

Algunos aspectos del comportamiento de los mastocitos en las reacciones alérgicas dermatológicas de tipo inmediato¹⁵

Por los Dres.:

ARMANDO TORRES LA LUZ(16) Y EMILIO CONSUEGRA PINO(17)

Torres de la Luz, A.; E. Consuegra. *Algunos aspectos del comportamiento de los mastocitos en las reacciones alérgicas dermatológicas de tipo inmediato*. Rev. Cub. Med. 11: 1, 1972.

De los exámenes histopatológicos realizados a nuestros ocho pacientes encontramos una notable elevación de los mastocitos, lo que es un indicio muy sugestivo de la participación de estas células en las reacciones alérgicas dermatológicas de tipo inmediato. Consideramos que los mastocitos por estar distribuidos prácticamente en todos los tejidos de la economía y por las sustancias que ellos producen deben ser considerados como células de primera línea en la defensa del organismo. Teniendo en cuenta la intervención de la histamina y serotonina en los fenómenos alérgicos es de suma importancia la investigación de estas células y los productos por ellas secretados en el campo de las alergias dermatológicas.

BREVE RESEÑA DEL CONTENIDO DE TRABAJO

El presente trabajo es de carácter investigativo, y en él se estudia el comportamiento de los mastocitos en las reacciones dermatológicas alérgicas de tipo inmediato. Para este estudio se seleccionó a pacientes con urticaria y con algunas de las dermatitis de contacto de reacción alérgica inmediata o casos en que aparecen imbricadas las reacciones de tipo tardío y de tipo inmediato; sobre estas últimas se centró la investigación.

Por otra parte, esta investigación constituye sólo un inicio (pie nos ayudó para hacer una revisión ríe los estudios hechos sobre mastocitos por otros autores. Para este trabajo hemos seguido el sistema de biopsias dermoepidénnicas, fijándolas previamente en formaldehído y parafina.

También utilizamos técnicas corrientes de coloración con hematoxilina y eosina y técnicas especiales con azul de totuidina y el acridina-naranja para las técnicas de inmunofluorescencia.

Historio

Los mastocitos, situados como elementos del tejido conjuntivo, fueron descritos en 1879 por *Erlich*, quien los denominó células cebadas, por su aspecto; a partir de ese momento han sido estudiados en forma más o menos intensa.

Hasta 1937 su interés estaba confinado al estudio de la morfología, distribución en el organismo y propiedades funcionales. En 1938 *Michcls* hizo una gran revisión de lo investigado hasta la fecha.

El papel funcional cada vez más importante de los mastocitos fue descubriéndose gradualmente. Ya en 1937 *Jerpes*, *Holmgren* y *Wilander* dieron la hipótesis de que los martzellen contienen la heparina.

15 Trabajo presentado en la Sociedad Cubana de Dermatología.

(**> Tte. Méd. Pediatra J' de Dermatoinmunoalergia, Hosp. Militar Doc. "Dr. Carlos J. Finlay".

17 Tte. Médico Residente 1er. Año Dermatología. Hosp. Militar Docente "Dr. Carlos J. Finlay".

Riley y West hicieron otro tanto en 1953 sobre la histamina y la heparina, como sustancia segregada por los mastocitos.

Estas hipótesis, así planteadas, despertaron el interés y dieron a una investigación masiva, aplicándose los métodos de la citología moderna a la determinación del origen, composición química y funciones de los mastocitos.

Numerosos autores han estudiado a los mastocitos, entre ellos, *Asboe Hansen* (1954), *Avoy* (1955), *Riley* (1958-59), *Radawer* (1959), *Fultol y Col.* (1957), *West* (1958-59), *Crabb* (1958), *Kelsall y Crabb* (1959), *Kelhr* (1960), *Mebaner* (1960).

MÉTODOS DE INVESTIGACION

Microscopio de luz

Hace más de 20 años atrás la investigación se hacía con el microscopio de luz con secciones de tejidos fijadas en parafina. Esta técnica daba sólo una información sobre la morfología de los mastocitos (*Michel*, 1938) y un cuadro general sobre su histoquímica (*Compton*, 1952).

El núcleo y los gránulos citoplasmáticos son las únicas estructuras ordinariamente visualizadas bajo el microscopio de luz.

Nuevas técnicas citológicas y químicas aplicadas a preparaciones de mastocitos han permitido obtener y dejar resuelto un gran número de cuestiones planteadas (Revisión *Osboe-Hansen*).

Se han coleccionado por simple lavado células de la cavidad peritoneal de la rata, guavabitos y curieles I *Padouer y Gordon*. (1956) en condiciones fisiológicas buenas y se han utilizado después técnicas de centrifugación para aislar los mastocitos de estas células. Los medios de centrifugación fueron diversos (sucrosas, gelatina, cloruro de sodio, albúmina. Ficoll-coloide de alto peso molecular).

Análisis fraccionado por centrifugación diferencial

Con el análisis fraccionado obtenido mediante la centrifugación diferencial de las células fraccionadas o rotas (disrupted cells) es posible la precisa localización de los constituyentes químicos celulares.

Radioautografía de los tejidos

La administración de timidina triptiática y después radioautografía de los tejidos ofrece excelentes oportunidades para observar la naturaleza de los cambios en los mastocitos.

Preparaciones de mast-cells vivos

Han sido fácilmente visualizados los mastocitos provenientes de tejidos vivos por observaciones microscópicas y cinefotomicrográficas, observándose en la rata anestesiada y también en el hámster o rata del trigo los mastocitos en el mesenterio transluminado por ventana.

Estas preparaciones fueron atentamente seguidas por prolongadas y continuas observaciones y registrados los cambios morfológicos provocados bajo tratamiento.

Por preparaciones estudiadas en instantánea (mastocitos) y del tejido del pulmón y del mesenterio han sido fácilmente hechas.

Mastocitos en cultivos de tejidos

El crecimiento de los mastocitos en los cultivos de tejidos brinda las posibilidades de:

- 1) Observaciones microscópicas continuas o seriadas.
- 2) La acumulación de grandes aru-

paciones de mastocitos para estudios químicos.

Mast-cells en preparaciones en fresco

Las preparaciones en fresco ha suministrado datos relacionados a la función de los mastocitos y se ha observado el fenómeno de cómo los mastocitos son alterados en los tejidos animales, produciéndose alteraciones y hasta rotura simultánea a la inyección de agua destilada; su destrucción sistemática ha sido conocida por la administración del liberador de histamina 48/80 o con un suero anti-mast-cells.

Morfología de los mastocitos

Tamaño: 5 a 25 micras de diámetro.

Forma: Redondos u ovals en el tejido conjuntivo; laxos, elongados o fusiformes en las paredes de los vasos sanguíneos y adquieren formas variables según las presiones en el tejido conjuntivo fibroso.

Se distinguen por la acumulación densa de grandes gránulos citoplasmáticos con ciertos colorantes básicos. El tamaño, la forma e intensidad de color de los gránulos varía considerablemente según las especies y en los distintos tejidos de un mismo animal. Los gránulos tienen un diámetro de $1/2$ micra aproximadamente y pueden estar esparcidos o encerrados en paquetes o masas dentro de la célula. El núcleo es usualmente grande y asimétrico.

Con la aparición del microscopio electrónico se han añadido en los últimos 10 años nuevos conocimientos sobre la morfología. Mitocondrias y aparato *Golgi*. estructuras raramente vistas en el mastocito bajo el microscopio de luz, se han identificado como normales contribuyentes de los mast-cells y se ha dado una serie de datos sobre finas estructuras.

La apariencia general del mastocito es semejante a la obtenida con el microscopio de luz.

El citoplasma es difícil de ver, es visto raramente, ya que está oscurecido por densos paquetes o masas de gránulos citoplasmáticos. Cuando los mastocitos que son inhibidos por fluido como resultado del tratamiento de los gránulos son separados, se puede observar el citoplasma intergranular. Se ha observado un típico retículo endoplasmático.

Los gránulos citoplasmáticos son densos a los electrones y es ésta una característica sobresaliente de los mastocitos bajo el microscopio electrónico. Son redondos u ovalados, pero algunas veces de contorno irregular, superficie brillante con bordes bien delimitados y forman paquetes o masas en la célula. En algunos casos rodeados de espacios vacíos, lo que indica que la célula se ha inhibido de fluido durante la preparación para verla al microscopio.

Los gránulos tienen una fina estructura interna que ha sido descrita como reticular o vacuolar, en forma de finas fibrillas con gránulos finos, electrodensos, en un matrix considerablemente denso.

Ocasionalmente estos filamentos pueden asumir formas de láminas concéntricas o en tela de cebolla, u otras veces las fibrillas forman un acúmulo concentrado y denso alrededor de un centro de menor densidad, que pueden ser proteínas y mucopolisacáridos, respectivamente.

Smith y Lewis (1959) trataron a los mastocitos peritoneales con stilbainidina y azul de totmidina y no se alteró la fina estructura de los gránulos; éstos segregaron histamina y la lieparina se conjugó de protamina.

Un típico aparato *Golgi* ha sido localizado a menudo cerca del núcleo de los mastocitos.

Las mitocondrias son esféricas y en bastoncitos de unas medidas y estructu-

ras internas típicas de las mitocondrias de otras células. Han sido observadas a través de las células, aunque a menudo aparecen en identaciones nucleares, en una zona perinuclear o entre el núcleo y la membrana de la célula. Se desconoce la importancia de estas acumulaciones de mitocondrias.

Inclusiones cito plasmáticas de naturaleza desconocida. Aparecen en mastocitos de tejidos neoplásicos, no habiendo sido informadas en el mastocito normal.

El núcleo del mastocito tiene una doble capa en su membrana. Tiene uno o más nucléolos. La materia intramuscular ha sido descrita como homogénea y consistente de finos gránulos de dos densidades diferentes.

La membrana celular está constituida por 2 capas.

Se han encontrado muchas proyecciones de múltiples formas y se piensa que éstas pueden producirse en la salida de los grandes gránulos citoplasmáticos de la célula.

Origen de los mastocitos

Existen distintas teorías:

Se ha propuesto que ellos se originan por la migración de los leucocitos basofílicos. Unos consideran que el origen está dado por una diferenciación de varias clases de células en el tejido conjuntivo: otras, que se originan por división de mastocitos preexistentes. Finalmente hay una teoría que considera que se deriva de la célula mesenquimatosa primitiva o stem-cell, célula madre o célula troncular o reticular primitiva, que daría origen por diferenciación a mastocitos, histocitos y fibrocitos. Recientemente se ha prestado una atención particular a estas últimas posibilidades.

En 1953 *Riley* observó que los mastocitos en la adventicia de los vasos sanguíneos de

la rata se colorean metacromáticamente, y que las que circundaban a los vasos también se tiñen metacromáticamente y se originan de las formadas en los vasos sanguíneos.

Otro investigador, *Tokeda* estudió en 1958 los efectos de la inflamación sobre los mastocitos en el ratón. En ambos casos, se presume que las células de la adventicia de los vasos sanguíneos emigraron al interior del tejido circundante, donde comienzan un desarrollo o desenvolvimiento tanto química como morfológicamente hasta desarrollarse en un mastocito maduro.

Una experiencia más definitiva y concluyente es la observación de *Farvett* (1955) sobre la regeneración de mastocitos que sigue a su destrucción en el mesenterio por inyección intraperitoneal de agua destilada. A los 8 ó 10 días fueron encontradas células fusiformes (spindle shape cells) conteniendo gránulos metacromáticos en la adventicia de los pequeños vasos sanguíneos.

Más tarde, estas células aparecen en el tejido conjuntivo vecino. Semanas después se incrementa el número de células fusiformes con gránulos metacromáticos y aparecen mastocitos de varias formas en el tejido por donde circulan los vasos sanguíneos. La restauración de apariencia normal del mesenterio no es completa aún después de 4 a 6 semanas. *Fawcett* interpreta estos hechos como indicación que los mastocitos permanecen como células indiferenciadas en la adventicia de los vasos sanguíneos que se desarrollan en una secuencia evolutiva hacia mastocitos, cuando ellos emigran dentro del tejido circunvecino.

Reproducción

Se consideró que el mecanismo de regeneración o renovación de la célula es por división mitótica. La división mitó-

tica de los mastocitos ha sido bien descrita por *Hirrt* (1957) y por *Alien*, (1961) mediante el empleo de técnicas convencionales histoquímicas.

Distribución de los mastocitos

Antiguamente la mayoría de los trabajos sobre mastocitos incluían su distribución en diversos organismos (*Ker Michels*, 1938). En los últimos años se ha renovado el interés por determinar la distribución de dichas células, estimulando por la localización de la histamina, la heparina y la 5 hidroxitriptamina dentro de los mastocitos, y se ha especulado sobre su función en distintos tejidos, tanto en estado normal como patológico. Los mastocitos se encuentran en el tejido conjuntivo y tienen una distribución universal en los tejidos del hombre y de los animales.

Como piel, tractos digestivos y respiratorios, miocardio y pericardio, vasos sanguíneos, sistema nervioso en el endoneuro, perineuro y epineuro de varios nervios V en las terminaciones nerviosas. También se han encontrado mastocitos en el ojo humano y sus anexos. En el peritoneo han sido reportados mastocitos flotando libremente en el fluido peritoneal.

Mastocitomas

Han sido identificados en animales domésticos y se han hecho estudios extensivos en perros.

Los tumores son más frecuentes en la piel y pueden ser malignos y benignos. Los malignos pueden hacer metástasis a los órganos internos, particularmente el hígado y el bazo. Sólo se ha encontrado un pequeño número involucrando solitariamente los órganos internos. También se han desarrollado tumores transplantables de mastocitos, descubiertos en el ratón por *Bunner y Potter* y por

Furth y colaboradores. Estos tumores han sido desarrollados tanto en tejidos de cultivo, como en líquido ascítico o en forma sólida en el guayabito.

En las máculas cutáneas pigmentadas de la urticaria pigmentosa se han encontrado acumulaciones de mastocitos.

Química de los mastocitos

En los últimos años se han logrado grandes avances. La aplicación de técnicas analíticas de mastocitomas y preparaciones purificadas de mastocitos han dejado establecido definitivamente la síntesis y almacenamiento dentro de los mastocitos, de determinadas sustancias capaces de una acción fisiológica significativa o importante.

El hecho de colocarse los gránulos citoplasmáticos metacromáticamente con ciertos colorantes y asociando esta coloración a las reacciones metacromáticas, que son características de los mucopolisacáridos sulfatados usados y estableciendo por otra parte la correlación existente entre el nivel mastocitos y heparina en tejidos, *Jorpes, Holmgren Wilander* propusieron que los mastocitos son la mayor fuente de heparina tisular. Estas hipótesis han conducido en los últimos años a investigaciones y experimentos dirigidos a responder cómo los mastocitos contienen, en efecto, la heparina localizada dentro de la célula y cómo el mastocito puede sintetizarlo. Actualmente se puede afirmar que los mastocitos contienen heparina, que la heparina está localizada dentro de los grandes gránulos citoplasmáticos y que el sistema metabólico por lo menos de una porción de la síntesis de la heparina, existe en el interior de la célula.

Estos hechos, que los mast-cells incorporan, acumulan y retienen azufre, hicieron que se aplicaran técnicas histoquímicas que demostraron que los mast-

cells contienen mucopolisacáridos sulfatados dentro de la célula, la mayor parte heparina. Los demás mucopolisacáridos constituyen un por ciento bajo con relación a la heparina, que alcanza niveles hasta de un 85%, mientras que un 10% es de ácido condroitín-sulfúrico y una fracción mínima para el ácido hialurónico.

Hislamina

Desde hace más de 20 años se sugiere que los mastocitos podían ser la fuente de histamina de los tejidos.

Los hechos demostrativos:

1. Correlación entre mastocitos y contenido de histamina de varios tejidos.

2. Una correlación semejante entre histamina y mastocitos se encontrarán en estados patológicos. La piel del ratoncito tratado con metilcolautreno y la piel adyacente de urticaria pigmentosa en el hombre eran muy ricos en histamina y mastocitos.

3. La histamina aumentada en los mastocitos.

4. El liberador de histamina 48/80 provoca la destrucción de mastocitos y la pronta segregación de histamina.

5. Cuando el liberador de histamina es inyectado días después de la destrucción de mastocitos por inyección de agua destilada, o se repite ésta, se segrega poca o ninguna histamina lo que indica que la fuente de histamina es ciertamente el tejido mast-cells.

6. Quedó demostrado que la histamina se produce dentro de los gránulos citoplasmáticos.

7. La histamina ha sido precipitada y visualizada como resultado de una reacción de color con el ácido diazótico-sulfanílico. Ha sido bien demostrada por coloraciones y fluorescencia.

Histidina descarboxilasa

Serios trabajos han mostrado que los mastocitos contienen niveles importantes de

actividad histidina de carboxilasa, detectándose en el interior de las células.

5 - Hidroxitriptamina (5 - HT)

La 5 - Hidroxitriptamina o serotonina es segregada alternativamente y ha sido identificada cromatográficamente. El número de mastocitos y los niveles de 5 - HT van paralelos en la piel y el tejido subcutáneo laxo. Grandes cantidades de 5 - HT se liberaron de la piel después de ser perfundidas con 48 80 y se estableció que el nivel 5 - HT se reducía en un 80 a un 90% cuando la mayor parte de los mastocitos era previamente destruida.

La 5-HT se encuentra en grandes cantidades en el mastocitoma del ratón, según afirman *Dunn, Potter y Furth*.

La 5 - Hidroxitriptamina o serotonina al igual que la heparina y la histamina, está localizada en los gránulos citoplasmáticos.

Se ha establecido por grupos serios de investigadores que los mastocitos sintetizan y almacenan 5-HT.

La enzima 5 - Hidroxitriptófano descarboxilasa se ha demostrado en el mastocitoma y también en mastocitos peritoneales y de la piel, normales.

El perodoxal 5 - fosfato es la coenzima de la 5 - Hidroxitriptófano descarboxilasa y se halla también en el mastocito.

La inyección de reserpina depleta la capa externa de 5 - HT sin alteraciones del contenido de la capa interna. El Polymixin B provoca rotura de los mastocitos y pérdida de histamina de la piel, y poco de serotonina.

Enzimas mitocondriales

La deshidrogenasa succínica fue hallada en suspensión de mastocitos intacta y alterada, aislada de la cavidad peritoneal de la rata.

Es necesario establecer la relación entre este sistema enzimático con toda la actividad del mastocito. También se han hallado niveles altos de amino oxidasa y fumarasa en el tumor Futh.

Enzimas proteolíticas

1. En los mastocitos del hombre, perro, conejo, rata y ratón se encuentran altos niveles de actividad hidrolítica.

2. Se ha sugerido que la quimotripsina puede ser una enzima de mast-cell ya que existe similitud entre mastocitos y quimotripsina.

3. Se ha informado una notable actividad fibrinolítica en un caso humano de mastocitosis esplénica, en la cápsula hepática humana y en el mastocitoma del perro.

4. También se han hallado cantidades considerables de leucina aminopeptidasa de mastocitos humanos y de la rata.

Dopamina

Koupland y Heath (1961) han presentado evidencias histoquímicas de que la dopamina es un constituyente de los mastocitos de la cápsula hepática e intestino del ciervo, vaca y carnero. Alta actividad de la dihidroxifenilamina (Dopa) descarboxilasa se ha encontrado en una de las fracciones de un mastocitoma Furth por *Hagen y Col.* (1968). El piridoxal fosfato es una coenzima.

Otras Enzimas

Se ha observado que los mastocitos contienen sulfidrilo, oxidante y otras enzimas. *Berius y Chakrarty* (1960); *Chakrarty y Urnas.* (1960); *Meta e Ishi* (1968); y otros investigadores más.

SECRECIÓN

Los tejidos de mastocitos segregan heparina, histamina e hidroxitriptamina bajo una variedad de condiciones.

Hay evidencias de que la secreción de estas sustancias tiene lugar mediante alguno de los tres procesos secretorios, en respuesta a un número de tratamientos, por ejemplo, con agua destilada, cortisona o tratamiento por irradiación (RX) han habido cambios característicos de la secreción holocrinas. Estos consisten en la rotura de los mastocitos y el escape de sus gránulos citoplasmáticos al tejido vecino. Parece que los mastocitos son destruidos en este proceso, por su nivel notablemente reducido y su restauración en los tejidos, muchas semanas después, según informe de *Smith y Ltiwis* y también *Fawcet*.

En otras circunstancias, parece posible que la secreción apocrina puede ocurrir así; *Hill* (1957) observó cómo durante la fase lipémica siguiente a una comida de grasa los mastocitos liberan una porción de sus gránulos citoplasmáticos pero permanecen intactos. Un proceso similar ocurre luego de la administración de moderadas dosis de liberador de histamina 48/80 en ratas (*Fawcet*, 1957).

También *Smith*, en 1958, presentó evidencias de secreción merocrina; encontró que inyectando pequeñas dosis de liberador de histamina intraperitonealmente en ratas, se segregaban grandes cantidades de histamina y de 5-HT dentro del fluido peritoneal en ausencia de rotura de mastocitos o de salida de sus gránulos, sin cambios morfológicos; esto ha sido observado por otros investigadores. (*Urnas, Thon y García Arocha*).

CONDICIONES QUE AFECTAN A LOS MASTOCITOS

1. El estado de los mastocitos ha sido examinado en una variedad de estados fisiológicos y patológicos, en condiciones experimentales.

2. El propósito u objetivo general ha sido el de estudiar y establecer las posibles funciones de los mastocitos.

3. Se han dirigido investigaciones sobre las alteraciones o roturas de los mastocitos y sobre los cambios en el número de los mismos en condiciones dadas.

4. La rotura de la célula es interpretada como un indicativo de secreción.

5. El aumento en el número de mastocitos sugieren un potencial de secreción aumentada para ser secretado sus productos activos fisiológicos.

Es posible que ambas ideas sean válidas aunque se ha postulado que la secreción de 5-HT o histamina era seguida de la destrucción de los mastocitos; se ha comprobado que se segregan, como hemos dicho, sin rotura de la célula y sin desgranulación y también es cierto que la disminución en el número de mastocitos conlleva la disminución de la secreción de sustancias activas.

Otras influencias sobre mastocitos *Influencias endocrinas.*

La posibilidad de que los mastocitos estén bajo control hormonal ha sido objetivo de un número de investigaciones en años recientes.

Muchos tratamientos hormonales y estados endocrinos se han encontrado teniendo efectos acentuados sobre mastocitos.

Se ha establecido un cuadro de las relaciones entre glándulas endocrinas y los mastocitos.

Asboe-Hansen y Hideback y col. dicen que la hormona corticotrópica de la hipófisis (ACTH) cuando es administrada provoca una disminución en el número de mastocitos en el tejido conjuntivo dérmico.

En un estudio cuantitativo hecho por *Cavallero y Braccini* en 1951 se observó rotura generalizada y desgranulación de mastocitos en piel, músculo y miocardio de ratas tratadas con cortisona. Esto ha sido observado en distintos animales y en el hombre. Efectos similares se producen con la hidrocortisona, con la dexametasona y la prednisolona. Se ha observado, con estas hormonas, regresión de tumores mastocitarios en el perro y de mastocitosis en el hombre, mientras se ha descubierto que la cortisona e hidrocortisona inhiben el desarrollo y promueven la regresión de papilomas.

Tiroxina

1. Niveles aumentados de tiroxina circulante aparecen en la destrucción generalizada de mastocitos.

2. *Asboe y Hansen* encontraron un notable descenso en el número de mastocitos en el tejido subcutáneo de pacientes con tiroxicosis.

3. Otros investigadores refieren esta correlación entre administración de tiroxina y alteración y degeneración de mastocitos, realizada en distintos tejidos de animales.

Estrógeno y Testosterona

La administración de hormonas estrogénicas son contradictorias. Unos dicen que afectan a los mastocitos de los tejidos reproductivos, mientras otros informan disminución de mastocitos en otros tejidos como el miocardio. Se han informado signos de rotura, desgranulación o disminución de número en experiencias realizadas sobre distintos tejidos.

Los efectos de la testosterona sobre los mastocitos es similar a los estrógenos en el ratón ovariectomizado (descenso en el número de mastocitos en útero y vagina).

Variaciones con la edad

1. Los mastocitos han sido identificados en el feto humano de las 12 a las 16 semanas de gestación.

2. Los mast-cells incrementan su número después del nacimiento paralelo al desarrollo del tejido conjuntivo.

3. Hay desgranulación y disminución del número en las primeras 5 horas del nacimiento, pero el completamiento de mastocitos (número y restauración de gránulos) es recuperado a las 24 horas post partum.

4. Parece no haber un efecto general sobre las agrupaciones de mastocitos de variados tejidos en la edad avanzada.

Hibernación

1. El tiempo de la coagulación de la sangre ha sido observada en forma más prolongada en hibernación comparándola con estados de no hibernación, en distintos animales. Esto es interpretado generalmente como una adaptación para prevenir la formación de trombos bajo las condiciones de una corriente sanguínea lenta, característica de la hibernación. Esto se interpreta generalmente como una adaptación para prevenir la formación de trombos.

Exposición, al frío

Ordinariamente, los animales (mamíferos) expuestos al frío presentan una prolongación en el tiempo de coagulación de la sangre, vasodilatación periférica y aumento de la secreción de las hormonas adrenocorticales.

Es interesante examinar el estado de los mastocitos en el animal expuesto al frío, ya que las hormonas adrenocorticales traen la rotura de mastocitos; la

heparina, histamina y la 5-hidroxitriptamina de los mastocitos median en el incremento del tiempo de la coagulación y en la vasodilatación.

Inflamación

1. La posibilidad de que los mastocitos jueguen un rol en el desarrollo de la vasodilatación y el aumento de permeabilidad en la respuesta inflamatoria ha sido bien examinada en el animal experimental y en condiciones patológicas del hombre.

2. Inyecciones locales o intravenosas de ovomucoide, *dextrán* o 48/80, es seguido de segregación de histamina, vasodilatación y edema de la piel de las ratas. Hay una segregación de mastocitos y esto sugiere que la segregación de aminas activas biológicamente de los mastocitos promueven la respuesta vascular; también está establecido que la 5-HT o histamina provoca fuerte edema mayor que el provocado por el ovomucoide, el *dextrán* o el 48/80 y puede ser bloqueado por la dibenamina, que es un antagonista de la 5-HT, y por la piramina, que es un antagonista de la histamina.

3. Hay evidencias que la 5-HT es grandemente responsable del edema provocado por ovomucoide, clara de huevo, *dextrán* o 48/80 en las ratas y que regresa con la administración de antagonistas de la 5-HT, Bal 148 y L.S.F. o depleción de 5-HT por reserpina previniéndolas mejor que los tratamientos con antihistamínicos o depleción de la histamina de la piel por el Polymixyn B, que no previene la formación del edema

4. Se ha observado que la 5-HT es mucho más efectiva que la histamina en la producción del edema de la rata.

5. Por lo anteriormente planteado, los mastocitos y sus productos fisiológi-

cos activos juegan un rol en la respuesta inflamatoria. Es posible que la continuación de la respuesta vascular puede estar influida por enzimas fibrinolíticas del tipo de la quimotripsina o la sustancia de reacción lenta.

6. Amplia destrucción de mastocitos ocurre en el shock anafiláctico \ en el shock peptónico.

7. El estado de mastocitos en el hombre que sufre de condiciones patológicas con inflamación es de difícil evaluación; ¹¹⁰ es posible la generalización del rol de los mastocitos en estos estados de enfermedad.

La concentración de mastocitos se ha informado aumentada en:

Procesos inflamatorios en el ojo y sus anexos, en procesos inflamatorios locales, la mucosa nasal, en la rinitis alérgica, en la mucosa bronquial en bronquitis, tuberculosis, silicosis y neumonía, en amígdalas faríngeas en varias enfermedades, en mucosa gástrica en gastritis y cáncer gástrico, en pared muscular del colon, en colitis ulcerativa, en la encía, en piorrea alveolar.

Disminución de mastocitos ha sido observada: en mucosa gástrica, en úlcera gástrica y cáncer; encías, en la gingivitis aguda neerotizante, mucosa nasal en rinitis aguda y varios tejidos en el glaucoma.

ACCION FISIOLOGICA DE LA HEPARINA
HISTAMINA Y LA 5-HIDROXITRIPTAMINA

He pariría.

Es un mucopolisacárido sulfatado que se tiñe metacromáticamente por el azul de toluidina dándole una coloración roja. Es provocada por los mastocitos. La concentración de esta sustancia en sangre normal se calcula en 0.5 mg por 100 ml. Se conocen dos tipos de heparina, la alfa y la beta; la primera tiene tres veces mayor poder anticoagulante que la segunda. La

heparina es un anticoagulante poderoso y se encuentra en cantidades muy elevadas en las células sebáceas; se estima que estas células segregan continuamente pequeñas cantidades de heparina y que ésta difunde luego al sistema circulatorio. Cuando la sangre contiene grandes cantidades de heparina la formación de trombina queda bloqueada; por lo tanto, es posible que la heparina bloquee el cambio protrombina en trombina. También se ha dicho que la heparina disuelve algunas de las lipoproteínas plasmáticas y así libera un anticoagulante. Se atribuye también a la heparina una acción disolvente de los quilomicrones.

5-Hidroxitriptamina. Este compuesto biológico resulta de la hidroxilación del triptófano. Se encuentra en el organismo en el aparato gastrointestinal, cerebro, pulmones, bazo, plaquetas y otros tejidos. En la naturaleza se encuentran en el plátano, tomate, algunos hongos, crustáceos y el veneno de algunos insectos. Es activa sólo en forma libre; su actividad fisiológica se pierde aparentemente cuando se une a las plaquetas u otros tejidos. Casi en su totalidad está unida a las plaquetas. A dosis pequeñas en el hombre produce contracciones intestinales, dolor abdominal a tipo cólico, náuseas y vómitos.

Produce un descenso del flujo sanguíneo, aumenta el volumen vascular, con enrojecimiento y cianosis de la piel.

Es constrictora del músculo liso de gran potencia, así como de los bronquios, arterias y venas, pero dilata los capilares. Se dice que la 5-hidroxitriptamina es liberadora de la histamina de los depósitos tisulares normales. Hay autores como *Brodie* y *Shore*, que afirman que esta sustancia desempeña un papel fisiológico en la función cerebral como mediador químico de los impulsos parasimpáticos.

Histamina

Es una base procedente del aminoácido histidina que ejerce intensa acción sobre la mayor parte de los músculos lisos, obligándolos a contraerse. También dilata los capilares sanguíneos, lo que permite el escape de plasma. La histamina produce una intensa dilatación periférica que origina un remanso de sangre en la periferia del cuerpo con disminución del gasto cardíaco. La resistencia periférica está disminuida por alteración arteriola dando por consecuencia a veces que la presión se eleve tanto en algunas zonas del cuerpo y que grandes volúmenes de líquido salgan del torrente vascular. Las reacciones alérgicas graves se caracterizan muchas de ellas por:

- a) Estancamiento periférico de la sangre.
- b) Disminución del gasto cardíaco.
- c) Pérdida del líquido de los capilares hacia los tejidos.

Por lo que se comprende que los efectos de la alergia se atribuyen a la liberación de histamina por células lesionadas, sobre todo cuando dicho daño proviene de reacciones antígeno-anticuerpo. Es bien conocida la acción constrictora de la histamina sobre la musculatura lisa de los bronquios; esto es lo que ocurre en los ataques de asma bronquial.

EXAMENES HISTOPATOLOGICOS

Se realizaron 8 biopsias dermoepidérmicas con las técnicas de coloración ya señaladas, correspondiendo a los siguientes casos:

— 2a urticaria aguda, encontrándose de 17 a 21 mastocitos por grupo de infiltrado inflamatorio.

— 5 a dermatitis crónica, observándose de 4 a 5 mastocitos por grupo de infiltrado.

1 de un eritema multiforme mixto encontrando de 2 a 3 mastocitos por grupo de infiltrado.

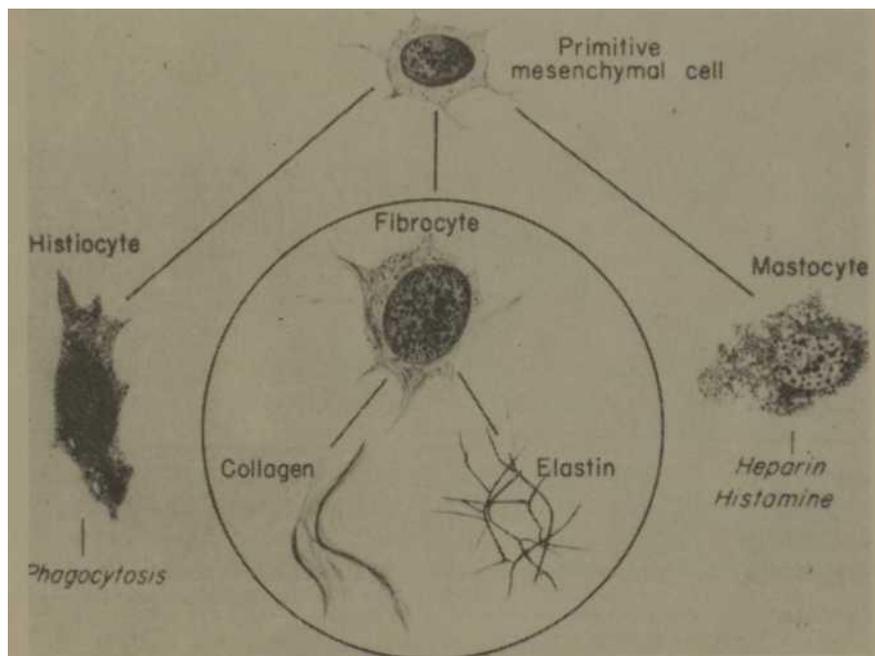


fig. 1.—Tomado del libro de Dermatología de Pillsbury.

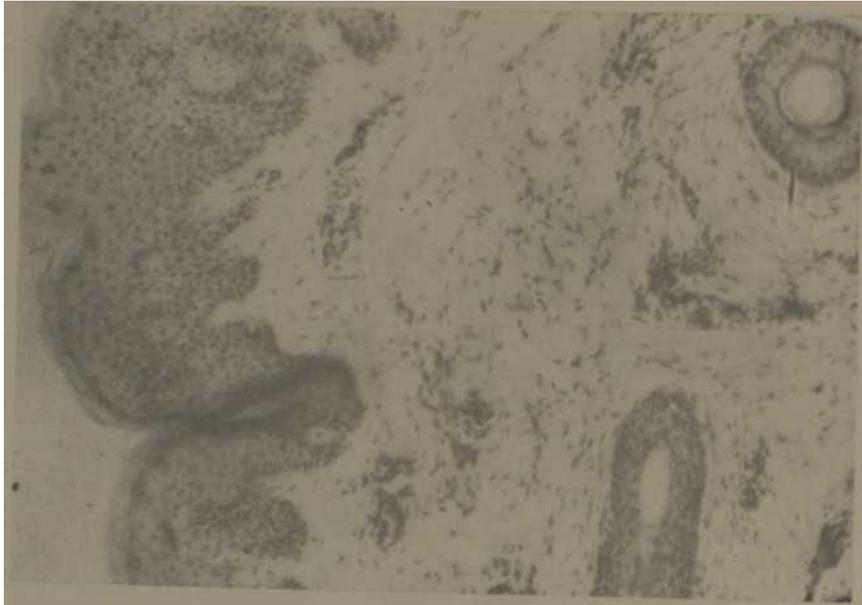


Fig. 2.—Corte con coloración de Hematoxilina-eosina. Observando en la dermis media un infiltrado perivascular.

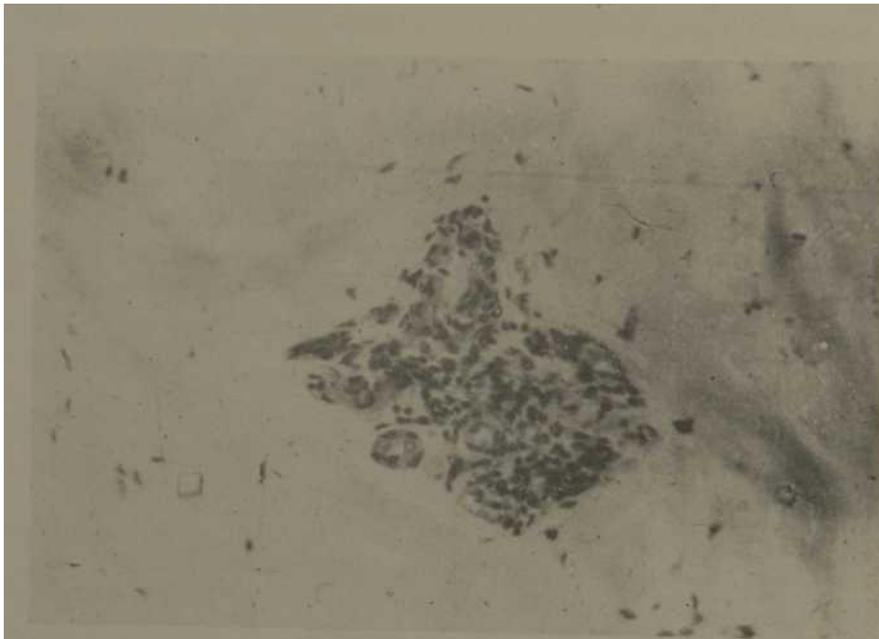


Fig. 3.—Se observa un corte con Hematoxilina-Eosina. Observándose un vaso, donde se pone de manifiesto el infiltrado perivascular.

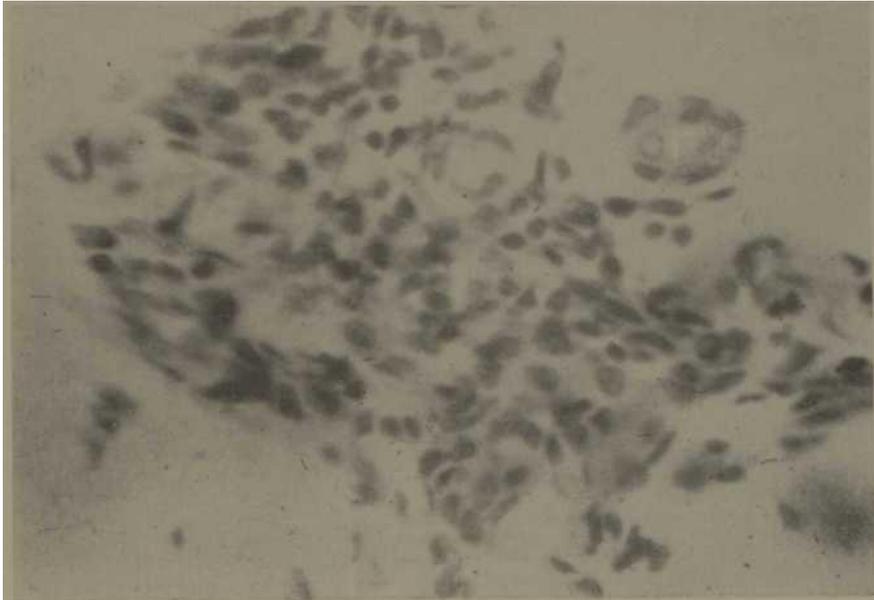
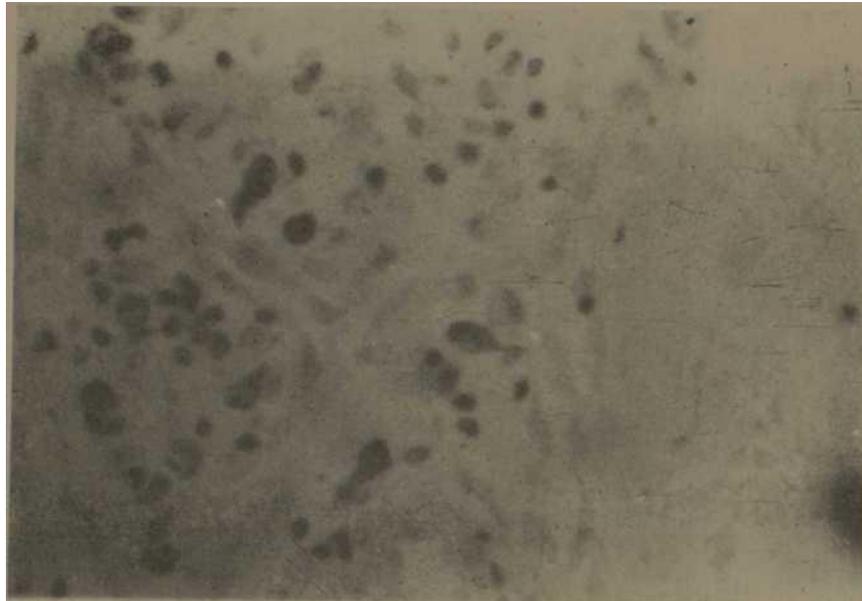


Fig. 4.—Coloración con azul de Toloidina. Donde se observan abundantes mastocitos.





Figs. 5 y 6.—La misma coloración con azul de toluidina, a mayor aumento, donde se precisa mejor la morfología de los mastocitos,

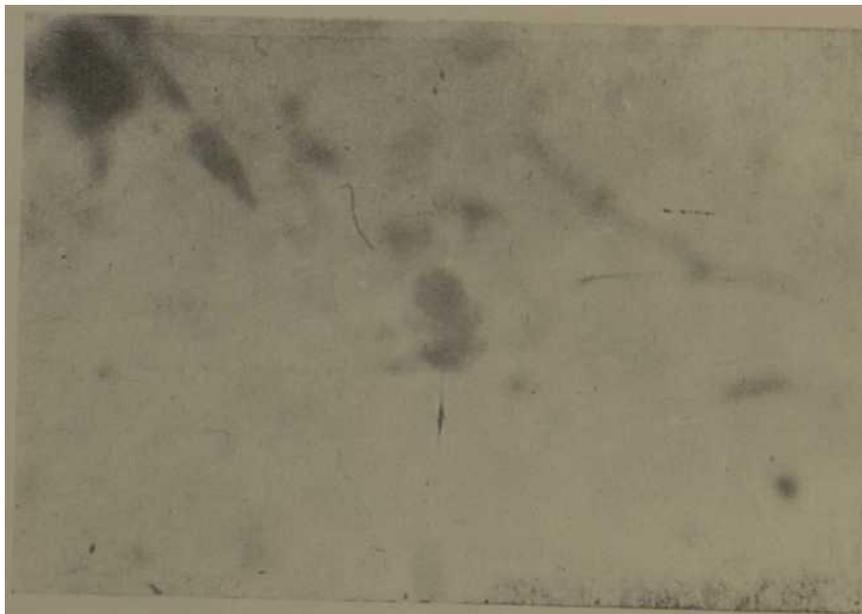
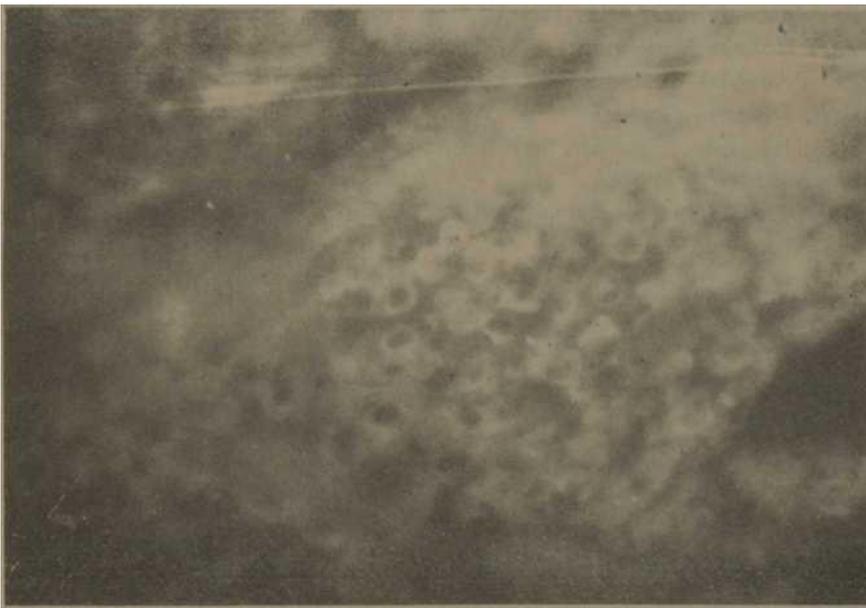


Fig. 7.—Coloración de toluidina a gran aumento para precisar característica de un solo mastocito.



Figs. 8 y 9.—Examen al microscopio fluorescente, de las preparaciones anteriores, donde se observan abundantes mastocitos.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos la valiosa colaboración de los siguientes autores:

Dr. Guillermo Fernández Baquero:

Prof. de Dermatología Hosp. Militar. Esc. "Carlos J. Finlay". Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas. U. H. Icr. Tte. de las FAR J' Serv. Dermatología.

Dr. José Fernández Brito:

Instructor de Anatomía Patológica. Esc. de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas. U.H. J' Serv. de Anatomía Patológica Hosp. Militar. Esc. "Carlos J. Finlay".

Dr. Rafael Grillo Martínez:

Especialista de Dermatología Hosp. Militar. Esc. "Carlos J. Finlay".

Dr. Raúl Gómez de Rosa:

Especialista de Dermatología Hosp. Militar. Esc. "Carlos J. Finlay".

Dr. Juan A. Cantillo Valdés:

Especialista de Dermatología Hosp. Militar. Esc. "Carlos J. Finlay".

Dr. Humberto Pérez Acuña:

Residente de Dermatología Hosp, Esc, "Carlos J. Finlay",

Dr. José Fragüela Rangel:

Residente de Dermatología Hosp. Esc, "Carlos J, Finlay",

Dr. A 'drúval de la Vega Galardi:

Residente de Dermatología Hosp. Esc. "Carlos J. Finlay".

Dr. Humberto Martínez González:

Residente del 1er. Año. Tte. Médico. Hospital Militar "Carlos J. Finlay".

Dr. Miguel Bolívar Ponisseau:

Residente del 1er. Año. Tte. Médico. Hospital Militar "Carlos J. Finlay".

Dr. José R. Delgado Camocho:

Jefe del Dpto. Genética del Hosp. Militar. Escuela "Carlos J. Finlay".

Dr. Pablo Inguanzo Fuentes:

Tte. Médico de Maxilofacial. Hosp. Militar. Escuela "Carlos J. Finlay".

Dra. Sonja Goitesolo Larrondo:

Interno Vertical de Dermatología Hospital Militar. Escuela "Carlos J. Finlay".

Dr. Severo Hernández Medina:

Interno Vertical de Dermatología Hospital Militar, Escuela "Carlos J. Finlay"

SUMMARY

Torres de la Luz, A.; E. Consuegra Pino. *Some aspects of mastocyte behaviour in allergic reactions of immediate type.* Rev. Cub. Med. 11: 1, 1972.

From the histopathological examinations made to our eight patients we found a marked increase of the mast-cells, being this a suggestive fact of the participation of these cells in the dermatología allergic reactions of immediate type. We consider that mast-cells, being distributed in practically all the tissues of the economy and by the substances produced by them should be considered as first line cells in the defense of the organism. Taking in consideration the intervention of the histamine and the serotonin in the allergic phenomena the investigation of these cell and the products secreted by them in the field of the dermatological allergies.

RESUME

Torres de la Luz, A.; E. Consuegra Pino. *Quelques aspects du comportement des nuislocites dans les reactions allergiques de la dermatose de types immediat.* Rev. Cub. Med. 11: 1, 1972.

Dans les examens histopathologiques réalisés chez nos huit patients nous trouvons une mar- quee elevation des mastocytes. étantce un fait tres suggestif de la participation de cetttes cellules dans les ractions allergiques dermatologiques du type immediat. Nous considérons que les mastocytes, étant diitribués pratiquement dans tous les tissus de Péconomie et par les substances qu'ils produissent doivent être consideres comme cellules de première ligne dans la proteetion de l'organisme. Ayant compte l'intervention de l'histamine et la serotonine dans les phénomènes allergiques, el est très importante l'investigation de cetttes cellules er les produits secretés par elles dans le tenain des allergies dermatologiques.

PE3KME.

Toppec **Jia** JIy3 **A.** ,h Bp. HenoTopue **CBesemiH** o **noBejieHHH MacT0njiT0B** np j^^aTO^orH^|c^HX,^uieprinecKiix peajcnjiHX HenoceaT3eHHoro **Tuna.**

lipa npoBejieHHH **racTonaTOJioriraecKiix ocmotpob 8** <5ojii>hhx **oÓHapysiuocB** 3Ha^iTejiBHoe **ycejnmesne** MacTonHTOB. 3td yKa3HBaeT Ha y^acrae sthx **KJieTOK b flepMaTOJioriraecKsix** aJueipmeckHX peanyjax HenocefICTBeHHoro Tma.ABTopH jiyMajoT.HTO MacToujiTH,ii3 3a ex npucyTCBHH npaKTmeckH BO BceX TKaHHX O3KOHOMKH H B CiUiy BemeCTB.KOTOpue OHH np0H3B0WT, íoracHu cTOTaTfcck K8K nepBOCTeneHHHe luieran npa 3amaTe ^ejiOBe^eckoro opaHH3Ma.B oti.nacT2 nepMaTOJiorEraecKiK awieprañ HBJweTcfi cneHt saa- hum Hcc^eiOBaHüe sthx füieTOK h npojyüTOB hmh BWTeJiHeMpix, **Ilpn 3TOM nano** y^MTUBaTi y'mcrae mcTamHa **z cepoTomma** b awiepnneckux hb- JIIOHJUIX,