

Fisiología del aparato hemo- poiético

En la fisiología celular existen dos funciones fundamentales: la reproducción y la nutrición esta última mediante la elaboración por los fermentos segregados por el protoplasma de los productos existentes en el ambiente en que la célula se halla.

Cuando las células se agrupan para formar tejidos dichas funciones pueden perderse totalmente, como en el tejido muscular y en el nervioso, o pasar a un segundo plano. En cambio en el aparato hemopoiético, cuyas células poseen, al menos en parte, un carácter independiente, las funciones de reproducción y de nutrición, por sí, se conservan en toda su pureza, como un residuo del individualismo embrionario.

A. Multiplicación celular

La multiplicación celular (función citopoiética) ofrece en los órganos de este aparato la característica de que una gran parte de las células originadas se van transformando morfológica y funcionalmente, siendo los términos de esta diferenciación los que pasan a la sangre. Tales elementos, que pudiéramos llamar adultos, pierden ya, al menos en condiciones fisiológicas, la propiedad de reproducirse.

Nos ocuparemos separadamente de la función citopoiética de los sistemas linfoide, mieloide y retículo-endotelial, si bien estableceremos al final las relaciones que existen entre ellos respecto a la función que ahora nos ocupa.

1 - Sistema linfoide

Al tratar de la textura de los folículos linfoides ya indicamos que en aquellos que se hallan en actividad, esto es en función citopoiética, encuéntrase una zona clara central, los centros germinativos, constituidos por células menos apretadas y más irregularmente dispuestas que en la periferia. Son los *linfoblastos*, elementos bastante voluminosos (10 - 12 μ) con protoplasma moderadamente basófilo (color azul claro cuando se emplea el método de Giemsa). El núcleo de forma redondeada aparece en los cortes histológicos con aspecto claro apreciándose en su interior bloques de cromatina de mediano volumen y escasos nucleolos. Cuando se trata de "frottis" teñidos por los métodos derivados del Romanowski (Giemsa, etc.) la cromatina nuclear se presenta distribuida en red poco homogénea es decir con tendencia a formación de filamentos y bloques gruesos separados por espacios más claros donde se alojan 1 o 2, o quizás más nucleolos. En muchos linfoblastos se observan figuras mitóticas y de los elementos resultantes unos conservan el carácter de linfoblastos, mientras que otros modifican su aspecto pasando a la periferia del folículo. Ferrata denomina a estos elementos que constituyen la porción periférica *prolinfocitos*. Trátase de elementos muy pequeños (6 - μ) con núcleo sin nucleolos, muy obscuro, provisto de grandes bloques de cromatina y rodeado de una fina capa de protoplasma basófilo.

Los elementos adultos producidos en el sistema linfoide son los linfocitos, únicos corpúsculos de la serie que nos ocupa que en condiciones normales pasan a la sangre.

Los *linfocitos* son células de 8 a 10 μ de diámetro, provistas de protoplasma moderadamente basófilo, núcleo redondo, de ordinario sin nucleolos y con estructura bien típica. La cromatina dispónese en bloques gruesos irregularmente distribuidos que confiere al núcleo un color obscuro, aunque no tanto como el de los prolinfocitos (estructura paquieromática de Pappenheim). Cuando se emplean las coloraciones vitales (1) encuéntrase en el protoplasma de

(1) Para obtener estas coloraciones se hace evaporar sobre un porta objetos soluciones alcohólicas de ciertos colorantes (especialmente brillant-cresylban), de modo que la substancia disuelta queda extendida en fina capa. Sobre el porta

algunos linfocitos corto número de granillos gruesos de color rojo que Ferrata denominó plasmomas identificándolos con las granulaciones azurófilas que aparecen en algunos linfocitos cuando se tiñen "frottis" fijados con los métodos derivados del Romanowski. Estas granulaciones son de ordinario gruesas y escasas y aparecen como granitos de color rojo granate irregularmente distribuidas en el protoplasma celular.

Pappenheim dividió a los linfocitos en dos tipos: *linfocitos comunes*, pequeños, con escaso protoplasma basófilo, de ordinario exento de granulaciones y con núcleo central, y *linfocitos leucocitoides*, de mayor tamaño con protoplasma menos basófilo, ordinariamente provisto de granulaciones azurófilas y núcleo excéntrico, redondo o arriñonado. Para algunos autores (Pappenheim, Naegeli, etc.) estos últimos elementos constituirían un grado de diferenciación o maduración más avanzado que el de los linfocitos comunes.

2 - Sistema mieloide

Las diferenciaciones que sufren las células madres de los elementos mieloides son más complicadas que las que tienen lugar en las de la serie linfoide. Debemos considerar separadamente: a) Glóbulos blancos mieloides; b) glóbulos rojos, y c) megacariocitos y sus derivados las plaquetas.

a) Glóbulos blancos mieloides: La célula más indiferenciada propiamente mieloide es el *mieloblasto*. Los mieloblastos son ordinariamente bastante voluminosos (15 o más μ), aunque existen también corpúsculos con iguales caracteres pero mucho más pequeños (*micromieloblastos*). Caracterízanse los mieloblastos por su núcleo redondeado o ligeramente escotado provisto de 1 a 5 nucleolos (que aparecen como vacuolas cuando se emplea el método Giemsa) y constituido por una red cromatínica delgada que forma delicadas mallas. El protoplasma, moderadamente basófilo, varía en cantidad de unos a otros elementos no siendo raro que forme una es-

objetos así preparado colócase el cubre objetos en el que se recogido una pequeña gota de sangre, como para la observación común de sangre fresca y se examina después de pocos momentos.

trecha cáscara en torno del núcleo con una o más prolongaciones anchas, parecidas a cortos pseudópodos. Existen mieloblastos completamente exentos de granulaciones ⁽¹⁾ pero también pueden tener granulaciones azurófilas que unas veces son finas y abundantes y otras gruesas y escasas. Según Ferrata los primeros son los que han de dar origen a los leucocitos neutrófilos y los segundos a los eosinófilos.

Del mieloblasto se han de formar a través de diversas fases de maduración los tres tipos de elementos granulados que se encuentran en la sangre del hombre, esto es, los leucocitos neutrófilos, eosinófilos y basófilos, o por mejor decir probablemente los dos primeros, pues los leucocitos basófilos son, en opinión de Weidenreich y Pappenheim, concepto que nosotros compartimos, elementos degenerados. Es por esto que al estudiar la evolución del mieloblasto hasta constituir el leucocito maduro sólo hemos de referirnos a los dos primeros tipos o sea a los leucocitos neutrófilos y eosinófilos.

La primera diferenciación del mieloblasto en su evolución hacia los leucocitos granulados adultos está representada por la aparición en el protoplasma, que como hemos dicho presenta granulillos azurófilos, de un nuevo tipo de granulaciones que corresponden a las que han de caracterizar a los elementos maduros, o sea neutrófilas en unos corpúsculos y eosinófilas en otros. Son los denominados *promielocitos neutrófilos* y *promielocitos eosinófilos*.

En los promielocitos neutrófilos aparecen las granulaciones neutrófilas entremezcladas con las azurófilas y algunas veces en zonas de protoplasma exentas de estas últimas, que van perdiendo el carácter basófilo propio del protoplasma de los mieloblastos y adquiriendo el oxifilo característico de los corpúsculos adultos. Las granulaciones neutrófilas son muy pequeñas y más abundantes en unos promielocitos que en otros, habiendo sido denominadas así por Ehrlich a consecuencia de teñirse con el mal llamado colorante

(1) Tales elementos sin granulaciones son denominados linfocitos por Pappenheim y hemocitoblastos por Ferrata, autores que los consideran como formas comunes a todos los parénquimas hemopoiéticos y que representan un grado todavía más indiferenciado que los linfoblastos y mieloblastos. (Véase más adelante).

triácido (mezcla de eosina, naranja y verde de metilo).

En los promielocitos eosinófilos son las granulaciones eosinófilas las que aparecen al lado de las azurófilas, destacando sobre el fondo basófilo del protoplasma. Las granulaciones eosinófilas llamadas también acidófilas debido a teñirse no sólo por la eosina sino por todos los colorantes ácidos son gruesas, esféricas y tanto más abundantes cuanto más avanzada es la maduración del promielocito.

El núcleo de los promielocitos, tanto neutrófilos como eosinófilos, es redondeado o ligeramente incurvado, hallándose constituido por un retículo de filamentos menos delicados que los de los mielocitos, no siendo raro encontrar todavía nucleolos.

Una segunda fase de maduración es el *mielocito*, que puede ser neutrófilo o eosinófilo. Tanto en unos como en otros las granulaciones azurófilas propias de los mieloblastos y de los promielocitos han desaparecido totalmente y en el protoplasma, que ya ha perdido la basofilia primitiva y se muestra débilmente oxífilo, sólo se hallan granulaciones neutrófilas, diminutas y abundantes, o eosinófilas, gruesas, esféricas y tan numerosas que se disponen unas junto a otras, sin dejar apreciar el protoplasma.

El núcleo de los mielocitos es redondo o algo incurvado, no contiene nucleolos y la cromatina se dispone en red de filamentos gruesos y mallas anchas que limitan espacios claros.

Las sucesivas modificaciones hasta llegar al leucocito neutrófilo o eosinófilo adulto son más sencillas. El núcleo, conservando igual estructura que la de los mielocitos se incurva adquiriendo la forma de herradura dando lugar a los elementos denominados *metamielocitos* (neutrófilos o eosinófilos según el carácter de las granulaciones). Más tarde el núcleo se estrangula en varios puntos formando diversos lóbulos y se constituyen los mal llamados polinucleares (neutrófilos o eosinófilos), únicos elementos que pasan a la sangre en condiciones normales. Según hemos indicado el término polinuclear es impropio pues realmente no se trata de corpúsculos dotados de varios núcleos sino de elementos con un solo núcleo dividido en lóbulos unidos entre sí por puentes más o menos delgados.

En los granulocitos neutrófilos, que son elementos de 9 a

12 μ de volumen, el número de lóbulos nucleares varía pudiendo alcanzar hasta 5 o 6 en condiciones normales. Esta variabilidad de lobulaciones ha servido a Arneth para establecer una clasificación que será detenidamente expuesta en otro lugar.

Los granulocitos eosinófilos presentan un volumen algo mayor y su núcleo suele ser bilobulado, en forma de alforja.

Finalmente, y según hemos indicado antes, en la sangre normal hállase un tercer tipo de elementos granulosos, los llamados leucocitos con granulaciones basófilas o mastleucocitos que no deben confundirse con las células cebadas o *mastzellen* del tejido conectivo. Trátase de elementos de tamaño variable con núcleo mal teñido y semioculto por granulaciones ordinariamente voluminosas, de forma irregular, que se tiñen por los colorantes básicos. La abundancia y hasta el tamaño de las granulaciones varía mucho de unos corpúsculos a otros, estando algunas veces substituidas por vacuolas. Todos estos caracteres nos mueven a considerar acertada la opinión de Weidenreich y de Pappenheim cuando clasifican a los leucocitos basófilos como elementos (linfocitos y muy probablemente también leucocitos neutrófilos) en degeneración.

Volviendo nuevamente al problema de la evolución de las células madres (mieloblastos) hacia los leucocitos adultos debemos insistir sobre algunos puntos. Al seguir la diferenciación morfológica desde los elementos más indiferenciados hasta los maduros podría suponerse erróneamente que son únicamente los mieloblastos los capacitados para reproducirse por mitosis mientras que las diferentes etapas de la evolución carecerían de esta capacidad. Esto no es así. Una parte de los mieloblastos que se originan por la multiplicación de estos elementos (que en el individuo normal siempre se mantiene en límites moderados) se transforma por diferenciación de su protoplasma y núcleo en promielocitos, pero los promielocitos así formados son también capaces de reproducirse, de modo que un promielocito puede originarse por diferenciación de un mieloblasto (formación heteroplásica) o por mitosis de un promielocito ya formado (formación homoplásica). Del mismo modo por progresiva diferenciación de algunos promielocitos pueden originarse los mielocitos, pero éstos a su vez todavía conservan la capacidad de proliferar y de igual modo que ocurre con los promielo-

citosis un mielocito puede proceder de la maduración de un promielocito (formación heteroplásica) o por división de un mielocito ya constituido (formación homoplásica). En las fases posteriores al mielocito los elementos serían ya incapaces de reproducirse y sólo en condiciones patológicas ha sido observada la división de los leucocitos adultos, pero no ya por mitosis, sino por segmentación directa. (De Guglielmo, Orrico y Brusco).

Un segundo punto que hay que considerar es el referente a la disminución de tamaño que experimentan los elementos en su evolución pues existe una notable diferencia de volumen entre algunas células madres (mieloblastos) y los corpúsculos adultos que circulan en la sangre normal.

Según Pappenheim esta reducción de tamaño tendría lugar en las divisiones correspondientes a las primeras fases de maduración (Macromieloblasto \rightarrow Micromieloblasto \rightarrow Mielocito), pero también podría observarse disminución de volumen en las divisiones de los mielocitos ya que estos elementos suelen ser de mayor tamaño que los corpúsculos adultos. Estas divisiones mitóticas en las que los elementos resultantes son más pequeños que el que les da origen han sido denominadas por Dustin "mitosis reductivas".

Ahora bien, si se tiene en cuenta que es posible observar no sólo mieloblastos de diferente tamaño, sino también promielocitos e incluso mielocitos no sería muy aventurado pensar que las mitosis reductivas no tienen siempre lugar en una determinada fase de maduración sino que pueden acaecer en cualquier momento de la diferenciación. Es sugestivo pensar que los elementos que han sufrido una mitosis reductiva tengan ya una mayor tendencia a diferenciarse en corpúsculos más maduros (de mieloblastos en promielocitos, de promielocitos en mielocitos, de mielocitos en metamielocitos), pero esta hipótesis sólo sería aplicable a la hemocitogénesis normal, ya que existen procesos patológicos (leucemias de micromieloblastos) en los que los elementos pequeños continúan proliferando sin tendencia alguna a diferenciarse.

b) Glóbulos rojos: La célula madre más indiferenciada que da origen a los glóbulos rojos normales es el *proeritroblasto* (Ferrata y Negreiros Rinaldi), elemento de tamaño semejante al de los

mieloblastos, pero que presenta caracteres especiales nucleares y plasmáticos. El protoplasma ofrece la particularidad de ser intensamente basófilo, fenómeno que Ferrata denomina, con razón, paradójico pues precisamente el eritrocito maduro es un elemento acidófilo por excelencia. El núcleo, redondo, presenta nucleolos y su cromatina, todavía reticulada, tiene tendencia a disponerse en fragmentos alargados separados por espacios claros. Esta tendencia de la cromatina a disponerse en forma semejante a los radios de una rueda se exagera en una segunda fase de maduración durante la cual desaparecen ya los nucleolos. Son los *eritroblastos basófilos*, aquellos en los que, como indica su nombre, el protoplasma conserva intensa basofilia. Algunos de estos corpúsculos todavía son de gran tamaño, pero la mayor parte ofrecen un volumen mucho menor (8-9 μ de diámetro).

Siguiendo su evolución hacia el hematíe maduro hállanse elementos en los que la disposición del núcleo en rueda es típica y el protoplasma, menos basófilo, tñése en parte por los colorantes ácidos, debido a la formación de hemoglobina (*eritroblastos policromatófilos*).

Finalmente la hemoglobina llega a imbibir en su totalidad el cuerpo celular que se tiñe con la tonalidad propia de los hematíes adultos (*eritroblastos ortocromáticos*), siendo muy frecuente que en esta fase el núcleo se colorée muy intensamente o se halle en franca pienosis, primer grado del fenómeno de la desaparición del núcleo que ha de caracterizar al glóbulo rojo maduro.

De igual manera que indicábamos al ocuparnos de los leucocitos, la capacidad de proliferar no es privativa de los elementos más inmaduros (proeritroblastos), sino que puede conservarse quizás hasta el momento en que el núcleo es presa de fenómenos degenerativos. También es indudable que en el transcurso de la multiplicación y diferenciación tienen que producirse mitosis reductivas dada la gran diferencia de tamaño que existe entre los proeritroblastos y algunos eritroblastos basófilos y los ortocromáticos.

Hemos indicado que el eritroblasto ortocromático para convertirse en hematíe adulto necesita perder su núcleo y este fenómeno tiene lugar mediante un previo proceso de pienosis que va

empequeñeciendo al núcleo que se muestra como una esferilla muy teñida. La expulsión de esta esferilla puede tener lugar *in toto*, según mantiene Maximow o ir precedida de una fragmentación en pequeños trozos, según cree Weidenreich. La desaparición del núcleo por disolución dentro del protoplasma, como han defendido Israel y Pappenheim, debe ser un fenómeno más raro, si es que en efecto tiene lugar alguna vez.

Fórmanse así los hematíes adultos que, como es bien sabido, son corpúsculos de 7 a 8 μ de diámetro, que examinados de frente tienen forma redondeada mientras que de perfil ofrecen el aspecto de una lente bicóncava.

En cuanto a la estructura de los hematíes adultos lo más seguro es que sea perfectamente homogénea, pudiendo considerarse como artificiales las diferentes formaciones nucleoides que se han descrito. Cabe señalar, sin embargo, que en los glóbulos rojos recién formados, las coloraciones vitales, a las que antes hemos hecho referencia, ponen de manifiesto la existencia de dos sustancias basófilas diferentes que Cesaris Demel denominó sustancias gránulo-filamentosa y meta cromática. La primera tñese en azul cuando se emplea el brillant cresylblau y forma a modo de una corona o anillo granuloso sobre el fondo amarillo del cuerpo del hematíe que la coloración vital no tñe. La segunda se presenta como uno o varios granillos que por meta cromasia adquieren color rojo. La sustancia gránulo-filamentosa tendría naturaleza plasmática, pues se observa también en los hematíes nucleados, y Zoja supone que no se trata de una sustancia preexistente sino de una reacción entre el plasma hemoglobínico y la sustancia colorante. En cuanto a la naturaleza de la sustancia meta cromática es más discutible, si bien su significación parece ser la misma que la de la sustancia gránulo-filamentosa, es decir, que ambas son exponente de la juventud del glóbulo que las contiene.

c) Megacariocitos: En la médula ósea y también en otros órganos hemopoiéticos (bazo), especialmente de algunos animales, encuéntrase además un tipo de células ordinariamente muy voluminosas, de contornos unas veces regular y otras pseudopódico, que con frecuencia se hallan próximas a los vasos. El núcleo muy

voluminoso ofrece formas irregulares mamelonadas y su cromatina se dispone en un retículo de filamentos gruesos que limitan espacios más claros.

En cuanto a la actividad funcional de estos elementos es posible distinguir varios estadios. En un primer período trátase de corpúsculos relativamente pequeños con núcleo de forma poco complicada y protoplasma basófilo sin granulaciones (*megacarioblastos* de Ferrata). En otros megacariocitos aparecen ya granulaciones azurófilas especialmente en torno del núcleo y, finalmente, en los elementos en plena actividad tales granulaciones invaden todo el protoplasma, pero ofrecen la característica de reunirse en pequeños acúmulos, separados entre sí por zonas de protoplasma agranuloso. El protoplasma así diferenciado se desprendería del megacariocito y disgregándose penetraría en la circulación dando lugar a las plaquetas. Tal es la teoría de Wright respecto al origen de estos últimos elementos y que hoy es aceptada por la mayor parte de los hematólogos, porque se apoya no sólo en argumentos de orden morfológico sino también en hechos experimentales. Debemos indicar, sin embargo, que todavía se alzan opiniones en contra y sin entrar en antiguas hipótesis, ya olvidadas, mencionaremos que Aldo Perroncito sostiene todavía que se trata de elementos independientes capaces por sí mismos de multiplicación y Martelli, recordando que incluso algunos de los mantenedores de la teoría de Wright, como Ferrata, Brown y Cesaris Demel, piensan que también otros elementos celulares monocitoides pueden participar en la formación de las plaquetas, extiende todavía más este concepto y sostiene que estos corpúsculos tendrían origen múltiple y se producirían por clasmatosis en todo género de elementos leucocitarios dotados de granulaciones azurófilas.

Las plaquetas una vez formadas constituyen corpusculillos ovalados de tamaño bastante variable, pero siempre muy inferior al de los restantes elementos sanguíneos, con gran tendencia a conglomerarse entre sí y en los que puede distinguirse dos partes denominadas por Puchberger hialómero y cromómero. El primero constituye la parte principal de la plaqueta y es homogéneo y ligeramente basófilo, mientras que el cromómero es una porción granulosa contenida en el primero. En las coloraciones vitales el cromómero tiende a colocarse en uno de los polos de la plaqueta, pero

en las preparaciones fijadas y coloreadas por el método de Giemsa las granulaciones, que se tiñen en color rojo violeta (granulaciones azurófilas) se extienden más difusamente.

3 - Sistema retículo-endotelial

La capacidad citopoiética del sistema retículo-endotelial es extraordinaria pues, como ya hemos dicho, los elementos que lo constituyen conservan casi totalmente el carácter indiferenciado propio de las células mesenquimatosas embrionarias. Pero esa polivalente capacidad de diferenciación se mantiene en estado latente y sólo se pone de manifiesto cuando por circunstancias patológicas se altera el equilibrio normal en que se hallan los sistemas que componen el aparato hemopoiético. Sin embargo ya en condiciones normales la actividad citogenética del sistema retículo-endotelial se encuentra solicitada y su resultado es la producción de células que según el lugar en que se originan (recordemos que el sistema retículo-endotelial no sólo se halla en los conocidos órganos hemopoiéticos sino que también se encuentra representado en el tejido conectivo de toda la economía), pasan a la sangre, después de una breve maduración, para constituir uno de los tipos leucocitarios, el llamado monocito (grandes mononucleares y formas de transición de Ehrlich), o permanecen en el tejido conectivo laxo en el lugar donde se originaron.

Nos ocuparemos separadamente de las dos cuestiones.

Fué Kiyono, de la escuela de Aschoff, quien por vez primera dió una demostración indiscutible del origen de algunos elementos sanguíneos en el sistema retículo-endotelial al observar que en la sangre de algunos territorios vasales de los animales sometidos a la inyección de sustancias colorantes (carmín), se encontraban corpúsculos monocíticos cargados de granos de carmín. Ahora bien, como no todos los monocitos presentaban los supradichos granos Kiyono admitió que tales elementos tendrían un triple origen, correspondiendo los cromófilos al sistema retículo-endotelial y los cromóforos a los sistemas linfoide y mieloide. El hecho de que no todos los monocitos lleguen a acumular carmín no es un argumento que obligue a aceptar una múltiple fuente de origen, pues, como puede suponerse, tampoco todos los elementos que constituyen el sistema

retículo - endotelial se cargan de granos de colorantes y por tanto nosotros nos sumamos a la opinión de Schilling, Holler y tantos otros de que los monocitos constituyen un tercer tipo leucocitario, y, así como los leucocitos granulados proceden del sistema mieloide y los linfocitos del linfoide, los monocitos derivarían del sistema retículo - endotelial, habiendo señalado algunos autores (Cunningham, Sabin y Doan, Ferrata y Negreiros Rinaldi) ciertas diferencias, según se trate de elementos derivados de células reticulares o de endotelios de los órganos hemopoiéticos.

El estudio de la maduración de los elementos del sistema retículo - endotelial hasta la formación de los monocitos adultos tropieza con dificultades pues los métodos histológicos, como hace notar Naegeli (impugnador del origen de los monocitos en el sistema retículo - endotelial), no son apropiados. El estudio estructural de las células indiferenciadas del sistema retículo - endotelial en "frottis" teñidos con el método panóptico (May Grunwald, Giemsa) o de Giemsa, puede decirse que comienza con Ferrata, autor que pudo observar, en algunos estados patológicos, la presencia en la sangre circulante de este tipo de elementos a los cuales denominó, según ya dijimos, hemohistioblastos.

Caracterízanse tales corpúsculos por su gran tamaño, por un protoplasma moderadamente basófilo muchas veces con prolongaciones semidestruidas y por un núcleo grande, redondo, con cromatina dispuesta en red gruesa de grandes mallas claras (estructura en esponja), entre las cuales se albergan uno o varios nucleolos teñidos en azul celeste. Cierto es que son muchos los autores que niegan que estas células, descritas por Ferrata, tengan la significación de elementos del sistema retículo - endotelial y los consideran como corpúsculos mieloides (mieloblastos, etc.) en degeneración, opinión que se encuentra justificada por el hecho de que la mayor parte de las veces los llamados hemohistioblastos se hallan mal conservados y semidestruidos. Pero no es menos cierto que los elementos que se observan en los "frottis" de bazo, en algunas enfermedades que se caracterizan por la hiperplasia de las células del sistema retículo - endotelial (por ejemplo la leishmaniosis), se presentan, cuando se tiñen por el método de Giemsa, con caracteres semejantes a los de los hemohistioblastos de Ferrata, hallán-

dose también muchos de ellos, en vías de destrucción. Hay pues que suponer que se trata de células muy lábiles que se alteran al practicar la maniobra de la extensión.

También como argumento en contra de la significación dada por Ferrata a sus hemohistioblastos, había que considerar la diferente imagen estructural del núcleo de éstos y la que ofrecen los núcleos de las células reticulares cuando se examinan en los cortes histológicos. En efecto, el núcleo de las células indiferenciadas posee en las paraparaciones teñidas por carbonato argéntico, o por una buena hematoxilina, aspecto vesiculoso claro. La red de cromatina apenas puede distinguirse y sólo se encuentran algunos pequeños engrosamientos nodales, en oposición a la típica disposición de red gruesa en esponja que, según hemos indicado, ofrecen los hemohistioblastos cuando se los ve en "frottis" teñidos por el método de Giemsa. Sin embargo hay que tener en cuenta que los núcleos de estos últimos elementos adquieren, con el método de coloración supradicho, una tonalidad más rojiza de la que presentan los núcleos de los mieloblastos, los cuales, a su vez, son más rojizos que los de las células adultas de las series mieloides (polinucleares) y linfoide (linfocitos), cuyo color es casi violeta. Ello es sin duda debido a la diferente proporción de oxi y basicromatina, ya que la primera es más abundante en los elementos de tipo indiferenciado que en los corpúsculos adultos. Por ello la hematoxilina o el carbonato argéntico, que tiñen exquisitamente la basicromatina, confieren aspecto vesiculoso pálido al núcleo de las formas inmaduras, mientras que los métodos derivados del Romanowski por ser pancromáticos tiñen toda la red nuclear, cualquiera que sea su constitución, si bien con diversa tonalidad.

Hemos dicho que las células del sistema retículo-endotelial son los elementos madres de los monocitos, claro es que previa una cierta maduración, la que, a decir verdad, no es tan complicada como la que experimentan las células madres mieloides para transformarse en polinucleares adultos. En efecto, los elementos celulares del sistema retículo-endotelial necesitan, en primer término, romper las conexiones que los ligan, en forma de sincicio, con sus congéneres y transformarse de células fijas anastomosadas en corpúsculos libres amiboides. Especialmente en algunos casos patológicos es posi-

ble seguir las diferentes fases de esta transformación, sobre todo en los endotelios de los capilares intralobulillares del hígado y, más bo-rrosamente, en el bazo (células reticulares y endotelios sinusales). Fórmase así el monoblasto, corpúsculo de transición entre hemohistio-blastos y monocitos, caracterizado por su forma redonda, aunque al-guna vez conserve restos de expansiones, por la basofilia del pro-toplasma, casi siempre exento de granulaciones, y por el núcleo redondo o incurvado provisto de nucleolos y de una red cromatínica, que se tiñe de rojizo por el método de Giemsa y que se halla formado por filamentos bastante gruesos, de mallas más bien amplias, con engrosamientos en los puntos nodales.

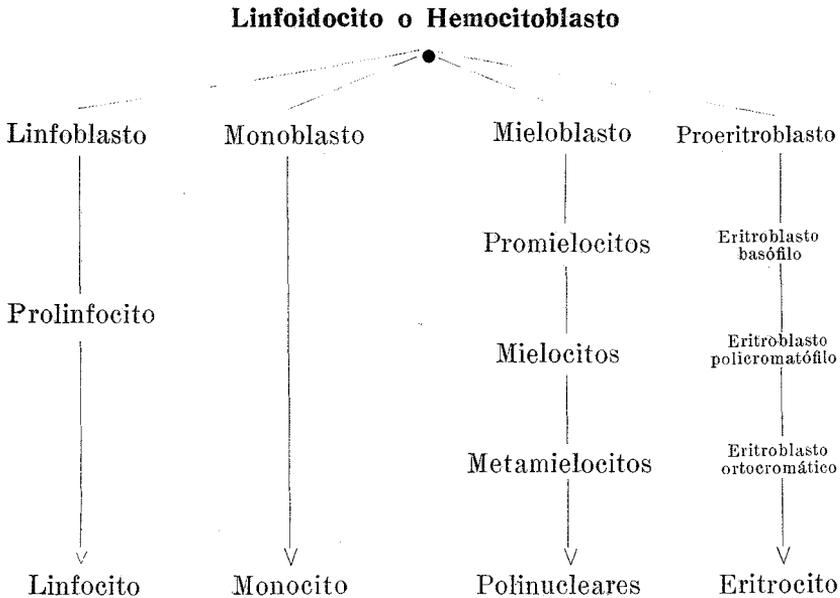
El elemento adulto, el monocito, es una célula grande, en comparación con los otros tipos leucocitarios, de núcleo redondo (los llamados por Ehrlich grandes mononucleares) o incurvado en for-ma de herradura (las denominadas por Ehrlich formas de transi-ción) sin nucleolos y con una red de cromatina bastante semejante a la descrita al ocuparnos de los monoblastos. El protoplasma li-geramente basófilo (azul grisáceo cuando se tiñe con el método de Giemsa), puede presentar granulaciones azurófilas, de ordinario fi-nísimas y numerosas, estando algunas de ellas en los límites de la visibilidad.

Según algunos autores los endotelios comunes de los vasos serían capaces de transformarse en leucocitos. Así Patella ya hace 25 años sostenía y sigue manteniendo que los elementos mononu-cleares de la sangre serían endotelios desprendidos y muertos que pronto degenerarían. Sin embargo, aunque en algunas condiciones patológicas es posible hallar en la sangre elementos derivados de los endotelios comunes, lo más probable es que, en circunstancias normales, sean los endotelios reticulados de los órganos hemopoi-éticos los únicos elementos endoteliales capaces de dar origen a corpúsculos sanguíneos.

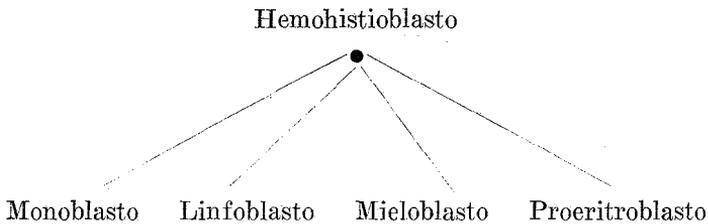
Réstanos examinar, brevemente, la función citopoiética del sistema retículo - endotelial en amplio sentido, es decir, del cons-tituido por los histiocitos que se hallan en el tejido conectivo. En realidad todavía no sabemos con certeza cuál es la actividad cito-poiética fisiológica de tales elementos, pero sí conocemos que en condiciones patológicas los histiocitos en reposo podrían dar lugar

penheim) o hemocitoblasto (Ferrata) que podría producir indiferentemente linfoblastos, mieloblastos, monoblastos y proeritroblastos, si bien normalmente los hemocitoblastos de los órganos linfoides tan sólo se diferencian en el sentido de producir linfoblastos, mientras que los que se hallan en los órganos mieloides tan sólo maduran en el sentido de originar mieloblastos y proeritroblastos.

La concepción unitarista de los hematólogos podría pues representarse del modo siguiente:



Las teorías unitarista y dualista se fusionan en la concepción de Lambin. Este autor niega la existencia del hemocitoblasto y admite que el hemohistioblasto, es decir el representante de las célula mesenquimatosa embrionaria, es la célula madre de todos los corpúsculos hemáticos.



Pero realmente esto no significa una concepción nueva, pues, como es lógico, los dualistas admiten que en un momento de la diferenciación embriológica, debido a condiciones especiales, unas células del mesenquima forman mieloblastos, mientras que en otros distintos puntos se diferencian linfoblastos.

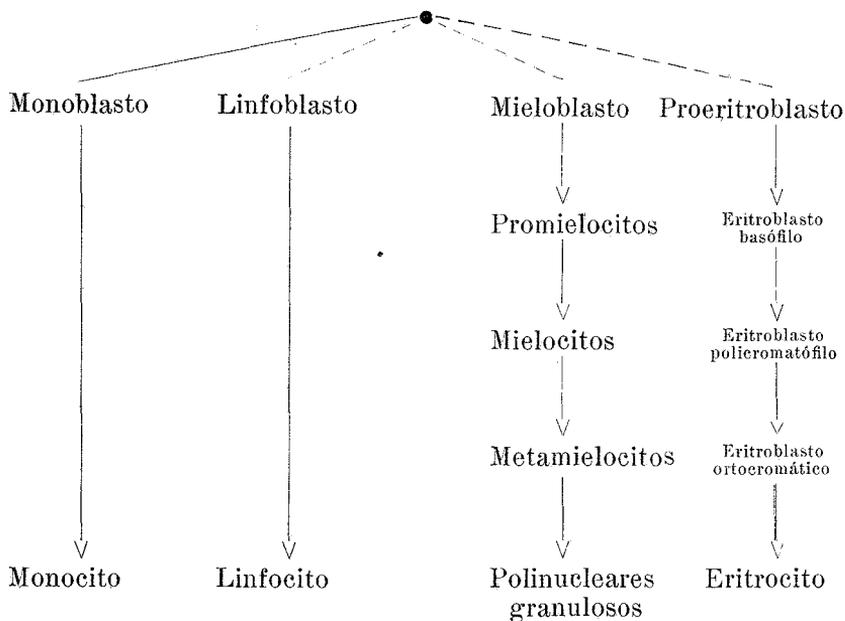
El problema es conocer hasta qué momento se produce fisiológicamente esa transformación del mesenquima o de las células del sistema retículo - endotelial en elementos libres de los parénquimas hemopoiéticos. Si se exceptúa la formación de monocitos, de la que ya nos hemos ocupado detenidamente, dicha transformación debe estar normalmente suspendida en la vida extrauterina. La formación normal de glóbulos rojos y blancos se realiza, según ya hemos expuesto, por proliferaciones homoplásicas y diferenciaciones heteroplásicas; pero seguramente, los elementos generadores más indiferenciados ya son en la ocasión células libres del parénquima (linfoblastos, mieloblastos) y no células articuladas del retículo, estando ya tan establecidas en un determinado sentido las diferenciaciones sucesivas en cada uno de los dos tipos de parénquimas que las células madres del sistema mieloide pueden entonces considerarse como mieloblastos o como proeritroblastos, mientras que las del sistema linfoide son únicamente linfoblastos. En condiciones normales sólo los monocitos siguen formándose a expensas de los elementos del sistema retículo - endotelial, previa una maduración poco profunda, según hemos indicado en páginas anteriores.

Ahora bien, en ciertas circunstancias patológicas, las células del sistema retículo - endotelial (mesenquima persistente) pueden readquirir la capacidad de desprenderse de sus congéneres y constituir elementos del parénquima hemopoiético, cuya ulterior diferenciación no depende del tipo de órgano en que se halle la célula hemohistioblástica, sino del estímulo que provocó el despertar de su transformación. Así por ejemplo, cuando a consecuencia de sangrías repetidas se produce anemia y el organismo necesita reponer la pérdida de hematíes sufrida, las células del sistema retículo - endotelial esplénico pueden dar lugar a células proeritroblásticas, que maduran siguiendo fases semejantes a las que tienen lugar en la médula ósea normal. De la misma manera, cuando debido a una infección es necesario que se formen numerosos leucocitos neutrófilos

pueden aparecer en el bazo islotes de mieloblastos, derivados de las células del retículo, los cuales se diferencian en elementos adultos a través de fases análogas a las ya descritas. Por el contrario, en ciertas condiciones, indudablemente menos frecuentes, fórmanse nidos linfoides, a expensa de los elementos del sistema retículo-endotelial, en un parénquima tan estrictamente mieloide como la médula ósea. Todas estas transformaciones, que en realidad tienen significación vicariante, nunca adquieren la importancia y extensión que presentan en los procesos patológicos denominados leucemias y por ello, en el capítulo correspondiente a este tema, volveremos a ocuparnos con mayor detalle de este género de transformaciones.

Teniendo en cuenta cuánto llevamos expuesto, podemos representar del siguiente modo la forma cómo se realiza la hemopoiesis:

Célula del sistema retículo-endotelial (Hemohistioblasto)



———— Capacidad de diferenciación que se mantiene toda la vida.

----- Capacidad de diferenciación que se halla suspendida total

o casi totalmente en la vida extrauterina y que puede despertarse en determinadas condiciones patológicas.

B. Intervención del aparato hemopoiético en los procesos de la nutrición

Bajo este título general vamos a estudiar una serie de procesos, los cuales si ante un primer examen parecen independientes son, sin embargo, esencialmente idénticos y se reducen a variadas manifestaciones de la actividad celular nutritiva, esto es, a la desintegración intra o extracelular de productos, formes o informes, mediante fermentos segregados por las células.

Nos ocuparemos sucesivamente:

1.° De la destrucción de los corpúsculos hemáticos mediante la cual se eliminan especialmente los elementos, envejecidos o alterados, con menor valor funcional.

2.° De los procesos de inmunidad que nosotros considerados, siguiendo a Turró y Abderhalden, como un caso particular de la nutrición, negándoles todo valor teleológico de defensa.

3.° Del metabolismo de diferentes sustancias (hidratos de carbono, proteínas y grasas) que, por no formar parte de los organismos microbianos, ni de las sustancias por éstos segregadas, hállese ya más dentro del concepto estricto de la nutrición.

1 - Destrucción de los corpúsculos sanguíneos

La destrucción de los corpúsculos sanguíneos cúmplase únicamente en uno de los sistemas que componen el aparato hemopoiético, esto es, en el sistema retículo - endotelial.

Esta destrucción de la que son víctimas principalmente los elementos envejecidos o alterados, se extiende tanto a los hematíes como a los leucocitos (1), pero es la desintegración de los prime-

(1) Esférulas de cromatina (cuerpos tingibles de Benda), que representan restos del núcleo de leucocitos, hállese englobadas por las células del sistema retículo - endotelial de los órganos hemopoiéticos, especialmente del bazo. Trátase de restos de corpúsculos alterados que o bien son fagocitados directamente por dichas células o bien se destruyen en plena circulación después de un proceso de pycnosis

ros la que ha merecido una atención mayor ya que la mayor parte de los productos que se originan no son sustancias de las que el organismo se desembarace rápidamente, pues mediante procesos complicados las utiliza para cumplir nuevas funciones que nada tienen que ver con la hemopoiesis o se emplean para reconstruir la hemoglobina, compuesto que imbibes el cuerpo del hematíe, y al cual se debe la especial función (función respiratoria) de estos corpúsculos.

Todo el complejo celular que constituye el sistema retículo-endotelial es capaz, cuando se pone en íntimo contacto con los corpúsculos hemáticos, de englobarlos y destruirlos. Así los hematíes extravasados son presa de los histiocitos o son destruidos por sustancias segregadas por éstos, observándose todas las complicadas transformaciones que luego serán detenidamente estudiadas.

Pero la destrucción de los corpúsculos sanguíneos, como proceso fisiológico sólo se cumple en el que hemos llamado sistema retículo-endotelial en sentido estricto y especialmente en el sistema retículo-endotelial esplenohepático. Por esto dimos una mayor extensión al estudio histológico de esta porción del sistema, que ahora vamos a completar describiendo cómo se verifica la circulación en esas vísceras, conocimiento que nos parece muy necesario para comprender la manera de realizarse la destrucción hemática.

La sangre penetra en el bazo por la arteria esplénica la cual sufre numerosas divisiones hasta constituir las denominadas arterias del folículo que, de ordinario en número de una ocupa la parte central del corpúsculo de Malpighi. Al salir del folículo penetran las arterias en la pulpa y a poco de penetrar en ella su pared presenta un engrosamiento característico, (la llamada vaina de Schweiger Seidel), constituido por un sincicio celular con numerosos núcleos, entre los cuales existe una apretada red de fibras que

o de rexis nuclear, siendo estos residuos nucleares los que en último término serían englobados. Tales residuos sufren una digestión en el interior de las células que los capturan produciéndose como producto final de esta descomposición ácido úrico que se elimina por el riñón. *Hovbaczewski*, teniendo en cuenta esta digestión, demostró indirectamente la destrucción de leucocitos en el bazo, al observar que en los animales esplenectomizados disminuía la eliminación de ácido úrico. *Eppinger* completa estas investigaciones haciendo el estudio del metabolismo de las purinas en los animales a los que extirpa el bazo, pero reconoce que tales experimentos no tienen una significación decisiva pues intervienen múltiples factores.

en las preparaciones teñidas por el método de Golgi ofrecen el aspecto de fibras nerviosas ameduladas. Más tarde cada una de dichas arterias se ramifica en pincel (capilares arteriales) y estas múltiples ramificaciones desembocan directamente en su mayor parte, de acuerdo a la opinión de muchos autores, en los senos esplénicos cuya estructura histológica fué ya prolijamente estudiada. Los senos se continúan con las venas que, uniéndose luego unas a otras, van a constituir por último la vena esplénica por la cual la sangre abandona el bazo. Esta vía que hemos descrito podríamos llamarla, siguiendo a Eppinger, vía directa. La sangre corre por ella con relativa rapidez pasando siempre por conductos revestidos de endotelios más o menos modificados. Pero además hay que considerar, según Eppinger, una segunda vía, la vía indirecta a la cual el mencionado autor da gran importancia por lo que a la destrucción de la sangre se refiere. Eppinger recuerda que según los estudios de Weidenreich desde las arterias centrales de cada uno de los folículos se desprenden a su paso por ellos, colaterales (los capilares foliculares) que, después de anastomosarse entre sí, van a terminar en los límites de los folículos con la pulpa, entre las mallas formadas por las células reticulares constitutivas del armazón de los cordones de Billroth. Esta sería, según Eppinger, la vía indirecta, realizándose la circulación del modo siguiente: Parte de la sangre que corre por la arteria central del folículo, en busca de la vía directa, se escapa por los capilares que de aquélla se desprenden y pasa a los cordones de Billroth, donde se ponen en contacto células reticulares y corpúsculos hemáticos.

En estos lugares los glóbulos rojos son retenidos más o menos tiempo, pasando luego a los senos esplénicos, a través de los intersticios que dejan entre sí los endotelios que los tapizan, los cuales, según hemos dicho, no constituyen un revestimiento tan continuo como el que forman los endotelios comunes. A partir de ese momento se mezclan las sangres de las vías directa e indirecta. (Véase en la Fig. 22 la representación esquemática de la circulación espleno-hepática). Eppinger emite la sugestiva hipótesis de que son precisamente los hematíes que siguen la vía indirecta aquellos que, al ponerse en contacto con las células reticulares, serían en pequeña parte fagocitados, pero, en su mayoría dañados y preparados

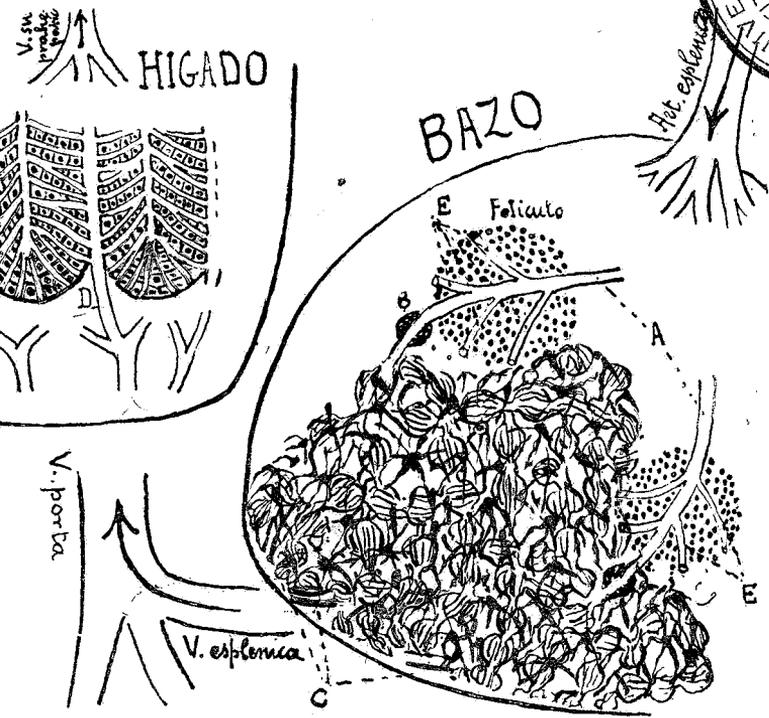


Fig. 22 — Esquema para explicar la circulación esplenohepática. (en tomado de Eppinger). Células reticulares en azul; endotelios reticulados rojo.

Vía directa. Los hematíes que penetran en el bazo por la arteria esplénica, pasan a las arterias foliculares (A), las cuales a su salida del folículo rodeadas por la vaina de Schweiger-Seidel (B), y luego a los senos esplénicos (en rojo) y venas (C), abandonando el bazo por la vena esplénica. Luego al hígado por la v. porta y pasando a través de los vasos interlobulillares (D) y capilares intralobulillares (en rojo), salen del hígado por las venas suprahepáticas.

Vía indirecta. En lugar de correr a todo lo largo de las arterias foliculares los hematíes atraviesan los capilares foliculares (E) y llegan a ponerse en contacto con las células reticulares (en azul), para luego ingresar en el seno esplénico. Como no es la pared de éstos totalmente cerrada. En este momento la vía indirecta se une a la directa.

para sufrir la ulterior destrucción en el sistema retículo-endotelial hepático. De este modo, según la proporción de hematíes que siguen la vía indirecta se produciría una mayor o menor destrucción; Eppinger habla hasta de una posible regulación nerviosa, por intermedio de las supuestas fibras nerviosas de la vaina de Schweiger-Seidel de las arterias pulpares. En efecto, si en virtud de una posible excitación nerviosa se produjera una contracción de dicha vaina se estrecharía la arteria pulpar, continuación de la arteria folicular y entonces, haciéndose más difícil la circulación en esta arteria, la mayor parte de la sangre se escaparía por los capilares foliculares, siguiendo la vía directa. Así parece demostrarlo, al menos, algunas experiencias, como por ejemplo la de Pustiwoitow, quien observó que en los animales previamente tratados por atropina una masa de inyección introducida por las arterias llena fácilmente los senos venosos, (Fig. 23) mientras que normalmente dicha masa escapa



Fig. 23 — Inyección de los senos esplénicos por la arteria esplénica sin provocar extravasaciones en torno de los folículos. (Según R. Thoma.)

por los capilares foliculares y se dispone difusamente en la pulpa (Janosik) (Fig. 24). También la patología ofrece ejemplos demostrativos pues en algunos estados patológicos, que se caracterizan por intensa destrucción sanguínea, los hematíes se hallan acumulados no en los senos, sino en los cordones de Billroth (Eppinger).

Según hemos dicho las dos vías, directa e indirecta, van a

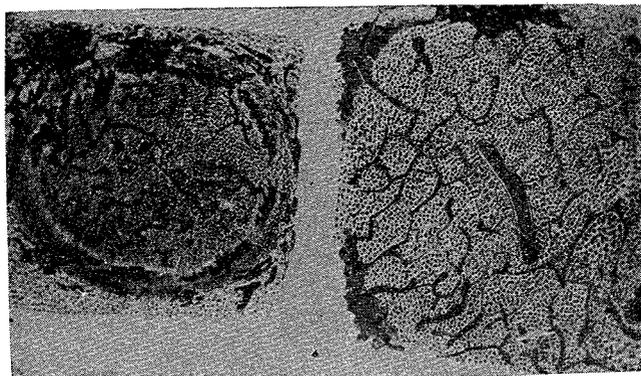


Fig. 24 — La masa de inyección en lugar de pasar por la arteria central del folículo a los senos esplénicos, llega a la pulpa perifolicular a través de los vasos finos del folículo. (Capilares foliculares de Weidenreich), (según Janosik).

reunirse en los senos venosos y desde aquí los corpúsculos hemáticos normales o semialterados se mezclan, salen del bazo por la vena esplénica y llegan al hígado por la vena porta. Como es sabido ésta se va ramificando en venas cada vez de menor calibre que, en último término, se descomponen en capilares, los que penetran en el espesor de los lobulillos hepáticos, reuniéndose luego en la vena central del lobulillo. (Fig. 22). Estas venas, como es sabido, se anastomosan a su vez para dar formación a los grandes troncos venosos por los cuales la sangre abandona el hígado. Es precisamente en dichos capilares intralobulillares donde los hematíes alterados por la función esplénica son capturados por el revestimiento endotelial (células de Kupffer), sufriendo aquí su destrucción completa.

*
* *
*

Ciertamente muchos de los hematíes que pasan por el bazo son englobados por sus células y destruidos, pues, aunque no han dado resultados concordantes en manos de los diferentes autores, las investigaciones para demostrar que la sangre de la vena esplénica contiene menor número de glóbulos rojos que la de la arteria, existe de tal fenómeno la prueba histológica, ya que desde Kölliker y Ecker se

conocen las células globulíferas, o sea los grandes elementos cargados de hematíes, que, al menos en algunos animales, se encuentran normalmente. Aparte de esta acción fagocitaria se ha discutido mucho si las células esplénicas segregan hemolisinas. Así mientras unos autores como Gilbert, Chabrol y Bénard, Wolf, etc. mantienen que los extractos esplénicos poseen poder hemolítico, otros, como Foix y Salin, Iscovesco y Zachiri, Widal Abrami y Brulé, Klein, Korschun y Morgenroth, Conradi, etc. lo niegan, creyendo Levaditi que la mencionada acción hemolítica sería atribuible a los ácidos grasos que se forman por autólisis en los extractos viejos.

Como puede deducirse de estos diferentes resultados contradictorios el problema dista mucho de estar resuelto, y, aunque puede argumentarse en contra de la producción de hemolisinas que el suero de la pulpa esplénica o el que fluye por la vena no contiene hemoglobina disuelta, es probable, como diremos más adelante, que en ciertas condiciones, o en algunos animales, lleguen a ponerse en libertad hemolisinas activas.

Lo que no puede dudarse es que aparte de los hematíes que son totalmente destruidos por las células globulíferas esplénicas, hay otros muchos que son alterados y esta alteración se demuestra por la mayor fragilidad a las soluciones hipotónicas que poseen los glóbulos rojos de la vena esplénica, comparada con la resistencia ofrecida por los que se encuentran en la arteria (Luzzatti y Pugliese, Chalier y Charlet, Eppinger, etc.), así como por el aumento de dicha resistencia que experimentan en general los hematíes después de la esplenectomía, hecho confirmado por diversos autores y primeramente observado por Bottazzi, quien denominara función hemocatonística a la propiedad que tendría el bazo de fragilizar los hematíes.

La función destructora o preparadora de la destrucción, ejercida por el bazo, demuéstrase también por el estudio de cómo actúan ciertos venenos hemolíticos como la tolulendiamina, el hidrógeno arsenical, etc.

Affanesiew fué el primero que observó que la tolulendiamina, cuya acción icterógena había sido descubierta por Stadelmann, produce la destrucción de los hematíes, pero reina la opinión, con excepción de corto número de autores, (Widal, Abrami y Brulé,

Parisot) de que tal acción hemolítica sólo se ejerce *in vivo* y por tanto hay que pensar que ella sería indirecta, o sea por intermedio de algunos órganos de la economía. Joannoviez y Pick pensaron que la tolulendiamina actuaría sobre el hígado, produciendo ácidos grasos de propiedades hemolíticas, pero, aparte de otras objeciones que pudieran hacerse a esta teoría, contrapúsose un hecho que habría de iluminar extraordinariamente el problema y es el de que en los animales esplenectomizados la tolulendiamina no provoca la grave disminución del número de hematíes que produce en los animales normales. Banti se ocupó ampliamente de esta cuestión y demostró que mientras en los animales con bazo la tolulendiamina da lugar a grave anemia y a un descenso muy marcado de la resistencia globular, especialmente de los hematíes recogidos de la vena esplénica, en los animales esplenectomizados no se produce anemia ni disminución de la resistencia, atribuyéndolo Banti a que la tolulendiamina actuaría sobre el bazo, destruyendo los endotelios de los senos esplénicos, los cuales liberarían así citohemolisinas. Handrik y quizás Gilbert, explican la acción de la tolulendiamina de modo parecido y suponen que se produciría un estado de hiperesplemia.

Todos estos estudios demuestran la esencial importancia que tiene el bazo en la destrucción de los hematíes, pero no por ello puede negarse que normalmente el resto del sistema retículo-endotelial de los órganos hemopoiéticos y del hígado no intervenga. Histológicamente se comprueba la existencia de células globulíferas tanto en la médula ósea como en el hígado, las que normalmente son escasas, pero pueden aumentar considerablemente en circunstancias patológicas naturales o experimentales. Hasta hace pocos años era la función esplénica aquella que podía conocerse mejor por su fácil anulación mediante la extirpación del bazo, cosa que no era dable hacer con el resto del sistema retículo-endotelial, pero las investigaciones independientes de Lepehne y de Eppinger abrieron nuevas vías para aclarar, no sólo el punto concreto de la destrucción de los hematíes, sino también para todo cuanto se refiere al resto de la complejísima función del sistema retículo-endotelial. Lepehne teniendo en cuenta que las células de dicho sistema acaparan y acumulan, según ya hemos dicho en anteriores páginas,

ciertas sustancias coloidales, pensó que inyectando abundante cantidad de alguna de ellas (Lepehne empleó el colargol), los elementos cargados con los granos exógenos serían incapaces de ejercer sus funciones normales, es decir se produciría un *bloqueo* del sistema retículo - endotelial. En los animales así bloqueados Lepehne observó que los venenos hemolíticos (hidrógeno arsenical) no llegan a originar anemia y otro tanto encontró Eppinger utilizando como veneno la tolulendiamina y como sustancia bloqueante el sacarato de hierro o la colessterina, sustancias ambas que son almacenadas por las células del sistema retículo - endotelial. (1)

FELPE JIMÉNEZ DE ASÚA

Profesor de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Zaragoza

Jefe de la sección Anatomía Patológica en el Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene de la Rep. Argentina

(Continuará)

(1) Como tendremos ocasión de decir más adelante el método de los bloqueos ha permitido aclarar algunos problemas, pero sin embargo se presta a errores pues es indudable que en ciertos casos en lugar de inhibición funcional se provoca excitación. Así se explica el porqué las experiencias llevadas a cabo por diferentes investigadores han dado en ocasiones resultados opuestos.