

# ORGANUL CUTANAT

**Pielea** sau **organul cutanat** este un înveliș membranar conjunctivo-epitelial, care învelește la exterior corpul uman și se continuă cu mucoasele și semimucoasele cavităților naturale. Este un organ cu **funcție de protecție** (mecanică, termică, chimică, biologică), dar și de **percepție senzorială**. Pielea participă la menținerea **homeostaziei mediului intern** prin limitarea pierderilor de apă din organism, la procesul de **termoreglare** fiind una din principalele căi de realizare a termolizei, la procesele de **excreție** prin secreția sudorală, precum și la **sinteza vitaminei D**.

Suprafața pielii unui om cu înălțime și greutate medie este de aproximativ **1,5-1,8 m<sup>2</sup>**. Grosimea sa variază între 0,5-5 mm, în funcție de regiunea anatomică a corpului, sex, vârsta și rasa individului, iar culoarea ei este dependentă de pigmentul melanic din melanocite și keratinocite, de vascularizația dermului superficial și de concentrația sângelui în oxihemoglobină și hemoglobina redusă.

La adult pielea prezintă pe cea mai mare suprafață a sa peri rudimentari, cu densitate și distribuție neuniformă; la nivelul capului, regiunii axilare și perineale, densitatea părului este foarte mare, în timp ce pielea palmelor și plantelor este glabră.

## 1. Dezvoltarea pielii

Pielea este unul din primele organe care se structurează în cursul evoluției ontogenetice. Elementele sale structurale se dezvoltă din **ectodermul** de suprafață și din **mezoderm**. Din ectoderm se dezvoltă epidermul și anexele acestuia, iar din mezoderm se dezvoltă dermul și hipodermul.

La numai 4 săptămâni de la fecundație, pielea este formată dintr-un epiderm subțire unistratificat cu celule cuboidale și un derm mezenchimatos subțire. În săptămâna a V-a stratul epidermic se dublează, rezultând un strat bazal, numit și **stratul germinal**, format dintr-un singur rând de celule cubico-cilindrice și un strat superficial cu celule ușor aplatizate, numit **epitrichium** sau **periderm**. Stratul bazal este echivalent cu cel al epidermului adultului, în timp ce peridermul este un strat celular trecător, cu rol protector al stratului profund până se dezvoltă straturile intermediare ale epidermului și începe procesul de keratinizare.

În primele două luni de viață intrauterină, în epidermul embrionului își fac apariția **melanoblastele**, celule cu originea în crestele neurale.

Dermul embrionar în primele două luni de viață este format din celule mezenchimale situate la mari distanțe unele de altele, dar asamblate într-o rețea fină prin prelungirile lor. Matricea intercelulară, reprezentată la această vârstă doar de substanța fundamentală, este bogată, semilichidă, umplând spațiul intercelular. Ea conține glicozaminoglicani și în special acid hiarulonic, moleculă puternic hidratată (apa reprezintă mai mult de 90% din greutatea pielii embrionare). Această structură a matricei intercelulare asigură o proliferare și o migrare rapidă a celulelor conjunctive.

La sfârșitul lunii a doua și începutul lunii a treia în matricea dermului embrionar își fac apariția fine fibre conjunctive, dispuse inițial în jurul celulelor, iar mai apoi și la nivelul joncțiunii dermo-epidermice, contribuind astfel la edificarea membranei bazale. În dermul tânăr în această perioadă, au fost identificate tipurile de collagen I, III și V, iar la nivelul joncțiunii dermo-epidermice a fost identificat collagenul tip IV. Tot în această perioadă în dermul profund își fac apariția vasele sanguine reprezentate inițial de capilare fine, precum și structuri nervoase, respectiv nervi amielinici, care se extind din profunzimea dermului până în apropierea membranei bazale.

În luna a treia epidermul crește în grosime prin apariția stratului **intermediar** între stratul bazal și periderm ca urmare a activității mitotice a stratului germinal. Celulele stratului intermediar sunt cubico-poliedrice, conțin în citoplasmă vacuole și filamente de keratină grupate în fascicule, iar plasmalema lor prezintă un număr crescut de desmozomi. Pe suprafața keratinocitelor apar **antigenele de grup sanguin AB0**.

Celulele stratului germinativ prin mitoze repetate formează grămezi de celule care se proiectează în derm sub forma unor cordoane celulare, reprezentând precursorii timpurii ai derivatelor epidermice. Tot pe baza activității aceleiași strat încep să se formeze **primordiile unghiilor pe suprafața dorsală a degetelor**. În această perioadă în structura epidermului își fac apariția **celulele Langerhans**, iar **melanocitele** se disting clar.

Membrana bazală începe să se structureze mai bine, microscopul electronic evidențiind prezența **laminei dense** în care se ancorează hemidesmozomii celulelor bazale. La nivelul ei s-au evidențiat două structuri proteice caracteristice: laminina și antigenul pemfigoid bulos.

Dermul în luna a treia și a patra suferă o tranziție importantă de la o structură predominant celulară la una fibrilară. Țesutul conjunctiv dermic este format din fibre colagene concentrate în mare parte sub joncțiunea dermo-epidermică, dar fasciculele de fibre colagene dispuse plexiform sunt răspândite în toată matricea extracelulară. Dermul este încă relativ subțire având o grosime de trei-patru ori mai mare decât a epidermului și nu este delimitat clar de hipoderm. Celulele dermului sunt formate în cea mai mare parte de **fibroblaste**, dar în număr mic s-au identificat și **macrofage** și **mastocite**.

Vasele dermice sunt mai dezvoltate formând o rețea întinsă în tot țesutul conjunctiv dermic.

La sfârșitul lunii a patra, pe seama stratului intermediar al epidermului se diferențiază **stratul spinos** și **stratul granulos**, ceea ce indică începutul procesului de diferențiere keratinocitară.

Prin activitatea mitotică a stratului profund, până la sfârșitul lunii a cincea, epidermul se diferențiază în totalitate, prezentând cele cinci straturi de celule identificabile în microscopia optică: bazal sau germinal, spinos, granulos (ale cărui celule conțin granule de keratohialină), lucios (strat ce conține eleidina) și stratul cornos. O dată cu această dezvoltare apare în epiderm și ultima celula imigrantă prezentă și în viața extrauterină, **celula Merkel**. Trebuie notat că din această perioadă melanocitele devin funcționale începând să sintetizeze pigment melanic pe care-l transferă keratinocitelor.

În primele patru luni epidermul se poate desprinde ușor de derm, deoarece suprafața lor de contact este plană. Începând cu această dată membrana bazală devine ondulată datorită cordoanelor epiteliale trimise din epiderm spre derm. În a doua jumătate a vieții fetale unele **papile dermice** proemină, formând la nivelul feței palmare a degetelor **creste**, edificându-se astfel **amprente digitale**.

Începând din luna a cincea se structurează două zone la nivelul dermului: **dermul papilar** sau superficial și **dermul reticular** sau profund. În structura morfologică a dermului domină în această perioadă fibrele de collagen, fibrele elastice făcându-și apariția abia la începutul lunii a șasea.

**Paniculul adipos** sau hipodermul apare începând cu **luna a cincea**, prin încărcarea fibroblastelor din dermul profund cu lipide și transformarea lor în adipocite.

**Părul** începe să se diferențieze din **luna a treia**, apărând mai întâi în regiunile sprâncenelor, buzei superioare, scalpului și bărbiei, iar din luna a patra și-n restul pielii.

**Glandele sebacee** se diferențiază în raport cu firul de păr, începând din luna a cincea până la pubertate. Inițial apar sub forma unui mugure epitelial plin din teaca externă a foliculului pilos și apoi, prin involuția grăsoasă a celulelor centrale apare produsul de secreție.

**Glandele sudoripare** încep să apară din luna a patra fără legătură cu foliculul pilos, ca niște muguri epiteliali ce se înfundă în dermul subiacent. Mugurele glandular se alungește și în luna a șasea capătul terminal formează o serie de anse caracteristice. În luna a șaptea se lumenizează prin creșterea diametrului întregului tub. Celulele stratului extern ale capătului terminal se turtesc și se transformă în celule mioepiteliale, în timp ce celulele centrale devin celule secretoare.

## **STRUCTURA HISTOLOGICĂ A PIELII**

Pielea prezintă, pornind de la suprafață spre profunzimea sa, trei structuri distincte:

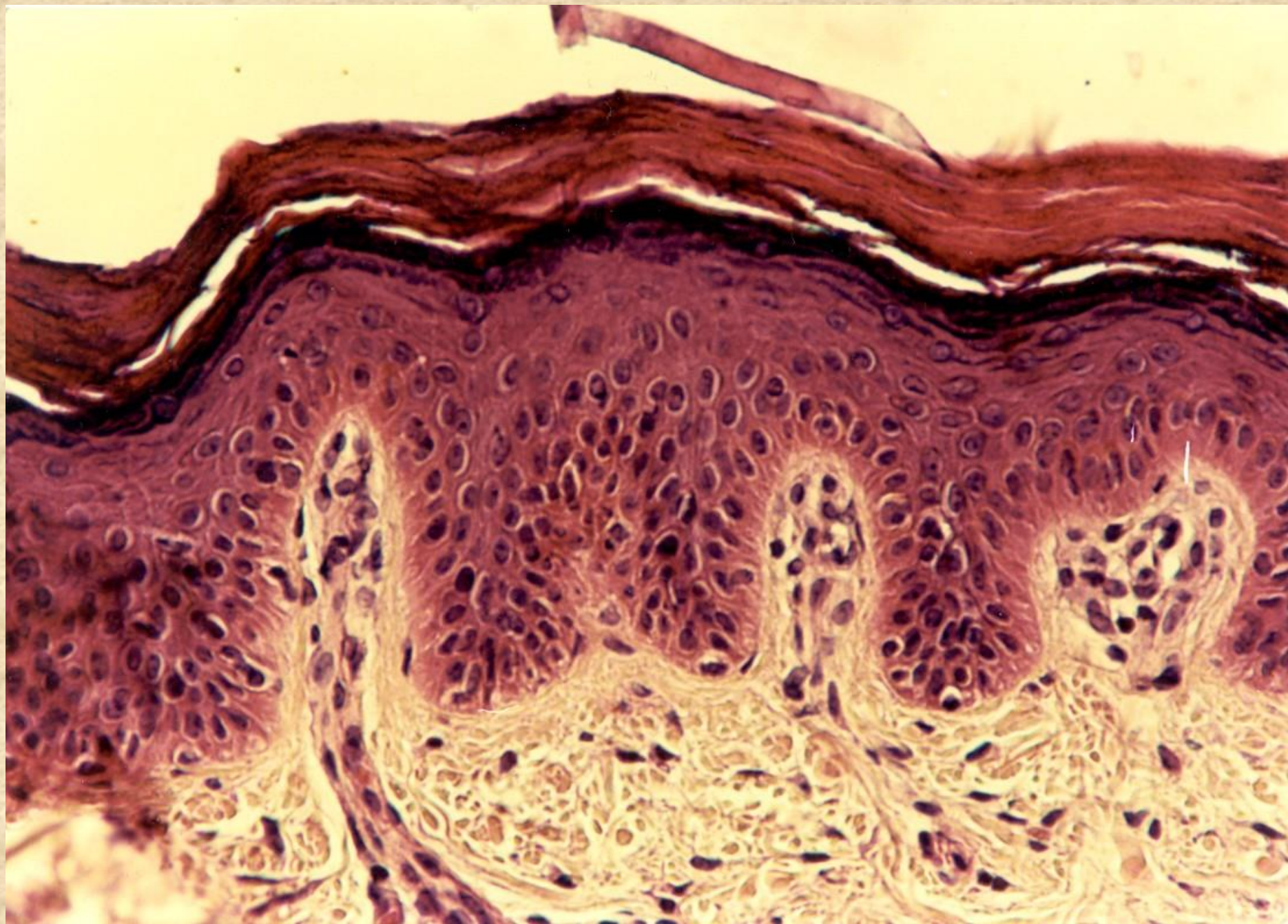
- epidermul;
- dermul sau corionul pielii;
- hipodermul sau țesutul conjunctiv subcutanat.

**EPIDERMUL** este un epiteliu pavimentos, stratificat cu keratinizare, ondulat și în continuă regenerare. Grosimea lui este variabilă de la 0,04-4 mm.

Majoritatea celulelor prezente în structura epidermului, numite keratinocite, au capacitatea de a sintetiza keratină. Keratinocitele, leagăte între ele prin joncțiuni desmozomale, sunt așezate stratificat, din profunzimea epidermului până la suprafața sa existând 5 straturi: **bazal, spinos, granulos, lucios și cornos**. Stratificarea evidențiază procesele morfologice și biochimice de diferențiere treptată a keratinocitelor, în migrarea lor din stratul bazal până la suprafața epidermului.

**1. Stratul bazal** sau germinativ este format dintr-un singur rând de celule de formă cilindrică cu dispunere palisadică, cu axul mare perpendicular pe membrana bazală. El reprezintă aproximativ 18% din grosimea epidermului fiind format predominant din keratinocite. Printre keratinocite se întâlnesc intercalate rare celule dendritice nekeratinocitare (*melanocite, celule Merkel, celule Langerhans*).

Nucleul keratinocitelor este ovalar, intens cromatic, cu axul lung perpendicular pe membrana bazală, așezat central sau la polul apical al celulei, cu 1-2 nucleoli vizibili. La acest nivel se observă o intensă activitate mitotică, motiv pentru care este numit și strat germinativ.



Citoplasma keratinocitelor bazale este bazofilă datorită prezenței a numeroși ribozomi implicați în procesele de sinteză proteică, necesare creșterii și multiplicării celulare. În citoplasmă se mai găsesc numeroase mitocondrii, distribuite perinuclear sau spre polul bazal, vezicule și saci aplatizați aparținând aparatului reticular Golgi, numeroase canalicule aparținând reticulului endoplasmatic neted și rugos, lizozomi primari și secundari, vezicule de pinocitoză, microtubuli și un număr variabil de **tonofibrile** ce intră în structura citoscheletului.

La microscopul electronic tonofibrilele apar formate din filamente dispuse în fascicule, constituite din lanțuri polipeptidice de prekeratină, având diametrul de 60-100Å. Unele tonofilamente sunt orientate paralel cu axul mare al celulei și perpendicular pe membrana bazală a epidermului; altele, mai abundente la periferia celulei, par dispuse la întâmplare în citoplasmă. Ele converg spre desmozomii joncțiunilor intercelulare de care se ancorează.

**Tonofilamentele sunt formate din citokeratine.** Au fost identificate nu mai puțin de 19 tipuri diferite de citokeratine, fiecare fiind codificată de o singură genă.

Alte elemente ale citoscheletului celulelor bazale sunt formate din microfilamente și microtubuli de **actină, alfa-actină și miozină**, elemente ce sunt implicate în mișcarea ascendentă a celulei în procesul diferențierii keratinocitare.

De asemenea, celulele bazale conțin numeroase **granule de pigment melanic** dispersate neomogen în citoplasmă. Cel mai multe granulele de melanină sunt aglomerate la polul apical al celulei, formând pentru nucleul keratinocitelor o adevărată **cupolă protectoare** împotriva radiațiilor ultraviolete. Granulele de pigment melanic nu sunt sintetizate de keratinocite, ci sunt sintetizate de melanocite și transferate keratinocitelor. Ele sunt învelite la exterior de o membrană lipoproteică fină, trilaminată, aparținând aparatului reticular Golgi.

**Plasmalema** este ondulată, plicaturată, realizând pe întreaga suprafață prelungiri digitiforme care se întrepătrund cu cele ale celulelor vecine printr-un mecanism "de roată dințată", formând un vast sistem de conexiuni intercelulare.

În asigurarea adezivității celulare un rol esențial îl au dispozitivele joncționale intercelulare. **Desmozomii**, echivalentul spinilor celulari din microscopia optică, se găsesc în toate straturile celulare pornind de la stratul bazal până în stratul cornos. Foarte numeroși în straturile bazal și spinos (aproximativ 2000-4000/celulă), ei scad numeric în straturile superficiale, modificându-și totodată și aspectul.

Un alt tip de joncțiune intercelulară, prezentă între keratinocitele stratului bazal, este joncțiunea "**gap**" sau "**nexus**", socotită o zona de cuplaj ionic și electric, dar și o cale specializată de "comunicare" intercelulară.

Între keratinocite există o cantitate mică de **matricea intercelulară** care se află în relații de contiguitate și continuitate cu moleculele plasmalemei și glicolemei, fiind implicată în controlul adezivității, creșterii și diferențierii celulare precum și în organizarea celulelor în țesut. Studii de imunofluorescență au aratat că printre celulele stratului bazal se află o mare cantitate de **integrine**, molecule implicate în interacțiunile dintre celule și dintre matrice și celule.

**2. Stratul spinos** (stratul celulelor poliedrice) sau stratul mucos a lui Malpighi, reprezentând 53% din grosimea epidermului, este constituit din 6-20 de rânduri de celule poliedrice, voluminoase, având diametrul de 10-20  $\mu\text{m}$ , așezate deasupra stratului bazal. Numărul de rânduri de celule spinoase diferă de la o regiune topografică la alta, fiind mai numeroase în regiunile supuse acțiunii factorilor fizici (palme, plante). Celulele sunt separate de spații intercelulare de aproximativ 400-5000 Å. În microscopia fotonică, prin retracția membranei celulare produsă de fixatorii utilizați, spațiile intercelulare se lărgesc, permițând evidențierea desmozomilor sub forma unor *spini intercelulari*.

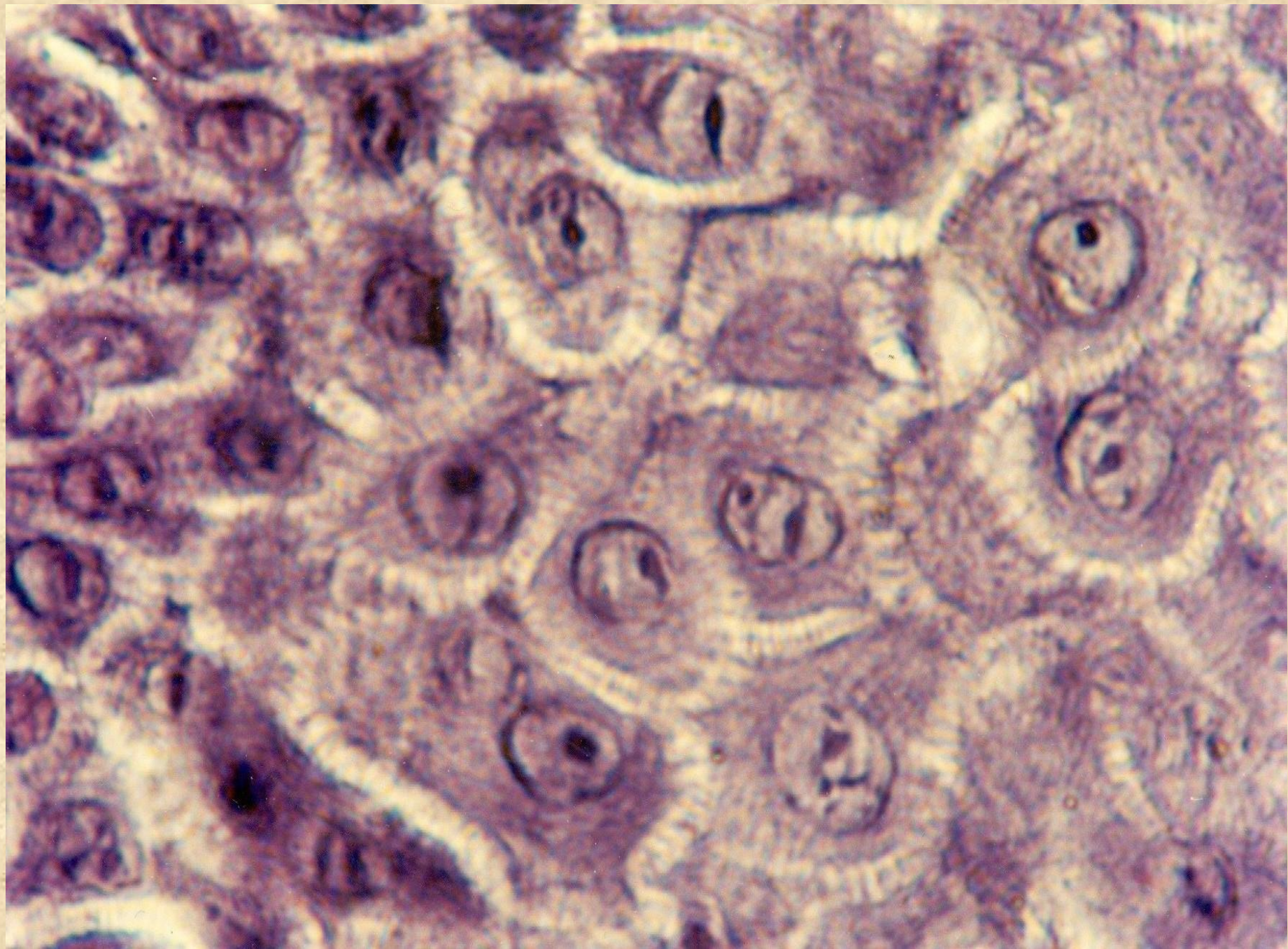
Membrana celulară prezintă numeroase plicaturi, ceea ce facilitează pe de o parte conectarea celulelor între ele, iar pe de altă parte, mărirea suprafeței de schimb metabolic dintre celule și spațiul extracelular. Nucleul este rotund, dispus central, cu 1-2 nucleoli vizibili. Citoplasma este acidofilă, mai condensată la periferia celulei și mai clară perinuclear.

Keratinocitele din stratul poliedric conțin toate organitele celulare, dar mai reduse cantitativ decât celulele stratului bazal.

Caracteristic pentru keratinocitele stratului spinos este sporirea numărului de filamente citoplasmatiche și apariția **keratinozomilor** (sinonime: corpii Odland, corpii lamelari, granulele dense, cementozomi). Keratinozomii sunt formați din mici vezicule golgiene, dense, de formă ovalară, având diametrul maxim de 0,1 - 0,5 microni, ce conțin fosfolipide, proteine, polizaharide și numeroase enzime hidrolitice, inclusiv fosfataza acidă. Spre deosebire de toate celelalte organite citoplasmatiche, keratinozomii migrează spre periferia celulei, fuzionează cu membrana citoplasmatică și își descarcă conținutul în spațiul intercelular. Exocitarea conținutului keratinozomilor are loc predominant la nivelul celulelor stratului granulos, în mod deosebit la granița dintre celulele granuloase și celulele cornoase, suplimentând cu material proteic și fosfolipidic substanța intercelulară.

De asemenea, aceste organite au un rol esențial în sinteza lipidelor epidermice, în sinteza și în stocarea colesterolului, în formarea și menținerea **barierei hidrolipidice a pielii** precum și în descuamarea celulelor cornificate.

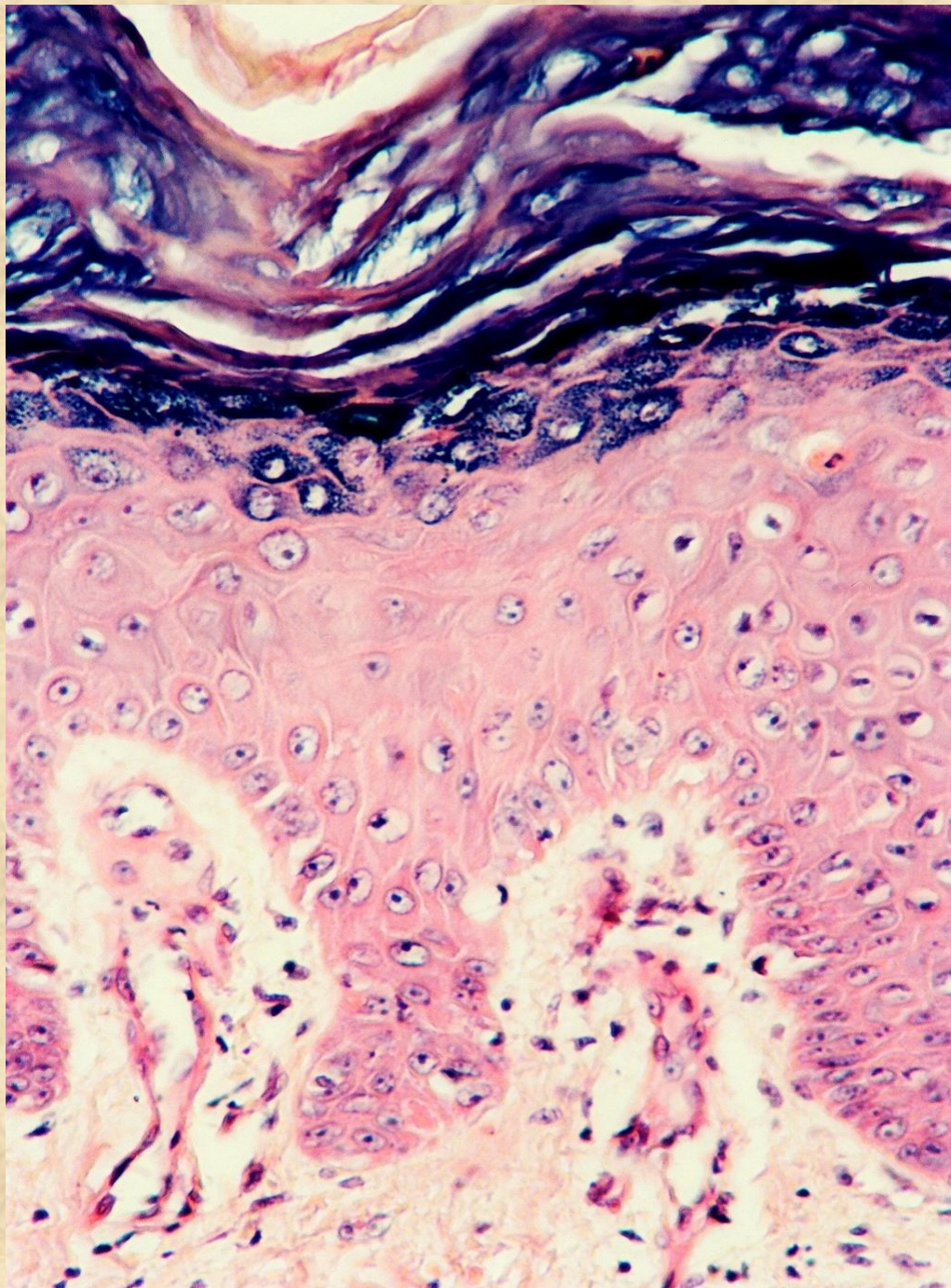
La nivelul lor are loc și **biosinteza provitaminei D<sub>3</sub>**



**3. Stratul granulos** este alcătuit din 2-3 rânduri de celule rombooidale orientate cu axul mare paralel cu suprafața pielii. Reprezintă aproximativ 10 % din grosimea epidermului. Celulele acestui strat prezintă un nucleu tahicrom, ovalar, cu axul mare dispus în axul lung al celulei. Citoplasma este mai săracă față de celulele stratului spinos; conține mitocondrii balonizate și vacuolizate, ribozomi și poliribozomi, keratinozomi numeroși dispuși sub plasmalemă și tonofilamente groase. O parte din keratinozomi fuzionează cu membrana plasmatică și-și elimină conținutul în spațiul extracelular. În citoplasmă se găsesc numeroase granule, de formă și dimensiuni variate, intens bazofile formate din **keratohialină**. Granulele sunt vizibile încă din ultimele două rânduri de celule ale stratului spinos. Keratohialina este un produs complex cu greutate moleculară mare, densă la fluxul de electroni, bogată în histidină.

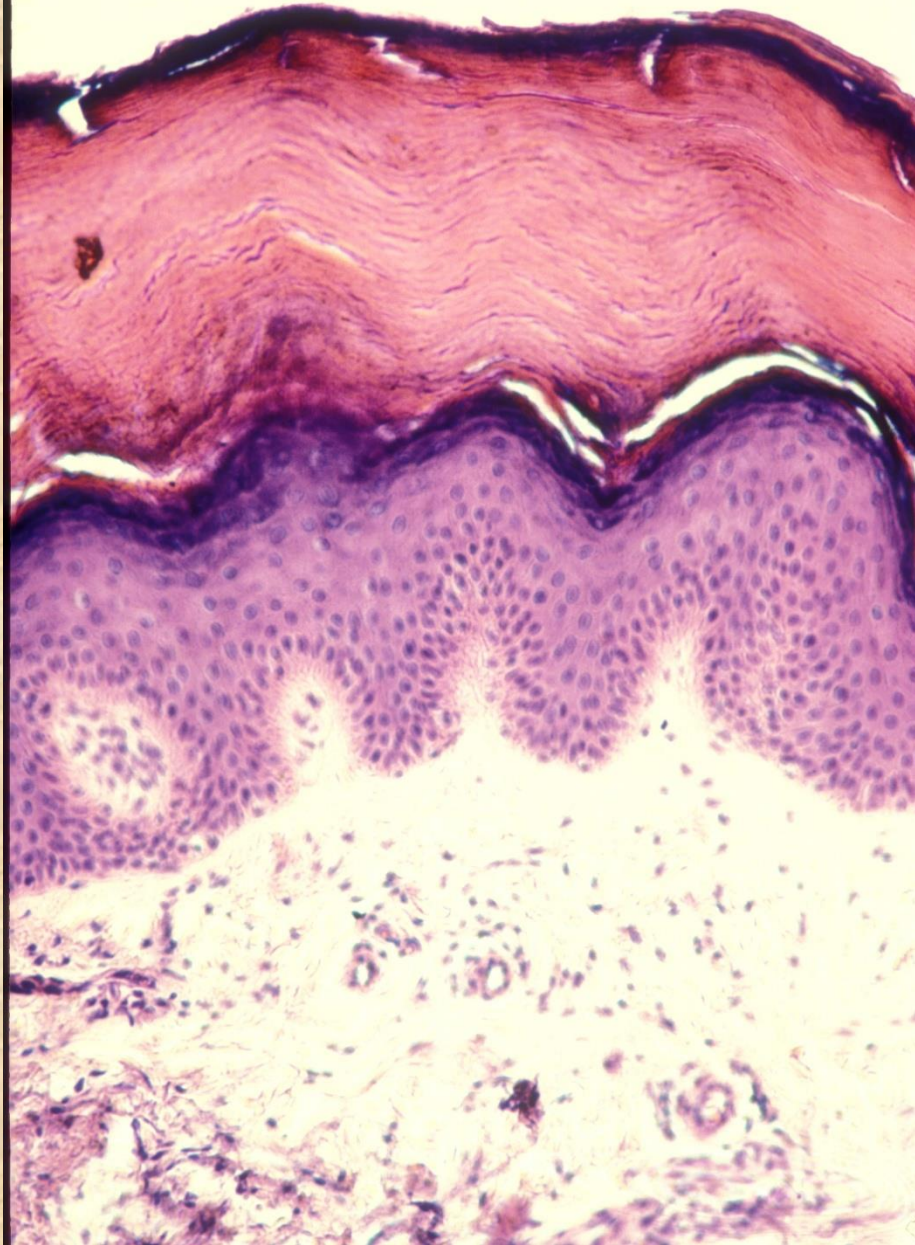
Membrana celulară este mai groasă și mai flexuasă decât a celulelor stratului poliedric, spațiul intercelular este mai redus, iar desmozomii apar din ce în ce mai rar, îngroșați și cu structură modificată.

**4. Stratul lucios**, mai evident la palme și plante, este format din câteva rânduri de celule turtite, intens acidofile. La microscopul fonic stratul lucios apare ca o bandă omogenă și translucidă în care nu se mai identifică limitele celulare. Celulele strâns unite între ele, au nucleii fragmentați sau absenți, iar cea mai mare a organelor celulare au dispărut. Citoplasma conține o grăsime complexă, **eleidina**.



**5. Stratul cornos** este constituit din 4-10 rânduri de celule clare, moarte, acidofile, turtite, așezate paralel cu suprafața pielii, strâns jonctionate între ele. Grosimea acestui strat reprezintă aproximativ 18% din grosimea întregului epiderm. La nivelul palmelor și plantelor grosimea stratului cornos este mult mai mare. Celulele cornoase sunt anucleate iar organitele citoplasmatică în mare parte sunt absente. Limitele celulare nu sunt vizibile decât la microscopul electronic.

Celulele stratului cornos numite și **corneocite** formează componenta majoră a "barierii pielii". Ele sunt jonctionate prin desmozomi modificați și prin marginile lor laterale foarte neregulate. Keratina reprezintă mai mult de 80% din masa celulei cornoase, ocupând aproape întregul volum citoplasmatic. În această matrice amorfă care include filamentele de keratină se găsește o proteină specifică numită **filagrină**. Filagrina rezultă din conversia enzimatică a unor precursori citoplasmatici în timpul transformării celulelor granulare în celule cornoase. Ea reprezintă matricea proteică care favorizează agregarea filamentelor de keratină



Partea superficială a stratului cornos, numită ***zona disjunctă***, este formată din placarde de celule ce se pot desprinde la cele mai mici traumatisme. Aceste placarde au dimensiuni de la 0,25 mm până la câțiva milimetri. Celulele descuamate sunt înlocuite cu alte celule prin activitatea regenerativă a stratului bazal. Din acest punct de vedere epidermul este un ***epiteliu polarizat***, în care pierderile celulare prin descuamare de la suprafața lui sunt înlocuite prin procesele proliferative de la nivelul stratului bazal. Între cele două straturi (bazal și cornos) celulele nu se mai divid ci parcurg un proces de diferențiere caracteristic, keratinocitele fiind o populație de celule tranzitorii, al căror ciclu vital este limitat în timp. Keratinocitele evoluează din stratul bazal până în stratul cornos în 24-28 de zile.

Celulele stratului bazal, deși sunt identice morfologic, din punct de vedere al proprietăților biologice sunt diferite. O mică parte dintre ele, aproximativ 0,6% sunt ***celule stem*** cu o mare capacitate de autoîntreținere prin diviziune. Cea mai mare parte a celulelor stratului bazal sunt keratinocite proliferative sau precursori care au căpătat capacitatea de a evolua pe linia keratinocitară. Celulele precursori provin din mitozele celulelor stem. După câteva diviziuni în stratul bazal, celulele precursori trec în compartimentul funcțional pierzându-și capacitatea de a se divide și încep să se diferențieze.

Biogeneza celulelor epidermice se efectuează în "**unități proliferative epidermice**". O unitate proliferativă epidermică are aspectul unei coloane și cuprinde 1-2 celule stem, 5-6 celule precursorare și câteva keratinocite ce așteaptă să evolueze spre compartimentul funcțional.

Epidermul are o grosime constantă pentru o regiune dată, descuamația fiziologică fiind compensată prin multiplicarea keratinocitelor bazale.

Indicele mitotic al keratinocitelor stratului bazal este de 0,1-1,6 %. Unii factori cum ar fi hormonii androgeni, estrogeni, acetilcolina, prostaglandina F și factorul de creștere epidermic (EGF) stimulează creșterea indicelui mitotic, în timp ce alții ca hormonii tiroidieni, adrenalina, vitamina A și mai ales chalonele epidermice scad indicele mitotic.

**Celulele dendritice.** În afara keratinocitelor, în epiderm mai există și alte tipuri de celule cu funcții speciale, având ca element morfologic comun, prezența prelungirilor dendritice. Acestea sunt: **melanocitele, celulele Langerhans și celulele Merkel.**

**Melanocitele**, celulele derivate din crestele neurale, alcătuiesc sistemul pigmentar al pielii, cu rol vital în fotoprotecție. Ele sunt intercalate printre keratinocitele stratului bazal la intervale relativ neregulate, dar repartizare la un număr specific de celule epiteliale alcătuind "**unități melanice epidermice**". Melanocitele apar în microscopia fonică, în colorațiile de rutină, ca celule cu citoplasma palidă, nucleu rotund și nucleolat, tahicrom, situat central. Sunt celule stelate sau de formă neregulată, cu multiple prelungiri ce se insinuează printre keratinocite, fără a realiza cu acestea joncțiuni intercelulare. Citoplasma este abundentă și bogată în organite citoplasmice în special mitocondrii, aparat Golgi, ribozomi și poliribozomi dispuși în rozete. **Spre deosebire de keratinocite nu conțin tonofilamente.** Ele se evidențiază specific prin reacția DOPA sau prin impregnație argentică.

Melanocitele sunt localizate printre celulele stratului bazal al epidermului reprezentând aproximativ 10% din populația celulară a acestui strat, dar sunt prezente și în bulbul firului de păr. Densitatea melanocitelor variază de la o regiune la alta a corpului, dar este constantă pentru o regiune dată. În medie se întâlnesc aproximativ 1650 melanocite/mm<sup>2</sup>.

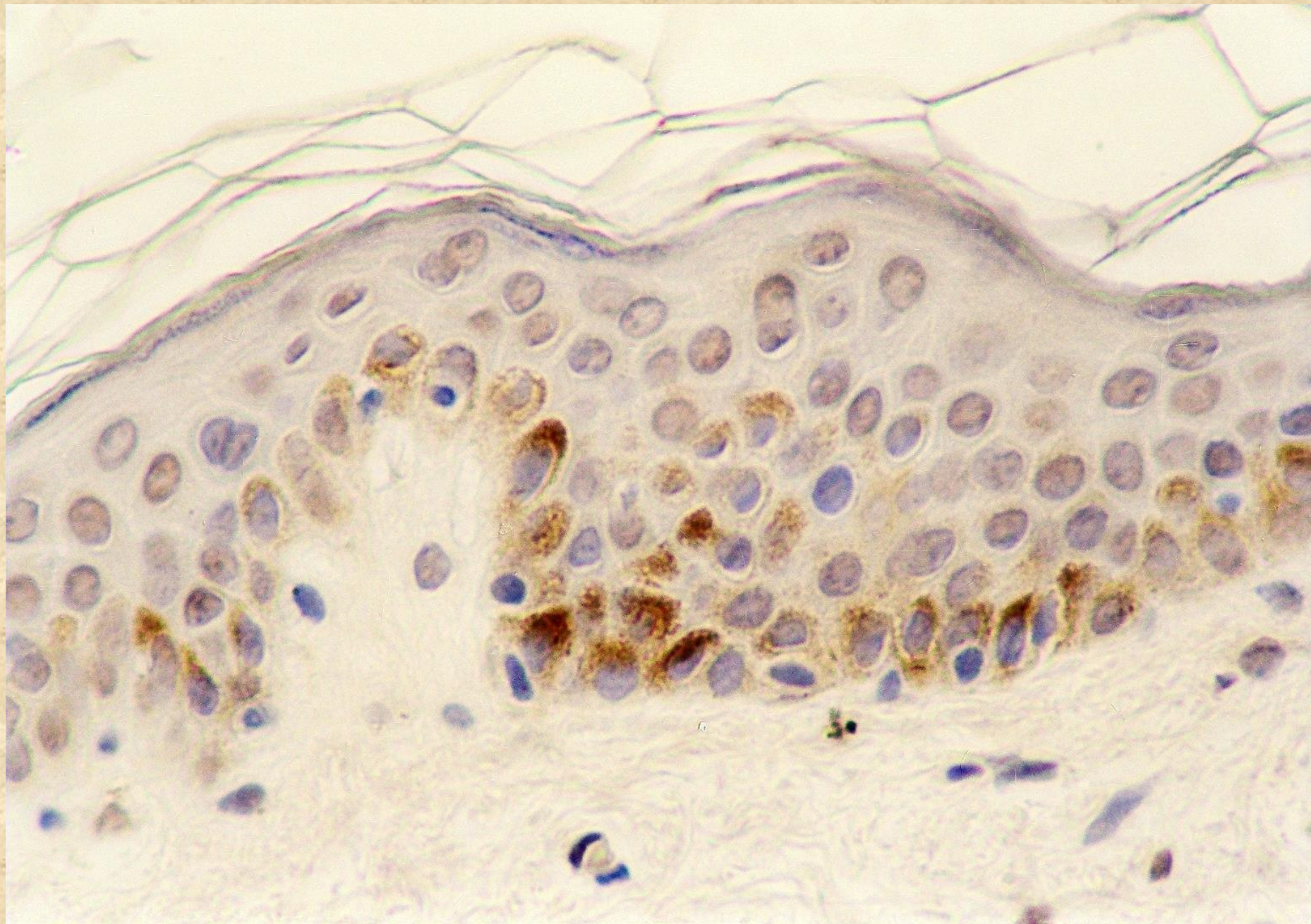
Celulele pigmentare au capacitatea de a sintetiza pigment melanic pornind de la aminoacizii tirozină sau fenilalanină, formând melanozomi. Melanozomii sunt formațiuni citoplasmatiche de formă ovalară, cu diametrul de 0,3-0,7  $\mu\text{m}$ , limitate de o membrană. Formarea melanozomilor are loc în citoplasmă cu participarea reticulului endoplasmic rugos și a aparatului Golgi.

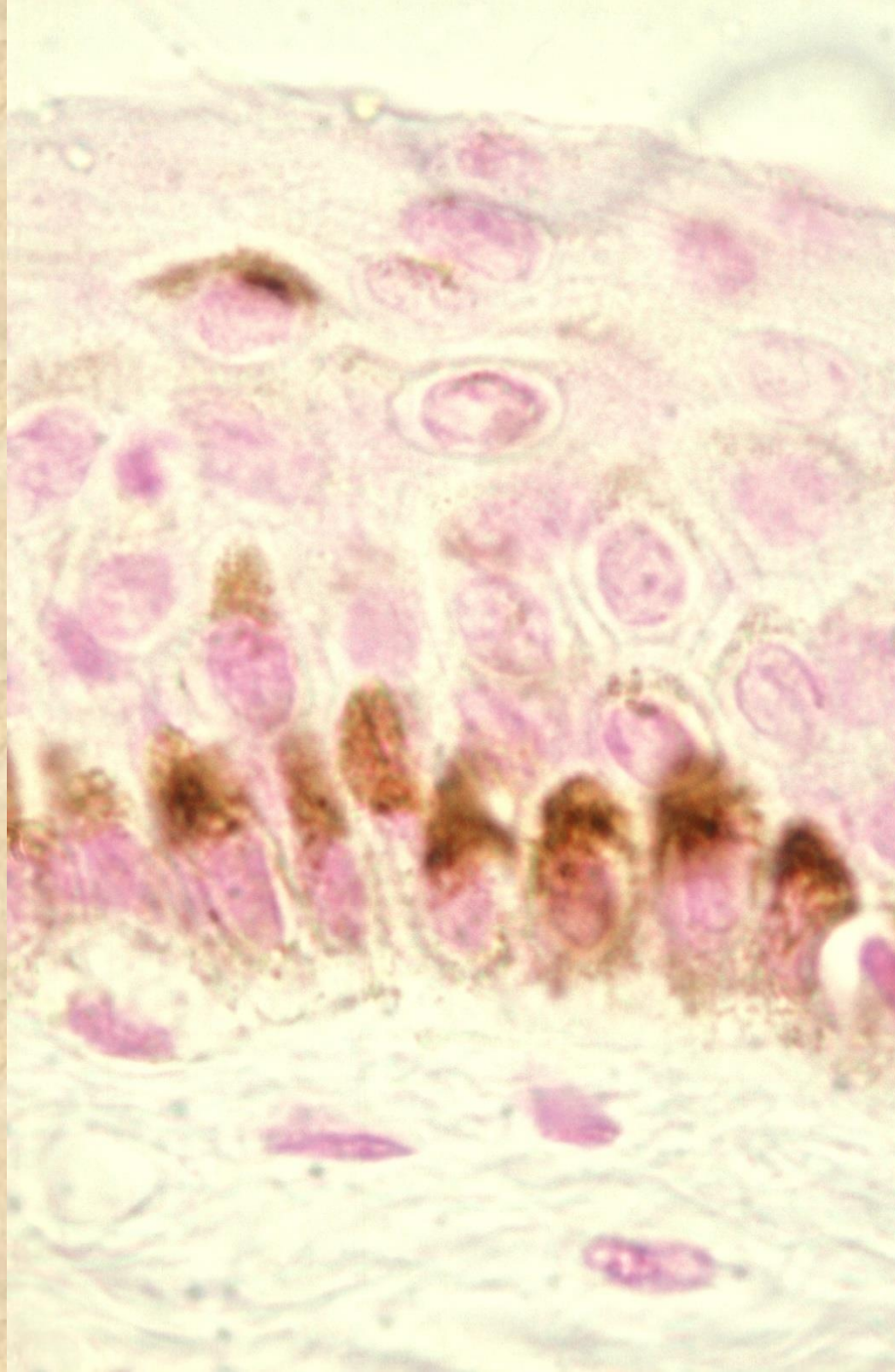
Conținutul melanozomilor este compus în cea mai mare parte din **melanină și proteine**. Ei sunt transferați în citoplasma keratinocitelor din jur, mai ales a celor din stratul bazal și într-o cantitate mai mică keratinocitelor din stratul spinos. Mecanismul principal de transfer al pigmentului melanic constă dintr-un **proces activ de fagocitoză** prin care keratinocitele înglobează o parte din prelungirile dendritice ale melanocitelor.

Există și ipoteza că melanozomii sunt transferați keratinocitelor printr-un "**proces de donație**", proces prin care membrana melanozomului fuzionează cu membrana keratinocitului transferându-i acestuia granulele de melanină.

Mărimea și numărul melanozomilor sunt determinate genetic, pielea neagră tropicală conținând mai mulți melanozomi decât pielea albă. O maladie genetică rară este **albinismul**, caracterizat prin lipsa sintezei de melanină. În acest caz pielea este albă "ca varul".

Sinteza melaninei este influențată puternic de factorii hormonal. Astfel, MSH-ul crește sinteza de melanină, în timp ce ACTH-ul determină reducerea pigmentării prin creșterea cantității de glucorticoizi care blochează sinteza de MSH și sintezele proteice. De asemenea, estrogenii favorizează pigmentarea, ca și radiațiile ultraviolete.





**Celulele Merkel** sunt răspândite printre keratinocitele straturilor bazal și spinos. Se găsesc în cantitate mai mare în pielea glabră a degetelor, buzelor și teaca firului de păr. Celula Merkel poate fi găsită izolată în epiderm sau asociată cu terminațiile iederiforme Merkel-Ranvie. Asemănător celorlalte celule epidermice dendritice nekeratinocitare, celulele Merkel prezintă citoplasmă clară, bogată în organite și numeroase prelungiri insinuate printre keratinocitele învecinate. Nucleul este normocrom, situat central, lobulat și învelit de o membrană nucleară ondulată.

Caracteristica acestor celule este prezența în citoplasmă lor a unor granule (**granulele Merkel**), cu diametrul de aproximativ 100-140 nanometri, delimitate de o membrană trilaminată, dispusă în partea opusă a aparatului Golgi, proximal de o terminație nervoasă amielinică.

Granulele celulelor Merkel prezintă central o zonă densă la fluxul de electroni, asemănător granulelor care depozitează monoamine în neuroni, dar analizele biochimice nu au reușit să demonstreze un conținut echivalent. Granulele se formează în citoplasma celulei după un model asemănător cu formarea granulelor din celulele neurosecretorii.

Originea celulelor Merkel, foarte controversată, pare să fie din crestele neurale ectoblastice. Mult timp s-a considerat că celulele Merkel sunt keratinocite modificate, dar s-a constatat că ele au o expresie antigenică diferită de a keratinocitelor.

Celulele Merkel fac parte din categoria **mecanoreceptorilor** având proprietăți receptoare și acționând mai departe ca un inductor mecanosenzitiv asupra fibrelor nervoase amielinice din epiderm. Morfologia contactului membranei celulei Merkel cu neuritul, similar cu morfologia sinapselor, precum și prezența în citoplasma acesteia a granulelor neurosecretorii întăresc conceptul că celula Merkel este un receptor care transmite stimulii tactili la neurit printr-o sinapsă chimică sau acționează ca un neuromodulator fiziologic, influențând pragul senzorial al terminației nervoase.

**Celulele Langerhans**, asemănător melanocitelor, sunt celule dendritice care nu formează joncțiuni cu keratinocitele înconjurătoare. Ele sunt prezente printre celulele stratului bazal, dar mai ales în straturile spinos și granulos având o distribuție relativ constantă pentru diferite regiuni ale corpului. Celulele Lagerhans au fost considerate mult timp ca celule nervoase intraepiteliale sau melanocite epuizate pe cale de eliminare.

Pe preparatele histologice în colorațiile de rutină prezintă o citoplasmă clară și nucleul boselat, diferențiindu-se cu dificultate de alte celule ale epidermului. Pot fi puse în evidență prin impregnare cu clorură de aur, dar mai ales prin reacții histoenzimatică, prezentând o reacție pozitivă pentru adenzintrifosfataza (ATP-aza), aminopeptidază și fosfatază acidă. În contrast cu melanocitul, celula Langerhans prezintă reacție DOPA negativă.

Microscopia electronică este metoda cea mai indicată pentru identificarea și precizarea structurii acestor celule. Prin această metodă s-a observat că nucleul celulei Langerhans este boselat, iar citoplasma abundentă, conține aparat Golgi, reticul endoplasmatic, lizozomi, vezicule, vacuole, picături de lipide, glicogen, melanozomi fagocitați și **granule Birbeck** răspândite în toată masa citoplasmatică. Trebuie menționat că lizozomii conțin enzime similare celor din macrofage. Spre deosebire de keratinocite, celule Langerhans nu conțin tonofilamente sau tonofibrile.

Granulele Birbeck cu dimensiuni cuprinse între 0,1-1  $\mu\text{m}$ , au formă ovalară, de bastonaș, sau rachetă de tenis, fiind delimitate la periferie de o membrană trilaminată. Originea și funcțiile lor sunt încă discutate: unele teorii susțin că acestea ar reprezenta veziculele golgiene care migrează spre plasmalemă, integrându-se apoi în structura membranei celulare, iar altele că fi granule receptor endocitate.

Membrana celulara se insinuează printre keratinocite fără a se jonctiona cu acestea prin desmozomi. La nivelul plasmalemei s-au identificat **receptori** pentru fragmentele **Fc ale IgG și C<sub>3b</sub> al complementului și aloantigenul Ia**. Având origine mezenchimatoasă **celulele Langerhans sunt macrofage** pivot la antigenele cu care vine în contact epidermul. Ele sunt implicate în inițierea răspunsului imun prin recunoașterea, captarea, prelucrarea și prezentarea antigenului limfocitelor T imunocompetente din derm.

Un rol important îl dețin celulele Langerhans în **procese imunoalergice** de contact prin recunoașterea și captarea de mici molecule de alergeni cu care vine în contact epidermul, urmând prelucrarea lui și prezentarea celulelor imunocompetente. Urmează fagocitarea acestor antigene după care, celulele Langerhans migrează în derm și prin vasele limfatice, ajung în ganglionii limfatici unde întâlnesc limfocitele T cărora le transmit informația antigenică dobândită. În alergiile de contact se constată o creștere a numărului acestor celule în epiderm la 2-3 ore după expunere, urmată de diminuarea acestora după 6-12 ore de la expunere.

Populația celulelor Langerhans în interiorul epidermului este menținută relativ constantă prin migrarea macrofagelor din derm, care suferă o diferențiere deplină în structura epidermului (. După iradiere cu ultraviolete se constată o reducere semnificativă a celulelor Langerhans, considerată a fi una din cauzele dezvoltării cancerelor cutanate.

## **Membrana bazală a epidermului**

Epidermul este separat și în același timp ancorat de stratul papilar al dermului prin membrana bazală sau joncțiunea dermo-epidermică. Aceasta are un aspect ondulat deoarece grosimea epidermului este neuniformă, el trimițând spre derm prelungiri cunoscute sub numele de **creste epiteliale interpapilare**, iar dermul ridicături, **numite papile**. Membrana bazală urmează și invaginațiile epidermice de la nivelul anexelor epidermului (aparaturile pilo-sebacee, glandele sudoripare), formând o frontieră continuă între epiderm și derm cu rol deosebit de important în schimburile metabolice dintre aceste structuri.

Membrana bazală apare ca o bandă omogenă cu grosimea de 0,5  $\mu\text{m}$ , sub polul bazal al keratinocitelor. Ea este produsul de sinteză al keratinocitelor bazale și al fibroblastelor dermice. Colorațiile uzuale nu evidențiază membrana bazală datorită compoziției sale biochimice. Evidențierea ei se face prin reacția PAS (care evidențiază prezența glicozaminoglicanilor neutri) și prin impregnare argentică Gömöri (care evidențiază fibrele de reticulină).

Microscopia electronică a evidențiat în grosimea membranei bazale trei straturi lamelare suprapuse și anume :

- **lamina lucida**, denumită și **lamina rara**, adiacentă keratinocitelor bazale, cu o grosime de aproximativ 10 nanometri, omogenă, traversată de filamente fine. Aici s-au evidențiat cantități crescute de glicoproteine necolagene: laminina, fibronectina și antigenul pemfigoid bulos.

- **lamina densa**, cu o grosime de 20-30 nanometri, este constituită preponderent din filamente fine, interconectate, incluse într-o matrice amorfă, densă. Componentul principal al acestei lamine este collagenul tip III care formează o plasă colagenică, un veritabil suport flexibil structural. Se pare că această lamina funcționează ca o barieră-filtru, ce împiedică trecerea moleculelor cu greutatea moleculară mai mare de 40.000 daltoni. Tot la acest nivel s-a identificat proteoglicanul heparan-sulfat care se pare că intervine în reducerea permeabilității macromoleculelor anionice.

- **lamina fibroreticularis** este mai puțin definită ca strat și marchează trecerea spre tesutul conjunctiv dermic. Ea este formată din fibre de ancoraj scurte și late cu originea în lamina densa ce se dispersează și se ancorează distal printre filamentele fibrilare ale dermului superficial.

Deși funcționează ca o importantă barieră și ca un filtru selectiv, membrana bazală poate fi străbătută în mod normal de unele elemente celulare (celulele Langerhans, celulele Merkel) sau în cazuri patologice de către limfocite și granulocite.

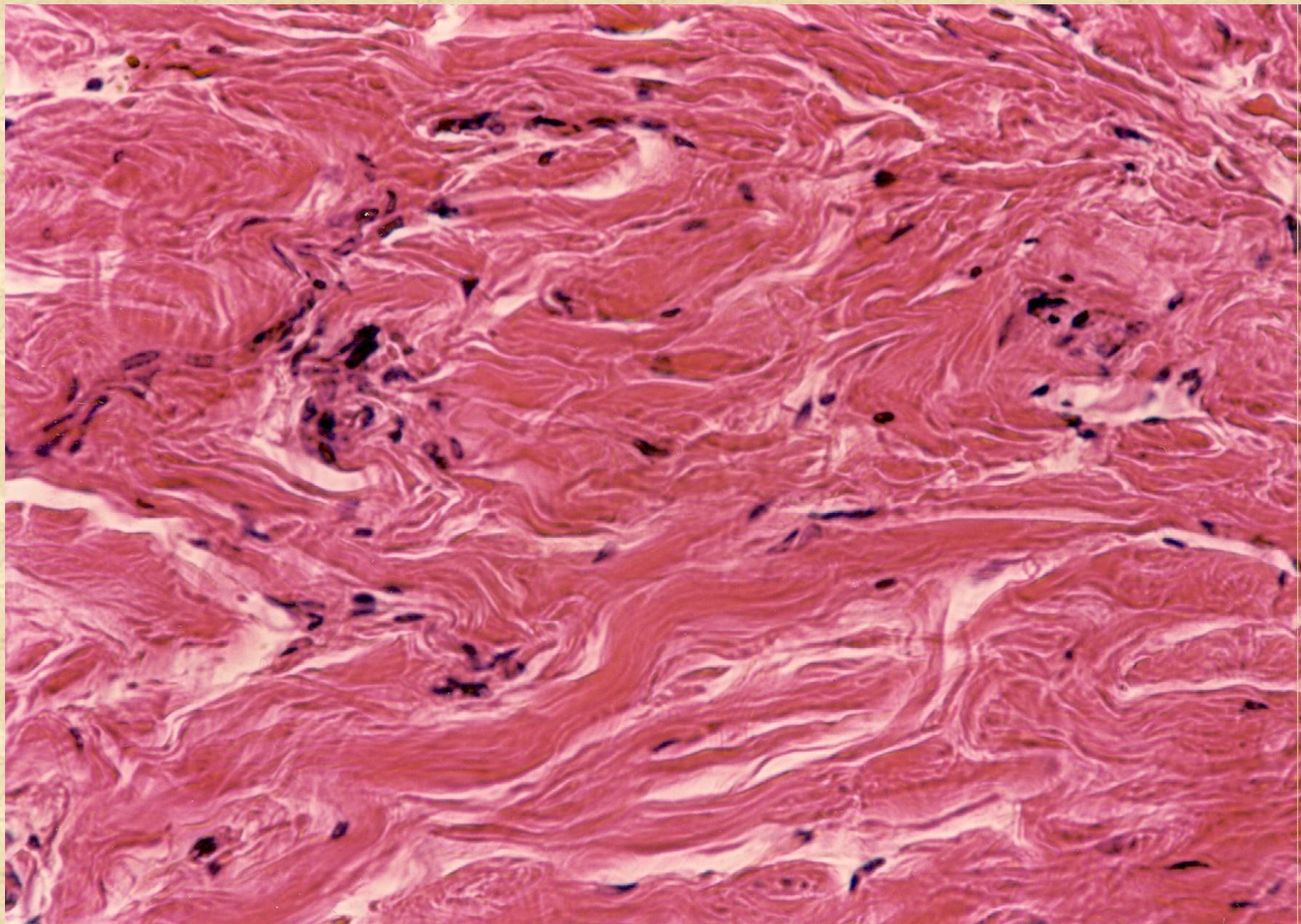
**DERMUL** sau corionul pielii este limitat la suprafață de membrana bazală care-l separă de epiderm, iar în profunzime se continuă fără o delimitare netă cu hipodermul. Grosimea dermului variază de la 0,2 la 4 mm. În ansamblu dermul este un sistem integrat de celule, fibre, filamente și substanță fundamentală amorfă. Substanța fundamentală găzduiește nervi și corpusculi senzitivi, vase sanguine și limfatice precum și anexele epidermului (foliculii pilo-sebacei, glandele sudoripare). Este stratul care conferă pielii rezistență, protejând organismul împotriva agenților mecanici, dar în același timp este și un organ de depozit al apei. Intervine, de asemenea, în procesele de reglare termică și în recepționarea stimulilor senzoriali. El interacționează cu epidermul în dezvoltarea structurilor sale normale în timpul embriogenezei cât și în timpul proceselor reparatorii tegumentare prin așa-zisa inducție dermo-epidermică.

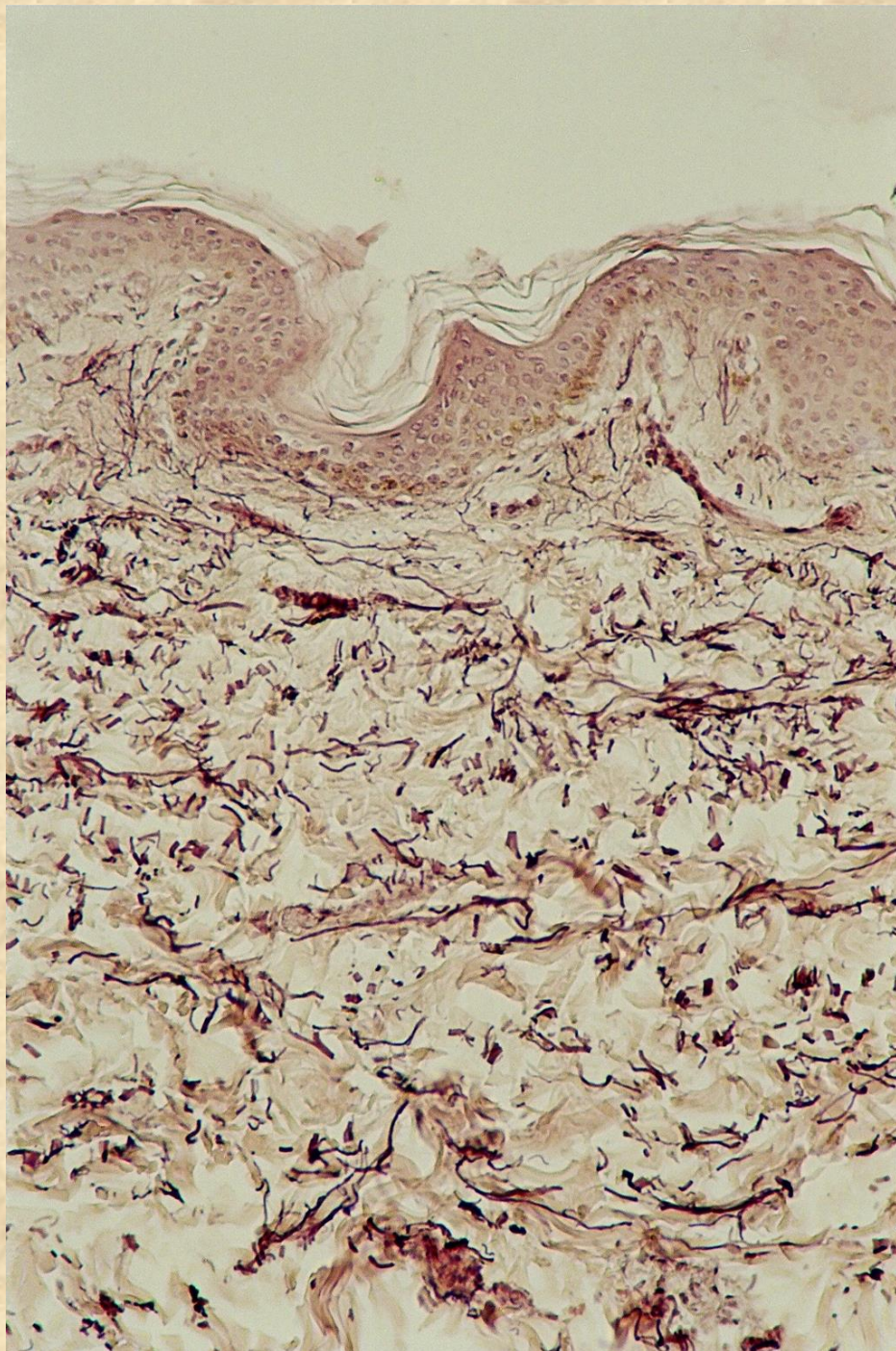
Microscopic, dermul prezintă două zone:

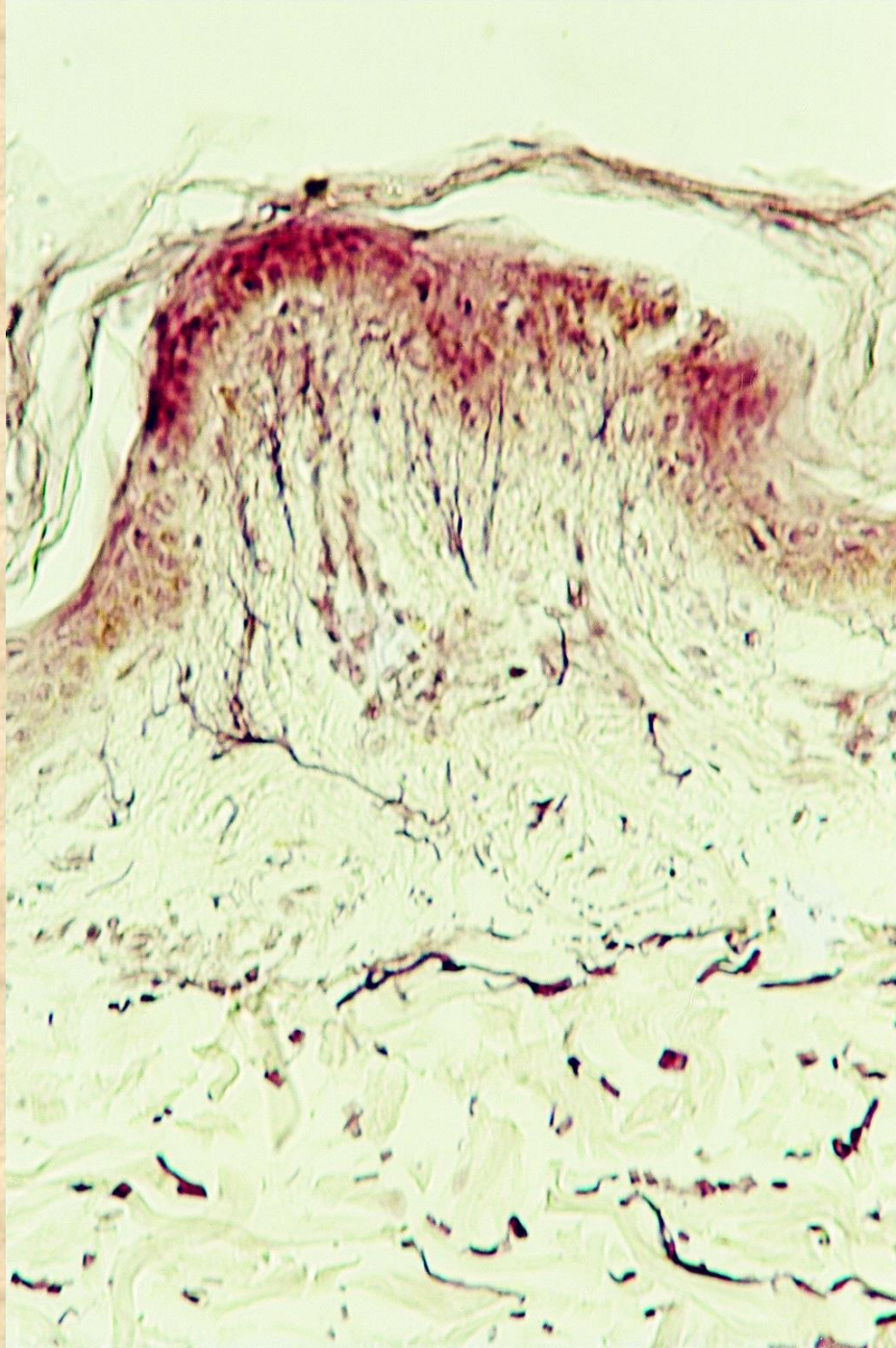
- **dermul papilar** sau superficial, situat imediat sub membrana bazală și reprezentând aproximativ 1/5 din grosimea totală a dermului;
- **dermul profund**, numit și dermul propriu-zis sau dermul reticular care cuprinde 4/5 din grosimea totală a dermului.

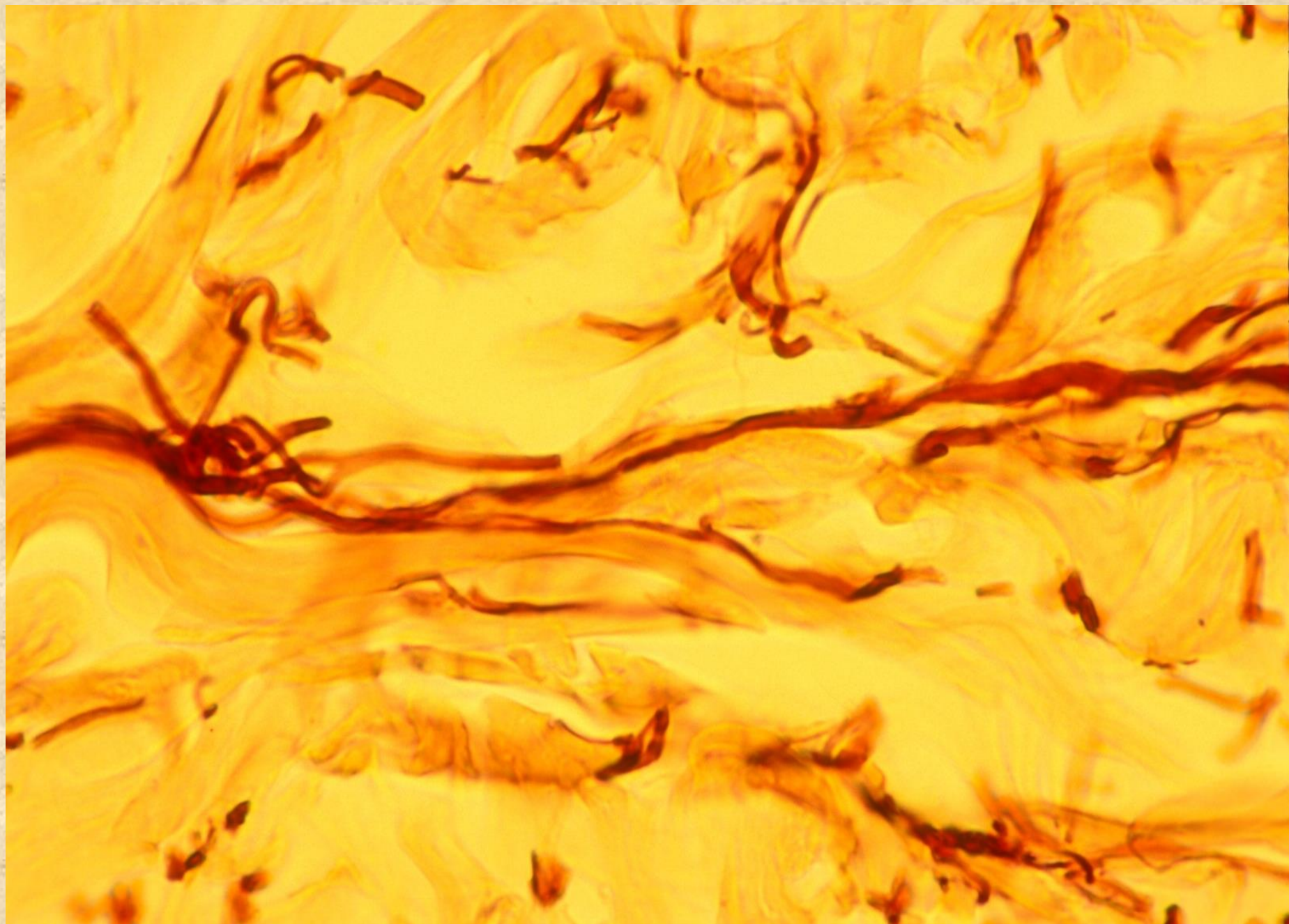
Structura histologică a dermului este formată dintr-un schelet fibrilar alcătuit predominant din fibre colagene, alături de care există și fibre elastice și de reticulină, o componentă celulară formată din celule proprii țesutului conjunctiv (fibrocite-fibroblaste, mastocite și histiocite) și celule migrate din sânge (granulocitele, limfocitele, plasmocitele), toate incluse în substanța fundamentală.











**HIPODERMUL.** Reprezintă țesutul fibro-găsos subdermic specializat în sinteza și depozitarea intracelulară a grăsimilor. Grosimea hipodermului variază în funcție de regiunea anatomică, sex, vârstă, rasă, starea de nutriție a individului și echilibrul său endocrin. În unele regiuni ale pielii este bine reprezentat (abdomen, obraz), iar în altele poate lipsi.

Hipodermul derivă din mezenchimul embrionar. Din celulele mezenchimale pluripotente apar inițial fibroblaste care printr-o maturare lentă și acumulare de lipide se transformă în adipocite. Adipocitele se grupează în lobi, separați de septuri conjunctivo-vasculare.

Hipodermul este format din fascicule de fibre colagene cu dispoziție plexiformă, care pornesc din partea profundă a dermului și se inseră pe aponevroza mușchilor, fascii sau chiar periost. În grosimea fibrelor colagene se găsesc rare fibre elastice, rare celule conjunctive (fibrocite și mastocite) și puțină substanță fundamentală. Fibrele de collagen crează o rețea anastomotzică în ochiurile careia se găsesc lobuli adipoși. Fiecare lobul adipos are o arteriolă și două venule proprii, iar fiecare adipocit este în contact cu un capilar sanguin. Această structură histologică demonstrează intensitatea schimburilor metabolice ce au loc între circulația sanguină și adipocite, acestea din urmă având un metabolism foarte activ, evidențiat prin bogatul echipament enzimatic ce intervine în procesele de lipoliză și lipogeneză. Lipidele din hipoderm sunt într-un circuit continuu de mobilizare și depozitare, proces ce se desfășoară sub influența a numeroși factori lipolitici și lipogenici, dintre care cei mai cunoscuți sunt: insulina, noradrenalina, cortizonul, STH-ul, ACTH-ul, TSH-ul și unele prostaglandine.

Hipodermul conține numeroși corpusculi senzitivi de tiopul Vater-Pacini și Golgi-Mazzoni.

Această structură a organului cutanat realizează o protecție mecanică și termică pentru organism, fiind în același timp și un suport pentru formațiunile glandulare, foliculare, vasculare și nervoase. În unele părți ale corpului hipodermul conține fibre musculare netede și striate.

## Vascularizația pielii

Rețeaua vasculară sanguină a pielii este foarte dezvoltată, fiind formată din vase cu originea în arterele subcutanate. La nivelul pielii există patru plexuri vasculare suprapuse, care comunică între ele:

- plexul hipodermic;
- plexul dermic;
- plexul subpapilar;
- plexul papilar.

*Plexul hipodermic* este alcătuit din vase de calibru mare care, în general, pleacă de la vasele din musculatura scheletică, străbat aponevroza superficială și, ajunse în hipoderm, formează o rețea paralelă cu suprafața pielii. Rețeaua este alcătuită din artere și vene. Venele profunde sunt prevăzute cu valvule, în timp ce altele, mai superficiale, sunt alvalvulare. Din acest plex pornesc spre derm numeroase arterele în candelabru, dar și arteriole care rămân în hipoderm și sunt destinate lobulilor adipoși, glandelor sudoripare și bulbului firului de păr.

*Plexul dermic* se află la circa 2 mm de suprafața pielii. Este format din vase de calibru mijlociu care formează o rețea densă, anastomotică, de arteriole, cu orientare paralelă cu suprafața pileii (rețeaua arterială planiformă profundă). Fiecare arteriolă este însoțită de două venule. Din acest plex se desprind ramuri care irigă glandele sebacee. La acest nivel se află **anastomoze arterio-venoase de tip glomic**.

**Glomusul vascular** reprezintă o anastomoză arterio-venoasă cu o structură particulară. Traiectul vasului anastomotoc este foarte sinuos sau mai exact glomerulat, iar peretele este mult mai gros decât al arteriolei sau venulei între care face legătura. Între endoteliu și tunica medie există un manșon de celule epiteloidale cu citoplasmă bogată, dar săracă în miofilamente. Tunica medie este groasă, fiind formată din numeroase celule musculare netede dispuse circular. Adventicea este bogată în terminații nervoase vegetative simplice cu efect vasomotor și terminații nervoase senzitive mielinice. Din glomus pot porni mai multe vase de tip capilar, arteriolar sau venular.

*Plexul subpapilar* se află la circa 1 mm de suprafața pielii și constă într-o rețea densă de vase mici, în special arteriole, care se divid în două ramuri: o ramură va genera plexul papilar, iar cea de-a doua ramură va face legătura cu sistemul venos, fiind un sistem de anastomoze arterio-venoase (așa numitele canale preferențiale).

*Plexul papilar* este o rețea vasculară alcătuită din metarteriole și capilare care formează un dispozitiv în ansă sau "ac de păr", numit ansă capilară. Această ansă este paralelă cu suprafața pielii, excepție făcând pliul unghial unde ansa este verticală.

Între circulația arterială și cea venoasă există numeroase anastomoze, sau șunturi arterio-venoase cutanate. Acestea asigură reglarea circulației periferice astfel încât fluxul sanguin este dirijat să circule prin capilare în timpul activității iar în repaus, prin deschiderea șunturilor, capilarele sunt ocolite. Aceste anastomoze au un rol important în menținerea tensiunii arteriale în stările de șoc, colaps sau hemoragie, precum și în termoreglare (hipertermia inducând vasodilatație iar hipotermia vasoconstricție).

### ***Vasele limfatice***

Vasele limfatice își au originea în papilele dermice. Aici apar primele capilare limfatice care prezintă un capăt orb sau în fund de sac. Capilarele limfatice fuzionează și formează în dermul superficial o rețea neregulată din care pornesc vase colectoare subpapilare care converg și formează plexul subdermic. De aici vasele limfatice trec spre straturile profunde ale hipodermului sau structurilor musculare subiacente.

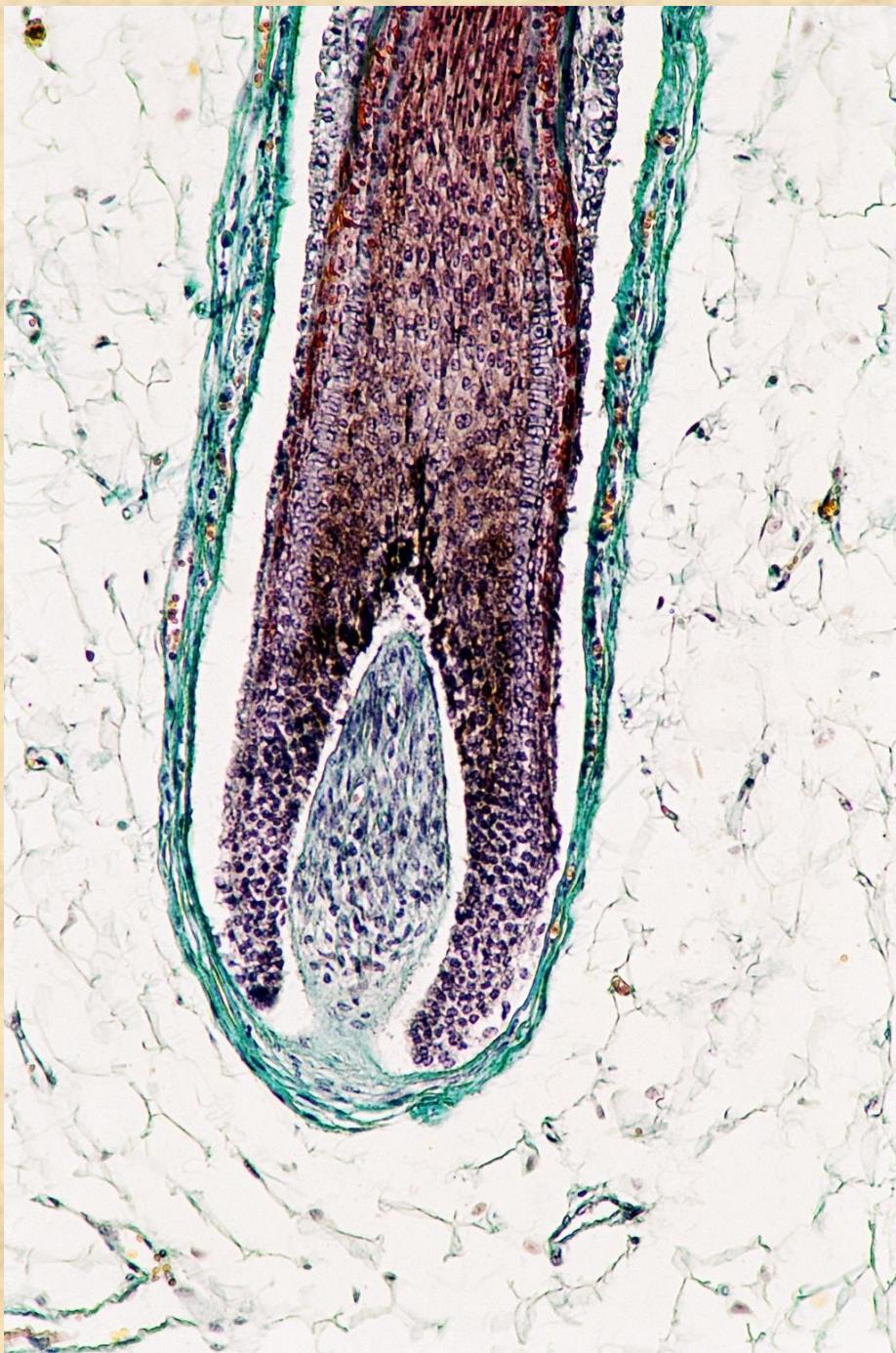
## **Inervația pielii**

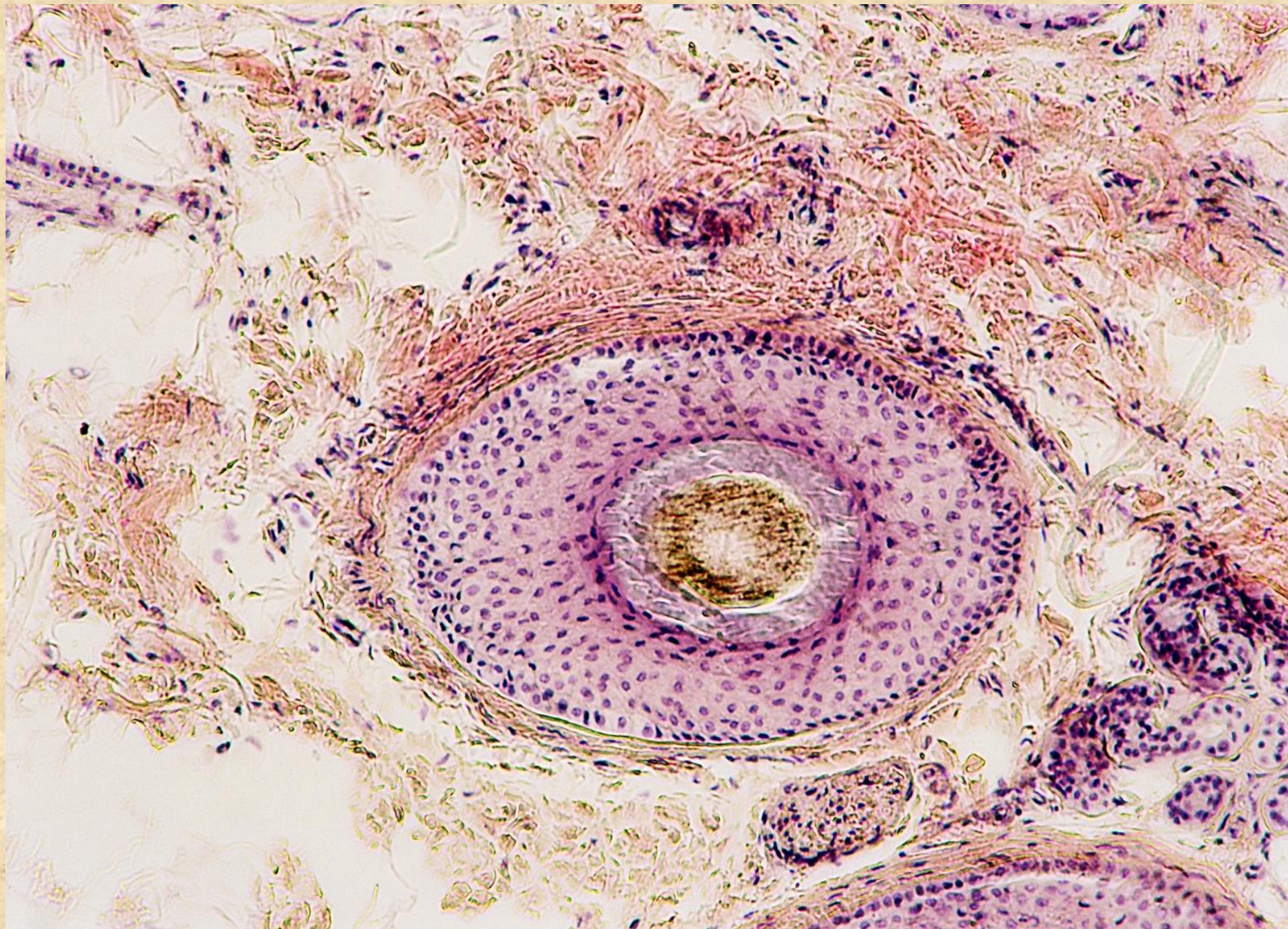
Organul cutanat prezintă o inervație senzitivă deosebită, asigurată de nervii spinali sau unii nervi cranieni. Aceste fibre nervoase sunt prelungiri ale protoneuronului din ganglionii spinali sau din ganglionii nervilor senzitivi cranieni. Această inervație bogată face că pielea să reprezintă un vast câmp receptor pentru sensibilitatea exteroceptivă.

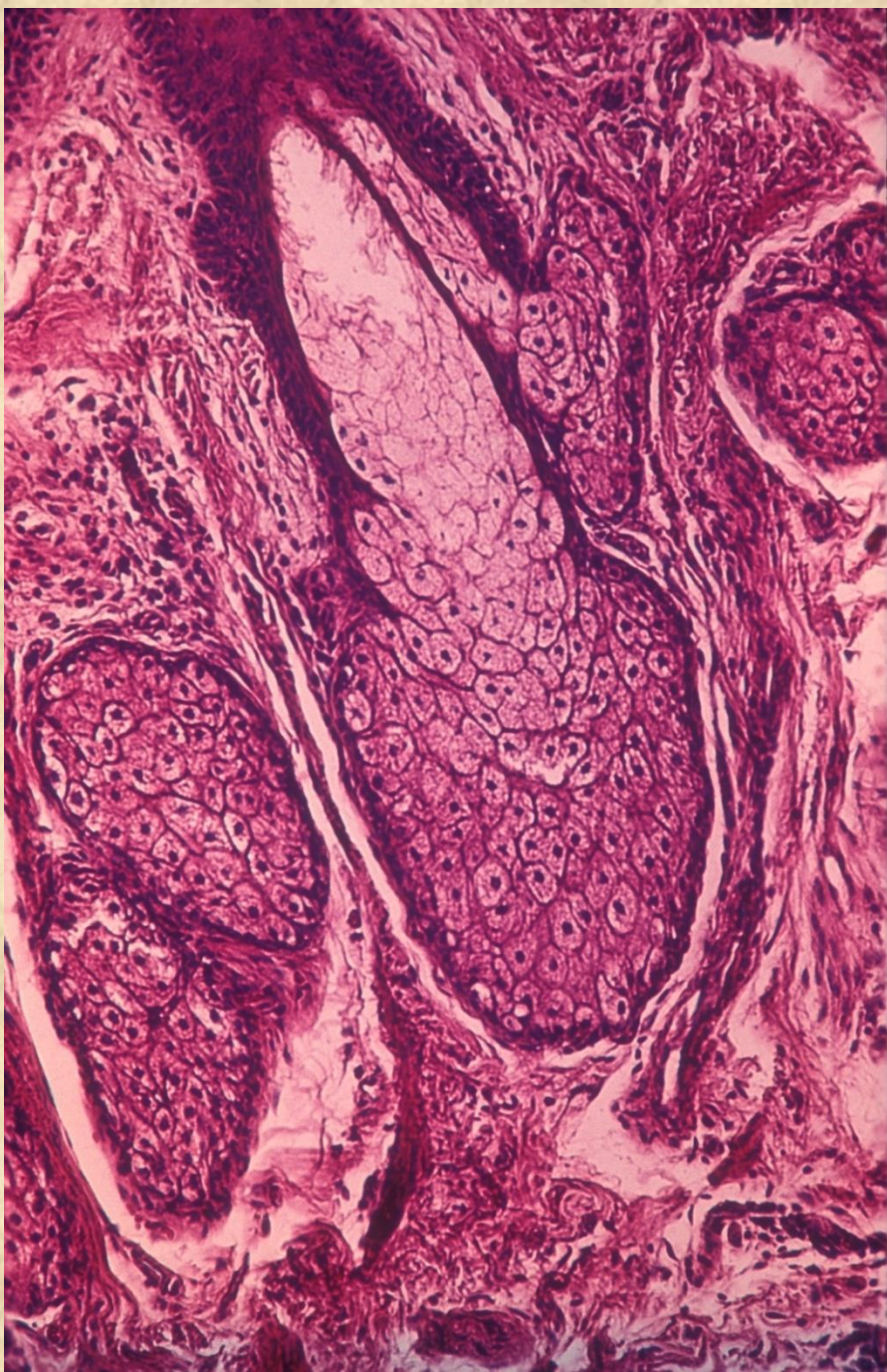
La nivelul organului cutanat se găsesc terminații nervoase libere și corpusculi senzitivi, care asigură următoarele tipuri de sensibilități:

- sensibilitatea tactilă este asigurată de corpusculii Meisner și Merkel;
- sensibilitatea termică este asigurată de corpusculii Krause pentru frig și de corpusculii Ruffini pentru cald;
- sensibilitatea presională este asigurată de corpusculii Vater-Pacini;
- sensibilitatea dureroasă este asigurată de terminațiile libere din dermul superficial.

Deși există o specificitate a fiecărui corpuscul senzitiv în recepționarea unor stimuli, trebuie menționat că un corpuscul sau terminațiile nervoase libere sunt capabile de a recepționa mai multe categorii de stimuli, în funcție de intensitatea acestuia.









## **Termoreglarea**

- țesutul adipos din hipoderm – izolant termic
- secreția sudorală - evaporarea apei la suprafața pielii împiedică încălzirea excesivă a corpului
- modificarea fluxului sanguin cutanat

## **Homeostazia hidrică**

- secreție sudorală 100-5000ml apă/24h
- perspirație insensibilă 300 ml/24h

## **Excreție**

- Secreția sudorală - uree, acid uric, creatinină, acid lactic și alți produși de metabolism, ioni  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$  etc.

## **Metabolism**

- 7-dehidrocolesterol (**UV**) vitamina D (colecalfiferol)
- țesutul adipos din hipoderm - importantă rezervă energetică

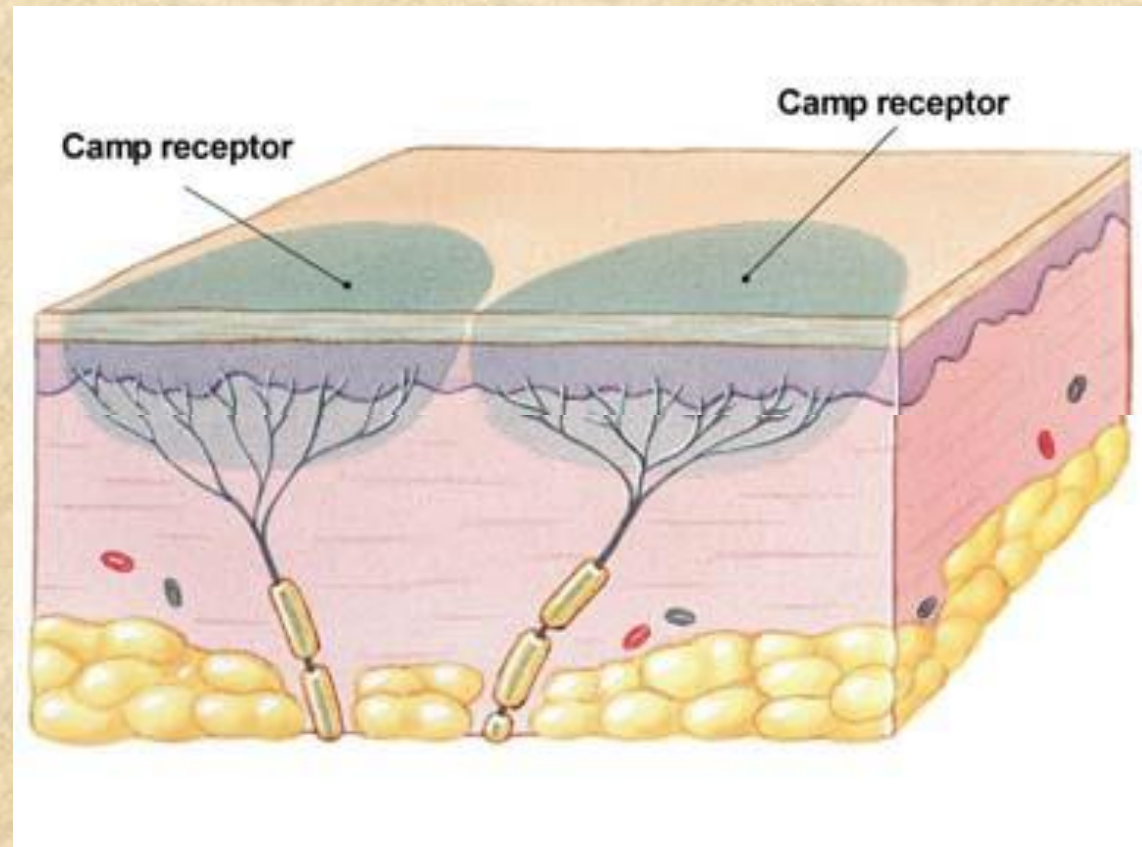
## **Homeostazia hormonală**

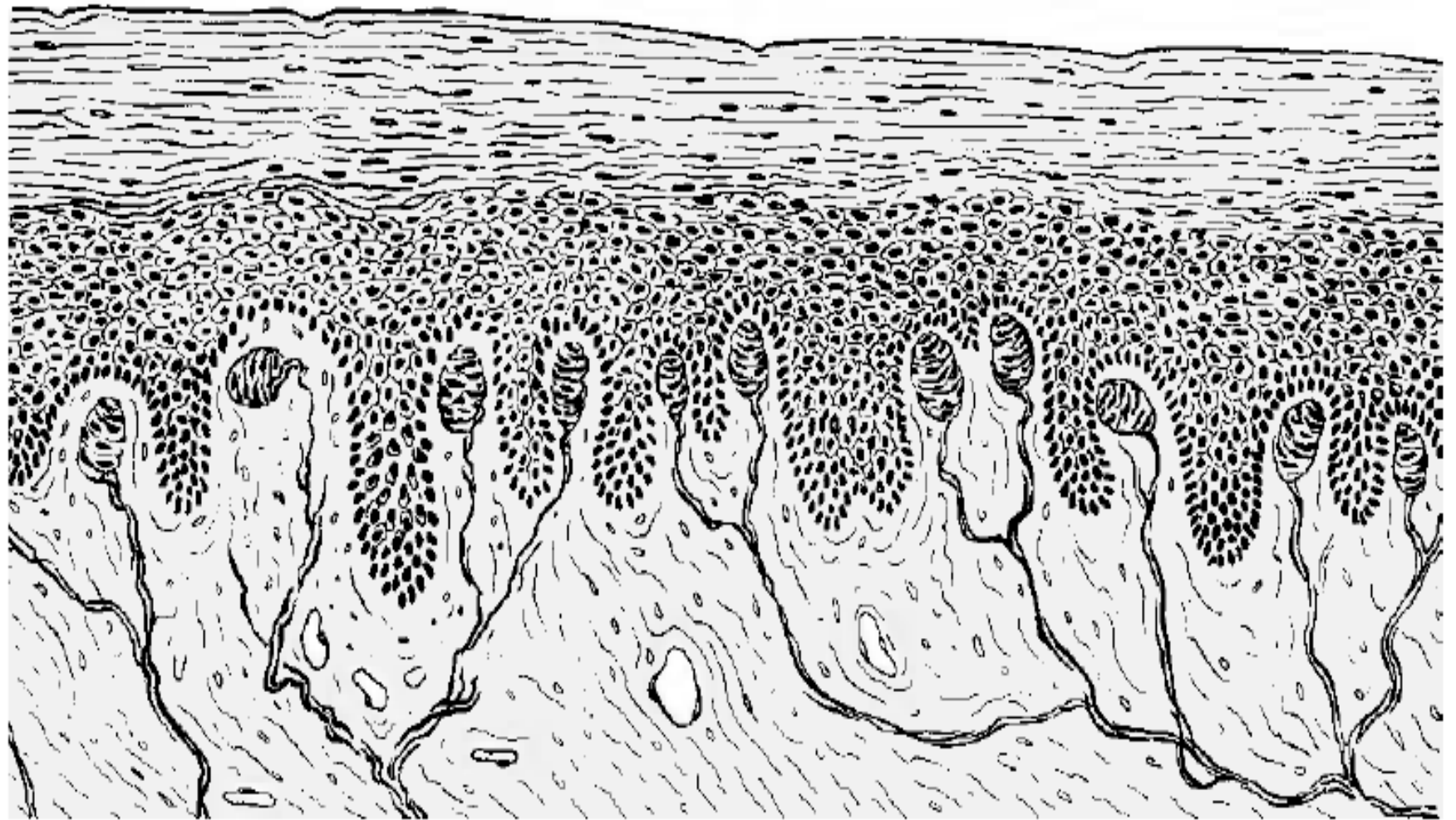
**estrogeni, progesteron, testosteron** - metabolizați prin intermediul **5-alfa reductazei**

## Câmpul receptor

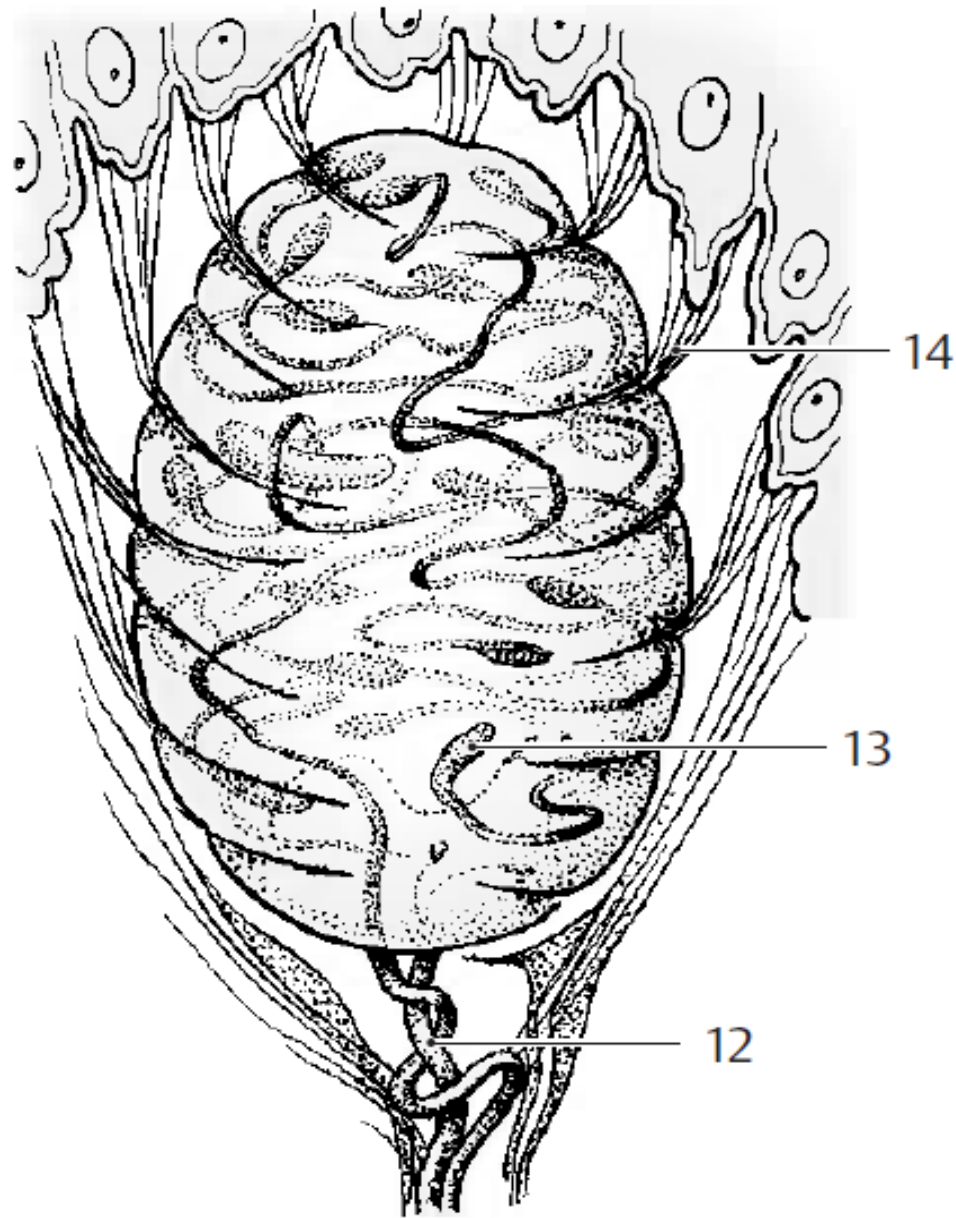
= aria senzorială din care primește informații un neuron senzitiv.

Cu cât este mai mic câmpul receptor, cu atât mai precisă e localizarea stimulilor.





**D** Meissner's corpuscles in the skin



**E** Meissner's tactile corpuscle