

Cito-Histología de los diferentes estadios del desarrollo de pulmón en fetos humanos de altura

*Patricia Cubillo de Trigo, Roxana Miranda de Escobar, Lilia Ramirez Solarez, **Teresa Chavarría de Serrano, ***María Angélica Montenegro.

Abstract

In this study we analyzed the cyto-histological characteristics of the human fetal lung at high altitude and changes occurring during the gestational period.

We found that the lung development presents several stages, with cellular changes until the moment of birth.

The first stage occurs between the 5th. and 18 th. week and corresponds to a glandular lung formation of bronchial cavities. In this stage, the respiration is not possible.

During a 2nd. stage with canalicular characteristics-overlapping the first stage which happens between the 18th. and 24 th gestational week, the respiratory bronchi appear and respiration would be possible but only if optimal conditions of vascularization exist at the same time.

The initial step of the sacular type, begins in the 25th. week, and lasts until birth. In this stage the vascularization increases, the cells of the terminal sacks become flatter and surfactant starts to cover the epithelial surface.

We did not analyze the post-birth alveolar stage analysis allowed us to acquire knowledge about the causes of respiratory diseases in newborns, and of the stages of surfactant formation and lung maturation.

Resumen

En este trabajo se analizaron las características citohistológicas del pulmón fetal humano en la altura y los cambios que sufre durante el período gestacional.

- * Departamento Embriología - IBBA
- ** Departamento de Patología. Facultad de Medicina - U.M.S.A
- *** Departamento de Embriología
Facultad de Medicina Norte
Universidad de Chile-Santiago Chile

Se utilizaron embriones y fetos de 20 días a 26 semanas obtenidos en abortos espontáneos y terapéuticos. Realizado el análisis microscópico de los pulmones, encontramos que en su desarrollo, el pulmón presenta varias etapas con cambios celulares e histológicos hasta el momento del nacimiento.

La primera etapa de cambio ocurre entre la 5ta, y 18ava. semana y corresponde a un período glandular pulmonar con activa proliferación celular y formación de cavidades bronquiales. En esta fase no es posible la respiración.

Una 2da, etapa, de tipo canalicular, que se superpone con la primera y transcurre entre la 18ava. y 24ava. semana.

Aparecen los bronquíolos respiratorios y sería posible la respiración, siempre que existan condiciones óptimas de vascularización pulmonar.

La etapa siguiente, de sacos alveolares, comienza en la 25 semana aproximadamente, hasta el nacimiento; en este período se aplanan las células epiteliales de los sacos terminales y el surfactante reviste las superficies epiteliales.

No se analizó el período alveolar post-nacimiento. Este análisis histológico básico nos permite conocer causas de enfermedades respiratorias del neonato, formación de surfactante y madurez pulmonar.

Introducción

Es importante conocer la cito-histología del desarrollo pulmonar fetal humano, debido a la importancia e implicancia que tiene, en el momento del nacimiento.

Considerando la altura en que se encuentra la ciudad de La Paz (3.600 mts.), debemos conocer datos y referencias sobre la problemática respiratoria del neonato en el momento del parto.

Las etapas por las que atraviesa la gestación humana, alcanza uno de sus puntos críticos en la maduración pulmonar; hecho que encuentra su base en el desarrollo óptimo que haya alcanzado el pulmón para el momento que se produzca la primera respiración. En casos en que las condiciones pulmonares no son las adecuadas, el recién nacido puede presentar insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria idiopática.

En trabajos de Boyden, E.A. (2,3); y Chernick, V. y Col. (4) y referencias de Moore, K.L. (12), se ha evidenciado el rol fundamental que juega el surfactante en la madurez del pulmón. Estos antecedentes nos llevaron a investigar sus características en la altura y las relaciones de esta sustancia en el alvéolo pulmonar fetal.

Aparte de este elemento tan vital para la primera respiración , debemos tener en cuenta los cambios histológicos y citológicos de los bronquios y pulmones durante todo el período gestacional, para determinar etapas críticas del desarrollo y aspectos biológicos básicos para así contribuir al conocimiento del feto y su desarrollo futuro.

No contamos con datos suficientes en la altura, por eso es importante conocer la realidad de nuestro medio, realizando investigaciones que contribuyan a la disminución de la morbi-mortalidad del neonato.

Material y Método

Se utilizaron en este trabajo 5 embriones y 15 fetos humanos de diferentes edades desde 20 días hasta 26 semanas, obtenidos en la Sección Ginecología del Hospital de Clínicas de la ciudad de La Paz.

El material se obtuvo de abortos espontáneos y terapéuticos, en condiciones adecuadas para el estudio cito-histológico.

Las muestras de pulmón fetal se fijaron en Formol al 10% entre 48 horas y 15 días (como máximo).

Se procesaron con el método de la Parafina y los cortes seriados al micrótopo fueron de 5 u, 7u y 10u de espesor, en sentido sagital, longitudinal y transversal.

Los cortes se procesaron con técnicas histoquímicas de: Hematoxilina-Eosina (método corriente), Hematoxilina-Eosina con Giemsa; Rojo Sirius, Giemsa II, PAS-Schiff y Azul de Alcian. Una vez teñidas y montadas en portaobjetos, se analizaron al microscopio para su estudio citológico.

Resultados

Tanto a nivel del mar como en la altura, el esbozo pulmonar, se desarrolla a partir del extremo caudal del tubo laringotraqueal que se divide en dos esbozos bronquiales endodérmicos, que junto con el mesénquima esplácnico que los rodea, se diferencia para formar los bronquios y sus ramificaciones pulmonares (Figura 1: A,B,C).

Aproximadamente a los 35 días se subdividen los bronquios: el del lado derecho en tres lóbulos y el del lado izquierdo, en dos . A continuación, cada yema pulmonar secundaria se arboriza progresivamente por dicotomía (Figura 2; Dy E). Hemos determinado que en la altura, los bronquios segmentarios comienzan a formarse entre los 45 y 50 días de gestación (Figura 2-F). Al mismo tiempo, esta segmentación viene acompañada de tejido mesenquimá-

tico, que va formando placas cartilagosas bronquiales, musculatura lisa, tejido conectivo y capilares pulmonares (Figura 3,4). En el bronqufolo pulmonar primitivo, las células epiteliales de revestimiento son de tipo cilíndrico, con núcleos apicales cromatínicos y citoplasma basal rico en mucopolisacáridos; en el ápice de algunas células es posible observar formación de cilios (Figura 5).

Este tejido pulmonar recién formado, sufre una serie de cambios paulatinos a medida que avanza el desarrollo del feto.

En nuestro trabajo pudimos comprobar que en el tejido pulmonar, entre la 5ta, y 18ava semana, hay un primer período de tipo glandular (Figura 6. A).

El tejido del pulmón fetal asemeja una glándula, debido a que las sucesivas divisiones bronquiales están formando los sistemas conductores de aire; estos conductos están revestidos de un epitelio, con células de tipo cilíndrico, en su mayoría y, un lumen estrecho.

En este período aún no se han formado las zonas de intercambio gaseoso; solamente existen, vasos sanguíneos, aparición de cilios en células epiteliales, traqueales y bronquiales (Figura 4) y el mesénquima circundante se diferencia alrededor de los conductos respiratorios (Figura 3). Esta activa proliferación comienza alrededor de la 6a. semana de gestación.

En los pulmones de fetos más avanzados, entre la 18ava. y 24ava. semana de gestación, observamos una superposición paulatina con el período glandular.

A medida que se van delineando las porciones respiratorias, el pulmón entra en la etapa canalicular (Figura.6.B); donde ocurre un acercamiento de los capilares sanguíneos mesenquimáticos al epitelio de los alvéolos en formación.

En esta etapa, los bronqufolos respiratorios son más notorios y se van formando alvéolos primitivos de paredes epiteliales delgadas; existe además gran cantidad de fibroblastos y abundantes capilares sanguíneos (Figura.7).

En el alvéolo primitivo encontramos, un epitelio de tipo cúbico, con células que se tornan globosas en algunas áreas (Figura.7) de núcleo grande, esférico y cromatínico y, otras células epiteliales aplanadas, de núcleo ovoide u elongado y generalmente cercanos a vasos sanguíneos (Figura. 8). En este período las células cúbicas de los sacos terminales, corresponden a células alveolares de tipo II (o neumocitos tipo II) y serían las encargadas de la producción y secreción del agente tensiactivo pulmonar o surfactante, formado por fosfolípidos.

En los pulmones estudiados observamos que estas células se mantienen en gran cantidad durante todo el período canalicular (Figura.8).

Las células alveolares aplanadas corresponderían a las de tipo I (o neumocitos tipo I) y estarían especializadas en revestir los sacos alveolares (Figura.8).

En los pulmones de mayor desarrollo, se comprobó la presencia de capilares linfáticos en todos los casos estudiados y la aparición, en el lumen alveolar, de macrófagos alveolares (Figura.9).

Después de las 24 semanas, se pudo constatar un cambio en el epitelio sacular; éste se adelgazó y se notó un aumento en la red capilar circundante, haciéndose más periférica (Figura.10).

Con la técnica histoquímica de PAS-Schiff, observamos una membrana basal nítida, adosada al epitelio alveolar en formación (Figura.11).

El número de fetos obtenidos para el estudio del período sacular terminal fue escaso, pero con las muestras pulmonares obtenidas y analizadas, notamos un adelgazamiento mayor en los epitelios de revestimiento de estos casos alveolares.

Discusión

Se pudo constatar un desarrollo pulmonar fetal semejante al de nivel del mar, tanto en su morfogénesis como en la histogénesis bronquio-alveolar.

En aplanamiento de células alveolares tipo I es un factor importante en la madurez pulmonar, aparte de que en la altura hay un aumento de la vascularización a partir de las 25 semanas y un incremento del surfactante pulmonar, debido a la mayor cantidad de neumocitos tipo II en los sacos alveolares.

A partir de la 25ava. o 26ava. semana, el neonato podría respirar en caso de nacimiento prematuro, siempre que tenga una vascularización sanguínea adecuada y surfactante revistiendo el epitelio de los sacos alveolares.

La importancia biológica de la madurez pulmonar fetal en la altura, se relaciona con las posibilidades de sobrevivencia que tiene un prematuro; si hay la suficiente cantidad de surfactante, epitelio alveolar delgado y una irrigación adecuada en los futuros alvéolos, el neonato puede sobrevivir. En nuestra opinión, esta posibilidad existe a partir de la 26 semana, ya que antes de este período los pulmones fetales son incapaces de realizar el intercambio gaseoso.

Agradecimientos

Nuestros agradecimientos a la Sra. Carmen R. de Bohórquez por el trabajo de Secretaría, al Sr. Ricardo Valer por su colaboración en fotografía y a la Sección Ginecológica del Hospital de Clínicas.

Bibliografía

1. BERTALANFFY, F.D. Respiratory tissue: structure histophysiology, cytomorphology, *Int. Rev. Cytol.* 16: 233, 1964.
2. BOYDEN, E.A. The pattern of the terminal airspaces in a premature infant of 30-32 weeks that lived nineteen and a quarter hours. *Am.J.Anat.* 126: 31, 1969.
3. BOYDEN, E.A. Development of the human lung: in J. Brennemann (Ed): *Practice of Pediatrics*, Vol. IV. Hagerstown, Harper and Row, Publishers, 1972.
4. CHERNICK, V. and AVERY, N.E. The functional basis of respiratory pathology; in E.L. Kerdig, Jr., and V. Chernick (Eds): *Disorders of the respiratory Tract in Children*. Vol. 1 Pulmonary Disorders, 3rd, ed. Philadelphia, W B. Saunders Co., 1977; pp 3-61.
5. DAVIS M.E. and POTTER, EL Intrauterine respiration of the human fetus. *J.A.M.A.* 131: 1194, 1946.
6. DAVIS, J.A. The first breath and development of lung tissue. *Scientific Foundations of Obstetrics and Gynecology* LONDON W. Heinemann Ltd. 1970 pp 401-406.
7. EMERY, J. *The Anatomy of the developing Lung*. London W. Heinemann Ltd. 1969.
8. FAWCETT D.W. *Tratado de Histología*.
9. GODFREY, S. Growth and Development of the respiratory system functional development; in J.A. Davis and J. Dobbing (Eds) *Scientific Foundations of Pediatrics* Philadelphia, W3 Saunderson 1972 pp 283-322.
10. JUNQUEIRA. L.C. *Histología, Básica*. 2da. Ed.
11. LEONHARDT, H *Histología, Citología y Microanatomía Humana*. 2da. Edición. Ed.Salvat 1984.

12. MOORE K.L. Embriología Clínica . 3ra. Edición. Ed. Interamericana, 1985.
13. PANSKY, BEN. Embriología Médica. Ed. Panamericana 1985.
14. PATTEN, B.M. Embriología Humana, Ed. El Ateneo 11 edición. 1987.

Figura 1

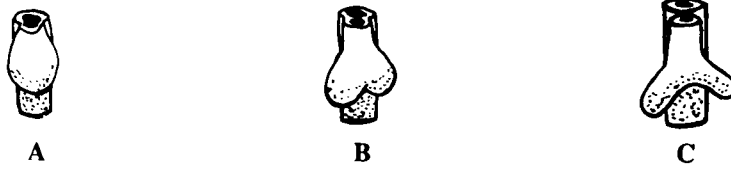


Figura 2

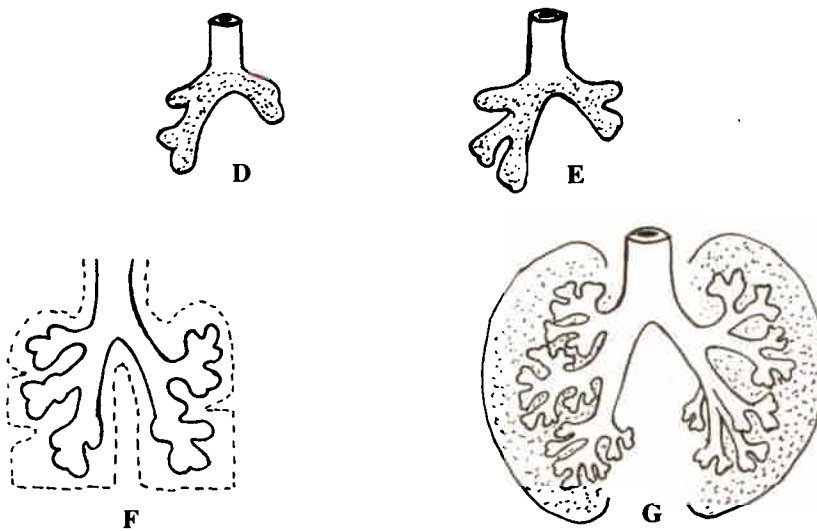


Figura 1,2 Etapas sucesivas del desarrollo de bronquios y pulmones A,B,C: cuatro semanas D y E: cinco semanas F: seis semanas G: ocho semanas .
(Adaptado de Embriología Clínica K.L. Moore).

PULMON FETAL HUMANO

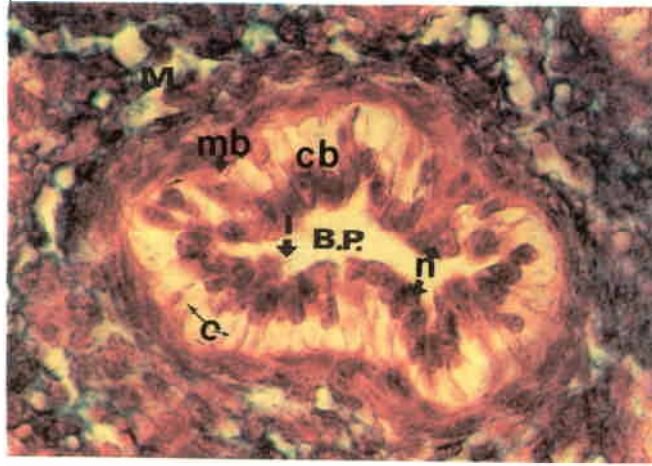


Figura 5. B.P.: bronquíolo pulmonar
M.: mesénquima I: cilios en formación
c.b.: células bronquiales (n: núcleo, c: citoplasma)
m.b.: membrana basal.
Método: Hemataxilina -Eosina, Rojo Sirius.
Aumento: 600
n: neomocito
c: capilar

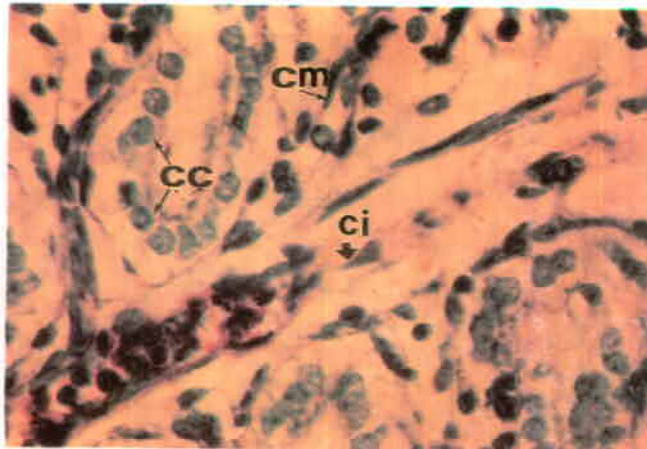


Figura 7. c.i.: Capilar interlobulillar.
c.c.: células cúbicas alveolares.
c.m. células mesenquimáticas.
Método.: Giemsa-Hemataxilina-Eosina.
Aumento.: 600

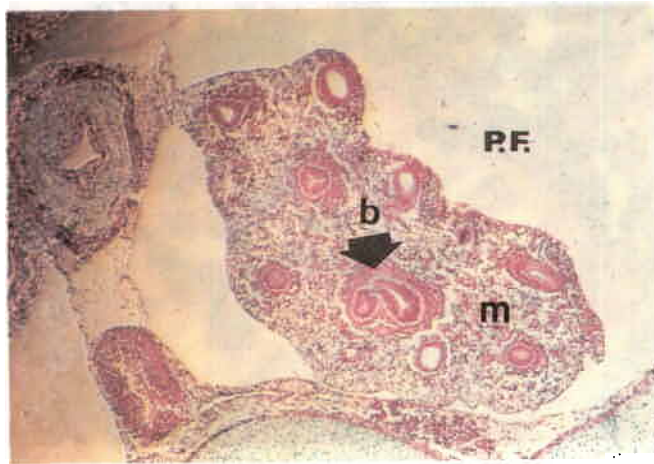


Figura 3. Pulmón Fetal Izquierdo.
b.: bronquios en formación.
m.: mesenquima.
 P.F.: pulmón fetal.
 Método.: PAS- Schiff.
 Aumento.: 60

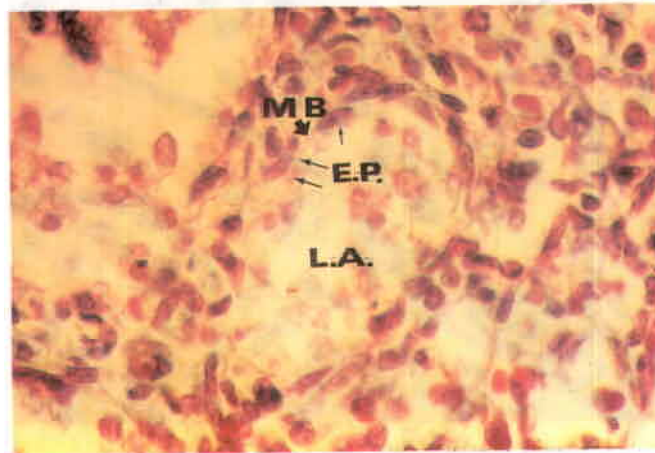


Figura 11. E.P.: Epitelio plano.
 L.A.: Lúmen alveolar.
 M.B.: membrana basal.
 Aumento.: 400
 Método.: PAS- Schiff.

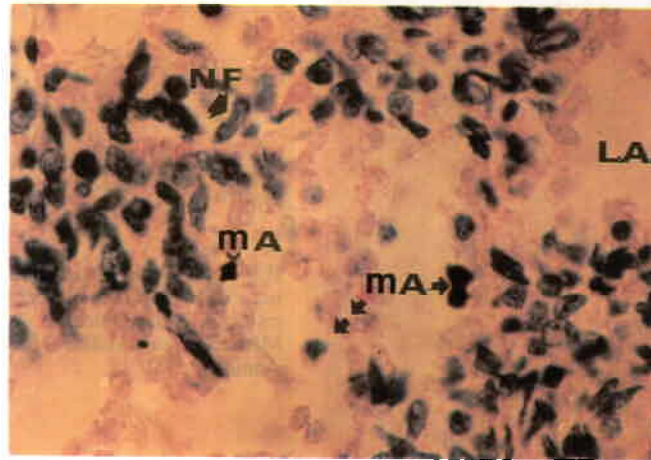


Figura 9. N.F.: núcleo fibroblasto.
 M.A.: macrófagos alveolares.
 L.A.: lúmen alveolar.
 Método.: Giemsa II.
 Aumento.: 600

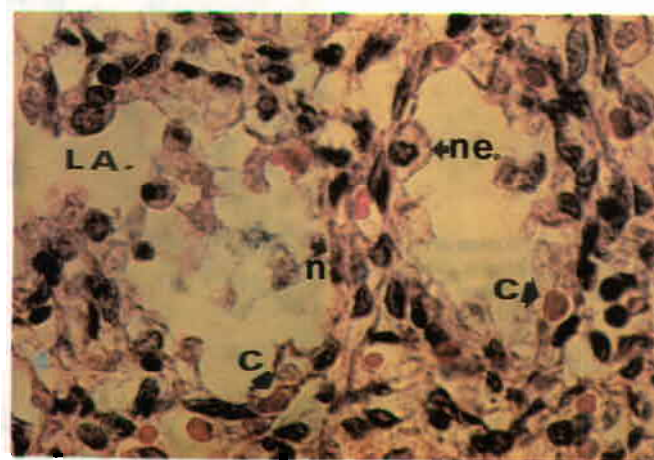


Figura 8. C.: capilares.
 n.e.: neumocito tipo II.
 n.: neumocito tipo I.
 L.A.: lúmen alveolar.
 Método.: Giemsa- Hematoxilina- Eosina.
 Aumento.: 600

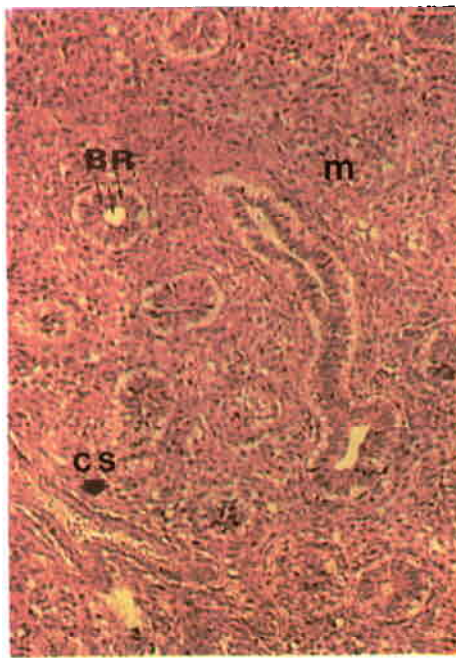


Figura 4.

B.R.: bronquiolo respiratorio.
 m.: mesénquima en diferenciación.
 c.s.: capilar sanguíneo.
 Método.: Hematoxilina - Eosina.
 Aumento.: 150

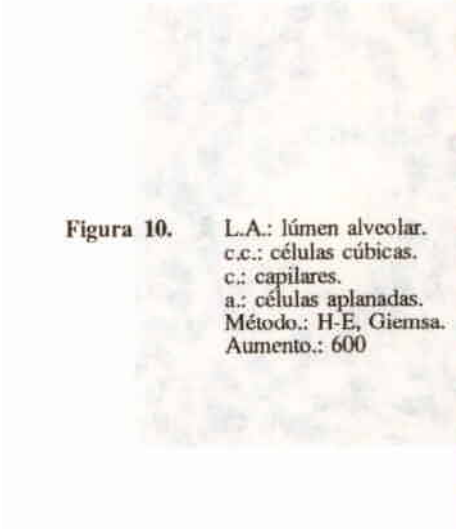


Figura 10. L.A.: lumen alveolar.
 c.c.: células cúbicas.
 c.: capilares.
 a.: células aplanadas.
 Método.: H-E, Giemsa.
 Aumento.: 600

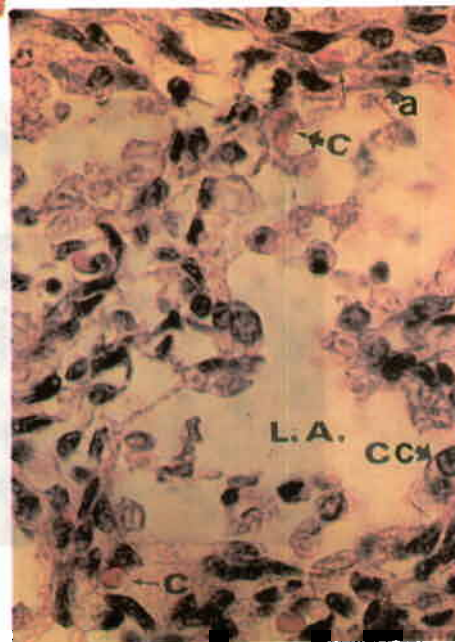
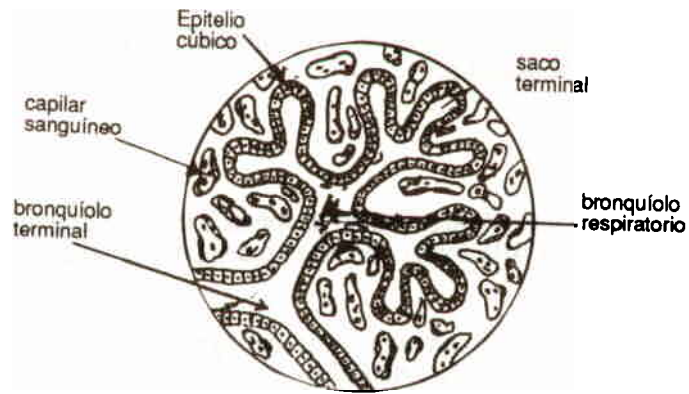
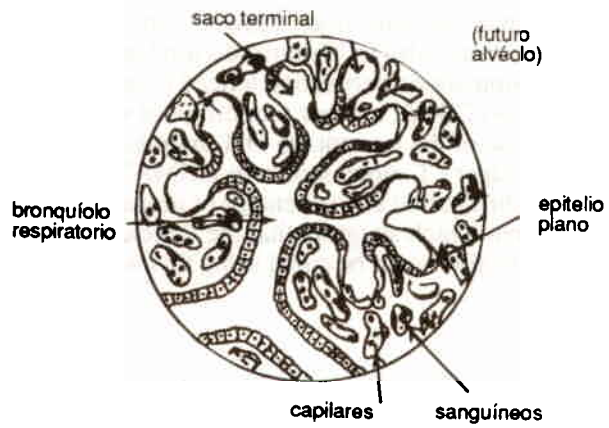


Figura 6



**A.: Período canalicular tardío 22 a 24 semanas.
(Etapa pseudoglandular).**



**B.: Período saco terminal temprano. 24 semanas o más.
(Etapa canalicular)**