

LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE ACCESORIO

Marcela Martínez, Adelaida Rodríguez, Hugo Cejas

Hospital Nuestra Señora de la Misericordia. IIIª Cátedra de Patología
Fac. de Ciencias Médicas U.N.C.

Resumen

El Sistema Reticulo Endotelial (SRE), actualmente denominado Sistema Inmune Accesorio (SIA), está integrado por dos grupos celulares principales:

- 1- Células presentadoras de antígenos: Células Dendríticas
- 2- Células procesadoras de antígenos: Macrófagos (o Histiocitos)

Estas células están distribuidas por todo el organismo en órganos linfáticos, sangre, hígado, glándulas endocrinas, pulmón, piel, vasos sanguíneos, sistema nervioso central y periféricos (SNC y P), placenta, riñón y partes blandas.

Las células dendríticas y los macrófagos se pueden visualizar en los tejidos con la técnica de impregnación argéntica de Del Río Hortega- Polak, y con numerosas técnicas inmunohistoquímicas específicas.

Los macrófagos/monocitos se originan en la médula ósea a partir de una célula precursora común. El linaje del macrófago/monocito es: Célula precursora común que se diferencia en Unidades Formadoras de Colonias (CFU-S), luego en Unidades Formadoras de Colonias de Granulocitos/Macrófagos (CFF-G/M), posteriormente en Unidades Formadoras de Colonias de macrófagos(CFU-M), y finalmente en Monoblastos y Macrófagos/Monocitos. El origen de las células dendríticas es heterogéneo. Proviene de las mismas células precursoras mieloides que originan a los macrófagos, pero también tendrían un origen linfoide.

Los macrófagos participan en diferentes funciones: 1-Fagocitosis. 2-Inmunidad natural. 3- Secreción de citocinas. 4-Presentación de antígenos.

Las células dendríticas son principalmente presentadoras de antígenos y activadoras de las células T.

Las proliferaciones reactivas no neoplásicas y las neoplasias malignas de las células del SIA, actualmente están siendo revisadas. Las principales entidades son entre otras:

- 1- Procesos Reactivos No Neoplásicos de los macrófagos: Síndromes Hemofagocíticos. Histiocitosis Sinusal con Linfadenopatía Masiva (Enfermedad de Rosai-Dorfman). Y Procesos Reactivos No Neoplásicos de las células de Langerhans: Histiocitosis de células de Langerhans (Histiocitosis X).
- 2- Neoplasias Malignas de Células Histiocíticas: Histiocitosarcoma (antes Reticulosarcoma). Histiocitosis Maligna. Microglioma del SNC.
- 3- Neoplasias Malignas de Células Dendríticas: Sarcoma de Células Dendríticas Foliculares y Sarcoma de Células Dendríticas Interdigitadas.

Las verdaderas neoplasias malignas de células de Langerhans no han sido aún claramente demostradas.

Finalmente, cabe destacar que los macrófagos y células dendríticas se encuentran como células acompañantes o reactivas en numerosas neoplasias malignas (carcinomas, sarcomas, linfomas, etc.), y que su verdadero papel aún es desconocido.

Palabras Clave: sistema inmune accesorio - células - identificación histológica - técnica de impregnación argéntica.

Abstract

In the Reticulo-Endothelial System (RES), named at present Accessory Immune System (AIS), two chief groups of cells can be recognized:

- 1- Antigen-presenting cells: Dendritic cells
- 2- Antigen-processing cells: Macrophages (or Histiocytic cell)

These cells are widely disseminated into human organs and tissues: lymphoid organs, blood, liver, endocrine glands, lung, skin, blood vessels, central and peripheral nervous systems (CNS and PNS), placenta, kidney, and soft tissues.

Dendritic cells and macrophages can be observed in tissues with silver impregnation technique of Del Río Hortega-Polak, or with multiple specific immunohistochemical stains.

The origin of macrophage/monocyte is from a common pluripotential bone marrow progenitor cell, with subsequently stages of maturation:

Colony-Forming Units (CFU-S), Colony-Forming Units of Granulocyte/Macrophage (CFU-G/M), Colony-Forming Units of Macrophages (CFU-M), and finally Monoblasts and Macrophages/Monocytes.

The origin of dendritic cells is heterogeneous. Their lineage is from the same bone marrow precursors of macrophages/monocytes, but there are recent evidences that also may have a lymphoid origin.

Macrophages play important roles in: 1- Phagocytosis. 2- Natural Immunity. 3- Secretion of cytokines. 4- Antigen presentation. The primary function of dendritic cells is the presentation of antigen and activation of T lymphocytes.

Nonmalignant reactive disorders and true malignant neoplasms of macrophages and dendritic cells, have been actually reviewed.

Between the main entities of these groups there are:

1.- Nonmalignant reactive macrophages disorders: Hemophagocytic Syndromes. Sinus Histiocytosis with Massive Lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease)

And nonmalignant reactive Langerhans cells disorders: Langerhans's-cell Histiocytosis (Histiocytosis X).

2.- True Malignant Histiocytic cells neoplasms: Histiocytic Sarcoma (Reticulum cell sarcoma). Malignant Histiocytosis. Microglioma of CNS.

3.- True Malignant neoplasms of dendritic cells: Follicular Dendritic Cell Sarcoma and Interdigitating Dendritic Cell Sarcoma.

True malignant Langerhans cell neoplasm has not been yet clearly demonstrated.

Finally, it is important to note that macrophages and dendritic cells are commonly observed as reactive cells in numerous malignant tumors (carcinomas, sarcomas, lymphomas, etc) However, their precise role has yet to be determined.

Key words: immune accessory system - cells identification - histological study - silver stain technique.

Introducción

El estudio de las funciones del Sistema Retículo Endotelial (SRE) ha permitido reafirmar y delimitar aspectos morfológicos que le son particulares, separar algunas células, y proyectarlo a la inmunología y a la inmunopatología.

Este sistema se distribuye por todo el organismo, y las células que lo conforman son los denominados histiocitos del considerado actualmente SISTEMA INMUNE ACCESORIO (SIA), que a su vez comprende dos grupos celulares:

- 1- Células presentadoras de antígenos: Células Dendríticas.
- 2- Células procesadoras de antígenos: Macrófagos (o histiocitos de otros autores).

Metchnikoff en 1891, fue el primero que describió en el organismo la existencia de células con capacidad fagocítica, y las denominó macrófagos. (1)

Aschoff en 1924, las consideró como integrantes de un sistema (2)

Kiyono identificó a los histiocitos de los tejidos y a los monocitos de la sangre, como un "Sistema de células histiocíticas".(3); y Marshall afirmó que el SER no era una entidad citológica diferente, sino un estado funcional de células metalófilas distribuidas por la circulación linfática y hemática. (4, 5)

Langerhans en 1885, describió las células dendríticas de la piel, y finalmente, van Furth determinó que todas estas células tienen un origen común en la médula ósea.(6, 7)

La histogénesis, las estructuras microanatómicas, y las funciones de estas cé-

lulas, fueron y son aún, motivo de controversias científicas.

En un comienzo fueron objeto de estudio estrictamente morfológico, y se basaron en una de las principales funciones (la capacidad macrofágica) para asociar y delimitar a todo el sistema.

La capacidad macrofágica sirvió para marcar a estas células mediante la utilización de colorantes de anilinas en soluciones ácidas o coloidales electrodensas (azul tripán, carbón coloidal, etc.) por el método de coloración vital. Pero estas soluciones no llegan a todos los sectores, por lo que las imágenes histológicas resultan incompletas, lo que impide afirmar que se trata de un sistema. Además estas sustancias modifican a las células alterando su estructura y morfología.

Los **OBJETIVOS** de esta actualización son referirnos a:

- 1-MICROANATOMIA O MORFOLOGIA
- 2-ORIGEN Y DESARROLLO
- 3-FUNCIONES
- 4-PROYECCION A LA PATOLOGIA TUMORAL

1-Microanatomía - Morfología

1 a- MACROFAGOS

Entre los numerosos autores que se dedicaron al estudio del llamado SER, en nuestro país se destacó Moisés Polak, brillante morfológista discípulo y continuador de la obra de Del Río Hortega. Utilizó la técnica metálica de este autor modificada por él (Técnica de Del Río Hortega-Polak para macrófagos), y realizó importantes aportes a su sistematización y morfología.(8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19)

Las células retículo endoteliales poseen variada morfología. Todas tienen prolongaciones largas o cortas, finas o acintadas, o son redondeadas, sudopódicas. (fig. 3-4)

Se adaptan al medio. Si el tejido es laxo son ameboides. Si es líquido son esféricas. En parénquimas más densos se adaptan a él con finas y largas prolongaciones.

Estas células están en contacto entre sí formando un citoretículo, o pueden estar libres, situaciones que son reversibles. Tanto las

primeras como las segundas pueden contactarse y constituir redes. (Fig. 11)

Con hematoxilina eosina (H-E), los núcleos son irregulares, y el citoplasma es anfófilo con inclusiones granulares y vacuolas. (Fig. 16 - 17)

En síntesis, estos son los rasgos morfológicos más destacados de los macrófagos del tejido conectivo, y de las células reticulares de los ganglios y órganos linfáticos, y de otros tejidos y órganos que a continuación describimos.

Estas células se distribuyen por todo el organismo. Su localización y denominación específica se resume a continuación:

- 1- En ganglios linfáticos, amígdalas, tubo digestivo, bazo, médula ósea, y timo: macrófagos y células dendrítica.
- 2- En sangre: monocitos
- 3- En hígado: células de Kupffer
- 4- En glándulas endocrinas incluidos ovario y testículo.: células sinusoidales
- 5- En pulmón: células alveolares
- 6- En la piel: células de Langerhans.
- 7- En vasos sanguíneos: células perivasculares (pericitos).
- 8- En sistema nervioso central.(SNC) y periférico (SNP): microglia
- 9- En parénquimas, músculo esquelético y tejido conectivo: células reticulares
- 10- En placenta: células de Hofbauer
- 11- En riñón: células mesangiales.

1-En el tejido linfático de los ganglios y nódulos linfáticos del tubo digestivo, la distribución es similar. Son abundantes alrededor de los folículos linfáticos, los circundan. (Fig 1-2) En cambio son más escasas, esparcidas y ramificadas en el centro, con variaciones de acuerdo con el grado de activación (estímulos inflamatorios y/o inmunológicos). En los capilares sinusoidales y en el seno marginal del ganglio forman un revestimiento discontinuo. (12, 13, 14 y 15)

En el bazo las células reticulares son escasas en los centros germinales y abundantes en los cordones de Billoth, especialmente en los senos. Las características morfológicas, luego de la impregnación con la técnica de Del

Río Hortega-Polak, revela que son francamente dendríticas. (Fig. 1-5-6)

En hamsters y ratas la distribución en los folículos es distintiva. Están rodeados por una hilera de 2 o 3 células reticulares, y en el centro son muy escasas y ramificadas. Entre esta corona y los cordones de Billroth hay un espacio claro. (Fig. 1-5-6)

El conjunto da la impresión de una estructura redondeada y en los espacios claros mencionados, las células reticulares están esparcidas, son escasas y con cortas prolongaciones. En los espacios sinusoidales son numerosas y con muy cortas prolongaciones.

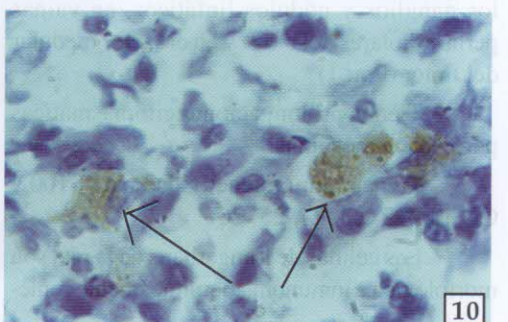
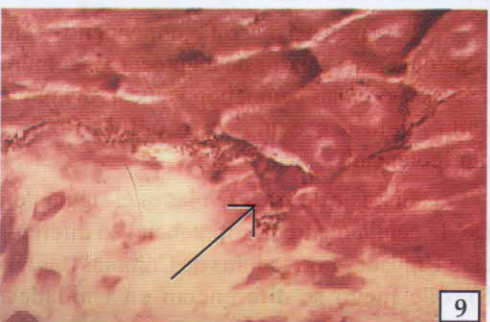
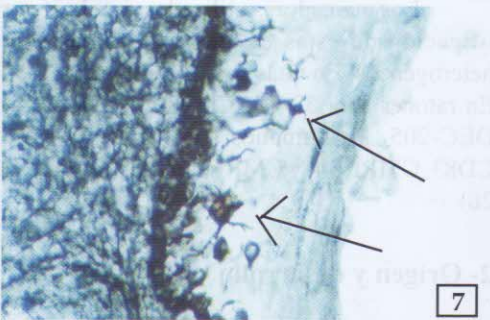
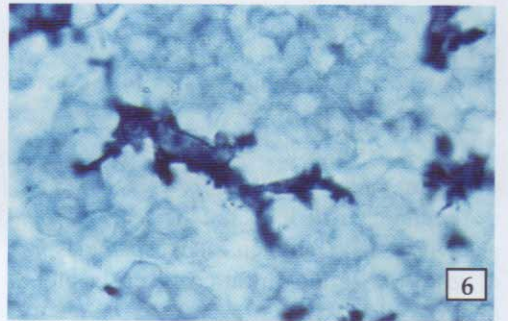
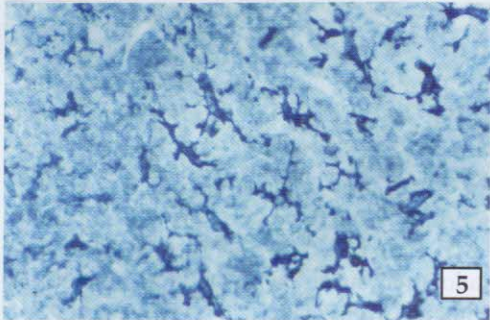
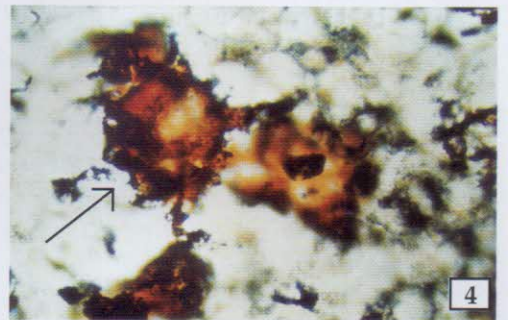
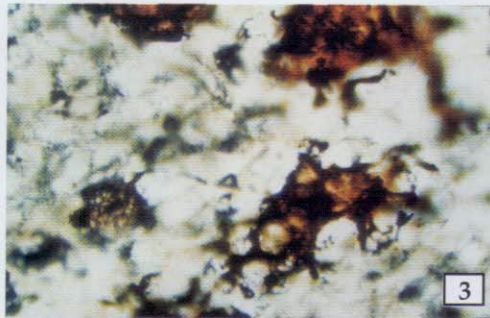
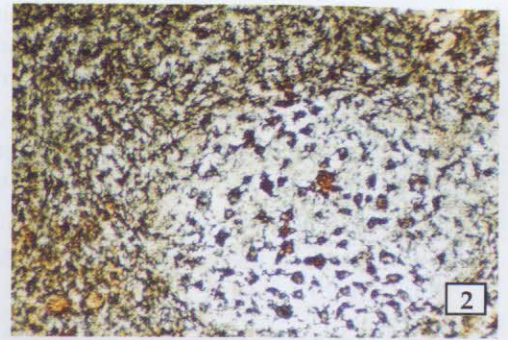
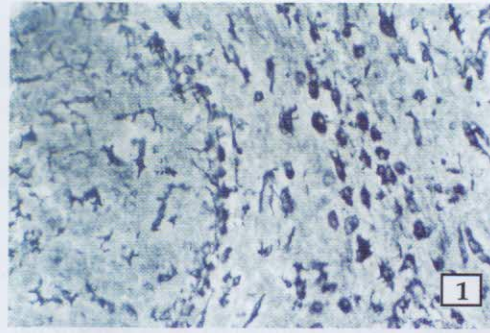
En la médula ósea los macrófagos forman un tenue citoretículo que encierra a las células hemopoyéticas y a células reticulares libres.

En el timo, los macrófagos se distribuyen en la zona córtico medular. En esta misma área y en la medular hay células reticulares en relación con timocitos maduros.

- 2- El monocito de la sangre es una célula redondeada con núcleo ovoide, arriñonado o en herradura, generalmente excéntrico. El citoplasma es basófilo con finas granulaciones azurófilas.
- 3- Las células de Kupffer son estrelladas con núcleos redondos u ovals y un nucléolo evidente. El citoplasma contiene numerosas vacuolas. Se apoyan sobre las células endoteliales del sinusoides. (Fig. 12)
- 4- En el parénquima de glándulas endocrinas, ovario y testículo, se disponen entre el epitelio y el sinusoides tapizando sus paredes. (11)
- 5- Las células alveolares del pulmón se distribuyen en paredes y luces alveolares, en el sector peribronquial, perivascular, y también por debajo del mesotelio pleural. (Fig. 24)
Su morfología es la del macrófago clásico, con variaciones que dependen de su estado funcional. Los fijos (o histiocitos) son fusiformes o estrellados con núcleo ovoide arriñonado y cromatina densa. El fijo y el libre son fases de un mismo tipo celular, similar a los macrófagos de otras localizaciones. En el pulmón suelen contener hemosiderina o partículas de carbón. (20)
- 6- Las células de Langerhans son argentófilas, ramificadas, y con H-E su citoplasma es claro. Se distribuyen por toda la epidermis, entre los queratinocitos, y son más numerosas en la capa de Malpighi. (Fig. 9)
- 7- Las células adventiciales o pericitos están alrededor de los capilares y tienen membrana basal. Son semejantes a los fibroblastos o macrófagos fijos pero de menor tamaño. Poseen núcleos alargados con cromatina densa.
- 8- La microglia está constituida por células pequeñas con núcleos oscuros y pequeños. Sus prolongaciones son tortuosas, ramificadas y con espinas. Son monopolares, bipolares o multipolares. Pueden ser laminares con el soma achatado adaptado entre dos superficies de fibras nerviosas. Son satélites neuronales, neurogliales o vasculares. (Fig. 24) Están ampliamente distribuidas en el SNC, neurohipófisis, pineal, meninges y en SNP: ganglios raquídeos, ganglios y plexos simpáticos, murales, y nervios periféricos. (16, 17, 18, 19)
- 9- También se las puede encontrar en el parénquima y estroma de muchos órganos y en partes blandas. (Fig. 13-15)
- 10- Las células de Hofbauer tienen un soma ovoide y cortas prolongaciones. Están en el estroma de las vellosidades coriales
- 11- Las células mesangiales están entre los capilares glomerulares, en espacios delimitados por hojas de la membrana basal de estos capilares. También están dentro de los capilares entre las células endoteliales y la membrana basal. Tienen numerosas prolongaciones cortas.

1- b CELULAS DENDRITICAS

Como vemos, la mayor parte de estas células comparten rasgos estructurales, y también histoquímicos, ultraestructurales y funcionales semejantes, que permiten identificarlas con el macrófago clásico. Sin embargo, como veremos a continuación, hay otras células, las células dendríticas o reticulares, que son diferentes al macrófago clásico no sólo por su morfología, sino también por su origen y función. Son semejantes a las células de Langerhans de la piel. (Fig. 9)



- Fig 1: Bazo de rata libre de gérmenes. Se observa un folículo linfático donde los macrófagos forman una corona (flecha). Las células de aspecto dendrítico en el centro. Técnica de Del Río Hortega-Polak virada en oro. 20x.
- Fig 2: Bazo de cobayo con Criptococcosis experimental. Macrófagos centrofoliculares muy hiperplásicos en relación con la figura anterior, al igual que los macrófagos de los sinusoides. Técnica de Del Río Hortega-Polak, 20x.
- Fig 3 y 4: Macrófago ameboide con características normales. (flecha), 100x.
- Fig 5 y 6: Células de tipo dendrítica centrofoliculares. Téc. de Del Río Hortega-Polak virada en oro, 20 y 100x.
- Fig 7 y 8: La flecha señala células dendríticas interdigitadas de la amígdala en el espesor del epitelio plano estratificado. Téc de Del Río Hortega-Polak virada en oro, 40 y 100x.
- Fig 9: Célula de Langerhans (flecha). Téc de impregnación argéntica virada en oro (Cejas), 100x.
- Fig 10: Células dendríticas en pulmón de rata con Criptococcosis. Técnica de inmuno marcación para células dendríticas, 100x.

En 1973 Steinman y Cohn homologaron a estas células con otras distribuidas por el sistema linfoide. (24)

Las células dendríticas se identifican porque algunas tienen adhesiones entre sí y, poseen largas prolongaciones similares a pseudopodios. (Fig. 7-8)

Las células dendríticas foliculares se observan en el centro de los folículos linfáticos de los ganglios, nódulos linfáticos del tubo digestivo y bazo. También están esparcidas por el resto del tejido linfático, y en la piel y mucosas. (Fig 1-25)

Las células dendríticas foliculares se relacionan funcionalmente con el sistema B.

Poseen largas prolongaciones celulares y desmosomas. Tienen inmunoreactividad para estructuras de membrana como CD21, CD35, CNA 42, KiM 4, KI-FCD 1, y R 4/23. (22, 23, 24, 25, 26)

Las células dendríticas interdigitadas están relacionadas con el sistema T.

Se localizan en áreas parafoliculares de los ganglios y nódulos linfáticos, en vainas periarteriolas del bazo, y en el sector medular del timo. (Fig. 1)

Tienen prolongaciones citoplasmáticas pero no desmosomas.

Tienen inmunoreactividad para S100 y CD 1a. (22, 23, 24, 25, 26)

Las células de Langerhans de la piel son morfológica e inmunohistoquímicamente seme-

jantes a las dendríticas interdigitadas. La ultraestructura muestra además gránulos de Birbeck en su citoplasma. Se localizan entre los queratinocitos de la epidermis. (Fig. 9)

Nosotros estudiamos el tejido linfático de distintos órganos en ratas libres de gérmenes con la técnica de Del Río Hortega-Polak, y observamos sus largas prolongaciones distintas a las de los macrófagos (fig 5-6). (27)

Fenotípicamente expresan moléculas CMH clase II, CD80, CD86, y CD40 relacionados con su alta eficiencia para activar linfocitos T vírgenes.

Los marcadores utilizados para la identificación de estas células dendríticas son heterogéneos. En ratas son: OX 62 y CD11. En ratones son: 33 D1, CD 11c, NLDC-145, DEC-205. En humanos son: CD1, CD11c, CD83, CMRF 44, y CMRF 56. (22, 23, 24, 25, 26)

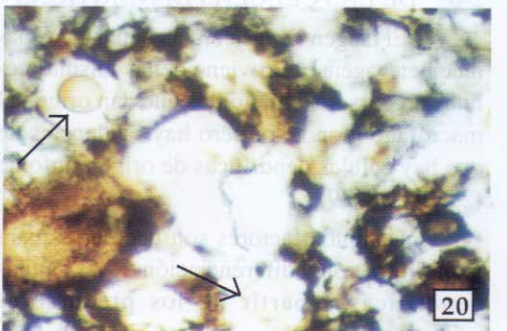
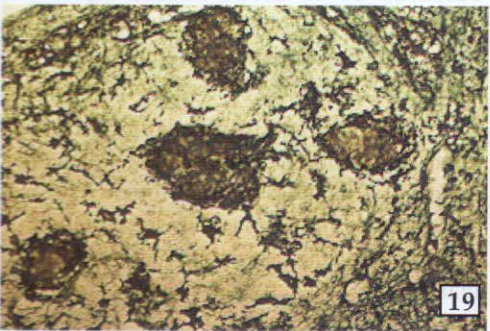
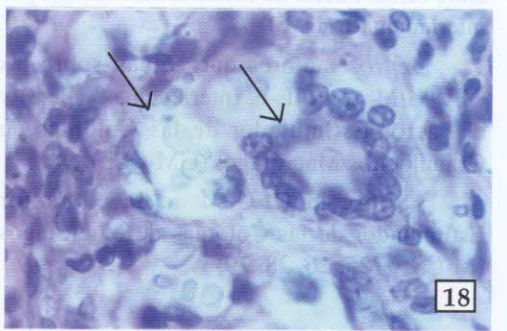
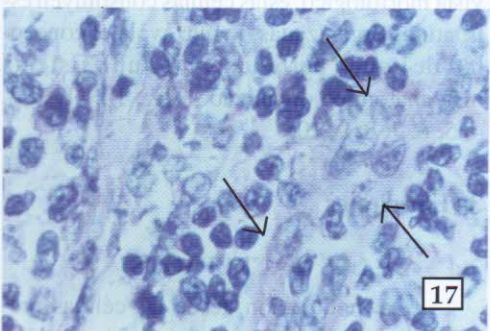
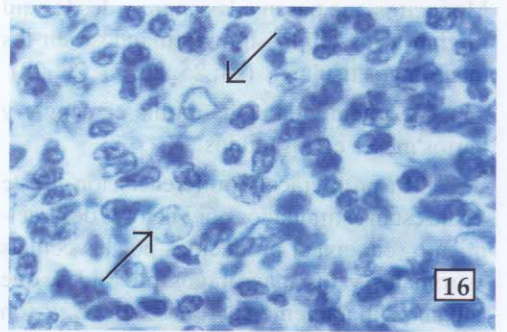
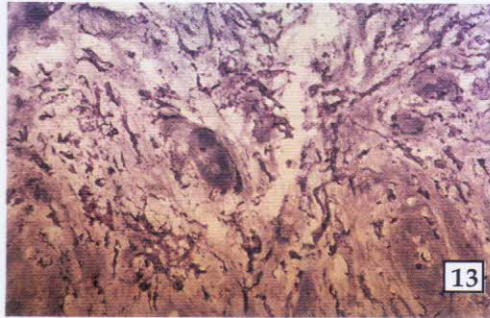
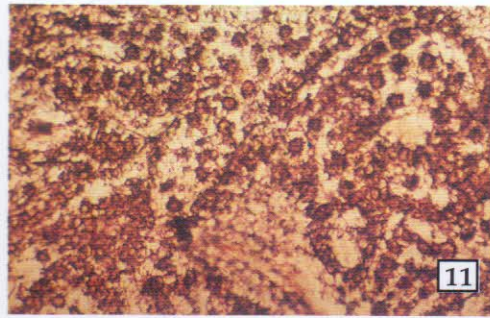
2- Origen y desarrollo

2-a DEL MACROFAGO

El origen del macrófago/monocito es en la médula ósea a partir de un precursor común a todas las células hemocitopoyéticas, denominada "célula precursora o célula madre pluripotencial".

El linaje de estas células es el siguiente. De la célula madre pluripotencial se diferencian Unidades Formadoras de Colonias (CFU-S), que luego se diferencian en Unidades

cytoma genitourinario



- Fig 11: Macrófagos interdigitados del bazo. Téc de Del Río Hortega-Polak, 40x.
 Fig 12: Célula de Kupffer impregnadas en negro. Téc de Del Río Hortega-Polak 40x.
 Fig 13: Macrófagos en proceso inflamatorio, impregnados de color negro. Téc de Del Río Hortega-Polak, 20x.
 Fig 14: Microglia. Téc de DRH-P, 20x.
 Fig 15: Pericitos en negro, impregnados con la técnica de DRH-P, 100x.
 Fig 16 y 17: Linfadenitis. La flecha señala a los macrófagos. Téc H-E, 40x.
 Fig 18: Criptococcosis experimental Células gigantes multinucleadas con C neoformans en su interior. Téc H-E, 40x.
 Fig 19: Células gigantes multinucleadas en un granuloma. Téc de DRH-P, 40x.
 Fig 20: Macrófago con criptococco en su citoplasma. Téc de DRH-P, 40 x.

Formadoras de Colonias de Granulocitos y Macrófagos (CFU-G/M), posteriormente en Unidades Formadoras de Colonias de Macrófagos (CFU-M), a continuación Monoblastos, y finalmente en Macrófagos/Monocitos que pasan a la sangre y desde aquí migran a los tejidos transformándose en los macrófagos tisulares. (24, 25, 26, 27, 28, 29)

La hemivida es de un día en sangre y varios meses en los tejidos.

La proliferación y diferenciación de este linaje están estimulados por Factores de Crecimiento (citocinas) producidas por las células estromales y los macrófagos mieloides, que actúan primeramente sobre las CFU-S, y son entre otros: Factor de célula madre (SFC), y la interleucina-6 (IL-6)

Otros factores que actúan sobre las CFU-G/M, son : IL-6, Interleucina-3 (IL-3) y el Factor Estimulador de las Colonias de Granulocitos/Macrófagos (GM-CSF).

Sobre la CFU-M actúa el Factor Estimulador de las Colonias de Macrófagos (M-CSF) (25, 26, 28, 29)

2-b DE LAS CELULAS DENDRITICAS

El origen de las células dendríticas parece heterogéneo. Proviene de las mismas células precursoras mieloides que dan origen al macrófago/monocito, pero hay evidencias de que hay células dendríticas de origen linfoide (25, 26, 28, 29).

Distintos factores son necesarios para la proliferación y diferenciación de las células dendríticas a partir de los precursores

mieloides. Son entre otros; SCF, Factor de Necrosis Tumoral- α (FNT- α). GM-CSF, Interleucina -4 (IL-4), e IL-3.

Las formas inmaduras pasan a la circulación para luego alcanzar los tejidos. (25, 26)

Nosotros señalamos que tanto los macrófagos como las células dendríticas, pueden ser observadas en división mitótica en los tejidos con procesos inflamatorios (fig. 23).

Además se destaca el hecho, de que a pesar del recambio celular permanente, la distribución histoanatómica es constante, e incluso por la distribución de estas células se puede reconocer al órgano: ganglio linfático, bazo, hígado, etc. Es decir, que desde el punto de vista morfológico, estas células constituyen estructuras organizadas, lo que avala el concepto de que pertenecen a un sistema histoanatómico organizado. (fig. 1,2)(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)

3- Funciones

3-a DE LOS MACROFAGOS

La modulación desde las células precursoras de la médula ósea hasta los macrófagos del SIA, es activada por citocinas, factores de crecimiento y diferenciación, moléculas de adhesión e interacciones celulares.

En un proceso inflamatorio, a las 48 horas el macrófago es una célula fundamental. Llega al foco por mediación de factores leucocitarios (moléculas de adhesión, mediadores quimiotácticos y de activación). Allí además de su forma activada, puede transformar-

se en células epitelioideas y células gigantes multinucleadas. (fig 18, 19, 26, 27)(24, 30, 31, 32)

Y allí también prolifera (fig. 18-19-20)

Todo el SIA en su conjunto es un magnífico aparato destructor al que ningún agente extraño quiere enfrentar.

Por otra parte su acción germicida se complementa con la producción de numerosos factores: (Tabla 1)

Tabla 1 Factores que intervienen en la función del macrófago activado

- Activador del plasminógeno
- Colagenasa
- Componentes del complemento
- Elastasa
- Eicosanoides
- Fosfatasas
- Factores de coagulación
- Factor de cremimiento
- Factores quimiotácticos
- Hidrolasas ácidas
- Metabolitos reactivos del oxígeno
- Oxido nítrico
- Proteasas neutras
- Proteínas plasmáticas
- Citocinas

Las principales funciones de las citocinas son entre otras: intervenir en la inmunidad natural, regular el crecimiento y activación de los linfocitos, y activar las células inflamatorias.

Según la presentación del SIA, los macrófagos son procesadores y las células dendríticas son presentadoras de antígenos. (32, 33, 34, 35)

Los macrófagos activados poseen la capacidad de destruir a los agentes biológicos.

Los macrófagos residentes o fijos necesitan ser activados en el foco por linfocitos T productores de citocina Interferón- γ (INF- γ). A su vez estos linfocitos T han sido estimulados por antígenos procesados que derivan de bacterias intracelulares presentes en la superficie del macrófago parasitado, en asociación con el antígeno MHC de Clase II. (35,36)

Así activados, los macrófagos son capaces de destruir a los patógenos que los infectan a través del óxido nítrico (ON), es decir a través de la producción de un vasto arsenal de metabolitos dependientes del oxígeno como el ON, y de enzimas con potente actividad microbicida. (37, 38)

Otras veces el macrófago es incapaz de eliminar al patógeno, entonces se ponen en marcha los mecanismos adaptativos de la respuesta inmune.

En esta etapa, la función del macrófago posee también mucha importancia debido a su capacidad de presentar al antígeno y de liberar citocinas capaces de modular el tipo de respuesta específica (células Th 1, células Th 2, isotipos de Ig), que el sistema inmune desarrollará para controlar el crecimiento del agente patógeno. (39, 40)

Las células CD 8 y NK son fundamentales en la destrucción de los virus.(32)

En relación con las micosis, el papel, de estos macrófagos, es poco conocido. Nosotros hemos estudiado un modelo experimental de Criptococcosis en ratas, y hemos encontrado una notable movilización de los macrófagos y de las células dendríticas. Los primeros, rodean y engloban a los hongos. Con H-E parece que éstos estuvieran libres, sin embargo, con la técnica de Del Río Hortega-Polak se los observa dentro del citoplasma del macrófago, en lesiones cerebrales, pulmonares, ganglionares y esplénicas. (Fig. 18, 20) (41, 42, 43, 44, 45, 46, 47)

También estudiamos un modelo de Criptococcosis en ratas en las que se inhibió la acción del óxido nítrico, y encontramos que en las ratas infectadas con *Cryptococcus neoformans*, la enfermedad involuciona, mientras que en el modelo en el que se inhibió el óxido nítrico los animales murieron con graves lesiones sistémicas. (37, 38, 47) Esto demuestra la importante función microbicida del macrófago (Fig. 18-19-20-23-24-25-26-27)

En síntesis, la función de los macrófagos podría clasificarse en tres actividades fundamentales 1) como célula fagocítica, participando activamente en la inmunidad innata, 2) como célula secretora de citocinas, y 3) como célula presentadora de antígenos, capaz de activar la respuesta inmune específica. (32, 33, 34, 35, 36).

3-b DE LAS CELULAS DENDRITICAS

Actualmente se conoce que estas células son presentadoras de antígenos, y algunos autores las denominan "células presentadoras profesionales".

Los macrófagos juegan un importante papel en el sistema inmunitario como células presentadoras de antígenos. Los captan y los procesan en sus lisosomas. Algunos son eliminados en forma soluble y captados por otros. Fracciones de dicho antígeno aparecen en su superficie asociados con moléculas de Clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC).

Así los macrófagos pulsados pueden estimular a células B y T específicas.

Las células dendríticas son potentes activadoras de los linfocitos T, tanto de las células TCD 4+ con función cooperadora, como de las TCD 8+ con función citotóxica. (25, 36, 39, 48, 49)

Son capaces de activar al sistema T, el que prolifera y aumenta la producción de citocinas.

También poseen la capacidad de activar al sistema B para la producción de inmunoglobulinas. (50, 51, 52, 53, 54, 55)

El cultivo de células dendríticas, aprovechando sus capacidades funcionales, ha permitido abrir nuevos horizontes en el tratamiento de muchas enfermedades, y en especial del cáncer.

Estos cultivos obtenidos a partir de células dendríticas de la sangre, son inducidos ("pulsados") por antígenos de los blastomas en cuestión. Así se transforman en estimuladores del sistema T citotóxico. Reinyectados en sangre, a través de esta vía, "ejecutan" a las células neoplásicas. (52, 53, 54, 55, 56)

Estas células captan al antígeno y poseen la capacidad de presentarlo en un contexto inmunológico, que activa eficientemente a los TCD 8+. Estas células "killer" poseen ahora la capacidad de matar a las células tumorales que expresan el antígeno específico. (53, 56)

Las células dendríticas tienen además una función fundamental en la maduración del linfocito en los órganos linfáticos primarios durante el proceso de "selección", mediante el cual las células autorreactivas son eliminadas. (53, 54, 55)

En el modelo experimental de criptococcosis en ratas, hemos observado sus citoplasmas expandidos, y algunas son bi o trinucleadas (fig 20-23-24)

Es notable la diferencia al comparar estas células dendríticas con las no pulsadas en el bazo.

4-Proyección a la Patología Tumoral

Los procesos reactivos y neoplásicos originados en las células del SIA, están siendo replanteados actualmente.

En las primeras clasificaciones de los Linfomas, como la de Rappaport (57), la presencia del histiocito tumoral en los denominados «Reticulosarcomas» era indiscutida y permanente. En posteriores clasificaciones fueron relegados hasta quedar prácticamente excluidos los tumores de estas células, o representados por unas pocas entidades consideradas como de excepcional frecuencia.

Estos conceptos están actualmente en revisión, porque la principal dificultad era la identificación de estas células en los tejidos, problema que está siendo en gran parte dilucidado por la inmunomarcación, y los estudios genéticos.

Se analizarán a continuación procesos proliferativos reactivos y neoplásicos en los que están involucrados los histiocitos (macrófagos) y las células dendríticas. Algunos son francamente reactivos, no neoplásicos, en otros se debate aún su carácter reactivo o neoplásico, y finalmente otros son de indiscutida malignidad. Todos ellos están agrupados en entidades anátomo-clínicas distintivas que son entre otras las que figuran en Cuadro 1

Cuadro 1 Procesos Proliferativos y Neoplásicos Malignos de los Macrófagos y Células Dendríticas

1-PROCESOS PROLIFERATIVOS REACTIVOS O NO NEOPLASICOS

	SINDROMES HEMOFAGOCITICOS
1-a DE LOS MACROFAGOS-HISTIOCITOS	HISTIOCITOSIS SINUSAL CON LINFOADENOPATIA (Enf. De Rosai-Dorfman)
1-b DE LAS CEL. DE LANGERHANS	HISTIOCITOSIS DE CEL. DE LANGERHANS (antes Histiocitosis X)

2-NEOPLASIAS MALIGNAS DE CELULAS HISTIOCITICAS:

2-a HISTIOCITOSARCOMA (antes Reticulosarcoma)

2-b HISTIOCITOSIS MALIGNA

2-c MICROGLIOMA

3-NEOPLASIAS MALIGNAS DE CELULAS DENDRITICAS:

3-a SARCOMA DE CELULAS DENDRITICAS FOLICULARES

3-b SARCOMA DE CELULAS DENDRITICAS INTERDIGITADAS

* Las neoplasias malignas de células de Langerhans no han sido aún claramente demostradas.

I- Procesos proliferativos reactivos o no neoplásicos:

1a - de los macrófagos - histiocitos

SINDROMES HEMOFAGOCITICOS

Caracterizados por la proliferación no neoplásica de macrófagos en múltiples órganos, con manifestaciones sistémicas, y con evolución generalmente fulminante y fatal.

Pueden ser secundarios a infecciones virósicas por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simple o herpes zóster, Mycobacterium tuberculosis, mycobacterias atípicas. A síndromes de inmunodeficiencias congénitos o adquiridos, a Linfomas de célu-

las T, o aparece con carácter familiar, o en individuos aparentemente sanos.

Cursa con pancitopenia y trastornos de la coagulación.

En ganglios linfáticos, médula ósea y bazo hay numerosos macrófagos en los espacios sinusoidales. Es característica y predominante la hemofagocitosis de células sanguíneas (generalmente eritrocitos y también neutrófilos, plaquetas, linfocitos o detritus celulares) por parte de los macrófagos, lo que constituye un importante elemento para el diagnóstico diferencial. Puede haber focos de necrosis.

El diagnóstico diferencial es principalmente con la Histiocitosis Maligna cuando en ésta hay hemofagocitosis. La diferencia es que

en la entidad que nos ocupa los macrófagos no son atípicos y la hemofagocitosis es predominante. (58, 59, 60, 61)

HISTIOCITOSIS SINUSAL CON LINFADENOPATIA MASIVA (Enfermedad de Rosai-Dorfman)

Es una entidad caracterizada por cursar con un cuadro febril, linfoadenopatía masiva bilateral, eritrosedimentación elevada, leucocitosis e hipergammaglobulinemia policlonal

Afecta más frecuentemente a niños y adolescentes, y a cualquier edad.

Tiene amplia distribución universal, pero se ha visto con más frecuencia en EEUU, Europa Occidental, Africa y Centroamérica.

Los ganglios más comprometidos son los cervicales en forma bilateral. Pueden estar afectados otros grupos ganglionares, o tener localización extraganglionar (ojos, órbita, piel, tejido celular subcutáneo, SNC, vías respiratorias altas, tubo digestivo, vías urinarias, tiroides, partes blandas y cuello uterino). Curiosamente no compromete médula ósea ni bazo. En algunos casos el compromiso es ganglionar y extraganglionar.

La etiología es desconocida, no se han encontrado evidencias de agentes virósicos o microbianos. En la patogenia parece intervenir la IL-6

El aspecto macroscópico de los ganglios afectados muestra agrandamiento y fibrosis característica de la cápsula y periferia.

En la microscopía óptica hay marcada dilatación de los senos que distorsiona la arquitectura ganglionar. En su interior se observan numerosos histiocitos distintivos con grandes núcleos vesiculosos con algunos nucléolos, y amplio citoplasma con gotas de grasa neutra, o fagocitosis de linfocitos intactos (linfocitofagia o emperipolesis), o de otras células sanguíneas como plasmocitos, neutrófilos o eritrocitos. Esta linfocitofagia es un rasgo importante para el diagnóstico diferencial.

Además se acompaña de linfocitos B o T y plasmocitos.

Puede haber focos de necrosis o microabscesos.

Las lesiones extraganglionares son similares pero presentan mayor fibrosis y menor linfocitofagia.

Estos histiocitos tienen inmunomarcación positiva para proteína S-100 (valor diagnóstico).

Con la microscopía electrónica se evidencian pseudopodios y gránulos de Birbeck característicos pero no patognomónicos.

La evolución de la enfermedad es, en general, benigna con rápida y completa remisión. En otros pasa a la cronicidad por meses o años, y en ocasiones es mortal ya sea por el tipo de localización o por complicaciones de tipo inmunitarias.

En general no hay medicación efectiva. La quimioterapia puede ayudar en algunos casos. El diagnóstico diferencial se plantea con otras hiperplasias histiocíticas sinusales como la Histiocitosis de células de Langerhans, lepra, melanomas, linfoma de Hodgkin, o en ganglios linfáticos pelvianos de pacientes con reemplazo de cadera con prótesis de cobaltocromo o titanio. (62, 63, 64,65)

1b- De células de Langerhans

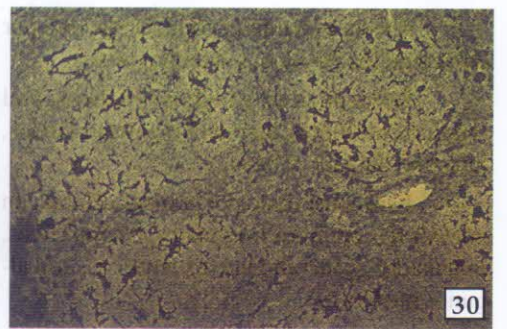
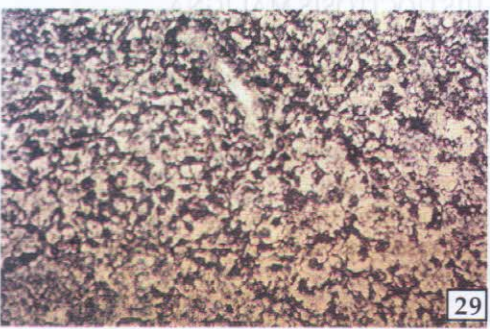
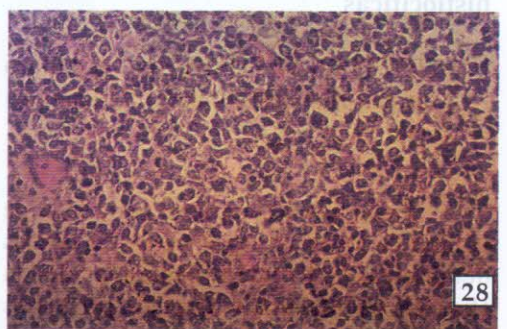
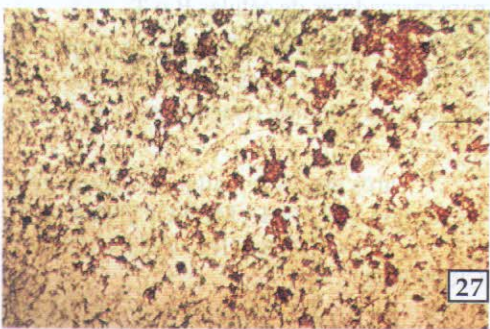
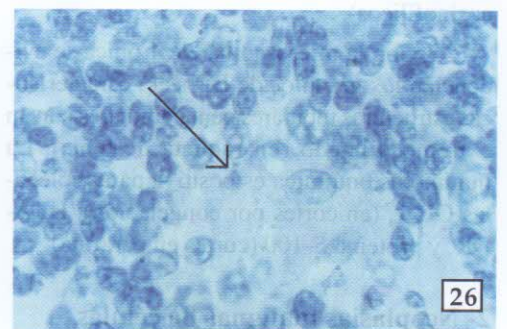
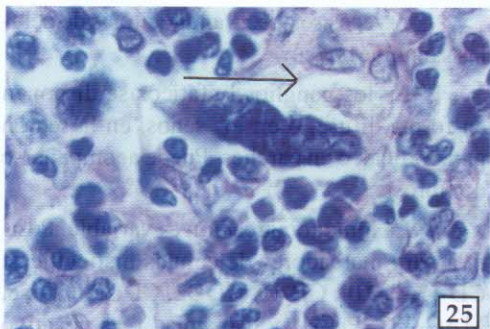
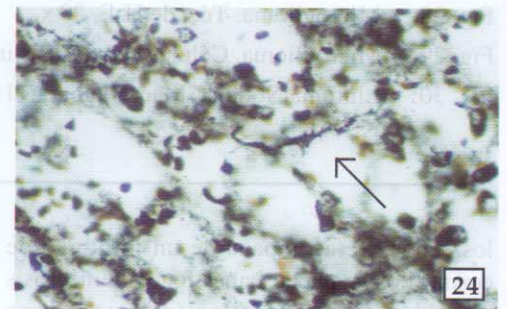
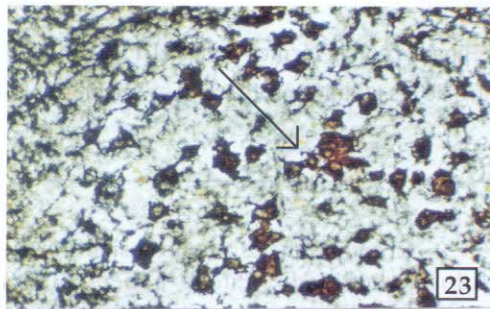
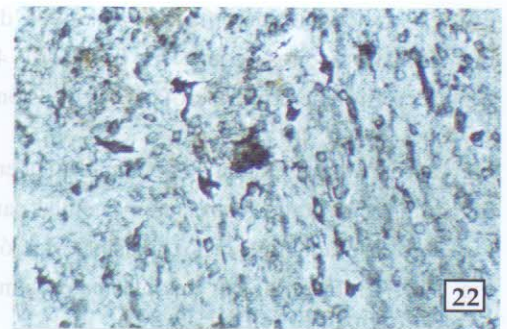
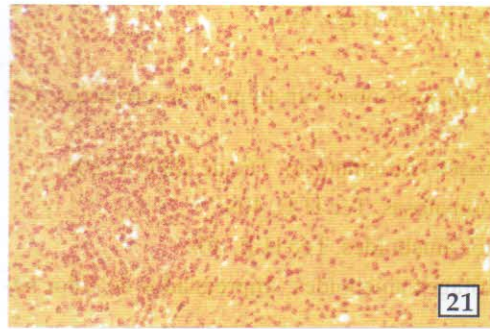
(GRANULOMATOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS, antes HISTIOCITOSIS X)

Son procesos proliferativos de las células de Langerhans de causa desconocida. Incluye trastornos SOLITARIOS como el Granuloma Eosinófilo Unifocal en diferentes localizaciones (hueso, ganglio linfático, piel, pulmón, SNC, timo, estómago, ano, tiroides y tracto genital femenino)

Y trastornos MULTIPLES como el Letterer-Siwe, el Granuloma Eosinófilo Multifocal, y el Hand-Schüller-Christian.

La gravedad de estos desórdenes van desde formas congénitas autolimitadas como la Enfermedad de Hashimoto-Pritzker, hasta formas adquiridas, diseminadas, graves, agudas, a veces mortales como el Letterer-Siwe.

Las lesiones en los diferentes órganos muestran proliferación de células dendríticas con núcleos característicos alargados, lobulados, con indentaciones, surcos o hendiduras y con pequeños nucléolos. El citoplasma es amplio y eosinófilo. Son uni o multinucleadas. En los ganglios linfáticos estas células dilatan



- Fig 21-. Histiocitosarcoma. Téc panóptica de Del Río Hortega, 20x.
 Fig 22: Histiocitosarcoma. Téc de DRH-P, 40 x.
 Fig 23: Linfadenitis. Macrófagos en división mitótica. Se observan algunos bi-nucleados. Téc de DRH-P, 40x.
 Fig 24: Pulmón. Célula de tipo dendrítica en proceso inflamatorio. Téc de DRH-P, 20x.
 Fig 25: Macrófagos en relación a células carcinomatosas. Téc H-E, 40x.
 Fig 26: Linfadenitis por toxoplasma. Macrófagos ameboides. Téc H-E, 40x.
 Fig 27: Linfadenitis por toxoplasma. Los macrófagos ameboides -impregnados de color negro. Téc de DRH-P, 20x.
 Fig. 28: Microglioma. Téc. de H-E, 20 x.
 Fig. 29: Microglioma. Células neoplásicas impregnadas con la técnica de DRH-P, 20 x.
 Fig. 30: Linfoma Nodular. Macrófagos en el centro de los nódulos proliferantes. Téc. de DRH-P, 20 x.

los senos. Se acompaña de un infiltrado de eosinófilos, y puede haber focos de necrosis rodeados por eosinófilos (microabscesos eosinofílicos).

Con la microscopía electrónica se evidencian los gránulos de Birbeck, características estructuras tubulares pentalaminares con un extremo dilatado (en raqueta de tenis). La inmunohistoquímica es positiva para moléculas CD 1, (en cortes por congelación), HLA-DR, y proteína S-100 (cortes en parafina).

2- Neoplasias malignas de células histiocíticas

HISTIOCITOSARCOMA (o verdadero Linfoma Histiocítico, antes Retículosarcoma)

Es un tumor compuesto por células de la línea de los macrófagos (no de las células dendríticas). Entidad separada de la Histiocitosis Maligna y aceptada por varios autores.

Afecta a cualquier edad, la mayoría por debajo de los 30 años, y a ambos sexos.

Se localiza en ganglios linfáticos, piel (nódulos múltiples dérmicos), partes blandas, intestino delgado y bazo.

Está constituido por grandes células con núcleos de contornos irregulares, pleomórficos, indentados, generalmente excéntricos, con algunos nucléolos.

El citoplasma es amplio eosinófilo, pálido o vacuolado. Puede haber células multinucleadas.

A veces se observa fagocitosis de células sanguíneas.

En los ganglios linfáticos se disponen en forma difusa, o en los senos, en la región paracortical, o en parches. Puede acompañarse de fibrosis.

La inmunomarcación es variable. Positiva para marcadores de células histiocíticas: CD 13, CD 14, CD 15, CD 32, CD 33, CD 68, MAC-387, Pg-M1, y lisozima. Y es negativo para marcadores de células B o T.

El diagnóstico diferencial se plantea con los Linfomas de células B o T de células grandes, con carcinomas, o melanoma. (69, 70, 71, 72, 73)

Otros procesos malignos de estas células son las LEUCEMIA MONOCITICA AGUDA y la LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA.

HISTIOCITOSIS MALIGNA

Es una proliferación maligna, sistémica e invasiva de histiocitos atípicos y sus precursores.

Esta entidad fue descrita primeramente por Rappaport,(57) y es actualmente aceptada por numerosos autores en base a estudios inmunohistoquímicos y de análisis genotípicos.

Otros autores lo niegan y sostienen que la mayoría de los así diagnosticados son en realidad Linfomas Anaplásicos de células grandes.

Tiene un curso clínico agudo y rápidamente mortal con fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, e infiltración de médula ósea y piel, y también del tubo digestivo, pulmón, SNC, hueso, partes blandas, páncreas, suprarrenales, corazón y riñón.

Cursa además con pancitopenia.

En la médula ósea la infiltración puede ser focal o difusa. Las células neoplásicas son histiocitos inmaduros, atípicos, grandes (hasta 50 micras), con gruesa membrana nuclear y prominentes nucléolos. El citoplasma es amplio, basófilo, vacuolado, con pseudopodios. Ocasionalmente se observan macrófagos o histiocitos maduros con hemofagocitosis, rasgo que no es característico.

En los ganglios linfáticos hay infiltración de los senos medulares con dilatación y progresiva destrucción de la arquitectura. La misma alteración aparece en los sinusoides de la pulpa roja esplénica.

En hígado los sinusoides dilatados contienen células histiocíticas maduras y atípicas, y en los espacios porta se observa un infiltrado linfomonocitario con histiocitos atípicos.

En la piel el infiltrado es perivascular, y afecta la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo. A veces se encuentran focos de necrosis.

Las células atípicas son positivas para esterasa y fosfatasa ácida, y para el marcador de membrana CD 68.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la Leucemia Monocítica aguda (aquí hay mayor compromiso de sangre y médula ósea), con los Linfoma T anaplásicos con células grandes Ki-1 positivos, con los Linfomas B de células grandes, con síndromes hemofagocíticos asociados o no a linfomas, y con carcinoma indiferenciados. (74, 75, 76, 77)

MICROGLIOMA

Es un tumor maligno primario del SNC originado en células histiocíticas, entidad que Polak incorporó en la clasificación de Blastomas del SNC de Del Río Hortega.(78)

Hay varios autores que citan tumores de este tipo desde Bailey y Cushing, Yuile, Benedek y Juba, Abbott y Kernohan, Russell, Marshall y Smith, entre otros.(79)

Son neoplasias poco frecuentes, quizás confundidas muchas veces con neuroblastomas o metástasis. Con la técnica argéntica de Del Río Hortega-Polak para células reticulo-endoteliales, se evidencia la argentofilia de las células neoplásicas, y la ausencia de impregnación en los otros elementos nerviosos (neuronas, células gliales y fibras nerviosas). Tienen prolongaciones finas, acintadas, con gran variabilidad morfológica. Se disponen en forma aislada, libre, o ameboide. Son redondeadas (en evolución linfoblástica), o fusadas (en evolución fibroblástica). Algunos elementos se anastomosan y forman sincitio (citorretículo) que encierra a neuronas y células gliales preexistentes.

Con H-E los núcleos son grandes, hipercromáticos con evidentes atipias y actividad mitótica. (Fig. 28-29)

La red de reticulina es abundante en apretada malla semejante a la trama de otros histiocitosarcomas de la periferia.

No hay formación de rosetas ni complejos gliovasculares. (79, 80, 81, 82, 83)

3 Neoplasias malignas de células dendríticas

SARCOMA DE CELULAS DENDRITICAS FOLICULARES (o Sarcoma Reticular Dendrítico)

Es una neoplasia poco frecuente que afecta a adultos de ambos sexos. Cursa con linfadenopatía localizada generalmente en cuello, tiene pronóstico favorable con recidivas, y raras metástasis a distancia.

Puede afectar además la cavidad oral (paladar blando), tubo digestivo y piel.

En el ganglio afectado la arquitectura está parcial o completamente reemplazada por la proliferación de células fusadas u ovals, sincitiales, con típica disposición concéntrica o estoriforme.

Los núcleos son ovoides con pequeños nucléolos. El citoplasma es claro o levemente eosinófilo, y las mitosis son escasas.

Las técnicas argénticas muestran prolongaciones cortas que conectan una célula con otra. La microscopía electrónica evidencia numerosas prolongaciones y uniones celulares con desmosomas (importante detalle para el diagnóstico diferencial).

Puede haber algunas células gigantes multinucleadas.

Se acompaña de algunos linfocitos entremezclados en forma aislada o en pequeños grupos generalmente perivasculares.

La inmunohistoquímica es positiva para marcadores de células dendríticas foliculares como R4/23, CD 35, y CD 21

El diagnóstico diferencial debe hacerse con carcinomas, melanomas y sarcomas. (84, 85, 86, 87, 88)

SARCOMA DE CELULAS DENDRITICAS INTERDIGITADAS (o Sarcoma de Células Reticulares Interdigitadas)

Es una neoplasia de células semejantes a las dendríticas interdigitadas de la región paracortical ganglionar.

Es extremadamente rara. Afecta a adultos de ambos sexos, puede cursar con recidivas y es de muy mal pronóstico (50% de mortalidad, a veces antes del año).

Se localizan generalmente en ganglios linfáticos o intestino delgado. En la mitad de los casos está diseminado en bazo, médula ósea, hígado, piel, pulmón y riñón.

Cursa con fiebre y sudoraciones nocturnas.

En la microscopía óptica son semejantes a los sarcomas dendríticos foliculares, pero las células son más pleomórficas, con núcleos redondos u ovoides, y algunas son fusadas.

Con la microscopía electrónica se manifiestan las prolongaciones interdigitadas pero no tienen desmosomas. Es positiva la enzima ATPasa.

La inmunohistoquímica es positiva para CD 45RB, proteína S-100 y CD68. (89, 90, 91)

Con respecto a la presencia de los macrófagos y células dendríticas como células reactivas o acompañantes en neoplasias malignas linfoides, carcinomas y sarcomas, tal vez

lo más importante es determinar el verdadero significado de dicha presencia.

En algunos Linfomas No Hodgkin, estas células son importantes. En los Nodulares suelen disponerse en el centro de los nódulos que remedan a folículos normales (92). (fig. 30).

En la Enfermedad de Hodgkin también se las observa como elementos destacados de la población celular acompañante. Además las células de Sternberg son argentófilas como los macrófagos y células dendríticas, lo que ha hecho presumir que la célula de Sternberg tendría un origen histiocítico o reticular, y para otros autores, de los linfocitos B o T. (57, 93, 94, 95, 96, 97).

En algunos carcinomas y sarcomas estas células tienen aspecto epitelioides o gigante multinuclear.

Bibliografía

- 1- Metchnikoff E. Lectures on the comparative pathology of inflammation. (Delivered at the Pasteur Institute in 1891). English transl. New York., Dover Publications Inc, 1968.
- 2- Aschoff L. Das Reticulo-endothelial System. *Ergebn Inn Med Kinderheilk*, 26:1 1924.
- 3- Aschoff L, Kiyono K. Uber Makrophagen. *Verhandl d deut Path Gesell. Folia Hoematol* 15:149,1913.
- 4- Marshall AHE, White RG. Reaction of the reticular tissues to antigens. *Brit J exp Pathol* 31:157, 1950.
- 5- Marshall AHE. An outline of the Cytology and Pathology of the Reticular tissue. Oliver and Boyd, London, 1956.
- 6- Van Furth R, Thompson J. Review of the origin and Kinetics of the promonocytes, monocytes and macrophages and a brief discussion of the mononuclear phagocyte system. *Annales de L'Institute Pasteur*, 120:337-355,1971.
- 7- Van Furth R. Origin and turnover of monocytes and macrophages. *Curr top Pathol* 79:125- 150,1989.
- 8- Del Río Hortega P. Estudios sobre la neuroglia. La microglia y su transformación en células en bastoncitos y cuerpos

- gránuloadiposos. Trab. del Lab. de Inv. Biol. Univ. de Madrid 9:1, 1920.
- 9- Polak M Sobre una variante técnica de Del Río Hortega para la impregnación de células retículoendoteliales normales y patológicas, micro y oligodendroglia, «barraera epitelial argentófila» (Polak), elementos neuróglícos blastomatosos, etc. Arch Histol N y Patol VI (2): 220- 222 1956.
- 10-..... El Sistema Reticuloendotelial normal. (¿Entidad morfológica o estado funcional del tejido conjuntivo?). Arch Fund Roux -Ocefa 3:1- 31, 1969.
- 11-..... Las células intersticiales del testículo y su relación con el SRE. Arch Soc Anat N y Pat 13: 164, 1941.
- 12-Consideraciones sobre la histología de la amígdala en especial relación con el sistema retículoendotelial. Rev de Med y Cienc 5:270,1941.
- 13-..... Contribución al estudio histológico de las amígdalas faríngeas y palatina. Arch Histol N y Pat 2:171,1943.
- 14-.....Consideraciones sobre el sector adrenal del sistema retículoendotelial. Arch Soc Arg de Anat N y Pat 6:419,1944.
- 15-.....Contribución al estudio del sistema retículoendotelial de la amígdala lingual. Arch Soc Arg Anat N y Pat 8:333, 1946.
- 16-.....Sobre la microglía periférica. Microglía de los ganglios simpáticos. Acta Neurol Latinoamer 1:16,1955.
- 17- Polak M, Christiansen H. Sobre la microglía periférica. Microglía de los ganglios raquídeos. Arch Hist N y Pat 6:307,1957.
- 18 - Polak M, Azcoaga J. Sobre la microglía periférica. Microglía de los nervios periféricos. Arch Hist N y Pat 6: 318, 1957.
- 19 - Polak M, Haymaker W. Sobre la microglía central humana y sus modificaciones patológicas. Arch Fund Roux - Ocefa 2:249, 1968.
- 20 - Blussé van Oud Alblas, van Furth R. Origin, Kinetics and characteristics of pulmonary macrophages in the normal steady state. J Exp Med 9: 1504. 1518, 1979.
- 21 - Falini B, Flenghi L, Pileri S et al. PG- M1 a new monoclonal antibody directed against fixative-resistant epitope on the macrophage-restricted form of the CD 68 molecula. Arch J Pathol 142: 1359 - 1372, 1993.
- 22 - Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. Interamericana McGraw-Hill 2° Ed. 1995. p. 22-25
- 23 - Fainboin L, Satz ML, Geffner J Introducción a la inmunología humana. Talleres Gráficos Patricia , 4° Ed, 1980.
- 24 - Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice I. Morphology, quantitation, tissue distribution. J Exp Med 137:1142,1973.
- 25 - Caux C, Liu YJ, Banchereu J. Recent advances in the study of dendritic cells and follicular dendritic cells. Immunol Today 16,2-5, 1995.
- 26 - Iribarren P. Células dendríticas. La subpoblación de células presentadoras de antígeno fundamental en la inducción de la respuesta inmune adaptativa. Alergia e Inmunol Clin XVI (1) : 12-15,1999.
- 27 - Polak M, Cejas H , Piva JR Acerca de la morfología del sistema retículoendotelial en animales libres de gérmenes. Cuaderno de la Asoc Argent de Patol 2:24-29,1982.
- 28 - Tazi A, Bouchonnet F, Grandsaigne M et al. Evidence that granulocyte macrophage colony-stimulating factors regulates the distribution and differentiated state of dendritic cells/Langerhans cells in human lung and lung cancer. J Clin Invest 91:566,1993.
- 29 - Cecil Textbook of Medicine. WB Saunder 19ª ed Philadelphia, 1992 p. 820.
- 30 - Van Furth R. In: Mononuclear phagocytes, functional aspects. Martinus Nijhoff Publish 1980, vol 2.
- 31 - Unanue ER , Allen PM. The basic for the immunoregulatory role of macrophages and other accessory cells. Science 236:551-557,1987.
- 32 - Biron CA. Activation and function of natural killer cell responses during viral

- infections. *Curr op Immunol* 9:24-34, 1997.
- 33 - Trinchieri C Cytokines acting on or secreted by macrophages during intracellular infection (IL-10,IL-12,IFN- γ) . *Curr Opin Immunol* 9- 17-23,1997. Bibliog Cel Sist Inm Acces Cejas H
- 34 - Fresno M, Kopf M, Rivas L Cytokines and infectious diseases. *Inmunol Today*. 18:56-58, 1997.
- 35 - Janeway CA (Jr), Travers P Immunobiology. The Immune system in health and disease. *Curr Biology Ltda Garland Publish*, 1994, p 9-1 y 9-13.
- 36 - Miceli MC, Parnes JR. The role of CD4 and CD8 in T cell activation and differentiation. *Advances in Immunol* 53:59-112,1993.
- 37 - James SL. The effector function of nitrogen oxides in host defense against parasites. *Minireview Exp Parasitol* 73:223-226,1991.
- 38 - Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J* 7:349-360, 1993.
- 39 - Ridge JP, Di Rosa F, Martzinger P. A conditioned dendritic cell can be a temporal bridge between a CD 4+ T-helper and T-killer cell. *Nature* 393:474-478,1998.
- 40 - Constant SL, Bottomly K. Induction of TH₁ and TH₂ CD 4+ T cell response. *Annu Rev Immunol* 15-297-322,1997.
- 41 - Rossi GR, Sastre DA, Rubinstein HR, Masih DT. Biochemical basis for the killing of *Cryptococcus neoformans* by set peritoneal cells. *J of Med and Veterinary Mycology* 32: 405-414, 1994.
- 42 - Hill JO. CD 4+ T cells cause multinucleated giant cells to form around *Cryptococcus neoformans* and confine the yeast within the primary site of infection in the respiratory tract. *J Exp Med. The Rockefeller University Press*.175:1685-1695, 1992.
- 43 - Sotomayor CE, Rubinstein HR, Riera CM, Masih DT. Immunosuppression in Experimental Cryptococcosis: Variation of the splenic and thymic populations and expression of Class II Major Histocompatibility Complex gene products. *Clin Immunology and Immunopatol* 77 (1): 19-26, 1995.
- 44 - Rubinstein HR, Sotomayor CE, Cervi LA, Riera CM, Masih DT. Modulation of I-A and I-E expression in macrophages by T-supresor cells induced in *Cryptococcus eoformans* infected rats. *Mycopathologia* 123:141-148, 1993.
- 45 -Cervi L, Rossi G, Cejas H, Masih DT. Fasciola- hepatica- induced-immune supression of spleen mononuclear cell proliferation: role if nitric oxide. *Clin Immunol and Immnopathol* 87(2): 145-154, 1998.
- 46 -Lee SC, Kress Y, Zhao ML et al. *Cryptococcus neoformans* survive and replicate in human microglia. *Lab Investig* 73:871 - 879, 1995.
- 47 -Chen L, Goldman DL, Doering L et al Antibody response to *Cryptococcus neoformans* proteins in rodents and humans. *Infec Immun* 67: 2218-2224, 1999.
- 48 - Steinman RM The dendritic cell system and its role in immunogenecity. *Annu Rev Immunol* 9: 271-296, 1991.
- 49 - Stockinger B, Zal A et al. B cells solicit their own help from T cells. *J Exp Med* 183:891 -899, 1996.
- 50 - Austyn JM. New insights into the mobization and phagocytic activity of dendritic cells. *J Exp Med* 183: 1287-1292, 1996.
- 51 - Ibrahim MAA, Chain BM, Katz DR. The injured cell: the role of dendritic cell system as sentinel pathway. *Immunol Today* 16: 181-186,1995.
- 52 - Giromoloni G. Ricciardi- Castagnoli P. Dendritic cells hold promise for . *Immunotherapy. Today* 18:102-,1997.
- 53 - Grabrilovich DI, Ci ernik F, Carbone DP. Dendritic cells in antitumor responses I: Defective antigen presentation in tumor-bearing hosts. *Cell Immunol* 170: 101, 1996.
- 54 - Banchereu J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392: 245, 1998.
- 55 - Janeway CA (Jr). Thymic selection: two pathways to the life and to death. *Immunity* 1: 3 - 6, 1994.
- 56 - Chaux P. Dendritic cells and immune function in cancer. *Pathol Biol (Paris)* 43 (10) : 897 - 903, 1995.

- 57- Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor pathology Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC Serie 1, secc 3 fasc 8: 48 - 63, 1966.
- 58- Chen RL, Su IJ, Lin KH et al. Fulminant childhood hemophagocytic syndrome mimicking histiocytic medullar reticulosis. *Am J Clin Pathol* 96: 171 - 176, 1991
- 59- Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 18: 29 - 33, 1991.
- 60- Shirono K, Tsuda H. Parvovirus B 19 associated hemophagocytic syndrome in healthy. *Virological and immuno pathological studies. Br. J Haematol* 89: 923 - 926, 1995.
- 61- Sullivan JL, Woda BA, Herrod HG et al. Epstein- Barr virus associated hemophagocytic syndrome. *Virological and immuno pathological studies. Blood* 65: 1097- 1104, 1985.
- 62- Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: ear, nose and throat manifestation. *Arch Otolaryngol* 104: 687-693, 1978.
- 63- Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. An Annalysis of 14 deaths occuring in a patient registry. *Cancer* 54:1834- 1840, 1984.
- 64-Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai - Dorfman disease). Review of entity. *Semin Diagn Pathol* 7: 19-73, 1990.
- 65- Paulli M, Feller AC, Boveri E et al. Cathepsin D and E co- expression in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) and Langerhans' cell histiocytosis disorders. *Virchow Arch* 424: 601-606, 1994.
- 66- Yu RC, Chu C, Buluwela L et al. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 343: 767- 768, 1994.
- 67- Mc Clain K, Ramsay NKC, Robinson L et al. Bone marrow involvement in Histiocytosis X. *Med. Pediatr Oncol* 11: 167- 171, 1983.
- 68- Willman CL et al. Langerhans' cell histiocytosis (Histiocytosis X). A clonal proliferation disease. *N England J Med* 331: 154, 1994.
- 69- Franchino C, Reich C, Distenfeld A et al. A clinicopathologically distinctive primary histiocytic neoplasm. Demonstration of its histiocyte derivation by immunophenotypic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol* 12: 398- 404, 1988.
- 70- Hanson CA, Jaszcz W, Kersey JH et al. True histiocytic lymphoma. Histopathologic, immunophenotypic and genotypic analysis. *Br J Haematol* 73: 187-198, 1989.
- 71- Kamel O, Kell D, Gocke C et al. True histiocytic lymphoma. A study of 12 cases based on current definition (abstract). *Mod Pathol* 7: 112 A, 1994
- 72- Soria C Orradre JL, Garcia-Almagro D et al. True histiocytic lymphoma (monocytic sarcoma). *Am J Dermatopathol* 14: 511- 517, 1992.
- 73- Weiss LM, Berry GJ, Dorfman Rf et al. Spindle cell neoplasms of lymph nodes of probable reticulum cell lineage. True reticulum cell sarcoma? *Am J Surg Pathol* 14: 405- 414, 1990.
- 74- Warnke RA, Kim H, Dorfman RF. Malignant histiocytosis (Histiocytic medullary reticulosis). I: - Clinicopathological study of 29 cases. *Cancer* 35: 215-230, 1975.
- 75- Hsu SM, HO YS, Hsu PL. Lymphomas of true histiocytic origin. Expression of different phenotypes in so- called true histiocytic lymphoma and malignant histiocytosis. *Am J Pathol* 138: 1389-1404, 1991.
- 76- Ducalman BS, Wick MR, Morgan TW et al. Malignant histiocytosis: a clinical histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Human Pathol* 15: 368-377, 1988.
- 77- Cline MJ. Histiocytes and histiocytosis. *Blood* 84 (9): 2840- 2853, 1994.
- 78- Polak M. Sobre la histopatología de los microgliomas cerebrales. *Arch Histol N y Pat V (1)*: 41- 65, 1953.

- 79 - Polak M. Blastomas del Sistema Nervioso Central y Periférico. López Libreros De, 1966, p 106- 114.
- 80-Fisher Er, Davis R, Lemmen LJ. Reticullum cell sarcoma of brain (microglioma) Arch Neurol and Psychiatr 81: 591- 598, 1959.
- 81-Sorger K. Reticullum cell sarcoma of the central nervous system. Canad Med Ass j 89: 504- 507, 1963.
- 82-Adams JH, Jackson JM. Intracerebral tumors of reticular tissue: the problem of microgliomatosis and reticuloendothelial sarcomas of the brain. J Pathol Bact 91: 369- 381, 1966.
- 83-Samuelsson SM, Werner I, Pinten J et al. Reticuloendothelial (perivascular) sarcoma of the brain. Acta Neurol Scand 42: 567- 580, 1966.
- 84-Monda L, Warnke R, Rosai J. A. primary lymph node malignancy with features suggestive of dendritic reticulum cell differentiation: report of four cases. Am J Pathol 122:562-572, 1986.
- 85-Strikler JG, Parkin JL, Schmidt CM et al. Primary skin malignancy with features suggestive of dendritic reticulum cell differentiation. Ultrastruct Pathol 14:273-282, 1990.
- 86-Nguyen DT, Diamond LW, Hansman ML et al. Follicular dendritic cell sarcoma identification by monoclonal antibodies in paraffin sections. Appl Immunohistochem 2:60-64, 1994.
- 87-Chang JKC, Tsang WYW, Ng Cs et al. Follicular dendritic cell tumors of the oral cavity. Am J Surg Pathol 18:148-157, 1994.
- 88-Hollywood K, Stamp G, Zowani K et al. Extranodal follicular dendritic cell sarcoma of the gastrointestinal tract, Am J Pathol, 103:90-97, 1995.
- 89-Feltkamp CA, Van Heerde P, Feltkamp-Uroom TM et al. A malignant tumor arising from interdigitating cells: light microscopic, ultrastructural, immunohistochemical and enzyme histochemical characteristics. Virchow Arch (A), 393: 183-192, 1981.
- 90-Nakamura S, Hara K, Suchi T et al. Interdigitating cell sarcoma. A morphologic immunohistologic and enzyme histochemical study. Cancer 61:562-568, 1988.
- 91-Yamakawa M, Matsuda M, Iami Y et al. Lymph node interdigitating cell sarcoma. A case report. Am J Clin Pathol 97: 139-146, 1992.
- 92-Rodríguez A, Cejas H, Martínez M. Carcinoma medular de estómago. Rev. Fac. Cienc. Méd. 57 (1): 59-65, 2000.
- 93-Order SE, Hellman S. Pathogenesis of Hodgkin's disease. Lancet 1:571, 1972.
- 94-Taylor CR. An immunohistochemical study of follicular lymphoma, reticulum cell sarcoma and Hodgkin's disease. Europ J Cancer 12:61,1976.
- 95-Agnarsson BA, Kadin ME. The immunophenotype of Reed-Sternberg cells. A study of 50 cases of Hodgkin's disease using fixed frozen tissues. Cancer 63:2083, 1989.
- 96-Delabie J et al. The antigen-presenting cell function of Reed-Sternberg cells. Leuk Lymphoma 18:35,1995.
- 97- Pinkus GS et al. Fascin, a sensitive new marker for Reed-Sternberg cell of Hodgkin's disease. Evidence for a dendritic or B cell derivation?. Am J Pathol 150: 543, 1997.