plasmáticas 70
Células B monocitoides 71
CAPÍTULO X 72
ÓRGANOS LINFOIDES 72
ÓRGANOS LINFOIDES PRIMARIOS 72
TIMO 72
Circulación sanguínea 76
ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS 77
GANGLIOS LINFÁTICOS 77
Vasos linfáticos 81
Células del ganglio linfático 83
Centroblastos 83
Centrocitos 83
Inmunoblasto 84
Células asesinas Nk 84
Células Lak 84
Célula dendrítica 85
Células de Langerhans 85
Célula dendrítica intersticial 86

Célula dendrítica madura estimulada 86
TEJIDO LINFOIDE DIFUSO 87
Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) 87
Tejido linfoide asociado al intestino (GALT). 87
Tejido linfoide asociado a bronquios (TLAB) 90
Tejido linfoide asociado con la piel (SALT) 91
Tejido linfoide en amígdalas 91
BAZO 94
Pulpa blanca 95
Pulpa roja 96
Irrigación sanguínea del bazo 97
Circulación intermedia del bazo 98
Circulación abierta 98
Circulación cerrada 99
CONCLUSIONES 101
REFERENCIAS 102
GLOSARIO 107

INTRODUCCIÓN

El tejido hematopoyético, en los mamíferos, se desarrolla durante la etapa embrionaria y fetal, en diferentes localizaciones anatómicas. Al comienzo es un fenómeno extraembrionario, y asentándose dentro del embrión, primero en el higado, el bazo y después, definitivamente en la médula ósea. [1]

La hematopoyesis es el mecanismo fisiológico responsable de la formación continua de los distintos tipos de elementos formes sanguíneos, que los mantiene dentro de los límites de la normalidad en la sangre periférica. [1]

La sangre se puede considerar un tejido conectivo fluido, dado que está formada por células y una sustancia intercelular: el plasma sanguíneo, el cual es un líquido translúcido amarillo. La sangre circula por el organismo a través de los vasos sanguíneos. La cantidad total de sangre en un adulto es de 5 litros en promedio. [2]

Los elementos celulares de la sangre son: eritrocitos, trombocitos o plaquetas, y leucocitos (fig. 1). [2]

En la sangre la cantidad promedio de eritrocitos es de 5 millones por mm^3, la de plaquetas de unos 300 000 por µL y la de leucocitos alrededor de 7 000 por µL. [2]

El ciclo vital relativamente corto de las células sanguíneas; se requiere que sean sustituidas en forma continua durante toda la vida. En el ser humano adulto se ha estimado que cada día se forman alrededor de 200 000 millones de eritrocitos y 10 000 de leucocitos a través del proceso hematopoyético. [3]

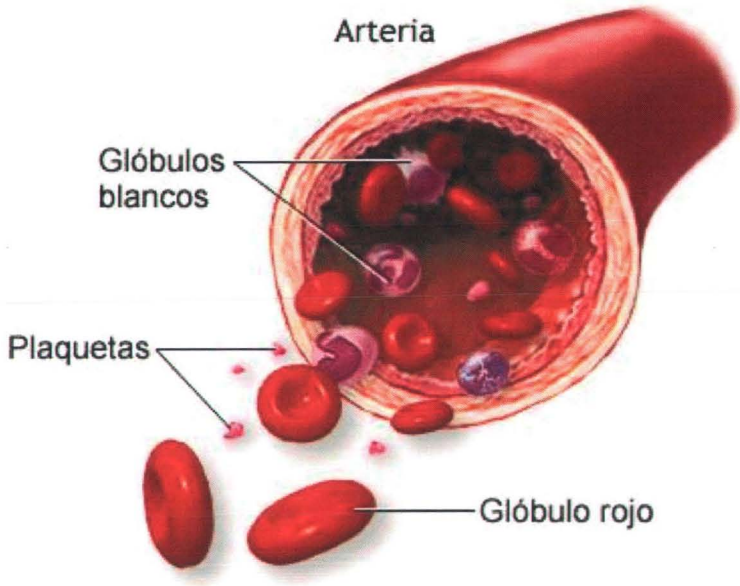

Fig1 Elementos de la sangre formados[4]

CAPÍTULO I
HEMATOPOYESIS

El término de hematopoyesis deriva del griego *poyesis:* formación. *hemat:* sangre. La hematopoyesis es un proceso de renovación y formación constante de células sanguíneas por la proliferación mitótica y diferenciación simultanea de células madre, que conforme se diferencian reducen su potencialidad y tienen lugar en los tejidos y órganos hematopoyéticos. Las variaciones celulares se basan en la actividad del material genético acompañada por una preferencia en la síntesis de determinadas proteínas, acentuándose más durante el periodo embrionario; resultando la especialización celular en estructura y función, implicando la pérdida simultánea de otras posibilidades de desarrollo. [5,6,7]

Dependiendo del tipo celular que origina el proceso de hematopoyesis recibe diferentes nombres:

- Eritropoyesis
- Granulopoyesis
- Linfopoyesis
- Monopoyesis
- Megacariopoyesis [7]

En el adulto la hematopoyesis se desarrolla en la médula ósea debido a su capacidad de permitir el anidamiento, crecimiento y diferenciación de las células germinales hematopoyéticas, que les brinda un microambiente adecuado para su desarrollo y diferenciación fenotípica. [3]

La médula ósea se localiza en las epífisis de los huesos largos, el esternón, las costillas, el cráneo, las vértebras y la pelvis. La expansión del tejido hematopoyético finaliza en la infancia. La médula ósea constituye del 4 al 6 % del peso corporal y tiene un volumen total similar al del hígado. [7]

En la médula ósea se pueden distinguir, las células hematopoyéticas propiamente dichas de los elementos celulares del estroma, que incluyen las células endoteliales vasculares y las reticulares. Estas últimas, con sus prolongaciones fibrosas constituyen el armazón sobre el que se sitúan las células hematopoyéticas. [8]

Los precursores de los linfocitos también se forman en la médula ósea, pero emigran a través del torrente sanguíneo hasta el timo, en donde proliferan y se diferencian los linfocitos T. En el bazo y en ganglios linfáticos se multiplican los linfocitos B. La producción de linfocitos fuera de la médula ósea se denomina linfopoyesis. Los linfocitos pertenecen a un sistema que defienden al cuerpo frente a los microorganismos mediante la generación de una respuesta inmunitaria a los invasores. Hay dos tipos de respuesta inmunitaria: la respuesta inmunitaria humoral que depende de los Linfocitos B y la respuesta inmunitaria mediada por células correspondiente a los linfocitos T. [3]

La hematopoyesis está regulada por mecanismos de gran complejidad, en los que las células hematopoyéticas interaccionan entre sí, con su microambiente, con factores de crecimiento y con la matriz extracelular. Estas interacciones coordinan la función de la célula y para ello, requieren un amplio número de receptores en su superficie celular altamente especializados que intervienen en la adhesión celular, así como la transmisión de señales procedentes de otras células, de los factores de crecimiento y de la matriz extracelular. [7]

En la regulación de la hematopoyesis además de los factores de estimulación intervienen factores inhibitorios, los cuales desempeñan un papel en el control de la producción celular normal y evitan fluctuaciones cíclicas del sistema. [8]

El microambiente inductivo hematopoyético es un complejo heterogéneo de células y de sus respectivos productos que se requieren para mantener y regular el crecimiento de la célula totipotencial hematopoyética. Este complejo funcional está constituido por fibroblastos, células reticulares que probablemente corresponden a preosteoblastos, osteoblastos, células endoteliales y macrófagos, así como por colágena tipo I, III, y IV, fibronectina, hemonectina, trombospondina, factor VIII antigénico y factores de crecimiento. [2]

El contacto físico entre el estroma y las células hematopoyéticas es importante, pero también, diversas citocinas, que son factores de crecimiento, necesarios en distintos estadios de la hematopoyesis, sintetizadas y secretadas por las células del estroma. Se piensa que en condiciones normales, el estado de equilibrio está condicionado por citocinas y por estimulación de apoptosis de las células sanguíneas; pero la fuerte estimulación de la médula ósea sucede debido a que las citocinas son secretadas fuera del estroma, como por ejemplo en infección con reacción inflamatoria. Las citocinas son secretadas por linfocitos T cooperadores y macrófagos activados. [2,3]

Existen dos hipótesis acerca de la función del estroma, la primera, asume que el estroma libera sustancias capaces de inducir expresión de genes de diferenciación en la célula totipotencial hematopoyética. La segunda, sostiene que la célula totipotencial hematopoyética puede

diferenciarse al azar y que el estroma únicamente es responsable de la selección del linaje celular. [9]

HEMATOPOYESIS FETAL

Esta comienza en el embrión humano desde el décimo noveno día después de la fertilización, durante la etapa de organogénesis . [10]

Cuando las células mesodérmicas situadas en el mesodermo visceral de la pared del saco vitelino se diferencian en células y vasos sanguíneos, reciben el nombre de angioblastos, que se agrupan en cúmulos y cordones aislados celulares angiógenos que gradualmente se van canalizando por confluencia de las hendiduras intercelulares. Las células centrales dan origen a las células sanguíneas primitivas y las periféricas se aplanan y forman las células endoteliales, que revisten los islotes sanguíneos los cuales se acercan rápidamente por gemación de las células endoteliales y se fusionan para dar origen a vasos de pequeño calibre. Al mismo tiempo se forman en el mesodermo extraembrionario de los troncos de las vellosidades y del pedículo de fijación, células y capilares sanguíneos.

Por gemación ininterrumpida los vasos extraembrionarios se ponen en contacto con los intraembrionarios y de ésta manera quedan conectados el embrión y la placenta.[10,11,12]

En los inicios de la vida prenatal no existen cavidades medulares y la producción de sangre se establece a través de tres fases: [7]

Fase mesoblástica

Se inicia en la tercera semana de vida intrauterina en la pared del saco vitelino y cordón umbilical, donde aparecen en el mesénquima

pequeñas agrupaciones de células hematopoyéticas denominadas islotes sanguíneos.
La circulación sanguínea del feto se establece por medio de los vasos y de las células hematopoyéticas originadas en el mesodermo del saco vitelino [3,7]

Fase hepática

Alrededor la sexta semana de gestación aparecen en el esbozo hepático precursores basófilos redondeados de los eritrocitos lo que marca el inicio de ésta etapa. En ambas fases se forman casi con exclusividad eritrocitos, pero en el hígado fetal aparecen granulocitos y megacariocitos. [3]

Los eritrocitos que se forman en el saco vitelino se llaman eritrocitos primitivos que originan eritrocitos nucleados, pero en el hígado se inicia la producción de eritroblastos definitivos que dan origen a eritrocitos anucleados. [7]

La hematopoyesis en el hígado se da de manera extravascular entre los hepatocitos, observándose al mismo tiempo la formación de eritrocitos en el bazo. [7]

Hacia el quinto mes de vida prenatal disminuye la hematopoyesis en el hígado y el bazo, está se detiene antes del nacimiento pero puede detectarse en las primeras semanas del nacimiento. [3]

Cuando la médula ósea pierde su capacidad para elaborar células sanguíneas debido a la invasión por células malignas o tejido fibrótico, la hematopoyesis puede hasta cierto punto seguir realizándose en el hígado. [13]

Fase mieloide

La hematopoyesis es realizada en la médula ósea en los últimos cinco meses de vida fetal y durante toda la existencia postnatal, siendo el órgano hematopoyético central. [3]

CAPÍTULO II
FACTORES DE CRECIMIENTO

Los Factores de Crecimiento Hematopoyéticos corresponden a todos aquellos que influyen en la autorrenovación, diferenciación y proliferación, siendo indispensables para regular el proceso de formación de células sanguíneas, cada factor de crecimiento cuenta con funciones múltiples. Estas crean un complejo sistema de comunicación celular y se dividen en dos grupos: en *Interleucinas* y *Factores Estimulantes de Colonias.* Interactúan mediante receptores celulares únicos transmembrana; el número de receptores en la superficie de la célula es pequeño. Hoy en día se conocen 15 de éstos factores de crecimiento.

Las características generales de estas citocinas incluyen:

- Estructura glucoproteica a bajas concentraciones de actividad
- Son producidas por diferentes tipos de células que regulan más de una línea celular
- Muestran efecto aditivo o sinérgico con otros factores de crecimiento
- Modulan la expresión de genes reguladores productores de citocinas. [9,14]

FACTORES DE CRECIMIENTO MULTILINAJE

Son aquellos que logran iniciar la proliferación de varios tipos celulares e influyen en la actividad de un amplio espectro de células progenitoras, éstos son: Interlucina (IL) 3, factor estimulante de colonias de granulocitos monocitos (GM-CSF), IL-1, IL-6, IL-11 y factor de célula progenitora (LK). [13,2]

Factor Estimulante de Colonias (Interlucina-3)

Posee la capacidad de estimular múltiples líneas celulares, así como la síntesis de inmunoglobulinas (Ig). Tiene un peso molecular de 28kDa y su producción es regulada por un gen localizado en el cromosoma 5. Induce la producción de *unidad formadoras de colonias (CFU)* de tipo *mieloides*, actúa en forma sinérgica con factores de crecimiento de linaje específico como, eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (TPO), factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF) y factor estimulante de colonias de granulocitos(G-CSF). [9,13,2]

Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos Macrófagos

Su liberación está regulada por la IL-1 e IL-2 que actúan en el desarrollo del tipo celular mieloide; con espectro es más reducido que la IL-3. Disminuye la quimiotaxia de neutrófilos, aumenta la marginación y adhesión en el endotelio, al mismo tiempo que aumenta la fagocitosis, oxidación y degranulación en el sitio de inflamación. Estimula la producción de IL-1, retroalimentando su producción, y el *Factor de Necrosis Tumoral* (FNT), aumenta la citotoxicidad de macrófagos y eosinófilos; además de estimular a los basófilos para la liberación de histamina. [9,13]

Factor de Célula Progenitora (LK)

Es conocido como factor de células cebadas o factor hemolinfopoyético-1. Es una proteína de membrana soluble, cuyo receptor es una tirosina cinasa, producto del oncogén c-Kit. El gen que codifica su síntesis se localiza en el cromosoma 4. Tiene la capacidad de estimular diferentes líneas celulares hematopoyéticas incluyendo a la *unidad formadora colonias de blastos (CFU-B)*. Por si misma es incapaz de inducir

la proliferación y diferenciación celular sin embargo a dosis muy bajas potencializa el efecto de todos los factores de crecimiento hematopoyéticos. Es posible que sea un factor que acondiciona a las células progenitoras para que actúen en ellas otras citocinas. [9,13,2]

Interleucina-1

Esta IL presenta numerosos efectos hemáticos, metabólicos y endocrinos. Se reconocen dos formas, la IL-1α y la IL-1β; la síntesis de cada una está controlada por genes separados pero se fusionan en los sitios de unión de receptores. Su efecto es indirecto, estimula otras células para aumentar la síntesis de factores de crecimiento por medio de las células del estroma de la médula ósea, incluyendo IL-6, MG-CSF y G-CSF. [9,13,2]

Interleucina-6

La IL-6 tiene un peso molecular de 21 a 25 kDa, estimula de manera directa la formación de la BFU-Meg, la CFU-Meg, y trabaja junto con IL-4, G-CSF y la M-CSF y de manera sinérgica con la IL-3 el crecimiento de la CFU-B y la CFU-LM, además sirve de estímulo proliferativo y diferenciador de los hepatocitos, por lo que se ve involucrada en la producción de reactivos de fase aguda como la proteína C reactiva, también induce la diferenciación terminal de linfocitos B a células plasmáticas productoras de Inmunoglubulinas (Ig) y la de los linfocitos T citotóxicos, así como la producción de IL-2 por células T; y la inhibición del crecimiento de fibroblastos suprime la inhibición hematopoyética mediada por el factor de crecimiento. [9,13,2]

Interlucina-11

Es una citocina formada por un polipéptido de 199 aminoácidos, los primeros 17 a 20 aminoácidos son hidrófobos, su peso molecular es de 20kDa. Aumenta la formación de Ig secretadas por linfocitos B, y aumenta la IL-3; estimula la formación de CFU-Meg conjuntamente con IL-6 e IL-7. (9,15,2)

FACTORES DE CRECIMIENTO ESPECÍFICOS DE LINAJE

Eritropoyetina

La EPO es el factor de crecimiento más estudiado, se sabe que el ácido siálico terminal de esta α-globulina es indispensable para que exprese su acción biológica. Tiene un peso molecular de 30.4 kDa, el gen que codifica su síntesis se localiza en el cromosoma 7 y el ARNm se expresa únicamente en riñones e hígado; su producción es mediada por la tensión de oxígeno tisular pero se ignora el mecanismo exacto por el que las células peritubulares renales responden a la hipoxia. (9)

La EPO actúa directamente a nivel de la CFU-E así como sobre el preeritroblasto o pronormoblasto y eritroblasto basófilo, el mecanismo de acción de ésta α-globulina se forma por dos cadenas proteicas con pesos moleculares de 100 y 90 kDa. La célula que da origen a la CFU-E, contiene aproximadamente 1050 receptores para la hormona y éstos son de alta y baja densidad. (9,13,2)

Trombopoyetina

La TPO estimula la proliferación de los megacariocitos y la liberación de plaquetas a partir de los mismos. (9)

Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos

Los genes que codifican la síntesis del G-CSF y de mieloperoxidasa, se localiza en el cromosoma 17, con un peso molecular de 18.8 kDa, estimula la granulopoyesis, induce la diferenciación de la CFU-GM a CFU-G y además ejerce actividad quimiotáctica sobre los neutrófilos y monocitos, aumenta la actividad fagocítica y citotóxica dependiente de anticuerpos de los neutrófilos; inhibe la motilidad de los neutrófilos y actúa de manera sinergista con IL-3, estimula directamente a la CFU-M e indirectamente aumenta la supervivencia de los neutrófilos y de los eosinófilos, la adhesión celular de los neutrófilos y la liberación de histamina por los basófilos. [9,13,2]

Factor Estimulante de Colonias de Monocitos

El M-CSF fue el primer factor descrito de ahí su nombre alternativo 1-CSF, estimula la CFU-GM para diferenciarse en monocitos y macrófagos. El gen que codifica su síntesis y la de su respectivo receptor es el protooncogen c-fms, que se localiza en el cromosoma 5. Este factor induce la síntesis del GM-CSF, G-CSF y la liberación de IL-1 (α y β) o pirógeno endógeno, con peso moleculares de 15 y 17 kDa, estimula la CFU-B, los fibroblastos, los osteoblastos, las células sinoviales, mesanguiales y de la glia. Este factor produce neutrofilia, es quimiotáctico para los monocitos y neutrófilos y estimula la producción de prostaglandinas por diferentes células e induce la producción de interferón (IFN), IL-6 e IL-2. [9,13,2]

Interleucina-2

Estimula el crecimiento de linfocitos T, pero actualmente se conoce que esta citocina, estimula no solo a la CFU de linfocitos T, sino además a los linfocitos B activados, así como también a la CFU de linfocitos B. Tiene un peso molecular de 15 kDa. El receptor de esta citocina es el antígeno CD25. La IL-2 puede tener efecto en la mielopoyesis anormal, inhibe el crecimiento de la CFU-GM; induce la producción de Interferón gamma (IFN-γ), aumenta la actividad citotóxica de los linfocitos asesinos activados y modula la expresión de las moléculas clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH II). [9,13,2]

Interleucina-4

Es producida por los linfocitos T, tiene un peso molecular de 20kDa, estimula la formación de CFU-LB y activa a los linfocitos T CD4 y B; estos aumentan la expresión de moléculas de CMH. Conjuntamente con IL-3 aumenta el crecimiento de células cebadas, con el G-CSF la formación de la CFU-GM, con EPO las CFU-E y la CFU-GEMM y con EPO e IL-1 y la formación de CFU-Meg. [9,13,2]

Interleucina-5

La IL-5 presenta un peso molecular de 45 kDa, es la primera citocina reconocida que ejerce acción directa en la producción de eosinófilos. La IL-3 y el GM-CSF tienen efecto sinérgico con la IL-5, actúa en linfocitos B y promueve su crecimiento y diferenciación a células productoras de Ig. [9,13,2]

Interleucina-7

Es una glucoproteína de 25 kDa que estimula la producción de células pre-linfocito B pero no la de los linfocitos B maduros desempeña una función importante en la proliferación y diferenciación de los timocitos y actúa como mitógeno y comitógeno en los linfocitos T maduros. Las células pre-linfocito B, los timocitos, linfocitos T y macrófagos de médula ósea tienen receptores para la IL-7. La IL-2 potencializa la acción biológica de la IL-7 y a su vez ésta regula la producción de IL-2 y la expresión del receptor para IL-2 en células T maduras, además favorece la recuperación de plaquetas. [9,13]

Interleucina-8

También recibe el nombre de *Péptido Activador de Neutrófilos* es secretado en respuesta a estímulos inflamatorios por distintos tipos de células. Ésta IL no guarda relación con otras citocinas producidas por células mononucleares fagocíticas pero si con los péptidos de los gránulos α de las plaquetas, es semejante a otros péptidos quimiotácticos como el C5a, es un mediador de la respuesta inflamatoria con actividad quimiotáctica. La IL-1 y el FNT, aumenta la expresión de esta IL en los neutrófilos. [9,13]

Interleucina-9

Este factor de crecimiento tiene un peso molecular de 20 a 30 kDa. Estimula las células Th y sus clones. Actúa selectivamente sobre la BFU-E y sus progenitores conjuntamente con EPO. [15,2]

Interleucina-10

Es una proteína de 17 a21 kDa , inhibe la síntesis de interferón y de otras citocinas. Estimula la producción de linfocitos T cooperadores 1 (Th1) y sus clones. Induce un retraso en la activación de la respuesta de hipersensibilidad por macrófagos. [15]

Interleucina-12

Es una proteína de 75 kDa, esta compuesta de 2 subunidades de 35 y 40 kDa. Tiene relación con la IL-6 y su respectivo receptor, actúa sinérgicamente con esta y con el M-CSF o hemolinfopoyético-1. Estimula el crecimiento de la CFU-B y CFU-LM. [15,2]

Interleucina-13

Es una proteína de 113 aminoácidos, con un peso molecular de 12 kDa. Actúa sobre monocitos y células B. En humanos incrementa la adherencia de monocitos e induce la expresión de antígenos CD23 y CMH II. Inhibe anticuerpos dependientes de citotoxinas y lipopolisacáridos e induce la liberación de citocinas. Actúa sinérgicamente con IL-2 incrementando los linfocitos grandes granulares y la síntesis de IFN-γ. En humanos estimula a los linfocitos B para la secreción de CD23, CMH II, CD72, la expresión de IgM. Aumenta la proliferación de linfocitos B y la síntesis de IgG e IgE. [15]

CAPÍTULO III
CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

La célula madre, son un tipo especial de células que tienen la capacidad de auto renovarse o dividirse indefinidamente y llegar a producir células especializadas. [9]

Todas las células del organismo se originan a partir de una célula madre *totipotencial* (fig. 2). [16]

Célula madre totipotencial, es aquella que tiene la capacidad de dividirse y formar un nuevo individuo completo con todos sus tejidos, ejemplo: óvulo y el espermatozoide hasta la fase de blastocisto. [16].

Las células madre pluripotenciales tienen la capacidad de autorrenovación y diferenciación, pero ya no son capaces de formar un individuo completo; encontrándose a partir de la fase de blastocisto en el desarrollo del embrión. La pluripotencialidad propia de la célula indiferenciada es la capacidad de una célula para convertirse en todas las posibles estirpes celulares. [16]

Las células madre multipotenciales son capaces de generar células pero solo del mismo tipo celular del tejido al que pertenecen o residen. Tienen una propiedad única: da lugar a distintos tipos celulares que componen el órgano con el fin de renovar las poblaciones de células que van envejeciendo. [16]

La célula madre bipotencial, solo se puede diferenciar hacia dos líneas específicas de células. [6]

Una célula madre unipotencial, se pueden diferenciar hacia una línea específica de células. [6]

Todas las células sanguíneas se originan a partir de una célula madre pluripotencial pasan por diferentes estadios de diferenciación y maduración antes de incorporarse al torrente circulatorio. [6,7]

Células madre pluripotenciales originan células hijas que pueden seguir dos destinos:

1) Permanecer como células madre pluripotenciales.

2) Diferenciarse en otros tipos celulares, como células progenitoras [6]

Las células madre pluripotentes mantienen la cantidad original de ellas formando nuevas células madre pluripotentes, realizan dos tipos de función, autorrenovación y diferenciación. [6]

Células progenitoras hematopoyéticas

Células madre progenitoras multipotentes derivan de un único tipo celular de la médula roja ósea y proliferan y se desarrollan formando dos linajes:

a) Células linfoides: son células formadoras de línfocitos.

b) Células mieloides: dan origen en la médula ósea a los granulocitos, eritrocitos, plaquetas y monocitos. [7]

Las células progenitoras son células hijas con menor potencialidad y pueden ser unipotenciales o bipotenciales las cuales producen células precursoras (blastos). [17]

Las células madre pluripotenciales y las células progenitoras no se diferencian morfológicamente parecen grandes linfocitos. Las mitosis en las células madre son reducidas y en las progenitoras y precursoras están aumentadas. [17]

La diferenciación da lugar a células que se diferencian y proliferan a cuatro tipos de células precursoras.

1) CÉLULA PROGENITORA BIPOTENCIAL (CFU-GM) Unidad formadora de colonias granulo monocitica.
2) CÉLULA PROGENITORA UNIPOTENCIAL (CFU-E) Unidad formadora de colonias eritrocitarias.
3) CÉLULA PROGENITORA UNIPOTENCIAL (CFU-Meg) Unidad formadora de colonias de megacariocitos
4) CÉLULA PROGENITORA BIPOTENCIAL (CFU-L) Unidad formadora de colonias de linfocitos. [18]

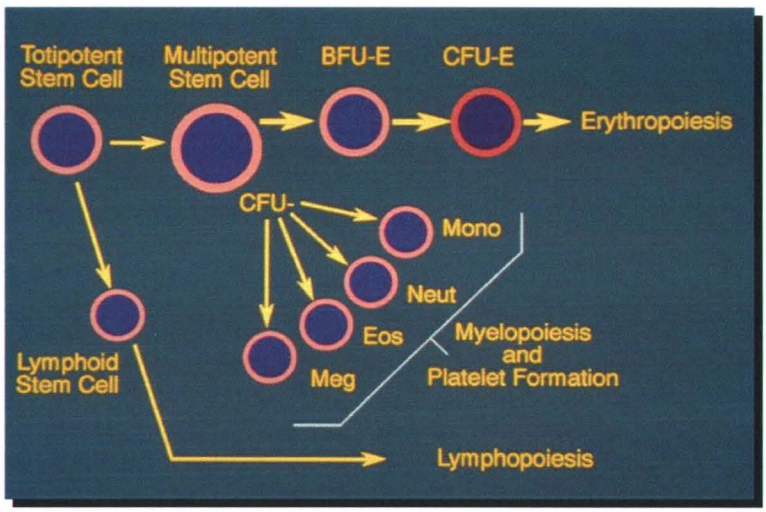

Fig 2 Diferenciación hematopoyética[18]

CAPÍTULO IV
ERITROPOYESIS

Es un proceso ordenado y gradual en el que la concentración periférica de eritrocitos se mantiene en equilibrio. Si la concentración de eritrocitos circulantes es baja el riñón producirá una concentración elevada de EPO la cual en presencia de IL-3, IL-4 y de GM-CSF, induce a las células multipotenciales primitivas ó células madre hematopoyéticas pluripotenciales a la autorrenovación y diferenciación en todas las líneas celulares sanguíneas, y a las células madres progenitoras mieloides ó células madre multipotenciales, así como la CFU-GEMM Destinadas a desarrollar líneas celulares definidas, como las células progenitoras comprometidas, la BFU-E que es una célula progenitora unipotencial, y la CFU-E. Que al ser estimuladas hormonalmente, éstas células madre comprometidas, inician el proceso de eritropoyesis, que se caracteriza por la proliferación, diferenciación y maduración celular en la médula roja que da origen a los primeros precursores de eritrocitos reconocibles, los normoblastos ó eritroblastos, que son eritrocitos nucleados que se encuentran en la médula ósea roja. Su maduración implica una disminución gradual del tamaño celular junto con la condensación y la expulsión con el tiempo del núcleo y a su ves un incremento gradual de la producción de la hemoglobina; para finalmente dar lugar a una célula diferenciada que abandona la médula y llega a la sangre. Éstas células anucleadas reciben el nombre de eritrocitos jóvenes o reticulocitos (fig. 3). (5,13,20)

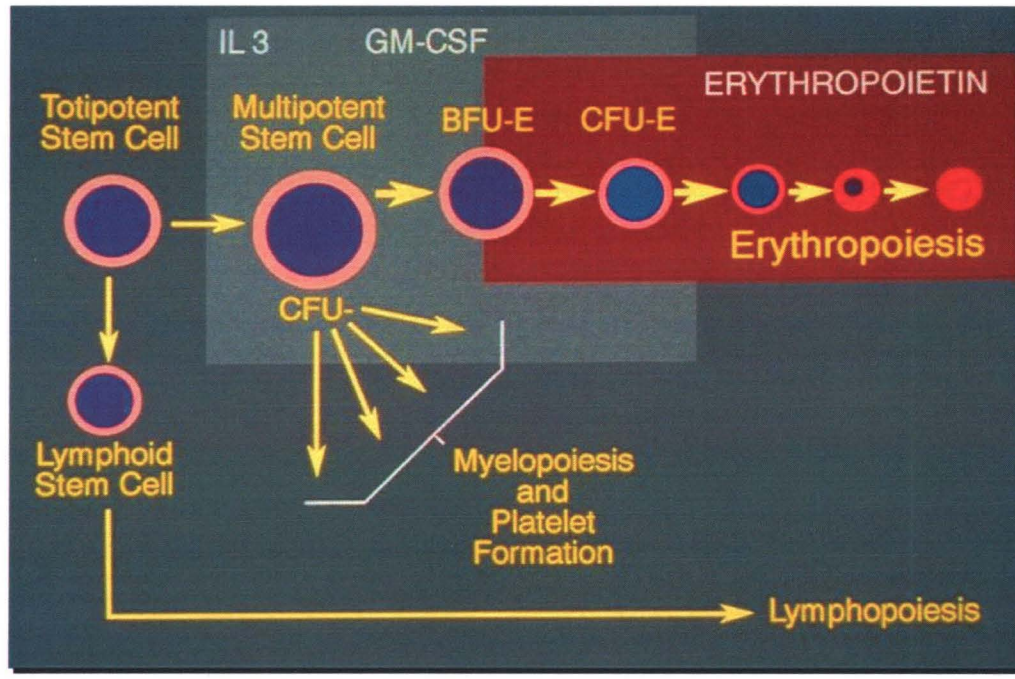

Fig 3 Proceso de eritropoyesis[18]

La eritropoyesis es un proceso de maduración gradual que se lleva a cabo en diferentes fases o estadios de maduración y son: *pronormoblasto* (rubiblasto), *normoblasto basófilo* (prorrubricito), *normoblasto policromatófilo* (rubricito), *normoblasto otocromático* (metarrubricito), *reticulocito y eritrocito.* [13,19]

Pronormoblasto

Precursor eritrocitico más tempranamente reconocible, es una célula unipotencial que produce entre 8 y 32 eritrocitos maduros. Es una célula redonda y grande con un diámetro de 12 a 20 µm, el núcleo abarca la mayor parte del volumen celular y se encuentra rodeado por una pequeña a moderada cantidad de citoplasma basófilo, contiene una fina red de cromatina conocida como cromatina de encaje, con dos o tres nucleolos ligeramente visibles, con frecuencia el aparato de Golgi aparece como una

gran área sin teñir, adyacente al núcleo,la mitocondria aparece como un área sin teñir que rodea al núcleo, el halo perinuclear, se divide y madura a un normoblasto basófilo. [13,19]

Normoblasto basófilo

Es más pequeño que el pronormoblasto, su tamaño varía entre 10 y 16µm, el citoplasma es más abundante y basófilo, el núcleo muestra un engrosamiento del patrón de cromatina y ausencia de nucléolo (fig. 4), ocasionalmente puede ser observado algún nucléolo y notarse pocas masas de cromatina aglutinadas a lo largo del borde de la membrana nuclear. [13,19]

Normoblasto policromatófilo

Es más reducido en tamaño de 10 a 12µm, la cromatina nuclear es irregular y burdamente aglutinada, presenta abundante citoplasma azul grisáceo debido a la síntesis de grandes cantidades de hemoglobina (acidófila) y cantidades disminuidas de ribosomas (basófilos), de esta manera el nombre Policromatófilo deriva de la apariencia del citoplasma (fig. 4). Es el último estadio que puede realizar mitosis. [13,20]

Normoblasto ortocromático

Mide aproximadamente entre 8 a 10µm de diámetro. El núcleo ocupa más o menos la cuarta parte del volumen celular contiene cromatina muy condensada, Los estadios tardíos están acompañados por un núcleo fragmentado sin estructura (picnótico) localizado en forma excéntrica o excluido de manera parcial. El citoplasma es rosa o rosa-anaranjado con

un solo matiz de azúl, éstas células no pueden sintetizar DNA y por tanto no se pueden dividir (fig. 4). [13,20]

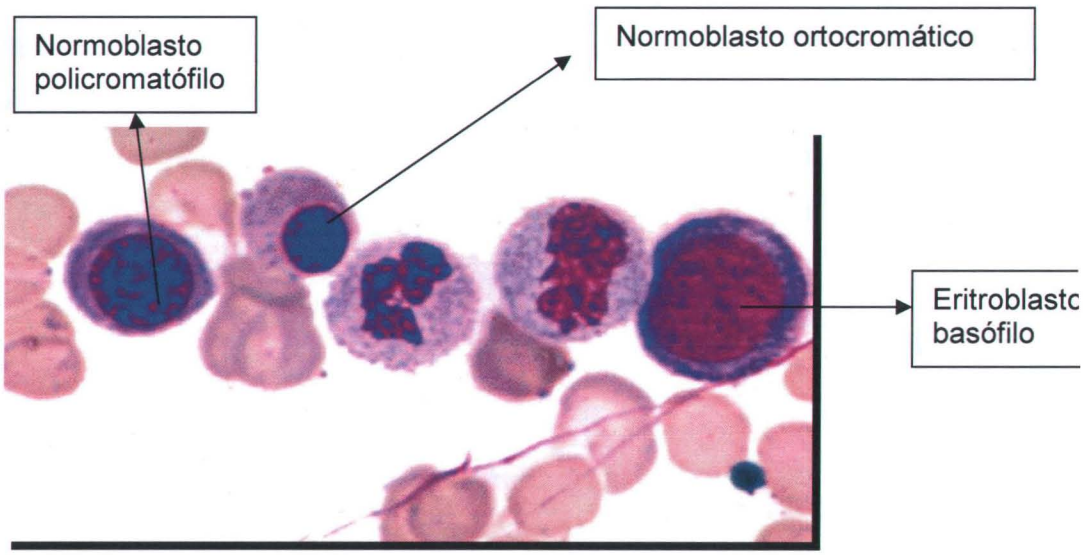

Fig 4 Aspirado de médula ósea[20]

Reticulocito

Es un eritrocito joven sin núcleo pero con ARN residual y mitocondrias en el citoplasma, el ARN residual proporciona a la joven célula un matiz azulado, es descrita como un eritrocito policromatófilos, después de 2 a 2 ½ días en la médula ósea, el reticulocito es liberado a los senos vasculares de ésta, de aquí logra llegar a la circulación cuya maduración continua en la sangre periférica un día más. [13,20]

Son un poco más grandes de 8 a 10µm que los eritrocitos maduros y significan más o menos 1% de los eritrocitos circulantes. [13]

Aproximadamente el 65% de la hemoglobina de la célula se realiza durante los estadios de normoblastos, el 35% restante de la hemoglobina celular se produce durante el estadio de reticulocito. [13,20]

cuando atraviesan los capilares más estrechos, adquiriendo una configuración parabólica o de campana. [2,21]

Su morfología es la de un disco bicóncavo, con un espesor de 1.9µm cerca de su periferia y 2µm en su centro su diámetro es de 7 a 7.5µm. Su forma está adaptada a su función ya que presenta una superficie superior a la de un 20% a un 30% a la de una esfera del mismo volumen, su vida media es de 120 días en la sangre (fig. 5). [2,21]

Se encuentran llenos de hemoglobina gran proteína tetramérica compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas y la enzima anhidrasa carbónica. Su función es el trasporte y liberación de oxígeno y bióxido de carbono, mantienen el potasio intracelular alto, el sodio intracelular bajo, el calcio intracelular muy bajo, la hemoglobina en forma reducida, elevados valores de glutatión reducido e integridad y deformidad de la membrana. [2,21]

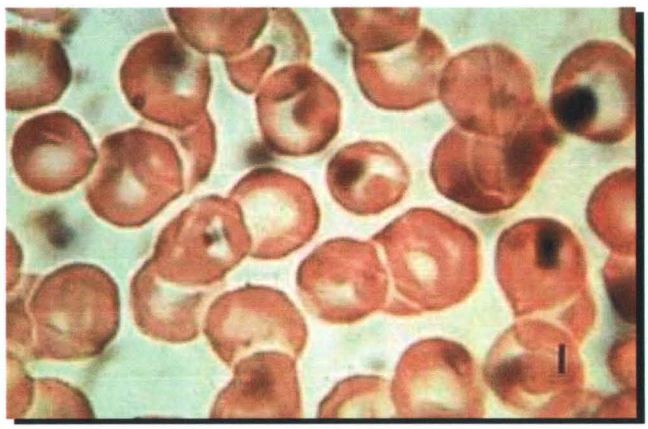

Fig 5. Eritrocitos X1000 May Grünwald – Giemsa[21]

CAPÍTULO V
GRANULOPOYESIS

Es un proceso de maduración gradual que da origen a células granulosas y no granulosas llamadas glóbulos blancos. [20]

Se desarrollan a partir de células progenitoras pluripotenciales primitivas en la médula ósea que por medio de una hormona de crecimiento hematopoyética, prolifera y se convierte en uno de los diferentes tipos de leucocitos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos. Al madurar se liberan en la sangre periférica o permanecen en la médula ósea en un fondo común de almacenamiento (fig. 6). [13]

Los granulocitos y monocitos se diferencian de una célula progenitora bipotencial común, la CFU-GM que deriva de la CFU-GEMM. [2,22]

Los FC específico para granulocitos y monocitos que actúan de manera sinérgica con el GM-CSF o IL-3, determina la ruta de diferenciación que sigue la CFU-GM. El M-CSF producirá diferenciación monocítica e induce la diferenciación de granulocitos neutrófilos. [2,13]

De la CFU-G, se origina el Mieloblasto que es el primer estadio identificable en el microscopio de la serie granulocítica, es un precursor del neutrófilo. Es una célula grande con un núcleo oval, grande y bastante claro. El citoplasma es basófilo y no contiene gránulos (puede contener escasos gránulos azurófilos). El *Mieloblasto* se divide y da origen a los *Promielocitos* que son grandes células con citoplasma basófilo que

contiene gránulos azurófilos, éstos sufren una o varias mitosis y las células formadas se diferencian en *Mielocitos*. Los mielocitos contienen un citoplasma ligeramente basófilo y el núcleo presenta cromatina de grumo grueso, su tamaño ha disminuido y es mas aplanado, mide 15µm, éstos se dividen y las células formadas presentan cada vez un núcleo más pequeño y aplanado de un lado, junto a éste es visible un área clara que representa al aparato de Golgi, es la última etapa con capacidad de división mitótica. La célula adopta una forma arriñonada o se asemeja a un bastón curvo por lo que se denomina ahora *Metamielocito,* no tiene división mitótica es la primera célula de la serie granulocítica, que se puede clasificar en tipo *eosinófilo, neutrófilo o basófilo.* Se encuentran en la sangre en un porcentaje escaso, son más pequeños con un diámetro de 12 a 18µm, su característica diferencial es una escotadura nuclear, la cromatina está condensada, mal definida y no hay nucleolos visibles su citoplasma es de color rosa con predominio de gránulos secundarios. [13,19,22]

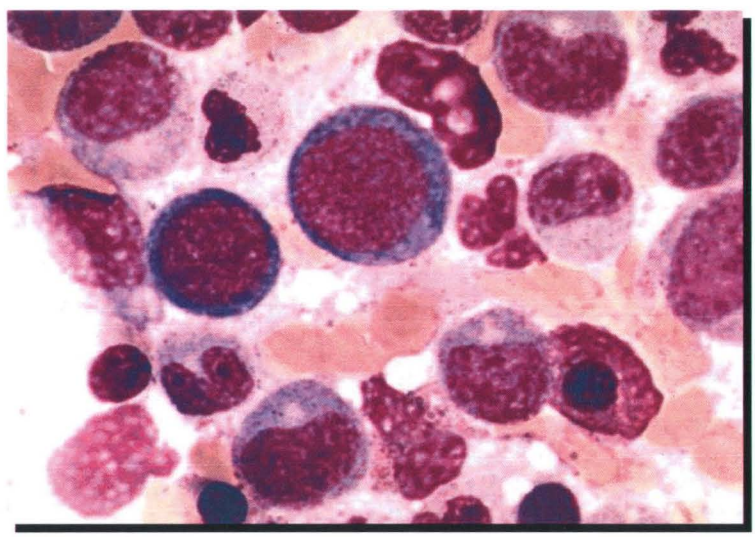

Fig 6 Aspirado de médula ósea[20]

Granulocito en Banda

Es una célula que tiene un núcleo más grande que la mitad de su diámetro mide de 9 a 15µm (fig. 7). [20]

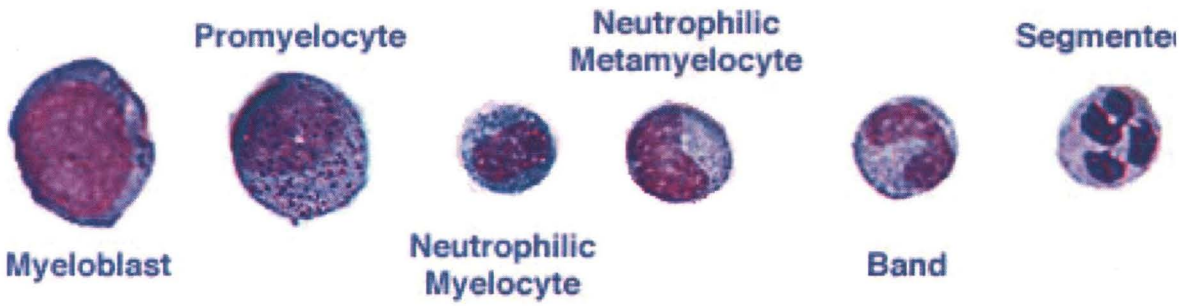

Fig 7 serie mieloide[21]

Neutrófilo polimorfo nuclear (PMN)

La morfología de esta célula es semejante a la forma en banda, contiene un núcleo segmentado con dos ó más lóbulos conectados por un filamento nuclear delgado, una gran parte de éstos tienen 2 a 4 lóbulos nucleares. El citoplasma del (PMN) neutrófilo polimorfonuclear maduro contiene muchos gránulos secundarios y se tiñen de color rosado. [19]

Son los más numerosos de los leucocitos constituyen del 60 a 70% de la población total de leucocitos miden de 9 a 12µm de diámetro y tienen núcleo multilobulado, los lóbulos, están conectados entre sí por filamentos delgados de cromatina. Los neutrófilos se encuentran entre las primeras células que aparecen en las infecciones bacterianas agudas (fig. 8) [19,21]

Fig 8 Neutrófilo X1000 May Grünwald – Giemsa[21]

Son tres los tipos de gránulos que se encuentran en el citoplasma de los neutrófilos: gránulos azurófilos de mayor tamaño 0.5µm de diámetro, gránulos específicos pequeños 0.1µm diámetro y los gránulos terciarios, recién descubiertos. [19,21].

Los gránulos específicos contienen diversas enzimas y agentes farmacológicos que ayudan al neutrófilo a efectuar sus funciones antimicrobianas. [13]

Microscópicamente estos gránulos se ven un poco alargados; como granos de arroz. Los gránulos azurófilos son lisosomas y contienen hidrolasas ácidas, mieloperoxidasa, el agente antibacteriano lisozima elastasa (proteína que aumenta la permeabilidad bactericida), catepsina G, elastasa, colágena inespecífica. Los gránulos terciarios contienen gelatinasa y catepsinas, lo mismo que glucoproteínas que se insertan en el plasmalema. [24,21]

Los neutrófilos son la primera línea de defensa del organismo frente a la invasión por bacterias, destruyen a los microorganismos por fagocitosis y descarga de enzimas hidrolíticas. [21]

Los neutrófilos ayudan a iniciar el proceso inflamatorio fijando los agentes quimiotácticos al plasmalema de la célula, facilita la descarga del contenido de los gránulos terciarios hacia la matriz extracelular, la gelatinasa degrada a la lámina basal y facilita la migración del neutrófilo. Las glucoproteínas que se insertan en la membrana celular ayudan al proceso de la fagocitosis y el contenido de los gránulos específicos se descarga también en la matriz celular, sitio en el que atacan a los microorganismos invasores y ayudan a la migración de los neutrófilos. [20,21]

Los microorganismos fagocitados por los neutrófilos quedan encerrados en fagosomas. Enzimas y agentes farmacológicos de los gránulos azurofílicos, suelen descargarse hacia la luz de éstas vacuolas intracelulares, en la que destruyen los microorganismos ingeridos. Los neutrófilos se conocen también como micrófagos para distinguirlos de las células fagocíticas de mayor tamaño, los macrófagos. [5,21]

Las bacterias mueren no sólo por la acción de las enzimas, sino también por la formación de los compuestos reactivos de oxígeno que están dentro de los fagosomas de los neutrófilos. Estos son superóxido, formado por la acción de la oxidasa de NADPH sobre el oxígeno en la explosión respiratoria; peróxido de hidrógeno, formado por la acción de la disminutasa del superóxido sobre el superóxido, ácido hipocloroso, formado por la interacción de la mieloperóxidasa y los iones de cloruro con el peróxido de hidrógeno. [24,21,25]

En ocasiones el contenido de los gránulos azurofílicos se descargan en la matriz extracelular y produce lesión tisular. [21]

Una vez que los neutrófilos han efectuado su función de matar a los microorganismos, mueren también y hay formación de pus, que es una acumulación de leucocitos muertos, bacterias y líquido tisular. [13,21]

No sólo los neutrófilos destruyen a las bacterias, sino que además sintetizan leucotrienos a partir del ácido araquidónico presentes en sus membranas celulares. Estos leucotrienos de formación reciente ayudan a iniciar el proceso inflamatorio. [5,26]

Eosinófilos

Los eosinófilos se derivan directamente de la CFU-GEMM, bajo la influencia de los factores de crecimiento, IL-3, e IL-5. [13].

Los eosinófilos constituyen menos del 4% de la población de los leucocitos son células redondeadas en suspensión pero pueden ser pleomórficos durante su migración a través del tejido conectivo. Los eosinófilos tienen 10 a 14µm de diámetro y poseen un núcleo bilobulado en forma de salchicha en el cual los dos lóbulos están conectados entre sí por una banda delgada de cromatina que está encerrado en una cubierta o envoltura nuclear, tiene un aparato de Golgi pequeño y de localización central, una cantidad limitada de retículo endoplásmico rugoso y solo unas cuantas mitocondrias, por lo general en la vecindad de los centríolos cerca del citocentro (fig. 9). [13,24,21]

Los eosinófilos poseen gránulos específicos y gránulos azurófilos. Los gránulos específicos miden de 1 a 1.5 µm de longitud y 1 µm de

diámetro, contienen una o varias inclusiones cristalinas de formas variables y contienen proteína básica mayor, proteína catiónica eosinofilica y neurotoxina derivada de los eosinófilos. [24,21]

Los gránulos azurófilos inespecíficos son lisosomas de 0.5µm de diámetro y contiene enzimas hidrolasas lisosomales como arilsulfatasa β, glucoronidasa, fosfatasa ácida, histaminasa y ribonucleasa, además contiene tres proteínas catiónicas que no están presentes en los lisosomas de otras células, proteinasa basófila principal, proteína eosinófila catiónica y neurotoxina derivada de eosinófilos. Sus funciones son: la fijación de histamina, leucotrienos y factor quimiotáctico de los eosinófilos sobre los receptores del plasmalema del eosinófilo que estimula la migración de estas células hacia el sitio de reacción alérgica la reacción inflamatoria o la invasión por parásitos. [24,21,27]

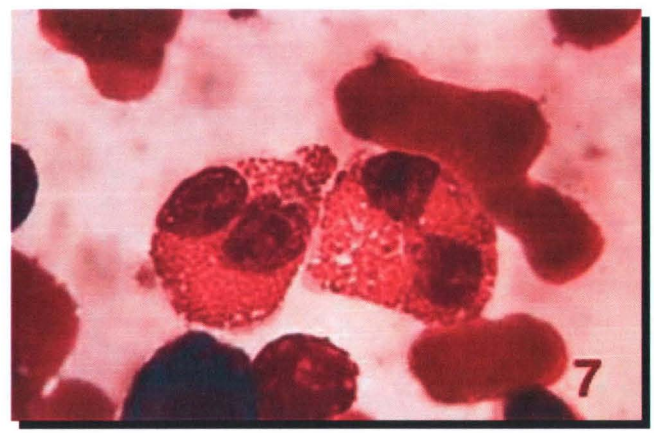

Fig 9. Eosinófilos X1000 May Grünwald – Giemsa[21]

Basófilos

Los basófilos también derivan directamente de la CFU-GEMM, bajo la influencia de IL-3. [13]

Son leucocitos granulares, constituyen solo el 0.5% del recuento leucocitario son ligeramente más pequeños que los neutrófilos, el núcleo suele tener forma de U o de J (fig. 10). [13,26]

Sus gránulos específicos tienen un tamaño mayor que el de los eosinófilos y son parcialmente hidrosolubles. Miden de 8 a 10 µm de diámetro, contienen gránulos específicos en el citoplasma, su aparato de Golgi es pequeño, tiene unas cuantas mitocondrias, cuenta con un retículo endoplásmico rugoso extenso y depósitos ocasionales de glucógeno, así como varios receptores de superficie sobre su plasmalema, entre ellos receptores para la (IgE). [13,27].

Los gránulos específicos de los basófilos miden 0.5µm de diámetro y a menudo hacen presión sobre la periferia de la célula, los gránulos contienen, enzimas hidrolíticas, heparansulfato, histamina, factor quimiotáctico de los eosinófilos factor quimiotáctico de los neutrófilos y peroxidasa. Los gránulos azurófilos son lisosomas que contienen enzimas. [24,26,27]

El basófilo y la célula cebada funcionan como mediadores de la respuesta inflamatoria en especial de las de hipersensibilidad; estas células tienen receptores de membrana. Fijan en su superficie un anticuerpo secretado por las células plasmáticas (P-111) para la IgE. Cuando la IgE se fija al receptor, la célula se activa y se inicia la degranulación, la cual libera enzimas vasoactivas. Éstas sustancias causan graves trastornos vasculares, hipersensibilidad y la anafilaxia. [24,26]

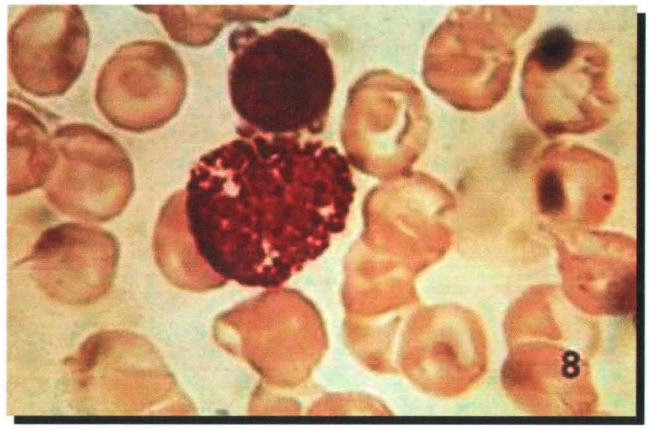

Fig 10. Basófilo (elemento inferior) X1000 May Grünwald – Giemsa[21]

CAPÍTULO VI
MONOPOYESIS

De la CFU-M se origina el primer precursor morfológicamente reconocible que es el *Monoblasto*, es una célula basófila grande que carece de gránulos. Su división da origen a los *Promonocito (fig.11)* que son algo más pequeños, de éstos algunos proliferan rápidamente y producen numerosos *Monocitos* que penetran en la circulación conforme se van produciendo y otros forman una reserva de precursores de proliferación más lenta que permanecen en la médula su proliferación puede acelerarse para satisfacer una mayor necesidad de monocitos circulantes. El tiempo que tarda la célula madre en convertirse en monocito (fig 12) es de 55 horas y probablemente no permanecen en la circulación más de 36 horas antes de emigrar a los tejidos donde aumentan de tamaño, adquieren muchos lisosomas y se convierten en *macrófagos* y pueden vivir varios meses. [19]

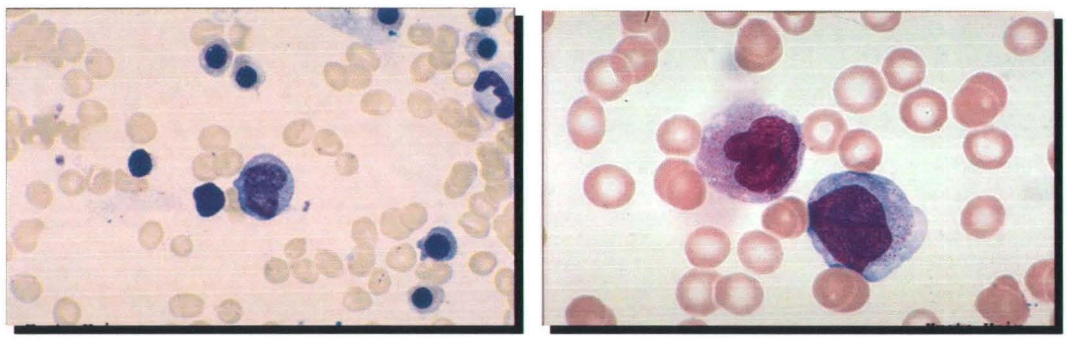

Fig 11 Promonocitos[23]

Fig 12 Monocito[23]

Monocitos

Las células monociticas pertenecen al sistema mononuclear fagocítico. [2]

Los monocitos son los leucocitos de mayor tamaño, con un diámetro de 15 a 20µm, casi tres veces el de un eritrocito. El núcleo es grande y presenta polimorfismo, puede ser redondo, oval o en forma de herradura, esta última es la más característica; puede encontrarse central o excéntrico. La cromatina es laxa, reticular, suele decirse que presenta aspecto cerebroide. [3,24]

En el citoplasma no se observa el halo perinuclear característico de los linfocitos, es abundante, levemente basófilo, de un color gris azulado con granulaciones azurófilas dispersas. Podríamos decir que el aspecto del citoplasma es ligeramente "sucio" en contraste con el del linfocito que es "traslúcido" (fig-13). El monocito abandona la sangre periférica y finalmente se instala en los tejidos en forma de *histiocito y macrófago.* [5,24]

Fig 13 Monocito (sup.) y neutrófilo en banda (inf.) X1000 May Grünwald – Giemsa[21]

De este modo las células del sistema mononuclear fagocítico tienen diferente localización, aspecto morfológico y función, según el estado madurativo y la ubicación. [24]

Macrófagos

Con la diferenciación a macrófago, el monocito aumenta notablemente de tamaño, al mismo tiempo que su aparato de Golgi y la cantidad de lisosomas primarios. Las células adquieren gran capacidad de fagocitosis. (fig. 14). [2]

Son aquellas células que contienen en su interior restos de material fagocitado se observan con frecuencia en la médula ósea, en los ganglios linfáticos y bazo. En circunstancias patológicas los macrófagos se transforman y adoptan diversos aspectos morfológicos: células gigantes de Langhans, células de cuerpo extraño y células epiteloides. [5,26]

En condiciones normales los macrófagos tienen una gran variedad morfológica según el tejido donde están ubicados. Configuran las células de Kupffer en el hígado, los macrófagos de los alvéolos pulmonares, los

macrófagos de las cavidades serosas, los osteoclastos de la médula ósea y la microglia en el sistema nervioso central. [5,26]

Los macrófagos son ricos en hidrolasas ácidas (betaglucuronidasa, fosfatasa ácida, alfanaftilacetatoesterasa), y esterasas inespecíficas (naftol-As-D-acetatoesterasa y butiratoesterasa), también contiene muramidasa, proteasas neutras, inhibidores enzimáticos como la alfa-2-macroglobulina, factor quimiotáctico de los neutrófilos y ciertas proteínas como la fibronectina, transcobalamina II, habitualmente no contienen peróxidasa. [8,26,28]

Cuando la célula progenitora monocítica CD34 positiva adquiere el CD33 y el CD4 se cree que indica diferenciación monocítica. Cuando madura pierde el CD34 y adquiere el D11b, el CD14 y el CD68 y finalmente expresa el CD15 y CD16. El CD14 se incrementa a la vez que las células aumentan la intensidad de expresión del CD45 en la membrana. [19,29]

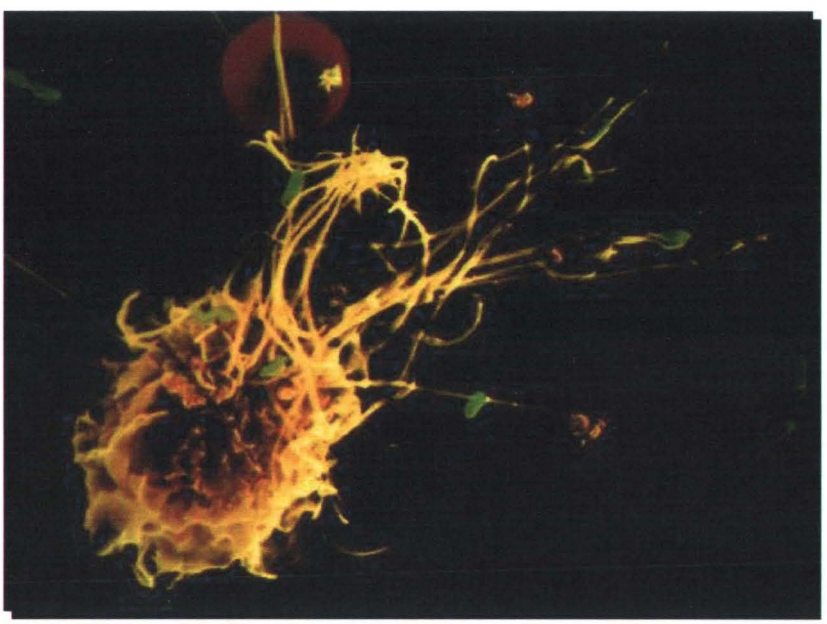

Fig. 14 Macrógafo fagocitando una bacteria[30]

CAPÍTULO VII
MEGACARIOPOYESIS

La megacariopoyesis presenta diferentes estadios de diferenciación: el *megacarioblasto*, el *promegacarioblasto*, el *promegacariocito*, el *megacariocito granular formador de plaquetas, el megacariocito desprendedor de plaquetas* y *plaquetas.* (fig. 15). [19]

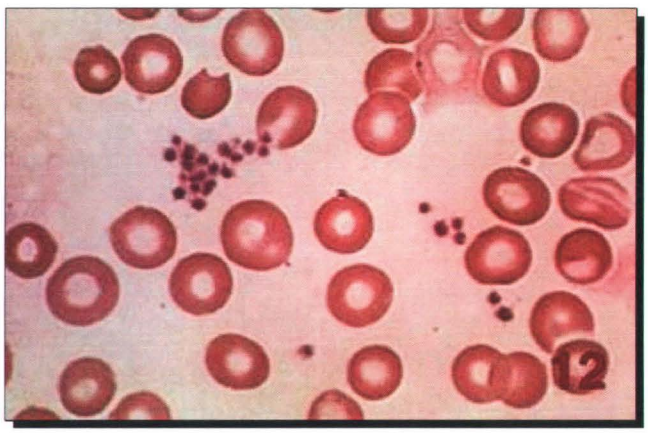

Fig 15. Plaquetas X1000 May Grünwald – Giemsa[21]

En el estadio de megacarioblasto se inicia un número variable de mitosis nucleares, acompañándose de una elevada síntesis de ADN, de un aumento de talla nuclear. Al término de esta etapa se inicia en el citoplasma la granulogénesis. Es una célula que presenta núcleo bilobulado de cromatina poco condensada con varios nucléolos, su citoplasma es basófilo y agranular y en ocasiones presenta unas protrusiones citoplasmáticas. Da origen al promegacarioblasto. [19,24]

El promegacarioblasto o megacariocito basófilo, es una célula que presenta una mitosis completa y otra incompleta. Es de aspecto mononucleado muchas veces seudolinfoide, para su identificación se

requiere de peroxidasa plaquetaria o de anticuerpos monoclonales específicos de la línea mieloide como el CD61 y el CD 41. Presenta un núcleo multilobulado de cromatina densa sin nucleolos visibles, el citoplasma es intensamente basófilo con granulación azúrofila incipiente. (31)

El megacariocito granular formador de plaquetas presenta un núcleo de cromatina muy condensada con varios núcleos unidos entre si. El citoplasma presenta abundante granulación. (19,31)

El megacariocito maduro (fig.16) formador de plaquetas es semejante al granuloso, del que difiere por presentar zonas citoplasmáticas con una granulación que se agrupa y queda rodeada por una zona más amorfa. Estas áreas se desprenden para formar las plaquetas. El megacariocito, una vez que ha desprendido todo el citoplasma, queda con el núcleo desnudo, que es fagocitado por los macrófagos medulares. (19)

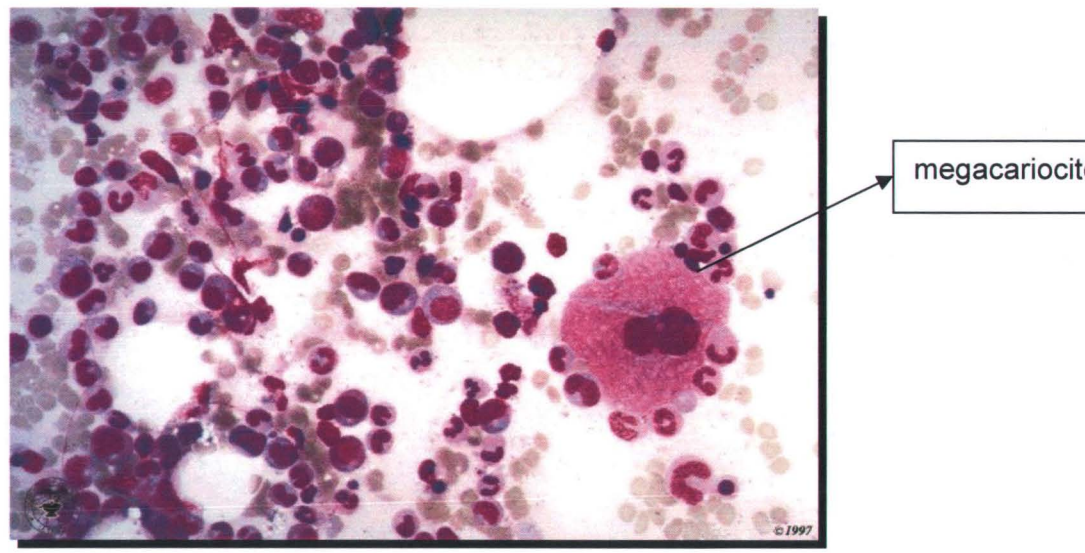

Fig 16. Megacariocito (20)

Plaquetas

Las plaquetas o trombocitos son desprendidas del citoplasma de los megacariocitos maduros. Se observan como unos diminutos corpúsculos incoloros y enucleados. En los seres humanos se encuentran en cantidades que van de los 150 000 a los 300 000 mm^3 de sangre, tienen una vida media de 10 días y se encuentran aisladas o en cúmulos. [19]

Las plaquetas son los elementos formes de la sangre de menor tamaño, están desprovistos de núcleo, por lo que no son verdaderas células, sino fragmentos celulares. [19,21]

Las plaquetas participan en la coagulación; cuando se lesiona o rompe la pared de un vaso sanguíneo, éstas se adhieren al extremo dañado y a los componentes tisulares expuestos para formar un coágulo. [2]

En las plaquetas se distinguen dos zonas delimitadas con claridad, debido a la tendencia a la agrupación de sus organelas: una zona central, donde se disponen los distintos tipos de gránulos y otras organelas, denominada cromómero; otra zona periférica hialina e incolora, desprovista de organelas, denominada hialómero. Presenta dos sistemas tubulares (aberturas densas y superficiales). En el granulómero muestra un número pequeño de mitocondrias, depósitos de glucógeno, peroxisomas y los gránulos α, β y λ. En el hialómero se encuentran los sistemas tubulares de abertura de superficie y el tubular denso. El sistema da abertura de superficie acelera la captación y liberación rápida de moléculas de plaquetas activadas. El sistema tubular denso probablemente secuestra iones de calcio para prevenir viscosidad de las plaquetas. [19,26]

Las plaquetas poseen tres tipos de gránulos (α, β y λ). Los gránulos α contienen diversos tipos de proteínas: [19]

- Factor plaquetario 4
- Factor plaquetario de crecimiento de fibroblastos
- Fibrinógeno
- Factor V
- Factor VIII
- Trombospondina
- Fibronectina
- Albúmina
- La α-1 Antitripsina
- La α-2 Macroglobulina

Un segundo tipo de gránulos, minoritarios en relación a los primeros son los cuerpos densos, que contienen calcio, serotonina, ADP y ATP. Los trombocitos contienen gran cantidad de enzimas de localización lisosómica como fosfatasa ácida, betaglucuronidasa, arilsulfatasa y N-acetil-betaglucosaminidasa. Su cantidad de glucógeno es también elevada. [19,20]

Los trombocitos permanecen en la sangre periférica durante 8 o 12 días después de los cuales son destruidos en el bazo por las células del sistema mononuclear fagocítico. Las plaquetas reticuladas son plaquetas jóvenes con abundante contenido de ARN. Esta población es el equivalente de los reticulocitos en la serie eritroide. [19]

Tanto los granulocitos como los agranulocitos poseen gránulos inespecíficos (azurófilos), que hoy día se sabe que son lisosomas. [22]

CAPÍTULO VIII
TEJIDO MIELOIDE

MÉDULA ÓSEA

La médula ósea se conoce como el tejido productor de sangre situado entre las trebéculas del hueso esponjoso y es un importante órgano hematopoyético, constituido por tejido conjuntivo libre rico en células y altamente vascularizado. La médula ósea está compuesta por dos principales compartimientos: el hematopoyético y el vascular. El compartimiento hematopoyético o cordones hematopoyéticos, es el sitio de maduración y formación de células sanguíneas, incluye células hematopoyéticas, que son elementos funcionales, así como células del estroma, considerados elementos de apoyo. El compartimiento vascular está compuesto por la arteria nutricia, vena longitudinal central, arteriolas y senos. [13]

La médula ósea está compuesta por médula roja hematopoyéticamente activa y médula amarilla hematopoyéticamente inactiva, la primera se encuentra adyacente al endostio y la médula ósea amarilla grasa ocupa la cavidad central rodea los vasos sanguíneos y está compuesta por adipocitos. [13]

Durante los primeros 4 años de vida casi todas las cavidades medulares están constituidas por médula roja hematopoyética, después de esa edad la médula roja se reemplaza de manera gradual por tejido graso amarillo. [13,24]

La hematopoyesis a los 25 años se limita a la médula en el cráneo, costillas, esternón, escápula, clavículas, vértebras, pelvis, región superior

del sacro y los extremos proximales de los huesos largos. La disminución de la celularidad que acompaña al envejecimiento se debe a un descenso en la respuesta del factor de crecimiento hematopoyético [13,19].

Los eritroblastos constituyen entre el 25 y 30% de las células medulares y son producidos cerca de los senos, formando la *Isla Eritroblástica* la cual está formada por un solo macrófago rodeado por eritroblastos en diferentes estados de maduración, su citoplasma macrófago se extiende hacia fuera para rodear a los eritroblastos. Durante esa relación se cree que los eritrocitos en desarrollo absorben hierro de los macrófagos. Las células menos maduras están más cerca del centro de la isla, y las más maduras dentro de la periferia. [5,13]

Los granulocitos se desarrollan en nidos cercanos a las trabéculas y las arteriolas que no son morfológicamente tan definidos como las islas eritroblásticas. Los granulocitos en desarrollo se relacionan con una célula reticular distintiva en la etapa de metamielocito, empiezan a moverse hacia el seno. [5,13].

Las células madre linfoides proliferan en la médula ósea y se dirigen hacia el timo, donde maduran y se diferencian en linfocitos T y otros permanecen en la médula ósea y se diferencian en linfocitos B. [13]

Adyacentes al endotelio de las paredes sinusoidales se encuentran los megacariocitos y liberan plaquetas directamente a la luz de los senos. Los procesos citoplasmáticos del megacariocito penetran en la pared del seno y forman largos procesos proplaquetarios (fig. 17). [13]

También contiene otros dos tipos de células que se relacionan con el hueso: osteoblastos y osteoclastos; son células grandes de más de 30µm

de diámetro, parecidas a las células plasmáticas pero su halo perinuclear se encuentra separado de la membrana nuclear (aparato de Golgi). Su citoplasma es menos basófilo y el núcleo tiene un patrón de cromatina más fino que las células plasmáticas, se les encuentra en grupos y sintetizan la matriz extracelular. [13,24]

Los osteoclastos son todavía más grandes que los osteoblastos y miden más de 100µm de diámetro, pueden tener un citoplasma acidófilo ó basófilo, son parecidas a los megacariocitos excepto que el núcleo es poco visible y con frecuencia contiene el nucleolo. [24]

Las células cebadas no se encuentran en la médula ósea, pero en ciertas alteraciones pueden encontrarse como en la anemia aplásica, perdida de sangre crónica, anafilaxia y tumores; miden de 20 a 25 µm con numerosos gránulos burdos intensamente basófilos y su núcleo es redondeado. [13,24]

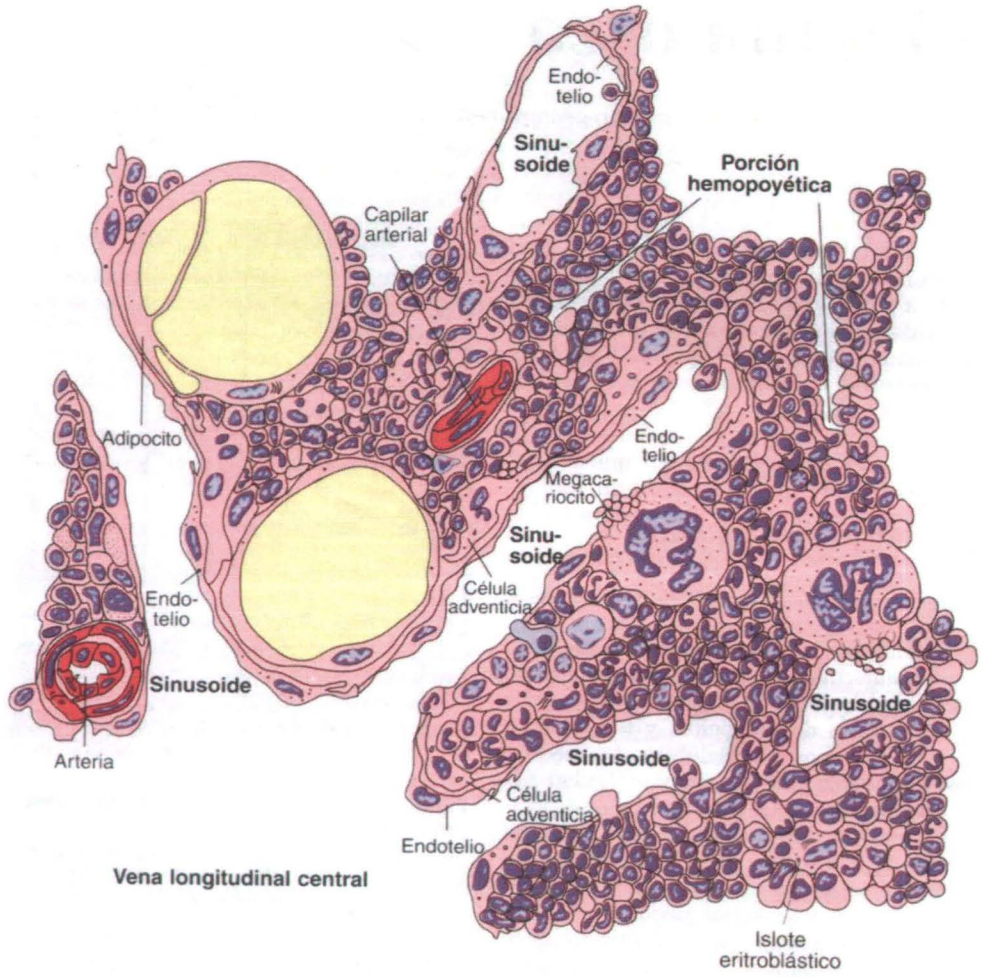

Fig 17 Esquema de un corte transversal cerca de la vena longitudinal central[2]

Estroma

El estroma está compuesto por dos tipos de células: macrófagos y células reticulares, las cuales producen una matriz extracelular de colágena, glucoproteínas, proteoglicanos y otras proteínas. [13]

Existen dos subpoblaciones de macrófagos: perisinusoidales y centrales. Los macrófagos perisinusoidales se localizan en la cercanía de los senos medulares, funcionan como parte de una barrera sanguínea

medular y fagocitan al núcleo extraído de los eritrocitos maduros, desde la médula hematopoyética mientras se dirigen hacía el seno, extensiones de estas células logran penetrar el endotelio de los senos y remover allí células envejecidas. Los macrófagos centrales sirven como centro para las islas eritroblásticas. Se considera que estas células abastecen hierro a los eritrocitos en desarrollo. [13,24]

Células reticulares

Son grupos de células que forman un retículo o sincitio, estas células se acompañan de fibras reticulares que producen ellas mismas y forman una red de apoyo tridimensional que brinda soporte a los senos vasculares y elementos hematopoyéticos. [13,24]

Circulación medular

Es proporcionada por la arteria nutriente y la vena longitudinal central que atraviesa el hueso por medio de la foramina ósea y abarca la cavidad medular, la arteria se ramifica y se curva alrededor de la vena longitudinal central. Las arteriolas se irradian hacia fuera y van de la arteria nutriente hacia el endostio, también se irriga a través de los capilares periostales y las ramificaciones capilares de la arteria nutriente formando una unión con los senos venosos, o reuniéndose dentro de senos colectores más amplios y entran a la vena longitudinal central para continuarse a lo largo de la médula y salir a través de la foramina, donde ingresó la arteria nutriente. [13,19]

Se desconoce el mecanismo por el cual la célula hematopoyética madura realiza su viaje desde los cordones hematopoyéticos más allá de la barrera de la pared sinusal dentro del seno. [13]

La célula adventicia (célula reticular) produce una capa discontinua en el extremo medular de la pared sinusal a su vez las células endoteliales delinean el extremo luminal del seno en una capa continua. la célula adventicia extiende sus largos procesos citoplásmicos de manera amplia dentro de los cordones de la médula, formando una parte de la red reticular que le da soporte a las células hematopoyéticas, cuando el número de células sanguíneas aumenta a lo largo de los senos, se contraen las células adventicias produciéndose una capa menos continua sobre la pared del seno abluminal. En aquella área donde la capa adventicia se contrae, se producen espacios entre las células adventicias así mismo se retrae el seno endotelial creando un subcompartimiento entre la capa adventicia y la capa del endotelio sinusal donde se acumulan las células maduras permitiendo que logren llegar a sitios de mayor contacto en el lado abluminal de la superficie del lado endotelial. El paso de estas células a lo largo del endotelio dentro de la luz del seno es transendotelial. Estas presionan contra la membrana abluminal de la célula del seno endotelial, forzándola a que se conecte con la superficie luminal de la célula, fusionándose ambas membranas, entonces bajo la presión de la célula que atraviesa la membrana se separa creando un poro por el cual las células hematopoyéticas entran a la luz del seno, éstos poros miden de 2 a 3µm de diámetro, los cuales poros son muy pequeños por lo que las células sanguíneas deben tener la capacidad de deformarse para que puedan escurrirse a través de la línea sinusoidal por lo que se observan incrementos progresivos en la deformidad y motilidad de las células granulocíticas, al madurar de mieloblasto a granulocito segmentado, lo que facilita el movimiento de las células dentro de la luz del seno. Otros factores que contribuyen a la liberación ordenada de células pueden ser influencias humorales y nerviosas. [20,24]

Tipos celulares

Las células del estroma incluyen células reticulares adventicias que forman fibras reticulares, además de macrófagos y adipocitos. Las moléculas de adhesión del estroma contribuyen a mantener determinados microorganismos celulares, compuestos por múltiples estadios de células madre, también una serie de factores de crecimiento que son presentados a las células madre por la matriz extracelular además contiene células hematopoyéticas como los megacariocitos. Las plaquetas se pueden formar por desprendimiento de fragmentos de citoplasma de las prolongaciones que ha veces se vuelven a fraccionar o pasan megacariocitos enteros a la luz, luego a la circulación y liberan plaquetas al torrente circulatorio. También contiene eritrocitos que son inmóviles, estos adoptan una disposición característica denominada islotes eritroblásticos compuestos por eritroblastos que rodean un macrófago e inciden en su citoplasma. Otras células presentes son los macrófagos, cuya función principal es fagocitar los núcleos eliminados y los eritroblastos defectuosos, por lo que el macrófago central posee fagosomas que contienen eritrocitos. Los macrófagos no solo se encuentran en los islotes eritroblásticos sino en muchos otros sitios del estroma. Los granulocitos se caracterizan por ser producidos en cúmulos ubicados a cierta distancia de la pared del sinusoide. Cuando las células alcanzan el estadio de mielocito adquieren movilidad propia y están capacitados para desplazarse hasta el sinusoide y pasar a la sangre. La matriz extracelular se compone de fibras reticulares, de proteoglucanos y de glucoproteínas de adhesión como fibronectina y lamina. [13,19,24]

CAPÍTULO IX
LINFOPOYESIS

La linfopoyesis puede dividirse en dos fases diferentes: *linfopoyesis independiente de antígeno* y *linfopoyesis dependiente de antígeno*. La primera tiene lugar en el tejido linfoide primario, médula ósea, timo, hígado fetal y saco vitelíno.[13]

El tipo de linfopoyesis dependiente de antígeno desarrolla linfocitos T y B inmunocompetentes (ya que no han reaccionado aún con antígeno). La linfopoyesis dependiente de antígeno ocurre en el tejido linfoide secundario: médula ósea del adulto, bazo, ganglios linfáticos y tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). [13]

LINFOPOYESIS INDEPENDIENTE DE ANTÍGENO

Tiene lugar en la médula ósea y el timo en ausencia de estimulación antigénica. Esta fase acontece en la vida fetal y primeros días de la vida humana dando lugar a un reservorio de linfocitos capaces de responder a la acción de los antígenos. En esta etapa, las células son células madre y blastos linfoides con capacidad de auto renovarse, mientras que en fases más avanzadas las células están en reposo con una vida media muy larga que puede oscilar desde semanas a años. Las células vírgenes cuando son estimuladas por antígenos sufren una transformación blástica y se convierten en células grandes, proliferantes, que dan lugar a células capaces de responder directamente a la acción antigénica; células efectoras antígeno-específicas. [19,24]

Se reconocen tres etapas de maduración morfológica en la médula ósea: *linfoblasto, prolinfocito y linfocito.* [24,31]

Linfoblasto

Esta célula tiene un diámetro aproximado de 10 a 20 µm, contiene cromatina fina, tiene un núcleo más denso en comparación con los mieloblastos, contiene uno o dos nucléolos definidos en una tonalidad azul pálida. La membrana nuclear es densa, presenta una zona perinuclear clara. El citoplasma agranular es más escaso que en otros blastos de glóbulos blancos y se tiñe en azul intenso. El linfoblasto es morfológicamente distinto a los mieloblastos. Los linfoblastos no poseen peroxidasa, lípidos, ni esterasas, pero tienen fosfatasa ácida y en ocasiones depósitos de glucógeno. Los dos linfoblastos T y B contienen una ADN polimerasa desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT); es una enzima que se cree es un marcador específico para las células linfoides inmaduras que están en etapas intermedias del desarrollo entre células madre y linfocitos T y B diferenciados. Los linfoblastos con capacidad para ser células T contienen esterasa del ácido alfa-naftil, y los linfoblastos B pueden tener cantidades pequeñas de inmunoglobulina o la cadena pasada de inmunoglobulina. [24,31]

Prolinfocito

Es una célula muy difícil de distinguir en médula ósea normal es algo menor que el linfoblasto y su proporción núcleo citoplasma es más pequeña, su cromatina es densa pero con una dispersión más fina que la del linfocito, generalmente poseen nucléolos y su citoplasma es azul claro y agranular. [24,31]

Linfocito

Es una célula madura que tiene una extrema variación en tamaño (fig. 18). Dependiendo de la cantidad de citoplasma presente se encuentran en distintos tamaños, grandes, medianos y pequeños. Los linfocitos pequeños son los que se encuentran más comúnmente, y su tamaño oscila de 7 a 10µm. El núcleo tiene más o menos el tamaño de un eritrocito y ocupa el 90% del área celular; se encuentra en la porción anterior, es redondo y presenta una porción alargada de citoplasma conocida como urópodo, es basófilo, la cromatina está muy condensada y se tiñe de color púrpura intenso. Contiene nucleolos que solo son visibles en ocasiones con el microscopio de luz, como áreas claras pequeñas dentro del núcleo. El citoplasma se limita a una estrecha franja que rodea al núcleo de color azul-cielo; puede mostrar algunos gránulos azurófilo. En los linfocitos pequeños se incluye una diversidad de subconjuntos funcionales como leucocitos inmunocompetentes en reposo efector T diferenciado y linfocitos T y B con memoria. [24,31]

Si encontramos linfocitos de tamaño mayor observaremos el núcleo desplazado hacia la periferia, puede tener una pequeña depresión. La cromatina nuclear es semejante a la de los linfocitos pequeños, tienen una mayor cantidad de citoplasma y algunas granulaciones azurófilas, que no poseen peroxidasa a diferencia de las células mielocíticas. La basofilia del citoplasma de los linfocitos se debe al gran contenido de ARN y puede tener color azul claro con basofilia periférica o se puede tornar en un azul más intenso cuando son estimulados. Frecuentemente puede observarse en estas un halo perinuclear más claro e incluso en los medianos y grandes puede verse la imagen negativa del complejo de Golgi cercana al núcleo. [24,31]

Al término de esta fase de maduración el linfocito virgen B o T pasa al torrente circulatorio a través del cual llegan a los ganglios linfáticos, iniciándose la siguiente fase de de maduración del linfocito dependiente antígeno. [24,31]

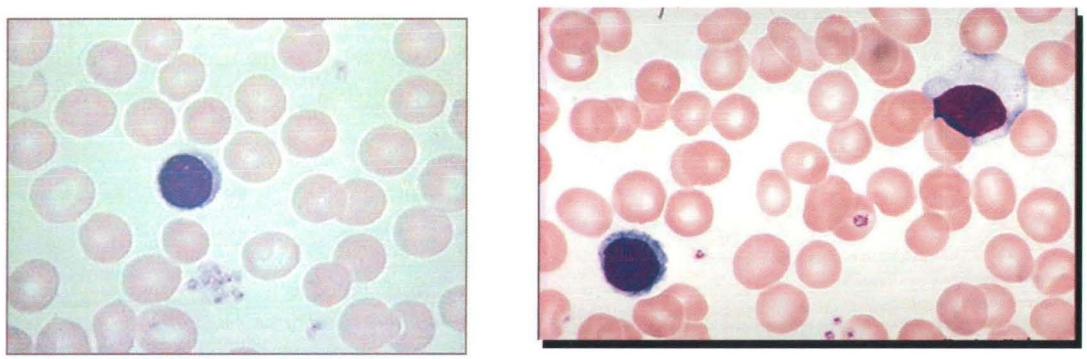

Fig. 18 Linfocitos [21]

LINFOPOYESIS DEPENDIENTE DE ANTÍGENO

Los linfocitos procedentes del torrente circulatorio, entran en el ganglio linfático por los vasos linfáticos aferentes que penetran a través de la cápsula y desembocan en el seno subcapsular marginal, donde tienen que atravesar el endotelio de las pequeñas vénulas poscapilares (vénulas del endotelio alto) por lo que la linfa circula lentamente en esta zona, hecho que facilita la fagocitosis y los procesos relacionados con la formación de anticuerpos. [19,32]

Los linfocitos T y B durante su desarrollo adquieren receptores específicos para antígeno por lo que son restringidos a una especificidad antigénica. El contacto y fijación de este antígeno específico a los receptores sobre el linfocito inmunocompetente inicia una secuencia completa de fenómenos celulares conocidas como transformación blástica (blastogénesis). [19,32]

La transformación blástica, se caracteriza por un desarrollo clonal de las células cuya función es la expresión manifiesta de la inmunidad a ese antígeno específico. Este proceso generalmente se desarrolla dentro del ganglio linfático, en donde hay incremento en el tamaño de la célula, aumento de la síntesis de DNA, ampliación de nucléolos, abundancia de retículo endoplásmico rugoso y mitosis. Estas células transformadas, llamadas inmunoblastos tienen la opción de diferenciarse en células de memoria o en células efectoras capaces de mediar la respuesta inmunitaria. [19,32]

Linfocito reactivo

El linfocito reactivo es una célula estimulada por antígeno, pero no hay certeza de que ocupe un lugar en el proceso de transformación blástica podría ser un precursor del inmunoblasto. Se conoce también como estimulado, transformado atípico, activado, leucocitoide o virocítico. Su concentración es mayor en las infecciones virales. [13]

El linfoblasto reactivo es de forma excéntrica su tamaño es mayor que el de los linfocitos no estimulados, hay aumento de su basofília que puede ser difusa o localizada y que generalmente es intensa en la periferia de la membrana citoplásmica, los gránulos azurófilos pueden ser más abundantes y en ocasiones hay vacuolas. El núcleo puede ser redondo, pero con más frecuencia es extendido e irregular, la cromatina es más dispersa y su tinción es más clara que los linfocitos en reposo. [13,31]

Inmunoblasto

El inmunoblasto es la siguiente etapa de transformación blástica. Morfológicamente presenta núcleos destacados y cromatina nuclear de patrón fino pero más burdo que otros blastos leucocitos. El núcleo,

generalmente es grande, central y se tiñe de color azul púrpura, su citoplasma es abundante, de color azul intenso por la gran densidad de polirribosomas, mide entre 12 y 25 µm.[19,32]

Los linfocitos reactivos e inmunoblastos pueden ser linfocitos T o B. El número de células programadas de inmunoblastos prolifera y aumenta para responder al antígeno original. Si hay contacto con el antígeno se originan células hijas programadas o efectoras que maduran y regulan la respuesta inmunitaria, éstas células hijas reciben el nombre de inmunoblastos B o linfocitos plasmacitoides y células plasmáticas, al contrario, las células hijas que se originan del inmunoblasto T, son linfocitos T efectores las células hijas de inmunoblastos T y B pueden formar de manera alterna células de memoria T y B. Estas células de memoria tienen una morfología similar a los linfocitos en reposo, retienen la memoria del antígeno estimulante y provocan una respuesta inmunológica secundaria al desafiarlas otra vez el mismo antígeno. [24,32]

Se cree que el linfocito plasmacitoide o célula plasmática linfocitoide es el precursor inmediato de la célula plasmática las cuales contienen un núcleo excéntrico abundante cromatina aglutinada citoplasma basófilo intenso y un área sin teñir prominente que es el complejo de Golgi. [32]

El inmunoblasto, el linfocito plasmacitoide y la célula plasmática se encuentran solo en ganglios linfáticos, en ocasiones en otro tejido linfoide secundario, pudiendo encontrarse en la sangre periférica durante estimulación intensa del sistema inmunitario debido a la recirculación. [32]

Terminado este proceso de maduración los linfocitos llegan al seno subcapsular y los senos medulares en disposición radial que van por lo general a lo largo de una trabécula, convergen en los vasos linfáticos eferentes en el hilio ganglionar. De aquí los linfocitos son conducidos al

conducto toráxico donde son ingresados nuevamente en la circulación sanguínea. [32]

Los linfocitos T y los linfocitos B son responsables de mediar las respuestas inmunológicas celular y humoral, respectivamente. Ambos tipos de linfocitos se originan a partir de una célula madre linfoide en la médula ósea y ambos reconocen y reaccionan frente a un antígeno determinado ya que solo poseen receptores de superficie para unirse específicamente con ese antígeno. [24]

Linfocitos T

Se diferencian a partir de la célula madre linfocitaria de la médula ósea que da origen a las células madre de linfocitos T. Éstas abandonan la médula ósea a partir de la octava semana de vida intrauterina por el torrente sanguíneo y llegan hasta el timo por el factor quimiotáctico secretado por las células epiteliales del timo embrionario, allí permanecen cierto tiempo donde transcurre un periodo de maduración no dependiente de antígeno que los transforma en *linfocitos comprometidos* en donde adquieren la capacidad para reaccionar en forma específica frente a un antígeno determinado mediante receptores de superficie fijadores de antígeno, el receptor de la célula T. es un heterodímero compuesto por dos cadenas peptídicas unidas por un puente disulfuro. Los linfocitos T poseen solo este tipo de complejo receptor de célula T en su superficie; existen dos tipos de Complejo Receptor de Células T, uno constituido por las cadenas α y β. Identificado como TCR-2 positivo y representan el 90 a 95% de linfocitos T en la sangre, las células TCR-1 positivo γ y δ que representan el 5 a 10 % de los linfocitos en la sangre. [32,33,34]

Ambos receptores están asociados al complejo CD3 constituido por un complejo de cinco polipéptidos y juntos forman el complejo receptor de la

célula T (TCR-CD3). Las proteínas que forman el complejo CD3 están involucradas en el transporte del receptor T a la superficie y en la transducción de señales al interior de la célula. [29,33]

La expresión de Complejo Receptor de Células T, en los linfocitos T, no aparece hasta la fase de timocito medular. [33]

El proceso de maduración de los linfocitos T se inicia en la zona más periférica o corteza de la glándula en donde se localizan los linfocitos más inmaduros que al ser estimulados para su maduración pasan a la zona medular en donde la expresión del receptor TCR en la superficie celular es débil pero al pasar a la zona subcapsular y corteza se inicia más intensamente. En el timo, la célula hematopoyética más primitiva, expresa intensamente los antígenos CD34 y CD45RA y débilmente el CD38 y carece de CD2 y CD5 y puede expresar los antígenos CD33 y CD13. Esta célula tiene la capacidad de producir distintas líneas celulares que incluyen linfocitos T, células dendríticas, células NK y células mieloides. En una fase más avanzada de su evolución estos progenitores adquieren los antígenos CD2 y CD5 y forman una población tímica positiva y CD1a negativa y precursores bipotenciales para la línea T y células NK. En una etapa posterior adquieren CD1, disminuyen su capacidad para producir células NK y evolucionan pasando por células pre T hacia células doble positivas CD4/CD8 que expresan débilmente el complejo TCR/CD3 y por último estas células sufren una selección positiva. [29,32]

Las variaciones del fenotipo suceden en tres etapas: *fase de timocito maduro o pretimocito* expresan además de la enzima TdT, los antigenos CD44 y CD25 y son células doble negativas, se localizan en la zona subcapsular de la corteza tímica. A medida que avanza este proceso entran en una segunda fase de diferenciación que recibe el nombre de *timocito intermedio;* estos pierden la expresión de la TdT y se caracteriza

por presentar el antígeno CD1, por ser negativo para el CD44 y CD25 y por adquirir los antígenos CD4 y CD8 (célula doble positiva). Estos se localizan en la parte más profunda de la corteza. La fase del desarrollo del linfocito T la representa el *timocito maduro,* en este estadio pierde el CD1, expresa intensamente el complejo CD3 junto al receptor RCT αβ y se diferencia en dos poblaciones: una que expresa el antígeno CD4 y la otra el CD8. Esta fase de selección positiva acontece en la médula del timo. (29,35)

Todos los linfocitos de la sangre periférica que emigran del timo expresan los siguientes antígenos: CD2, CD7, CD5 y CD45RA. Entre un 70 y un 75 % expresa la molécula CD4 y constituye la población linfoide que básicamente induce la respuesta inmune, conocida también como linfocitos T colaboradores Tc. Estos linfocitos presentan un receptor para el fragmento Fc (es una proteína transmembranal que actúa como receptor de ligando específico, receptor ligado a enzimas) de la inmunoglobulina M y facilitan la diferenciación de los linfocitos B. El 25 a 30 % restante posee el antígeno CD8 y constituye la población de linfocitos T citotóxica Tc.(31,36)

Los linfocitos B del timo parecen tener un papel funcional, actuando como presentadores de antígenos a las células del timo. (35)

Tras una estancia en dichos órganos regresan a la circulación general, prolongándose este circuito durante meses o años. En el ganglio linfático los linfocitos T vírgenes, bajo la influencia de un primer estímulo antigénico, sufren una etapa de transformación *blástica.* (29,35)

Durante el proceso de maduración aparecen varios clones de linfocitos T donde los linfocitos de cada clon presentan el mismo tipo de receptor en la superficie. La cantidad de clones distintos disminuye debido a los procesos de selección durante la maduración en el timo. El receptor

de las células T es incapaz de reconocer un antígeno solo, requiere que el antígeno este unido a moléculas de Complejo Mayor de Histocompatibilidad II (CMH II), durante el proceso de maduración en el timo. [29,35]

Los linfocitos T que tienen el receptor TCR-2 positivo, se diferencian en tres líneas celulares: ***linfocitos T cooperadores*** *(helper o linfocitos Th)* que se conocen porque expresa la molécula accesoria de membrana CD4, los ***linfocitos citotóxicos*** *(linfocitos Tc)* ***linfocitos T "asesinos"*** que se reconocen por expresar la molécula accesoria de membrana CD8; y los ***linfocitos supresores*** *(linfocitos Ts),* que expresan la molécula accesoria de membrana CD4 o CD8. [29,31]

Las células TCR-1 positivas generalmente no expresan CD4 o CD8, aunque algunas pueden expresar CD8. Este tipo de linfocitos abunda particularmente en los tejidos linfoides asociados a una mucosa (MALT) y generalmente presentan funciones *citotóxicas*. [29,35]

Estos *inmunoblastos T* dan lugar a los *linfocitos T dotados de memoria* inmunológica. Los inmunoblastos, a diferencia de los linfoblastos T o timocitos, son tranferasa deoxynucleotidil terminal (TdT) y CD1 negativos e intensamente positivos para los antígenos T y expresan CD4 y CD8 o ninguno de ellos. A partir de estos inmunoblastos que han reaccionado con el antígeno se forman las células T efectoras antígeno-expecíficas de tipo CD4 o CD8, así como la célula T con memoria. [29,31]

En la sangre periférica se distinguen morfológicamente dos tipos de linfocitos T: Uno mayoritario formado por células de pequeño tamaño, de núcleo con contorno algo Irregular, cromatina condensada, una relación núcleo citoplasma elevada y habitualmente agranulares. El segundo tipo tiene una relación núcleo citoplasma más baja, contiene varios gránulos

azurófilos en su citoplasma y se le conoce como linfocito grande granular. La mayoría de los linfocitos CD4 positivos y una proporción de los linfocitos CD8 positivos son de pequeño tamaño y agranulares. La población de linfocitos grandes granulares constituye entre el 10 y el 15% de las células mononucleadas de sangre periférica y constan de dos poblaciones celulares fenotípicamente distintas: una CD3 positiva y otra CD3 negativa. Los linfocitos grandes graulares CD3 negativos son las autenticas células NK; no expresan receptor de célula T ni reordenamiento de los receptores T, pero si los antígenos CD16 y CD56. Los linfocitos grandes granulares CD3 positivos expresan además del antígeno CD3 el receptor del linfocito T y reordenamiento de los genes de los receptores. [29,36]

Los linfocitos grandes granulares son ricos en fosfatasa ácida y otras hidrolasas ácidas. Ultraestructuralmente se caracteriza por presentar muchas organelas: gránulos electrodensos, cuerpos multivesiculares, cuerpo de Gall y abundantes estructuras tubulares. El 50 % de linfocitos CD8 positivos y una minoría de CD4 positivos presentan morfología de linfocitos grandes granulares. Existe un subtipo de linfocitos T supresores citotóxicos que contienen en su citoplasma proteínas S100.[29,34]

Se han identificado distintos subtipos de linfocitos Th de acuerdo a las citocinas que segregan. [5]

- Linfocitos Th P. Estos linfocitos no están estimulados y segregan IL-2
- Linfocitos Th O, son células que han sido estimuladas por el antígeno y que segregan IL-2, IL-4, IL-10, e INF γ.
- Linfocitos Th 1, segregan IL-2, IL-3, GM-CSF e INF γ. Estos linfocitos requieren contacto físico entre el linfocito B y el T a través del complejo receptor de células Th y el complejo

antígeno molécula del CMH II en el linfocito B para ser estimulados.

- Linfocitos Th 2, segregan IL-3, IL-4, IL-10 y GM-CSF, no requieren contacto físico con el linfocito B, pero media la función de éstos a través de la liberación de mediadores solubles.
- Los linfocitos Th de Memoria. Cada tipo de linfocito T activado produce células de memoria, dichas células retienen la memoria del antígeno estimulante; cuando se encuentran de nuevo al mismo antígeno, provocan una respuesta inmunitaria más rápida y eficaz. Son células de memoria inactivas que segregan IL-2.

Basándose en la expresión de diferentes moléculas CD, la población de células Th se dividen en dos subtipos: [5]

- Un subtipo que promueve la actividad de las células T y B y que expresa CD45RO.
- Un subtipo que induce a las células CD8 a convertirse en células supresoras citotóxicas que expresan CD45RA.

Linfocitos B

Los linfocitos B derivan también de una célula germinal linfoide pluripotente y adquieren su competencia inmunológica en la médula ósea, alcanzan su madurez funcional con la expresión en la membrana de los receptores de reconocimiento antigénico. Los linfocitos B pasan de la médula ósea a la sangre periférica y constituyen la minoría de la población linfocitaria circulante entre un 5 a 15%. [29,37]

Los linfocitos B se dirigen de la sangre periférica a los órganos linfáticos periféricos. En el ganglio al ser estimuladas por antígenos

maduran a células formadoras de anticuerpos y a estadios maduros de células plasmáticas o a células de memoria. [32,37]

Los linfocitos B vírgenes llegan a los folículos linfoides primarios en la zona del manto en donde permanecen en reposo hasta que se encuentran con el antígeno, y al ser estimuladas dan origen a las células blásticas y constituyen el centro germinativo. Los blastos proliferan y se transforman en centroblastos, y no expresan inmunoglobulinas. Los centroblastos maduran originando los centrocitos que nuevamente expresan inmonoglobilinas de superficie. Los centrocitos al ser estimulados por antígenos presentados por las células dendríticas foliculares se activan y abandonan los folículos secundarios como células de memoria o como precursores de células plasmáticas. La mayoría de las células plasmáticas migran a la médula ósea para diferenciarse en células plasmáticas maduras y una minoría en células plasmáticas de alta afinidad. [32]

Los linfocitos B pequeños vírgenes se sitúan en la zona T del ganglio y al ser estimuladas por antígenos se transforman en inmunoblastos. Estos inmunoblastos siguen el proceso de maduración hasta diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos de baja afinidad. [32,38]

El linfocito pequeño B, morfológicamente contiene núcleo redondo con cromatina condensada sin nucléolo aparente y citoplasma escaso, constituye la población predominante de los folículos primarios y de la zona del manto de los folículos secundarios. Generalmente se identifican con el antígeno CD27 positivo (+) ó negativo (-), positivo para el linfocito B con memoria y negativo para el virgen. [32,38]

Células plasmáticas

Son células secretoras de inmunoglobulinas, representan el estadio final de la transformación antigénica de pequeño linfocito B. En este estadio las inmonoglobilinas en lugar de expresarse en la membrana son detectadas en su citoplasma, estos precursores de células plasmáticas abandonan el centro germinal y migran a la médula ósea en donde se diferencian en células plasmáticas maduras; una proporción escasa permanece en el folículo linfoide (fig. 19). [29,38]

La célula plasmática es de forma ovalada, su tamaño es de 12 a 15µm, su núcleo es excéntrico con cromatina condensada que adopta un aspecto de "rueda de carro" su citoplasma es abundante e intensamente basófilo, excepto en la zona centrosómica de la célula que tiene una tonalidad blanquecina. Esta desprovisto de granulación y puede contener algunas vacuolas y o cuerpos de Russell; estos son inclusiones de 2 o 3 µm, de color rosa grisáceo o incoloras, de naturaleza inmonoglobulínica, en ocasiones adoptan una estructura cristalina. El citoplasma de la célula plasmática puede tener una coloración rojo violácea, "flameado" debido a la presencia de gran cantidad de glucoproteínas acumuladas. En el ganglio son CD19 y CD38 positivas y en la médula ósea expresan el antígeno CD38 con mayor intensidad. [29,38]

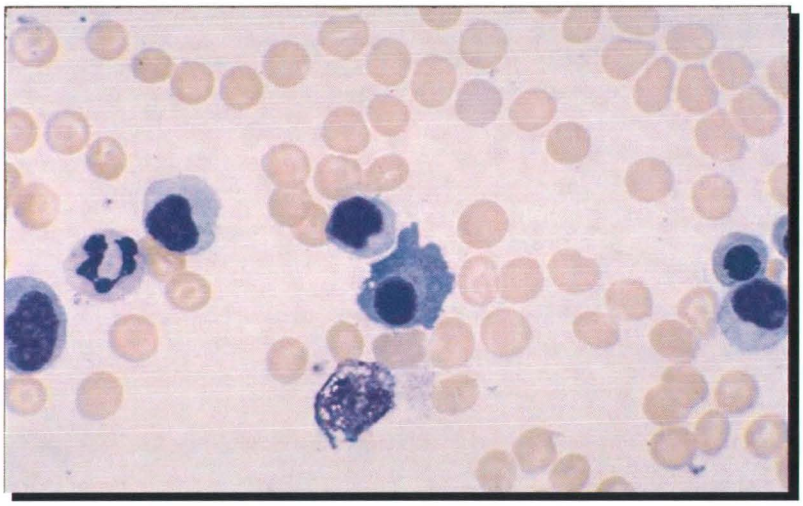

Fig 19. Célula plasmática[23]

Células B monocitoides

Son de tamaño algo superior al del linfocito en reposo con núcleo de contorno irregular semejante al del monocito y de cromatina poco condensada. El citoplasma es relativamente abundante y moderadamente basófilo. [29,35]

CAPÍTLO X
ÓRGANOS LINFOIDES

El sistema linfoide se origina a partir del mesénquima embrionario. Esta constituido por tejido conjuntivo laxo y denso, formando órganos que se encuentran encerrados en cápsulas de tejido conectivo; como son: médula ósea, timo, bazo y ganglios linfáticos y un sistema linfoide difuso, compuesto de tejido conectivo que no está encapsulado. Su principal función es la defensa inmunológica del organismo. Las células del sistema linfoide protegen el cuerpo contra macromoléculas, virus, bacterias y otros microorganismos invasores, y destruyen células transformadas viralmente. (2,8,4)

ÓRGANOS LINFOIDES PRIMARIOS

Los tejidos y órganos linfoides principales o primarios comprenden la *médula ósea y el timo* denominados así porque en ellos tiene lugar la maduración de las células madre linfocitarias o linfocitos no comprometidos inmunocompetentes. Células B en la médula ósea y linfocitos T en el timo. (8)

TIMO

Es el primer órgano linfoide en desarrollarse y deriva del endodermo y de un pequeño elemento ectodérmico del ala ventral de la tercera bolsa faríngea de cada lado.

El timo es un órgano linfoide primario, que se localiza en el mediastino superior y anterior; se extiende sobre los grandes vasos del

corazón, es pequeño encapsulado, pesa de 10 a 15 grs al nacimiento. Los linfocitos T adquieren su capacidad inmunitaria en el timo. Su crecimiento es hasta la pubertad, alcanzando 35 o 40g. Después de los primeros años de la vida el timo comienza a involucionar y se infiltra por células adiposas. y tejido fibroso en la edad avanzada pero sigue siendo funcional. [8,37]

En el embrión el timo es el primer órgano ocupado por linfocitos; primeramente es sembrado con linfoblastos transportados por la sangre desde el saco vitelino del embrión, y más tarde con linfoblastos y prolinfocitos procedentes del hígado y de la médula ósea. [2]

Está formado por dos lóbulos cada uno de ellos rodeados por una cápsula fina, a partir de la cual penetran en el interior unos tabiques delgados que llegan hasta la unión corticomedular de tejido fibroconectivo laxo, que subdividen cada lóbulo en pequeños lobulillos. Cada lobulillo tiene una zona periférica que se tiñe intensamente y recibe el nombre de corteza; y otra parte central más clara, la médula (fig. 20). Inmediatamente por debajo de la cápsula, hay una capa casi continua de células epiteliales reticulares. Por debajo de esta capa limítrofe, los linfocitos llenan por completo los compartimientos limitados por una red tridimensional de células reticulares estrelladas, que tienen un núcleo pálido y un citoplasma acidófilo. Sus prolongaciones cada vez más delgadas, se unen unas a otras por medio de desmosomas. [2,5,8]

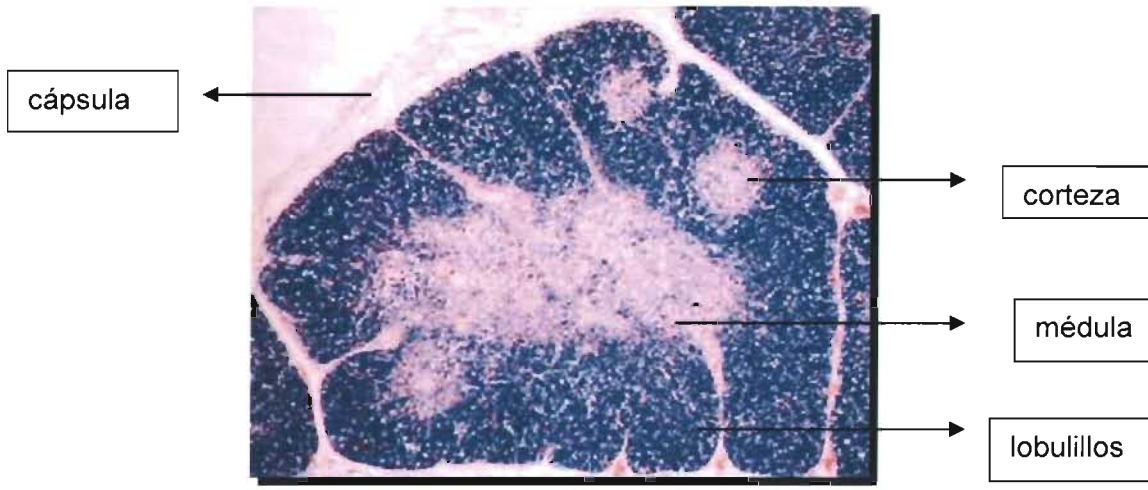

Fig 20. Timo. 10X [33]

Los principales tipos celulares del timo son linfocitos, macrófagos y células reticulares.

Los linfocitos de la parte externa de la corteza son linfocitos T grandes e inmaduros. Muchos de los linfocitos de la parte interna de la corteza y de la parte externa de la médula tienen un núcleo picnótico y parecen estar en degeneración. Las células reticulares de la corteza reciben el nombre de células tímicas nodriza debido a que eliminan las células T inmaduras que reconocen autoantígenos. [2,5]

Se piensa que solo un pequeño porcentaje de los linfocitos T del timo completan su diferenciación y salen del órgano para poblar los restantes órganos linfoides y los tejidos conjuntivos del organismo. [2]

En la médula los linfocitos están menos apretados que en la corteza y las células reticulares son más prominentes. Se reconocen cuatro tipos celulares diferentes de células reticulares: [2]

- Células de la cortical interna
- Células de la cortical subcapsular

- Células del corpúsculo de Hassall
- Células medulares

Las células reticulares forman dentro de la corteza una estructura de tipo esponjoso que contiene una red extensa de espacios que serán colonizados por los linfocitos. En la médula convergen y forman una estructura más sólida con intersticios más pequeños que contienen un menor número de linfocitos. [5]

Profundamente en la médula se forman cordones y espirales voluminosas, algunas de las cuales tienen estructuras luminares llamados corpúsculos de Hassall (fig. 21). Las células reticulares promueven la diferenciación, proliferación y maduración de los diferentes tipos de células T, además segregan hormonas y otras sustancias que regulan la maduración y proliferación de las células T dentro del timo y otros órganos linfoides. [2,6]

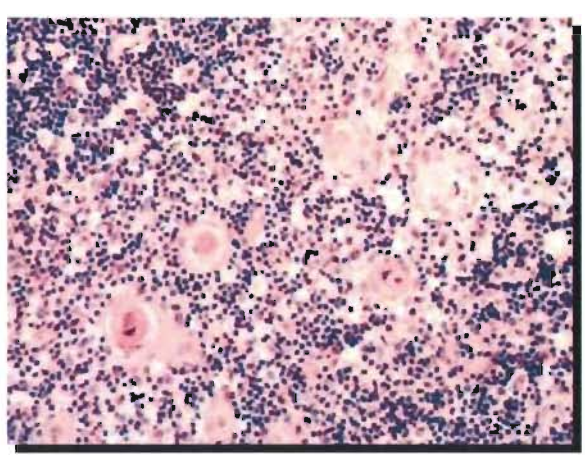

Fig 21. Corpúsculos de Hassall.40X [33]

Circulación sanguínea

El timo recibe su aporte arterial a través de gran número de pequeñas ramas de las arterias torácica interna y tiroidea inferior, que entran en el timo principalmente a través de los tabiques ínterlobulares (fig.22). En la región de la unión corticomedular los vasos dan lugar a pequeñas arteriolas que se disponen radialmente emitiendo ramas que penetran en la médula y capilares que se dirigen hacia la corteza. En la zona externa de la corteza los capilares forman una red que se ramifican y se anastomosan regresando a la médula. [2,8]

En su trayecto de retorno a través de la corteza, los capilares se unen para formar unos capilares algo mayores que terminan en las vénulas poscapilares en el limite corticomedular, estas vénulas junto a otras procedentes de la médula abandonan el parénquima del timo a través de los tabiques del tejido conjuntivo y se unen a vénulas procedentes de otros lobulillos para formar las venas interlobulillares. [2,8]

Este es un patrón inusual, en el que la corteza esta irrigada exclusivamente por capilares, mientras que la médula contiene arteriolas y vénulas. Los capilares no fenestrados de la corteza tienen una gruesa membrana basal y están rodeados por una vaina de células reticulares que también poseen una llamativa lámina externa. [2,8]

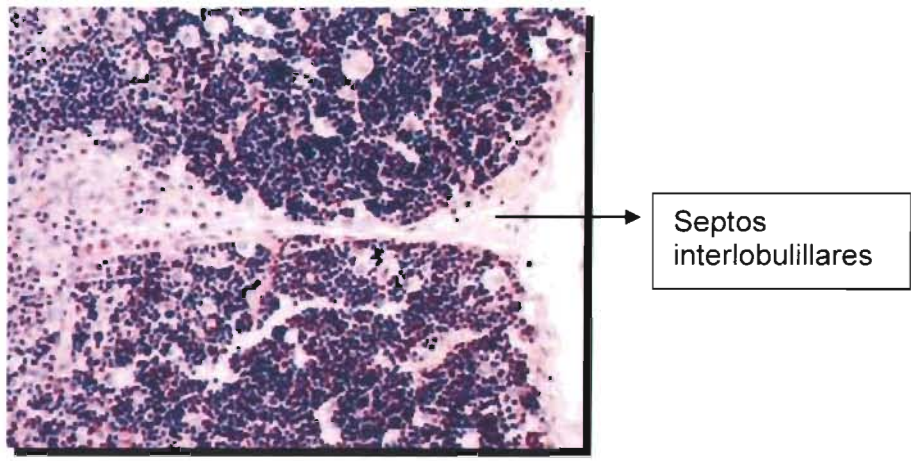

Fig 22. Septos interlobulillares[33]

ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS

Los tejidos y órganos linfoides secundarios. Se denominan así debido a que en estos órganos se llevan a cabo las reacciones inmunes y las células inmunocompetentes entran en contacto con los antígenos, A estos corresponden el bazo, ganglios linfáticos, tejido linfoide difuso, cúmulos de folículos linfoides parcialmente encapsulados por tejido conectivo. [2,8]

GANGLIOS LINFÁTICOS

Son pequeños órganos encapsulados, que se disponen en grupos o cadenas a lo largo del trayecto de los vasos linfáticos, se encuentran en toda la región paravertebral a lo largo de los principales vasos sanguíneos, del tórax y el abdomen, en el mesenterio, que mantiene en su sitio el intestino y en el tejido conjuntivo del cuello y de la ingle (fig. 23). Actúan como filtros inespecíficos para la remoción de las bacterias y otras sustancias extrañas evitando que llegue a la sangre. [8,38]

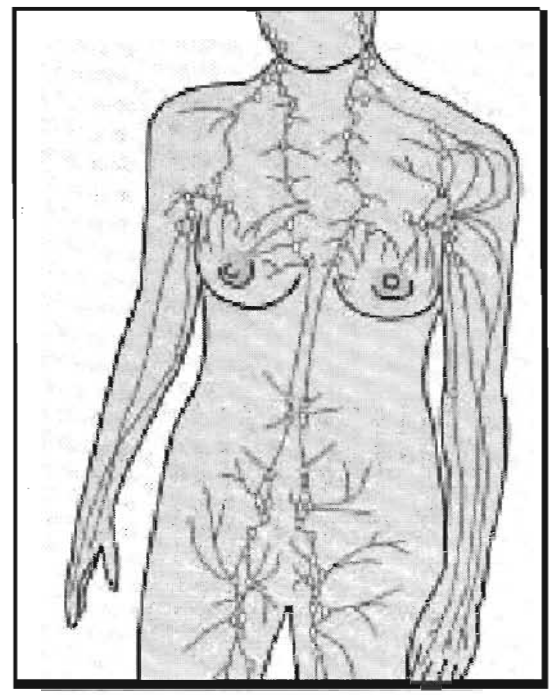

Fig 23. Recorrido de los ganglios linfáticos[33]

Los ganglios linfáticos son estructuras blandas, con un diámetro de 5 a 20 mm es un órgano en forma de riñón con una suave superficie convexa denominada hilio por donde entran y salen los vasos linfáticos. Tiene una cápsula fibrosa de tejido conectivo, por lo general rodeada de tejido adiposo. Contiene células que se dividen en tres tipos funcionales: células linfoides, células inmunológicas accesorias y células del estroma inmunológicamente no activas. [8,38]

Las células linfoides de los ganglios linfáticos son los linfocitos B y T y sus derivados. [8]

Las células inmunológicas accesorias comprenden diversos macrófagos incluyendo aquellas con funciones de procesamiento fagocítico del antígeno y funciones efectoras inespecíficas. [8]

Las células del estroma, comprenden las células endoteliales linfáticas, vasculares, los fibroblastos y células reticulares. Histológicamente un ganglio linfático esta dividido en: corteza, y médula. [2]

Corteza.- Se subdivide en compartimientos que alojan nódulos linfoides primarios y secundarios. La cápsula de tejido conectivo denso irregular de colágeno, envía trabéculas al parénquima del ganglio y subdivide la región externa de la corteza en compartimientos incompletos que se extienden hasta la cercanía del hilio. [2,38]

La mayor parte de la zona cortical externa de la periferia del ganglio contiene los folículos primarios y secundarios (fig. 24). [2]

La corteza interfolicular y la corteza profunda están formadas por un tejido linfoide difuso en el que los linfocitos no están tan densamente agrupados, no hay ningún límite claro entre la corteza externa y la interna, la corteza profunda está poblada por linfocitos del depósito recirculante, implicado en la vigilancia inmunológica del organismo. [2,38]

Existen diferencias locales en cuanto a su densidad y tinción que hacen posible distinguir entre folículos linfoides primarios y folículos linfoides secundarios del tejido linfoide difuso. [2]

Los *folículos linfoides primarios* son áreas de densidad homogénea, en la que los linfocitos pequeños están mas densamente agrupados que en otros sitios de la corteza. [2]

Los *folículos secundarios* tienen un carácter similar pero poseen una zona central más pálida denominada centro germinativo que contiene numerosos linfocitos de mayor tamaño. Se cree que esta formado por linfocitos B activados e implicados en la síntesis de anticuerpos; puede existir unos pocos linfocitos T. [2]

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

La diferenciación de las células plasmáticas a partir de los linfocitos B se inicia en los centros germinativos, para después desplazarse a la médula ósea y completar su maduración. Una zona especialmente oscura formada por linfocitos pequeños muy apretados entre si recibe el nombre de casquete linfocitario o *zona del manto*, cuando está en la parte más externa del folículo secundario o de corona linfocitaria cuando rodea al folículo. La ***zona del manto*** (fig. 27). está constituida por células B de morfología y fenotipo similar a los linfocitos B del folículo primario. En contraste con las células B del centro germnial, éstas expresan inmunoglobulinas de superficie, carecen de cadena J y presentan un bajo índice proliferativo. También expresan CD21, CD32, CD35 y bcl-2 y no expresan CD10 ni CD38. [2,29,38]

Médula.-. Está constituida por los cordones medulares compuestos por tejido linfoide, alrededor de pequeños vasos sanguíneos que ocupan el espacio existente entre los senos medulares dilatados. La corteza interna se continúa con la médula sin que existan límites claramente definidos. [2,38]

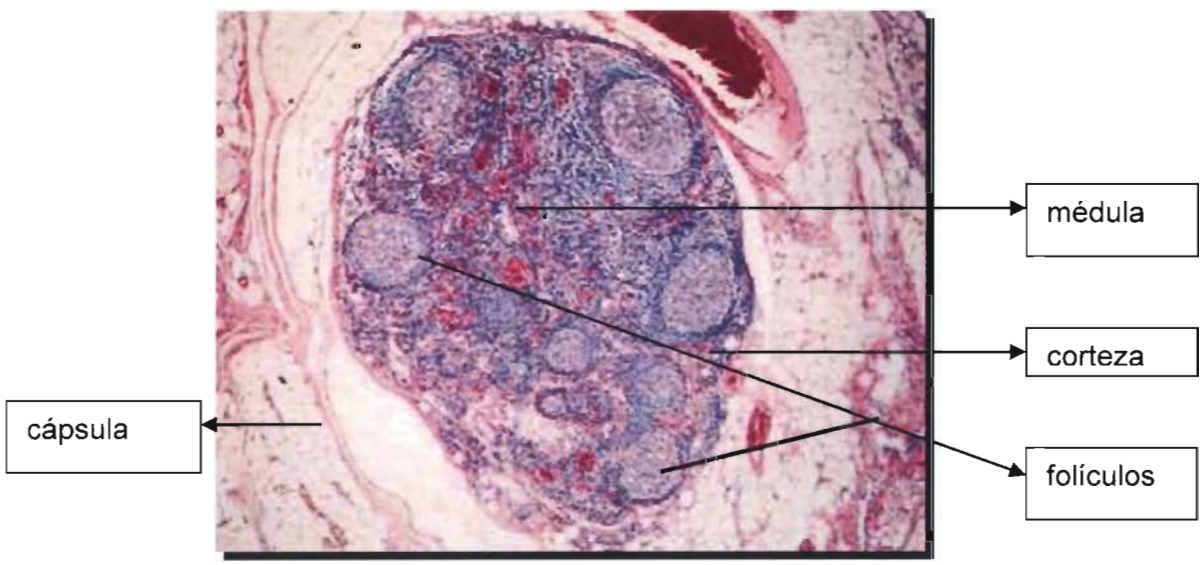

Fig 24.Ganglio Linfático[33]

El tejido linfoide contiene: linfocitos pequeños, macrófagos y células plasmáticas dispuestos en una red de células y fibras reticulares. Los linfocitos T representan la mayor parte del tejido linfoide difuso de la médula (fig.25). La médula también presenta trabéculas, que provienen de la cápsula engrosada del hilio y que llevan vasos sanguíneos al ganglio linfático y hacia fuera del mismo. [2,38]

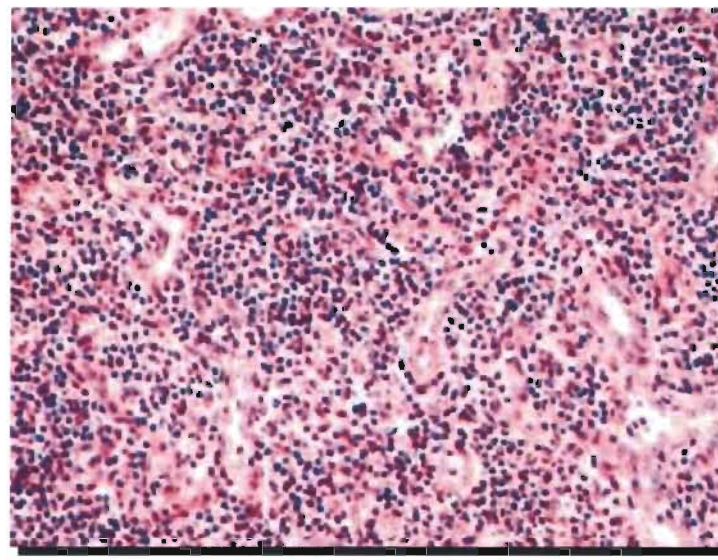

Fig 25. Células del ganglio linfático. 20X[33]

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos aferentes atraviesan la cápsula y drena en un seno subcapsular (Seno marginal) que se extiende en la periferia del ganglio, entre la cápsula y el parénquima vertical. En el hilio, el seno subcortical se comunica con el vaso linfático eferente; derivan también senos que pasan por el parénquima siguiendo la superficie de las trabéculas de tejido conjuntivo y se continúan en la medula con los senos medulares que son canales mas anchos y tortuosos que se ramifican y

anastomosan repetidas veces de forma que subdividen el parénquima en muchos cordones medulares de linfocitos íntimamente agrupados. Los senos medulares en el seno subcabsular a nivel del hilio, que se continúan con el vaso linfático eferente que abandona el ganglio. [2,38]

Los senos están tapizados por células escamosas aplanadas. La luz de los senos contiene una maya de fibras reticulares y células reticulares estrelladas unidas entre si y a la pared del seno por finas prolongaciones que se adelgazan hacia sus extremos. También hay numerosos macrófagos que se proyectan en la luz de la pared del seno y poseen unas finas prolongaciones en forma de velo descritas como membranas ondulantes. Los senos medulares son muy apropiados para la función de filtro del ganglio (fig. 26). [2,38]

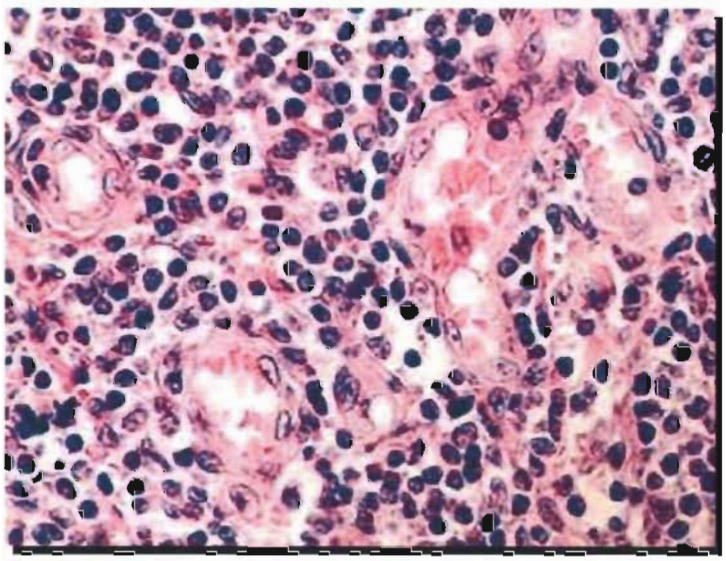

Fig 26. Vasos sanguíneos. 40X[33]

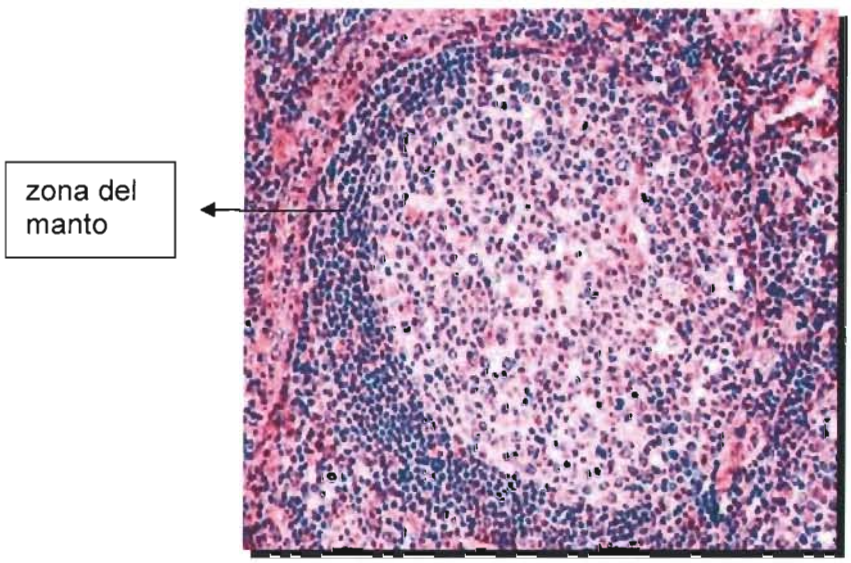

Fig 27. Foliculo linfoide[41]

Células del ganglio linfático

Centroblastos

Son de gran tamaño con un núcleo redondeado de cromatina laxa en cúmulos, su citoplasma es moderadamente amplio a medida que progresa su estimulación, aumenta de tamaño, el grado de basofília citoplásmica así como el grado de inmadures nuclear; presenta múltiples nucléolos adosados a la membrana nuclear, tiene una gran actividad mitótica, escasa actividad de hidrolasa ácida y expresan en su superficie los antígenos CD29, CD79a y CD10 y no expresa antígenos de superficie CD5, CD21, CD23 y en su citoplasma no se detectan cadenas ligeras ni la proteína bcl-2. [29,38]

Centrocitos

Los centrocitos, poseen citoplasma muy escaso, hialino en la variedad pequeña y en los grandes es extenso con discreta insinuación de su basofilia. El núcleo tiene una cromatina condensada, sin nucléolos visibles,

con una hendidura única o multiple que puede llegar a segmentar el núcleo si es muy profunda; es negativa o débilmente positiva a la fosfatasa ácida y a la betaglucoronidasa. En su superficie expresan los antígenos CD20, CD79a y no expresan CD5, CD21, CD23, cadenas ligeras en su citoplasma y proteína bcl-2. [29,38]

Inmunoblasto

Es una célula de gran tamaño de 20 a 30 µm con un amplio núcleo central en ocasiones es algo excéntrico, la cromatina nuclear es extremadamente laxa, con numerosos nucléolos que no están en contacto con la membrana nuclear, su citoplasma es moderadamente extenso se caracteriza por su extensa basofília, denotan escasa actividad de hidrolasas ácidas. [29,35]

Células asesinas NK

En sangre periférica existe una pequeña población de células mononucleadas que tienen la capacidad biológica de destruir células diana, por lo que se les denomina células agresoras naturales (natural killer) o NK. Presentan una morfología de linfocito grande granular. Su actividad agresora de estas células va dirigida a las células infectadas por virus y a las células neoplásica. [29,37]

Células LAK

Del inglés (lymphokine-activated-killer). Tienen la capacidad de actuar directamente sobre las células tumorales son producto de la estimulación con interleucina 2, de células agresoras naturales o de algunos linfocitos T. [29,37]

Las células Naturales Agresoras más inmaduras, no tienen reordenados los genes que codifican a los receptores de las células T y estos receptores no expresan el antígeno CD3 en la superficie celular. La ausencia de CD3 y la presencia de CD56 y CD16 o ambos son los marcadores más característicos de la células naturales agresoras. [29,37]

En el timo existe un progenitor hematopoyético multipotente distinto al de la médula ósea con capacidad para producir linfocitos T, células naturales agresoras, células dendríticas y probablemente células mieloides. Sin embargo el órgano de elección para el desarrollo de las células naturales agresoras parece ser la médula ósea. [29,37]

Célula dendrítica

Es una célula a la que se le atribuye un origen mieloide común con el monocito-macrófago, aunque existe evidencia de un progenitor común para células dendríticas, linfocitos B, linfocitos T y células naturales asesinas. [19]

Las células dendríticas son unas inductoras potentes de la respuesta inmune T vírgenes, tienen una gran capacidad para presentar antígenos y escasa o nula capacidad fagocítica. Cuando son activadas migran desde los tejidos a los órganos linfoides secundarios, donde interaccionan con los linfocitos T e inician la respuesta inmune. Se distribuyen en casi todos los tejidos y reciben nombres diferentes según su ubicación. Existen tres grandes poblaciones de células dendríticas: las *células de Langerhans, célula dendrítica intersticial y célula dendrítica madura estimulada.* [19,29]

Células de Langerhans

Se diferencian de la célula dendrítica, se localizan principalmente en la piel, los ganglios linfáticos y el tracto gastrointestinal. Su principal función

es captar y presentar el antígeno y transportarlo a los ganglios linfoides. Expresa CD1a, el antígeno asociado cutáneo (CLA), E-cadherina y el antígeno Lag, asociado a los gránulos de Birbeck. [19,24]

Célula dendrítica intersticial

También se diferencian de las células dendríticas, se localiza en distintos órganos especialmente hígado, riñón y corazón. Su función es captar los antígenos en los tejidos periféricos como respuesta a estímulos inflamatorios y migran hacia los órganos linfoides a través de los vasos linfáticos. [19]

Célula dendrítica madura estimulada

Representa el último estadio diferencial de la célula dendrítica interticial y de la célula de Langerhans. Expresa los antígenos CD1a, CD83, es intensamente positiva para MHC de clase I y II y es responsable de presentar los antígenos a las células T localizándose en la zona T del ganglio. En los folículos linfoides la célula dendrítica presenta los antígenos a las células B y colabora en el mantenimiento de la memoria inmunológica. [13]

En sangre periférica se reconocen dos tipos: por su intensa positividad para HLA-DR y CD4 y negatividad para CD14 y antígenos de línea T, B y NK. Y el segundo con reactividad fuerte para HLA-DR, CD4, y negatividad para CD14.

Su morfología y ubicación de la célula dendrítica varía según su ubicación y estado funcional. Son células de gran tamaño con largas prolongaciones citoplasmáticas, su núcleo es excéntrico con un pequeño nucléolo; en ocasiones presenta dos núcleos adosados. [24,29]

El fenotipo característico de la célula dendrítica es la positividad HLA-DR, y los antígenos CD1a, CD80, CD83, CD86, CD40 y la proteína S100. (19)

TEJIDO LINFOIDE DIFUSO

Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)

El cuerpo contiene una cantidad grande de tejido linfoide no encapsulado, corresponde a una parte muy notable del sistema inmune relacionada con las mucosas del organismo, denominado *tejido linfoide asociado a mucosas* (MALT). (6,8)

El tejido linfoide asociado con la mucosa, se compone de una infiltración de linfocitos y nódulos linfoides localizados, no encapsulado; en la mucosa de los aparatos gastrointestinal, respiratorio y urogenital. Los mejores ejemplos son: tejido linfoide asociado con el intestino (GALT), tejido linfoide asociado con bronquios (TLAB) y tejido linfoide asociado a piel (SALT). (2)

Proporcionan protección inmunológica frente a la invasión de patógenos a través de las superficies de absorción vulnerables expuestas. (2)

Tejido linfoide asociado al intestino (GALT)

El GALT se compone de infiltrados difusos de linfocitos y de nódulos linfoides localizados no encapsulados más aislados entre si y lo conforman: las placas de Peyer del intestino delgado, las amígdalas, palatinas, linguales y faríngeas (adenoides), los nódulos de la mucosa del esófago, las agregaciones linfoides del intestino grueso y el apéndice así

como un gran número de linfocitos y de células plasmáticas dispersas por toda la lámina propia del intestino delgado y grueso. [6,8]

La mayoría de los linfocitos intraepiteliales son linfocitos T citotóxico en gran parte activados, es decir células linfotóxicas que representan una línea avanzada de defensa contra patógenos infecciosos. En las zonas difusas la lámina propia contiene gran cantidad de células plasmáticas, linfocitos T cooperadores activados y macrófagos, mientras que los linfocitos B se encuentran en folículos solitarios en las placas de Peyer más organizadas como folículos primarios y secundarios con centros germinativos. [2]

. Casi todos los folículos linfoides están aislados entre si; sin embargo, en el ileon forman agregados linfoides, conocidos como *placas de Peyer* (fig. 28). [2]

Las placas de Peyer están compuestos por linfocitos B rodeadas de una región más laxa de linfocitos T y múltiples macrófagos. Las regiones adyacentes inmediatas a los folículos linfoides están recubiertas de células tipo escamoso, que se conocen como células M, debido micropliegues en lugar de microvellosidades en la superficie celular. Las placas de Peyer no tienen vasos linfáticos aferentes, pero poseen drenaje linfático eferente. Reciben arteriolas pequeñas que forman un lecho capilar, drenado por son vénulas postcapilares las cuales se conocen como vénulas con endotelio alto. [2,37]

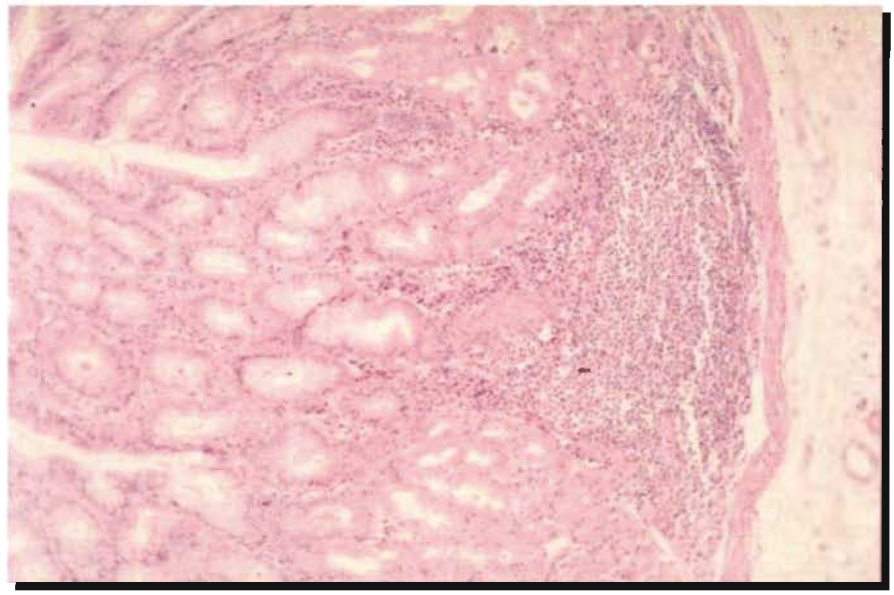

Fig. 28 Corte histológico de las placas de Peyer[23].

Las células M son células especializadas en el transporte de muestras de antígenos extraños desde la luz del tracto digestivo, las vías respiratorias y las vías urinarias hacia el tejido linfoide asociado a mucosas subyacentes. Tienen profundas invaginaciones correspondientes a la membrana celular basolateral, donde se ubican cúmulos de linfocitos T y B y macrófagos. Las células M captan antígenos luminares por endocitosis y los transportan en vesículas hasta la membrana basolateral, donde se vacían al espacio intercelular. Las células M expresan moléculas de Complejo Mayor de Histocompatibilidad Clase II en su superficie, pero se desconoce si por sí mismas son capaces de tratar el antígeno y presentarlo sobre las superficies celulares basolaterales. [2]

La gran mayoría de las células plasmáticas secretan anticuerpos de tipo inmunoglobulina A, los cuales son captados por las células epiteliales, donde se les adosa un polipéptido denominado componente secretor. La conformación de un complejo de inmunoglobulina A y el componente

secretor, se denomina inmunoglobulina A secretora. Esta sustancia es secretada a la luz, donde reacciona con el antígeno. [2]

Los precursores de las células plasmáticas productoras de Inmunoglobulina A, también pueden llegar al torrente sanguíneo por las vías linfáticas eferentes y localizarse en otras mucosas o glándulas. Las células plasmáticas de la lámina propia del tejido linfoide asociado a mucosas, secretan una gran cantidad de Inmunoglobulina A, aproximadamente unos 10g por día. Una cantidad discreta de células plasmáticas de tejido linfoide asociado a mucosas secreta Inmunoglobulina G e Inmunoglobulina M que se cree tienen funciones de defensa locales en la lámina propia. Además, algunas secretan Inmunoglobulina E, que media la liberación de histamina por las células cebadas, por unión con su superficie, las células cebadas también se encuentran en gran cantidad en las respectivas mucosas. [2,37]

Algunos patógenos aprovechan las células M como vía de ingreso durante la invasión del microorganismo, por ejemplo: el ya nombrado *vibrio cholerae,* y también muchos tipos de *salmonella* y los virus de la poliomelitis, tipo I Brunhilde, tipo II Lansing y tipo III Leon. [2]

Tejido linfoide asociado a bronquios (TLAB)

Se localiza en los pulmones, como agregados linfoides similares a los del intestino pero generalmente más pequeños. Están cubiertos por las mismas células M de muestreo y presentan el mismo transporte de antígeno que el intestino. No hay linfáticos aferentes; sin embargo, los linfáticos eferentes drenan la linfa a los ganglios regionales. Los linfocitos activados tienden a situarse específicamente en la mucosa respiratoria. [5]

Tejido linfoide asociado con la piel (SALT)

La piel representa una superficie de ataque para microorganismos patógenos y otros antígenos extraños. Sin embargo, como eslabón en la inmunidad pasiva, la piel posee alto grado de impermeabilidad para los microorganismos, como consecuencia de la capa córnea de la epidermis. [2]

Hay linfocitos intraepidérmicos correspondientes a los linfocitos intraepiteliales del tejido linfoide asociado a mucosas pero en su mayor parte se encuentran linfocitos T cooperadores, y las células dendríticas presentadoras de antígeno aparecen como células de Largerhans; además, los queratinocitos pueden ser inducidos a expresar moléculas de Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II, por lo que es posible que actúen como células presentadoras de antígenos. [2]

En la dermis subyacente hay una cantidad variable de linfocitos aislados, linfocitos T cooperadores y linfocitos T citotóxicos o supresores además de macrófagos. Se ha demostrado que la mayor parte de los linfocitos dérmicos son linfocitos activados o linfocitos de memoria. [2]

Tejido linfoide en Amígdalas

Las amígdalas son tres: palatinas, faríngeas y linguales.

Amígdalas Palatinas. Son bilaterales, se localizan en los límites de la cavidad bucal y la faringe bucal, entre los pliegues palatogloso y palatofaríngeo. Una cápsula fibrosa densa aísla cada amígdala del tejido conectivo circundante. La cara superficial de las amígdalas esta recubierta por un epitelio plano estratificado no queratinizado (fig. 29) que se sumerge en 12 a 15 criptas profundas que invaginan el parénquima

amigdalino. Las criptas contienen a menudo células epiteliales descamadas, leucocitos muertos, bacterias y otras sustancias antigénicas y residuos alimenticios. [7,19]

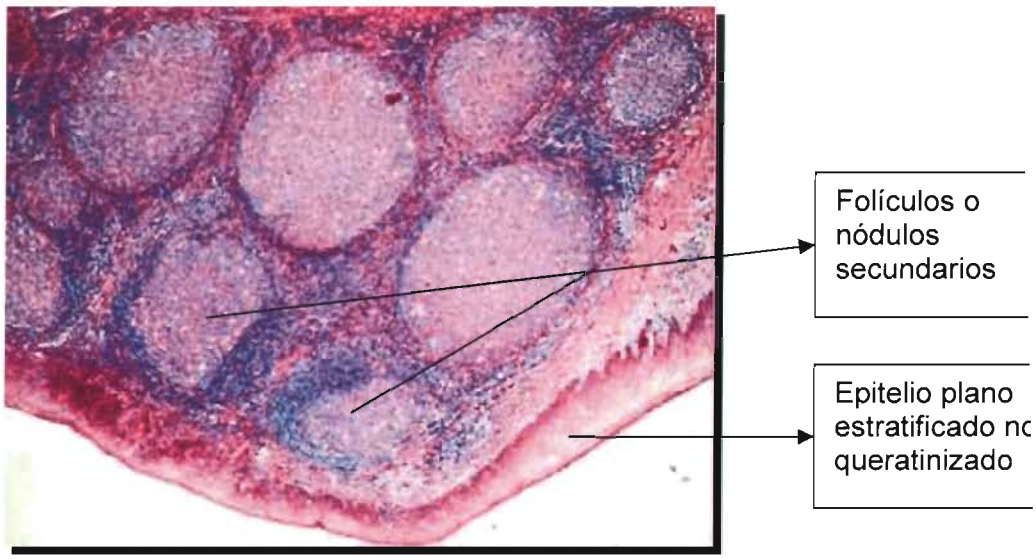

Fig. 29. Amígdala. 10X[40]

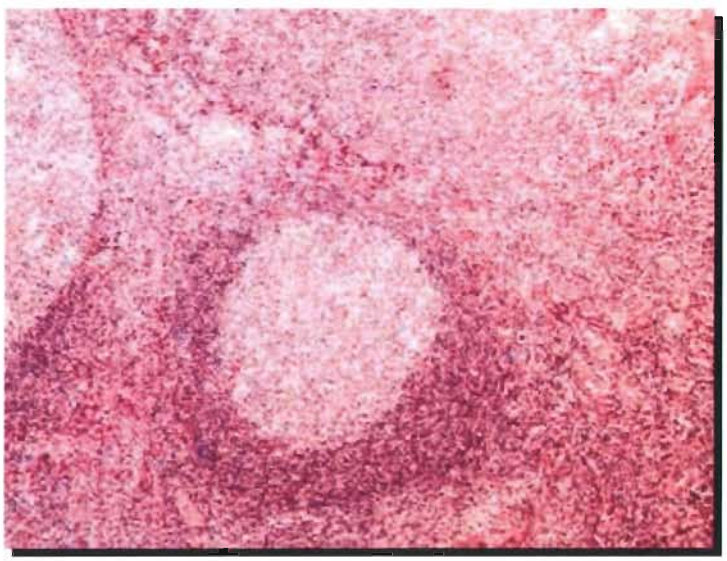

Fig 30. Nódulo linfoide. 20X[39]

El parénquima amigdalino esta compuesto por varios nódulos linfoides, muchos de los cuales ponen de manifiesto centros germinales que indican la formación de células B (fig. 30). [19,37]

Amígdalas Linguales. Se encuentran en la superficie dorsal del tercio posterior de la lengua. Son varias, cubiertas por epitelio escamoso estratificado no queratinizado. Las porciones profundas de las amígdalas tienen cápsulas delicadas que la separan del tejido conectivo subyacente. Cada amígdala posee una sola cripta, cuya base recibe los conductos de glándulas salivales menores mucosas. Su parénquima es formado por nódulos linfoides que a menudo tienen centros germinales[7,37]

Amígdala faríngea esta constituida por el techo de la faringe nasal. Es semejante a las amígdalas palatinas pero su cápsula incompleta es más delgada en vez de criptas tiene fruncimientos longitudinales e invaginados superficiales que se denominan pliegues. Los conductos de las glándulas seromucosas se abren a la base de estos pliegues. Su superficie está cubierta por epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado, intercalado con zonas de epitelio escamoso estratificado. [7,37]

El parénquima de la amígdala faríngea está compuesto por nódulos linfoides, con centros germinales ocasionales. Cuando se inflama esta amígdala adopta un aspecto que se le ha denominado adenoides o vegetaciones adenoides. [7,37]

El epitelio superpuesto por encima del tejido amigdalino contiene células T y CPA dendríticas. [1]

BAZO

El bazo, es un órgano linfoide secundario, localizado en el cuadrante superior izquierdo de la cavidad abdominal, es alargado de superficie lisa. Su peso es muy variable, en un adulto es de 150 a 200 g. con un tamaño de 4 x 8 x 12 cm., se encuentra rodeado por peritoneo visceral. En la etapa fetal, el primordio del bazo aparece como un pequeño engrosamiento del mesénquima del mesogastrio dorsal del feto humano a las 5 semanas. Durante su desarrollo posterior, se diferencian las células mesenquimáticas y forman el retículo de la pulpa blanca y pulpa roja; también se distinguen con claridad las vainas linfoides periarteriales, los sinusoides se detectan más tarde, los folículos secundarios solo aparecen después del nacimiento en relación con la exposición a antígenos extraños. El bazo fetal es un órgano hematopoyético, sobre todo eritropoyético, durante el segundo trimestre del embarazo. Pero la actividad hematopoyética disminuye después del quinto mes de vida intrauterina y después del nacimiento solo tiene lugar la formación de linfocitos. [2,6,7]

El bazo está rodeado por una *cápsula* de tejido conectivo denso de colágeno en la que además se distingue escasa musculatura lisa. Desde la cápsula se extienden numerosas trabéculas de tejido conectivo denso hacia el interior del *parénquima* que le confieren rigidez y lo divide en gran cantidad de secciones comunicantes entre sí. En la superficie medial se encuentra una hendidura alargada, denominada *hilio* donde la cápsula esta muy engrosada penetrando a través de este vasos sanguíneos, vías linfáticas y nervios. [2]

. Su parénquima muestra áreas que se conocen como *pulpa blanca y pulpa roja.* [5,37]

Pulpa blanca

Esta compuesta por vainas linfoides periarteriales que rodean los vasos arteriales desde que abandonan las trabéculas y casi hasta la formación de los capilares, las vainas son cilíndricas de forma semejante a los ganglios linfáticos, el retículo se compone de células y fibras reticulares. Las células libres son en su mayor parte pequeños linfocitos, numerosos macrófagos y células dendríticas interdigitantes. La mayor parte de los linfocitos pertenecen a la población recirculante de linfocitos T, la mayoría son linfocitos T cooperadores y el resto Linfocitos T citotóxicos o supresores. *Las vainas periarteriales* representan la *zona dependiente del timo en el bazo.* [5,37]

A lo largo de las vainas linfoides se encuentran ensanchamientos como *folículos* linfáticos ya sean *primarios y secundarios* que contienen centros germinativos, estos folículos se observan como zonas gris blanquecinas rodeadas de *pulpa blanca* (fig. 31), a menudo estos folículos desplazan las arterias centrales a una posición excéntrica. Estos folículos contienen en su mayor parte linfocitos B y células dendríticas foliculares y representan en consecuencia la *zona dependiente de la médula ósea* en el bazo. La pulpa blanca limita con la pulpa roja a través de una zona de transición en su parte más externa, la zona marginal donde las células están menos empaquetadas, esta zona es rica en linfocitos B y también se encuentran abundantes células dendríticas interdigitantes. [2,5]

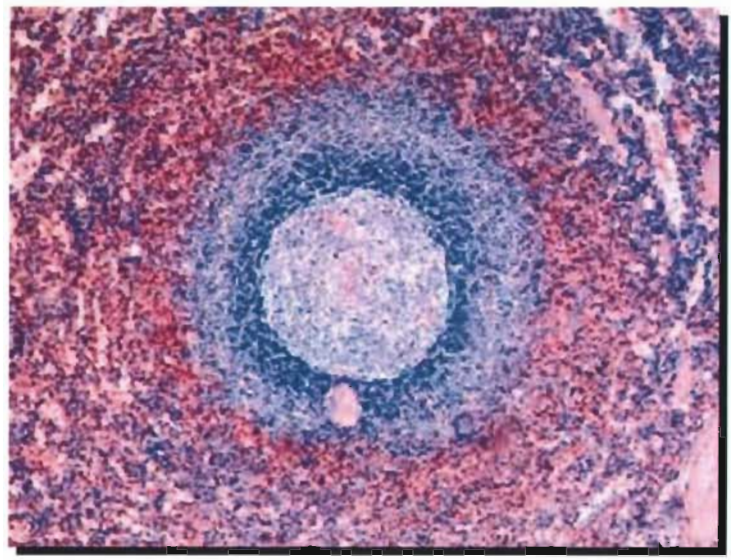

Fig 31. Pulpa blanca. 10X[39]

Pulpa roja

La pulpa roja esta compuesta por senos venosos muy tortuosos y por los cordones esplénicos situados entre ellos (fig. 32). Los cordones consisten en una red de células reticulares que conectan entre si por medio de largas prolongaciones. Los intersticios de esta red de células reticulares contienen linfocitos, numerosos macrófagos y eritrocitos extravasados. Los cordones esplénicos tienen una configuración variable, según la forma de los espacios entre los senos venosos. [2,5]

Los cordones están compuestos por un retículo de fibras y células reticulares, en cuyas mayas se encuentran todos los tipos de células sanguíneas dado que la mayor parte de de los vasos arteriales se vacían en los cordones, también hay gran cantidad de macrófagos y células plasmáticas. [2]

Los sinusoides esplénicos están compuestos por células endoteliales alargadas y casi no tienen complejos de contacto, alrededor tienen una lámina basal con grandes fenestraciones como hendiduras y adquiere

características de banda circular separada por fisuras, las bandas circulares se unen mediante escasos filamentos delgados longitudinales. [2]

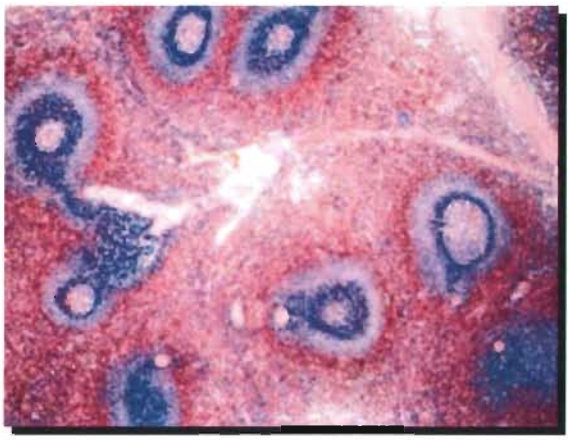

Fig 32. Parénquima esplénico, con distinción de pulpa blanca y pulpa roja. 10X[39]

Irrigación sanguínea del bazo

El bazo está irrigado por la *arteria esplénica* que penetra por el hilio y se ramifica en varias ramas esplénicas que penetran en las trabéculas como *arterias trabeculares*, Cuando se reducen por ramificación a 0.2mm de diámetro dejan las trabéculas y se continúan en la pulpa blanca como *arterias centrales* y cuyas ramificaciones terminan casi todas en la zona marginal entre la pulpa roja y blanca. El tronco principal continúa hasta la pulpa blanca, donde la sangre pasa a los sinusoides esplénicos que se vacían en las venas de la pulpa que pasan a las trabéculas como venas trabeculares. Estas forman la vena esplénica en el hilio, que abandona el bazo. [2,8]

Las fibras reticulares están envueltas por células reticulares estrelladas que impiden la coagulación en el bazo. Los macrófagos son particularmente numerosos en la cercanía de las sinusoides, célula plasmática, linfocitos T y B, y células dendríticas interdigitantes. También

en la zona marginal se encuentran numerosos conductos vasculares pequeños, en especial alrededor de nódulos linfoides. [2]

En el hombre solo se encuentran vías linfáticas en la cápsula y en las trabéculas y posee vasos linfáticos eferentes debido a que el bazo está interpuesto en el torrente sanguíneo. [2]

Circulación intermedia del bazo

Se entiende por circulación intermedia del bazo el pasaje de la sangre desde las arteriolas (arterias centrales) hasta las vénulas (venas menores de la pulpa. [2]

Los capilares que intervienen en este tipo de circulación del bazo se encuentran revestidos por una vaina. [2]

Circulación abierta

Es el vaciamiento directo de la sangre a los capilares arteriales de la pulpa roja. La sangre de los capilares arteriales se vacían en la pulpa roja como un embudo abierto y otro poco continua hacia los sinusoides, Los capilares de la pulpa blanca y la zona marginal se vacían en el seno marginal localizado entre la pulpa blanca y la zona marginal. La sangre del seno marginal pasa en su mayor parte directamente a la pulpa roja e ingresa así a la circulación abierta. [2,5]

Circulación cerrada

Se inicia con la continuación de la sangre hacia los capilares arteriales de los sinusoides (fig. 33) y una porción menor que llega del seno cavernoso perimarginal; y se vacía en los sinusoides de la pulpa roja. (2,5)

El 90% de la sangre que atraviesa el bazo pasa por la circulación cerrada donde el período de transito es de 2 minutos; pero no obstante gran parte de los capilares arteriales terminan en la circulación abierta y la mayoría de la sangre que en determinado momento se encuentra en el bazo, se filtra lentamente a través de la pulpa roja para pasar a los sinusoides. En este caso, el tiempo de pasaje es de 30 a 60 minutos y es aquí donde el bazo ejerce sus funciones filtrantes, con captación de eritrocitos deteriorados. Por último los vasos de la zona marginal sobre todo el seno marginal, es sitio de migración de los linfocitos recirculantes, donde los linfocitos T, migran hacia las vainas perilinfoides, mientras que los linfocitos B, migran hacia los folículos primarios en la periferia de las vainas; después de una permanencia de 5 horas abandonan el bazo. (2)

Los antígenos extraños transportados por el torrente sanguíneo atraviesan las paredes de los vasos sanguíneos de la zona marginal por lo que las células dendríticas interdigitantes ubicadas allí pueden captar el antígeno y presentarlo a los linfocitos T cooperadores no comprometidos recirculantes en la vaina periarteria. (2)

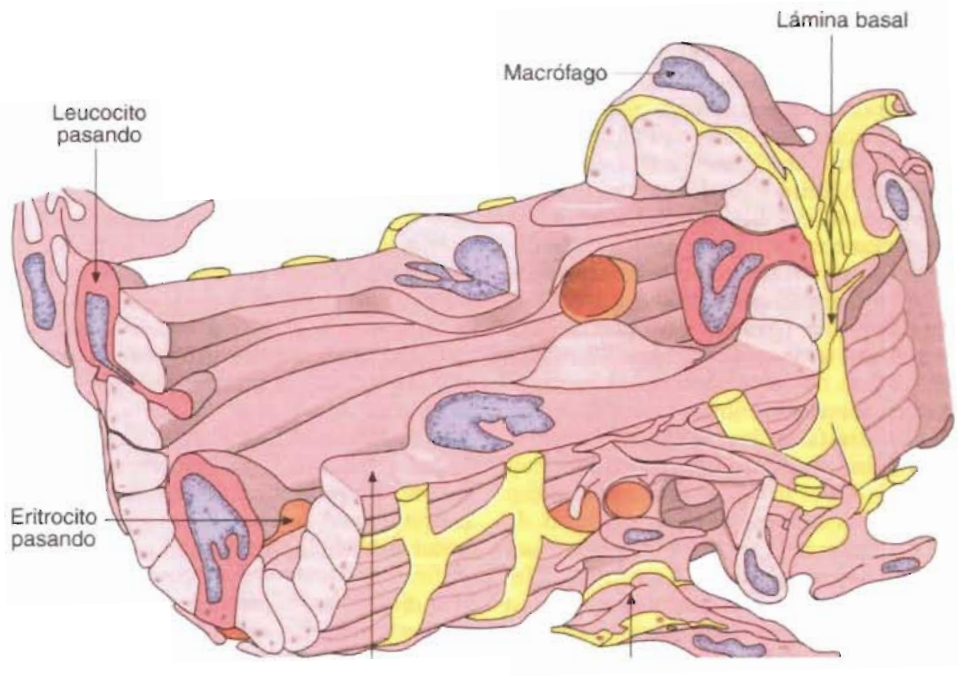

Fig 33. Esquema de las características ultraestructurales de un sinusoide esplénico humano. [2]

CONCLUSIONES

El origen del tejido hematopoyético y linfoide nos hace comprender con una mayor exactitud cuál es el desarrollo y funciones tan importantes de las células madre, tanto pluripotenciales, multipotenciales así como las células progenitoras y células maduras; las cuales son las células mejor conocidas y estudiadas, a través de los estudios microscópicos de los frotis de sangre con las diferentes técnicas histológicas, y los avances de los diferentes métodos de diagnóstico como inmunohistoquímica, hibridación in situ o PCR. Estas técnicas permiten la obtención de datos sobre enfermedades neoplásicas, inmunológicas, reactivas o infecciosas, así como también ayudan a brindarles una terapéutica oportuna a los pacientes. [40]

De esta forma podemos comprender muchas de las enfermedades derivadas de las alteraciones de alguno de los elementos formes y no formes de la sangre, así como las repercusiones en todo el organismo

El profesional de la salud debe estar al tanto de el sin número de investigaciones llevadas a cabo sobre este tejido, realizando revisiones bibliográficas periódicas así como conocer las últimas investigaciones realizadas y los resultados obtenidos, con el objetivo de conocer nuevas terapéuticas. Lo que nos capacitará para identificar la enfermedad, seguir su evolución y evaluar la eficacia del tratamiento empleado.

REFERENCIAS

1. Fawcett B, Fawcett D. Histología. 12ª.ed. Cd. México: Editorial Mc. Graw-Hill Interamericana, 1995. Pp. 121–144, 260-285

2. Geneser F, Histología. 3ª.ed. Cd. México: Editorial Médica Panamericana, 2002. Pp. 235-260, 401-443

3. Ross MH, Romrell L J, Kaye GI. Histología texto y atlas. 3ª.ed. Cd. México: Editorial Médica Panamericana, 1997. Pp. 186-210

4. www.nlm.nih,gob/medlineplus/spanish/ency/esp_imapages/19192.m

5. Stevens A, Lowe JS. Histologìa humana. 2ª . ed. Cd. México: Editorial Har Cour Brace. 1998. Pp. 99-135

6. Junqueira LC, Carneiro J. Histología básica texto y atlas. 5ª. ed. Cd. Mexico: Editorial Masson S.A. 2000. Pp. 221-280

7. Fawcett. DW, Ronald MD, Jensh P. Histología. 12ª. ed. Cd. México: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 1999. Pp. 65-92, 121-186

8. Gartner LP, James L, Hiatt JL. Histología texto y atlas. 1ª.ed. Cd. México: Editorial 1995. Pp. 195-223

9. Karpovitch XL. Histología. 1ª.ed. Cd. México: Editorial El Selvier Science, 1994. Pp. 125-215

10. Langman J, Sadler TW. Embriología médica. 7ª.ed. Cd. México: Editorial Médica Panamericana, 1999. Pp. 50-60

11. Langman J, Sadler TW. Embriología médica con orientación clínica. 9ª ed. Cd. México: Editorial Médica Panamericana, 2004. Pp. 81-90

12. Laureen WJ, Sherman L, Potter S, Scott WJ. PJ. Embriología humana. 3ª ed. Cd. México: Editorial El Selvier Science, 2003. Pp. 39-44

13. Mc Kenzie SB. Hematología clínica. 2ª.ed. Cd. México: Editorial El Manual Moderno, 2000. Pp. 13-107

14. MC Kenzie SB. Hematología clínica 5ª ed. Cd. México: Editorial El Manual Moderno S.A. de CV. 1991. Pp. 10-83

15. Handin RI, Lux SE, Stossel TP Blood Principles epractice of hematology. Editorial JB. Lippincott.Company. Philadelphia, 1995. Pp. 155-212

16. Llamazares JC. Células madre Troncales http://www.ecojoven.com/uno/05/celulasm.html.

17. Hays KA, Gross S. Transplante de médula ósea transplante de células madre de sangre periférica. 1ª ed. Cd. México: Editado por la sociedad de leucemias en Estados Unidos. 1998. Pp. 5-9

18. American society on hematology. memorias 1999.

19. Sabafren JS, Besses C, Raebel JL, Corrons V. Hematología clínica 4ª ed. Cd. México: Editorial MMI Ediciones Harcourt . S.A. 1994. Pp. 2-40

20. Normal blood Cell. Development.& Morphology-evulunational. program in Hematology- Imagenes an text. current-versión.isL.o-april1997. www.tau.ac.il/~inter05-7k

21. Gigola G. Sangre y Hematopoyesis. http://www.kumcedu/instruction/mediane/anatomy/histoweb/bloood/blood.htmpoyesis

22. Hurtado MR, Cardenas R MR, Cortéz FJ, Labardini MJR. Manual de hematología. 1ª ed. Cd. México: Editorial. ISBN. 1991. Pp. 25,28,35,36, 42-51,72-56,113-115.

23. http://www.UV.es/Histomed./practices/09_Linfoide.htm

24. Boutler E, Lichtman MA, Kipps TJ, Coller. Hematology. Fifth ed. Cd. México: Editorial Mc-Grauw-Hill Interamericana. 1995. Pp.25-85, 107-140.

25. Lodish H, Berk A, Zipurski SL, Matsudaira P, Baltimore D, Dornell J. Biología celular y molecular. 4ª ed. Cd. México: Editorial Médica Panamericana. 2002. Pp. 9-31.

26. Apuntes de Fisiopatologías y hematología. www.idap.com.mx/apuntes/fisiopatologias/hematologia(6).doc

27. Lehninger AL. Bioquímica. 2ª.ed. Cd México: Editorial Ediciones Omega, S. A. 1995. Pp. 19-255.

28. Ruiz GJ. Fundamentos de hematología. 1ª .ed. Cd. México: Editorial Médica Panamericana, 1995. Pp. 15-23,

29. Roitt IM, Delves MJ. Inmunología. 10ª .ed. Cd. México. Editorial. Panamericana, 2003. Pp. 105-150.

30. http://mx.encarta.msn.com

31. Roitt IM. Inmunología fundamentos. 7ª.ed. Cd. México: Editorial Médica Panamericana, 1994. 28-70,105.

32. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología y molecular. 2ªed. Cd. México: Editorial Interamericana Mc Graw-Hill, 1995. Pp. 4-76.

33. Iánez E. Células del sistema inmune universidad de Granada España1999 http://fai.unne.edu.ar/inmunología/inmuno- ianez/cap02.htm

34. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scout MP, Zipursky SL, Dornall J. Molecular cell bliology. 5ª. ed. Cd. México: Editorial WH. Freeman and Company. 2003. Pp. 30-95.

35. Hematopoyesis extramedular www.aeu.es/actas/u26/nol/2601NC06.htm

36. Oberlin E, Tavian M, Blazsek I, Peauld B. Blood-forming potential of vascular endothelium in the human embryo. Developmen and Disease 2002 Vol. 129. Pp. 4147-4157.

37. Sistema linfoide. http://wwwmonografias.com/trabajos.15/tejido conectivo/tejidoconectivo2.shtm/#LINFO.

38. Iánez E. Pareja. Los ganglios linfáticos forman parte del sistema linfático.
http.//www.ugr/~eianez/inmuno/cap03.htm.linfopoyesis.org.secs.

39. Alvarado T ,Bosch R, ,Martínez S, Salvado MA.www.conganat.org/iicongreso/conf/009/ZV2.htm

40. Células madre
http://www.biotech.bioética.org/docta7.htm#_toc15712714

41. Diccionario Mosby. Medicina, enfermería, ciencias de la salud. 6ªed. Cd. México: Editorial Elsevier Science, 2003. Vol.1.

42. Diccionario Mosby. Medicina, enfermería, ciencias de la salud. 6ª ed. Cd. México: Editorial Elsevier Science, 2003. Vol.2.

43. Dorland. Diccionario médico 26ª .ed. Cd. México: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 2003. Pp. 372

GLOSARIO

Ácido siálico.- Se sintetiza a partir de fosfoenolpiruvato, son azucares ácidas como el ácido N-acetilneuraminico o N-glicolil neuraminico.

Anticuerpo.- Etimológicamente significa sustancia generadora de lo contrario. Es una molécula de globulina de elevado peso molecular perteneciente a la fracción de Inmunoglobulinas (Ig). También se denominan gammaglobulinas. Una molécula de anticuerpo tiene forma de Y. Dado que se compone por dos cadenas pesadas (H), cada una con peso molecular aproximado de 50 00 D. y dos cadenas livianas de peso molecular de alrededor de 25 000 D. Donde las cadenas unidas por puentes disulfuro. Cada brazo de las Y posee un sitio fijador de antígeno en la región variable varia la secuencia de aminoácidos, el resto de las cadenas livianas y pesadas se componen de una región constante. Los dos brazos de las Y representan los fragmentos Fab, mientras que el tronco de la Y representa el fragmento Fc.

Antígeno.- Etimológicamente significa, generador de lo contrario. Es una sustancia capaz de generar una respuesta inmunológica. Los antígenos son moléculas extrañas para el organismo y provocan la formación de sustancias especiales, anticuerpos. La mayoría de los anticuerpos están en estado coloidal y se encuentran formados por proteínas solubles. Son moléculas grandes de proteínas, polisacáridos, ácidos nucleicos; y todos los inmunógenos bacterianos.

Apoptosis.- Es el proceso por medio del cual desaparece todo vestigio de una célula.

CD.- Cúmulo de diferenciación CD es una nomeclatura estandar para las moléculas de membrana de los leucocitos con el agregado de número que determina la molécula de membrana en cuestión·

CMH.- Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Se denomina así a un complejo conjunto de genes acoplados en hilera en un único cromosoma, el número 6 para humanos, Los genes de CMH codifican glucoproteínas que se expresan sobre la superficie celular. Los genes de CMH se denominan genes de la histocompatibilidad y los productos de esos genes las moléculas de CMH, se denominan antígenos de la histocompatibilidad o antígenos de tipo tisulares, también se emplea la denominación antígenos de transplante.

Diapedesis.- Del verbo griego que significa pasar a través, es el paso o salida de los glóbulos blancos de la sangre fuera de los vasos sanguíneos a través de los intersticios microscópicos de la pared vascular.

Dimero.- Es la unión de dos monómeros, que al agruparse forman polímeros.

Epigénesis.- (epigenia). (*epi* -+ gr. *génesis-creación*). Teoría según la cual los descendientes se desarrollan, como resultado de la unión del óvulo con el espermatozoide (teoría de la preformación).

Glucosaminoglucanos.- Son polisacáridos largos no flexibles, sin ramificaciones, compuestos de cadenas de unidades repetitivas de disacáridos en donde uno de los disacáridos es siempre un aminoazúcar (N-acetil-glucosalina o N-acetilgalactosamina), el otro típicamente es un ácido urónico (udorónico y glucurónico) poseen carga negativa, atraen cationes de sodio. Todos los glucosaminoglucanos de la matriz

extracelular están sulfatados. Los glucosaminoglucanos (GAG) se enlazan de manera covalente con moléculas proteínicas y forman proteoglucanos.

Génesis.- (*genic*) Subfijo que significa que produce o forma. Proceso de origen o iniciación. "*Producido o formado por*".

Heterodímero.- Del griego *eteros,* otro. Se refiere a otros dÍmeros

Oncógeno.- (Del gr. *onkos*, red, y *genan,* engendrar.) Generador de tumor, o que provoca una proliferación tumoral.

Ontogénesis.- (Del gr. *on,ontos,* el ser y *gennan,* engendrar.) Desarrollo del nuevo ser.

Ontogenéticos.- Son los procesos o fenómenos que caracterizan a la ontogénesis.

Protooncogen.- Derivado adj. griego. *protos*. que significa primero). Confiere al término compuesto del que forma parte un significado de prioridad. Primer generador de tumor.