



**Universidad Abierta Interamericana
Sede Regional Rosario
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

Título: “Tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) en apéndice cecal humano y su importancia en la inducción de la respuesta inmune”

Alumno: Matías Raúl Ruggeri

Tutora: Dra. Stella Maris Roma

Fecha de presentación: Noviembre de 2008

INDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	4
Sistema inmune mucoso	5
GALT – Apéndice cecal	6
Células M	7
OBJETIVOS DEL TRABAJO	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25

RESUMEN

Se llevó adelante un estudio de investigación no experimental, realizado en base a los datos aportados de 17 biopsias de apendicectomía; correspondientes al Hospital Interzonal de Agudos “San Felipe”, de la ciudad de San Nicolás, durante el período comprendido entre febrero de 2007 y junio de 2008. El objetivo fue conocer las características epidemiológicas de la población estudiada, determinar el/los estadio/s predominante/s en que se encuentran los folículos linfoides de apéndice cecal, cuantificar los linfocitos ubicados en los bolsillos de las células del FAE (epitelio asociado al folículo) y en los pacientes de los grupos sanguíneos A y O evaluar las células M (membranosas) del FAE. Los pacientes fueron separados en 3 grupos (G) de acuerdo al análisis anátomo-patológico. G1: Hiperplasia folicular; G2: apendicitis aguda purulenta, G3: Oxiuriasis apendicular. Las muestras fueron coloreadas con Hematoxilina y Eosina para evaluación histopatológica y con tinción de Giemsa para visualizar folículos linfoides y linfocitos intraepiteliales (LIE). Las células M se analizaron con técnica inmuno-histoquímica. Los resultados de los linfocitos intraepiteliales se expresaron como media aritmética con su correspondiente error estándar y se analizaron con el test de ANOVA. Los folículos se estadiaron de acuerdo a propuesta de K. Lennert y los resultados se analizaron con el test de Fisher. Del total de biopsias, el 59% correspondió al sexo femenino y el 41% al sexo masculino y las edades oscilaron entre 1 y 56 años, con una media de 21 años. El análisis anátomo-patológico evidenció un predominio en G2 con el 41% de los pacientes, en G1 el 35% y en G3 el 24%. Se halló una diferencia estadísticamente significativa en la media aritmética de LIE del FAE al comparar el G3 con el G2 ($p < 0,01$) y más aún al hacerlo con el G1 ($p < 0,001$). No existieron diferencias estadísticamente significativas en los estadios foliculares al comparar los tres grupos, sin embargo se observó un predominio de folículos linfoides en estadio 2 en el G1 y en estadio 3 en el G2. Al practicar la

inmunotinción se detectó sólo en algunos FAE de pacientes de grupo 0 o A una marcación positiva en relación a los controles de otros grupos sanguíneos.

Palabras clave: Inmunidad mucosa – Linfocitos intraepiteliales – Células M – Folículos linfoides – Apéndice cecal

INTRODUCCIÓN

El ser humano se encuentra rodeado por una variedad de microorganismos (bacterias, virus, protozoos, hongos), la mayoría de ellos inocuos, pero otros capaces de provocar diversas patologías que pueden, en ciertas condiciones, producir morbimortalidad en el huésped que han invadido. En la mayoría de los casos, nuestro organismo supera dichas infecciones, debido a que el sistema inmunológico es capaz de enfrentar dicha invasión en forma exitosa ⁽¹⁾.

La primera línea de defensa del organismo contra las infecciones, la *inmunidad innata o congénita*, incluye las barreras mecánicas (piel y las mucosas), relativamente impenetrables, cuya función protectora se haya reforzada por la secreción de enzimas y ácidos fuertes (jugo gástrico). Si los patógenos logran atravesar estas barreras y establecer una infección, actuarán dos mecanismos innatos para erradicarla: uno humoral (sistema del complemento), y otro celular (fagocitos, linfocitos NK y mastocitos). Esta respuesta es inespecífica, estereotipada y opera rápidamente. A esto se agrega otro mecanismo, la *inmunidad específica o adquirida*, mediada por linfocitos, que incluye la formación de anticuerpos y linfocitos activados que atacan y destruyen un agresor específico. Es decir, puede reconocer y reaccionar específicamente contra macromoléculas extrañas al organismo, iniciando una *respuesta inmunológica* ⁽²⁾.

Las inmunidades congénita y adquirida no son independientes, sino complementarias, dado que la respuesta inmunológica específica actúa junto con los mecanismos defensivos congénitos inespecíficos y refuerza sus efectos. De esta manera, se obtiene una reacción conjunta mucho más efectiva ⁽²⁾.

Existen dos formas de inmunidad específica, diferentes en principio, pero muy relacionadas: las inmunidades celular y humoral. En la primera se producen grandes cantidades de células T efectoras capaces de eliminar efectivamente la sustancia

extraña. En la inmunidad humoral, el organismo sintetiza anticuerpos circulantes producidos por las células plasmáticas formadas a partir de linfocitos B.

A su vez, este sistema adquirido se caracteriza por la *tolerancia y memoria inmunológicas*. La primera hace referencia a la ausencia de reacción del organismo frente a sus propios componentes. Por otro lado, la memoria inmunológica es la capacidad de recordar cualquier encuentro previo con el antígeno y volver a reaccionar nuevamente con una respuesta más rápida y de mayor magnitud; constituye una de las características fundamentales de la respuesta específica ⁽³⁾.

SISTEMA INMUNE MUCOSO

Es una denominación común dada a una parte del sistema inmune, relacionada con las mucosas del tracto digestivo, las vías aéreas y el sistema urogenital ⁽⁴⁾. Las mucosas, si bien se hayan anatómicamente separadas, por la recirculación linfocitaria, se encuentran interconectadas y de allí la integración funcional de las mismas bajo un “sistema mucoso común”, de modo que la presentación antigénica con activación celular en un sitio mucoso, puede derivar en la secreción de inmunoglobulina en otro de un órgano alejado ⁽⁵⁾.

Las principales funciones de este sistema mucoso son las de producir y secretar IgA y generar predominantemente respuestas inmunológicas de tolerancia ⁽¹⁾. Para lograrlo, se encuentra dividido funcionalmente en un sitio inmuno-inductor y otro inmuno-efector.

A los sitios inmuno-inductores se los denomina MALT (tejido linfático asociado a las mucosas). Sus ejemplares más representativos son el tejido linfoide asociado al intestino (GALT), tejido linfoide asociado a nasofaringe (NALT) y tejido linfoide asociado a bronquios (BALT). En ellos se lleva a cabo el muestreo antigénico y la

inducción de la respuesta secretora. Se organiza en colecciones localizadas de células inmunes que configuran folículos linfoides (áreas B), sectores interfoliculares (áreas T) y se hallan revestidas por epitelio cilíndrico simple asociado a los folículos (FAE), que contiene células M (membranosas) ^(6, 7). A lo anterior, se agregan los ganglios linfáticos regionales, que se los considera también, integrantes del MALT.

Una vez activadas por el antígeno, las células linfoides se trasladarán por vía linfática hacia los sitios inmuno-efectores, cuya función es neutralizar, eliminar o rechazar el antígeno ⁽⁵⁾.

GALT-APÉNDICE CECAL

La mucosa intestinal, con su gran superficie de absorción (400 m²), representa un sitio de continua exposición antigénica, que comienza en el nacimiento y que no se detiene hasta el deceso ⁽⁸⁾. Estos antígenos están representados por alimentos y microorganismos ⁽⁹⁾; siendo útil la absorción de los primeros y deletérea la entrada masiva al organismo de los últimos.

Para evitar la colonización y la infección, el epitelio y el sistema inmune han co-evolucionado durante muchos años logrando una homeostasis entre tolerancia a los antígenos alimentarios y bacterias comensales e inmunidad a la flora patógena ⁽¹⁰⁾.

El apéndice cecal es un órgano del aparato digestivo, donde se detecta abundante tejido linfóide con función predominantemente inmuno-inductora ⁽¹¹⁾.

En él pueden reconocerse las placas cecales, similares morfológicamente a las placas de Peyer, donde se ubican folículos linfoides, con masas densas de linfocitos entre ellos. Recubriendo los folículos, se detecta epitelio cilíndrico simple con linfocitos intraepiteliales, dispuestos en pequeños grupos ⁽¹²⁾.

Ante la estimulación antigénica los linfocitos B naive, son activados, ingresan a los centros germinales de los folículos linfoides, donde realizan la expansión clonal y el cambio de isotipo. Aquí, las células seleccionadas se diferencian hacia células de memoria o hacia plasmablastos que migran a los ganglios mesentéricos, iniciando de esta manera la secreción de IgA, hecho que se completará en los sitios immuno-efectores cuando los plasmablastos completen su maduración en plasmocitos ⁽¹³⁾.

Los centros germinales de los folículos linfoides cambian su morfología de acuerdo al estadio funcional en el que se encuentren y esto dependerá del tiempo que ha transcurrido desde la estimulación antigénica. Así, al inicio predominan las células blásticas; luego se suma el proceso de selección con abundantes macrófagos. Finalmente, toman preponderancia la maduración de la afinidad y la diferenciación en células efectoras ⁽¹⁴⁾.

CÉLULAS M

Se trata de células epiteliales especializadas ubicadas en el FAE de las placas de Peyer del intestino delgado, folículos linfoides aislados, apéndice cecal y en otros tejidos linfoides asociados a mucosa fuera del GALT. Su nombre se atribuye a la presencia de micropliegues en la superficie celular. En el tracto gastrointestinal, juegan un importante rol en el transporte de antígenos lumbinales hacia los sitios linfoides subyacentes, donde se inicia la respuesta inmune mucosa ^(15, 16). Sin embargo, las células M pueden actuar como puerta de entrada de muchos patógenos, quienes las explotan para invadir el organismo por esta vía ^(17, 18). El glicocálix en las células M es delgado, lo que les confiere mayor facilidad para la internalización de antígenos lumbinales. A su vez, carecen de ciertas enzimas presentes en la superficie apical de los enterocitos, tales como fosfatasa alcalina o sucrasa-isomaltasa ⁽¹⁹⁾.

En los bolsillos membranosos de las células M del FAE, localizan predominantemente linfocitos T y B de memoria, en compartimientos privilegiados, ya que están cercanos a los antígenos luminales y separados del sistema inmune sistémico. Cuando las células linfoides ingresan a los bolsillos se activan y proliferan ⁽²⁰⁾.

Hasta el presente, no existe un marcador universal de células M en humanos y ellas sólo pueden reconocerse por estudio con microscopía electrónica. Giannasca y colabs. comunicaron que casi el 80% de las células M pueden identificarse con el anticuerpo anti-sialyl Lewis A que identifica residuos de Neu5Aca(2-3)Gal β (1-3)GlcNAc[Fuca(1-4)] en el glucocálix celular, pero sólo de personas pertenecientes a los grupos sanguíneos O o A ^(21,22,23,24).

La presencia de un ribete en cepillo delgado sumado a la ausencia de actividad enzimática en la superficie celular, sugieren una función predominantemente de transporte, en detrimento de un rol digestivo o de absorción ⁽²⁵⁾. Las células M se encargan de transportar diferentes sustancias desde el lumen intestinal, a través de la barrera epitelial, hacia las células inmunes subyacentes donde se llevará a cabo el procesamiento antigénico y se iniciará la respuesta inmune mucosa ^(17, 26, 27).

Las células M son el principal sitio de muestreo y transporte antigénico desde el lumen hacia los folículos linfoides de la mucosa. A pesar de haberse demostrado en ellas la producción de péptidos antimicrobianos, son utilizadas como sitio de ingreso al huésped por muchos patógenos, entre los que se destacan *S. Typhimurium* ⁽²⁸⁾, *Yersinia enterocolítica*, *V. cholera*, Poliovirus, entre otros. El conocimiento de los mecanismos que llevan a cabo los microorganismos para escoger selectivamente a las células M podría ser de interés para desarrollar estrategias de control de enfermedades ^(29, 30).

Inmunización mucosa

La administración de drogas y vacunas por vía mucosa es relativamente simple, segura y económica. Este tipo de vacunación es más efectiva que la realizada por vía parenteral, ya que de ella resulta la aparición no sólo de inmunidad mucosa, sino también sistémica.

Es por ello que las células M del FAE podrían ser utilizadas como blanco de antígenos administrados por vía oral, de modo que sean presentados al sistema inmune, dando lugar a la aparición de memoria inmunológica.

Actualmente, las vacunas orales más efectivas son la antipoliomielítica y la anti – *Salmonella Typhi*, las cuales explotan a las células M para poder inducir una respuesta inmune. Otros patógenos, tales como *Yersinia*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *E. coli*, *Listeria*, priones y virus (incluyendo HIV 1⁽³³⁾) también utilizan a estas células como rutas de acceso al organismo, lo que nos incentiva a investigar acerca de sus mecanismos de adherencia y transporte^(17,31).

Los avances en el conocimiento de la fisiología de la inmunidad mucosa en humanos aportarán datos aplicables a infecciones enterocolónicas, enfermedad inflamatoria intestinal, utilización de vacunas por vía oral y terapéutica de las enfermedades autoinmunes⁽³²⁾.

OBJETIVOS DEL TRABAJO

- Determinar el/los estadio/s predominante/s, en que se encuentran los folículos linfoides de apéndice cecal y evaluar las posibles diferencias en la hiperplasia folicular, apendicitis aguda y en la infestación por *Enterobius vermicularis*.
- Cuantificar los linfocitos ubicados en los bolsillos de las células del FAE en las tres situaciones descritas.
- En apéndice cecal de pacientes pertenecientes a grupos sanguíneos 0 o A identificar las células M a través de estudios inmuno-histoquímicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo tuvo un diseño de investigación básica, no experimental. En él se incluyeron diecisiete (17) pacientes de ambos sexos, que fueron apendicectomizados en el Hospital Interzonal de Agudos “San Felipe” de la ciudad de San Nicolás durante el período de febrero de 2007 a junio de 2008. El rango de edades osciló entre 1 y 56 años.

Se tomaron muestras de apéndice cecal del tercio proximal, medio y de la punta del órgano. El material se fijó en formol buffer al 10%, se incluyó en parafina y se cortó con micrótomo a 5 µm de espesor. Se realizó estudio histopatológico de los mismos y se incluyeron aquellos apéndices con hiperplasia folicular inespecífica (Grupo 1), apendicitis aguda purulenta (Grupo 2) e infestación con *Enterobius vermicularis* (Oxiuriasis. Grupo 3). Se excluyeron aquellos con apendicitis flegmonosa o gangrenosa, ya que la inflamación intensa y la necrosis impiden visualizar las estructuras de interés.

Los cortes se colorearon con Hematoxilina y Eosina para estudio histopatológico, con tinción de Giemsa (Biopur) para visualizar células linfoides y se realizó estudio inmunohistoquímico utilizando el antígeno sialyl Lewis A (Novocastra) que marca residuos de Neu5Aca (2-3) Galβ (1-3) GlcNAc [Fuca(1-4)] en el glucocáliz de las células M de personas pertenecientes a grupos sanguíneos O y A.

Los folículos linfoides se visualizaron con microscopía convencional usando los cortes coloreados con Giemsa y se estadiaron mediante la clasificación propuesta por K. Lennert (2001) de acuerdo a los siguientes criterios en los centros germinales:

Estadio 1: Predominio de células blásticas.

Estadio 2: Células blásticas y algunos macrófagos de cuerpos tingible.

Estadio 3: Centros germinales con zona oscura basal y clara superficial.

Estadio 4: Predominio de linfocitos pequeños.

Las células linfoides intraepiteliales se observaron utilizando microscopio óptico a mayor aumento (400X), en cortes con tinción de Giemsa.

Los resultados obtenidos de la cuantificación de linfocitos intraepiteliales se analizaron estadísticamente utilizando el test de análisis de la variancia (ANOVA. Test paramétrico), utilizándose el programa GraphPad InStat.

Los estadios foliculares fueron analizados a través del test o prueba de la probabilidad exacta de Fisher. Este test se realizó en el programa SAS. (Prueba no paramétrica).

RESULTADOS

Se estudiaron 17 biopsias de apendicectomía, de las cuales 10 (59%) correspondieron al sexo femenino y 7 (41%) al sexo masculino.

- **SEXO**

SEXO	FRECUENCIA ABSOLUTA	%
Femenino	10	59
Masculino	7	41
TOTAL	17	100

Tabla N° 1: Distribución de las frecuencias absolutas y relativas del sexo de la población estudiada.

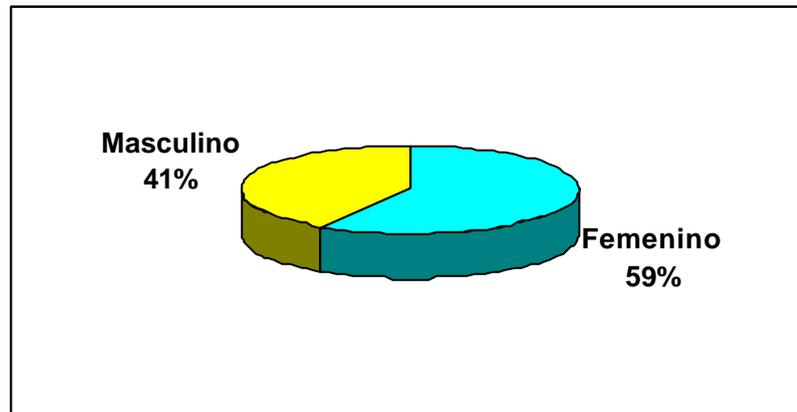


Gráfico N° 1: Distribución de las frecuencias relativas del sexo de la población estudiada.

- **EDAD**

EDAD	FRECUENCIA ABSOLUTA	%
1 a 9	3	17.6
10 a 19	9	53
20 a 29	2	11.7
30 a 39	1	6
40 o más	2	11.7
TOTAL	17	100

Tabla N° 2: Distribución de las frecuencias absolutas y relativas de las edades en la población estudiada.

La población presentó una media aritmética de 21 años; una mediana de 16 años y un rango de 1 a 56 años.

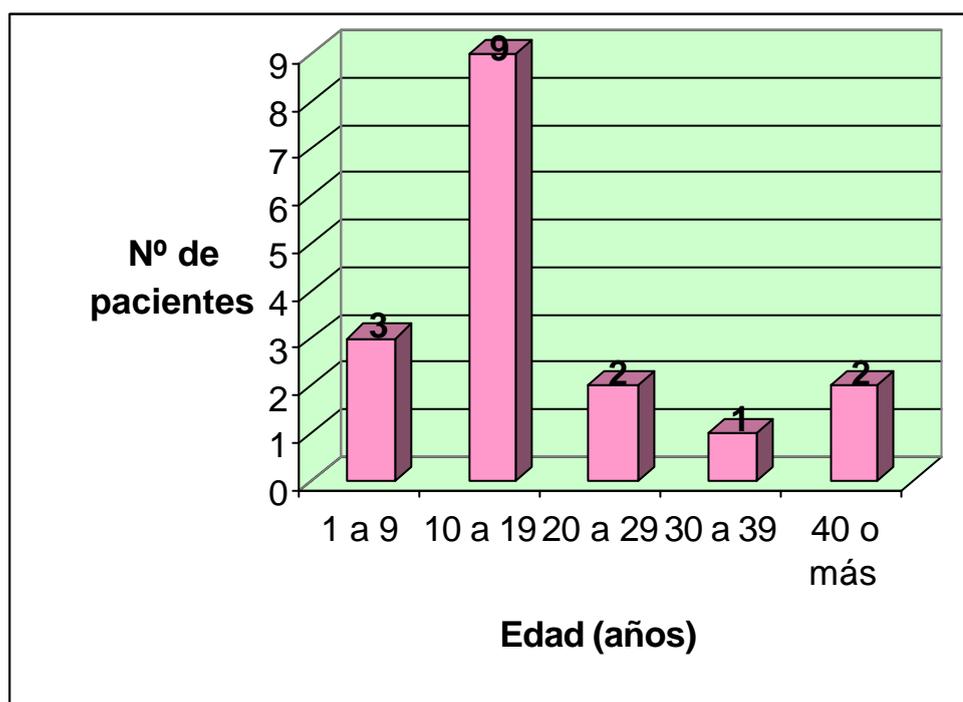


Gráfico N° 2: Distribución de las frecuencias absolutas de las edades de la población estudiada.

Como se puede observar en el gráfico, más de la mitad de las biopsias utilizadas pertenecieron a pacientes entre los 10 y 19 años de edad; el resto se repartió en proporciones similares en los rangos etáreos que se pueden apreciar.

- **DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO**

DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLÓGICO	FRECUENCIA ABSOLUTA	%
Hiperplasia folicular	6	35
Apendicitis aguda	7	41
Oxiuriasis	4	24
TOTAL	17	100

Tabla N° 3: Distribución de las frecuencias absolutas y relativas de los diagnósticos anatomopatológicos.

Del total de casos, el 41% presentó diagnóstico de apendicitis aguda; el 35% de hiperplasia folicular y el 24% de oxiuriasis.

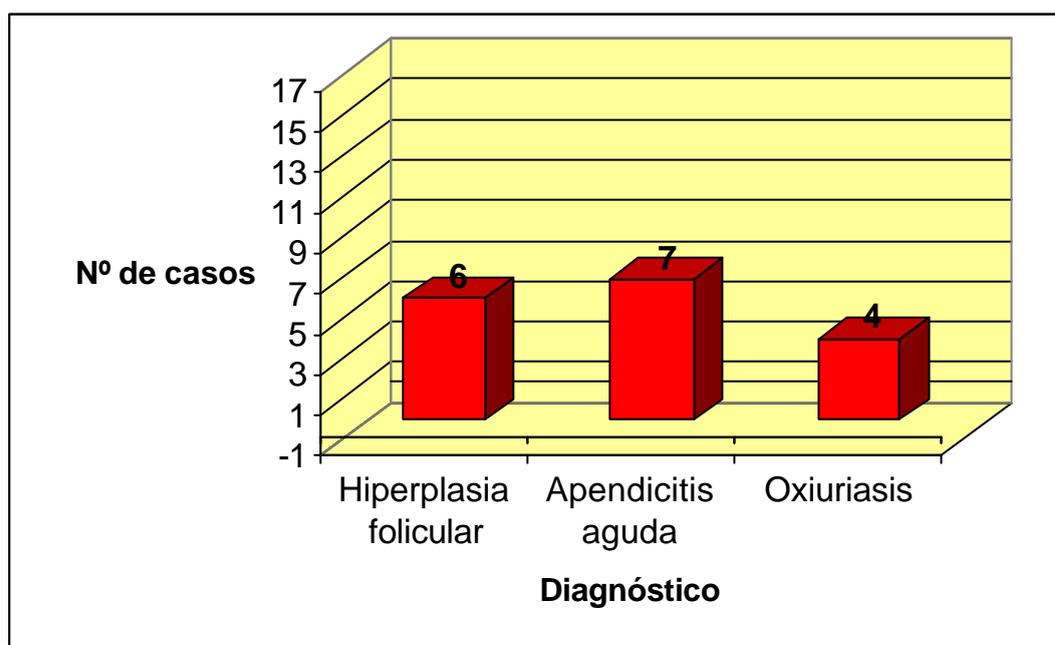


Gráfico N° 3: Gráfico de distribución de frecuencias absolutas de los diagnósticos anatomopatológicos.

- **CÉLULAS LINFOIDES INTRAEPITELIALES DEL FAE**

Las células linfoides intraepiteliales (Foto 1) se cuantificaron de acuerdo a lo establecido en material y métodos; el valor de las mismas se expresó como media aritmética de células por paciente, acompañadas de su correspondiente error estándar.

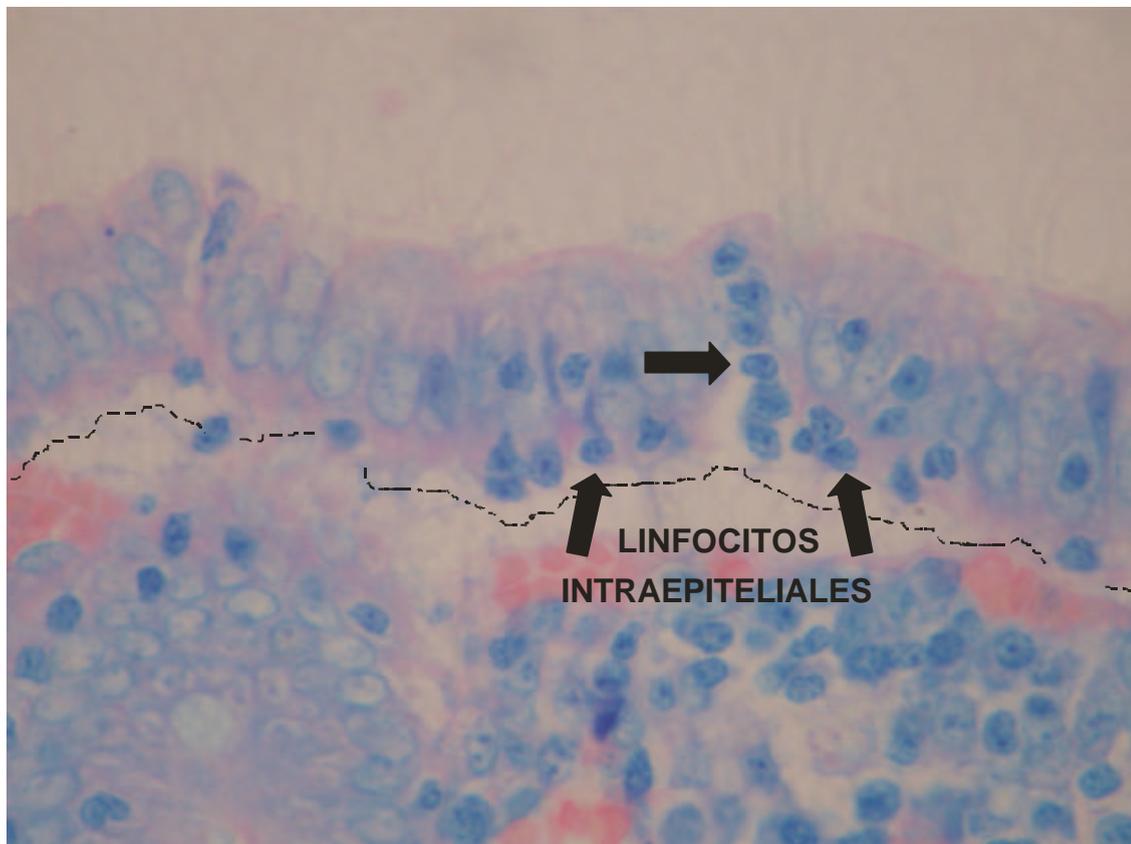


Foto 1: Imagen de linfocitos intraepiteliales (flechas) coloreados con tinción de Giemsa.

Aumento microscópico 60X.

Los valores fueron los siguientes:

Grupo 1: $7,26 \pm 0,94$

Grupo 2: $10,65 \pm 1,15$

Grupo 3: $2,12 \pm 0,44$

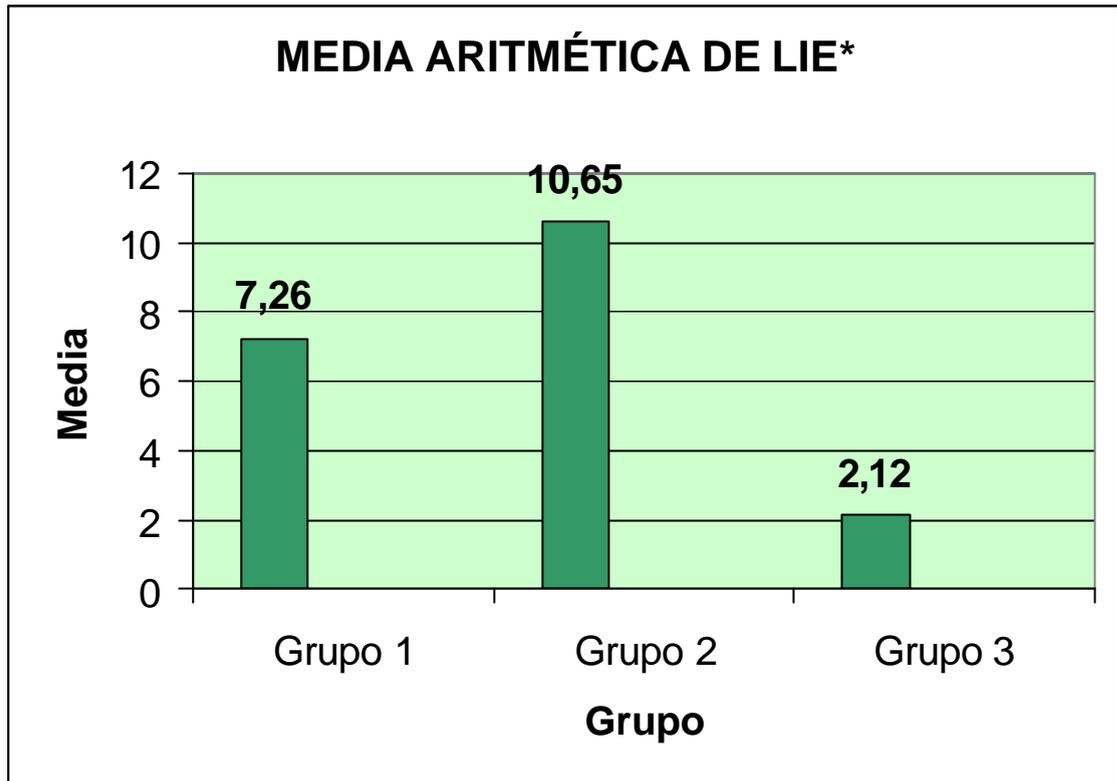


Gráfico N° 4: Distribución de la media aritmética de * linfocitos intraepiteliales en cada uno de los grupos estudiados.

El test de ANOVA arrojó un valor de $p < 0,0001$ considerada muy significativa y el test de Tukey Kramer evidenció:

Grupo 1 vs. Grupo 2	no significativo	$p > 0,05$
Grupo 1 vs. Grupo 3	**	$p < 0,01$
Grupo 2 vs. Grupo 3	***	$p < 0,001$

Por lo tanto, no se pudo apreciar una diferencia significativa entre la media aritmética de linfocitos intraepiteliales de los apéndices con hiperplasia folicular (G1), en relación con los que presentaban apendicitis aguda purulenta (G2). No obstante, esta comparación sí fue significativa al enfrentar el grupo que presentó infestación por *Enterobius vermicularis* (G3) con el que tenía apendicitis purulenta; y más aún al hacerlo con el de hiperplasia folicular.

- **ESTADIOS FOLICULARES PREDOMINANTES EN CADA DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO**

Los folículos linfoides de cada una de las biopsias se estadiaron de acuerdo a lo establecido en material y métodos (Foto 2) y se compararon los 3 grupos (hiperplasia folicular, apendicitis aguda y oxiuriasis). Dicha comparación arrojó el siguiente resultado:

Diagnóstico	Estadio folicular				TOTALES
	1	2	3	4	
Hiperplasia Folicular	10	28	16	0	54
Apendicitis	12	24	32	0	68
Oxiurasis	1	5	6	0	12

Tabla N° 4: Comparación de la cuantificación de estadios foliculares en cada uno de los diagnósticos.

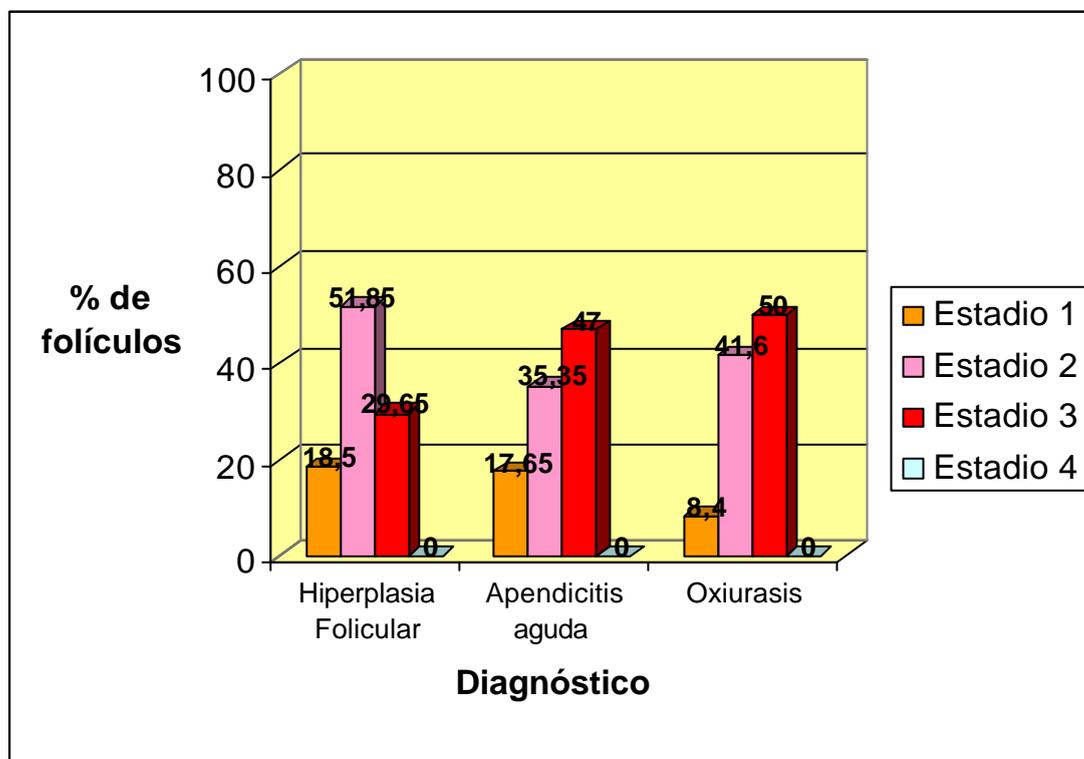


Gráfico N° 5: Comparación de los porcentajes de estadios foliculares en cada diagnóstico anatomopatológico.

Como se observa en el gráfico, en la hiperplasia folicular predominó el estadio folicular 2; mientras que en apendicitis aguda y en oxiuriasis, el estadio 3.

Se compararon la cantidad de folículos linfoides que se encontraron en cada estadio folicular en los diferentes grupos estudiados (hiperplasia folicular, apendicitis aguda y oxiuriasis). En base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 5% ($\alpha=0,05$) podemos concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas en los estadios foliculares entre los grupos hiperplasia folicular y apendicitis aguda ($p=0,117$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los estadios foliculares entre los grupos hiperplasia folicular y oxiuriasis ($p=0,468$), ni entre los grupos apendicitis aguda y oxiuriasis ($p=0,838$).

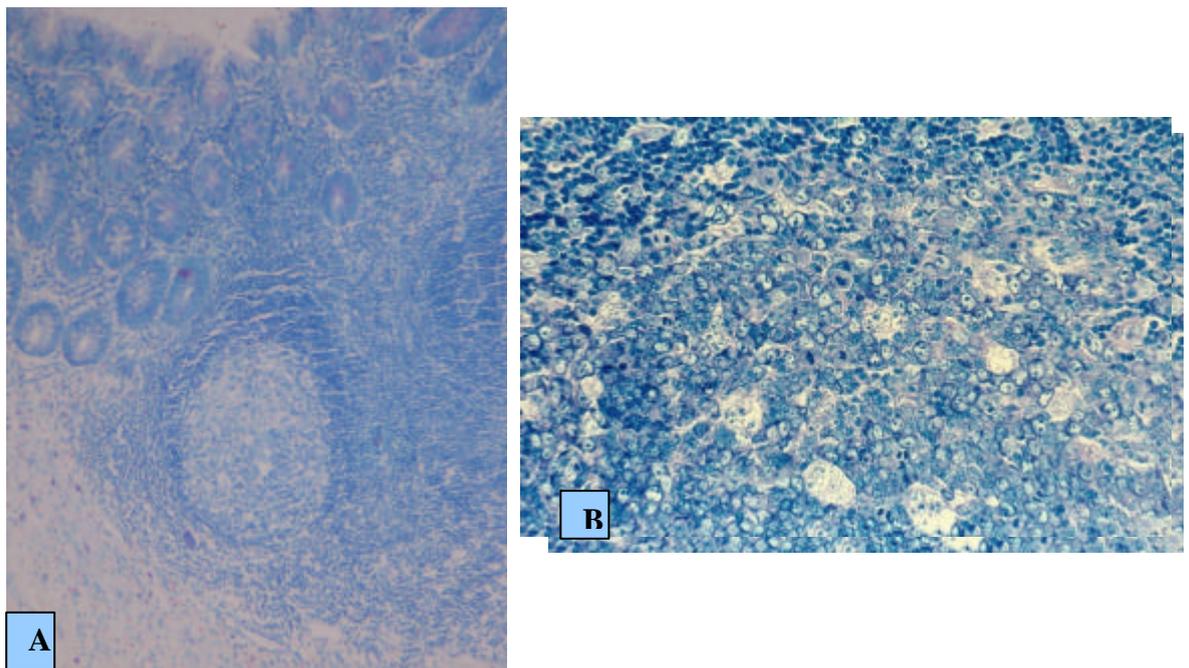


Foto 2: Imágenes de folículos linfoides en estadios 3 (A) y 2 (B) con tinción de Giemsa.

(A) 20X y (B) 60X

- **CÉLULAS M**

Las células M se caracterizan morfológicamente por poseer pliegues en sus membranas basolaterales que alojan pequeños grupos de células linfoides. Hasta el momento, la única manera de identificarlas en humanos es través de microscopía electrónica.

Recientemente, Giannasca y colaboradores citaron que las células M de personas de los grupos sanguíneos A o 0 poseen en sus membranas ciertos glúcidos identificables con anticuerpos monoclonales anti-sialyl Lewis A (Foto 3).

Al practicar la inmunotinción detectamos sólo en algunos FAE de apéndice cecal de pacientes de grupo 0 o A, una marcación positiva en relación a los controles de otros grupos sanguíneos.

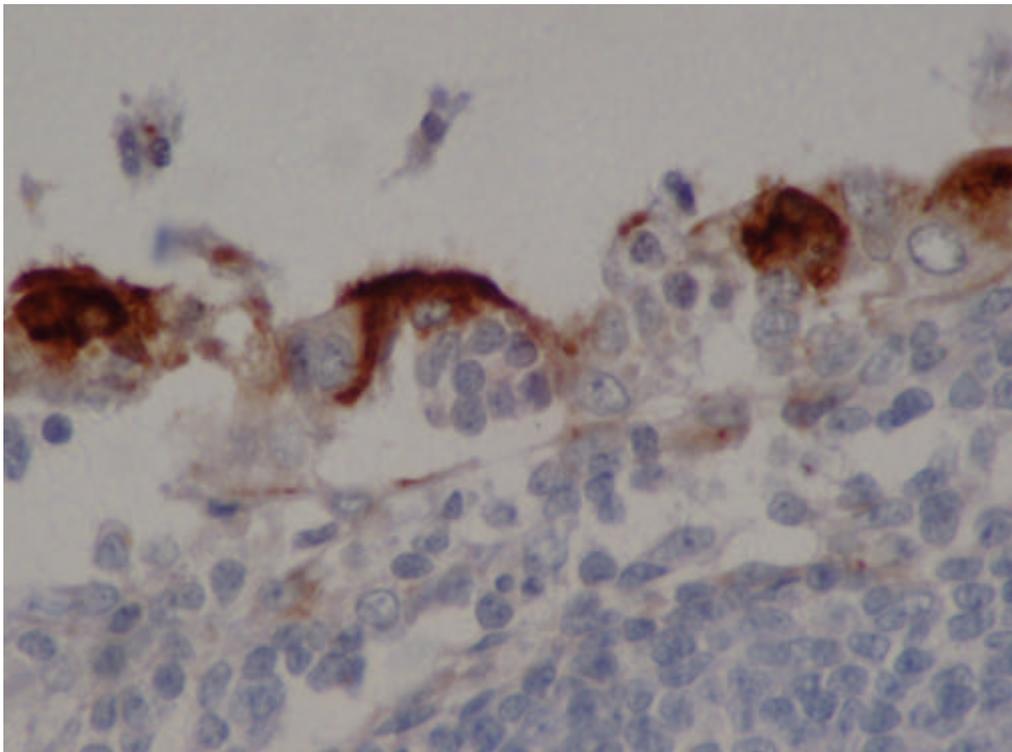


Foto 3: Las células M del FAE, con tinción inmunohistoquímica, muestran positividad a nivel del sector apical y lateral. 60X

DISCUSIÓN

La apendicitis aguda es una enfermedad con mayor incidencia en el mundo occidental que en el oriental, lo cual se atribuye a cambios en la dieta. Aparece en cualquier edad, pero es más frecuente entre la segunda y tercera década de la vida ⁽³⁵⁾. En este aspecto, observamos que el rango de edad de nuestros pacientes osciló entre 1 y 56 años, con una media de 21 años, coincidiendo entonces, con los datos aportados por otros autores ⁽³⁴⁾.

Como mecanismo fisiológico de producción de la enfermedad se cita la obstrucción local y el bloqueo del flujo de las secreciones, seguido de auto-inflamación, que en los casos más graves y sin tratamiento culmina en la formación de abscesos y la perforación del órgano. Existe una forma inespecífica de esta afección, dada por la infección bacteriana y el uso de anti-inflamatorios no esteroideos, como causas más habituales; y una forma específica, entre las que se citan las infecciones virales y parasitarias.

Durante décadas se consideró al apéndice humano como un órgano rudimentario, aunque en estos últimos años, volvió a prestarse importancia sobre todo a su función inmunológica. Durante la respuesta inmune primaria, el antígeno que llega al apéndice cecal, es selectivamente transportado a través del FAE por las células M allí presentes hacia el folículo linfoide subyacente. Los linfocitos B específicos para el antígeno deberán expandir su clon durante al menos 5-7 días para generar suficientes células efectoras para eliminar el patógeno. La proliferación y expansión del clon la llevan a cabo en la zona oscura de los centros germinales de los folículos linfoides. A esta etapa sigue la de selección que se realiza en la zona clara de los mismos, surgiendo plasmablastos y células de memoria que se alojarán en el epitelio. Los folículos linfoides pasan progresivamente de etapa en etapa. Primero ocurre la expansión clonal,

luego la selección y finalmente, cuando la respuesta inmune declina, los linfocitos se diferencian hacia células de memoria o dejan de proliferar.

En nuestro estudio hallamos que en las hiperplasias foliculares de apéndice, predominan folículos linfoides con abundantes blastos y macrófagos de cuerpos tingibles, mientras que en las apendicitis agudas purulentas la mayoría de los folículos se reconocían las zonas claras y oscuras de los centros germinales. Esto, tal vez, indicaría que en las hiperplasias los agentes etiológicos producen mayor obstrucción local y aparición de sintomatología más temprana que determina una intervención quirúrgica anterior, en relación con las apendicitis purulentas. Otra posible explicación sería que las características de los agentes agresores estimularían la proliferación clonal en lugar de la selección y por ello en las hiperplasias linfoides la mayoría de los folículos se hallan en estadio 2. En cambio, en las apendicitis purulentas los folículos linfoides se hallan en estadios evolutivos más avanzados y con franca actividad proliferativa, de selección, cambio de isotipo y memoria. Como estos estudios fueron realizados en humanos, carecemos de apéndices cecales totalmente normales, a fin de comparar los valores en estados basales.

Los bolsillos de las células M son el sitio de encuentro entre los antígenos luminales con el sistema inmune. Por su parte, los linfocitos B memoria allí presentes son unas 10.000 veces más efectivos como células presentadoras de antígenos que cualquier otra célula con dicha función. Los antígenos que ellas reconozcan podrán ser presentados a los linfocitos T intraepiteliales, los cuales se activarán. Éstos, ahora en este estado, también activarán las células B, quienes se diferenciarán a plasmablasto, productor de Ig A ⁽²⁰⁾. El incremento observado en el número de linfocitos intraepiteliales de los pacientes con apendicitis en relación con aquellos portadores de hiperplasia, si bien no significativo, indicaría una mayor estimulación inmune, con mayor aflujo de células linfoides, especialmente blásticas y de memoria, hecho que

culminará en una mayor diferenciación hacia plasmocitos secretores de IgA protectora. En cambio en los pacientes infestados por *Enterobius vermicularis*, se detectó una disminución de células linfoides intraepiteliales que fueron reemplazadas por gran cantidad de leucocitos eosinófilos, cuya actividad antiparasitaria es más eficiente que la linfoide ⁽³⁶⁾.

Las células M humanas se hallan en pequeñas cantidades. Se caracterizan morfológicamente por pliegues en su membrana plasmática con linfocitos en su interior. Pero hasta la actualidad, la única manera confiable de detectarlas es través de microscopía electrónica. Ellas ocupan el 5% del FAE y realizan el transporte controlado de antígenos particulados especialmente. Sin embargo, el primer paso en el traslado antigénico es la unión del antígeno a la superficie celular y en esta etapa intervienen numerosos receptores específicos e inespecíficos. En la adhesión se hallan particularmente implicados los glúcidos y se ha descrito un patrón de glicosilación diferencial en las células M de diferentes especies en relación a los enterocitos. Las glucosiltransferasas, responsables de la síntesis de los diferentes glucoconjugados, responden a un patrón genético y además son inducibles por factores del medio.

Sin embargo, en los humanos esta distinción parece notarse en algunos grupos sanguíneos y no en todas las células de FAE, lo que avala la información genética diferencial que estos pacientes poseen, pero no explica la tinción diferencial de los FAE de un mismo paciente. Tal vez el contenido luminal influye en la expresión de los diferentes glucoconjugados, aunque se necesitarán más estudios para poder aclarar esta cuestión todavía en discusión.

CONCLUSIONES

En los apéndices cecales de los grupos de pacientes estudiados:

Se reconoció un aumento de linfocitos intraepiteliales en pacientes con hiperplasia folicular y con apendicitis aguda, más notorio en estos últimos, aunque la diferencia no fue significativa. En los pacientes con infestación por *Enterobius vermicularis* se detectó una disminución significativa de los linfocitos a expensas de leucocitos eosinófilos.

En la hiperplasia de folículos linfoides, se evidenció predominancia de blastos en proliferación.

En las apendicitis agudas purulentas inespecíficas, la reacción del centro germinal se halla en estadios más avanzados, reconociéndose claramente las áreas donde se realiza la expansión clonal y otras donde opera la selección y la maduración.

Una pequeña cantidad de células de algunos FAE de pacientes de los grupos sanguíneos A o O, fueron positivas para el anticuerpo monoclonal anti sialyl-Lewis A.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fainboim L, Satz M, Geffner J. Capítulo 1. Conceptos generales de inmunidad. Introducción a la inmunología humana. 4° edición, Buenos Aires, 1999, pp 17-31.
2. Rojas-Espinosa, O. Inmunidad Innata y Adquirida. Capítulos 2 y 3. Inmunología (de memoria). Editorial Médica Panamericana. 3° Edición, Buenos Aires. 2006, pp 27-92.
3. Geneser F. Capítulo 16. Sistema inmunológico, y tejidos y órganos linfoides. Histología. Editorial Médica Panamericana. 3° edición, Buenos Aires, 2002, pp 401-441.
4. Geneser F. Sistema inmunológico, y tejidos y órganos linfoides. En: Histología. Editorial Médica Panamericana. 3° Edición. Buenos Aires. 2002. pp 401-441.
5. Cesta M. Normal structure, function and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. Toxicol Pathol 2006; 34: 599-608.
6. Nicoletti C. Unsolved mysteries of intestinal M cells. Gut 2000; 47:735-739.
7. Ben L, Kenneth A. The mucosa – associated lymphoid tissue structure, function and derangements. Shock 2001; 15 (6): 411-420.
8. Macdonald T. The mucosal immune system. Parasite Immunol 2003; 25: 235-246.
9. Rodney D, Robin G. Organazing a mucosal defense. Immunol Reviews 2005; 206: 6-21.
10. Abbas A, Lichtman A, Pober J. Capítulo 2. Cellular and molecular immunology. Editorial Saunders. 4° Edición, Philadelphia, 2000, pp 31-38.
11. Neutra M, Mantis N, Kraehenbuhl JP. Collaboration of epithelial cells with organized mucosa lymphoid tissues. Nature Immunol 2001; 2(11): 1004-1009.

12. Spencer J., Finn T. Gut associated lymphoid tissue: a morphological and immunocytochemical study of the human appendix. *Gut* 1985; 26:672-679.
13. Kang W, Kudsk K. Is there evidence that the gut contributes to mucosal immunity in humans? *JPEN* 2007; 31: 246-258.
14. Regueiro González. Capítulo 13. Inmunología. *Biología y patología del sistema inmune*. Editorial Médica Panamericana. 3^o edición, Madrid, 2004, pp 95-104.
15. Owen R. Uptake and transport of intestinal macromolecules and microorganisms by M cells in Peyer's patches - A personal and historical perspective. *Semin Immunol* 1999; 11: 157-163.
16. Sherman M. Initiation and resolution of mucosal inflammation. *Immunol Res* 2004; 29: 1-3.
17. Corr S. M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. *Immunol Med Microbiol* 2008; 52: 2-12.
18. Davis I, Owen R. The immunopathology of M cells. *Springer Semin Immunopathol* 1997; 18: 421-448.
19. Gebert A, Steinmetz I, Fassbender S, and Wendlandt K. Antigen Transport into Peyer's Patches. Increased Uptake by Constant Numbers of M Cells. *Am J Pathol* 2004; 164 (1): 65-72.
20. Brandtzaeg P. Regional specialization in the mucosal immune system: what happens in the microcompartments?. *Immunol Today* 1999; 20 (3): 141-151.
21. Giannasca P, Giannasca K, Leichtner A, Neutra M. Human intestinal M cells display the sialyl Lewis A antigen. *Infect Immun* 1999; 67: 946-953.
22. Brockhausen I, Yang J. Pathways of mucin O-glycosylation in normal and malignant rat colonic epithelial cells reveal a mechanism for cancer-associated Sialyl-Tn antigen expression. *Biol. Chem.* 2001; 382: 219-232.

23. Miyazaki K., Katsuyuki O. Loss of disial Lewis^a, the ligand for Lymphocyte inhibitory receptor sialid acid-binding immunoglobulin-like lectin-7 (siglec-7) associated with increased Sialyl Lewis^a expression on human colon cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 4498-4505.
24. Ugorski M., Laskowska A. Sialyl Lewis^a: a tumor associated carbohydrate antigen involved in adhesion and metastatic potential of cancer cells. *Acta Biochim Pol* 2002; 49: 303-311.
25. Weltzin R, Lucia-Jandris P, Michetti P, Fields B, Kraehenbuhl J, Neutra M. Binding and transepithelial transport of immunoglobulins by intestinal M cells: demonstration using monoclonal IgA antibodies against enteric viral proteins. *J Cell Biol* 1989; 108: 1673-1685.
26. Hathaway L, Kraehenbuhl J. The role of M cells in mucosal immunity. *CMLS* 2000; 57: 323-332.
27. Jepson M, Clark M. Targeting to intestinal M cells. *J Anat* 1996; 189: 507-516.
28. Jones B, Gori N, Falkow S. Salmonella typhimurium initiates murine infection by penetrating and destroying the specialized epithelial M cells of the Peyer's patches. *J Exp Med* 1994; 180: 15-23.
29. Niedergang F, Kraehenbuhl JP. Much ado about M cells. *Trends Cell Biol* 2000; 10: 137-141.
30. Neutra M, Frey A, Kraehenbuhl J. Epithelial M cells: gateways for mucosal infection and immunization: *Cell* 1996; 86: 345-348.
31. Miller H, Zhang J, KuoLee R, Patel G, Chen W. Intestinal M cells. The fallible sentinels? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1477-1486.
32. Roma S. Células M (membranosas) del aparato digestivo. Su rol en la iniciación de la respuesta inmune. *Rev Med Rosario* 2004; 70: 91-93.

33. Fotopoulos G, Harari A, Michetti P. Transepithelial transport of HIV-1 by M cells is receptor-mediated. PNAS 2002; 99: 9410-9414.
34. Fenoglio-Preiser C. Nonneoplastic diseases of the appendix. Cap 8. En: Gastrointestinal Pathology. 3º Edición. Lippincott-Williand & Wilkins. Philadelphia. 2008. pp 497-523.
35. Iacobuzio-Donahue C, Montgomery E. Nonneoplastic disorders of the appendix. Cap 8. En: Gastrointestinal and liver Pathology. Editor: Goldblun J. Churchill-Livingstone. Philadelphia. 2005. pp 235-255.
36. Regueiro González. Capítulo 19. Inmunología. Biología y patología del sistema inmune. Editorial Médica Panamericana. 3º edición, Madrid, 2004, pp 162-179.