

ESTRUCTURA DEL TEMA:

- 52.1. Definición.
- 52.2. Distribución.
- 52.3. Morfología.
- 52.4. Médula suprarrenal.
- 52.5. Paraganglios.
- 52.6. Sistema neuroendocrino diseminado del tubo digestivo y del aparato respiratorio.
- 52.7. Páncreas.

52.1. DEFINICIÓN.

Es un sistema que se ha denominado de muy diversas formas: sistema APUD, sistema endocrino like, sistema cromafín, sistema de células claras, se decía que era un sistema constituido por paraneuronas... Actualmente se denomina sistema neuroendocrino difuso a todo un conjunto de células organizadas formando órganos anatómicamente visibles o están en el seno de otros órganos, dispersas, y que tienen como característica que en su interior contienen gránulos neurosecretores que pueden contener aminas biógenas o enzimas capaces de captar y descarboxilar precursores aminados (APUD).

Este sistema, fisiológicamente, es curioso. Antes se pensaba que cada tipo celular liberaba una sola hormona. Actualmente se sabe que un mismo péptido u hormona puede ser liberado por diferentes tipos celulares. Un ejemplo es que hay neuronas del sistema neuroendocrino diseminado del tubo digestivo que secretan hormonas como las que producen las neuronas del hipotálamo, que son encefalinas. Hay **paraneuronas** que se encuentran en el epitelio olfatorio que también sintetizan neuropéptidos idénticos a esas hormonas hipotalámicas.

Una célula ubicada en diferente localización puede sintetizar la misma sustancia. Hay células que son capaces de liberar la proopiomelanocortina, que es una molécula muy grande, molécula que las células de la adenohipófisis utilizan para sintetizar ACTH y las células de la *pars intermedia* la usan para sintetizar MSH.

En estos gránulos neurosecretores no solo se va a liberarla hormona, sino que hay una serie de elementos que intervienen en el empaquetado, en la organización morfológica, etc. que van a ser marcadores inmunohistoquímicos para tinciones específicas, y que son entre otros:

- Sinaptofisina.
- Cromogranina.
- HNK-1.

Actualmente los gránulos se detectan por la hormona que liberan y por las moléculas que intervienen en la organización y empaquetado de las vesículas.

52.2. DISTRIBUCIÓN.

Actualmente, hay varios órganos que formarían parte del sistema neuroendocrino difuso: **adenohipófisis, paratiroides, médula suprarrenal** y los **paraganglios**.

Junto con estos órganos, se encuentran otros acúmulos de células que forman pequeños grupos, como: los **islotos de Langerhans** del páncreas, los **miocardiocitos de la aurícula**, las **células C del tiroides**, las **células yuxtaglomerulares** liberadores de renina, las **células de Merkel** (receptores hederiformes) y el epitelio **del tubo digestivo y del aparato respiratorio**.

52.3. MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA.

Son muy heterogéneas en la forma: redondas, ovoides, aplanadas... Pueden ser también cúbicas o incluso triangulares.

Estas células suelen ser eosinófilas, con un núcleo central de cromatina laxa y es difícil ver los gránulos con microscopio óptico a no ser que hagamos una tinción específica. En todo caso se observa en ocasiones un fino punteado más púrpuro. Estas tinciones específicas suelen ser argénticas, ya que estas células **argirófilas** (de ahí que uno de los nombres de todo este sistema fuese sistema argirófilo). Algunas de ellas son también **argentafines** (reducen la plata). En muchas de ellas, los gránulos se tiñen de amarillo cuando utilizamos dicromato potásico o ácido crómico: a esta capacidad de se la denomina **cromafinidad** (de ahí lo de sistema cromafín), y se visualiza por la oxidación de la serotonina y de la adrenalina. Algunas de ellas presentan gránulos autofluorescentes si se fijan con aldehído y formaldehído, e incluso teniendo que añadir DOPA.

Todas ellas a microscopía electrónica presentan gránulos neurosecretores. Estos gránulos tienen tamaños muy variables, desde 100-600 nm, con un tamaño medio de 250-350 nm. Estos gránulos tienen diferentes morfologías: pueden ser ovoides, redondos, angulados, alargados..., pero todos están rodeados de membrana y van a tener un núcleo denso a los electrones, dejando un fino halo claro.

52.4. MÉDULA SUPRARRENAL.

Está en el centro de la glándula suprarrenal. Es más pálida con hematoxilina-eosina y grisácea macroscópicamente. Por algunos autores es considerada como un acúmulo de neuronas postganglionares del sistema nervioso simpático, pero sin terminaciones dendríticas ni axones.

La médula suprarrenal no se regenera. Es una estructura muy vascularizada. Su origen embriológico es la cresta neural.

Tiene un estroma reticular y algo de colágeno (de la pared de los grandes vasos), junto con una rica vascularización. La mayor parte de las células que encontramos son las **feocromas** o **feocromocitos**. Junto a ellas hay células ganglionares y terminaciones nerviosas simpáticas.

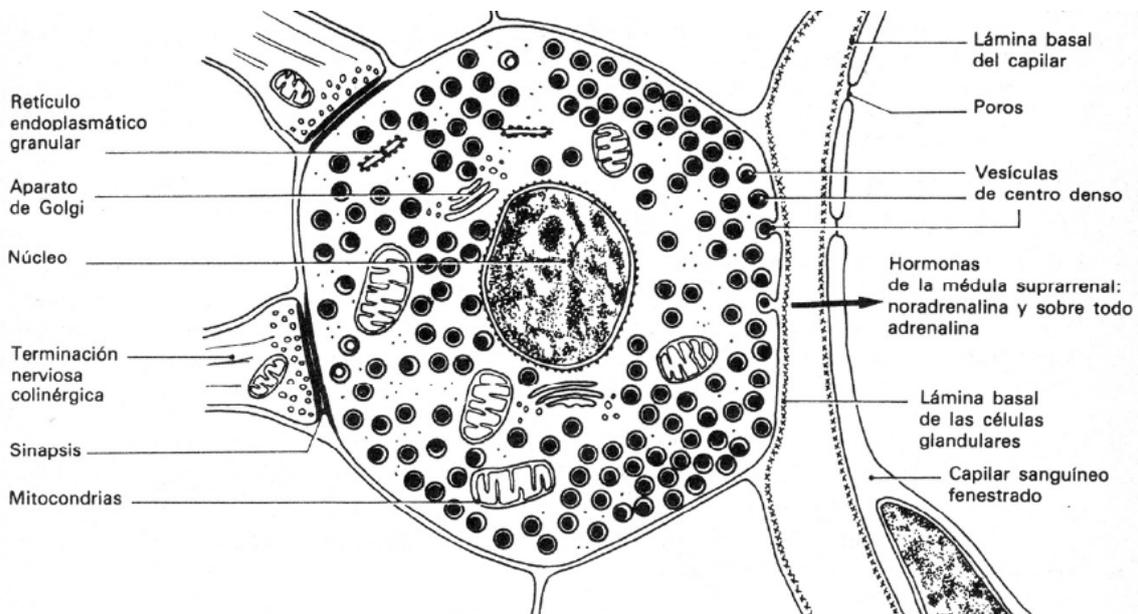
FEOCROMOCITOS:

Son células con citoplasma eosinófilo claro, grande, de morfología poligonal, a veces redondeado. Tienen un núcleo de cromatina laxa. Puede verse en ocasiones un fino punteado púrpuro. Estas células son difíciles de ver ya que en los cadáveres las células productoras de adrenalina y noradrenalina, que son células que liberan estas hormonas en determinados momentos, aparecen casi destruidas, por el intento de luchar contra el estrés que seguramente, genera la muerte. Los feocromocitos antiguamente se clasificaban en:

- **Células ragiocromas:** son las células que liberan noradrenalina. Tienen las características anteriores (argentafines, autofluorescentes, cromafines...) y, además, son células que no se tiñen o se tiñen muy débilmente por el **azocarmín** y son negativas a las **fosfatasa ácidas**.

- **Células hialocromas:** son las células que liberan adrenalina. Tienen las características anteriores y son **positivas al azocarmín** y a las **fosfatasa ácidas**.

A nivel ultraestructural las células raiocromas tienen unos gránulos más grandes y heterogéneos en su tamaño y en su densidad a los electrones. Pueden ser triangulares, angulares, y tienen un halo bastante claro a los electrones, con un núcleo muy denso a los electrones. Las células hialocromas tienen gránulos más pequeños, con una densidad homogénea y menor a la densidad de las raiocromas. Tienen un halo claro muy delgado.



-Célula productora de adrenalina-

CÉLULAS GANGLIONARES:

Son células que han terminado su diferenciación. Son células más grandes y más eosinófilas. Se agrupan 2-3 células con un núcleo de cromatina laxa y nucleolo evidente.

Sólo constituyen un 5-10% de la población celular.

TERMINACIONES NERVIOSAS

En la médula suprarrenal aparecen terminaciones nerviosas simpáticas amielínicas pregangliónicas.

52.5. PARAGANGLIOS.

Los paraganglios van a ser estructuras del sistema neuroendocrino que están en relación con los nervios y los ganglios simpáticos, con los nervios y ganglios parasimpáticos (sobre todo por el retroperitoneo), y también se relacionan con los receptores sensoriales de algunos vasos sanguíneos -arterias-.

PARAGANGLIOS SIMPÁTICOS O PARAGLANGLIOS CROMAFINES

- **Células principales:**

Son células más o menos redondeadas, con un núcleo de cromatina laxa, citoplasma eosinófilo. Son positivas al dicromato potásico. Liberan noradrenalina, pero no está claro que su función sea la liberación de esta hormona, ya que parece ser que tienen más una función de relación con las neuronas simpáticas (de nervios y ganglios) y con las células SIF.

- **Células de sostén o sustentaculares:**

Son células con prolongaciones que sostienen a las células principales. Los núcleos son alargados de cromatina más condensada. No presentan ninguna función conocida de síntesis y liberación de hormonas.

Ambos tipos celulares están rodeados de fibras de reticulina y, generalmente, están encapsulados por tejido conjuntivo de colágeno, con gran vascularización.

PARAGANGLIOS PARASIMPÁTICOS O PARAGANGLIOS ACROMAFINES

- **Células principales:**

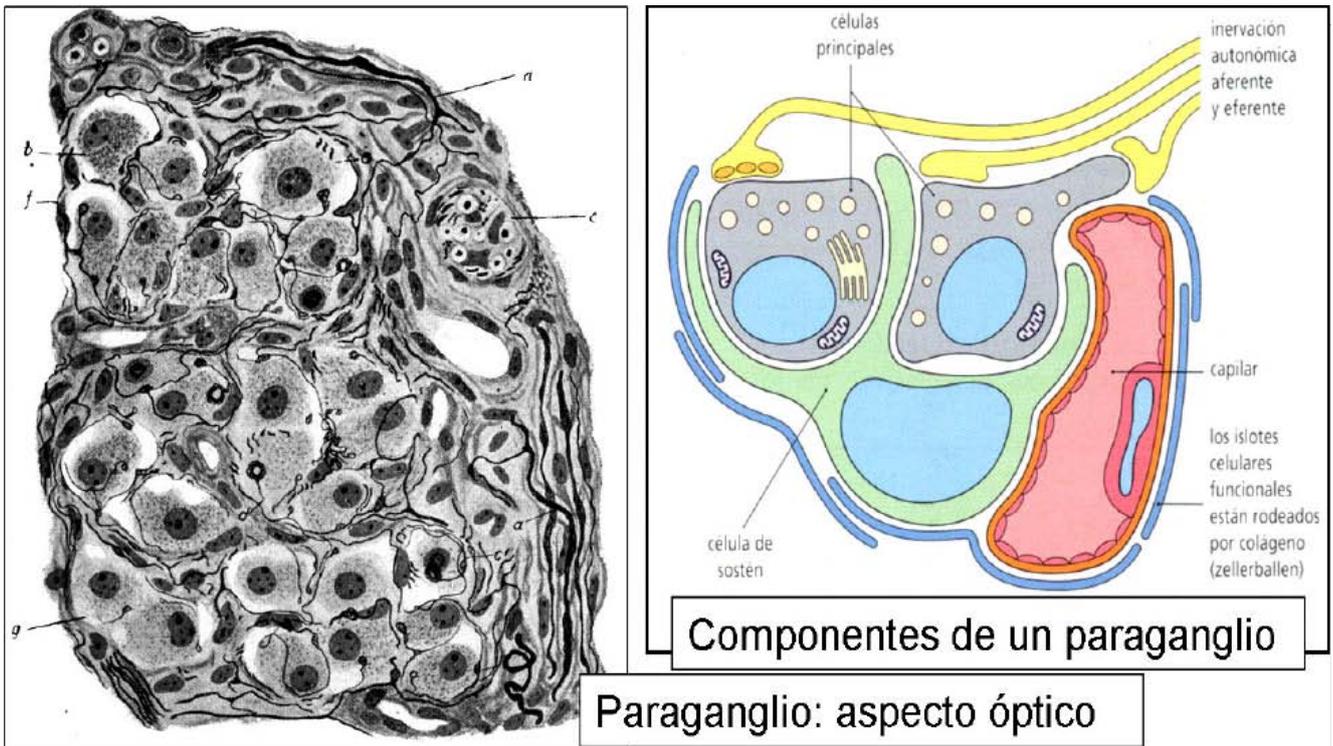
Son más pequeñas que las anteriores y no tienen gránulos cromafines. Son células más o menos redondeadas, con un núcleo de cromatina laxa, citoplasma eosinófilo.

Liberan noradrenalina.

- **Células de sostén o sustentaculares:**

Son células con prolongaciones que sostienen a las células principales. Los núcleos son alargados de cromatina más condensada.

Están rodeadas de fibras de reticulina y, generalmente, están encapsulados por tejido conjuntivo de colágeno, con gran vascularización. Suelen ser más pobres en células.



En determinados puntos de las paredes arteriales, en relación con los nervios vegetativos y llegando casi a la íntima de los vasos sanguíneos, encontramos acúmulos de paraganglios (células glómicas), que son muy similares a las células de los paraganglios simpáticos con sus células sustentaculares. El seno aórtico y senos carotídeos (tórax), **órgano de Zuckerkandl** (abdomen) que está en la bifurcación iliaca, ... son órganos que regulan la presión arterial, la concentración de CO₂, etc. cada uno con una ubicación anatómica diferente.

Los paraganglios van a estar muy desarrollados en los niños, van a ser macroscópicos, mientras que en adultos van a ser difíciles de ver.

52.6. SISTEMA NEUROENDOCRINO DISEMINADO DEL TUBO DIGESTIVO Y DEL APARATO RESPIRATORIO.

SISTEMA DE KULTSCHITZKY (TUBO DIGESTIVO)

Son células del sistema neuroendocrino difuso que están dispersas por el epitelio de revestimiento, inclusive los conductos glandulares. A veces se encuentran también en la lámina propia.

Al estar ubicadas entre las células del epitelio de revestimiento, suelen tener morfología triangular con base amplia hacia la membrana basal, aunque a veces puede ser cilíndrica. Frecuentemente no llegan a la superficie, pero podrían llegar.

Estas células son eosinófilas y algunas de ellas, no todas, son cromafines y algunas son argentafines.

Se sabe que hay más de 20 péptidos que se liberan a los capilares por la parte basal de las células, aunque se sabe también que muchas de ellas no tienen acción hormonal-endocrina, sino actividad paracrina. Algunas de esas sustancias son: gastrina, somatostatina...

APARATO RESPIRATORIO:

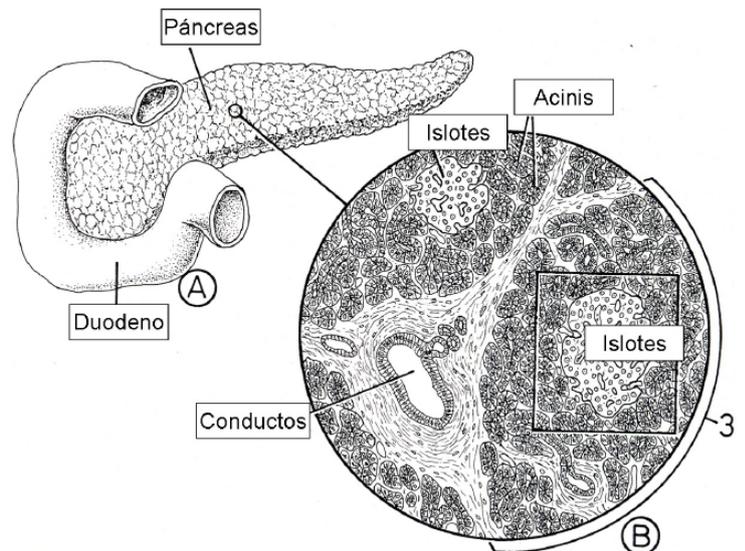
En el aparato respiratorio podemos encontrar las células del sistema neuroendocrino de 2 formas: aisladas entre las células del epitelio de revestimiento, que es ciliado con células caliciformes, también con forma triangular, con la base hacia la membrana basal, pero las podemos también encontrar formando los **cuerpos neuroepiteliales**. Estos cuerpos neuroepiteliales son estructuras que se encuentran a nivel bronquial o bronquiolar grande. Tienen morfología cilíndrica, se suelen agrupar y tienen relación con terminaciones nerviosas.

Presentan gránulos a nivel basal. Otra característica de estas células es que llegan a la luz generalmente.

52.7. PÁNCREAS ENDOCRINO

Junto con el páncreas exocrino (conducto de excreción y porción adenómera), hay un páncreas endocrino. Puede haber un millón de islotes endocrinos en el páncreas (**islotes de Langerhans**). En la cola hay más islotes pero más pequeños, en la cabeza tienen más tamaño pero hay menos.

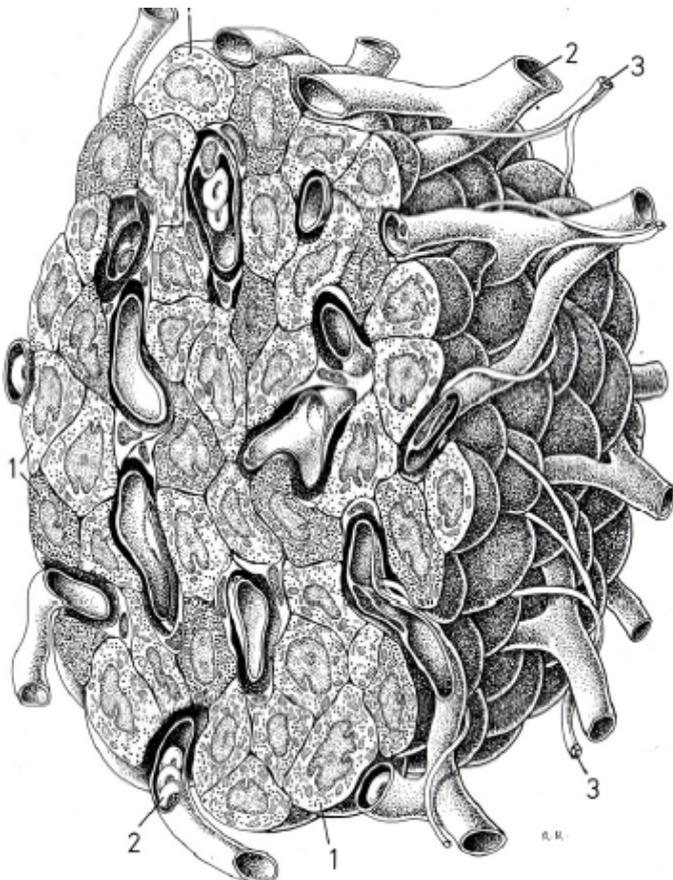
Las células de los islotes se van a regenerar por células **centro-acinares**, aunque también pueden formarse por mitosis.



Los islotes son pequeños nidos de células epiteliales glandulares, con un estroma reticular escaso que sirve para sostener a las células y a la rica trama de capilares fenestrados. A veces, esta trama vascular, forma una pequeña cápsula que rodea los islotes.

Cuando se tiñen con hematoxilina-eosina son más pálidas que las células de los acinos. Suelen ser más grandes que las exocrinas y más poligonales.

Morfológicamente no se pueden diferenciar con el microscopio óptico (hematoxilina-eosina) la hormona que sintetizan. Para identificarlas se utilizan anticuerpos monoclonales antiinsulina, antiglucagón, antisomatostatina... Antiguamente se utilizaba **aldehídfucsina** que tiñe a las células que sintetizan insulina. Estas células son las más numerosas. Cuando se realizan técnicas de **plata grimelius** tiñe a las células α A1 que sintetizan



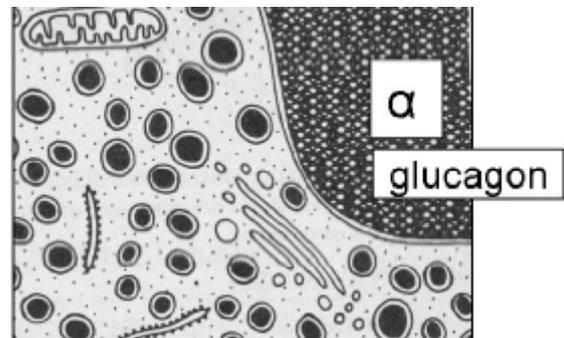
glucagón, que son menos numerosas y suelen ocupar las posiciones más periféricas. Con otras técnicas argentícas se tiñen el resto de las células (células de la somatostatina, las células que sintetizan gastrina...).

MICROSCOPIA ELECTRÓNICO

Las **células β** son células poligonales, con núcleo laxo. Tienen todos los orgánulos (un buen aparato de Golgi, retículo endoplásmico...). Son algo más grandes y numerosas. Tienen gránulos de secreción que en el interior de los mismos se encuentra la insulina. Los gránulos de insulina tienen unas estructuras rectangulares (estructura paracristalina), en forma de juanola (romboidea) que son densas a los electrones y que tiene una subestructura laminada. Esta estructura se encuentra en una matriz moderadamente densa, algo granular, rodeada de membrana. Mide unos 200 – 250 nm.



Las **células α** son menos numerosas y algo más pequeñas. Tienen todos los orgánulos. Sus gránulos son densos a los electrones más o menos homogéneos. Miden unos 200 – 250 nm. Están rodeados de membrana.



Las **células δ** secretan somatostatina. Son algo más pequeñas. Tienen todos los orgánulos. Tienen gránulos densos a los electrones y más diversos en tamaño y en densidad (heterogéneos).

