

CÚMULOS

Prof. Asoc. a/c Beatriz Meletti Madile. JTP Susana Márquez. Federico Calderone. Anatomía y Fisiología Patológicas.

Dr. Juan Carlos Ballina. Bioq. María del Carmen Fernández. Química Biológica. Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

L

a acumulación anormal puede ocurrir dentro de la célula (cúmulo intracelular) o en el intersticio (cúmulo extracelular).

Las sustancias que se acumulan pueden ser:

- a) Sustancia endógena normal: agua, lípidos, proteínas o hidratos de carbono, que se deposita en exceso porque se altera su metabolismo y disminuye su eliminación. Ej: acumulación de triacilglicerol en los hepatocitos.
- b) Sustancia endógena, normal o anómala, que no puede ser adecuadamente metabolizada. Ej: enfermedades por almacenamiento.
- c) Sustancia exógena anómala, que al ser indigerible se acumula en la célula. Ej: acumulación de partículas de carbón en los macrófagos alveolares.

Las acumulaciones intracelulares pueden conducir a la incapacidad funcional específica de la célula y alterar su respuesta adaptativa. Estas alteraciones se asocian generalmente a otros procesos patológicos y no suelen constituir una enfermedad por sí mismas.

Las acumulaciones extracelulares, en cambio, ocasionan compresión de células y estructuras adyacentes, y pueden causar atrofia secundaria.

Cuando la acumulación es progresiva e irreversible, las células y tejidos pueden sufrir muerte celular y tisular.

El metabolito acumulado, agua, proteínas, lípidos, hidratos de carbono, pigmentos y minerales, pueden ser identificados con microscopio de luz utilizando técnica histológica e histoquímica muy simples.

Alteraciones del metabolismo pigmentario

Los pigmentos son sustancias que poseen color propio. Los más importantes se presentan en forma de gránulos intracitoplasmáticos y son formados dentro del organismo, es decir, son endógenos.

Pigmentos endógenos

Hemoglobina y pigmentos originados durante su catabolismo

La hemoglobina (Hb) es uno de los pigmentos endógenos de mayor importancia en el organismo, por su cantidad (sólo en sangre existen 14 o 15 g de Hb por cada 100 ml de sangre), por la importancia de su papel en el transporte de gases (O₂ y CO₂) y por su participación en la regulación fisiológica del pH.

Normalmente es muy pequeña la cantidad de Hb libre en plasma y muy alta su concentración dentro del eritrocito. Cuando los hematíes dejan de ser funcionantes, simplemente por envejecimiento o por cualquier otra causa, el Sistema Monocítico Macrofágico es el encargado de “limpiar” estas células del torrente sanguíneo. La Hb que se libera durante este proceso deberá ser catabolizada, teniendo cada componente de esta proteína conjugada un destino diferente.

La globina es la fracción polipeptídica. Los cuatro monómeros que la constituyen son hidrolizados y sus aminoácidos incorporados al pool para su posterior utilización.

El grupo hemo: Los grupos hemo que se catabolizan diariamente provienen en su mayor parte de la Hb (alrededor del 80%) y el resto de otras hemoproteínas. Las primeras transformaciones se llevan a cabo en el Sistema Monocítico Macrofágico catabolizadas por el complejo multienzimático de la hemooxigenasa. En esta reacción se libera CO, el catión Fe^{++} como catión Fe^{+++} y se produce la apertura del anillo tetrapirrólico, el que se convierte en biliverdina, un pigmento endógeno de color verde.

La biliverdina es reducida enzimáticamente a bilirrubina, pigmento de color amarillo - naranja, insoluble en agua y soluble en lípidos, lo que le permite difundir a través de membranas celulares cuando se halla libre. Por esta razón, al ser volcada a sangre, la bilirrubina es rápidamente captada por la albúmina plasmática en sitios de alta afinidad. Si por alguna causa la producción de bilirrubina supera la capacidad de la albúmina para retenerla fuertemente en esos sitios, se unirá a otros más lábiles. De allí podrá desprenderse con facilidad, atravesar membranas celulares, tiñendo mucosas, piel y esclerótica. En otros casos, como ocurre en SNC, constituye un tóxico que interfiere con funciones metabólicas por mecanismos aún no muy conocidos.

Al llegar al hígado, la bilirrubina es conjugada con dos moléculas de ácido glucurónico con lo que se hace soluble y es excretada por bilis hacia intestino. Por acción bacteriana se transforma en estercobilinógeno y es eliminado por las heces. Este compuesto es incoloro, pero al tomar contacto con el oxígeno del aire se oxida a estercobilina, pigmento pardo oscuro que da color a la materia fecal.

Si el estercobilinógeno es reabsorbido por intestino a plasma, filtra por riñón con el nombre de urobilinógeno, el que se oxida a urobilina, uno de los pigmentos que contribuyen a la coloración de la orina.

El nivel de bilirrubina conjugada en plasma es normalmente muy bajo (hasta 2 mg /dl) y sólo alcanza para teñir muy débilmente el plasma de color amarillo pálido. Filtra por riñón, pero igualmente es muy pobre su aporte a la coloración de la orina. Sin embargo, cuando por alguna patología la bilirrubinemia supera los 25 mg/dl, a expensas de la fracción conjugada, la orina se torna color pardo oscuro: coluria.

Por ser liposoluble y estar presente en plasma asociada a albúmina, la bilirrubina no conjugada con ácido glucurónico no puede filtrar por riñón y, por lo tanto, este pigmento nunca es responsable del aumento de la coloración pardo-amarillenta que sí le confiere a la orina la presencia de la forma conjugada.

La bilirrubina directa o conjugada es el principal pigmento de la bilis. La bilis cumple dos funciones:

- facilita la absorción de grasas de la dieta en el intestino, debido a la acción detergente de las sales biliares
- es una vía para la eliminación de productos de desechos (exceso de colesterol, sustancias biológicas poco solubles en agua y por lo tanto imposibles de eliminar por riñón)

Ictericia: Síndrome caracterizado por la coloración amarillenta de piel, mucosas y esclerótica como consecuencia del aumento de la bilirrubina en sangre.

En los gráficos siguientes se ejemplifica los distintos mecanismos que producen ictericia.

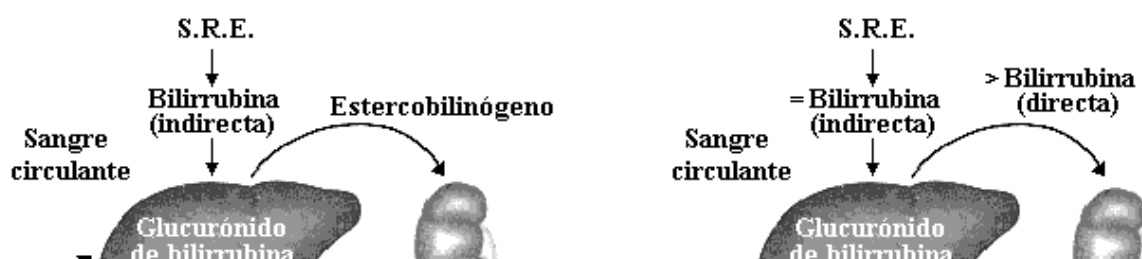


Fig. 1 Circuito de los pigmentos derivados del grupo hemo (proceso normal)

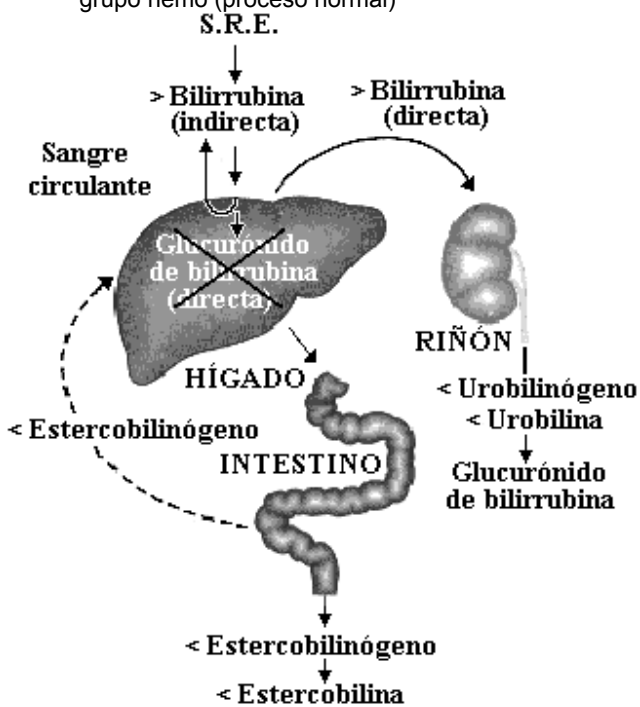


Fig. 3 Ictericia por patología hepática difusa

Fig. 2 Ictericia producida por obstrucción de

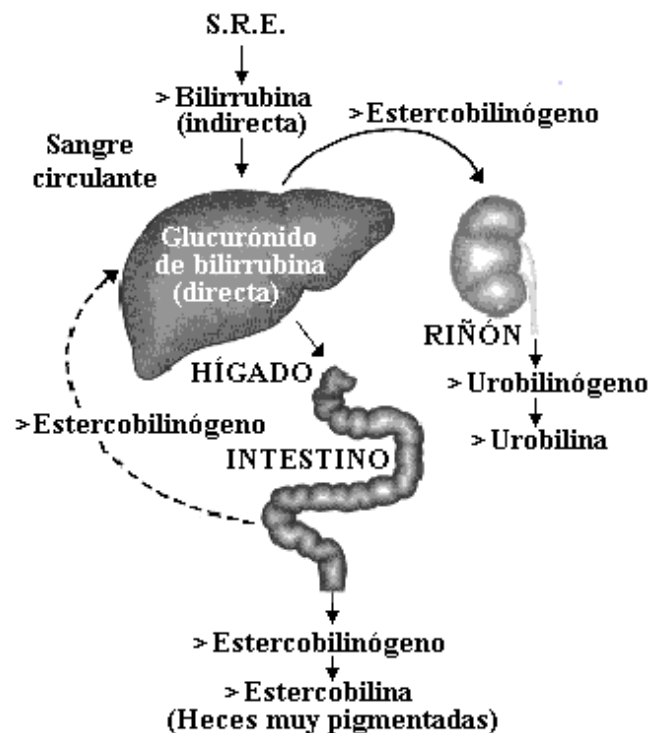


Fig. 4 Ictericia por hemólisis

Esta última situación (Fig. 4) ocurre, por ejemplo, en incompatibilidad de grupos sanguíneos, reabsorción de hematomas extensos o procesos infecciosos sistémicos, en donde la hemólisis es excesiva y el hígado no puede conjugarse la bilirrubina excedente. Superado su nivel en sangre, puede atravesar la barrera hematoencefálica y resultar nociva para las neuronas de los núcleos grises del cerebro; éstos pueden presentar necrosis y pigmentación amarillo-oro: kernicterus.

El hierro es celosamente cuidado por el organismo para reincorporarlo en la síntesis de nuevos grupos hemo, utilizarlo como cofactor o asociarlo con otros

compuestos de interés metabólico. Una vez liberado del complejo de la hemoxygenasa como catión Fe^{+++} dentro del citoplasma de la célula es enlazado a una apoproteína: la apoferritina, formando la ferritina; allí es almacenado transitoriamente en forma lábil hasta que sea requerido.

El hierro representa no más del 20% del peso total del complejo ferroproteico de la ferritina, que se halla dispersa en el citoplasma. En sangre es transportado por una proteína llamada transferrina o siderofilina.

En los casos de: a) incremento del catabolismo de grupos hemo (procesos de hemólisis o transfusiones repetidas), b) aumento de la absorción de hierro de la dieta, c) inadecuada utilización de hierro; aumenta la sobrecarga de hierro, la apoferritina es desnaturalizada por acción lisosomal y forma gránulos, intracelulares, visibles al microscopio, cristalinos, de color pardo amarillento que son denominados gránulos de hemosiderina.

Ante el requerimiento por parte del organismo, el hierro de la ferritina se moviliza, en forma inmediata, ya que la hemosiderina es un complejo insoluble en el citoplasma y constituye el depósito más estable de hierro.

Puede existir sobrecarga sistémica con depósitos de hemosiderina en diferentes órganos y tejidos: hemosiderosis.

Melanina: significa negro en griego. Tiene color pardo-negruzco y es producto de la oxidación enzimática de la tirosina en los melanocitos.

Lipofucsina: pigmento insoluble llamado también lipocromo, o de desgaste natural o de envejecimiento.

Es un compuesto de lípidos y fosfolípidos unidos a proteínas, derivados probablemente de la peroxidación lipídica de las membranas. No produce disfunción celular y es una evidencia de la lesión por radicales libres.

Al microscopio se lo observa como gránulos citoplasmáticos perinucleares de color pardo, especialmente en células hepáticas y cardíacas de pacientes ancianos, en malnutridos graves y en pacientes caquéticos con cáncer terminal.

Pigmentos exógenos

Carbón: es el contaminante universal más común de la vida urbana. Ingresa por la vía respiratoria, es captado por los macrófagos alveolares y luego drenado a los ganglios linfáticos regionales. La acumulación de este pigmento es denominada antracosis. En los casos graves, puede inducir reacción fibroblástica intersticial del pulmón.

Tatuaje: pigmentación exógena localizada de la piel.

El pigmento inoculado es fagocitado por los macrófagos dérmicos de la zona, no desaparece con el tiempo y no suele provocar respuesta inflamatoria.

Alteraciones del metabolismo mineral

Calcificación patológica. Formas

Calcificación patológica implica un depósito anormal de sales de calcio, junto con pequeñas cantidades de otros minerales como Hierro, Magnesio, Fosfatos, etc.

Clásicamente se ha distinguido: la calcificación distrófica y la metastásica.

- a) La *calcificación distrófica* es la que ocurre en células y tejidos previamente alterados o lesionados, sobre sustancias anormales o patológicas, y cuerpos extraños. Está relacionada con el producto de degradación celular que sirve como núcleo de calcificación por un mecanismo no dependiente de energía. Los niveles de calcio y fósforo en sangre suelen estar normales. La presencia de sustancias que captan ion calcio como los fosfolípidos ácidos, constituyentes de las membranas, juega en este proceso un papel primordial.

Los restos de células necróticas sufren una calcificación secundaria o distrófica, que se inicia con frecuencia en forma de aposición sobre superficies de membranas ricas en fosfatidilserina del ion calcio, formándose complejos de fosfatidilserina-ion calcio.

Las calcificaciones producidas sobre sustancias anormales en la luz de conductos u órganos huecos que se pueden observar macroscópicamente, reciben el nombre de *cálculos* o piedras. Son frecuentes en la vía excretora biliar, urinaria y parotídea.

- b) La *calcificación metastásica* consiste en la precipitación de sales de calcio en tejidos previamente sanos como consecuencia de una hipercalcemia, es decir, por un transporte elevado de calcio de un lugar del organismo, en este caso desde el hueso, a otro lugar donde se deposita en forma de una metástasis cálcica, razón a la que debe su nombre. La movilización del calcio en hipercalcemias (carbonatos y fosfatos) se produce en el hiperparatiroidismo, hipervitaminosis D, estado de gran destrucción ósea (lesiones óseas múltiples) inmovilización ósea, etc. La calcificación metastásica se realiza predominantemente en aquellos lugares de excreción de ácidos (estómago: ácido clorhídrico, riñón: ácido úrico, pulmón: anhídrido carbónico) donde precipita el calcio por alcalinización de pH. Aparentemente, la calcificación metastásica se realiza por un mecanismo dependiente de energía.

El reconocimiento del depósito de calcio en los tejidos, puede realizarse mediante técnicas histoquímicas.