

TRASTORNOS DEGENERATIVOS – NECROSIS

DAÑO CELULAR.

Concepto

La acción de una noxa sobre una célula puede producir una alteración celular o daño que puede ser compensado y provocar cambios estructurales transitorios, todas los cuales regresan una vez que cesa la acción de la noxa. A este daño se le denomina **daño celular subletal o reversible**. Si los mecanismos de adaptación son superados, entonces hay lesiones celulares y subcelulares permanentes, irrecuperables y letales para la célula y se habla de **daño celular letal o irreversible**, antesala de la muerte celular (figura 2.1). Cuanto más grave es el daño celular tanto mayor es la probabilidad -sin llegar a la certeza- de que la célula no se recupere. Desde este punto de vista, el proceso que se desarrolla hasta la necrosis celular se manifiesta bajo el microscopio de luz en alteraciones que, aunque en algún momento indiquen daño celular grave, en principio son reversibles y por lo tanto no permiten predecir con certeza que sobrevendrá la fase irreversible.

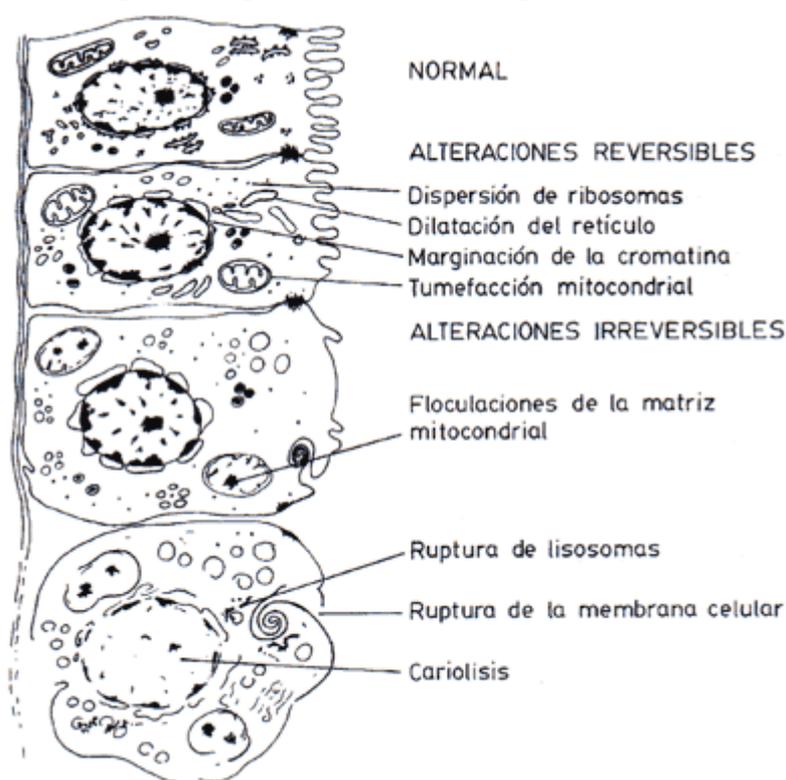


Figura 2.1
Representación esquemática de las alteraciones reversibles e irreversibles producidas por hipoxia (Modificado de Wyllie AH en Cell death in biology and pathology. Chapman & Hall, Londres, 1981)

Existe un continuo entre las lesiones reversibles e irreversibles y no hay un marcador funcional ni morfológico que permita predecir el paso de la primera fase a la segunda (punto sin retorno). Las alteraciones morfológicas del daño celular son aparentes sólo después que un sistema bioquímico crítico se ha alterado. En general, las manifestaciones del daño irreversible toman más tiempo en desarrollarse que las del daño reversible.

Las reacciones de la célula a una noxa dependen del tipo de noxa, su duración e intensidad. Por ejemplo, pequeñas dosis de una toxina o isquemia de corta duración pueden producir un daño reversible, en tanto dosis más grandes o una isquemia más prolongada pueden resultar en muerte

celular o en daño irreversible que lleva a la muerte celular. El tipo, estado y adaptabilidad de la célula afectada también determinan las consecuencias del daño. El estado nutritivo y hormonal así como las necesidades metabólicas son importantes en respuesta al daño.

El daño celular puede ser agudo o crónico, siendo el primero resultado de una acción muy corta de un agente nocivo y el segundo, la persistencia de la acción de éste. En este último caso existen dos posibilidades: o la célula se muere o se adapta a la situación patológica. La adaptación celular se traduce en atrofia, hipertrofia, metaplasia, displasia, acumulación intracelular de diversas sustancias y, según algunos, también neoplasia. El daño agudo puede ocasionar, por ejemplo, para el caso de la isquemia, necrosis celular, pero cuando la isquemia es relativa y crónica, se produce atrofia.

Los agentes causantes de daño celular pueden corresponder, según su naturaleza, a cualquiera de los tratados en el capítulo 1, en la sección sobre etiología general. Las células y sustancia intercelular se afectan en diverso grado, desde leves perturbaciones del metabolismo celular, hasta la muerte celular con cese definitivo del proceso metabólico.

En la evolución del daño celular, la alteración de la función celular puede ser importante, pero persisten en todo caso siempre las funciones vitales como respiración y conservación de la permeabilidad selectiva de las membranas.

DAÑO CELULAR REVERSIBLE.

Las alteraciones celulares reversibles se producen frecuentemente en el citoplasma y se acompañan de un trastorno del metabolismo celular. Ellas constituyen una gran parte de la patología celular.

En la aparición anormal de sustancias químicas en el citoplasma, clásicamente se hacía la distinción entre infiltración y degeneración. En la primera, el material se atribuía a la penetración de una sustancia desde el exterior de la célula; en la segunda, a la transformación química del propio citoplasma. Degeneración significaba, además y en particular, la aparición de una sustancia por transformación de material celular. Estos términos no debieran usarse por la imposibilidad de distinguir estos mecanismos. La idea de degeneración en este sentido puede sustentarse hoy en la degeneración Walleriana en relación con las vainas de mielina y en la degeneración mixoide de la matriz extracelular. En la primera, en la fase sudanofílica aparecen triglicéridos que no son componentes de la mielina y que no se explican por la penetración desde el exterior sino por transformación de la mielina. En el segundo, los mucopolisacáridos ácidos que se acumulan en la matriz extracelular tampoco proceden del exterior, sino que se ponen de manifiesto al perder su unión con proteínas. En la práctica, sin embargo, es muy difícil saber por la sola observación de una lesión, su patogenia y la causa precisa que la ocasionó.

Este análisis de la célula enferma ha permitido identificar directamente alteraciones relacionadas con el metabolismo del agua, proteínas, lípidos, hidratos de carbono y pigmentos. Esto puede realizarse hoy día en forma bastante simple con cualquier microscopio de luz y con técnica histológica e histoquímica muy elemental. En cambio, el uso de nuevos métodos en histopatología, como el microscopio electrónico de transmisión y de barrido, procedimientos inmunohistoquímicos, etcétera, han permitido reconocer en la ultraestructura celular, alteraciones que podríamos clasificar mejor de acuerdo con los organelos o compartimientos predominantemente comprometidos.

Con fines didácticos podrían clasificarse las alteraciones asociadas a daño celular según los compartimientos u organelos donde ellas ocurren, pero la mayoría de las veces hay participación simultánea o secundaria de diversos compartimientos. Fuera de este criterio ultraestructural, se atiende a la naturaleza química cuando se trata de sustancias de aparición anormal dentro de la célula.

Las alteraciones morfológicas asociadas al daño celular reversible comprenden: tumefacción celular o tumefacción turbia, alteración hidrópica o transformación hidrópica y esteatosis.

ALTERACIONES DE MITOCONDRIAS Y RETICULO ENDOPLASMICO.

La tumefacción turbia se presenta como un órgano aumentado de tamaño y de consistencia y pálido con pérdida de la transparencia y aspecto turbio y cocido del órgano afectado. Estas alteraciones se observan especialmente en órganos parenquimatosos como el hígado, corazón, riñones, musculatura estriada. Histológicamente corresponde fundamentalmente a una tumefacción celular y mitocondrial, aumento de volumen de la mitocondria que se debe a un mayor contenido en agua en su matriz mitocondrial y presencia a su vez de grumos o depósitos proteicos en gotas finas en el citosol, la célula aparece tumefacta y con un aspecto granular del citoplasma; el aspecto turbio se debe a la mayor dispersión de la luz causada por éstos gránulos (efecto Tyndall) (figura 2.2).

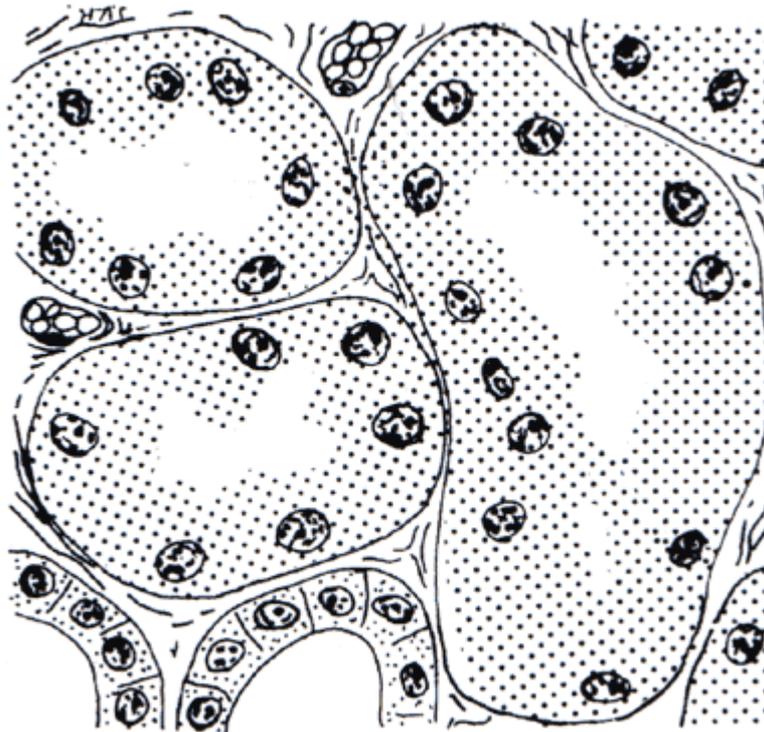


Figura **2.2**
Tumefacción turbia en células del epitelio tubular renal.
Nótese la disminución de calibre del lumen y el aspecto granular del citoplasma.

La patogenia de la tumefacción turbia por hipoxia-anoxia se inicia a nivel mitocondrial con reducción de la producción de energía, es decir, del ATP, lo que modifica el transporte activo de iones de la membrana celular y de la bomba de sodio-potasio, especialmente del sodio y agua intracelular. La liberación de ion calcio y su aumento intramitocondrial inhibe aún más la fosforilación oxidativa, aumenta así la glicólisis anaeróbica y con ello la acumulación de ácido láctico en el citoplasma, el pH desciende, lo que conduce a un mayor daño de membranas y aumento de la permeabilidad celular.

La patogenia de la tumefacción turbia observada por acción de una sustancia tóxica como el tetracloruro de carbono (CCl_4), se inicia en el retículo endoplásmico liso de la célula hepática, donde el CCl_4 sufre una biotransformación a un radical activo, el tricloruro de carbono (CCl_3), el que reacciona con ácidos grasos no saturados de lípidos de membranas desencadenando una peroxidación lipídica. Se produce primero tumefacción del retículo endoplásmico liso con formación de vacuolas y cisternas; tumefacción de mitocondrias por inhibición de la fosforilación oxidativa con insuficiencia de ATP y daño de la membrana plasmática. La consecuencia es la entrada de sodio y agua a la célula. Ambas patogenias son diferentes en su comienzo, pero luego imposibles de diferenciar.

La persistencia de la causa de la tumefacción turbia lleva a daños más graves en la célula, pero aún reversibles, como lo es la transformación microvacuolar mitocondrial, que resulta de una extrema acumulación de agua en el interior de la mitocondria, la que aumenta tres a cinco veces su tamaño normal. Si siguen persistiendo las causas de tumefacción turbia, pueden producirse daños irreversibles. Una mayor acumulación de ion calcio intramitocondrial en su matriz, primero en forma de fosfatos de calcio amorfos, y más adelante en forma de cristales de hidroxiapatita, es otro índice de daño irreversible. La mayor acidez celular lleva a la liberación y activación de enzimas lisosomales, con lo que se produce una degradación hidrolítica de diversas sustancias: ribonucleoproteínas, desoxirribonucleoproteínas, lipógenos, etcétera, con lo que se inicia la coagulación del citoplasma (necrosis). La degradación de membranas de organelos celulares puede llevar a una acumulación de lípidos (gotas lipídicas) en el citoplasma o acumulación de ella por hacerse imposible su metabolización. Las alteraciones morfológicas mitocondriales que siguen a la tumefacción turbia son primero la cristólisis o desaparición de las crestas mitocondriales y luego la condriólisis o disolución de la mitocondria entera.

La transformación hidrópica se caracteriza por la aparición de vacuolas citoplasmáticas ópticamente vacías (figura 2.3). Pueden tener diversos tamaños y corresponden al microscopio electrónico a acumulación de agua en mitocondrias, retículo endoplásmico rugoso y también en el citosol.

En la transformación hidrópica predomina en general una acumulación de agua en el retículo endoplásmico, la que se observa al microscopio de luz como vacuolas pequeñas, medianas o grandes, por lo que pueden distinguirse transformación hidrópica microvacuolar, mediovacuolar y macrovacuolar (figura 2.3).

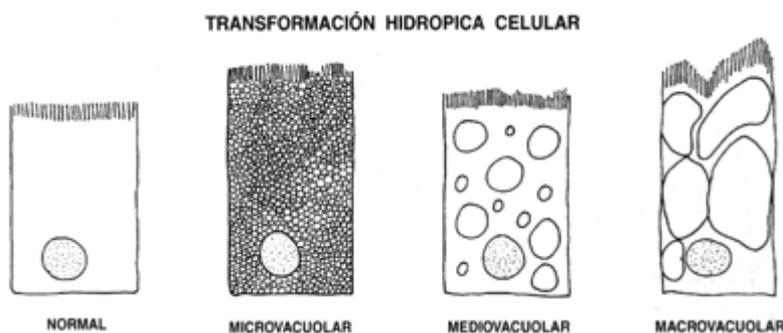


Figura 2.3
Transformación hidrópica. Las vacuolas citoplasmáticas pueden ser de tamaño variable.

Cuando la causa persiste y el daño celular es mayor, la lesión se hace entonces irreversible caracterizándose por rupturas de membranas de diversos organelos celulares incluyendo el retículo endoplásmico y mitocondrias, se produce así una lisis parcial de la célula, lesión que se observa al microscopio de luz como un espacio vacío y aparición de los signos de daño celular irreversible.

Al microscopio electrónico, hay alteraciones en la membrana celular con disminución de microvellosidades, figuras de mielina, pérdida de uniones intercelulares, protrusiones del citoplasma; las mitocondrias aparecen tumefactas con floculación, densidades amorfas; el retículo endoplásmico aparece dilatado con desprendimiento y disgregación de ribosomas; los nucleólos están desorganizados en elementos granulares y fibrilares.

ACUMULACIÓN DE LÍPIDOS.

Los lípidos se clasifican en lípidos neutros, que forman en el agua gotas de grasa y pueden ser transportados en medios acuosos al agregárseles proteínas, y en lípidos polares que poseen en su molécula una parte hidrofílica y otra hidrofóbica y forman así en el agua una doble capa con superficies hidrofílicas e interior hidrofóbico. Véase tabla 7.

En las preparaciones corrientes los triglicéridos acumulados en el citoplasma aparecen como espacios circulares ópticamente vacíos correspondientes a las gotas de grasa extraída en el proceso de inclusión del tejido. Las gotas pueden ser pequeñas -menores que el núcleo-, medianas -del tamaño del núcleo o algo mayores- y grandes, que pueden ocupar todo el citoplasma. En este caso los núcleos se hallan rechazados y comprimidos. Los ésteres del colesterol y los lípidos polares, exceptuando los cerebrósidos, dan al citoplasma un aspecto espumoso. El colesterol (o colesteroína) aislado es extracelular, se presenta en forma de cristales aciculares, no rara vez rodeados o englobados por células gigantes de reacción a cuerpo extraño. Los lípidos pueden teñirse. Para ello hay que hacer cortes en congelación, procedimiento en que los lípidos no son extraídos de los tejidos y, por otra parte, se usa un colorante liposoluble. Los más corrientes son el Sudán IV y el Rojo Escarlata. Los ésteres del colesterol se distinguen del resto de los lípidos porque con luz polarizada producen las llamadas Cruces de Malta.

CAMBIO GRASO.

La esteatosis es la acumulación anormal de grasa, mayoritariamente en forma de triglicéridos, en el citoplasma de células parenquimatosas como por ejemplo hepatocitos. Se reconocen dos tipos de esteatosis: esteatosis microvacuolar y esteatosis macrovacuolar. En la primera se trata habitualmente de un daño celular agudo, en el que la células aparecen al microscopio de luz con múltiples vacuolas pequeñas intracitoplasmáticas sin desplazamiento del núcleo y que son positivas con tinciones para grasas; en la segunda, que traduce un daño crónico, el citoplasma está ocupado por una sola gran vacuola, que desplaza y rechaza el citoplasma y el núcleo hacia la periferia (figura 2.4).

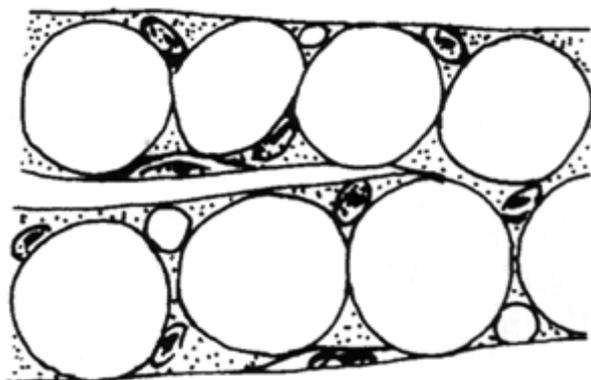


Figura 2.4
Esteatosis hepática. Los hepatocitos tienen una gran vacuola grasa que desplaza el núcleo.

La presencia de triglicéridos en forma de gotas citoplasmáticas visibles al microscopio es, en general, un hecho patológico, salvo en escasa cuantía y de modo transitorio en el epitelio hepático y enteral después de una comida. La aparición de gotas de grasa en la célula puede entenderse como expresión de un desequilibrio entre la oferta y utilización. Los triglicéridos se utilizan en el organismo como material energético y de estructura, para lo cual se requiere previa fosforilación. Además, se necesita oxígeno para la utilización como material energético. En la fosforilación intervienen los factores lipotrópicos, entre ellos los amino-ácidos colina y metionina.

La infiltración grasosa no debe confundirse con la lipomatosis: aumento local de tejido adiposo. La lipomatosis más frecuente se presenta como tejido de reemplazo en órganos atroficos, como ganglios linfáticos. En otros casos, como en el corazón (lipomatosis cordis) no hay una explicación clara.

Patogenia

Pueden distinguirse tres mecanismos de esteatosis, estudiados principalmente en el hígado. La esteatosis saginativa se produce por una oferta aumentada de triglicéridos. La esteatosis retentiva se debe a frenación de la utilización de los triglicéridos por falta de oxígeno, como en la anemia crónica e hiperemia pasiva, o de factores lipotrópicos, como en el alcoholismo. Tanto en la esteatosis saginativa como en la retentiva, la célula conserva su estructura y actividad metabólica normal. La infiltración grasosa se produce en una célula que no muestra un daño previo. En cambio, la esteatosis regresiva ocurre como consecuencia de una lesión celular, principalmente del condrioma, como sucede en la diversas intoxicaciones (cloroformo, tetracloruro de carbono, fósforo, toxinas bacterianas y otras). En este caso la lesión celular impide que la célula pueda utilizar las grasas.

Formas de Esteatosis Hepatica y Miocardica

En el hígado pueden distinguirse las siguientes formas de infiltración grasosa:

- 1) la esteatosis focal y de células aisladas,
- 2) la centrolobulillar,
- 3) la perilobulillar y
- 4) la difusa.

La esteatosis focal -grupos de hepatocitos con infiltración grasosa irregularmente distribuidos- y de células aisladas corresponde generalmente a una esteatosis regresiva. Además, es la forma de infiltración transitoria normal después de ingestión de alimentos. La esteatosis centrolobulillar puede ser retentiva, como en anemias crónicas, o regresiva, como en algunos procesos tóxico-infecciosos. La forma perilobulillar generalmente es retentiva, como en la hiperemia pasiva. También puede ocurrir en intoxicaciones y en la esteatosis saginativa: los hepatocitos perilobulillares son los primeros en recibir tanto las sustancias tóxicas como la grasa transportada al hígado. La forma difusa corresponde al hígado graso (figura 2.5).

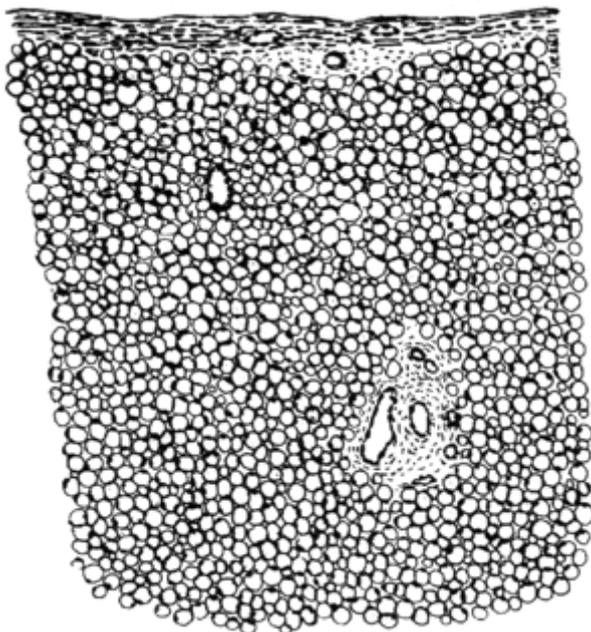


Figura 2.5
Esteatosis hepática difusa. La esteatosis compromete prácticamente todos lo hepatocitos del lobulillo.

Se trata de un esteatosis retentiva no hipoxidótica y, al parecer, inicialmente perilobulillar. Se presenta en ciertos estados de desnutrición del lactante y en los alcohólicos. El hígado está aumentado de tamaño, puede pesar 2 kilos o más, la cápsula se halla a tensión, la consistencia es pastosa; la superficie de corte, amarilla, opaca, aceitosa. Microscópicamente el epitelio hepático recuerda al tejido adiposo, los hepatocitos contienen uniformemente grandes gotas de grasa que repletan el citoplasma y desplazan y comprimen los núcleos. Algunos hepatocitos vecinos así comprometidos coalescen y forman pequeños quistes oleosos (lipodiastemas). La infiltración grasosa perilobulillar de la hiperemia pasiva, de carácter retentivo, se explica, por una parte, por una hipoxia de intensidad insuficiente para producir necrosis, como suele ocurrir en la zona centrolobulillar, y, por otra parte, porque la eventual infiltración grasosa centrolobulillar queda encubierta por la hemorragia de esta zona. La inconstante esteatosis centrolobulillar en la hiperemia pasiva es de pequeña gota y principalmente de carácter regresivo, secundaria al daño celular hipoxidótico.

Hay dos formas de esteatosis del miocardio: la difusa y la llamada corazón atigrado. Ambas son de gotas pequeñas. La difusa es regresiva, ocurre por acción del alcohol, en la difteria e intoxicaciones. El corazón atigrado corresponde a una infiltración grasosa zonal retentiva, por hipoxia. Este aspecto se debe a la forma de vascularización: los segmentos arteriales de los pequeños vasos intramiocárdicos se disponen alternando sucesivamente con los venosos. Como la hipoxia es mayor en estos últimos, la infiltración ocurre su alrededor. El aspecto atigrado se nota a través del endocardio especialmente en los músculos papilares.

ACUMULACIÓN DE ESTERES DE COLESTEROL.

Macrófagos de citoplasma espumoso por ésteres de colesterol se producen en diversas lesiones: en la íntima arterial en el desarrollo de las placas ateromatosas; en el corion de la mucosa de la vesícula biliar en la colesterosis vesicular, en los xantelasmas, xantomas, en el colesteatoma del oído medio, entre otras. Los xantelasmas o pseudoxantomas son plaquitas amarillentas que se presentan especialmente en los párpados. Pueden estar asociados a hipercolesterolemia. Los xantomas son tumores histiocitarios. El colesteatoma del oído medio es secundario a la ruptura del tímpano por inflamación o trauma: el revestimiento del oído externo, con sus glándulas sebáceas se extiende al oído medio, donde se acumula material rico en colesterol y sus ésteres.

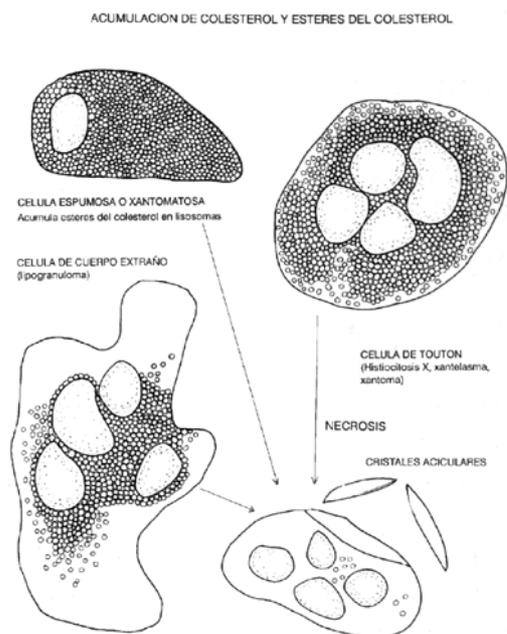


Figura 2.6
Representación esquemática de una célula xantomatosa, una célula multinucleada de Touton y una célula gigante multinucleada con fagocitosis de colesterol y estrés de colesterol.

Acumulación de Substancias Proteicas

La más importante corresponde a los corpúsculos o cuerpos de Mallory. Se producen en hepatocitos y se encuentran especialmente en la hepatitis alcohólica y cirrosis hepática de Laennec, rara vez en otras lesiones hepáticas. Por lo tanto, la presencia de cuerpos de Mallory significa, con alta probabilidad, daño hepático alcohólico.

Son masas hialinas, eosinófilas, en forma de grumos aislados o en conglomerados, que aparecen primero alrededor del núcleo y después pueden ocupar gran parte del citoplasma. (Son PAS negativos). Los hepatocitos que los contienen pueden sufrir diversas alteraciones, incluso necrosis, alrededor de la cual se forma una corona de polimorfonucleares. Los cuerpos de Mallory pueden desaparecer. En la hepatitis y cirrosis alcohólicas esto ocurre después de 3 meses de suspensión de la ingesta de alcohol.

Ultraestructuralmente están constituidos por filamentos de citoqueratinas. Microscópica y ultraestructuralmente son similares a los cuerpos de Lewy, que se observan en neuronas de la Substantia nigra en la enfermedad de Parkinson.

CAMBIO GLUCOGÉNICO.

El glicógeno, dependiendo de su cuantía, puede dar al citoplasma un aspecto espumoso, vacuolar o de célula vegetal. Citoplasma espumoso por el glicógeno tienen normalmente los hepatocitos. Las acumulaciones patológicas, que se limitan casi exclusivamente a las glicogenosis, producen el aspecto de tejido vegetal.

El glicógeno es demostrable cuando el tejido es fijado en medios no acuosos como el alcohol absoluto; se tiñe de rojo con el carmín de Best, azul pardo con el yodo, es PAS positivo, reacción que se negativiza cuando el tejido es pretratado con enzimas como la diastasa o amilasa. Al microscopio electrónico, se presenta en forma de partículas o gránulos que forman rosetas de 80 a 100 nm.

INFILTRACIONES.

Las alteraciones de la matriz extracelular o sustancia fundamental se consideran dentro de la patología celular esencialmente por la estrecha relación que esta sustancia tiene con la célula misma: aquélla, tanto en su componente amorfo como en el fibrilar, es un producto de la célula; además, a diferencia de otros productos celulares la sustancia fundamental, aunque no constituye una unidad viva como la célula, tampoco es un material inerte, sino que muestra alteraciones frente a estímulos similares a los que alteran la célula.

Las alteraciones principales de la sustancia fundamental son la degeneración hialina del tejido conectivo, la degeneración hialina vascular, la amiloidosis, la degeneración fibrinoide del colágeno y la degeneración mixoide.

El término hialino (hyalos, vidrio) tiene en este contexto el siguiente significado descriptivo: material homogéneo, vítreo, amorfo, de contenido proteico. En este sentido el amiloide también es una sustancia hialina. En las preparaciones histológicas el material hialino es eosinófilo, sin embargo con la tinción de van Gieson se distinguen el hialino del tejido conectivo, que se tiñe de rojo (fucsínófilo) y el hialino vascular y el amiloide, que se tiñen de amarillo (acidófilo).

DEGENERACIÓN HIALINA.

Esta alteración se observa en las serosas tras la organización de fibrina, así, en las pleuras y en la serosa esplénica; en el endocardio tras la organización de trombos murales. En estas condiciones se forman placas homogéneas, firmes, blanquecinas, de pocos milímetros de espesor a un centímetro o más, que le dan a la superficie aspecto de porcelana. El bazo así comprometido se llama bazo en caramelo. Placas similares se producen en la pleura en la asbestosis pulmonar. Esta degeneración hialina se ve también en cicatrices. No siempre se trata de un proceso patológico, ocurre en órganos involutivos, como en los folículos atrésicos y en los cuerpos albos del ovario.

Al microscopio, las zonas comprometidas aparecen fuertemente fucsínófilas; las fibras colágenas, engrosadas y fusionadas entre sí; las fibras elásticas y los fibroblastos tienden a desaparecer. Al microscopio electrónico, las fibrillas colágenas muestran una estructura normal, pero no se hallan dispuestas en haces, sino aislada y desordenadamente. El tejido hialinizado se puede calcificar.

La hialinización del colágeno IV corresponde al ensanchamiento de las membranas basales. Se la observa en túbulos renales, seminíferos y la mucosa bronquial. El mismo carácter tiene el engrosamiento de la pared capilar en glomérulos renales y pequeños vasos en la diabetes mellitus (microangiopatía diabética).

En la íntima y entre las fibras musculares de la túnica media de arteriolas, se pueden depositar sustancias proteicas del plasma. La pared arteriolar se engruesa, las fibras musculares se atrofian, y la arteriola comprometida aparece como un anillo grueso, pobre en núcleos y de lumen estrecho. La hialinización arteriolar se observa en la senectud, en la diabetes mellitus y en las arteriolas renales como consecuencia de hipertensión arterial.

AMILOIDOSIS Y AMILOIDE.

Amiloide

Es un nombre genérico para designar diversas sustancias que tienen en común estar constituidas por proteína fibrilar b-plegada. Este tipo de estructura no ocurre normalmente en las proteínas de los mamíferos. En nombre de amiloide, dado por Virchow, se debe a la similitud con el almidón en cuanto a la afinidad tintorial con el yodo.

El depósito de amiloide es extracelular y corresponde siempre a una condición patológica, la amiloidosis, no rara vez progresiva y letal. El daño local principal que produce la infiltración amiloidea es la atrofia. Estos depósitos pueden ser localizados (en un órgano), o generalizados (en muchos órganos). Las amiloidosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades puesto que las cadenas polipeptídicas del amiloide tienen diversa composición de amino-ácidos. Sin embargo, la estructura física del amiloide (figura 2.7) es similar en todas las sustancias amiloideas conocidas. Su componente principal es la fibrilla amiloidea, que está formada por dos filamentos helicoidales y que tiene 7 a 10 nm de diámetro. Las fibrillas amiloideas son visibles fácilmente al microscopio electrónico y aparecen dispuestas desordenadamente. El amiloide tiene, además, el componente P, que es una glicoproteína, y el componente C, matriz amiloidea químicamente heterogénea.

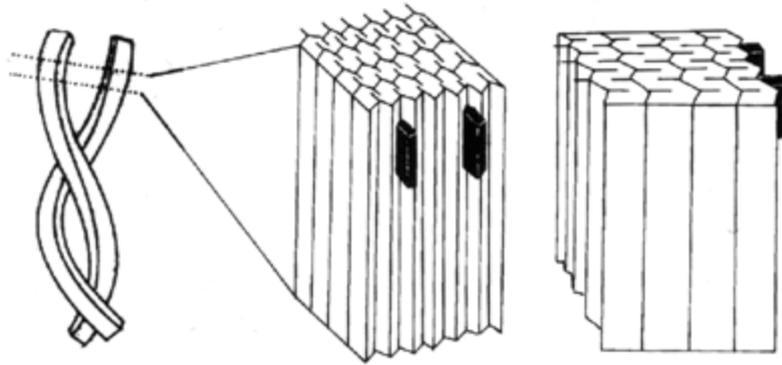


Figura 2.7
Configuración b ñegada de dos filamentos de amiloide formando una fibrilla y demostrando los sitios de unión del Rojo Congo (en negro).

De acuerdo con la secuencia aminoacídica de la fibrilla amiloidea, se distinguen diversos tipos de amiloide. En cada tipo se ha encontrado en el suero sanguíneo de los enfermos, una proteína precursora, que tiene la misma secuencia aminoacídica que la del amiloide del caso depositado en los tejidos. En la nomenclatura actual los tipos de amiloide se designan abreviadamente, de la siguiente manera: S significa proteína sérica precursora; a continuación, A significa amiloide, y la letra que le sigue denota el tipo. Los principales tipos son los siguientes: A (proteína A, obtenida de la fase aguda), L (cadena liviana de inmunoglobulina), F (familiar), E (endocrina) y S (senil). Así por ejemplo, SAL significa: proteína sérica precursora del amiloide de cadena liviana de inmunoglobulina (figura 2.8).

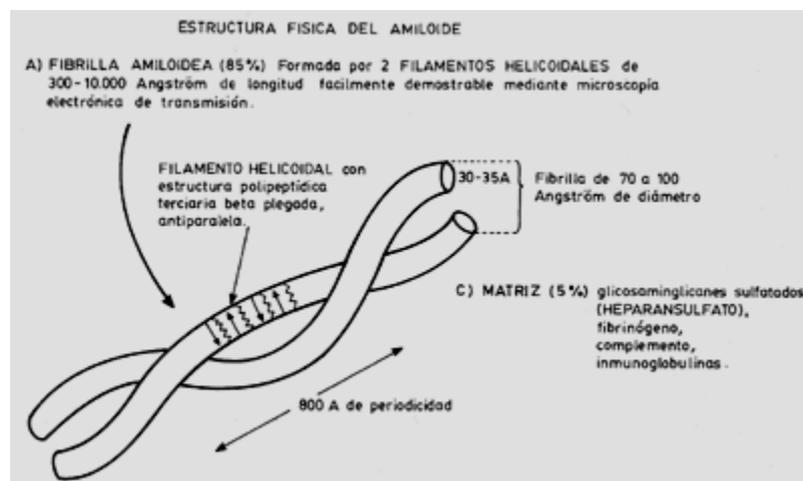


Figura 2.8
Estructura física del amiloide

Patogenia

Un importante avance en la comprensión de la patogenia de la amiloidosis, ha sido el hallazgo de proteínas séricas precursoras. En principio, esto permitiría detener o reducir el depósito de amiloide en los tejidos bajando el nivel sanguíneo de la proteína precursora o eliminándola. Sin embargo, no se conoce exactamente el mecanismo por el cual se produce el depósito en los tejidos a partir de la proteína sérica. Se cree que se realiza por clivaje enzimático. Por este mecanismo se ha logrado obtener in vitro fibrillas amiloideas a partir de proteína de Bence-Jones, que corresponde a cadenas polipeptídicas livianas kappa o lambda. Pero no siempre se logra formar fibrillas. Además, in vivo

en el mieloma, en que se excretan grandes cantidades de proteína de Bence-Jones por la orina, no se producen siempre depósitos de sustancia amiloidea. Lo mismo sucede en el amiloide AA: sólo bajo ciertas circunstancias se obtiene in vitro fibrilla amiloidea. El precursor sérico del amiloide AA es un componente normal del suero humano que se comporta como una proteína reactiva en la fase aguda y que aumenta en las inflamaciones, infecciones, traumatismos, cirugía, tumores diseminados y otras condiciones patológicas. Pero la causa de la transformación in vivo de esta proteína en fibrilla amiloidea es desconocida. Experimentalmente se ha podido comprobar que el suero humano tiene capacidad de degradar fibrillas AA; en cambio, el suero de pacientes con artritis reumatoide tiene esta capacidad muy reducida, como también el suero de algunos pacientes con inflamaciones crónicas. En la actualidad se tiende a pensar que el depósito amiloideo es un proceso dinámico en el que, por una parte, hay una constante neoformación de fibrillas amiloideas a partir de precursores séricos, pero también existe una degradación constante de estas mismas fibrillas que llegan sólo a la amiloidosis cuando el segundo proceso es excedido por el primero.

Reconocimiento del Amiloide

Los órganos con amiloidosis presentan aumento de volumen a pesar de la atrofia parenquimatosa que produce la infiltración amiloidea; la consistencia está aumentada, es firme y elástica; la superficie de corte es vítrea. Si uno corta de un órgano macizo comprometido como el hígado, una lámina de un par de milímetros de espesor y la coloca sobre una hoja con un texto escrito, se puede leer éste a través del tejido.

El amiloide se reconoce sólo mediante métodos morfológicos. En tejidos frescos de autopsias, mediante la prueba del lugol. Se sumerge por unos minutos un corte delgado de tejido fresco, el tejido con infiltración amiloidea toma una color caoba. Si este corte de tejido se sumerge en una solución de ácido sulfúrico al 5%, el color vira a un tono verde-azulado con que se destaca mejor la zona comprometida. El reconocimiento histológico se hace mediante la tinción con Rojo de Congo, colorante que tiñe al amiloide de color pardo rojizo. El tejido así teñido debe ser examinado bajo luz polarizada, con la que el amiloide presenta característicamente un dicroísmo verde. Dicroísmo es la propiedad de ciertos cristales birrefringentes de absorber en una determinada dirección, uno de los rayos polarizados, de manera que el cristal, en esa dirección, parece de otro color: si la luz incidente es blanca, en esa dirección aparece del color complementario al del rayo absorbido. Si antes de realizar la tinción de Rojo de Congo el tejido es tratado con una solución de permanganato de potasio, un grupo de sustancias amiloideas deja de teñirse con Rojo de Congo y de mostrar el dicroísmo: es el amiloide sensible al permanganato de potasio, que corresponde generalmente a las forma AA (figura 2.9). Las sustancias amiloideas resistentes al permanganato de potasio corresponden, entre otros, a los amiloides AL, AS, endocrinos y familiares con neuropatía. El examen mediante el microscopio electrónico permite reconocer con seguridad pequeñas cantidades de sustancia amiloidea al demostrar las fibrillas típicas. El método inmunohistoquímico con el uso de anticuerpos específicos de cada tipo, está comenzando a usarse en la actualidad.

Se distinguen dos formas de distribución: la generalizada y la localizada en un órgano.

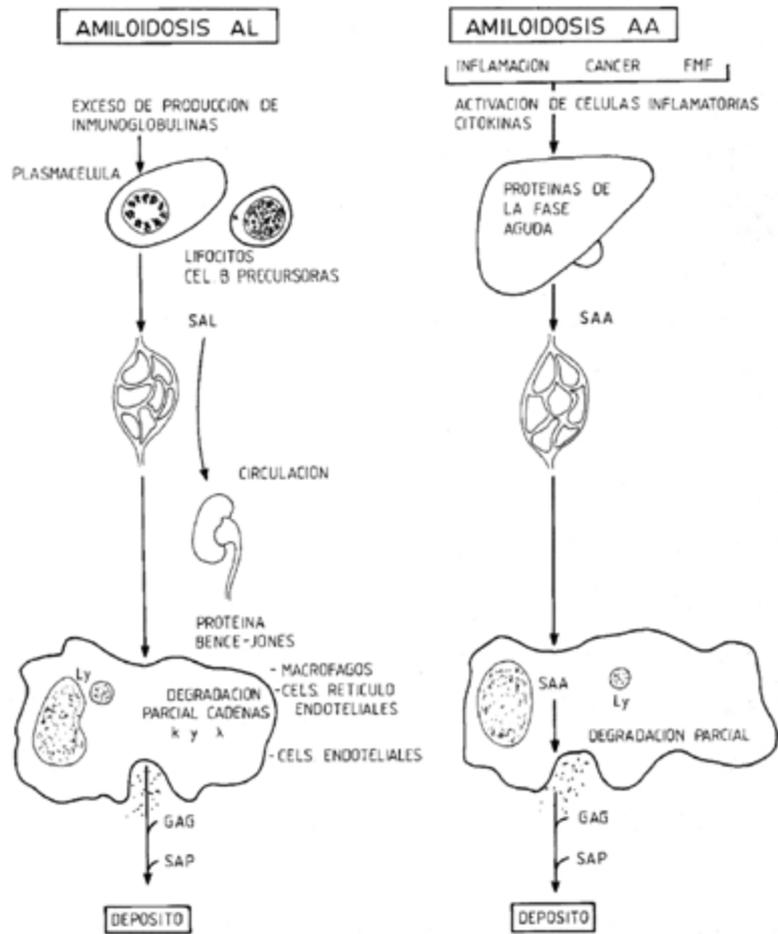


Figura 2.9
Posibles alteraciones previas al depósito de amiloide en las formas AL y AAA.

Amiloidosis Localizada

Se producen en la piel, glándula tiroides, islotes de Langerhans, corazón, cerebro. El depósito de amiloide en los islotes de Langerhans aumenta con la edad, siendo muy frecuente por sobre los 70 años. Es más acentuado en diabéticos de tipo II (diabetes mellitus del adulto) de larga data, pero su relación exacta con esta enfermedad se desconoce. El amiloide también se puede formar en tumores productores de algunas hormonas polipeptídicas como los insulinomas o nesidioblastomas funcionantes, el carcinoma medular del tiroides, en tumores secretores de hormona de crecimiento, etcétera.

Amiloidosis Generalizadas

En esta forma pueden distinguirse cinco grupos principales:

1. la primaria o idiopática,
2. la asociada a discrasia inmunocítica,
3. la secundaria o reactiva,
4. las heredofamiliares y
5. la senil.

La primaria o idiopática puede ser de tipo AL o AA, la asociada a discrasia inmunocítica es de tipo AL, la secundaria o reactiva es de tipo AA y las heredofamiliares de tipo AF salvo la asociada a fiebre mediterránea, que es de tipo AA. El tipo de la senil es AS.

La distribución de la infiltración amiloidea en las formas primaria y asociada a discrasia inmunocítica es similar: vasos sanguíneos, miocardio, musculatura del tracto gastrointestinal, lengua, nervios y vasos renales. Así, clínicamente se presenta cardiomegalia, malabsorción intestinal, macroglosia, polineuropatía, insuficiencia renal crónica. En la forma secundaria se afectan de regla: hígado, bazo, riñones (glomérulos, vasos, intersticio) (figuras 2.10 y 2.11), glándula suprarrenales, mucosa y vasos submucosos del tracto gastrointestinal. Las amiloidosis heredofamiliares, si bien son generalizadas, se presentan con el compromiso preponderante de un órgano: riñones en la fiebre mediterránea familiar (enfermedad hereditaria autosómica recesiva), nervios, corazón y riñones respectivamente en otras tres amiloidosis hereditarias autosómicas dominantes. La amiloidosis senil es muy frecuente después de los 70 años. Se comprometen aorta, suprarrenales, vesículas seminales, articulaciones, lengua, islotes de Langerhans, hipófisis, encéfalo y corazón. El compromiso cardíaco puede llevar a la muerte.

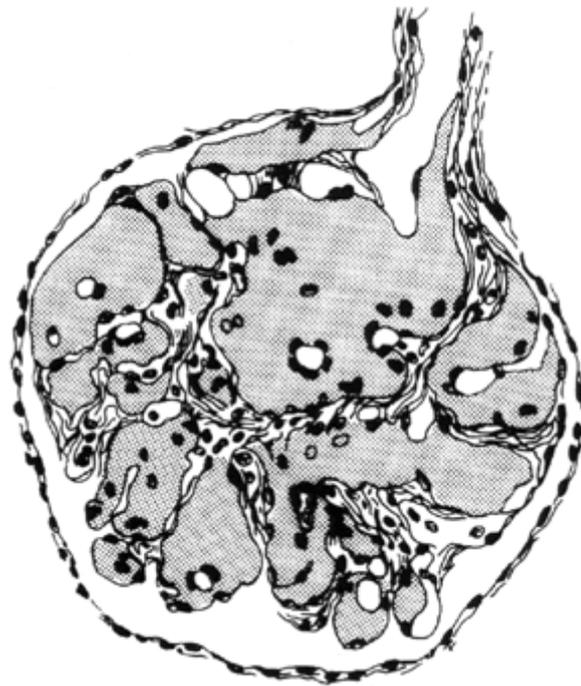


Figura 2.10. Amiloidosis renal. Depósito de amiloide en glomérulo que ocupa el mesangio y oblitera capilares.

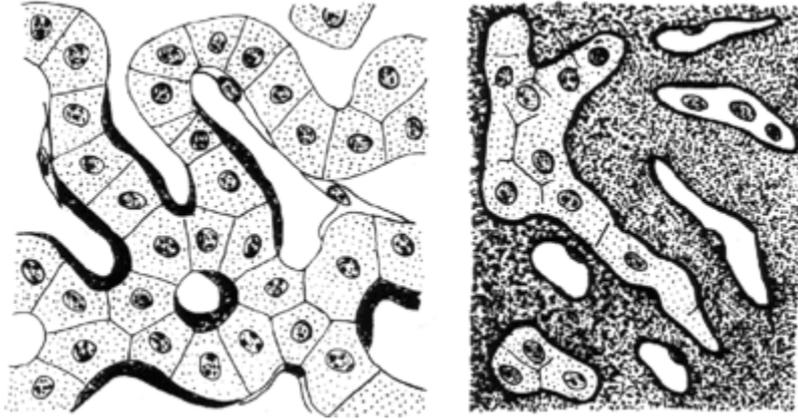


Figura 2.11.
 Amiloidosis hepática.
 Izquierda: Depósito incipiente de amiloide en espacio de Disse.
 Derecha: Depósito de amiloide en fase avanzada con adelgazamiento de trabéculas y atrofia de hepatocitos.

En el bazo el depósito puede ocurrir predominantemente en la pulpa blanca o en la roja. Cuando se afecta la pulpa blanca, macroscópicamente destacan los folículos en forma de nodulillos blanquecinos y se denomina bazo de sagú (figura 2.12). En cambio, cuando se afecta la pulpa roja, el depósito de amiloide es predominantemente en la pulpa roja, la superficie de corte del bazo muestra aspecto de jamón cocido y se lo llama bazo lardáceo.

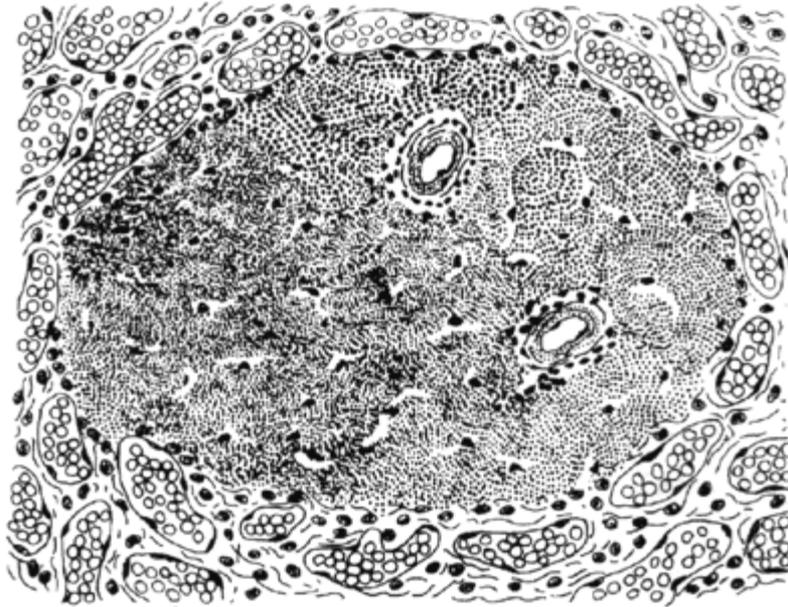


Figura 2.12.
 Amiloidosis esplénica (bazo de sagú). Depósito de amiloide en pulpa blanca.

Hasta mediados del siglo XX las amiloidosis más frecuentes eran las secundarias a procesos inflamatorios crónicos (tuberculosis, lepra, linfogranuloma venéreo, supuraciones crónicas como bronquiectasias, abscesos, empiemas pleurales, osteomielitis crónica), a parasitosis y a ciertos tumores (cáncer del recto, pulmón, útero, esófago, riñón, linfoma de Hodgkin y otros linfomas). Estas amiloidosis hoy día son menos frecuentes principalmente debido al mejor tratamiento de los

procesos inflamatorios, que ahora en menor proporción se hacen crónicos. La amiloidosis secundaria a la artritis reumatoide ha mantenido su frecuencia: alrededor del 10% de los casos.

Las amiloidosis de mayor frecuencia relativa en la actualidad son las AL asociadas a discrasia inmunocíticas, en que la cadena liviana de inmunoglobulina precursora es producida por células B como se observa en el 20% de los tumores derivados de estas células: los mielomas. Pertenecen a este grupo de discrasias inmunocíticas o plasmocelulares la macroglobulinemia de Waldenström, enfermedades de cadena pesada y otros tumores inmunocíticos.

Los depósitos amiloideos pueden desaparecer cuando la causa que los produce es tratada. Esto puede suceder, por ejemplo, en tuberculosis, parasitosis y supuraciones crónicas tratadas y en tumores extirpados relacionados con amiloidosis generalizadas. La reabsorción es más rápida en el hígado y bazo, donde toma meses, en cambio, es más lenta en el glomérulo, donde demora años.

Del total de las amiloidosis generalizadas la asociada a discrasia inmunocítica representa en la actualidad más de la mitad de los casos, siguen en frecuencia las seniles, algunas localizadas, las del grupo AA y por último, las familiares.

INFILTRACIÓN FIBRINOIDE.

Al microscopio de luz, las fibras colágenas con esta alteración aparecen tumefactas y homogéneas y tienden a fragmentarse. Esto se debe a una insudación de líquido rico en proteínas, entre éstas, fibrina entre las fibrillas normales. De ahí que las fibras así alteradas se tiñan de manera similar a la fibrina, en particular, toman el color amarillo con la tinción de van Gieson. La degeneración fibrinoide se observa en enfermedades del mesénquima, en los nódulos reumatoide y reumático, en el nódulo de Aschoff, y en varias otras enfermedades.

INFILTRACIÓN MIXOMATOSA.

Esta alteración consiste en la acumulación de mucopolisacáridos ácidos en el tejido conectivo con alteración de los elementos fibrilares. Las fibras colágenas y elásticas se fragmentan y desaparecen, las fibras musculares lisas se alteran y pueden desaparecer. Suelen producirse, además, cavitaciones que contienen mucopolisacáridos. La alteración se debe probablemente a la liberación de estas sustancias normalmente a unidas a proteínas, se trata por lo tanto de una mucofanerosis. Esta unión, con poca agua, encubre las propiedades histoquímicas de los mucopolisacáridos libres. Las localizaciones más frecuentes de la degeneración mixoide son: sinovial, aorta y válvulas cardíacas. En la sinovial la alteración aparece clínicamente como un quiste sinovial. En la aorta se denomina enfermedad de Erdheim o medionecrosis microquística de la aorta y suele constituir el substrato anatómico del aneurisma disecante de la túnica media. En las válvulas cardíacas es más frecuente en la mitral.