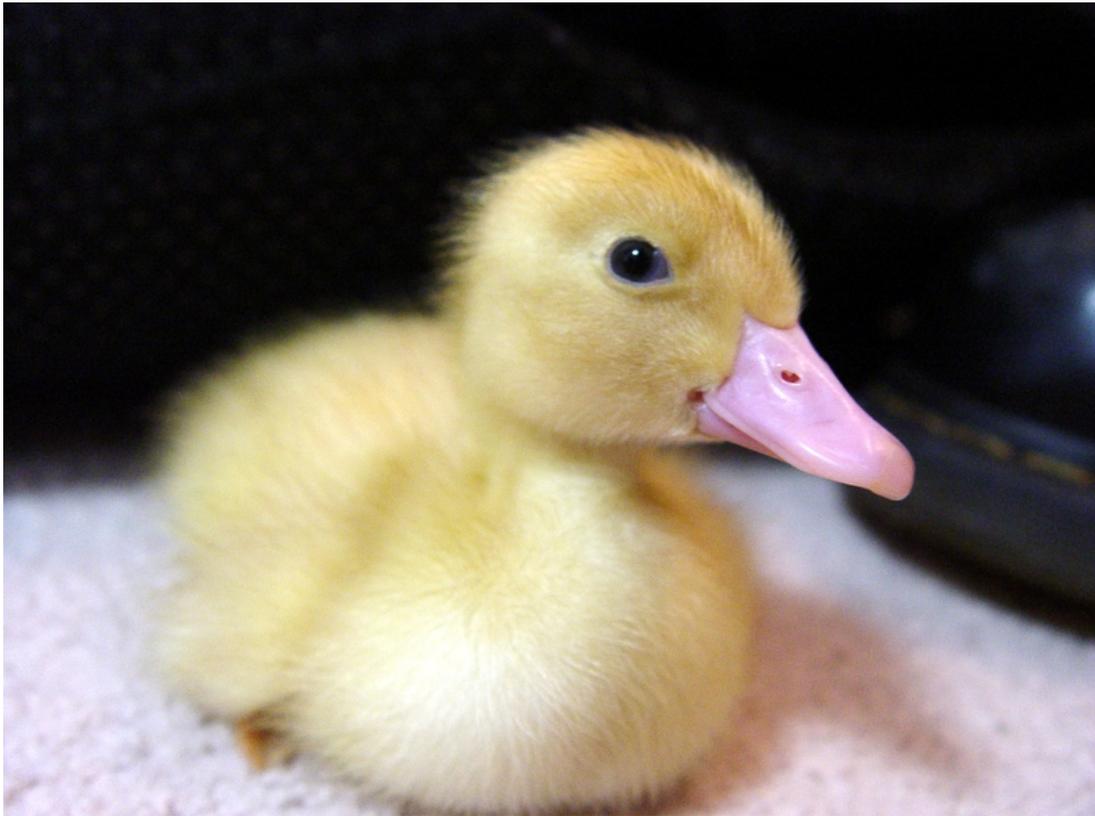


CAPÍTULO 4

TEJIDO LINFÁTICO Y SISTEMA INMUNITARIO

María Fiorella Alvarado Pinedo y Claudio Barbeito



Índice del capítulo 4

Introducción

Organización general del tejido linfático

Órganos primarios, centrales o de mando

Bolsa de Fabricio

Timo

Órganos secundarios, periféricos o de respuesta

Bazo

Tejido linfoide asociado a mucosas

Tejido linfoide asociado al intestino

Tonsila faríngea

Tejido linfático en la pared del esófago

Tonsilas esofágicas y pilóricas

Placas de Peyer, tonsilas cecales y divertículo de

Meckel

Linfonodos murales

Médula ósea

Recuadro 4.1. Reordenamiento génico

Bibliografía

Introducción

Las aves presentan similitudes y diferencias importantes en su sistema inmunitario con respecto a los mamíferos. Las semejanzas se relacionan fundamentalmente con las funciones que realiza, y que facilitan que el individuo responda frente a diferentes estímulos, propios y no propios, permitiendo que se mantenga prácticamente inalterada la constitución orgánica o disminuyendo al máximo el posible daño que pueda generarse. Siguiendo con las similitudes con los mamíferos, se debe considerar la división de los órganos que lo constituyen, en: **órganos primarios, centrales o de mando**, en donde se diferencian los precursores de los linfocitos B y T y **órganos secundarios, periféricos o de respuesta**, sitio de localización de los linfocitos ya capacitados para desempeñar sus funciones específicas.

Las **células** que caracterizan al tejido linfático -por su número y funciones- son los linfocitos, dichas células, además de estar circulando en el torrente sanguíneo, se distribuyen en los lugares en donde este tejido se organiza. Existen diferentes tipos de linfocitos de acuerdo al lugar donde se capacitan y al tipo de funciones que realizan; según el primer criterio, se mencionan dos categorías: los **linfocitos T**, que reciben ese nombre por diferenciarse en el timo (tanto en las aves como en los mamíferos), y los **linfocitos B**, que se capacitan y diferencian en la bolsa de Fabricio en las aves, y en la médula ósea en la mayoría de los mamíferos. Histológicamente ambos tipos celulares son indistinguibles, pero presentan moléculas en su membrana (marcadores específicos) que permiten identificarlos. Al mencionar las funciones de estas células de manera simplificada, se verá que los linfocitos T se asocian a respuestas inmunológicas de tipo celular, mientras que los linfocitos B intervienen principalmente en respuestas mediadas por anticuerpos.

En las aves, los **órganos linfáticos primarios** T y B, son respectivamente, el **timo** y un órgano exclusivo de estos animales, la **bolsa de Fabricio**. Como único **órgano linfático secundario** encapsulado se debe mencionar al **bazo**. El **tejido linfático secundario** restante, tanto T como B dependiente, se encuentra distribuido en forma no encapsulada en distintos órganos formando

acúmulos en todo el organismo. A diferencia de lo que ocurre en los restantes vertebrados no mamíferos, en las aves se forman centros germinativos tanto en el bazo como en el tejido linfático disperso.

Otra característica diferencial respecto de los mamíferos es que las aves no poseen linfonodos verdaderos, aunque presentan unas estructuras similares, pero menos complejas, denominadas linfonodos murales.

El **tejido linfático no encapsulado**, en general está asociado a las mucosas; se pueden mencionar el tejido linfático infiltrado asociado al ojo en la glándula de Harder y en la conjuntiva del párpado inferior, los tejidos linfáticos asociados a la mucosa nasal, bronquial, genital e intestinal (las tonsilas esofágicas, las tonsilas pilóricas, las placas de Peyer, las tonsilas cecales y el divertículo de Meckel), el tejido linfático asociado a la glándula pineal y a la piel.

La **médula ósea**, además de su reconocida función hematopoyética, participa, durante la vida prenatal, en el reordenamiento génico de las células precursoras de los linfocitos B antes de que accedan a la bolsa de Fabricio (véase Recuadro 4.1).

Recuadro 4.1

Reordenamiento génico

Las células precursoras de los linfocitos, originadas a partir de un precursor común (*stem cell* ó célula madre hematopoyética pluripotente) de la médula ósea realizan **reordenamiento génico**. Dicho proceso se lleva a cabo básicamente en dos etapas; en la primera ocurre el corte y recombinación de genes de la cadena de ADN que permitirá la síntesis correcta de los receptores antigénicos de superficie. Si esta etapa no se cumple exitosamente el linfocito no continuará con su desarrollo y morirá por apoptosis. En la segunda etapa, ocurre otro tipo de reordenamiento génico que condicionará, en el caso de los linfocitos B, la supervivencia de aquellos con un diverso repertorio de inmunoglobulinas funcionales; además, tanto para los linfocitos B y T, los receptores de superficie serán evaluados y seleccionados en función de su capacidad de reconocer antígenos propios presentes en el ambiente del órgano

linfático primario. Este proceso está mediado por citoquinas producidas por otras células del sistema inmune y por las células epiteliorreticulares características del estroma de estos órganos. En el caso de los linfocitos B, la primera etapa ocurrirá en la médula ósea y en el bazo, y la segunda etapa se cumplirá en la bolsa de Fabricio; mientras que, para los linfocitos T, ambas etapas se cumplen en el timo.

De esta manera, los linfocitos B y T maduros se generan en etapas secuenciales, las cuales deben cumplirse correctamente a fin de avanzar a la siguiente, en un proceso que culminará con la obtención de un amplio repertorio de linfocitos maduros.

Posteriormente, estas células ya diferenciadas como linfocitos B y T, alcanzan los órganos linfáticos secundarios donde podrán reaccionar frente a los antígenos y culminar su maduración transformándose en células efectoras o de memoria, capaces de reconocer los diversos estímulos antigénicos a los que estará expuesto el individuo.

Si el lector desea conocer más detalles sobre las características y la regulación de estos procesos, se recomienda la lectura de textos especializados de inmunología.

Organización general del tejido linfático

Como ocurre en los mamíferos, el tejido linfático se divide para su estudio en tejido linfático **denso** y tejido linfático **laxo** (Tabla 4.1, página siguiente). El tejido linfático **denso** incluye las variedades nodular (centros germinativos) y difusa. El tejido linfático **laxo** se distribuye en la túnica mucosa de órganos como el intestino en regiones en donde abundan las fibras reticulares, los linfocitos y otras células del sistema inmune.

Tabla 4.1. Formas de distribución del tejido linfático.

Disposición del tejido		Características histológicas generales	Zonas T o B dependientes
Densa	Nodular	Puede formar centros germinativos.	Cápsula: T dependientes Centros germinativos: B dependientes
	Difusa	Los linfocitos se distribuyen de manera irregular o difusa.	T dependiente
Laxa		Los linfocitos se encuentran dispersos entre otros componentes tisulares. Esta disposición suele observarse en relación con las mucosas.	T dependiente, pueden encontrarse células B

Los **centros germinativos** solo aparecen en los animales homeotermos (aves y mamíferos) y su presencia se ha asociado con la capacidad de producir linfocitos B de memoria. Como en los mamíferos, los centros germinativos en las aves corresponden a la zona B dependiente y suelen encontrarse asociados a tejido linfático difuso que corresponde a las zonas T dependientes. Sin embargo, estos centros presentan, en aves y mamíferos, importantes diferencias morfológicas que sugieren un probable origen independiente de estas estructuras durante la filogenia de los vertebrados.

En las aves, los **centros germinativos** están rodeados por tejido conjuntivo que forma una delgada cápsula. El tejido linfático se dispone en un anillo circunferencial periférico o **zona oscura** y una **zona clara** central, sin que exista el casquete o corona de linfocitos externa, característico de los centros germinativos de los mamíferos. La **zona oscura** periférica es el área donde se encuentran las células con actividad proliferativa, por lo que equivale a la zona oscura de los mamíferos. En la **zona clara** se encuentran abundantes células dendríticas foliculares que presentan antígenos y algunos linfocitos T, además de los linfocitos B que en esta región se diferenciarán a linfocitos B de memoria o plasmoblastos. Estos últimos abandonarán el centro germinativo para convertirse en células plasmáticas productoras de anticuerpos.

En la descripción de la organización histológica del tejido linfático y de los órganos que constituyen el sistema inmunitario de las aves se deben considerar los conceptos de **parénquima** y **estroma**. El **parénquima**

comprende al conjunto de células inmunitarias funcionalmente activas como los linfocitos T y B, las células dendríticas, los macrófagos y las células plasmáticas. El **estroma**, en cambio, está representado por las fibras o células que, según el órgano, aportan el sostén a las células parenquimatosas; incluye a las fibras reticulares, las células reticulares de origen mesenquimático y las células epiteliorreticulares.

Órganos primarios, centrales o de mando

Bolsa de Fabricio

Es un **órgano linfático primario** durante la vida embrionaria y postnatal temprana de las aves; en él ocurre la primera diferenciación de los linfocitos B y además posee regiones que funcionarían como órgano linfático secundario. Fue descubierta por Hieronymus Fabricius de Aquapendente (1537–1619), también conocido como Girolamo Fabrizi d' Acquapendente, profesor de cirugía de la Universidad de Padua, Italia entre los años 1565 y 1613. Desde entonces se ha comprobado su presencia en todas las aves pero no en ningún otro grupo de animales.

La bolsa de Fabricio es un órgano en forma de saco, esférico u oval, que se encuentra entre el sacro y la región dorsal de la cloaca. Posee una luz que resulta ocluida por grandes pliegues de la mucosa (12 en el pollo y 15-19 en el avestruz). Se comunica con la cloaca mediante un pequeño conducto que mantiene la continuidad entre las luces de la cloaca y de la bolsa de Fabricio (Fig. 4.1). Este conducto bursal posee abundantes centros germinativos y tejido linfático interfolicular.

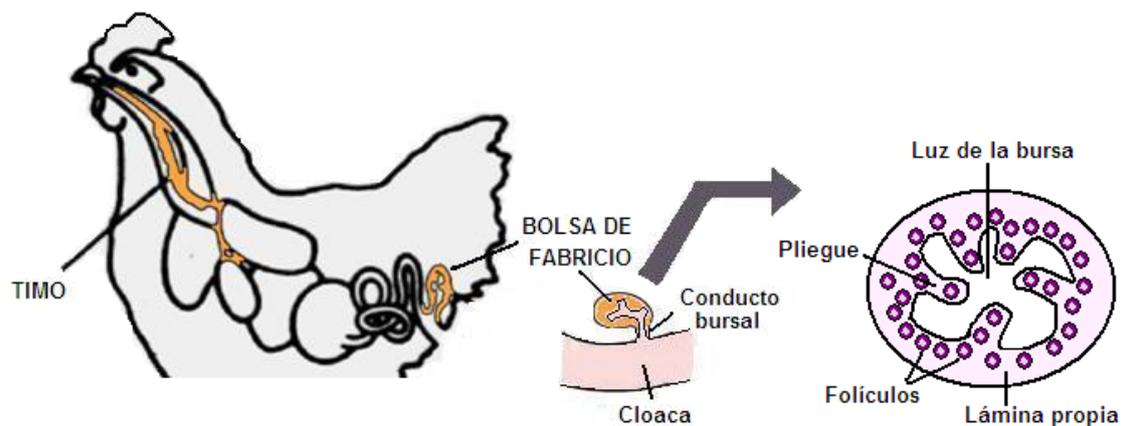


Figura 4.1. El esquema de la izquierda muestra la localización anatómica del timo y de la bolsa de Fabricio en las aves. La figura del medio esquematiza la ubicación de la bolsa de Fabricio en relación a la cloaca. La imagen de la derecha presenta de manera simplificada los componentes de la mucosa bursal.

La bolsa de Fabricio es un **órgano linfoepitelial**, cuyo componente epitelial tiene un origen embriológico doble -ectodermo y endodermo- en tanto que los linfocitos derivan del mesodermo. En el pollo el desarrollo de la bolsa de Fabricio se inicia en el día 5 de incubación, en la zona de aposición entre ectodermo y endodermo en la membrana cloacal. En el día 10 de incubación el esbozo de este órgano posee una luz recubierta por un epitelio cúbico, y comienza el desarrollo de los pliegues de la mucosa. Hacia el día 12 el epitelio se engrosa y envía brotes hacia el tejido mesenquimático subyacente; este mesénquima luego origina la lámina propia. Por fuera de la lámina propia se forma una capa de capilares sanguíneos. En el día 15 de incubación ya se observan linfoblastos que se originaron en el saco vitelino y luego, cronológicamente, migraron al hígado, bazo y médula ósea embrionaria, en donde experimentaron un reordenamiento génico, para finalmente acceder a la bolsa de Fabricio. A partir de este momento, las células linfáticas y epiteliales se organizan para formar los folículos linfáticos de la mucosa; en el día 18 el epitelio del órgano tiene un aspecto similar al de la vida posnatal. La corteza de los folículos linfáticos alcanza su desarrollo definitivo a los 15 días posteclosión. La bolsa de Fabricio crece hasta la décima semana de vida postnatal del pollo, momento en el que comienza su involución.

La bolsa de Fabricio es un **órgano hueco** organizado en túnicas que, desde la luz, son la túnica **mucosa**, la túnica **muscular** y la túnica **serosa** (Fig. 4.2).

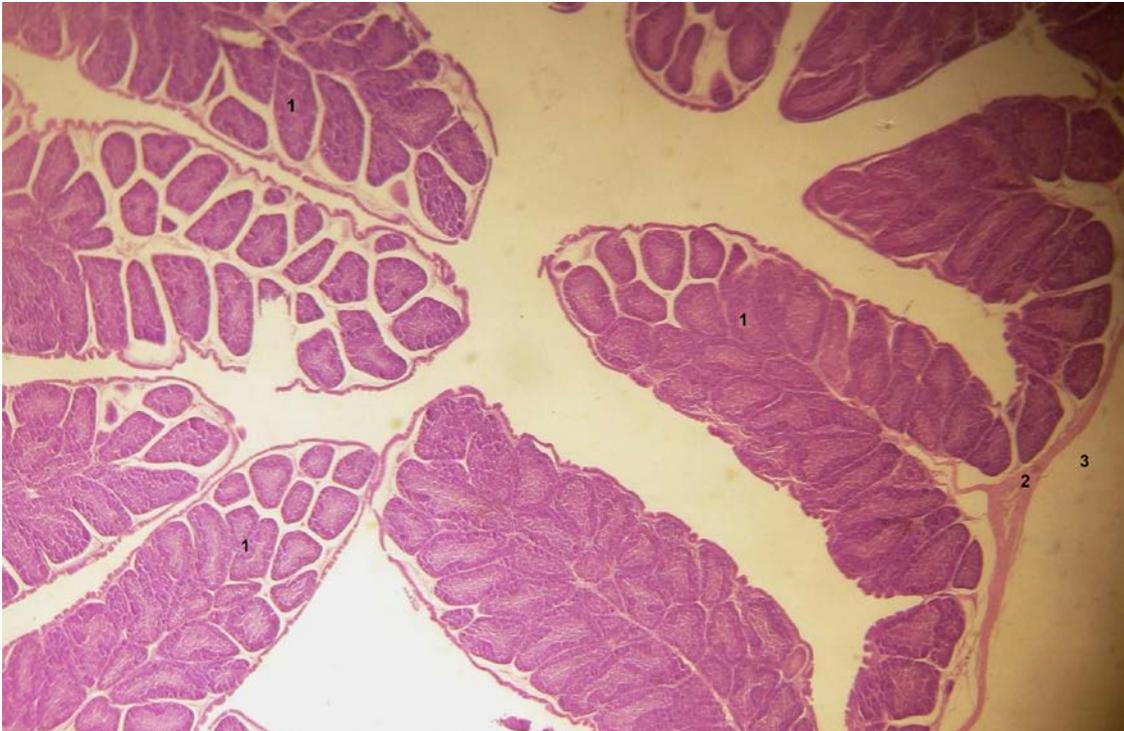


Figura 4.2. Bolsa de Fabricio de pollo. Coloración H-E. 20x. Se aprecian los pliegues característicos de la túnica mucosa (1), la túnica muscular (2) y la túnica serosa (3).

Túnica mucosa. Ocupa la mayor parte del espesor de la pared (Fig. 4.2. y 4.3). Posee un epitelio superficial que tapiza la luz y una lámina propia en la que se ubican numerosos folículos linfáticos (entre 8.000 y 12.000 en la gallina).

El **epitelio superficial** de la túnica mucosa incluye dos sectores: el **epitelio interfolicular** y el **epitelio asociado a los folículos (FAE**, por el término inglés *follicle-associated epithelium*) que recubren respectivamente, el 90 y el 10% de la superficie luminal. El **epitelio interfolicular** es de tipo pseudoestratificado y contiene dos tipos celulares: células basales cuboidales pequeñas de núcleo esférico que no llegan a la luz y células cilíndricas con núcleo oval de posición basal; estas últimas células secretan mucus cuya función aun no se conoce. Este epitelio apoya sobre una lámina basal que se continua con la lámina basal del límite córtico-medular de los folículos linfáticos (véase más adelante en folículos linfáticos bursales).

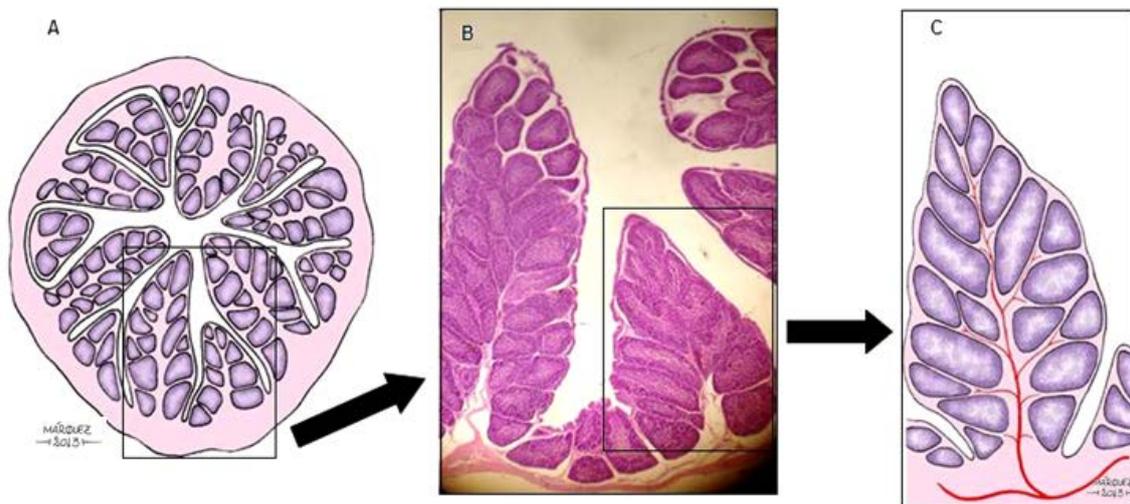


Figura 4.3. El panel de la izquierda (A) muestra un esquema de la bolsa de Fabricio con los pliegues de la túnica mucosa que generan una luz irregular. En el panel central (B) se observa una microfotografía de un sector de la pared bursal (coloración H-E, 100x). En el panel de la derecha (C) se muestra el esquema de uno de los pliegues de la túnica mucosa, sus folículos linfáticos y la circulación arterial.

El **FAE** corresponde a las zonas en las que el epitelio superficial contacta con el ápice de los folículos linfáticos; se distribuye como parches redondeados intercalados entre el resto del epitelio. El epitelio de estas regiones es cilíndrico alto y se continúa internamente con el epitelio que separa la médula y la corteza de los folículos linfáticos. Las células del FAE se forman durante el desarrollo embrionario a partir de células mesenquimáticas que invaden al epitelio superficial de la bolsa y reemplazan a las células epiteliales originales, provenientes del esbozo epitelial. El FAE presenta dos características poco comunes para un epitelio que se relacionan con su origen mesenquimático: sus filamentos intermedios son especialmente de vimentina y no de queratina, y la lámina basal se encuentra ausente. La falta de lámina basal probablemente favorezca el pasaje de sustancias transportadas por el FAE hacia los folículos linfáticos. Las células del FAE se comportan como las células M de las regiones linfáticas del intestino de los mamíferos y transportan antígenos desde la luz hacia los folículos linfáticos. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el caso de los mamíferos y en otras regiones de las aves que poseen FAE (como se verá en este capítulo al describir las placas de Peyer, las tonsilas cecales y el divertículo de Meckel), en el epitelio de estas regiones no se

encuentran linfocitos intercalados, lo que sugiere que el desarrollo de los linfocitos B en la bolsa es independiente del estímulo antigénico, al igual que ocurre en otros órganos primarios de los mamíferos y en las aves. Por debajo del FAE, dos o tres hileras de células epiteliales planas reemplazan en la función de sostén que cumple la lámina basal en los epitelios (Fig. 4.4). Estas células planas se unen a las células epiteliales del FAE mediante desmosomas.

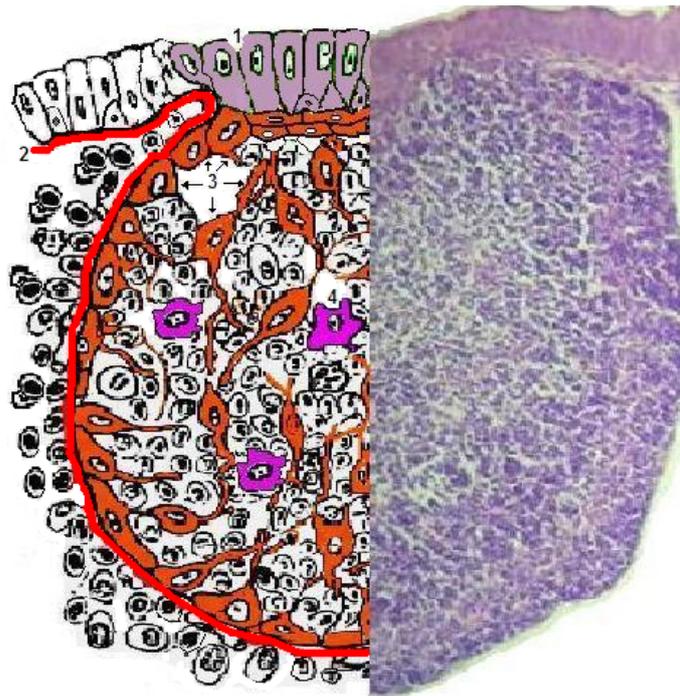


Figura 4.4. Folículo linfático bursal de las aves. En el sector de la izquierda de la imagen se presenta un esquema de su estructura: en color lila, el FAE (1); en rojo la lámina basal (2); en naranja se señalan algunas células epiteliorreticulares (3); en fucsia se destacan las escasas células dendríticas de la médula folicular (4). En el sector de la derecha de la imagen se observa una microfotografía del folículo linfático en el que, se puede reconocer el epitelio superficial, la corteza y médula folicular (coloración H-E, 400x).

Los **folículos linfáticos** de la bolsa de Fabricio difieren de los que poseen los órganos linfáticos secundarios. Su forma es poliédrica y en ellos se aprecian dos regiones: la **corteza** y la **médula**, separadas por un epitelio cúbico simple (Fig. 4.5). Estas células cúbicas provienen de un brote derivado de las células sobre las que apoya el FAE que se invagina durante el desarrollo prenatal y mantiene su continuidad con el epitelio superficial (Fig. 4.4 y 4.6). Por otra parte los folículos bursales no presentan centros germinativos.

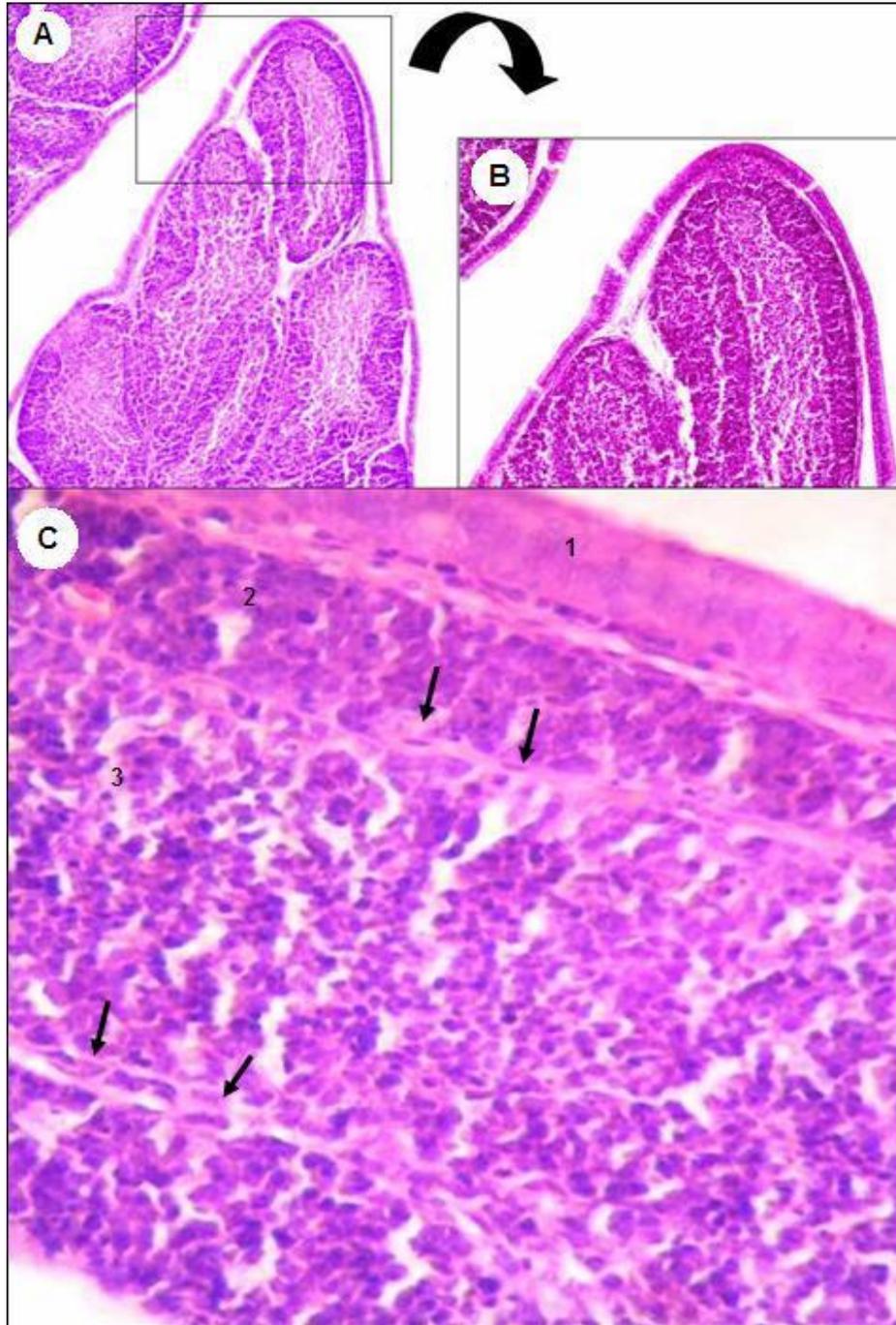


Figura 4.5. Mucosa de la bolsa de Fabricio de pollo. Coloración H-E. En el panel A se observan folículos linfáticos en un pliegue de la túnica mucosa (100x). En el panel B se muestra un detalle donde se puede reconocer la corteza y médula folicular (200x). El panel C muestra el epitelio interfolicular (1), la corteza (2) y la médula de un folículo (3), las flechas señalan a las células epiteliales que separan la corteza y la médula (400x).

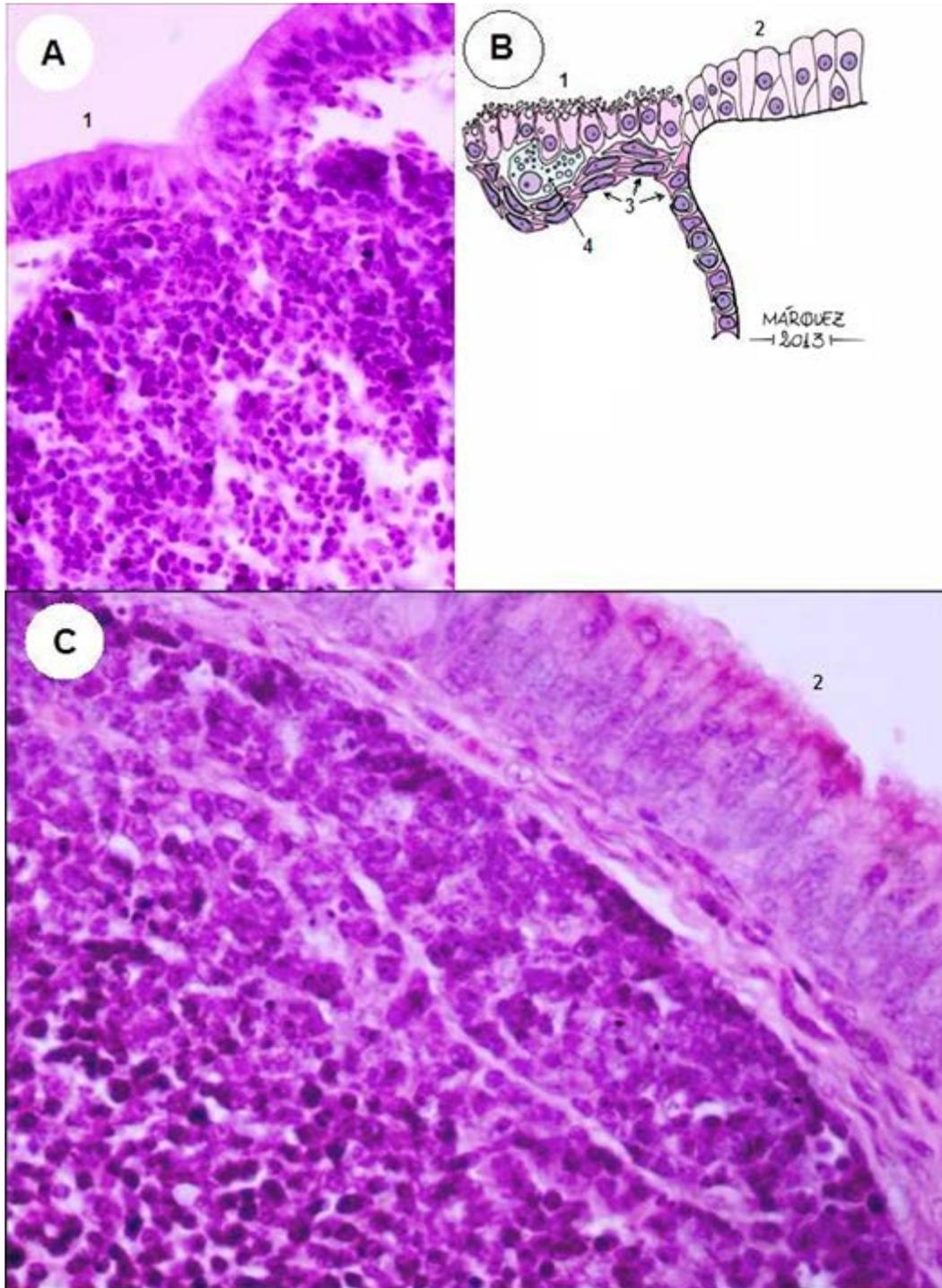


Figura 4.6. Folículo linfático de la bolsa de Fabricio de pollo. Coloración H-E. En el panel A (100x) se muestra el FAE y a sus lados el epitelio interfolicular (2). En el panel B se presenta un esquema del FAE (1), el epitelio interfolicular (2), las células basales que forman el límite córtico-medular (3) y una célula dendrítica (4). En el panel C (400x) se aprecia con mayor detalle la disposición característica de los núcleos a diferentes alturas del epitelio seudoestratificado interfolicular (2).

La **corteza** de los folículos linfáticos de la bolsa de Fabricio es más basófila debido a la acumulación de linfocitos pequeños. También se encuentran linfoblastos, muchos de ellos en división, y macrófagos, estos últimos pueden contener restos de células linfáticas fagocitadas. Los macrófagos de la bolsa de Fabricio son diferentes a los de otros órganos de las aves, y los resultados de algunos trabajos sugieren que se trataría del estadio final de la diferenciación de las células dendríticas epiteliales secretoras. Aunque se encuentran en la corteza algunas arteriolas, vénulas y capilares, la vascularización de la corteza es reducida. En el límite entre la corteza y la médula se ubica, del lado cortical, una red de capilares grandes, la lámina basal de estos vasos contacta con la capa de células cúbicas poco diferenciadas que separan corteza y médula del folículo. La **médula** de los folículos linfáticos contiene linfoblastos como células predominantes, estos se ubican, principalmente cerca del límite exterior. La proliferación de células linfáticas ocurre tanto en la corteza como en la médula. En la médula de los folículos linfáticos los vasos sanguíneos están ausentes. Además de las células mencionadas, pueden observarse, especialmente en la corteza del folículo, algunos granulocitos heterófilos.

El **estroma** de los folículos de la bolsa de Fabricio está representado por células reticulares mesenquimáticas y fibras reticulares a nivel de la corteza de los folículos. En la médula el estroma está constituido por células epiteliorreticulares, ramificadas y de aspecto estrellado. Las prolongaciones de las distintas células se unen entre sí para formar una red celular que sostiene a las células linfáticas. Las células epiteliorreticulares son PAS positivas y presentan filamentos intermedios de queratina. Además de las células epiteliorreticulares, se encuentra un bajo porcentaje de células dendríticas epiteliales secretoras, que se identifican por sus filamentos intermedios de vimentina. Células semejantes a estas últimas se ubican intercaladas en el FAE; se las considera derivadas de precursores presentes en el epitelio que delimita corteza y médula (Fig. 4.6).

Si bien los folículos de la bolsa de Fabricio no presentan células plasmáticas, se encuentran algunas de estas células en el tejido conjuntivo que se observa entre los folículos linfáticos y en sitios cercanos al epitelio superficial.

El tejido conectivo de la túnica mucosa contiene fibras colágenas que se ramifican y se condensan alrededor de cada folículo en una estructura equivalente a una cápsula en donde abundan las fibras reticulares. Las fibras elásticas son escasas en el tejido conectivo de la túnica mucosa.

Túnica muscular. Posee dos capas de tejido muscular liso como el intestino. Sin embargo, debido a la forma sacular del órgano resulta difícil establecer la dirección en que las fibras musculares están dispuestas (Fig. 4.7). Se puede considerar que las dos capas poseen fibras musculares de disposición oblicua. Algunas fibras que parten desde la capa interna se introducen en los pliegues de la mucosa. En la base de los pliegues, entre las dos capas de fibras musculares, se ubican los vasos sanguíneos que envían las ramificaciones que irrigan a la mucosa.

La contracción de la túnica muscular produce el acercamiento de los pliegues entre sí lo que prácticamente ocluye la luz del órgano. Por otra parte, esta contracción facilitaría que los linfocitos alcancen la médula de los folículos linfáticos y se vacíen en los vasos linfáticos eferentes.

Túnica serosa. Es delgada y no posee características especiales. En la subserosa se encuentran numerosos vasos sanguíneos (Fig. 4.7).

Circulación sanguínea. Las arterias que se encuentran en el eje conjuntivo de los pliegues de la mucosa se originan en la subserosa del órgano. Estas arterias se ramifican en ramas interfoliculares cada vez más pequeñas, de ellas se originan las arteriolas foliculares. Las arteriolas foliculares a su vez se ramifican en la red capilar ya mencionada que se sitúa en la parte más profunda de la corteza y que no alcanza a la médula. Otras ramas arteriales se capilarizan en la región subepitelial formando una red periluminal. Las venas acompañan en su recorrido a las arterias.

Circulación linfática. Los vasos linfáticos no alcanzan el interior de los folículos. Dichos vasos linfáticos se ubican por fuera de los folículos linfáticos y los linfocitos migran desde la corteza a estos vasos; por lo tanto, son importantes en el transporte de los linfocitos desde la bolsa hacia la circulación sanguínea.



Figura 4.7. Bolsa de Fabricio de pollo. Coloración H-E. El panel A muestra una microfotografía panorámica (20x) de la túnica mucosa (1), la túnica muscular (2), la túnica serosa con vasos sanguíneos (3). Nótese también dos estructuras anatómicamente relacionadas: un corte transversal del uréter (4) y un sector de la cloaca (5). En el panel B se observa un mayor detalle (100x) de parte de la túnica mucosa (1) y la disposición irregular de las fibras musculares lisas de la túnica muscular (2).

Involución. Uno de los primeros cambios regresivos que se observan en la bolsa de Fabricio, es una condensación de la corteza folicular generada por un incremento del número de linfocitos. Posteriormente aparecen cambios degenerativos en las células linfáticas y los límites entre corteza y médula se hacen difusos, los septos interfoliculares se adelgazan y pueden observarse estructuras quísticas. El epitelio superficial no se altera durante este proceso. La máxima reducción del tamaño de este órgano se alcanza en la semana 23 de vida postnatal. La involución de este órgano se relaciona con la madurez sexual del animal.

Histofisiología. La principal función de la bolsa de Fabricio es la diferenciación y selección primaria de linfocitos B. Esta función permaneció desconocida desde el descubrimiento del órgano por Fabricio en el siglo XVI hasta la mitad de la década de 1950, cuando B. Glick de la Universidad de Ohio (EE.UU.) demostró, en un estudio en el que intervino bastante el azar, que las gallinas bursectomizadas perdían la capacidad para producir anticuerpos. Durante varios años el trabajo de Glick pasó desapercibido e inclusive muchos científicos cuestionaron la veracidad de sus resultados. Actualmente es un hecho comprobado y aceptado que la bolsa de Fabricio resulta indispensable para que se diferencien y seleccionen los linfocitos B que colonizarán posteriormente los órganos linfáticos secundarios. La inicial B, de *bursa* en latín, se ha utilizado para denominar a la clase de linfocitos que se diferencian en este órgano. Sin embargo, la bolsa de Fabricio no es exclusivamente un órgano primario formador de linfocitos B. Cerca de la desembocadura del conducto bursal, existen áreas con linfocitos T, en ellas durante la vida prenatal ocurre la diferenciación de linfocitos T y luego se conservan como regiones T dependientes. Estos linfocitos T son necesarios para la maduración de los linfocitos B, también existen algunos folículos con centros germinativos que constituyen una zona B dependiente secundaria. Estas regiones linfáticas secundarias persisten y son funcionales luego de la involución del órgano.

Para el proceso de diferenciación de los linfocitos B es fundamental el efecto de la bursina, un tripéptido producido por las células epiteliales de los folículos de la bolsa.

Es interesante el proceso de captación de sustancias por la bolsa de Fabricio, cuando las sustancias solubles caen en los labios de la bolsa, estas son succionadas por el órgano mediante un mecanismo no conocido. Probablemente sea un proceso de presión negativa, ya que en condiciones normales la bolsa se encuentra vacía.

Timo

El timo es el **órgano linfático primario** para la selección y diferenciación de **linfocitos T** que se denominan así por la inicial de su nombre. Se ubica en el cuello, paralelo al nervio vago y la vena yugular interna. Está formado por dos mitades que se reúnen en el plano medio (Fig. 4.1). Cada una de estas mitades se encuentra constituida por 7 u 8 **lóbulos** en la gallina y entre 4 y 9 lóbulos en los patos y gansos. En el avestruz la delimitación es poco manifiesta y se pueden encontrar solo unos pocos lóbulos.

El timo es un **órgano linfoepitelial** en el que un retículo de células epiteliales unidas por sus ramificaciones (citorretículo epitelial) sostiene a células linfáticas de la línea T. En cuanto a su **desarrollo ontogénico**, se forma inicialmente como un esbozo endodérmico de la tercera y cuarta bolsas faríngeas, de las que se originan el citorretículo epitelial de sostén del órgano. El **estroma** tímico está constituido por tejido conectivo originado de la cresta neural craneal; el parénquima linfático deriva del mesodermo, a partir de células que llegan por vía sanguínea desde la médula ósea. Por lo tanto este órgano tiene su origen en las tres hojas embrionarias. En el pollo el timo crece desde el día 10 de incubación hasta la semana 17 posnatal en que comienza a involucionar.

Es un **órgano macizo**, por lo tanto para su estudio se considerará el **estroma** y el **parénquima**. El **estroma** tímico comprende la cápsula, los tabiques y el estroma interno de los lobulillos. La **cápsula** es delgada con excepción de las zonas en que el órgano contacta con grandes vasos sanguíneos (Fig. 4.8). Está formada por tejido conectivo con abundantes fibras colágenas y escasas fibras elásticas. Por fuera de ella se encuentra tejido adiposo. Desde la cápsula

se proyectan **tabiques** delgados que dividen a los lóbulos en lobulillos (Fig. 4.8).

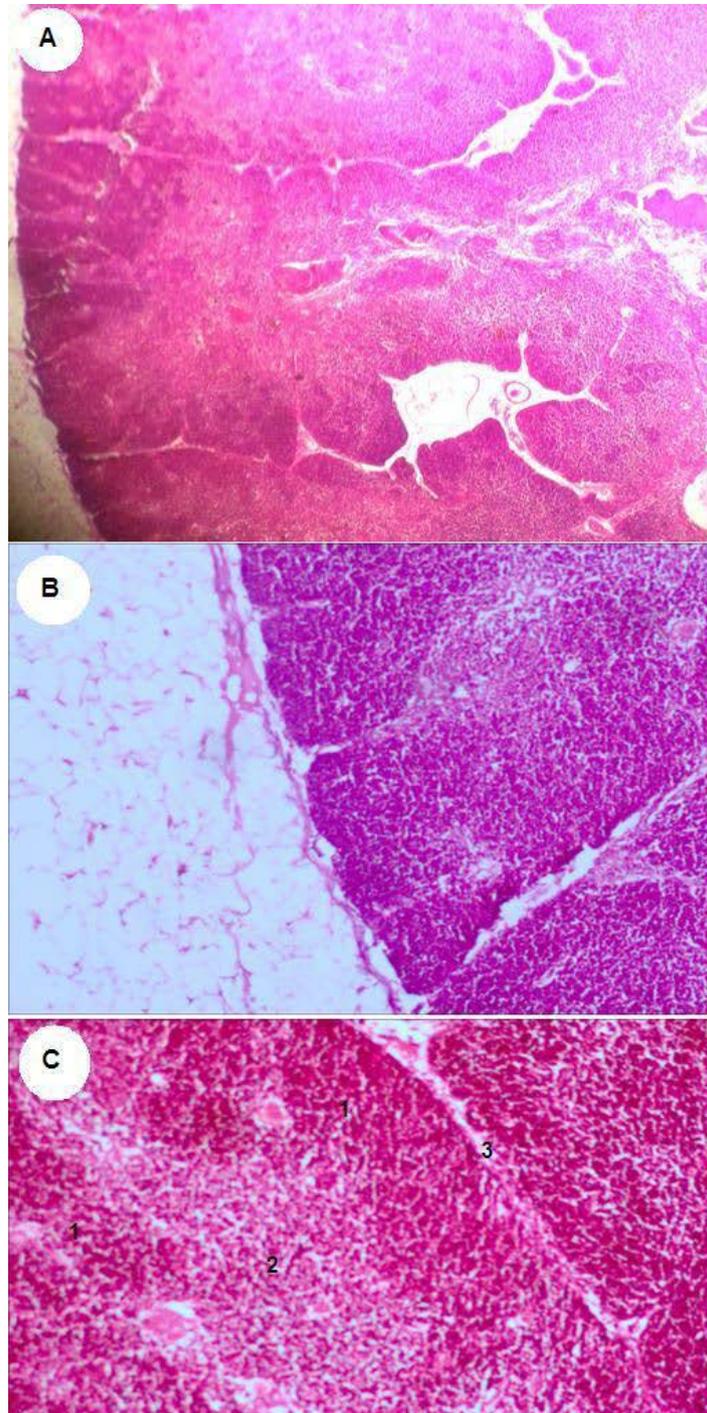


Figura 4.8. Timo de pollo. Coloración H-E. Panel A. Microfotografía panorámica que muestra algunos lóbulillos tímicos (40x). Panel B. Vista parcial de la cápsula y del tejido adiposo superficial (100x). Panel C. Detalle del lobulillo (100x). Se observa la región cortical más basófila (1), la región medular menos basófila (2); puede apreciarse un tabique interlobulillar (3) de tejido conectivo proveniente de la cápsula del órgano.

Los tabiques o septos interlobulillares contienen abundantes células como fibroblastos, plasmocitos, mastocitos y granulocitos. Los tabiques interlobulillares emiten ramificaciones más finas que subdividen a los lobulillos parcialmente ya que se extienden solo hasta el límite córtico-medular; de esta forma, como ocurre en el timo de los mamíferos, en el timo aviar la división en lobulillos se limita a la corteza. Los vasos sanguíneos -arterias, capilares y venas- acompañan a estas ramificaciones conjuntivas junto a los vasos linfáticos eferentes. El **estroma** interno, al igual que en la bolsa de Fabricio, está constituido por **células epiteliorreticulares** que emiten proyecciones que sostienen a las células linfáticas y las aíslan de la circulación sanguínea. Las células epiteliorreticulares se reconocen por su citoplasma acidófilo y extendido y por su núcleo grande, generalmente oval y rico en eucromatina (Fig. 4.9).

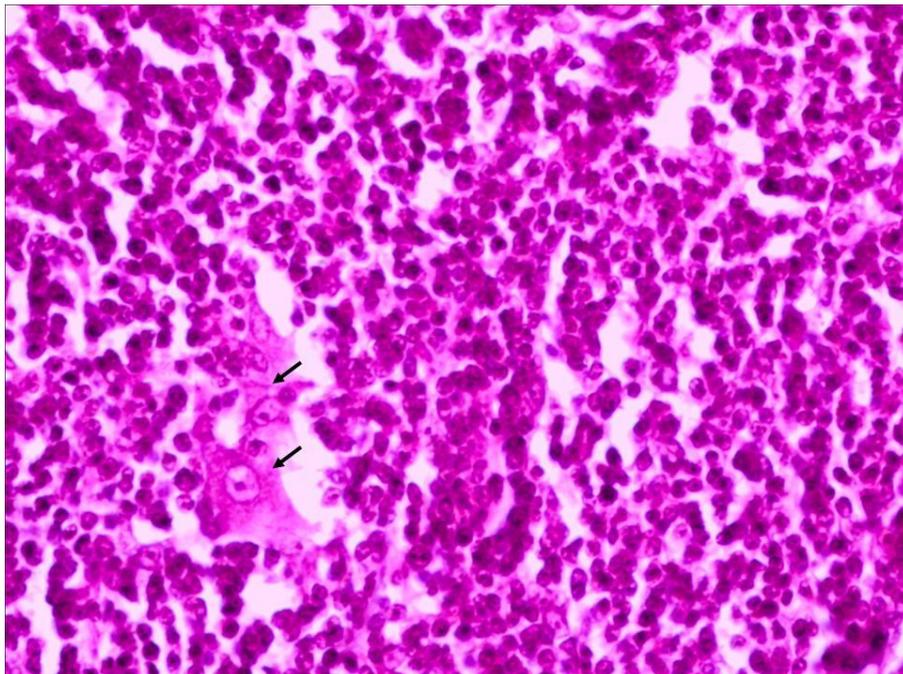


Figura 4.9. Médula del timo de pollo. Coloración H-E. 400x. Las flechas señalan algunas células epiteliorreticulares características del estroma tímico, con citoplasma acidófilo, núcleo grande y eucromático.

El **parénquima** tímico puede dividirse en una **corteza** y una **médula**, esta última común para varios lobulillos.

Corteza. En esta región del timo predominan los linfocitos pequeños que se agrupan densamente junto a las células epiteliorreticulares. Esto origina una

mayor basofilia de esta zona respecto de la médula (Fig. 4.9). En la corteza también se encuentran algunos macrófagos y en la región subcapsular abundan los linfoblastos con actividad proliferativa. Las células que se producen como resultado de esta proliferación migran hacia la médula. En la unión córtico-medular se encuentran macrófagos y células dendríticas que contribuyen con el proceso de selección negativa de los linfocitos T.

En la corteza se localizan dos tipos de **células epiteliorreticulares**. Uno de estos tipos se ubica por dentro de la cápsula y los septos; forma, mediante sus proyecciones, parte de la barrera hematotímica que aísla a los linfocitos T (también conocidos como timocitos) de la circulación sanguínea. Estas células se unen entre sí y con otras células epiteliorreticulares mediante desmosomas. El segundo tipo de célula epiteliorreticular es de mayor tamaño, posee numerosos gránulos, una mayor dotación de organelas y un núcleo más pálido. Estas células presentan numerosos puntos de adhesión con los timocitos, lo que sugiere que poseen una función de célula nodriza para la maduración de las células linfáticas.

Médula. Si se compara con la corteza, la médula tímica contiene una mayor cantidad de células epiteliorreticulares y un menor número de células linfáticas, lo que determina que su basofilia sea mucho menos intensa. Las células epiteliorreticulares de la médula son muy variadas, algunas poseen forma cuboidea más que estrellada (Fig. 4.10). Existen quistes o vesículas epiteliales formados por células secretoras con microvellosidades que recuerdan a las células intestinales, en el interior de estos quistes aparece un material secretado por las células. Otras células epiteliorreticulares forman cuerpos densos acidófilos y vesiculosos denominados **corpúsculos de Hassall** (Fig. 4.10). Estas estructuras solo ocasionalmente tienen el aspecto laminado y cornificado característico de los corpúsculos de Hassall de los mamíferos. Estos corpúsculos suelen presentar heterófilos en su interior, lo que probablemente podría relacionarse con su regresión.

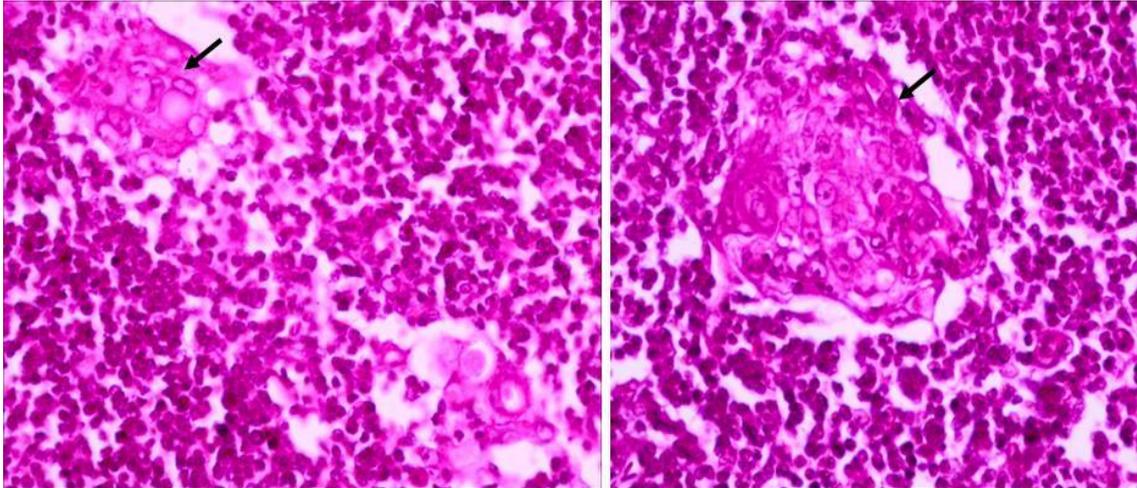


Figura 4.10. Médula del timo de pollo. Coloración H-E. 400x. En ambos paneles se observan sectores de la región medular, las flechas señalan grandes corpúsculos de Hassall.

Es frecuente encontrar células musculares estriadas en la médula tímica de las aves. Estas células pueden tener forma elongada, oval o de horquilla. Carecen de innervación y existen controversias con respecto a sus posibles funciones, aunque algunos autores sostienen que pueden producir factores estimulantes de los macrófagos. En algunas especies de ganso y en la paloma doméstica se encontraron estas células también en la corteza, aunque en menor número.

Circulación sanguínea. La circulación de la sangre es similar a la descrita en mamíferos. Las arterias ingresan a través de la cápsula, se ramifican y profundizan en el órgano siguiendo el recorrido de los tabiques conectivos, donde originan arteriolas que penetran en el parénquima siguiendo los límites córtico-medulares. Estas arteriolas forman capilares que ingresan a la región cortical, se ramifican, anastomosan y se disponen en forma de arco dirigiéndose a la médula, donde desembocan en vénulas poscapilares. A nivel de la corteza las células epiteliorreticulares se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos para formar la barrera hematotímica, estructura que impide el acceso de macromoléculas y posibles antígenos presentes en la sangre.

Tal como ocurre en mamíferos la circulación sanguínea es más abundante en la médula, las vénulas confluyen para formar venas que penetran en los tabiques conectivos y salen del órgano por la cápsula.

Circulación linfática. El timo no presenta vasos linfáticos aferentes. Los escasos vasos linfáticos son eferentes y se ubican en las paredes de los vasos sanguíneos, los tabiques conectivos y la cápsula del órgano.

Involución. La involución del timo comienza aproximadamente en la semana 17 y prosigue hasta la semana 23, momento en el que su tamaño se encuentra notablemente reducido. La involución del timo depende de las hormonas sexuales pero, a diferencia de la bolsa de Fabricio, está más influenciado por otros factores como la nutrición.

Histofisiología. Como se mencionó previamente, el timo es el órgano linfático primario para la selección y diferenciación de linfocitos T. Los precursores de los linfocitos llegan al timo desde la médula ósea durante la vida prenatal, se ubican en la región subcapsular y migran hacia la médula en donde finalizan su diferenciación y desde donde pasan a la circulación sanguínea por las vénulas poscapilares (véase Recuadro 4.1).

Las células epiteliorreticulares del timo producen hormonas peptídicas que intervienen en la diferenciación de los linfocitos T como ocurre en los mamíferos. Una de estas hormonas, la timulina, ha sido identificada en las aves y, como en los mamíferos, además de efectos locales y sistémicos sobre el sistema inmune, tiene funciones regulatorias sobre el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.

Órganos secundarios, periféricos o de respuesta

Bazo

El **bazo** es un órgano linfático secundario. Presenta una forma redondeada, de color rojizo amarronado, situado en el sector derecho de la cavidad visceral, en la zona de la unión entre el estómago glandular y el estómago muscular. En las cercanías, ocasionalmente se pueden encontrar pequeños bazos accesorios.

Su **ontogenia** se inicia con un esbozo en el mesenterio dorsal, cerca del páncreas dorsal y en posición ventral a la notocorda que cumpliría un papel

inductor. Este esbozo aparece al día 2 de incubación y contiene inicialmente células mesenquimáticas. Alrededor del día 6,5 de incubación el esbozo esplénico es invadido por células hematopoyéticas que llegan por vía sanguínea. Estas células hematopoyéticas darán origen a eritrocitos desde alrededor del día 7 de incubación y a células de la serie granulocítica a partir del día 9 de incubación. La generación de eritrocitos y células granulocíticas disminuye hacia el día 14 y 19 de incubación, respectivamente. El mayor desarrollo del bazo ocurre tras la eclosión, luego de la exposición a antígenos.

El bazo es un **órgano macizo** rodeado por una delgada **cápsula** conectiva revestida por un mesotelio. En su descripción histológica se consideran el estroma y el parénquima.

El estroma comprende a la cápsula, los tabiques y el sostén interno. La cápsula puede dividirse en una **capa externa** y una **capa interna**. La **capa externa**, submesotelial, posee abundantes fibras colágenas y algunas fibras elásticas. La **capa interna** ocupa dos tercios del espesor de la cápsula, contiene una red de fibras elásticas entre las que se ubican algunos fibroblastos, fibras colágenas y fibras musculares lisas. Las **trabéculas** que se originan de la cápsula son muy delgadas y se limitan al tejido que rodea a los vasos sanguíneos que se introducen en el órgano. La comparación del bazo aviar con el de los mamíferos muestra que la cápsula y las trabéculas del bazo de las aves están menos desarrolladas y poseen menor cantidad de músculo liso, aun en especies de gran tamaño como el avestruz. Esta característica morfológica se relaciona con la ausencia de capacidad para el almacenamiento de sangre. El **sostén interno** del órgano lo otorgan las fibras reticulares producidas por un tipo de fibroblasto conocido como célula reticular. Además de estas fibras reticulares existen en la matriz extracelular diversos proteoglicanos y glicosaminoglicanos que forman microambientes especiales para la diferenciación celular y otros procesos que se desarrollan en diferentes porciones del bazo.

El **parénquima** del órgano se denomina **pulpa esplénica** y se divide en **pulpa blanca** y **pulpa roja**. La **pulpa blanca** comprende al tejido linfático que rodea a las ramas de la arteria esplénica que irrigan a la pulpa esplénica; en ella se

reconocen dos porciones, la **vaina linfática periarteriolar** (VLPA) y la **vaina elipsoide** que reviste a los capilares elipsoides que continúan a las arterias centrales. La **pulpa roja** está constituida por cordones celulares rodeados por senos o sinusoides venosos. Los cordones poseen fibras y células reticulares, linfocitos, macrófagos y abundantes glóbulos rojos. La pulpa roja es menos abundante que en los mamíferos, especialmente en algunas aves como el gallo de guinea (*Numida meleagris*) en los que el desarrollo de los sinusoides esplénicos es muy escaso.

Para comprender la disposición de la pulpa esplénica debe describirse la **circulación sanguínea** del órgano. Las ramas de la arteria esplénica transcurren por las trabéculas y al introducirse en el parénquima del órgano, son rodeadas por tejido linfático que constituye la VLPA. Estos vasos se denominan arterias ó arteriolas centrales de la pulpa. La VLPA está constituida por tejido linfático difuso T dependiente, no obstante en algunas regiones especialmente en el origen de la arteria, aparecen periféricamente a la vaina centros germinativos B dependientes, aunque estos son más escasos en el bazo de las aves que en el de los mamíferos. Los centros germinativos se encuentran separados de los restantes tejidos por una condensación del tejido conectivo rica en fibras reticulares. Las arterias centrales se transforman en arteriolas al ir disminuyendo su diámetro y se continúan con los capilares elipsoides. Estos son vasos de endotelio discontinuo, rodeados por una gruesa lámina basal y una vaina (de Schweigger-Seidel o elipsoide) compuesta por linfocitos B, células dendríticas, células reticulares y macrófagos. Esta vaina en las aves, cumpliría la función que posee la zona marginal de los mamíferos en el reconocimiento de antígenos. Por la abundancia de macrófagos, tanto en la propia vaina como en su periferia, esta estructura actúa como un sistema filtrante. De los capilares elipsoides surgen los capilares penicilados que pierden la vaina al penetrar en la pulpa roja y se continúan con los senos venosos de la pulpa roja. La vaina elipsoide se fusiona con la lámina basal de los capilares penicilados antes que estos penetren en la pulpa roja.

En aquellas aves en las que se ha estudiado con detalle la circulación del bazo se comprobó que existe una continuidad entre los capilares penicilados y los

capilares sinusoides. Por lo tanto, solo se encontraría en las aves la forma cerrada de circulación sanguínea ya que los capilares no se abren en los cordones de la pulpa roja como ocurre en la circulación abierta de algunos mamíferos.

Circulación linfática. El bazo carece de vasos linfáticos aferentes. Los vasos linfáticos eferentes se originan a partir de la pulpa blanca, funcionando como vía de salida de los linfocitos. Estos vasos recorren los tabiques de tejido conectivo y la cápsula del órgano y emergen como vasos linfáticos eferentes.

Histofisiología. Durante la vida embrionaria el bazo de las aves cumple función hematopoyética respecto de todos los elementos figurados de la sangre; además se ha descrito el reordenamiento génico de los precursores de los linfocitos B en este órgano antes de alcanzar la bolsa de Fabricio. Después de la eclosión su función principal es la linfopoyesis secundaria B y T, este papel es más importante en aves que en mamíferos, como consecuencia de la falta de linfonodos verdaderos. En general, la presentación de antígenos ocurre en la vaina periarteriolar para los linfocitos T y en la vaina elipsoide para los linfocitos B.

En las aves el bazo no cumple funciones relacionadas con la reserva de sangre, como ocurre en muchos mamíferos, lo que se relaciona con su pequeño tamaño y la escasez de tejido muscular en su cápsula y trabéculas. En cambio, es muy importante la función hemocaterética: el filtrado y la destrucción de glóbulos rojos envejecidos o anormales.

Tejido linfático asociado a mucosas

En las aves, probablemente debido a la ausencia de linfonodos verdaderos, el tejido linfático asociado a las mucosas se encuentra muy desarrollado y ubicado en regiones estratégicas que suelen ser blanco de los antígenos. Como ocurre para los mamíferos pueden mencionarse como ejemplos distintas porciones de los sistemas digestivo, genital, endocrino y respiratorio y el ojo. Se describen a continuación las características histológicas de los sectores

más importantes del tejido asociado al sistema digestivo; los restantes ejemplos pueden consultarse en los capítulos correspondientes al sistema respiratorio (capítulo 6), endocrino (capítulo 8), genital (capítulo 9) y órganos de los sentidos (capítulo 12).

Tejido linfático asociado al intestino

Se pueden mencionar, desde el extremo craneal al extremo caudal del tracto intestinal aviar, las siguientes áreas de tejido linfático: la tonsila faríngea, el tejido linfático difuso del esófago, la tonsila esofágica, el tejido difuso linfático en el estómago glandular, la tonsila pilórica, las placas de Peyer, el divertículo de Meckel, las tonsilas cecales y el tejido linfático difuso en las paredes del recto y del proctodeo. Una representación esquemática de la ubicación de estas estructuras linfáticas se muestra en la Fig. 4.11.

El **GALT** (por su sigla en inglés, *gut associated lymphoid tissue*) incluye tanto a los macrófagos y linfocitos que abundan en la lámina propia del intestino y constituyen el denominado tejido linfático laxo, como a áreas especializadas de tejido linfático. Al igual que en los mamíferos, el sistema inmunitario intestinal es muy importante y no participan en él solo células especializadas, ya que, por ejemplo, los enterocitos poseen receptores para ligar la inmunoglobulina A polimérica sintetizada por los plasmocitos de la lámina propia, pudiendo transportarla hacia la luz y secretarla. En la mayoría de las aves estudiadas hasta el momento, no se encontraron células de Paneth en el intestino delgado; debe recordarse que estas células cumplen un rol relevante en la inmunidad innata local de los mamíferos por la producción de beta-defensinas, que en las aves son producidas por los macrófagos.

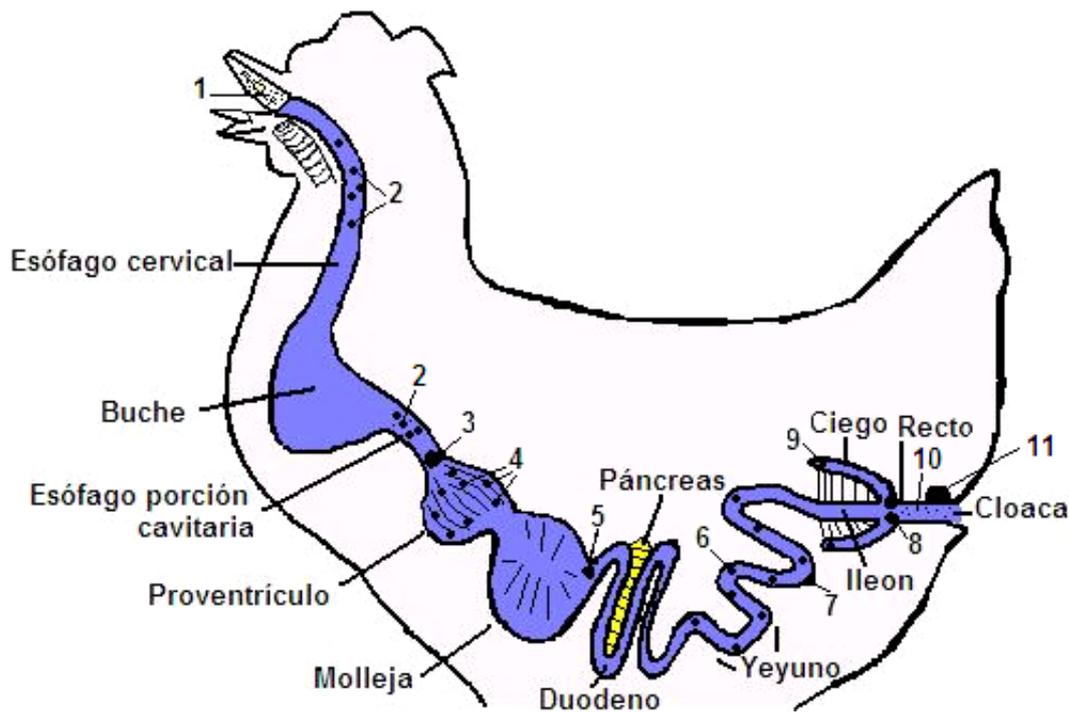


Figura 4.11. Dibujo esquemático del tracto intestinal de las aves indicando la localización del GALT: tonsila faríngea (1), tejido linfático del esófago (2), tonsila esofágica (3), tejido linfático en el estómago glandular (4), tonsila pilórica (5), placa de Peyer (6), divertículo de Meckel (7), tonsilas cecales (8), tejido linfático en la pared apical del ciego (9), tejido linfático en el recto (10) y bolsa de Fabricio (11).

La lámina propia del intestino posee una gran infiltración normal de linfocitos, macrófagos y otras células relacionadas con la respuesta inmunitaria. Los abundantes linfocitos de la lámina propia pueden alcanzar el epitelio intestinal. En su forma madura en el GALT se encuentran tanto centros germinativos, que representan las zonas B dependientes localizadas en las regiones media y profunda de la mucosa, como zonas de tejido linfático difuso T dependiente, ubicadas más cerca de la luz intestinal y entre los centros germinativos.

Tonsila faríngea

La lámina propia de la mucosa bucofaríngea de las aves contiene células linfáticas diseminadas de manera laxa y compacta. Se pueden encontrar en unos pocos folículos linfáticos pequeños con centros germinativos. Aunque este tejido no está bien organizado histológicamente, suele denominarse

tonsila faríngea. En la submucosa de la bucofaringe también se pueden observar infiltrados de células linfáticas entre las glándulas.

Tejido linfático en la pared esofágica

Existe tejido linfático difuso a nivel de la túnica mucosa, infiltrado a lo largo de toda la pared esofágica; sin embargo, se encuentra en mayor cantidad en la porción cervical. Es frecuente observar macrófagos y monocitos entre las células del epitelio estratificado plano.

Tonsilas esofágicas y pilóricas

La presencia de **tonsilas** en la unión entre el esófago y el estómago glandular de la gallina es constante. En el esófago se forman 6 a 8 pliegues de la túnica mucosa que poseen tejido linfático en su extremo distal, cada uno de estos acúmulos linfáticos es una unidad tonsilar. Cada unidad tonsilar está formada por una cripta que comienza en el extremo de un pliegue y está rodeada por tejido linfático, estas unidades no penetran en la túnica submucosa. En esas regiones, el epitelio estratificado plano del esófago es invadido por linfocitos constituyendo un linfoepitelio. Debido a su ubicación anatómica craneal al estómago, las tonsilas esofágicas realizarían la detección de antígenos no digeridos; secundariamente podría intervenir en el desarrollo de linfocitos B.

Recientemente se encontró una estructura semejante en la región pilórica, que cumpliría una función de centinela inmunológica de la entrada al duodeno. Este tejido linfático ocupa toda la pared de la región pilórica del intestino, donde forma un anillo completo. Consiste en, al menos, unas 15 a 20 unidades tonsilares. Las criptas de las tonsilas corresponden a las criptas intestinales del duodeno y están revestidas por un linfoepitelio que incluye además, algunas células M. Cada unidad tonsilar presenta un número notablemente alto de centros germinativos.

Placas de Peyer, tonsilas cecales y divertículo de Meckel

Las **placas de Peyer**, las **tonsilas cecales** y el **divertículo de Meckel** son regiones en las cuales los centros germinativos se reúnen y quedan cubiertos

por un epitelio denominado **linfoepitelio**. Este tejido difiere del epitelio cilíndrico típico del intestino en varios aspectos. Se trata de un epitelio invadido por linfocitos cuyas células generalmente tienen menor altura y presentan microvellosidades irregulares, numerosos túbulos apicales, vesículas y vacuolas y citoplasma denso. Las células caliciformes se encuentran ausentes. Otra característica diferencial de este linfoepitelio es la presencia de células M. Estas células M se caracterizan por presentar estructuras que demuestran una gran actividad pinocítica. En las regiones inmediatamente por debajo del linfoepitelio abundan los macrófagos presentadores de antígenos. El tejido linfático T dependiente se ubica en el tejido conectivo entre los centros germinativos.

Las **placas de Peyer** se encuentran en número variable (en la gallina hasta 6), dispersas en la submucosa del intestino delgado, además es constante la presencia de una de estas estructuras en la unión ileocecal. La túnica mucosa en la zona de las placas de Peyer presenta vellosidades gruesas con linfoepitelio, una zona subepitelial con macrófagos, centros germinativos y, entre estos últimos, áreas T dependientes.

Las **tonsilas cecales** se localizan en el extremo proximal de cada ciego intestinal. En el momento de la eclosión no existen en ellas centros germinativos, pero estos pueden observarse en el pollo a las dos semanas posteriores a la eclosión. En aves libres de gérmenes su desarrollo es muy escaso, por lo que se postula que la flora intestinal es muy importante para estimular su desarrollo. Son muy similares a las placas de Peyer ya que poseen un linfoepitelio, una zona subepitelial, centros germinativos y áreas interfoliculares.

Estudios realizados en pollos bursectomizados demostraron que tanto las tonsilas cecales como las placas de Peyer contienen algunos precursores B que pueden repoblar la lámina propia intestinal de células plasmáticas productoras de inmunoglobulina A, por lo que estas regiones tendrían una función de órgano linfático primario B complementaria de la bolsa de Fabricio.

El **divertículo de Meckel** es el remanente del pedículo del saco vitelino. Después de la eclosión el resto del vitelo no consumido por el embrión se

incorpora al intestino para nutrir al pollito. Algunas semanas después solo se encuentra el divertículo de Meckel que se abre en la porción media del yeyuno mediante una papila larga y achatada. La abertura está rodeada por dos pliegues de la submucosa intestinal revestidos por mucosa. La pared del divertículo de Meckel se destaca por el grosor del tejido conectivo de la serosa. En el momento de la eclosión este divertículo no posee tejido linfático pero durante la regresión del saco vitelino, 2 semanas después del nacimiento en el pollo, la porción distal es invadida por células mielopoyéticas que originarán monocitos y granulocitos. Posteriormente se desarrolla el tejido linfático que tendrá características similares al de las placas de Peyer y las tonsilas cecales.

Linfonodos murales

Los **linfonodos** o **nodos linfáticos** (anteriormente denominados ganglios linfáticos) son órganos de filtración linforreticular, que en los mamíferos se encuentran interrumpiendo el trayecto de los vasos linfáticos y que filtran la linfa en su camino hacia la sangre. En las aves no existen linfonodos organizados de manera semejante a los de los mamíferos. En 1957 P. M. Biggs demostró la presencia de estructuras de tejido linfático normal que no representaban formaciones linfáticas ectópicas. Generalmente estas regiones se forman en los pollos alrededor de las 6 semanas de edad y persisten durante toda la vida.

Los linfonodos murales se encuentran ubicados en las paredes de los vasos linfáticos profundos del cuello y los miembros. Su estructura es simple y el flujo de la linfa relativamente rápido debido a la presencia de un seno central. Están constituidos por centros germinativos rodeados de tejido T dependiente de posición interfolicular. Respecto de los linfonodos de los mamíferos, en las aves los senos linfáticos no poseen macrófagos ni una trama de fibras reticulares por lo que no filtrarían la linfa. Así mismo, no existen venas de endotelio alto que permitan el pasaje de linfocitos, aunque estos ingresan a la circulación por los senos linfáticos. Se han identificado tres grupos de estas estructuras murales que posiblemente representen diferentes estadios de su desarrollo filogenético en las aves. El tipo I es una simple acumulación de

centros germinativos no encapsulada; el tipo III está parcialmente rodeado por una vaina de tejido conectivo y contiene numerosos senos rodeados de tejido B y T dependiente. El tipo II es intermedio entre las dos variantes antes descritas.

Médula ósea

La **médula ósea** se ubica en la cavidad medular de los huesos largos, excepto en los huesos neumáticos, y en las cavidades que quedan entre las trabéculas óseas revestidas por osteoclastos. Está constituida por tejido conectivo reticular que sostiene a las células hematopoyéticas y a los abundantes vasos sanguíneos que se ramifican hasta formar senos discontinuos. Los adipocitos son abundantes en el tejido conectivo reticular.

La médula ósea se divide en un compartimento intravascular y un compartimento extravascular. El compartimento intravascular está compuesto principalmente por el sistema de senos sanguíneos; el compartimento extravascular contiene células en diferente estado de diferenciación y algunos adipocitos.

Junto al endotelio de los senos se ubican células inmaduras de la línea eritroide, mientras que los eritrocitos maduros ocupan el centro de los senos. A diferencia de lo que se observa en los mamíferos, el desarrollo de eritrocitos y trombocitos ocurre en el compartimento intravascular.

En el tejido entre los senos vasculares -compartimento extravascular- se localizan células adiposas y los nidos granulopoyéticos que están dispersos a lo largo de la médula ósea. En cambio las regiones linfopoyéticas se localizan cerca de las arterias en pequeños focos.

Bibliografía

Abbate F, Pfarrer C, Jones CJP, Ciriaco E, Germana G, Leiser R (2007) Age-dependent changes in the pigeon bursa of Fabricius vasculature: a comparative

study using light microscopy and scanning electron microscopy of vessel casts. *Journal of Anatomy* 211: 387-398.

Altunay H, Kozlu T (2004) The fine structure of the Harderian Gland in the ostrich (*Struthio camelus*). *Anatomia, Histologia, Embryologia* 33: 141-145.

Audhya T, Kroon D, Heavner G, Viamontes G, Goldstein G (1986) Tripeptide structure of bursin, a selective B-cell differentiating hormone of the bursa of Fabricius. *Science* 231: 997-999.

Casteleyn C, Doom M, Lambrechts E, Van den Broeck W, Simoens P, Cornillie P (2010) Locations of gut-associated lymphoid tissue in the 3-month-old chicken: a review. *Avian Pathology* 39: 143-150.

Davenport WD Jr, Allen ER (1995) Dome epithelium and follicle-associated basal lamina pores in the avian bursa of Fabricius. *Anatomical Records* 241: 155-162.

Davidson F (2008) The Importance of the Avian Immune System and its Unique Features en: Davidson F, Kaspers B, Schat K (ed). *Avian immunology*. Academic Press. Londres. Pág.1-12.

Ekino S, Matsuno K, Kotani M (1979) Distribution and role of lymph vessels of the bursa Fabricii. *Lymphology*. 12: 247-252.

Gülmez N, Aslan S (1999) Histological and Histometrical investigations on Bursa of Fabricius and thymus of native geese. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Science* 23:1 63-171.

Hassam SA, Al-Tememy HAS, Hussien JS, Rasool BS (2011) Histological study on bursa of Fabricius of quail birds (*Coturnix coturnix japonica*) *Egyptian Poultry Science* 31: 613-620.

Hodges RD (1974) *The Histology of the Fowl*. Academic Press. Londres. Pág. 180-225.

Khalifa Gumati M, Magyar A, Nagy N, Kurucz E, Felfoldi B, Oláh I (2003) Extracellular matrix of different composition supports the various splenic compartments of guinea fowl (*Numida meleagris*). *Cell Tissue Research* 312: 333-343.

Liu Q, Wang Y, Cai Y, Liu H, Chen J, Li P, Chen G, Liu H (2011) T lymphocyte selection is indispensable for the development of Goose Bursa of Fabricius. *Current Research in Poultry Science* 1: 37-53.

Marsh JA (1993) The humoral activity of the avian thymic microenvironment. *Poultry Science* 72: 1294-1300.

Muir WI, Bryden WL, Husband AJ (2000) Investigation of the site of precursors for IgA-producing cells in the chicken intestine. *Immunology Cell Biology* 78: 294-296.

Nagy N, Olah I (2010) Experimental evidence for the ectodermal origin of the epithelial anlage of the chicken bursa of Fabricius. *Development* 137: 3019-3023.

Nagy N, Oláh I (2007) Pyloric tonsil as a novel gut-associated lymphoepithelial organ of the chicken. *Journal of Anatomy* 211: 407-411.

Narabara K, Abe A, Gerilechaogetu, Hanieh H, Kondo Y (2009) B cell differentiation in the bursa of Fabricius and spleen of embryos and chicks immediately after hatching. *Animal Science Journal* 80: 669-677.

Oláh I, Ververde M. (2008) Structure of the Avian Lymphoid System en: Davidson F, Kaspers B, Schat K (ed). *Avian immunology*. Academic Press. Londres. Pág. 13-50.

Oláh I, Kendall C, Glick B (1992) Differentiation of bursal secretory-dendritic cells studied with anti-vimentin monoclonal antibody. *Anatomical Record* 233: 111-120.

Onyeanusu B (2006) The guinea fowl spleen at embryonic and post-hatch periods. *Anatomia, Histologia Embryologia* 35: 140-143.

Smith A, Bel B (2008) The avian enteric immune system in health and disease en: Davidson F, Kaspers B, Schat K (ed). *Avian immunology*. Academic Press Londres. Pág. 243-271.

Song H, Peng K, Li S, Wang Y, Wei L, Tang L (2012) Morphological characterization of the immune organs in ostrich chicks. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Science* 36: 89-100.

Sultana N, Khan ZI, Wares MA, Masum MA (2011) Histomorphological study of the major lymphoid tissues in indigenous ducklings of Bangladesh. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine* 9: 53-58.

Scott TR (2004) Our Current Understanding of Humoral Immunity of Poultry. *Poultry Science* 83: 574-579.

van Ginkel FW, Gulley SL, Lammers A, Hoerr FJ, Gurjar R, Toro H (2012) Conjunctiva-associated lymphoid tissue in avian mucosal immunity. *Developmental and Comparative Immunology* 36: 289-297.

Yasuda M, Taura Y, Yokomizo Y, Ekino S (1998) A comparative study of germinal center: fowls and mammals. *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases* 21: 179-189.