

BASES MORFOLOGICAS DE LA INMUNIDAD*

Julio R. Piva
Servicio de Patología
Hosp. J.B. Iturraspe (Santa Fe)

Para comprender la morfología de la reacción antígeno-anticuerpo y la patología general de las inmunopatías es necesario conocer en primer término, a las células con capacidad para fijar el destino metabólico de un antígeno. Ellas se hallan agrupadas en una red de origen mesodérmico, ampliamente diseminada por el organismo, que recibe el nombre de sistema retículo endotelial (s.r.e.).

Perfectamente delimitado desde el punto de vista histogenético y morfológico por la escuela iberoamericana**, gracias al desarrollo de ingeniosas técnicas que aún no recibieron la difusión que merecen (RIO HORTEGA, 1943; POLAK, 1966). Ellas han permitido fijar conceptos distintos a otras escuelas, que aún poseyendo medios más rebuscados de investigación no han podido, por causas científicas y extracientíficas, llegar a delimitar al s.r.e. como un conjunto celular perfectamente individualizable y han interpretado la embriología con consecuencias harto erróneas para la histología y la patología.

* Presentado en la Reunión de Comunicaciones y Trabajos Científicos del 23 de abril de 1975.

** Para una completa información, Moisés Polak. El Sistema Reticuloendotelial Normal (Entidad morfológica o estado funcional del tejido conjuntivo?). Arch. Fund. Roux-Oceña, 3:1. 1969.

Cuando se estudia una de las tres hojas embrionarias, el mesodermo, se ve que éste origina dos tejidos, por un lado el mesénquima y por otro el mesotelio. El primero genera los tejidos conjuntivos, esqueléticos, angioblásticos, hematopoyéticos y el s.r.e.; el segundo tapiza cavidades con células dispuestas apretadamente, a modo epitelial. Por no utilizar las técnicas adecuadas, existe la concepción errada de que todo el mesénquima, en los primeros estadios, funciona como un sistema retículoendotelial; esto se ha prolongado a la patología, en especial la blastomatosa e inmunológica, creando trastornos en los encuadramientos nosológicos.

En función del aspecto de la inmunología que se trata, interesa destacar una de sus propiedades básicas, la fagocitosis, cuya propiedad potencial afecta no solamente al s.r.e., sino también a otros sistemas. Razón por la cual es impugnado definir al s.r.e. en relación a la fagocitosis, dado que no todas sus células exteriorizan esa función y la misma no le pertenece exclusivamente. Estas observaciones son válidas, aún para distinguidos investigadores, que al no emplear las técnicas metálicas adecuadas, se ven forzados a utilizar métodos que obligan a la fagocitosis, por ejemplo, con azul tripán, lo que constituye un marcador incompleto de un conjunto celular tan ampliamente diseminado en el organismo; o a jerarquizar la posición topográfica, tal como lo hace LETTERER, (1971).

En síntesis, se puede afirmar que la jerarquización de la función fagocitaria en el s.r.e. es consecuencia de un largo proceso filogenético que comenzó con el primer animal unicelular, es común a las tres capas embrionarias en los primeros estadios del desarrollo y luego queda jerarquizada en las células a las que se hace referencia, las que ocupan posiciones estratégicas en el organismo.

Sin embargo, es necesario no confundir la fagocitosis simple con la propiedad de responder inmunológicamente a ciertos estímulos. La inmunidad humoral se observa en lampreas (Agnatos), la inmunidad celular aparece en Holósteos (Osteofictios).

Polak ha fijado con precisión la ubicación de las células retículoendoteliales humanas. El hombre, como todos los mamíferos, posee un aparato inmunocompetente altamente desarrollado (LARRALDE, 1970).

- 1) Constituyen el armazón citoreticular de los órganos hemolinfopoyéticos.
- 2) Tapizan los capilares sinusoides.
- 3) Se disponen alrededor de los vasos sanguíneos (perivascúlocitos).
- 4) Existen como elementos libres: histiocitos, entre los elementos del tejido conjuntivo, nervioso y monocitos de la sangre.

Es necesario reafirmar que no sólo los denominados órganos linforeticulares las poseen, sino también cualquier sector orgánico (ej. piel, hígado, cerebro, glándulas endocrinas, placenta, sector conectivo difuso etcétera).

Necesarias para la primer fase, la inductiva, de los procesos de

control de la identidad, que resguardan al organismo, también se conoce su actuación en otras etapas de las reacciones inmunológicas. Se distinguen nitidamente por su capacidad para captar antígenos y comenzar el procesamiento de los mismos. Por la naturaleza histológica de esta descripción, se omite el análisis citofisiológico de numerosos problemas, entre ellos los relativos a la fagocitosis que obligan a analizar el quimiotactismo, opsonización, ingestión y digestión.

La siguiente etapa, netamente productiva, está a cargo de las células linfocíticas. La relación de las mismas con las reticulares motiva discusiones.

Por una parte existe la concepción clásica, que es la adoptada por la O.M.S. (MATHE y PAPPAPORT, 1973) para clasificar los linfomas. De acuerdo a ella, de la célula reticular se origina el linfoblasto y de éste el linfocito. La célula reticular se homóloga al hemocitoblasto, célula madre de todas las líneas hematopoyéticas. El otro criterio sustenta la independencia de la línea de células reticulares con los elementos linfoblásticos; es lo afirmado por Lukes, Collins, Lennert y Gerard-Marchand (1974).

A los fines propuestos interesa destacar que los estímulos antigénicos actúan sobre pequeños linfocitos, los que se reproducen y diferencian. Previamente se deben comprender algunos conceptos embriológicos y citogenéticos.

Actualmente se admiten dos series linfoides, las denominadas T y B. La patología experimental demuestra la importancia de los órganos linfocitiales en la aparición y desarrollo de la inmunidad. Denominados órganos linfoides centrales por ser relativamente independientes de los estímulos exógenos, comprenden el timo y los equivalentes de la bursa de las aves.

El timo, en los mamíferos en general, se origina de la tercera, cuarta bolsa faríngea o de ambas. El sector más importante es el de la tercera bolsa (timo III) (PATTEN, 1962). En el estadio de 35 mm. la densa masa epitelial proliferante, se dispone laxamente, adopta el aspecto de un retículo en el que aparecen pequeñas células, los timocitos. Algunos autores plantean el origen de los mismos a partir del endodermo, otros creen que se forman a partir de derivados mesenquimales que penetran la hoja proliferante anteriormente citada; esta posición parece más aceptable al autor (HAMILTON; BOYD y MOSSMAN, 1964). No es clara la participación del seno precervical (ectodermo) en el desarrollo del timo humano.

Esta es la evolución de un órgano que asocia elementos linfoides con un retículo de origen epitelial. La mayor densidad del agrupamiento timocítico en los sectores periféricos de los folículos, determina un sector cortical y una zona medular, en ésta se encuentran los corpúsculos de Hassall.

Douthat y Pardiñas, con técnicas apropiadas, señalan en el timo, que el aspecto reticular está dado por puentes intercelulares que unen entre sí los elementos agrupados como un telón de fondo. El tamaño y for-

ma de las células reticulares están en relación a la cantidad de timocitos que las separan (DOUTHAT y PARDIÑAS, 1943).

Es evidente que la tradicional designación de células reticulares a los componentes epiteliales del timo es desafortunada; actualmente se considera que el denominado timocito es un linfocito, tal vez con funciones distintas a los otros linfocitos y las células de los corpúsculos de Hassall son escamosas, tal como afirma Edwin Fisher (1973).

La bursa Fabricii, presente en las aves jóvenes, es un derivado cloacal (del proctodeo); durante el desarrollo se desplaza hacia la cavidad del cuerpo, entre la columna espinal y la porción caudal del intestino grueso. Funciona como un órgano linfóide durante las primeras etapas de la vida y degenera cuando el animal llega a la madurez sexual (WEICHERT, 1959).

La importancia de este órgano en el desarrollo de la inmunidad humoral se demuestra con los trabajos de bursectomía quirúrgica y hormonal. En el hombre la equivalencia con la bursa no es clara, se piensa que en los mamíferos en general la serie B deriva de la médula ósea (órgano linfóide central (GERARD-MARCHANT, 1974).

Las diversas agrupaciones linfoides que crecen asociadas al intestino embrionario (endodérmico), tales como las amígdalas, apéndice, placas de Peyers, agrupaciones linfáticas diversas y ganglios linfáticos actúan como órganos linfoides periféricos. La naturaleza, a través de las múltiples enfermedades por deficiencias inmunológicas ha demostrado tal equivalencia; la iatrogenia de numerosos actos médicos (antimetabolitos, terapia radiante, etc.) lo reafirma en sentido amplio (SELL, 1968).

La serie T, timodependiente, porque este órgano influencia al sistema linfóide periférico por medio de una acción aún discutida, celular y/o endocrina, tiene ubicados sus elementos celulares en la zona paracortical (cortical profunda) de los ganglios linfáticos, en las áreas perivasculares de la pulpa blanca del bazo, en pequeños islotes esparcidos a lo largo del tubo digestivo y en la sangre circulante, constituyendo del 65 al 80% de los linfocitos.

Estas células, que carecen de inmunoglobulinas en la superficie y dan el fenómeno de las rosetas eritrocitarias, cumplen varias funciones, enumeradas recientemente por Hansen y Good: 1) Inician las reacciones de hipersensibilidad retardada; 2) rechazan aloinjertos; 3) inician la reacción injerto-huésped; 4) elaboran linfoquinas; 5) defienden contra bacterias intracelulares, rickettsias, hongos y muchos virus; 6) responden a la estimulación con mitógenos no específicos, con antígenos específicos y con linfocitos alogénicos; 7) intervendrían en el inmunoreconocimiento de los blastomas (HANSEN y GOOD, 1974).

Para la serie B destacan las siguientes características funcionales: 1) Síntesis y secreción de inmunoglobulinas y anticuerpos específicos (IgM, IgG, IgA, IgD, IgE); 2) formación de plasmocitos; 3) alto grado de defensa contra bacterias patógenas encapsuladas; 4) detoxificación de ciertas proteínas, polipéptidos y otras toxinas; 5) neutralización de

virosis (especialmente secreción de IgA en el tracto respiratorio e intestinal; 6) interferencia con absorción de proteínas extrañas de los tractos citados anteriormente.

Desde el punto de vista de la anatomía microscópica se destaca la localización en los ganglios linfáticos en los sectores subcapsulares, centros germinales y cordones medulares; en el bazo en los folículos linfoides de la pulpa blanca y en los cordones de la pulpa roja; en las amígdalas, apéndice y placas de Peyer con sus típicas organizaciones foli-culares, constituyen, además, del 15 al 25% de los linfocitos de la san-gre periférica.

Los importantes progresos de la inmunología han aportado puntos de vista nuevos y la tendencia a crear una citogénesis distinta a la tradi-cional; estas nuevas ideas, con un bagaje de nombres nuevos, que en mu-chos aspectos no tienen la precisión que exige una ciencia asentada, tal cual es la morfología, obliga a algún comentario crítico.

En primer lugar se examinan algunos problemas de nomenclatura. Lu-kes describe en los centros foliculares cuatro tipos celulares: las cé-lulas con núcleo escotado, las con núcleo no escotado, los grandes fago-citos con citoplasma y las células reticulares dendríticas. De estos ca-sos, el único que no recibe su designación en mérito a una característi-ca citomorfológica pura, sino funcional, es el tercero.

Lennert, considerando el mismo conjunto celular, emplea las siguien-tes designaciones para la serie B: 1) inmunoblasto, término que denota una característica funcional general, dado que blastos (gr.) significa germen formador; 2) germinoblasto: palabra compuesta, donde germino im-plica una posición topográfica en el ganglio.

Para la serie T describe la célula madre hiperbasófila, lo que im-plica una posición citogenética y una característica tintorial del cito-plasma (GERARD-MARCHANT, 1974).

Como se observa existe una falta de uniformidad en los criterios normativos de dos investigadores pioneros en el tema.

Otro aspecto se refiere al reemplazo del concepto de diferencia-ción por las nociones de transformación, inflexión y modulación. Esto que implica para algunos autores, el abandono de los términos linfoblastos y linfocitos, ante la probabilidad de reversibilidad morfológica, debe ser considerado con cautela suficiente; por ejemplo, la posibilidad de evo-lución de una célula reticular a fibroblasto, no es motivo suficiente pa- ra negar la individualidad de ambas o agruparlas bajo una sola denomina-ción.

No se niega, de ningún modo la capacidad de cambio de formas y con-diciones que está perfectamente demostrada para las células linfoides, como ocurre frente a determinados estímulos, donde elementos maduros ad-quieren características juveniles (GOWANS, 1972).

Desde el punto de vista de la microscopía óptica, los elementos finales de estos discutidos procesos son, para la serie timo-dependiente

los linfocitos T; para la B los plasmocitos, las células linfoplasmocitarias y los linfocitos B propiamente dichos.

La falta de unidad en la citogénesis lleva a intensos desacuerdos nosológicos; por ejemplo, en la patología cutánea, una misma entidad hiperplásica retículo-linfomatosa recibe hasta 5 o 10 denominaciones diferentes (ESCANDE y LESSANA-LEIBOWITCH, 1973)

Finalmente, se destaca que muchas de las elaboraciones hipotéticas revisionistas se han realizado anexando a las técnicas tradicionales algunos métodos sofisticados, pero descuidando otros que son básicos para entender la histología y la patología. Es habitual observar, en los artículos que plantean estos problemas una serie de recomendaciones técnicas (GERARD-MARCHANT, 1974) y en ellas están ausentes las específicas para el reticuloendotelio, ya que no se puede asignar ese carácter a las de las fibras reticulares, porque éstas son, cuanto más, estructuras extracelulares relacionadas con elementos que han adquirido cierta madurez.

Allí es donde cobran vigencia los persistentes planteos de los continuadores de la escuela española, Polak especialmente, quien sostiene la imposibilidad de obtener inferencias sobre el s.r.e. si no se impregnan específicamente sus células; al ignorarlas técnicamente, se desconocen sus relaciones normales con otras progenies, se ignora su patología y se corre el riesgo de hipertrofiar las funciones de las células que pueden teñir.

GLOSARIO

CAPILARES SINUSOIDES: Vasos que se encuentran en órganos parenquimatosos como la suprarrenal, hígado, hipófisis, etc. Se caracterizan por no presentar adventicia gruesa, sino una delicada malla de fibras reticulares, ausencia de membrana basal y un revestimiento de células endoteliales que no se hallan firmemente adheridas entre sí.

FAGOCITOSIS (del griego: phagein, comer): Propiedad que tienen algunas células de incorporar al citoplasma partículas de materia sólida, el proceso es visible con el microscopio óptico. También existe ingestión de partículas más pequeñas, de naturaleza coloidal, se denomina ultrafagocitosis o coloidexia. Con el microscopio de luz el proceso es visible cuando las células incorporan colorantes vitales (ej. azul tripano) y otras sustancias coloidales electronegativas (plata coloidal, tinta china, etcétera).

HISTIOCIITOS: Células del s.r.e. hísticas, móviles (células reticuloendoteliales móviles) y fagocitantes.

LINFOLASTOS: Células que originan los linfocitos.

LINFOCITOS: Células cuyas propiedades más conocidas son las relativas a las funciones inmunológicas, se trata de un grupo celular heterogéneo. Hasta el momento, sólo en casos aislados es posible adscribir determinadas funciones a cada uno de sus tipos morfológicos.

MESODERMO: Una de las tres hojas embrionarias, se define luego que el óvulo fertilizado supera la transformación en una agrupación maciza llamada mórula.

MONOCITOS: Histiocitos circulantes en la sangre.

ORGANOS HEMOLINFOPOYETICOS: En el organismo adulto son la médula ósea, el bazo y el tejido linfático organizado de ganglios, tracto gastrointestinal, vías respiratorias, amígdalas, etcétera.

BIBLIOGRAFIA

- DOUTHAT, A. y R. PARDIÑAS. 1943. Observaciones acerca de la naturaleza y extensión de los retículos del timo. *Arch. Hist. norm. y pat.* Buenos Aires, 1: 415.
- ESCANDE, J.P. y M. LESSANA-LEIBOWITZ. 1973. Hematodermies. Probleme de classification. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. 12770 A10,12, París.
- FISHER, E.R. 1973. El Tímo (pags.149-168). En: Gloodworth, J.M. Patología Endocrina. *El Manual Moderno S.A.*, México.
- GERARD-MARCHANT, R. 1974. Conceptions nosologiques des lymphomes malins non hodgkiniens. *Ann.d'Anat. path.* París. 19 (22): 149-162.
- GOWANS, J.L. 1972. Linfocitos (pags.145-161). En: Lord Florey. Patología General. *Salvat Ed.* Barcelona.
- HAMILTON, W.J.; J.D. ROYD y H.W. MOSSMAN. 1964. Embriología Humana. Ed. *Interamericana*. Buenos Aires. Pag. 238.
- HANSEN, J.A.; R.A. GOOD. 1974. Malignant Disease of the Lymphoid System in Immunological Perspective. *Human Pathology*, 5 (5): 567.
- LARRALDE, C. 1970. Inmunopatología (pag. 19). En: Correa,P., Arias Stella, J., Pérez Tamayo,R., Carbonell,L. Texto de Patología. *La Prensa Médica Mexicana*. México.
- LETTERER, E. 1971. Inmunología Morfológica General. Ed. *Científico-Médica*. Barcelona. Pag.25.
- MATHE, G. y H. RAPPAPORT. 1973. Types histologiques des hematosarcomas. *O.M.S. edit.* Geneve.
- PATTEN, B.M. 1962. Embriología Humana. *El Ateneo*. Buenos Aires. Pag.533.
- POLAK, M. 1966. Sobre una variante a la técnica de Río Hortega para la impregnación de células reticuloendoteliales normales y patológicas. *Arch. de Hist. norm. y pat.*, 6: 220.
- RIO HORTEGA, P.Del. 1943. El método del carbonato argéntico. *Arch.Hist. norm. y pat.*, 1 y 2: 231 y 577.
- SELL, S. 1968. Immunological Deficiency Diseases. *Arch.Path.*, 86: 95.
- WEICHERT, Ch.K. 1959. Elements of Chordate Anatomy. *Mc Graw-Hill Company* New York. Pag.130.