

Tema 10

Sangre y médula ósea

Índice:

1. Introducción al tejido sanguíneo
2. Composición del tejido sanguíneo
3. Células sanguíneas
 - 3.1 Eritrocitos
 - 3.2 Leucocitos
 - 3.2.1 Neutrófilos
 - 3.2.2 Eosinófilos
 - 3.2.3 Basófilos
 - 3.2.4 Linfocitos
 - 3.2.5 Monocitos

}

Granulocitos

}

Agranulocitos
 - 3.3 Trombocitos
4. Médula ósea
5. Eritropoyesis
6. Granulopoyesis
7. Monocitopoyesis
8. Trombocitopoyesis
9. Linfopoyesis
10. Correlación clínica

1. Introducción al tejido sanguíneo

El tejido sanguíneo es un tejido conjuntivo líquido impulsado por el corazón a través del aparato cardio vascular.

Las funciones de la sangre son las siguientes:

- Transporte de sustancias nutritivas y O₂
- Transporte de desechos y CO₂
- Distribución de hormonas y sustancias reguladoras
- Mantenimiento de la homeostasis
- Transporte de células y agentes humorales del sistema inmunitario

2. Composición del tejido sanguíneo

El tejido sanguíneo está formado **plasma** (55%) y **células** (45%)

1. **Componente extracelular** (55%): **Plasma**. En el plasma encontramos los siguientes componentes:

- **Agua**, (más del 90% del plasma)
- **Proteínas**:
 - Albúmina: es fundamental para la homeostasis, esta proteína se sintetiza en el hígado y permite el transporte de algunas hormonas, pero su función principal es la de crear presión osmótica que evite la pérdida de líquido.
 - Globulinas: tenemos inmunes, (gamma-globulinas), y no inmunes, las no inmunes también ayudan a la homeostasis pero en menor medida, e intervienen en el transporte de sustancias
 - Fibrinógeno: es el factor I de coagulación y es fundamental en la cascada de coagulación pasando a fibrina que ayuda a la formación del coágulo.
- **Gases disueltos**: O₂, CO₂
- **Electrolitos**: Na⁺, K⁺, Fe
- **Sustancias nutritivas**: glucosa, lípidos...
- **Moléculas reguladoras**
- **Material de desecho**

Nota: el suero es igual al plasma menos los factores de coagulación.

2. **Células** (45%):

- **Eritrocitos** (Hombres entre 39 - 50% y en Mujeres 35 - 45%), *nota: recuerda que el porcentaje de eritrocitos se conoce como hematocrito.*
- **Leucocitos**: dentro de los leucocitos tenemos granulocitos, (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y agranulocitos, (leucocitos y monocitos)
- **Trombocitos** (plaquetas)

3. Células sanguíneas (fig.1)

En este apartado veremos las células sanguíneas vistas anteriormente y que suponen el 45% del tejido sanguíneo.

3.1 Eritrocitos (fig. 2)

Los eritrocitos son células anucleadas que no tienen orgánulos, tienen forma de disco bicóncavo y esto facilita la difusión de gases. Las dimensiones de los eritrocitos no hay que saberlas excepto una, de lado a lado mide $7,8\mu\text{m}$, este dato es importante porque en histología se emplea a los eritrocitos como reglas, si sabes lo que mide un eritrocito sabes lo que miden las cosas que haya a su alrededor.

La función de los eritrocitos es el transporte de O_2 y CO_2 desde los pulmones a los tejidos y de los tejidos a los pulmones.

En sangre están unos 120 días, el 90% de los eritrocitos será degradado en bazo en hígado y en médula ósea y el 10% restante se va desintegrando mientras circula.

La membrana es igual a la de cualquier otra célula, es una bicapa lipídica con proteínas integrales como:

- Glucofosforinas
- Proteína banda 3

También posee proteínas periféricas que se encuentran en la cara interna de la membrana y forman parte del citoesqueleto, el citoesqueleto tiene una forma hexagonal y es el encargado de darle las propiedades elásticas al glóbulo rojo. Defectos genéticos en estas proteínas hacen que los eritrocitos no adquieran la forma adecuada.

Los glóbulos rojos contienen la hemoglobina (Hb) la cual es una proteína tetramérica. Generalmente en el adulto encontramos HbA formada por dos globinas α y dos β . En el feto encontramos HbF formada por dos globinas α y dos gamma. Se han visto muchas enfermedades relacionadas con mutaciones de la Hb

3.2 Leucocitos (fig. 3 y 7)

Los vamos a clasificar según la presencia o ausencia de gránulos específicos. Todos ellos tienen gránulos azurófilos, (gránulos primarios que son lisosomas), Pero según tengan gránulos específicos o no los clasificaremos en **granulocitos** (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y **agranulocitos** (linfocitos y monocitos).

Nota: los granulocitos, (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), aumentan el nº de lóbulos en su núcleo con la edad de la célula. (fig. 19)

3.2.1 Neutrófilos (fig. 4)

También se les conoce como polimorfo-nucleares (a eosinófilos y basófilos también pero el polimorfo-nuclear por excelencia es el neutrófilo).

Los neutrófilos son los granulocitos más abundantes que encontramos en sangre y también los más grandes (tiene un tamaño de 10-12 μ m).

Con la edad de la célula aumentan en número de lóbulos en el núcleo. El núcleo presenta de 3 a 5 lóbulos por eso decimos que es multilobulado.

Encontramos 3 tipos de gránulos:

- **Azurófilos**, (son lisosomas, gránulos primarios): contienen hidrolasas ácidas y peroxidasas
- **Gránulos específicos**: contienen activadores del complemento o sustancias bactericidas
- **Gránulos terciarios**: contienen metalo-proteasas que son proteínas de degradación de la matriz

Morfología: En su superficie estas células presentan moléculas de adhesión para unirse principalmente a las células endoteliales y poder realizar así la diapédesis, entre las moléculas de adhesión superficial encontramos: **selectinas, integrinas y proteínas de la súper familia de las Ig.**

También tienen receptores para la porción Fc de algunos anticuerpos y esto lo emplean para la fagocitosis

Diapédesis: Los neutrófilos son células que están moviéndose por el sistema circulatorio y son capaces de a través de ciertas sustancias ir a sitios, (sustancia quimiotácticas), las sustancias quimiotácticas hacen que el endotelio exprese proteínas de adhesión y en neutrófilo que también tiene proteínas de adhesión en su superficie se queda retenido inicialmente no se produce una adhesión brusca y el neutrófilo “rueda” sobre el endotelio (se denomina proceso de “rolling”). Llega un momento que las células endoteliales comienzan a secretar quimiocinas que producen la fijación definitiva del neutrófilo al endotelio. Una vez queda el neutrófilo fijado este emite unos pseudópodos para atravesar el endotelio. Cuando ya ha atravesado el endotelio el neutrófilo continúa desplazándose por quimiotaxis hacia el foco de la infección. Y para travesar el tejido conjuntivo en el que se encuentra ahora es cuando emplea sus gránulos terciarios, las metalo-proteasas.

Fagocitosis: tras la diapédesis el neutrófilo llega a la zona de la infección y reconoce a la bacteria, la puede reconocer de dos maneras: reconocer a la bacteria directamente o reconocer a la bacteria porque está opsonizada. La opsonización de agentes patógenos se puede realizar por proteínas del complemento o por Ac. El neutrófilo tiene receptores para IgG y para las proteínas del complemento, pudiendo reconocer y fagocitar a las bacterias opsonizadas, una vez dentro del neutrófilo los gránulos primarios y secundarios degradan al patógeno formando un fagolisosoma.

La fagocitosis del neutrófilo se diferencia en la del macrófago en que el primero es incapaz de regenerar sus gránulos, además llega un momento en que el neutrófilo está tan lleno de detritus de las bacterias que se acaba muriendo, a la acumulación de neutrófilos y bacterias muertas es lo que llamamos ‘pus’ y los macrófagos son los encargados de limpiar todo eso (los macrófagos también acaban muriendo por su actividad fagocítica tan activa). Otra diferencia es que los neutrófilos tienen una vida más corta.

3.2.2 Eosinófilos (Fig. 5)

Tienen núcleo bilobulado. Son células que están muy presentes en la lámina propia de la mucosa intestinal. Se asocian a procesos alérgicos, porque lo que intentan hacer es controlar a los basófilos, (liberadores de histamina), también se asocian a procesos de inflamación crónica e infestación parasitaria. Contienen dos tipos de gránulos:

- **Azurófilos:** lisosomas que contienen hidrolasas ácidas y peroxidasas ácidas
- **Gránulos específicos:** son los que le dan el nombre porque se tiñen con la eosina. En los gránulos específicos encontramos las siguientes proteínas:
 - **Proteína básica mayor (MBP)**
 - **Proteína catiónica de eosinófilo (ECP)**
 - **Peroxidasa de eosinófilo (EPO)**
 - **Neurotoxina derivada de eosinófilo (EDN)**

Todas estas proteínas son citotóxicas para el helminto. En los gránulos específicos también encontramos:

- **Histaminasa**
- **Arilsulfatasa**
- **Colagenasa**
- **Catapepsinas**

Función: defensa frente a helmintos y protozoos y son capaces de fagocitar los complejos antígeno-anticuerpo. Los eosinófilos regulan a los basófilos y a los mastocitos. Histaminasa y Arilsulfatasa neutralizan la acción de la histamina y de muchas sustancias secretadas por el basófilo.

3.2.3 Basófilos (fig.6)

Al igual que los eosinófilos los basófilos reciben el nombre debido a como se tiñen sus gránulos, se tiñen con hematosina, que es un compuesto básico. Los neutrófilos son los leucocitos menos frecuentes. Tienen núcleo lobulado. Contienen 2 tipos de gránulos:

- **Azurófilos:** lisosomas que contienen hidrolasas ácidas y peroxidasas ácidas
- **Gránulos específicos:** que contienen heparina, (anticoagulante), histamina, (vasodilatadora), leucotrienos, (producen la contracción de las células musculares lisas a nivel de los alveolos)

En su superficie presentan receptores para la IgE que es la Ig que solemos encontrar en la alergia, pero además presenta en su superficie CD40L para unirse a los linfocitos y estimular la síntesis de más Ig. Como podemos ver estas células son las causantes de los procesos alérgicos y de desencadenar reacciones anafilácticas.

3.2.4 Linfocitos (fig. 8 y 9)

Son **agranulocitos** a diferencia de las células anteriores ya que no presentan gránulos específicos. La mayoría de linfocitos sanguíneos van a ser ya células inmuno-competentes y son recirculantes, van constantemente de un órgano linfático a otro. Poseen lisosomas, pocas mitocondrias y ribosomas libres. Tenemos linfocitos pequeños medianos y grandes. En sangre solemos encontrar pequeños y medianos, los grandes suelen ser células NK o linfocitos B que están activos.

Tipos de linfocitos:

- **Linfocitos T:** son del 60% al 80% del total de linfocitos. Todos los linfocitos T son CD3 positivos, y luego pueden ser o CD4 positivos, (T_H reconocen a los Ag presentados por MHCII) o CD8 positivos, (T_c , reconocen Ag presentados por MHC I, son capaces de lisar células directamente).
- **Linfocitos B:** son del 20% al 30% del total de linfocitos. Presentan receptores para IgM, IgD y MHCII
- **Linfocitos NK:** son del 5% al 10%. Son células más grandes. Son capaces de eliminar células infectadas por virus o células tumorales. En los procesos tumorales los linfocitos más importantes son los T y los NK

3.2.5 Monocitos (fig. 10)

Su vida media en sangre es variable, duran entorno a 3 días. Posteriormente pasan a los tejidos donde se diferencian a macrófago. Como el resto de leucocitos tiene azurófilos (lisosomas con peroxidasas e hidrolasas ácidas), pero como es un agranulocito no posee gránulos específicos.

3.3 Trombocitos

Los trombocitos, (plaquetas), son fragmentos del megacariocito y van a tener una vida media de unos 10 días. Las plaquetas suelen viajar agrupadas y tienen más o menos forma discoide. Poseen muchos gránulos que se agrupan en una estructura conocida como **granulómero**, dichos gránulos poseen factores de coagulación, serotonina y tromboxanos.

Función: vigilancia de los vasos sanguíneos, si existe una herida en los vasos generalmente lo que la plaqueta se va a encontrar es tejido conjuntivo en mitad del vaso sanguíneo, si esto ocurre la plaqueta iniciará la formación del coágulo. También ayudara a la reparación del tejido lesionado sintetizando el factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

Formación del coágulo: cuando la plaqueta entra en contacto con el tejido conjuntivo se adhiere a él y se desgranula por completo, liberando serotonina que es un vasoconstrictor, tromboxano que permite que las plaquetas se vayan agregando entre sí formándose el primer coágulo, (tapón hemostático primario), y por último liberan los factores de coagulación permitiendo que el fibrinógeno pase a fibrina que forma una red que atrapa a plaquetas eritrocitos y todo lo que pase por ahí

4. Médula ósea (fig. 12 y 13)

Se localiza en el interior de los huesos y podemos distinguir entre **médula ósea roja**, (activa, realiza la hemopoyesis), y **médula ósea amarilla**, casi inactiva, (adipocitos).

Las células del mismo linaje están juntas y se llaman nidos. Entonces las células sanguíneas en desarrollo en la médula ósea las vamos viendo en nidos. Todo nido hematopoyético va a tener un macrófago mínimo y además este macrófago va a estar situado cerca de un sinusoides. Los megacariocitos también se disponen cerca de los sinusoides. Los granulocitos, (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), también se disponen en nidos pero más lejos del sinusoides.

La médula ósea amarilla se puede volver a activar si pasamos por un proceso como por ejemplo una hemorragia.

En el adulto la linfopoyesis, la eritropoyesis y la trombopoyesis se realiza en médula ósea. En el feto sin embargo se realiza en el saco vitelino durante las primeras etapas y a partir de la 6ª semana comienza a producirse la hematopoyesis en el hígado, (y ligeramente en el bazo también), y ya no se produce en el saco vitelino. A partir del 4º mes de embarazo ya se empieza a dar la hematopoyesis en la médula ósea.

Todas las células sanguíneas van a derivar de una célula madre común, la **célula madre pluripotencial común**, (PPSC), esta célula puede coger dos caminos: (Fig. 14)

- pasar a ser **célula madre linfoide multipotencial** dando lugar a **linfocitos**
- pasar a ser **célula madre mieloide multipotencial** dando lugar a **eritrocitos, granulocitos, macrófagos y megacariocitos.**

5. eritropoyesis (fig. 15)

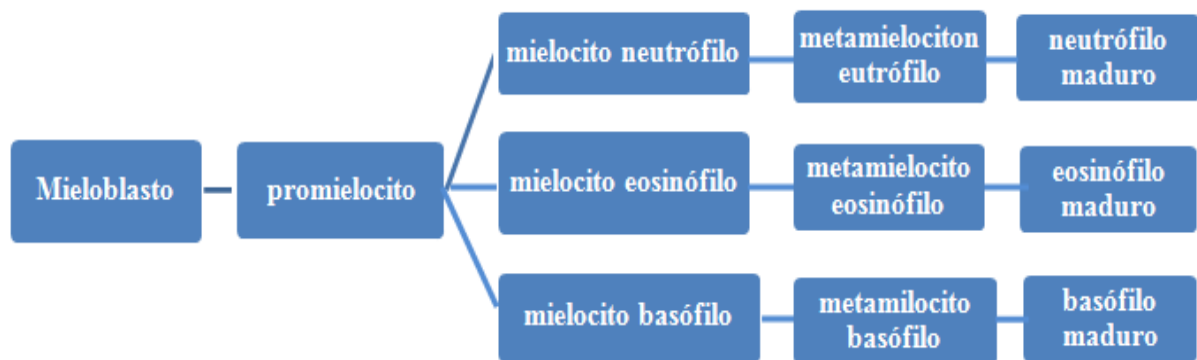
La eritropoyesis es la formación de eritrocitos y se forman a partir de la **célula madre mieloide multipotencial**, que dará lugar a la **célula madre eritrocitaria**. El hecho de que la célula madre mieloide pase a célula madre eritrocitaria va a depender de unos factores como son la eritropoyetina, factor estimulante de granulocitos y macrófagos y diferentes interleucinas. Los pasos hasta llegar a eritrocito son:

1. **proeritroblasto:** Tiene un núcleo grande y su citoplasma presenta cierta basofilia por que tiene ribosomas. Esta célula tiene todavía actividad divisoria por lo tanto dará eritroblastos basófilos
2. **eritroblasto basófilo:** También tiene capacidad de división, en el núcleo ya va apareciendo mucha más cantidad de heterocromatina, es más oscuro por que tiene todavía más ribosomas, (a estos se adhieren los colorantes básicos), en este punto ya aparece hemoglobina y unos acúmulos de Fe que se llaman **siderosomas**.
3. **Eritroblasto policromatófilo:** Aquí ya se está sintetizando directamente hemoglobina que se une a la eosina, por eso los eritroblastos policromatófilos presentan dos colores, (recuerda que los ribosomas se unen a la hematosina) también tiene todavía siderosomas, esta es la última célula con capacidad de división.
4. **Normoblasto:** Tiene abundante Hb, sigue teniendo ribosomas. Llegará un momento que el normoblasto expulsa el núcleo de la célula y lo fagocitan los macrófagos
5. **Reticulocito:** aparece cuando el normoblasto expulsa su núcleo, es ya un glóbulo rojo que puede salir por el sinusoides, al reticulocito aún le quedan algunos ribosomas

6. granulopoyesis (fig. 16)

La Granulopoyesis es la formación de los granulocitos. Neutrófilos, Eosinófilos y Basófilos se forma cada uno a partir de una célula madre específica y estas células madre específicas de cada población provienen a su vez de la célula madre multipotencial mieloide que por diferentes factores da lugar a **las células multipotenciales** específicas de las que proviene cada población las cuales son: **células multipotenciales granulocito/macrófago** (esta da monocitos y neutrófilos), **eosinófilas** y **basófilas**.

El proceso es el siguiente:



Mieloblasto neutrófilo, eosinófilo y basófilo es muy difícil diferenciarlo por eso se dice que el proceso es prácticamente el mismo. El mieloblasto tiene capacidad de división, es una célula grande con un núcleo grande y su citoplasma es muy basófilo, no presenta ningún tipo de gránulo. El promielocito tiene capacidad de división también y es la primera que ya sintetiza los lisosomas. En los mielocitos ya empiezan a aparecer los gránulos secundarios y ya somos capaces de hacer una diferenciación entre las células. Los metamielocitos son el siguiente paso y son lo más fáciles de diferenciar. Desde el mielocito hasta la célula madura vamos viendo como el núcleo va volviéndose lobulado. Desde mieloblasto a mielocito transcurren aproximadamente unos 7 días, y desde mielocito a célula madura otros 7 días. En médula ósea encontramos una cantidad reservoria de neutrófilos que se denomina **fondo de reserva**, el fondo de reserva puede estar compuesto por células ya maduras o todavía por madurar, en sangre también encontramos un fondo de reserva pero compuesto únicamente de células maduras.

En la estirpe de los neutrófilos podemos distinguir antes de que sea un neutrófilo maduro una célula que se llama con núcleo en cayado

7. Monocitopoyesis (fig. 17)

La monocitopoyesis es la formación de los monocitos. Los monocitos derivan de la célula madre mieloide multipotencial que por diferentes factores da lugar a **las células multipotenciales granulocito/macrófago**. Esta da lugar al **monoblasto**, este al **promonocito** y este definitivamente da el **monocito**:



El promonocito tiene un núcleo grande, un citoplasma basófilo. Los promonocitos en médula ósea tienen dos subpoblaciones iguales más o menos en población: las de **división lenta** y las de **división rápida**

8. Trombocitopoyesis (fig. 18)

La trombocitopoyesis es la formación de las plaquetas. Son de la línea mieloide y la secuencia es la siguiente:



Tanto megacarioblasto como megacariocito son células grandes, midiendo el megacarioblasto de unas 20 a 100 μm y tiene núcleo esférico y el megacariocito de 50 a 100 μm y ya tiene un núcleo lobulado y además presenta gránulos que se quedaran las plaquetas a medida que vayan saliendo, son células poliploides debido a que su DNA se va dividiendo pero no se divide su citoplasma

9. linfopoyesis (fig. 20)

La linfopoyesis es la formación de los linfocitos. Se forman a partir de la célula madre linfoide multipotencial. Se forma un **linfoblasto** y posteriormente un **linfocito**. El linfoblasto que dará lugar a los linfocitos T sale por los sinusoides y se va al Timo para seguir madurando ahí.

10. correlación clínica

Anemia: consiste en una disminución de Hb en sangre o tener pocos glóbulos rojos, puede estar causada por una hemorragia, por eritrocitos defectuosos entre otras cosas.

En la anemia falciforme nos aparecen eritrocitos en forma de semiluna, que no transportan adecuadamente el O_2 y se quedan retenidos en los capilares. La anemia falciforme es una enfermedad hereditaria. Esta enfermedad también es conocida como drepanocitosis. Produce fatiga, palidez en especial de las zonas de las mucosas, frecuencia cardiaca alta, (para intentar remediar la falta de O_2), los eritrocitos no son muy resistentes y se suelen lisar con facilidad lo que produce el aumento de la bilirrubina y a consecuencia de esto ictericia, también existe la posibilidad de que se produzcan accidentes cerebro-vasculares y algunas veces con el tiempo el bazo les deja de funcionar y esto hace que los afectados de anemia falciforme sean propensos a las infecciones

Está descrita la crisis de la anemia falciforme, curso con dolores muy agudos. La enfermedad se empieza a expresar a partir del cuarto mes de vida.

El tratamiento a día de hoy consiste en transfusiones de sangre y analgésicos.