

PATOLOGÍA CELULAR Y TISULAR.

“Todas las formas de lesión tisular comienza con alteraciones moleculares o estructurales en las células”
R. Virchow

1. CAMBIOS ADAPTATIVOS CELULARES.

La célula normal está limitada a un estrecho rango de función y estructura por su programa genético de diferenciación y especialización, por la disponibilidad de substratos metabólicos y por las capacidades limitadas de sus vías metabólicas. Los estímulos fisiológicos exagerados y algunos estímulos patológicos, pueden dar lugar a cierto número de adaptaciones celulares en las que se alcanza un nuevo equilibrio que preserva la viabilidad de la célula.

A) Atrofia.

Es la disminución del tamaño y función celular por pérdida de sustancia celular. Cuando afecta a un gran número de células, el tejido u órgano disminuye de tamaño.

Etiología

- Disminución del funcionamiento (atrofia muscular [inmovilización postraumática])
- Pérdida de la inervación (atrofia muscular [poliomielitis])
- Disminución del flujo sanguíneo (atrofia renal)
- Nutrición inadecuada (atrofia serosa de la grasa)
- Pérdida de la estimulación endócrina (atrofia testicular, atrofia adrenocortical)
- Envejecimiento (atrofia cerebral)

Las atrofia pueden clasificarse según el tipo de tejido que sustituye un área de atrofia: Atrofia grasa (tejido adiposo), Atrofia fibrosa (Tejido conectivo fibroso), Atrofia parda (la sustitución de tejido se acompaña de pigmento), Atrofia serosa de la grasa (tejido mucinoso o mixomatoso)[ver adelante].

Patogenia.

La atrofia con lleva una reducción en los componentes estructurales de las células. Contienen menos mitocondrias y miofilamentos y menos reticulo endoplásmico. El mecanismo no se conoce con precisión pero hay que señalar que en el organismo existe un fino equilibrio regulado por la síntesis y la degradación proteica y que la disminución de la síntesis, el incremento del catabolismo o ambos factores pueden dar lugar a la atrofia. Las hormonas especialmente la insulina, las hormonas tiroideas, los glucocorticoides y las prostaglandinas, tienen influencia sobre este equilibrio proteico. Así incrementos leves de la degradación pueden dar lugar a la atrofia.

Lesiones.

Macroscópicamente cuando la lesión es en la mayoría de las células, los órganos afectados se observan de menor tamaño; apreciándose mejor esta condición en órganos pares cuando solo uno de ellos está afectado.

Microscópicamente en las células se presenta la formación de múltiples vacuolas autofágicas (fragmentos de organelos rodeados de membranas) las cuales pueden contener lipofucsina y la reducción de tamaño de las células, condición no fácilmente observable; en microscopía electrónica se observa la afección a los organelos. Existe según algunos autores la atrofia por sustitución, donde las células han sido sustituidas paulatinamente y en su mayoría por tejido conectivo, lo que provoca que el órgano disminuya de tamaño al contraerse las fibras de colágena, sin embargo esta es una fibrosis posterior a la necrosis de éstas células por lo que no se puede clasificar como atrofia.

Significancia.

La atrofia es una forma de respuesta adaptativa ya que las células reducen su tamaño para poder sobrevivir ante alguna carencia que no le permite su funcionamiento adecuado y aunque las células atroficas puedan tener una menor función, no están muertas. La atrofia puede progresar a unos niveles en que las células resultan lesionadas y mueren, siendo entonces sustituidas por tejido conjuntivo y adiposo. O por el contrario si vuelven a ser estimuladas pueden las células regresar a su tamaño inicial.

B) Hipertrofia.

Es un incremento en el tamaño de las células y en consecuencia del órgano correspondiente. El incremento se debe a la síntesis de más elementos estructurales.

Etiología.

Puede ser fisiológica o patológica (hipertrofia del miocardio) y se produce por:

- Mayor demanda funcional (hipertrofia muscular por ejercicio)
- Estimulación hormonal específica (hipertrofia del miometrio durante el embarazo).

Patogenia.

Las células que sufre esta adaptación son aquellas con poca o nula capacidad mitótica, principalmente las células estables (musculares). Al estar presente el estímulo, se produce un incremento en la síntesis de membranas, más enzimas, más ATP y más organelos citoplásmicos (mitocondrias, reticulo endoplásmico, filamentos), con lo que se consigue el equilibrio entre las demandas y la capacidad funcional de la célula. Para que se de ésta adaptación es necesario que la célula cuente con un aporte sanguíneo, nutricional e inervación suficientes.

Lesiones.

Macroscópicamente se observa un aumento en el tamaño del órgano.

Microscópicamente se aprecia las células aumentadas de tamaño aunque al igual que en la atrofia esta condición es de difícil observación en microscopía óptica.

Significancia:

La hipertrofia consigue satisfacer las demandas que esta sufriendo la célula por el estímulo, sin embargo si el estímulo continúa comienza a haber una serie de cambios degenerativos o de cambios regresivos, éstos últimos pueden ser debido a la limitación del aporte sanguíneo, de la disminución de la capacidad oxidativa de las mitocondrias o de alteraciones en la síntesis y degradación de las proteínas. Las células pueden regresar a su tamaño original si el estímulo es eliminado.

C) Hiperplasia:

Es un incremento en el número de las células y en consecuencia del órgano correspondiente. Se presenta en órganos y tejidos cuyas células tienen capacidad mitótica (epitelios, hepatocitos, fibroblastos y células hematopoyéticas y linfoides). Casi siempre la hipertrofia y la hiperplasia, se presentan simultáneamente, con excepción del músculo esquelético y cardíaco.

Etiología.

Puede ser fisiológica (Aumento de tamaño de la glándula mamaria durante la lactación) o patológica:

- Hormonal (Hiperplasia quística endometrial)
- Estimulaciones crónicas: (Hiperplasia glandular, Hiperplasia de neumocitos II)
- La llamada hiperplasia compensadora ocurre al existir la pérdida de uno de los órganos cuando son pares (pulmón o riñón) o en parte del órgano (hígado o piel) para llevar a cabo la actividad total del organismo. En esta situación es necesario que la membrana basal esté íntegra.
- La hiperplasia es también una respuesta en la curación de las heridas (tejido de granulación), por parte de fibroblastos y angioblastos.

Patogenia.

El estímulo (generalmente hormonal) provoca en las células un incremento en la síntesis de ADN y agrandamiento del tamaño celular, lo cual conllevará a un evento de mitosis.

Lesiones.

Macroscópicamente se observa un aumento en el tamaño del órgano.

Microscópicamente se aprecia mayor número de células condición difícil de evaluar con la observación en microscopía óptica. Las células hiperplásicas tienen casi siempre un aumento en la relación núcleo: citoplasma y presenta mayor número de mitosis.

Significancia:

La hipertrofia consigue satisfacer las demandas que esta sufriendo la célula por el estímulo, y en tanto continúe el estímulo, continuará la hiperplasia sin embargo debido a esta actividad mitótica es relativamente fácil que una hiperplasia patológica se transforme en una neoplasia aún cuando ya no esté presente el estímulo que lo originó.

D) Metaplasia:

Es un cambio reversible según el cual un tipo celular adulto (epitelial o mesenquimatoso) es sustituido por otro adulto del mismo origen embrionario. Se sustituyen células más especializadas, pero sensibles, por otras menos especializadas pero más resistentes a agresiones.

Patogenia.

La metaplasia es una sustitución y no una transformación. Cuando el organismo tiene una necesidad por agresión o por faltante de células se estimula a las células de reserva, las cuales tiene capacidad de diferenciación pluripotencial.

a. Metaplasia escamosa o epitelial.

Se presenta en epitelios (mucosas) sustituyendo epitelios simples por epitelios estratificados.

Etiología.

- Irritación crónica leve (inflamación por estímulos persistentes, contaminación, humo de cigarro, parasitosis, cálculos, urolitos)
- Deficiencia de vitamina A

Lesiones.

Macroscópicamente la mucosa presenta un aumento en el grosor con aspecto reseco, debido a la disminución de la producción de moco.

Microscópicamente se observa la sustitución de epitelio cúbico o cilíndrico simple por tejido plano estratificado, así como escasas o ausentes glándulas productoras de moco.

b. Metaplasia conjuntiva.

Se presenta en tejidos que se originan del mesodermo, principalmente en tejido conectivo el cual cambia a cartílago o a hueso. O el cambio de cartílago a hueso.

Etiología.

- Reparación de fracturas
- Neoplasias (Tumor mixto de glándula mamaria)
- Envejecimiento (osificación de los tendones)

Lesiones.

Se observa cartílago y/o hueso en donde no debe de haber en forma común.

c. Metaplasia mieloide.

Debido a la disminución de eritrocitos circulantes en forma crónica el organismo comienza a producir eritrocitos fuera de la médula ósea (hígado, bazo)

Significancia:

La metaplasia es un cambio adaptativo para preservar la estructura del órgano, sin embargo, la eliminación de células especializadas puede provocar en ocasiones mayores provocar otras alteraciones secundarias no deseables. Es frecuente encontrar cambios hiperplásicos y metaplásicos juntos pudiendo conllevar a cambios neoplásicos.

E) Displasia:

Es un término controvertido que se utiliza ampliamente y con poco rigor. Estrictamente hablando displasia significa alteración del desarrollo; sin embargo, habitualmente se usa aplicado a células epiteliales que han experimentado proliferación y alteraciones citológicas atípicas que afectan al tamaño, forma y organización celular. Dado que está en estrecha relación con la hiperplasia también se le llama hiperplasia atípica.

Etiología.

- Irritaciones crónicas
- Inflamación crónica.

Patogenia.

El estímulo crónico provoca que exista hiperplasia, metaplasia y finalmente que esta proliferación se de en forma desordenada con la consecuente pérdida del arreglo y una incompleta diferenciación de las células. El aumento de actividad proliferativa produce mayor cantidad de ADN y por lo tanto mayor basofilia de los núcleos y aunque existe un incremento en el número de mitosis estas son típicas.

Lesiones.

Las células displásicas se caracterizan por presentar pleomorfismo (variación en la forma y el tamaño) leve e hiper cromasia, incremento en la relación nucleo:citoplasma, incremento en el número de mitosis típicas, así como diferentes tipos de diferenciación en las células.

Significancia.

Por definición es un proceso reversible, sin embargo comúnmente, sin que exista evidencia estadística significativa, cambia a un proceso neoplásico por la producción de células indiferenciadas.

2. PATOGENIA DEL DAÑO CELULAR.

Si se sobrepasa el límite de la capacidad adaptativa, o si no es posible la respuesta adaptativa, se producen una serie de acontecimientos, denominados genéricamente lesión celular. La lesión celular es reversible hasta cierto punto, pero si el estímulo persiste o es bastante intenso desde el principio, la célula llega a un punto de no retorno y se produce una lesión irreversible y la muerte celular. El que tipos específicos produzcan una respuesta adaptativa, lesión reversible o irreversible depende de la naturaleza e intensidad de la agresión y de otras muchas variables relacionadas con el estado intrínseco de la célula. No obstante, esta amplia variedad de agentes potencialmente nocivos para la célula animal y a la diversidad de tipos celulares, los mecanismos de daño celular son relativamente reducidos: uno es el daño por hipoxia y el otro por daño a las membranas celulares.

A. Daño por hipoxia.

En la célula que se encuentra limitada en su aporte de oxígeno, ocurre un bloqueo de la fosforilación oxidativa. Por tanto los niveles intracelulares de ATP descienden rápidamente, además como el ATP existente se agota, se incrementa el nivel de fósforo inorgánico (Pi). Estos cambios activan la glucólisis anaeróbica, como una fuente alterna al proceso de producción de energía, por tanto se reducen los niveles de glucógeno celular.

En relación con los cambios antes mencionados, se presenta una disminución del pH intracelular, la cual produce precipitación de la cromatina nuclear; al mismo tiempo, la mitocondria presenta pérdida de gránulos de la matriz y desarrolla una hinchazón de baja amplitud. Al disminuir los niveles de ATP deja de funcionar la bomba Na-K, con lo cual penetran los iones de Na⁺ y Ca⁺⁺ al interior de la célula y salen de K y Mg, trayendo como consecuencia que junto con el Na⁺ penetre H₂O al interior. Todo lo anterior ocurre durante los primeros 15 minutos de iniciada la hipoxia. [Degeneración albuminosa]

Entre los 15 y 30 minutos ocurre distorsión de la membrana celular, con pérdida de estructuras especializadas como las microvellosidades. Se hace evidente la dilatación del retículo endoplásmico (RE) por la entrada de H₂O. [Degeneración hidrópica]

Entre los 30 y 60 minutos se desagregan y se desprenden los polirribosomas del RER, el citoplasma se torna pálido y la célula se hincha, con lo que se inhibe la síntesis de proteínas [Degeneración grasa]. Al mismo tiempo las mitocondrias sufren una hinchazón de alta amplitud debido a que se agotan las reservas de ATP; además empiezan a aparecer depósitos amorfos densos en el interior de la mitocondria, asociados al daño a la membrana interna.

Entre las 2 y las 4 horas la mitocondria continua hinchándose por la entrada de Na⁺ y Ca⁺⁺ así como de H₂O. Los depósitos floculentos siguen incrementándose y empiezan a surgir roturas en la membrana mitocondrial externa. La hinchazón del RE continua y finalmente se fragmenta. Simultáneamente aparecen roturas en la membrana celular. La cromatina nuclear se encuentra precipitada (picnosis). [Punto de no retorno]

De ésta etapa en adelante los cambios se hacen más evidentes. Las membranas de los organelos se fragmentan, la cromatina nuclear sufre lisis (cariolisis) y aparecen en el citoplasma figuras de mielina provenientes de fragmentos de membranas. En las últimas etapas del daño celular, los lisosomas se hinchan y liberan su contenido de enzimas en el citoplasma, el proceso de autólisis principia. [Necrosis]

El factor que determina la reversibilidad de los cambios es el que se mantenga la integridad de la membrana interna mitocondrial, ya que ahí es donde se localiza la ATPasa, y es donde se produce el ATP a partir de ADP y Pi.

B. Daño celular por lesión a membranas.

Las causas más frecuentes incluyen: sustancias químicas tóxicas, como los metales pesados, medicamentos, toxinas bacterianas producidas por *Clostridium* sp, además de radiaciones, sistema de complemento y deficiencias nutricionales como la vitamina E y la de selenio.

Las sustancias tóxicas lesionan a las membranas a través de diferentes mecanismos. El más común es la interacción directa con la membrana, como es el caso de los metales pesados donde su unión con los aminoácidos (aa) sulfurados causan alteración de las proteínas de las membranas, lo que facilita la entrada de Na⁺ y H₂O al interior de la célula [Degeneración albuminosa y hidrópica], y la posible necrosis de la célula.

Otro mecanismo opera a través de la peroxidación de los lípidos de la membrana celular y de las membranas de los organelos. Los peróxidos formados son inestables y se rompen para formar finalmente aldehídos y otros radicales libres orgánicos. Asociado con la peroxidación de lípidos, se produce daño a las enzimas y proteínas estructurales de las membranas [Degeneración hidrópica]. Un daño importante ocurre en la membrana del RER, donde se separan los polirribosomas, con lo cual se suspende la síntesis de proteínas, entre ellas la transportadora de lípidos [Degeneración grasa]. Si el daño tóxico continua, se puede rebasar el punto de no retorno, con lo cual la célula entrará en fase de necrosis.

3. CAMBIOS DEGENERATIVOS

Como ya vimos arriba la patogenia de las degeneraciones, nos denotan que estas se tratan de un trastornos en el metabolismo celular donde existen sustancias que se modifican o se acumulan en el citoplasma.

A. Degeneración albuminosa/ D. turbia/Hinchazón celular

Este fenómeno se observa al microscópio como una respuesta de la célula a la incapacidad de mantener la homeostasis iónica e hídrica ante casi cualquier hipoxia. Es la primera manifestación de casi todas las formas de lesión celular por lo que no representa esta lesión importancia diagnóstica y muchas muestras tienen este aspecto debido al método de sacrificio.

Etiología:

- Hipoxia leve de corta duración
- Fiebre
- Tóxicos leves

Lesiones:

Los órganos afectados son: hígado, riñones y miocardio

Cuando afecta a todas las células de éstos órganos produce cierta palidez, mayor turgencia, aumento del peso del mismo y la cápsula se ve tensa.

Microscópicamente se observa aumento de tamaño de la célula y se torna redonda, esto es notorio debido a la compresión de la microvascularización del órgano. El citoplasma se torna de aspecto turbio (“aspecto de vidrio esmerilado” o de “leche cortada”). Los núcleos son ligeramente hipercromáticos y ligeramente desplazados.

Significacia.

No provoca alteraciones funcionales. No representa esta lesión importancia diagnóstica

B. Degeneración hidrópica

De acuerdo con la patogenia del daño celular, si la hipoxia o el daño a la membrana continúan, también continuará el desequilibrio electrohídrico dentro de la célula con la consecuente entrada de líquido intersticial.

Etiología:

- Ibidem pero por más tiempo
- Quemaduras de primer y segundo grado

Lesiones:

Los órganos afectados son el hígado, los riñones y los epitelios.

El aspecto macroscópico es el mismo, la cápsula un poco más tensa. A nivel de piel pueden verse pequeñas ampulas.

Microscópicamente además se observan vacuolas de diferentes tamaños en el citoplasma que al ser teñidas con diferentes colorantes no presentan afinidad. El núcleo se observa claramente desplazado hacia la periferia.

Significacia

Esta lesión representa la incapacidad de las células o del organismo para retornar a su estabilidad.

C. Degeneración grasa/Cambio graso/Esteatosis/Lipidosis

Se refiere a la acumulación excesiva de lípidos en las células de tejidos no adiposos (hepatocitos, células renales, miocitos cardíacos, células epiteliales y algunas otras).

Fisiología.

Metabolismo normal de los lípidos:

Los lípidos provenientes de los adipocitos y de la dieta, entran en la célula como ácidos grasos libres, los cuales son en su mayoría esterificados para producir triglicéridos. Algunos otros son utilizados para producir ésteres de colesterol, o bien fosfolípidos y algunos más son degradados para producir energía y cuerpos cetónicos. El hepatocito es capaz de formar ácidos grasos a partir de acetatos. Para que se pueda exportar del hepatocito, los triglicéridos deben de combinarse con una proteína transportadora de lípidos (apoproteína), para formar lipoproteínas. En el aparato de Golgi son empaquetadas para ser liberadas y para ello es necesario el Ac. Orótico.

Etiología y Patogenia.

- Transtornos de captación
 - Dieta rica en grasa o escasa alimentación de los animales en animales con altos índices de movilización de grasa (ayunos prolongados, estados de caquexia, gestación, lactación, enfermedades crónicas). Los corticoesteroides también movilizan las grasas desde el tejido adiposo (estados de estrés). Aquí la grasa se acumula en los hepatocitos ya que intentará producir triglicéridos que se traducirá en energía para el organismo.
- Transtornos de la utilización y síntesis.
 - Deficiencias nutricionales de cofactores como colina o metionina que impiden la conversión de ácidos grasos en fosfolípidos.
 - Esterificación incrementada para formar más triglicéridos en casos de hipoxia o por intoxicación etílica. Se disminuye la oxidación de los ácidos grasos
 - Disminución en la síntesis de la apoproteína por hipoproteinemia directa por la dieta baja en proteínas o por enfermedades crónicas o por intoxicación por fósforo, tetracloruro de carbono, tetraciclinas, en donde se daña el retículo endoplásmico rugoso y se inhibe la síntesis de proteínas.
- Transtornos de liberación
- Deficiencia de Ac. orótico

Lesiones.

Macroscópicamente se observa principalmente en el hígado color amarillo homogéneo, hipertrofia, consistencia grasosa y friables y el tejido flota en el agua.

Microscópicamente se observan vacuolas bien demarcadas en el citoplasma. Comienza con la formación de diminutas inclusiones (liposomas) cerca del RER (esteatosis de gota fina). A medida que el proceso progresa, las vacuolas coalescen creando espacios claros que desplazan el núcleo a la periferia (esteatosis de gota gruesa). Ocasionalmente se rompen las células contiguas y los glóbulos grasos coalescen formándose quistes grasos. En el hígado se presenta sobre todo en el área centrolobulillar, en el riñón se aprecia en las células epiteliales de los túbulos proximales y en el miocardio se observa sobre todo en los miocitos de la zona papilar.

Para identificar la grasa en los cortes histológicos es necesario preparar cortes por congelación del tejido fresco o fijado en solución acuosa de formalina. Los cortes pueden teñirse con Sudán III, Sudán VI o Rojo oleoso, los cuales tiñen los lípidos de color rojo anaranjado.

Significancia.

Esta lesión es reversible si se elimina la causa que lo originó. De progresar puede llegar hasta necrosis.

D. Degeneración glucogénica/infiltración glucogénica

El glucógeno se encuentra normalmente en el citoplasma celular, sobre todo en aquellas células que lo requieren para su actividad, como la célula muscular o la renal; o en forma de depósito transitorio como ocurre en el hígado. Estas células no dependen de insulina para poder ingresar la glucosa a sus células. La acumulación excesiva obedece a trastornos sistémicos extracelulares, en los que hay desequilibrio entre la glucogénesis y la glucólisis.

Etiología.

- Diabetes mellitus. Trastorno crónico que afecta al metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. El rasgo característico de la enfermedad es la hiperglucemia, que refleja una alteración en la utilización de los carbohidratos (glucosa) como resultado de una respuesta defectuosa o deficiente de la secreción de insulina.
- Enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis) en donde existe deficiencia genética de enzimas que participan en el metabolismo del glucógeno. En humanos, existen por lo menos doce síndromes asociados a éstas deficiencias.

Lesiones.

Principalmente en la Diabetes, el glucógeno se localiza en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal y en el asa de Henle, así como en las células hepáticas, en las células beta de los islotes de Langherhans y en fibras del músculo cardíaco. El glucógeno intracelular produce marcada vacuolización del citoplasma.

La tinción con carmín de Best o la reacción del PAS da un color rojo a violeta del glucógeno. La digestión con diastasa (abundante en la saliva) sirve de control adicional, mediante la hidrolización del glucógeno.

4. NECROSIS

“La muerte puede consistir en ir perdiendo la costumbre de vivir”

Gonzalez-Ruano

La muerte somática o muerte de un organismo solo puede ser legalmente diagnosticada por un médico una vez que ha ocurrido pérdida del pulso, paro del latido cardíaco, paro respiratorio y pérdida de ondas electroencefálicas.

La necrosis puede definirse como los cambios morfológicos que siguen a la muerte celular en un organismo o tejido vivo, y que se deben a la progresiva acción degradativa de las enzimas lisosómicas propias (autólisis) o de otras células como las fagocíticas (heterólisis), sobre las células lesionadas en forma letal. La necrosis es la principal manifestación de la lesión celular irreversible.

La muerte celular se determina cuando se pierde la integridad de la membrana interna mitocondrial, ya que ahí es donde se localiza la ATPasa, y es donde se produce el ATP. La muerte celular programada o apoptosis se trata en el siguiente apartado.

La célula muerta suele mostrar aumento en la eosinofilia, atribuible en parte a la pérdida de la basofilia normal de ARN citoplasmático y en parte a la afinidad a la eosina que presentan las proteínas desnaturalizadas. Las células tienen aspecto turbio por la pérdida del glucógeno. Cuando las enzimas lisosómicas han digerido los organelos, el citoplasma se vacuoliza.

En las células con lesiones letales o subletales, también se producen cambios nucleares. El primer cambio es la condensación reversible de la cromatina, que forma grandes acúmulos adheridos a la membrana nuclear y al nucléolo. A medida que progresan los cambios la degeneración nuclear puede tomar dos caminos. El núcleo se contrae progresivamente y se transforma en una pequeña masa arrugada de cromatina condensada (picnosis). Con el tiempo, en algunas células, esta cromatina sufre disolución progresiva (cariólisis) por acción autolítica de las ADNasas. En otras células, tras la picnosis, el núcleo se rompe en múltiples grumos (cariorrhexis).

La muerte celular no sigue siempre a la inmediata disolución de la célula. Según la relación entre la proteólisis, coagulación de las proteínas y calcificación progresivas se pueden distinguir los caminos que dan origen a los tipos morfológicos de necrosis.

A. Necrosis Coagulativa.

Se caracteriza por que las proteínas citoplasmáticas sufren una degradación parcial o coagulación por lo que no hay pérdida del detalle celular, lo que permite identificar los límites celulares y de la arquitectura tisular. Posiblemente este patrón se deba a la desnaturalización no solo de las proteínas estructurales sino también de las proteínas enzimáticas, con lo que se bloquea la autólisis.

Etiología.

- Isquemia repentina y severa ocasionada por trombos, émbolos o éstasis sanguínea severa (infartos). Excepto en sistema nervioso.
- Isquemia por vasoconstricción sostenida ocasionada por
- congelación
- toxinas de hongos como la ergotamida producida por *Claviceps paspali* y *Cl. purpureae*
- Toxinas bacterianas de *Fusobacterium necrophorum*, *Salmonella*, *E. coli*, *Cl. Perfringens*
- Quemaduras por frío o por calor
- Deficiencia de Vit. E y/o Selenio (ver abajo en necrosis de Zenker)

Lesiones

Macroscópicamente el tejido conserva la arquitectura, pero el área lesionada se torna de color pálido, inclusive de color grisáceo bien delimitado; la consistencia es firme y el área puede estar deprimida.

Microscópicamente la arquitectura tisular se conserva pero hay pérdida del detalle celular, se pueden observar todos los cambios citoplasmáticos y nucleares descritos arriba.

Necrosis o Degeneración de Zenker/ Degeneración hialina.

Esta necrosis es una necrosis coagulativa que tiene la cualidad de presentarse en el músculo esquelético estriado y cardíaco caracterizada por la apariencia hialina de las fibras musculares. Ocurre más comúnmente en rumiantes y por la apariencia del músculo la enfermedad se conoce como “músculo blanco”.

Debido a que la enfermedad es progresiva, si se trata en forma temprana puede ser reversible el problema, por ello muchos autores lo consideran un proceso degenerativo, sin embargo si la enfermedad progresa las células llegarán al punto de no retorno. También la apariencia microscópica denota un proceso necrótico.

Etiología.

- Deficiencia de Vit. E y/o de Selenio

Patogenia.

Al degradarse los ácidos grasos, uno de los metabolitos resultantes es el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual daña las membranas celulares ya que destruyen los lípidos de éstas (peroxidación lipídica), dañando la bomba Na-K, permitiendo la entrada de agua y electrolitos.

El organismo metaboliza el H_2O_2 a través de la glutatión peroxidasa la cual en su constitución contiene selenio.

La vitamina E es antioxidante de los ácidos grasos lo que no permite que exista gran cantidad de H_2O_2 en el organismo.

Por ello la deficiencia de vitamina E provoca aumento en la cantidad de H_2O_2 en el organismo y la deficiencia de selenio provoca que aún cantidades “normales” de H_2O_2 no pueda ser metabolizado.

Lesiones.

Macroscópicamente el músculo afectado está pálido y seco y usualmente presenta estrías longitudinales evidentes o un color blanco tiza debido a la deposición de calcio. Las lesiones cardíacas toman la forma de placas subendocárdicas bien definidas. Los cambios degenerativos en el corazón pueden ocasionar dilatación ventricular derecha con las consecuencias sistémicas.

Microscópicamente las fibras musculares presentan citoplasma con apariencia hialina (rosa brillante y homogéneo), sin estrías y con núcleos basófilos y pequeños (picnóticos).

B. Necrosis licuefactiva/Necrosis colicuativa

Esta se caracteriza por la desintegración del material necrosado, de modo que se pierde el detalle morfológico celular y tisular como consecuencia de autólisis y heterólisis rápidas e intensas.

Los rasgos morfológicos de esta necrosis dependen de la potencia de las enzimas liberadas y de las características bioquímicas del tejido como en el caso de los fosfolípidos del sistema nervioso que ante una agresión mínima como lo es hipoxia por más de 5 minutos puede desarrollar éste tipo de necrosis llamada “malasia” o reblandecimiento.

Etiología.

- Hipoxia, Anoxia o Isquemia en sistema nervioso
- Bacterias piógenas (Streptococcus, Staphylococcus, Corynebacterium pyogenes, E. Coli)
- Traumatismo en tejidos con gran cantidad de enzimas (Páncreas y Estómago)

Lesiones.

Macroscópicamente se observa la pérdida de continuidad en el tejido y la presencia de material purulento (pus) caracterizado por ser de consistencia semilíquida a cremosa de color blanca, amarilla, verde, negra o combinación de éstos con algunos grumos duros. Este material puede estar disperso en los tejidos (Flegmón), disperso en alguna cavidad natural (Empiema) o delimitado por una cápsula de tejido conectivo (Absceso).

Microscópicamente se observa la pérdida de la arquitectura tisular y del detalle celular quedando solamente una sustancia amorfa eosinófila con gránulos basófilos correspondientes a detritus celulares o a depósitos de iones de calcio. También se encuentran abundantes leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos y piocitos [neutrófilos con 5 o más lobulaciones]) y algunos macrófagos. En caso de tratarse de un absceso este material se encontrará rodeado de una cápsula de tejido conectivo formado por fibroblastos y fibrocitos.

C. Necrosis caseosa.

Este tipo de necrosis tiene un aspecto característico de detritus blandos, friables, de color gris blanquecino, similar al queso cottage o al requesón de allí su nombre y que presenta depósitos de calcio en forma de grumos blanquecinos de consistencia yesosa.

Etiología.

- Mycobacterium spp
- Corynebacterium ovis
- Brucella ovis

- Cuerpos extraños
- Bacterias piógenas en aves

En los primeros cuatro casos se caracterizan por ser difíciles de eliminar por parte del sistema inmune, esto hace que el proceso se convierta en un proceso crónico y que el organismo trata de eliminarlo a través de células especiales como las células gigantes, que se trata de macrófagos modificados con gran capacidad de fagocitar.

En el caso de las aves, se debe a que ellas no tienen neutrófilos con mieloperoxidasas, enzima encargada de degradar dando el aspecto licuefactivo. Los heterófilos, caracterizados por grandes gránulos generalmente generan cuadros de necrosis caseosa ante cualquier bacteria.

Lesiones.

Macroscópicamente se parece mucho al absceso, ya que es un área delimitada de forma redondeada, de consistencia dura, crepitante al corte; en el interior hay un material de consistencia reseca, con aspecto de requesón de color blanco, grisáceo, o verdoso.

Microscópicamente también se parece mucho a la necrosis licuefactiva ya que se observa la pérdida de la arquitectura tisular y del detalle celular quedando solamente una sustancia amorfa eosinófila con abundantes gránulos basófilos correspondientes a detritus celulares o a depósitos de iones de calcio. También se encuentran abundantes leucocitos pero los que más abundan son los macrófagos dada la naturaleza crónica de la necrosis y muy especialmente células gigantes tipo Lanhans y tipo cuerpo extraño. También se encuentra en ocasiones otras células como linfocitos, neutrófilos o eosinófilos. Además se encuentra rodeado de una cápsula gruesa de tejido conectivo formado por fibroblastos y fibrocitos.

D. Necrosis Grasa.

Esta es una forma morfológica específica de muerte celular que se da en el tejido adiposo principalmente en los depósitos naturales de grasa (subcutáneo, mesenterio, alrededor del riñón y en el surco coronario) y se debe a la acción de las lipasas.

Etiología

- Pancreatitis necrótica aguda.

Las lipasas del páncreas son activadas y liberadas, destruyendo no solo el tejido pancreático, sino también las células adiposas del páncreas y del peritoneo. Las causas más frecuentes son por traumatismo abdominal (atropellamiento) con lesión en páncreas.

- Necrosis traumática de la grasa. Ocurre principalmente en glándulas mamarias
- Inflamación aguda. Debido a la acción de las enzimas lisosómicas de los neutrófilos.
- Necrosis ideopática. Ocurre en bovinos viejos a nivel de omentos.

Lesiones

Macroscópicamente en los depósitos de grasa se observan placas blanquecinas opacas duras.

Microscópicamente, la necrosis se manifiesta en forma de focos en los aparecen las sombras de los adipocitos necrosados, cuyo contenido lipídico ha sufrido lisis, rodeados de reacción inflamatoria. Los ácidos grasos liberados debido a la degradación de los triglicéridos por acción de las lipasas, se unen a calcio formando jabones de cálcicos que aparecen como depósitos granulares basófilos y que son los responsables de la apariencia macroscópicamente.

E. Gangrena/Necrosis gangrenosa.

La necrosis gangrenosa no es una forma específica de muerte celular. Es un término arcaico empleado para denotar una necrosis isquémica de extremidades, la cual característicamente es atacada por bacterias saprófitas. En estos casos los tejidos experimentan muerte por isquemia y necrosis coagulativa, modificada por la acción licuefactiva de las bacterias y de los leucocitos que infiltran el tejido. Cuando domina el patrón de coagulación, el proceso se denomina gangrena seca y cuando domina el proceso licuefactivo se designa gangrena húmeda. Hay que denotar que las bacterias dominarán más en lugares húmedos como en vísceras. Macroscópicamente se observan zonas de color negro reseca y acartonadas o húmedas y brillantes respectivamente.

Existe además otra forma, la gangrena gaseosa que se caracteriza por la formación de burbujas de gas. Generalmente es ocasionada por bacterias del género *Clostridium*, las cuales producen gas a partir del tejido muerto. Se ha observado en enfermedades como edema maligno y pierna negra

La complicación más importante de cualquiera de las gangrenas es la muerte por septicemia o toxemia.

Destino del tejido necrosado.

§ Reabsorción. Por fagocitosis total del área

§ Descamación. Por desprendimiento del tejido necrosado provocando zonas de escoriación (capas celulares superficiales) o úlceras (capas profundas de tejido)

§ Regeneración. Sustitución por células iguales a las necrosadas

§ Cicatrización. Sustitución por tejido conectivo

§ Metaplasia. Sustitución por tejido del mismo origen embrionario pero más resistente

§ Encapsulamiento. Que el organismo delimite las células muertas a través de tejido conectivo

§ Calcificación. Que se acumulen grandes cantidades de calcio para evitar la destrucción de tejido adyacente.

§ Gangrena. Que se contamine con bacterias.

Significancia.

La necrosis representa el punto de no retorno de una célula ya sea por duración de la lesión o por la intensidad de acuerdo al agente etiológico y al tipo de célula. La necrosis siempre es un evento al cual el organismo va a responder con un proceso inflamatorio para poder eliminar al agente y reparar esa zona finalmente. Si el organismo no lo logra hacer el proceso necrótico o aquello que le dio origen seguirá dañado tejido pudiendo causar la muerte somática o la inhabilitación de tejidos.

4ª. APOPTOSIS

El fenómeno de apoptosis significa en griego caída de en referencia a los pétalos de las flores. En 1972, los doctores John Kerr, Andrew Wyllie y Sir Alastair Currie propusieron este término a la muerte celular programada genéticamente y que difiere de la necrosis en su morfología, su bioquímica, incidencia y origen, siendo un balance entre la proliferación y la muerte. Ocurre tanto en células embrionarias como en células adultas, así como en células sanas y en células enfermas o neoplásicas.

La necrosis se da a un grupo de células, las cuales han sufrido algún daño, teniendo como resultado la alteración de las funciones, la hinchazón de la célula y su posterior destrucción. En el caso de la apoptosis, esta es inducida por varios mecanismos bioquímicos que implica la expresión de algunos genes que aún se investigan y entre los que resaltan el p53 y el c-myc.

§ La célula comienza a condensar su citoplasma y material nuclear y pierde estructuras de la membrana como microvellosidades o desmosomas,

§ El núcleo puede fragmentarse en varias porciones

§ Hay la salida de electrolitos y líquido con lo que la célula pierde tamaño

§ El citoesqueleto celular comienza a agregarse con lo que la célula adquiere forma de roseta

§ El retículo endoplásmico liso comienza a formar pequeñas membranas las cuales contienen organelos intactos y al unirse a la membrana celular se separan formando los cuerpos apoptóticos.

§ Estos cuerpos apoptóticos son fagocitados por células cercanas o por macrófagos donde son digeridos pero sin inducir proceso inflamatorio ya que los cuerpos apoptótico presentan en su membrana algunos factores que inducen la fagocitosis pero siguen siendo detectados como propios.

A nivel de microscopio óptico lo que podemos observar son los cuerpos apoptóticos de diferentes tamaños, forma oval a redonda, eosinofílicos, algunos con material nuclear basófilo.

En ciertas circunstancias los cuerpos apoptóticos reciben otras denominaciones tales como: cuerpos de Councilman en el hígado, cuerpos carioplásticos en las criptas intestinales, cuerpos tangibles en centros germinales de linfonodos y en piel, cuerpos de Civatte en liquen plano y en células después de irradiación ultravioleta.

Este fenómeno se ha visto ocurre en plantas, insectos, anfibios principalmente durante la metamorfosis, peces, aves y mamíferos. Durante vida embrionaria este es un fenómeno que si no ocurre se traduce en malformaciones. En las células que normalmente ocurre apoptosis son timo, próstata, útero, corteza

adrenal, células de la granulosa, células linfoides y eritroides, células endoteliales y neuronas. También en tejido dañados, después de la inflamación se induce apoptosis, o en tejido con involución de hiperplasia o en atrofia. También con algunas toxinas, en procesos febriles, postirradiación o con algunos fármacos. El que no se induzca la apoptosis en células donde debería ocurrir, se puede iniciar un proceso neoplásico. Las células lábiles como los linfocitos al momento de dividirse si contienen alguna alteración genética se induce el mecanismo de apoptosis para evitar la proliferación de células mutantes.

El conocimiento de este fenómeno está siendo aprovechado para inducir la apoptosis en células neoplásicas y en procesos inflamatorios que deterioran al organismo.

5. CALCIFICACIÓN

La calcificación patológica es el depósito anormal de sales de calcio, junto a cantidades menores de hierro, magnesio y otras sales minerales, en lugares diferentes al tejido óseo y dentario. El calcio puede acumularse como fosfato de calcio o como carbonato de calcio e incluso en la forma de hidroxapatita, de manera similar a lo acontecido en el hueso normal.

Cuando el depósito tiene lugar en tejidos no viables o necrosados se denomina calcificación distrófica; por el contrario cuando el depósito tiene lugar en tejidos viables se denomina calcificación metastásica.

A. Calcificación Distrófica.

Se presenta en tejidos en los que, después de ocurrir necrosis, disminuye el pH local, ya sea por la acción del agente etiológico o por características del mismo tejido, lo que facilita el depósito de calcio. Los niveles de calcio sérico se encuentran normales.

Etiología.

- Necrosis de cualquier tipo, principalmente en N.caseosa (Tuberculosis, Actinomicosis, Botriomicosis)
- Válvulas cardíacas degeneradas o envejecidas
- Agente etiológico, el cual muere dentro del tejido (Triquinella spirallis, fasciolas y metacéstodos)
- Ateromas (lesiones focales de la íntima de los vasos sanguíneos caracterizadas por el acúmulo de lípidos)

Patogenia.

La patogenia de la calcificación distrófica es poco conocida. La iniciación intracelular se da en las mitocondrias necróticas, las cuales tienden a acumular calcio; la iniciación extracelular tiene lugar en vesículas rodeadas de membranas las cuales derivan de células degeneradas o envejecidas las cuales atraen al calcio por la afinidad con los fosfolípidos ácidos y por los fosfatos; es decir la lesión de la célula produce la disminución del pH local. Tras la iniciación, la propagación de la formación del fosfato cálcico cristalino depende de la concentración de calcio y fosfato en el espacio extracelular y de la presencia de inhibidores de minerales y colágena, ésta última parece estimular el crecimiento del cristal.

Lesiones.

Macroscópicamente aparecen como finos gránulos o grumos blanquecinos, que frecuentemente tienen consistencia arenosa.

Microscópicamente, con tinción de H-E, las sales de calcio tienen un aspecto granular, de apariencia basófilo (morado); la forma y estructura de los gránulos o acúmulos de los mismos es sumamente irregular. Es posible demostrar su presencia por medio de tinciones histoquímicas de von Kossa (negro) o alizarina roja S (rojo birrefringente).

En ocasiones, las células necróticas constituyen el núcleo de los depósitos minerales; la aposición progresiva de capas puede dar lugar a una configuración laminada denominada cuerpo de Psamoma, relacionada con carcinoma papilar de tiroides, carcinoma mucinoso de ovario, carcinomas de glándula mamaria y meningioma.

Significancia.

Los depósitos cálcicos son relativamente permanentes y producen daño en virtud de su localización, interfiriendo mecánicamente con alguna función o reduciendo la resistencia del tejido (valvulopatías). De lo contrario solo es un indicador de lesión tisular.

B. Calcificación Metastásica.

Es la acumulación cálcica en tejidos sin previo daño como resultado de un estado persistente de hipercalcemia (incremento en la concentración sanguínea de calcio).

Etiología.

- Exceso de vit. D en la dieta
- Hiperparatiroidismo primario (neoplasia de la paratiroides)
- Hiperparatiroidismo secundario ocasionado por una hiperfosfatemia (incremento en la concentración de fósforo en la sangre), cuyas causas son:
 - Insuficiencia renal
 - Desequilibrio de calcio y fósforo en la dieta.
 - Ingestión de plantas que contienen un metabolito con actividad parecida a la vit. D:
 - Solanum malacoxylon (enteque seco, manchester wasting disease o Naalehu disease).
 - Trisetum flavescens (calcinosis enzoótica).
 - Cestrum diurnum en equinos.
- Enf. de Addison. (hipoadrenocorticism)

- Enfermedades crónicas (donde se sintetiza un metabolito parecido a la vit D):
 - Tuberculosis
 - Paratuberculosis
 - Leucosis

Patogenia.

Al existir un estado de hipercalcemia, el organismo tratará de compensar este estado depositando calcio en todo el organismo, principalmente en el tejido intersticial de vasos sanguíneos, riñones, pulmones, tráquea, válvulas cardíacas y mucosa gástrica. En casos severos se pueden calcificar los tendones flexores. En la enf. de Addison se localiza en piel, pulmones y músculos.

Lesiones.

El aspecto macro y microscópico es similar a la calcificación distrófica, por lo que puede aparecer como depósitos amorfos o a veces como cristales de hidroxapatita. En el riñón se adhiere a las membranas basales de los epitelios.

Significacia.

En general no se produce disfunción clínica, sin embargo la afección masiva y prolongada produce en el pulmón insuficiencia respiratoria por falta de distensión pulmonar y en el riñón produce nefrocalcinosis que conducirá a insuficiencia renal.

C. Calcinosis.

Término que se utiliza para designar una calcificación masiva en los tejidos (puede ser de origen distrófico o metastásico) Ex. Calcinosis preesternal del perro, Calcinosis cutans en hipoadrenocorticismo.

6. INFILTRACIONES.

Las infiltraciones son la acumulación, en el espacio extracelular de algún metabolito no degradable por el organismo. Dicho metabolito puede venir de alguna alteración sistémica u orgánica y, dado que es el producto de la actividad celular, se va acumulando extracelularmente hasta formar un depósito que incluye a las células adyacentes, las cuales mueren por acción tóxica del mismo, por compresión física, o bien, por alteraciones de sus procesos metabólicos normales. El término de infiltraciones también es dado a algunas acumulaciones intracelulares, las cuales como se vio arriba son más correctamente llamadas degeneraciones.

A. Amiloidosis o Infiltración Amiloidea.

La amiloidosis es una sustancia proteinacea fibrilar con muy pocos carbohidratos que se deposita entre las células de diversos tejidos y órganos del cuerpo en distintas situaciones clínicas. La amiloidosis puede ser primaria o secundaria según la naturaleza química del material depositado y el proceso patológico que le da origen.

La amiloidosis primaria está constituida por cadenas ligeras de inmunoglobulinas, asociadas al depósito de un complejo antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), es originada por un desarreglo inmunológico y suele presentarse en animales hiperinmunizados, o bien, en animales con mieloma..

La amiloidosis secundaria, constituida por proteínas no inmunoglobulínicas, se puede encontrar en varios tejidos afectados por procesos inflamatorios crónicos (tuberculosis, paratuberculosis, osteomielitis crónica, neoplasias endócrinas)

Patogenia.

La patogenia tiene dos fases: a) proliferación marcada de células reticuloendoteliales, con aumento de gammaglobulina sérica y b) depósito de material a consecuencia de una gran actividad de dicha célula que ahora contiene un conjunto proteico cuando hay descenso de gammaglobulinas. El paso de una fase a otra depende de la supresión de células reticulondoteliales proliferantes, debido al agotamiento de los mecanismos inmunitarios.

Sin embargo algunos autores mencionan que producción elevadas de proteínas no es suficiente para el depósito de amiloide, pues ésta no es una consecuencia frecuente de las enfermedades crónicas. Se plantea que la proteína precursora de amiloide normalmente se degrada hasta productos terminales solubles, pero que en algunos individuos existe una incapacidad para metabolizarla adecuadamente, pero todavía no es bien esclarecido a que pueda deberse.

Lesiones.

Macroscópicamente, si se impregna la superficie de corte de los órganos afectados con una solución yodada, los depósitos de amiloide suficientemente importantes adquieren una coloración amarillo-rojiza que se transforma en azul o violeta después de la aplicación de ácido sulfúrico diluido. Aunque no existe patrones de distribución de los depósitos de amiloide, se ha visto que la amiloidosis secundaria típicamente afecta riñones, hígado, bazo, nódulos linfoides, glándulas suprarrenales y tiroides; así como la forma primaria afecta comúnmente a corazón, tubo digestivo, nervios periféricos, piel y lengua.

Microscópicamente, con tinción de H-E, el amiloide aparece como una sustancia extracelular, eosinófila, amorfa, que con la acumulación progresiva rodea a las células adyacentes y produce atrofia por compresión. Para diferenciarlo de otros depósitos hialinos se utilizan diversas tinciones histoquímicas, la más utilizada es Rojo Congo, que con luz normal tiñe de rosa o rojo los depósitos de amiloide y con luz polarizada muestra una birrefringencia verde. Otras tinciones menos específicas son: Violeta Cristal (violeta o rosado), Tioflavina T y S (fluorescencia secundaria con luz ultravioleta).

Significancia.

La amiloidosis no debe de considerarse como una enfermedad, sino como un grupo de enfermedades que tienen en común el depósito de proteínas de aspecto fibrilar. El depósito de amiloide afecta a las células adyacentes principalmente por compresión física. La amiloidosis renal es la forma de afección orgánica más frecuente y potencialmente más grave, y que ocasiona la muerte somática del individuo.

B. Infiltración Urática o Gota.

Es una alteración en la cual se depositan en los tejidos seroso, renal y articular cristales de uratos o ácido úrico, debido a un aumento de éste en sangre. Tanto el ácido úrico (primates y hombre), como la alantoína (mamíferos), son el producto final del catabolismo de las purinas.

La mayoría de los animales domésticos poseen adecuadas cantidades de la enzima hepática uricasa, la cual convierte al relativamente insoluble ácido úrico en un compuesto mucho más soluble, la alantoína. Los simios, primates y humanos no pueden producir uricasa. El perro de la raza Dálmata se caracteriza por excretar ácido úrico, debido a la carencia hereditaria de uricasa. En las aves, el ácido úrico proviene no solo del metabolismo de las purinas, sino también del amoniaco; su metabolismo es mucho más complejo y su eliminación más difícil debido a que no pueden formar urea por carecer de arginasa en el hígado, y en determinadas circunstancias, como son las dietas ricas en amoniaco hay producción excesiva de ácido úrico, el cual tiende a depositarse en el tejido renal.

Patogenia.

Cuando la hiperuricemia es grave, se deposita en el riñón, serosas (forma visceral) y articulaciones (forma artrítica), principalmente las interfalangiánas; dicha sustancia se infiltra en las cápsulas articulares, que después de un periodo irritativo, con desarrollo de un proceso inflamatorio con presencia de polimorfonucleares, los cuales fagocitan los cristales, sin embargo éstos dañan la membrana de los fagolisosomas, y por consecuencia las enzimas hidrolíticas se liberan y matan a la célula y a células adyacentes, con lo que el proceso inflamatorio se refuerza y cae en un círculo vicioso.

En las aves, la deficiencia de vit. A, altera la eliminación de uratos en forma severa, apareciendo lesiones visibles en forma de acumulaciones en los conductos ureterales, sin embargo no está bien esclarecida la patogenia.

Lesiones.

El aspecto macroscópico son depósitos blanquecinos de aspecto granular, la cantidad puede ser suficientemente grande como para formar una masa blanca yesosa en los tejidos, la cual recibe el nombre de "tofós". En la gota visceral, las superficies serosas de las cavidades corporales, específicamente la superficie externa del saco pericárdico, se observan incrustadas por una capa delgada y grisácea que presenta un reflejo metálico.

Microscópicamente se observan depósitos en formas de rosetas que corresponden a los cristales de tofos con reacción inflamatoria granulomatosa alrededor del depósito.

Significancia.

La gota visceral en las aves solo se observa en el momento de la necropsia.

C. Infiltración Grasa o Lipomatosis.

Este proceso se caracteriza por la aparición de adipocitos normales en el intersticio de un tejido que normalmente no lo posee. Se localiza más frecuentemente en el corazón y el páncreas, apareciendo células adiposas adultas en el estroma conjuntivo, generalmente existe un incremento de la grasa subepicárdica. Las células adiposas maduras separan pero no lesionan las células.

La presencia de estas células no afecta la función del órgano y no tiene relación causal con la degeneración grasa, aunque ambos procesos pueden presentarse simultáneamente.

D. Infiltración mucoide/Atrofia serosa de la grasa.

Es el aspecto que presentan las zonas donde se localizan los depósitos de grasa del organismo (epiplón, mesenterio, surco coronario) cuando estas reservas son sometidas a una rápida remoción.

Etiología.

- Inanición prolongada por deficiencia de alimento
- Enfermedad crónica que no permita la utilización de los nutrientes
- Parasitosis gastrointestinales severas

Patogenia.

Las necesidades metabólicas de los animales, los obliga a obtener sus principios nutricionales bioquímicos de los depósitos tisulares normales, llevando una extracción rápida de grasas.

Lesiones.

Macroscópicamente se observan como depósitos de aspecto gelatinoso, traslúcido, amarillento, brillante.

Microscópicamente hay un acúmulo de sustancias proteinácea y atrofia de los adipocitos.

Significacia.

Denota inanición prolongada. Es un proceso reversible.

E. Infiltración Hialina y Degeneración Fibrinoide.

Los términos hialina y fibrinoide, se emplea ampliamente como términos descriptivos histológicos más que como una lesión celular específica.

La infiltración hialina se caracteriza por tener un aspecto homogéneo, esmerilado y de color rosado con tinción de H-E. Suele presentarse en algunos tejidos, como el muscular, cuando se degeneran y mueren (necrosis de Zenker), también se puede encontrar en materiales como la colágena, que al alterarse (enf. de la colágena) o envejecer (cicatrices) modifica su apariencia. También se observa en el riñón, donde las proteínas que se precipitan en la luz de los túbulos renales constituyen los llamados “cilindros hialinos”. También se han descrito estructuras concéntricas, identificadas como corporea amilacea en tejido nervioso. En la hipertensión y diabetes de larga duración se hialinizan las paredes de las arteriolas, especialmente en el riñón.

La degeneración fibrinoide indica que algo tiene apariencia de fibrina, aunque su composición es variada. Se observa con mayor frecuencia en la pared de los vasos sanguíneos cuando sufren alguna alteración.

Así pues, aunque se siga utilizando de una manera convencional los términos hialina y fibrinoide, es importante saber la multitud de mecanismos que producen éstos cambios y las implicaciones de éstas alteraciones en distintas circunstancias patológicas.

7. INCLUSIONES.

En el citoplasma o en el núcleo se pueden encontrar estructuras, como los cuerpos de inclusión, los cuales tienen diferentes orígenes.

- Formaciones aberrantes de proteínas, acumuladas en el citoplasma; se van agrupando en unidades repetidas, de tal modo que van formando un corpúsculo de inclusión, o bien pueden ser restos de membranas.
- Partículas que se depositan en el núcleo, provenientes de algún material pesado como el plomo.

Estos se tiñen positivos con Zielh Neelsen.

- Cuerpos elementales de Chlamydia.

- Protozoarios intracelulares (Toxoplasma, Babesia, Anaplasma, Neospora, Sarcocystis, Trypanosoma, Eimeria, Isospora)

- Partículas virales que son de gran valor diagnóstico. La patogenia se inicia en el momento en el que RNA del genoma vírico sirve como molde o templete directo para la formación de nuevas cadenas de RNA viral, con lo que se suprime la actividad ribosómica normal y el retículo endoplásmico se fragmenta y se desintegra. Por su parte los virus que contienen DNA, se ponen en contacto con el DNA nuclear e inician la codificación de la información, no sólo para la síntesis de su DNA y proteínas, sino también para proteínas que regulen la descapsulación de los virus. Estos al igual que los virus RNA provocan alteración de la actividad de los lisosomas, retículo endoplásmico y en el núcleo.

Virus productores de Cuerpos de Inclusión Intracitoplasmáticos (CIIC).

Virus

Enfermedad

Sitios de localización

Parapoxvirus

Estomatitis papular bovina

Epitelio bucal

Poxvirus

Viruela

Cuerpos de Bollinger en epitelio respiratorio y piel.

Paramixovirus

Moquillo canino

Epitelio respiratorio, urinario y biliar

Parainfluenza 3 (PI3)

Bronquios y bronquiolos.

Lyssavirus

Rabia

Cuerpos de Negri en neuronas piramidales grandes de hipocampo y núcleo ambiguo, neuronas de Purkinje y epitelio de córnea.

Virus productores de Cuerpos de Inclusión Intracitoplasmáticos (CIIN).

Virus

Enfermedad

Sitios de localización

Adenovirus

Hepatitis aviar por cuerpos de inclusión

Bronquiolos e hígado

Hepatitis infecciosa canina

Bronquiolos e hígado

Herpesvirus

Aujeszky en suinos

Epitelio de tonsilas faríngeas, hígados de fetos abortados

Laringotraqueítis aviar

Tráquea y bronquios

Rinoneumonitis viral equina

Bronquios e hígados de fetos.

Rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR)

Epitelio respiratorio, digestivo, reproductor; adrenal, hígado y pulmón de fetos.

Rinotraqueítis viral felina

Bronquiolos, hígados de feto.

Citomegalovirus (herpes)

Rinitis porcina por cuerpos de inclusión.

Epitelio nasal, glándulas palatinas y renal

Parvovirus

Panleucopenia felina

Criptas intestinales.

Paramixovirus

Moquillo canino

Epitelio respiratorio, urinario y biliar

8. PIGMENTOS.

Los pigmentos son un grupo de sustancias provistas de color propio que al depositarse en los tejidos les confieren una coloración característica. Algunos de ellos son constituyentes normales de la célula, mientras otras su acumulación es anormal y ocurre bajo ciertas circunstancias. Los distintos pigmentos difieren en su origen, constitución química y significación biológica; pueden ser exógenos si proceden del medio o endógenos si son sintetizados en el organismo.

Pigmentos exógenos.

- Neumoconiosis.

Con éste término se conocen a todos los procesos ocasionados por la inhalación de partículas que penetran al organismo a través del aparato respiratorio. Se consideran como enfermedades laborales y ambientales principalmente en las ciudades altamente industrializadas (como la Zona Metropolitana del Valle de México). Las consecuencias van desde una reacción inflamatoria hasta progresión a fibrosis pulmonar. El desarrollo de una neumoconiosis depende de: la cantidad de polvo retenida en el pulmón y vías aéreas, tamaño, forma y por tanto capacidad de penetración de las partículas (al pulmón solamente llegan las PM_{2.5}), su solubilidad y reactividad físico química, y los posibles efectos aditivos irritantes. Para causar daño, las partículas inhaladas deben presentar una gran concentración ambiental, que sobrepase los sistemas de defensa del aparato respiratorio. Aquí consideraremos a los que producen

alguna pigmentación al organismo.

A. Carbón-Antracosis

La acumulación de carbón en el organismo ocasiona un padecimiento conocido como antracosis. Este padecimiento se ha observado principalmente en los habitantes de las grandes urbes y representa un hallazgo a necropsia indicativo solo de exposición, ya que solo pocos casos de mineros en siglos anteriores terminaron con fibrosis masiva progresiva. En general es un proceso benigno caracterizado por pequeños agregados focales (máculas de carbón) que van de 1-2mm pero pueden llegar a 5mm, en el parénquima pulmonar y linfonodos mediastínicos y bronquiales.

Microscópicamente las máculas pigmentadas se componen de agregados de macrófagos llenos de polvo de carbón en estrecha proximidad con los conductos alveolares y bronquiolos respiratorios. Con el tiempo aparece una delicada red de reticulina y colágena entre los macrófagos.

La antracosis es un padecimiento inocuo y no produce dificultades respiratorias o cambios radiográficos, ni predisponen a otras formas de enfermedad, sin embargo como toda partícula que penetra al pulmón, esta tiene la capacidad de transportar óxidos de nitrógenos, de azufre y ozono, oxidantes que dañan el epitelio respiratorio.

B. Asbesto-Asbestosis

La inhalación de asbesto causa no solo la asbestosis, sino también derrames pleurales, adherencias pleurales, placas fibrocalcificadas en la pleura parietal y aumento en la incidencia de mesotelioma, carcinoma broncogénico y otras neoplasias.

El asbesto es un contaminante muy difundido pues aunque es mayor su incidencia en la industria de la extracción y transformación de este elemento, también está presente en todos los materiales que lo contienen como construcciones, conductores, alcantarillado, revestimiento de embrages y frenos de autos.

La mayoría de las fibras de asbesto permanecen en los órganos superiores del aparato respiratorio, las que alcanzan el pulmón son fagocitados por los macrófagos alveolares y algunas otras pasan al intersticio, los macrófagos llevan a las fibras hacia el intersticio, pleura y linfonodos regionales. Las fibras son entonces revestidas por complejos de hemosiderina y glucoproteínas, creando los cuerpos de asbesto o cuerpos ferruginosos, los cuales tienen color grisáceo y pueden ser teñidos con Pearls dando tonalidades azul verdoso, sin embargo no le dan al órgano algún color característico por lo que no se le puede considerar como un pigmento. Las fibras provocan la liberación de enzimas lisosomales de macrófagos y neutrófilos y la destrucción de tejido además de que la presencia de estas

fibras estimulan la proliferación de fibroblastos, con lo que se inicia el proceso de fibrosis intersitial difusa, más marcada en la periferia de los lóbulos anteriores.

C. Silice-Silicosis

El sílice proveniente de minas de oro, estaño, cobre, hulla y hierro y de las fabricas de vidrio, de cerámica y otros materiales refractarios. El término silicosis se refiere a la fibrosis nodular crónica y progresiva que se da en los individuos con altas exposiciones a este elemento.

La silicosis se caracteriza por pequeños nódulos colágenos en las zonas superiores de los pulmones, estos crecen y coalescen formando cicatrices fibrosas de dureza pétrea. A veces se desarrollan placas fibrosas pleurales, así como adherencias.

Microscópicamente se observan láminas concéntricas de colágena que pueden contener espículas cristalinas alrededor de bronquiolos y alveolos, donde se puede demostrar la presencia de sílice con luz polarizada, observandose como partículas birrefringentes. Esta neumoconiosis no da un color al tejido por ello no se puede considerara como un pigmento.

D. Polvo de Hierro-Siderosis

Este padecimiento se ha visto en personas que trabajan con este metal en forma constante y crónica, sin ser un problema serio de salud pública ya que al igual que la antracosis representa solo la acumulación benigna en el pulmón dando lugar a la formación de máculas rojizas. Microscópicamente se observa en macrófagos y en el intersticio, coloración ocre o café parduzca que con tinción de Pearl's da tonalidad azul verdosa.

· Vía Digestiva

E. Plomo-Saturnismo/Plumbismo

El plomo puede ser introducido al organismo a través del consumo de agua o alimentos contaminados o por inhalación de partículas de plomo en el ambiente proveniente de gasolinas con plomo, sin embargo tanto en el tubo digestivo como en el epitelio respiratorio se absorbe hacia la sangre en donde se distribuye sin dejar lesión o signo de su ingreso. Solamente en algunas intoxicaciones el plomo reacciona con las bacterias saprófitas de la boca y da origen a un pigmento localizado en la encía de color azul o morado (sulfuro de plomo) conocida como línea saturnina .

Comúnmente se introduce al organismo en dosis pequeñas pero constantes manifestándose como dolor abdominal agudo por cólico, fatiga, artralgias, anémia hemolítica hipocrómica y microcítica y nefritis tubointersticial crónica. En niños se han descritos alteraciones sensoriales, motoras, intelectuales y psicológicas manifestadas como reducción del cociente intelectual, alteraciones

en el aprendizaje, ceguera, psicosis, convulsiones y coma.

Microscópicamente se ven pocas alteraciones morfológicas, siendo casi la única característica la presencia de cuerpos de inclusión intranucleares en neuronas y eritrocitos. Estos cuerpos de inclusión son positivos a la tinción de Zeahl Neelsen

Todos los signos y síntomas son vagos y pueden ser causadas por muchas otras entidades por lo que su diagnóstico es difícil además de que para cuando se presentan los signos es después de muchos años de intoxicación constante, por lo que constituye una de los contaminantes ambientales más importantes.

F. Xantomatosis

Cuando se administran carotenos o sustancias xantófilas que mejoran el color de la piel y le dan atractivo a la carne o al huevo, generalmente la única alteración que se produce es su depósito en el tejido adiposo, dándole un color amarillo de leve a intenso. Sin embargo en grandes cantidades se forman depósitos en los tejidos (subcutáneo principalmente), constituidos por cristales de colesterol y otras grasas (xantomas) con proceso inflamatorio granulomatoso (células gigantes).

- Vía cutánea.

G. Tatuajes

El tatuaje es una forma, localizada de pigmentación exógena de la piel. Los pigmentos inoculados son fagocitados por los macrófagos de la dermis donde permanecen vitaliciamente.

Pigmentos Endógenos.

- Derivados de lípidos.

A. Lipofucsina

La lipofucsina es un pigmento insoluble, conocido como lipocromo o pigmento de desgaste o del envejecimiento. El término deriva del latín fuscus=pardo. Su importancia radica en que es un indicador de lesión por radicales libres y peroxidación de lípidos de las membranas celulares.

Microscópicamente aparece como pigmento intracitoplásmico finamente granular de color amarillo pardo y parece en células parenquimatosas que experimentan cambios regresivos lentos como las del corazón, en células del tejido nervioso, en la corteza adrenal y en el hígado. Puede acompañarse de disminución del tamaño del órgano (atrofia parda).

Se ha postulado que en el envejecimiento o durante la atrofia se forma un gran número de vacuolas autofagocíticas dentro de las cuales las estructuras celulares experimentan digestión permaneciendo la fracción lipídica de las membranas, se cree que el proceso de autooxidación de estos lípidos produce un grupo de lipoperóxidos y fosfolípidos combinados con proteínas, con la progresiva polimerización la lipofucsina pierde sus características lipídicas por lo que no es evidente con tinción de Sudán. La lipofucsina no es lesiva para la célula ni para su función.

El ceroides es una variante de la lipofucsina que se encuentra relacionado con trastornos en el metabolismo de la vitamina E y de los ácidos grasos. Se tiñe con tinciones ácido alcohol resistente.

· Derivados de la Melanina

La melanina (gr.melas=negro) es un pigmento endógeno de color pardo negrozco y apariencia granular que se forma y acumula en los melanocitos y da color a la piel y a otros tejidos como mucosas, retina, entre otros. La función de la melanina es absorber la actividad actínica de la luz ultravioleta protegiendo las capas profundas de la piel.

La melanina se produce en los melanocitos a partir de la fenilalanina y la tirosina. En el RER, por acción de la tirosinasa (la cual necesita de Cu para su funcionamiento) se forma la dehidrofenilalanina (DOPA). Mediante una serie de reacciones químicas se conjugan con una proteína para dar la melanoproteína llamada melanina y pasa al ap. de Golgi, e incorporado a pequeños cuerpos ligados a la membrana llamados melanosomas.

La melanina o sus precursores puede ser detectados para utilidad diagnóstica a través de tinciones especiales como, Fontana Masson y DOPA; por técnicas inmunohistoquímicas a través del

antígeno monoclonal HMB-45 o por la visualización de premelanosomas y melanosomas en microscopía electrónica.

§ Hipopigmentación.

A. Albinismo

Consiste en la incapacidad hereditaria recesiva de sintetizar melanina ya que carecen de tirosinasa. De manera que los individuos con esta alteración no presentan pigmentación en pelo, piel y ojos, aunque los melanocitos estén presentes. Puede existir la variedad de albinismo solo en los ojos.

Al exponerse a la luz la piel tiende a arrugarse y existe un aumento en la frecuencia de queratosis actínicas, tumores basocelulares, carcinomas epidermoides y melanomas. En el ojo la ausencia de pigmento en el iris y la retina origina una gran sensibilidad a la luz intensa y disminución de la agudeza visual. Algunos animales como los gatos cursan conjuntamente con sordera.

B. Vitiligo/Leucoderma

Es un proceso que se caracteriza por una pérdida parcial o total de los melanocitos epidérmicos.

Son máculas planas, bien delimitadas, asintomáticas, sin pigmento. Histológicamente se caracteriza por ausencia de melanocitos.

Existen diversas teorías acerca de su origen: autoinmunitarias, factores neurohumorales, autodestrucción de melanocitos por metabolitos tóxicos durante la síntesis de melanina, siendo la primera la más aceptada.

C. Leucotricosis por deficiencia de cobre

Este elemento es esencial de la tirosinasa. Su deficiencia ocasiona despigmentación del pelo y lana (leucotricosis=cana). La lana aparece café rojiza y aparece una especie de antifaz alrededor de los ojos, o cambio de color en las franjas de colores suaves en los borregos negros. Es probable que la lesión que se produce en la lana se deba a un defecto en la queratinización

§ Hiperpigmentación.

D. Efélide/Peca

Las pecas son lesiones hiperpigmentadas locales las cuales por lo general aumentan con la exposición al sol por lo que son más notorias durante el verano y pueden llegar a desaparecer en el invierno.

Son máculas pequeñas (1-10mm), de color marrón claro debido al aumento de cantidad de melanina contenida en los queratinocitos basales. El número de melanocitos es normal aunque pueden estar hipertrofiados.

E. Cloasma/Paño

El cloasma es una zona de hiperpigmentación facial consistente en máculas mal definidas que afecta a las mejillas, regiones temporales y frente en forma bilateral. El cloasma tiene su origen en alteraciones funcionales en los melanocitos que da lugar a la transferencia de pigmento a los queratinocitos de las capas basales (tipo epidérmico) o a los macrófagos de la dermis superficial (tipo dérmico). Estas alteraciones tiene su origen en trastornos hormonales relacionados con el embarazo, la administración de anticonceptivos o quistes ováricos y se acentúan con la exposición solar. No se ha visto en animales.

F. Nevo/Lunar

Los nevos denotan cualquier lesión congénita de la piel, sin embargo se le ha dado este término a la neoplasia melanocítica congénita o adquirida benigna. Se trata de zonas elevadas, de pequeño tamaño (pápulas) generalmente menores de 1cm, de color café o marrón, pigmentación uniforme y bordes redondeados bien definidos. Pueden presentar crecimiento de pelo.

Histológicamente los nevos nevocelulares están formados por melanocitos transformados. Tiene forma redondeada u ovalada y poseen un núcleo uniforme sin nucleólos prominentes. Estas células forman grupos redondeados bien delimitados. Existe una gran variedad en la histología de las células según la variedad. Es importante no confundirlo con el melanoma. Los nevos pueden malignizarse

G. Melanoma

Es una neoplasia relativamente frecuente, la exposición a la luz solar desempeña un papel importante por, lo que los animales albinos o de piel blanca tiende a presentarlo con más frecuencia, pero hay otros factores como herencia, y algunos carcinógenos.

Los melanomas tienen una pigmentación irregular, con zonas de coloración negra, marrón, roja, azul oscura y gris. Los bordos son irregulares y con frecuencia mellados. La histología del melanoma es extremadamente difícil ya que las células pueden tomar forma redonda, oval o hasta fusiforme, sin un patrón característico y en ocasiones hasta sin producir melanina (m.amelánico). La medición del nódulo en humanos es importante para determinar la posibilidad de metástasis (menos de 8 mm indica que no ha habido metástasis).

H. Acantosis nigricans

Es un término que se utiliza para describir la presencia de zonas de piel hiperpigmentada, engrosada (acantosis= hiperplasia del estrato espinoso), que afecta principalmente a las zonas flexurales (axilas, cuello, ingles y región anogenital), generalmente de forma simétrica. Es un marcador cutáneo importante en relación con obesidad, alteraciones endócrinas (tumores hipofisarios, pineales y diabetes mellitus) y síndromes congénitos.

Histológicamente se observa hiperplasia de la capa basal, dándole a la epidermis apariencia ondulada, también existe hiperqueratosis (aumento de capas del estrato córneo) y ligera hiperpigmentación de la capa basal pero sin hiperplasia melanocítica. La hiperpigmentación es consecuencia de las alteraciones epidérmicas no un exceso de pigmento melánico. En veterinaria, las alteraciones hormonales como: hipotiroidismo, hiperaldosteronismo o síndrome de Cushing, hiperestrogenismo (síndrome de feminización en machos, tumor de células de Sertoli, desequilibrio ovárico), hipopituitarismo causan hiperpigmentación de la piel sin que sea estrictamente el estrato espinoso el que se engrose.

I. Enf. de Addison/Hipoadrenalismo

La hipofunción de la corteza adrenal puede estar producida por cualquier lesión anatómica o metabólica de la corteza que altere la síntesis de esteroides corticales en forma crónica (adrenalitis [autoinmune], atrofia ideopática, tuberculosis, amiloidosis, neoplasias, sarcoidosis) o puede ser secundaria a un déficit de ACTH.

Dentro de los síntomas que se tiene en la enfermedad de Addison se encuentra la hiperpigmentación en

la piel y en algunas mucosas, debido a la pérdida de la retroalimentación inhibitoria sobre la función hipofisiaria con aumento en la síntesis de ACTH que bioquímicamente se parece mucho a la MSH lo que provoca la sobreestimulación de los melanocitos.

J. Melanosis.

La melanosis es la presencia de melanocitos típicos en un lugar donde normalmente no se encuentran como la duramadre, vasos sanguíneos, útero y pulmón. Este fenómeno se ha visto principalmente en ovejas y perros, se cree es hereditaria, aunque otras afirman que se debe a una migración equivocada de los melanocitos durante la vida fetal.

· Derivados de la Hemoglobina

La hemoglobina es un complejo molecular formado por globina (proteína) y un grupo heme (porfirina [formada por 4 unidades de pirrol] y Fe). Se forma dentro del normoblasto, madura y ya dentro del eritrocito es útil para captar el O₂ y el CO₂. Su vida media es de 46-160 días dependiendo de la especie, al finalizar su vida el eritrocito es eliminado por macrófagos del bazo, hígado y médula ósea y todos elementos separados.

La globina se separa, se desnaturaliza y es eliminada o son aprovechados los aa nuevamente. La fracción heme tiene que desdoblarse en hierro y en protoporfirina. El hierro es reintegrado a la sangre donde se une a la transferrina para ser reutilizado o almacenado como ferritina dentro de las células del bazo, médula ósea e hígado en forma de trazas apenas perceptibles. La protoporfirina, que es la fracción pigmentada de la hemoglobina es oxidada formando la biliverdina, que inmediatamente pasa a la circulación constituyéndose en bilirrubina libre o indirecta (BL), la cual es transportada por la albúmina y llevada a los hepatocitos. La membrana del hepatocito posee la enzima Xy que libera a la BL de la albúmina; al entrar se conjuga con dos moléculas de ácido glucorónico dando glucorónido de bilirrubina o bilirrubina conjugada o directa (BC).

La BC abandona el hepatocito, pasa a los conductillos biliares, al conducto biliar y se une a otros elementos para formar la bilis. La BC al salir al intestino es reducida por acción de bacterias y entonces se constituye en urobilinógeno o estercobilinógeno el cual puede seguir tres vías. Una pequeña fracción de éste regresa al hígado por vía sanguínea y es excretada nuevamente a la bilis. Otra pequeña cantidad del urobilinógeno es llevada por la sangre hasta el riñón, donde se oxida a urobilina y se elimina por el filtro glomerular dándole color a la orina. La fracción que queda en el intestino como estercobilinógeno se reduce a la estercobilina, la cual tiñe de amarillo las heces.

La BL es tóxica para los tejidos, no es hidrosoluble y forma complejos firmes con la albúmina, por lo que no puede ser excretado con la orina. Por el contrario, la BC es hidrosoluble, no tóxica y su unión a la albúmina es laxa por lo que puede ser excretada por la orina.

A. Ictericia/Hiperbilirrubinemia

La ictericia se refiere a la pigmentación amarillo-verdosa de la piel, tejido subcutáneo, mucosas o de las escleróticas debido a una hiperbilirrubinemia severa. Es especialmente evidente en los ojos, a causa de un elevado contenido de la elastina en la esclerótica, que tiene una especial afinidad a la bilirrubina.

Son muchas las alteraciones clínicas que se asocian a ictericia, pero en último término la ictericia se puede originar fisiopatológicamente antes del hígado (prehepática), dentro del hígado (hepática) o después del hígado (posthepática). Los dos primeros mecanismos provocan una hiperbilirrubinemia fundamentalmente no conjugada; el último da lugar a una hiperbilirrubinemia conjugada y a colestasis.

§ Ictericia prehepática o hemolítica

Se debe a un exceso en la degradación de la hemoglobina, ocasionada por una gran destrucción de glóbulos rojos.

Etiología

- Babesia sp. (piroplasmosis, aguas rojas)
- Haemobartonella sp.
- Eperythrozoon sp.
- Anaplasma
- Leptospira icterohemorragiae
- Clostridium haemolyticum (hemoglobinuria bacilar)
- Anemia infecciosa equina
- Intoxicación por plomo
- Intoxicación por medicamentos como: fenotiazina, nitrofuranos, salicilatos (aspirinas) y sulfonamidas.
- Intoxicación por plantas como: habichuela, colchicina

- Isoeritrolisis neonatal, eritroblastosis fetal
- Anemia hemolítica autoinmunitaria
- Toxinas de serpientes

La acción de estos agentes llevan a un estado de hiperbilirrubinemia libre la cual al no poder ser captada en su totalidad por la albúmina o por el hígado, se origina que ésta se comienza a infiltrar a los tejidos, formando depósitos y dañando células adyacentes; en fetos y recién nacidos lesiona el cerebro ya que la barrera hematoencefálica no está completa. La bilirrubina que es captada sigue su ruta normal.

La eliminación de urobilinógeno por la orina se encuentra dentro de los límites normales, sin embargo en algunos casos, la hemoglobina completa puede filtrarse por lo que la orina esta hiperpigmentada. La mayor eliminación se hace a través de las heces por lo que presentan hiperpigmentación. La ictericia se acompaña de anemia y hemosiderosis.

§ Ictericia hepática/tóxica/médica

En este tipo de ictericia, la degradación de la Hb se encuentra dentro de los normal, solo que el proceso de conjugación en los hepatocitos no se lleva a cabo en su totalidad, debido a que estos han experimentado daño que evita la captación o la conjugación.

Etiología:

Todas aquellas que provoquen hepatopatías

- Migraciones larvianas de *Fasciola hepatica*, *Linguatula serrata*, *Thysanosoma actinoides*.
- *Salmonella* sp., *Mycobacterium* sp. *Haemophilus agni*
- Hepatitis infecciosa canina
- Leptospirosis
- Peritonitis infecciosa felina
- Leucemia viral felina

- Aspergilosis
- Aflatoxicosis y otras toxinas de hongos
- Intoxicación con tetracloruro de carbono, selenio, cloroformo
- Intoxicación por plantas como alga verdiazul, Lantana camara,
- Intoxicación por cloranfenicol
- Intoxicación por talio
- Deficiencia hereditaria de la glucoronil transferasa (humanos)

La hiperbilirrubinemia es no conjugada. La poca BC que se forma pasa a la circulación y llega al riñón, por lo que la orina y las heces son de pálidas. No hay anemia ni hemosiderosis en éste tipo de anemia. La BL está aumentada y puede lesionar tejidos donde se acumula.

Algunos autores consideran que la falla de los hepatocitos es en la habilidad para excretar la bilirrubina, por lo tanto la BC será la que aumente a nivel sérico. Esta bilirrubina conjugada queda retenida en la vasculatura biliar, produciéndose por un lado bilirrubinemia por regurgitación, y por otro lado colestasis. Finalmente el hígado irá perdiendo su capacidad para conjugar por lo que se comportará como bilirrubinemia no conjugada. Es necesario tomar con precaución estos datos, además de que este dato único no debe de ser diagnóstico de enfermedad hepática.

§ Ictericia poshepática/obstructiva/quirúrgica.

Este tipo de ictericia se presenta cuando se bloquea la vía de eliminación de la BC, pudiendo ocurrir a nivel de los hepatocitos o más comúnmente por obstrucción extrahepática del árbol biliar.

Etiología

- Administración de esteroides o estrógenos (anticonceptivos).
- Hepatitis alcohólica (humanos)
- Litiasis obstructiva

- Enfermedad fibroquística del páncreas
- Carcinoma de cabeza de páncreas
- Carcinoma obstructivo de conductos biliares
- Atresia congénita de conductos biliares
- Migraciones Fasciola hepatica, Linguatula serrata, Thysanosoma actinoides.

En éstos casos la BC aumenta en la sangre mientras que las heces se encuentran acólicas, lo que les da un aspecto arcilloso, pálido y grasoso (esteatorrea). La bilirrubina es eliminada por el riñón por lo que la orina es de color oscuro. La BL está dentro de los límites.

B. Porfiria

Es el resultado de la acumulación de porfirinas, resultado de una falla en su transformación a bilirrubina.

Etiología

- Hereditario. Gen autosómico recesivo. Falta de la enzima que degrada las porfirinas.
- Acumulación de filoterinas (degradación de la clorofila). Porfiria congénita
- Daño hepático

Se produce en dientes y huesos color rosa (Enfermedad del diente rosado), sin producir ninguna alteración funcional. En la piel produce la fotosensibilización, la cual se traduce en quemaduras en las porciones blancas de la piel principalmente en ruminantes.

C. Hemosiderosis.

La hemosiderina es un pigmento amarillo ocre a pardo, granular, cristalino, derivado de la hemoglobina. Representa el acúmulo del hierro en las células. Cuando hay un exceso sistémico o local de hierro la ferritina forma gránulos de hemosiderina, que son fácilmente visibles.

Etiología.

- Incremento en la absorción de hierro de la dieta
- Aplicación IM de hierro
- Alteración en la utilización del hierro
- Destrucción excesiva de eritrocitos
- Procesos Congestivos y hemorrágicos

Lesiones.

Se presenta como un pigmento granular grueso, de color dorado u ocre, en los citoplasmas celulares. Cuando la causa es local, la pigmentación se localiza primero en las células del sistema reticuloendotelial del área. En la hemosiderosis sistémica se localiza primero en los macrófagos del hígado, médula ósea, bazo y linfonodo así como en los de piel páncreas y riñones. Con la acumulación progresiva se pigmentan todas las células del organismo, principalmente el hígado, páncreas, corazón y glándulas endócrinas. Para poder denotar la hemosiderina se utiliza la reacción química del hierro con el ferrocianuro potásico (tinción de Pearl's) tornándose los gránulos de color azul.

El pigmento no altera la funcionalidad de las células y por lo tanto los órganos no se ven alterados. En humanos se ha encontrado se asocia a lesiones hepáticas y pancreáticas, en estos casos se denomina hemocromatosis.

D. Hemoglobina.

La hemoglobina se acumula solamente cuando la destrucción de eritrocitos es excesiva, en estos casos la hemoglobina puede estar libre en la sangre (hemoglobinemia) tornando al plasma de color rojo. La hemoglobina tiene la capacidad de filtrarse a nivel glomerular por lo que puede excretarse conjuntamente con la orina (hemoglobinuria) tornando a esta de color rojo como se caracteriza en algunas enfermedades hemolíticas. Sin embargo en su paso por los túbulos renales produce degeración y necrosis de éstas células (nefrotoxicidad).

E. Hematina.

La hematina es un artefacto que aparece en las laminillas histológicas de órganos congestionados. Esto ocurre en formalinas no amortiguadas (ácidas o alcalinas) que producen la precipitación del hierro que todavía conservan los eritrocitos. El pigmento es de color dorado y se localiza cerca de vasos sanguíneos.