

ORGANELE ȘI FORMAȚIUNILE LIMFOPOIETICE

Organele hemolimfopoietice sunt organele la nivelul cărora se formează elementele figurate ale sângelui (**hematopoieza**: **haima**= sânge; **poiesis**=formare). Aceste organe conțin **țesut mieloid** (măduva osoasă roșie) sau **țesut limfoid** (splina, timusul, ganglionii limfatici etc).

Toate organele hemolimfopoietice prezintă analogii structurale, toate produc celule mobile care formează sistemul imunitar al organismului. Cu excepția măduvei osoase roșii care conține țesut mieloid și nu constituie un organ anatomic, ea fiind răspândită în structura țesutului osos, restul organelor, numite **organe limfoide**, conțin țesut limfoid și formează organe anatomice (splina, timusul, ganglionii limfatici etc). În afara organelor limfoide, țesutul limfoid se găsește și în structuri histologice numite **formațiuni limfoide** care se găsesc în peretele organelor tubului digestiv, în peretele aparatului respirator, aparatului genital etc.

Țesutul limfoid este varietatea de țesut hematopoietic în care se formează **limfocitele**.

Organele limfoide se împart în două categorii:

- **organe limfoide primare** sau **centrale** care produc înainte de naștere celule sușe (imunoblaste) și asigură diferențierea și multiplicarea limfocitelor independent de contactul cu antigenele. Sunt reprezentate de **măduva osoasă roșie** și **timus**. Organele limfoide primare sunt primele țesuturi cu caracter limfoid care apar în evoluția ontogenetică în organismul uman. Ele sunt colonizate cu celule sanguine primordiale care se diferențiază din mezenchimul extraembrionar. Din aceste celule primordiale se vor diferenția primele **limfoblaste antigen-independente**. În măduva osoasă roșie se vor diferenția limfocitele B, iar în timus limfocitele T.

- **organe limfoide secundare** sau **periferice**. În aceste organe multiplicarea și diferențierea limfocitelor se face în urma contactului cu antigenele. Organele limfoide secundare sunt populate pe cale sanguină cu limfoblaste din organele limfoide primare încă din viața intrauterină. Postnatal populația acestora se menține constantă prin self-replicare. În urma contactului cu un antigen în organele limfoide periferice iau naștere două tipuri de celule care cooperează în elaborarea răspunsului imun: unele sunt implicate în **răspunsul imun celular**, iar altele în **răspunsul imun umoral**.

Organele limfoide periferice sunt: **splina, ganglionii limfatici, amigdalele, placile Payer, apendicele cecal**. Organele limfoide periferice conțin atât zone timodependente (în care, în urma unui contact antigenic, se diferențiază limfocite T) cât și zone bursodependente (în care se diferențiază limfocite B).

Structurile limfoide timodependente sunt reprezentate de:

- zona paracorticală din ganglionii limfatici;
- manșoanele limfoide periarteriale din pulpa albă a splinei;
- infiltratul limfoid difuz de la nivelul amigdalelor, plăcilor Peyer, apendicelui sau formațiunilor limfoide din peretele tubului digestiv sau arborelui traheobronșic.

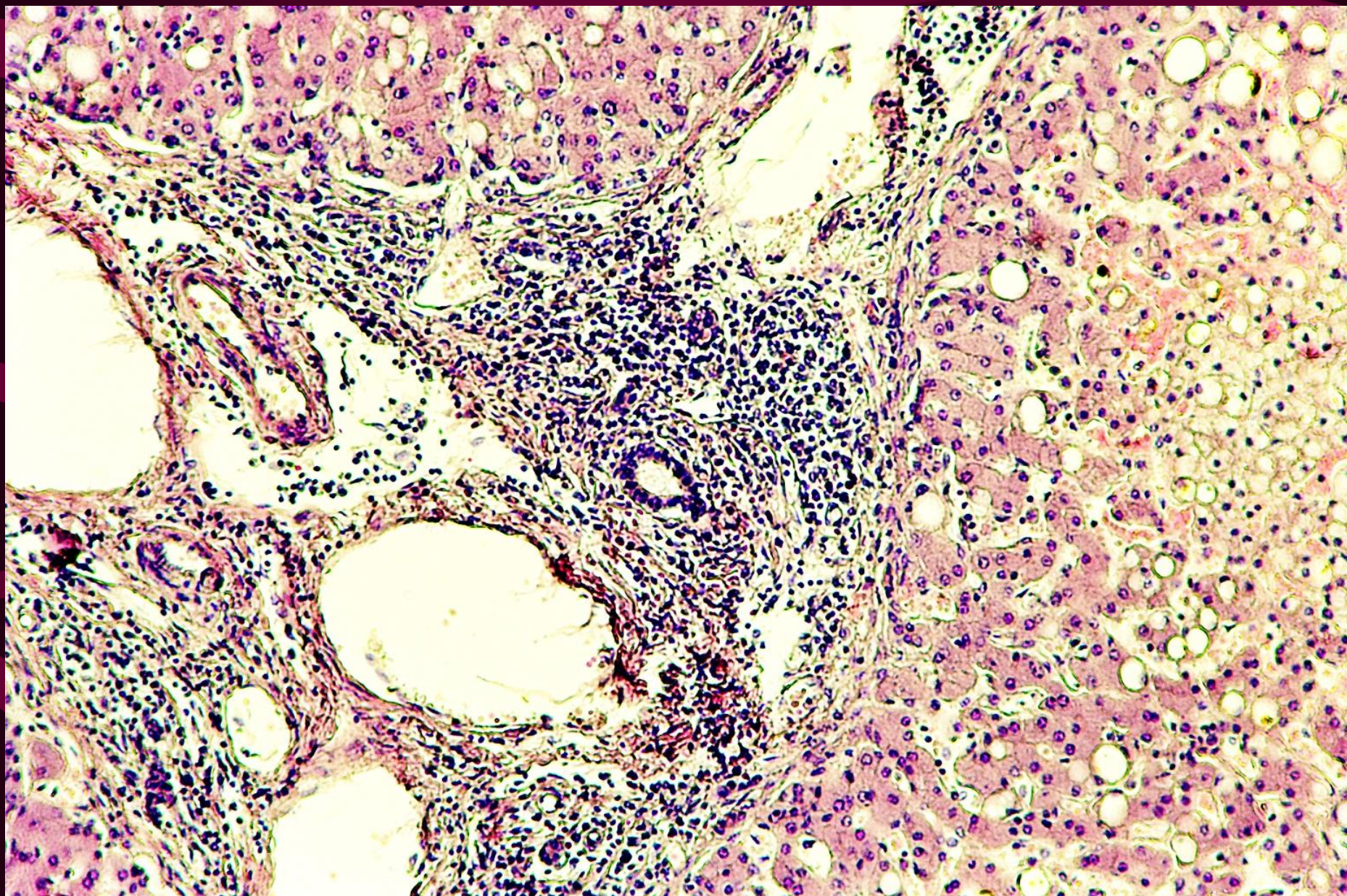
Structurile timoindependente (bursodependente) sunt reprezentate de foliculii limfoizi din ganglionii limfatici, splină, amigdale, apendice etc.

În sânge și în diverse organe există atât limfocite T cât și limfocite B, provenite atât din organele limfoide centrale cât și din organele limfoide periferice. Limfocitele T și B derivate din organele limfoide periferice sunt limfocite reactiv-dependente; ele vor acționa specific împotriva unui antigen.

Structurile limfoide conțin o cantitate mai redusă de țesutul limfoid. Sunt reprezentate de: **infiltratul limfoid**, **punctul limfoid** și **folicul limfoid**

Infiltratul limfoid este format dintr-o acumulare de limfocite, în țesutul conjunctiv al unor mucoase sau organe, în urma pătrunderii unui antigen. Dispariția antigenului poate fi urmată de dispariția infiltratului limfoid. În infecții cronice, pe lângă limfocite pot apare și plasmocite formând un infiltrat limfoplasmocitar difuz. Asemenea infiltrate limfoide se întâlnesc frecvent în corionul mucoasei tubului digestiv și mucoasei respiratorii.

Punctul limfoid este format dintr-o aglomerare de limfocite concentrată într-o zonă restrânsă, delimitată net de țesutul conjunctiv înconjurător. În stroma acestei formațiuni limfoide apare o tramă fină de fibre de reticulină cu rol de suport pentru limfocite.



Foliculul limfoid reprezintă forma cea mai evoluată de organizare a țesutului limfoid. Foliculii limfoizi se găsesc în structura organelor limfoide periferice, dar pot fi întâlniți și izolat în peretele organelor tubului digestiv sau arborelui traheobronșic. De formă rotundă sau ovalară, foliculii limfoizi au un diametru de circa 1 mm. Ei sunt formați dintr-o aglomerare masivă de limfocite dispuse într-o stromă specifică, **citofibrilară**. Stroma este formată din fibre de reticulină dispuse într-o rețea plexiformă tridimensională (responsabilă de forma sferică a foliculilor), fibre de collagen, celule reticulare, celule dendritice, fibroblaste, vase sanguine. În ochiurile rețelei stromale se găsește țesutul limfoid al foliculului.

Se disting două tipuri de foliculi limfoizi:

- foliculi limfoizi primari;
- foliculi limfoizi secundari.

Foliculii limfoizi primari sunt primii foliculi care apar în cursul dezvoltării embrionare în primordiile organelor limfoide periferice. Ei sunt formați din limfocite mici dispuse în insule dense, compacte, omogene. Postnatal, asemenea foliculi nu se mai găsesc decât la nou născut, deoarece prin stimulare antigenică ei se vor transforma în foliculi secundari.

Foliculii limfoizi secundari prezintă:

- un centru clar germinativ;
- corticala sau coroana foliculară.

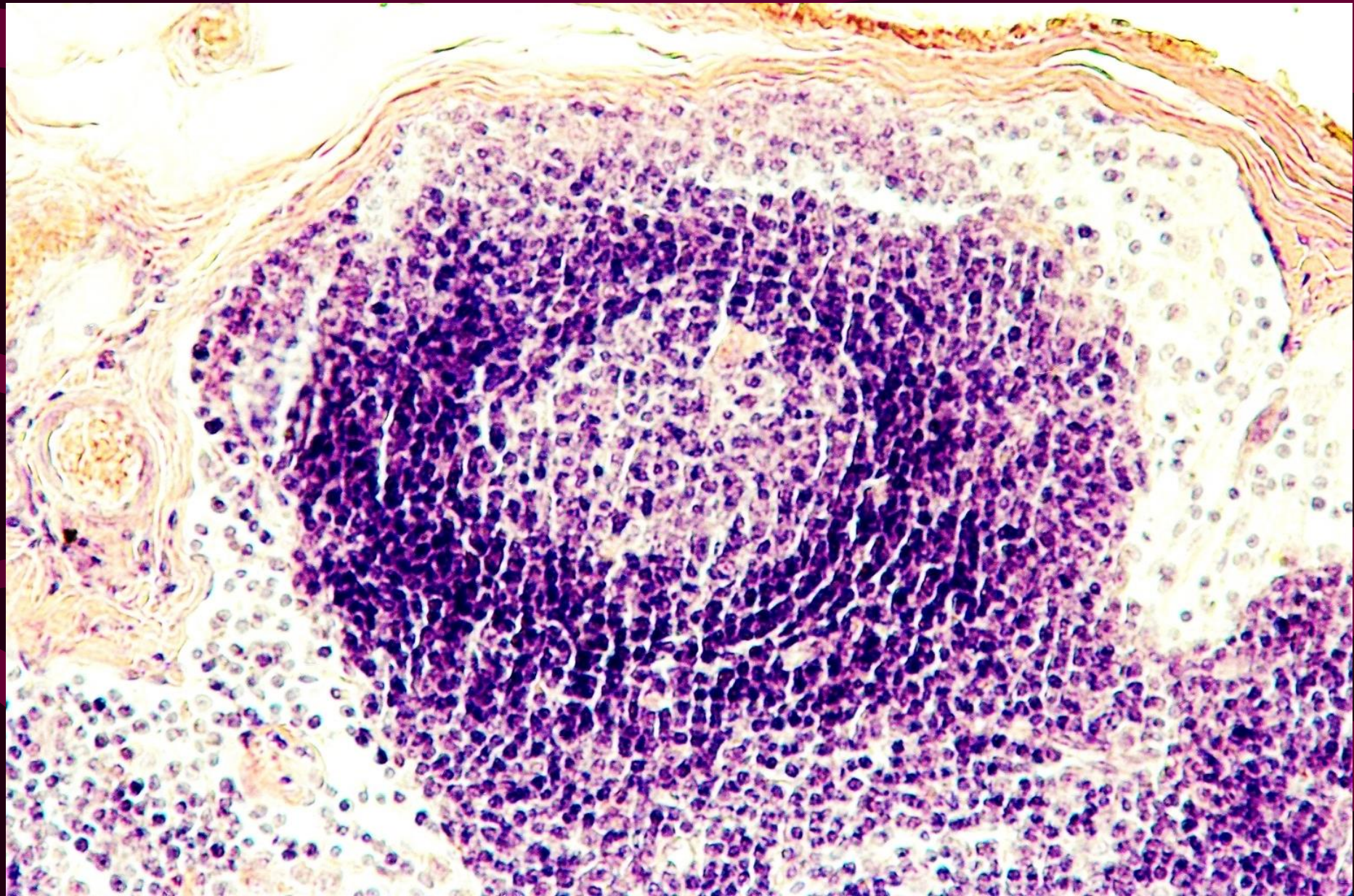
Centrul clar germinativ, numit și centru reactiv sau centrul clar **Fleming** apare pe preparatele histologice mai clar, mai puțin încărcat cu celule. În realitate centrul foliculului secundar este ocupat de numeroase celule tinere, **limfoblaste**, de dimensiuni mai mari decât limfocitele mature, cu nucleul mare și hipocrom (datorită dispunerii laxe a cromatinei). Multe limfoblaste sunt în mitoză (de aici și numele de centru germinativ). Printre limfoblaste se găsesc prolimfocite, rare limfocite mature, macrofage, plasmocite și numeroase celule dendritice. Limfoblastele din centrul foliculului numite și "centroblaste" sunt limfoblaste B stimulate de un antigen (limfoblaste reactive). Prin multiplicarea lor se formează limfocite B antigen dependente care vor elabora anticorpi specifici pentru antigenul care le-a stimulat.

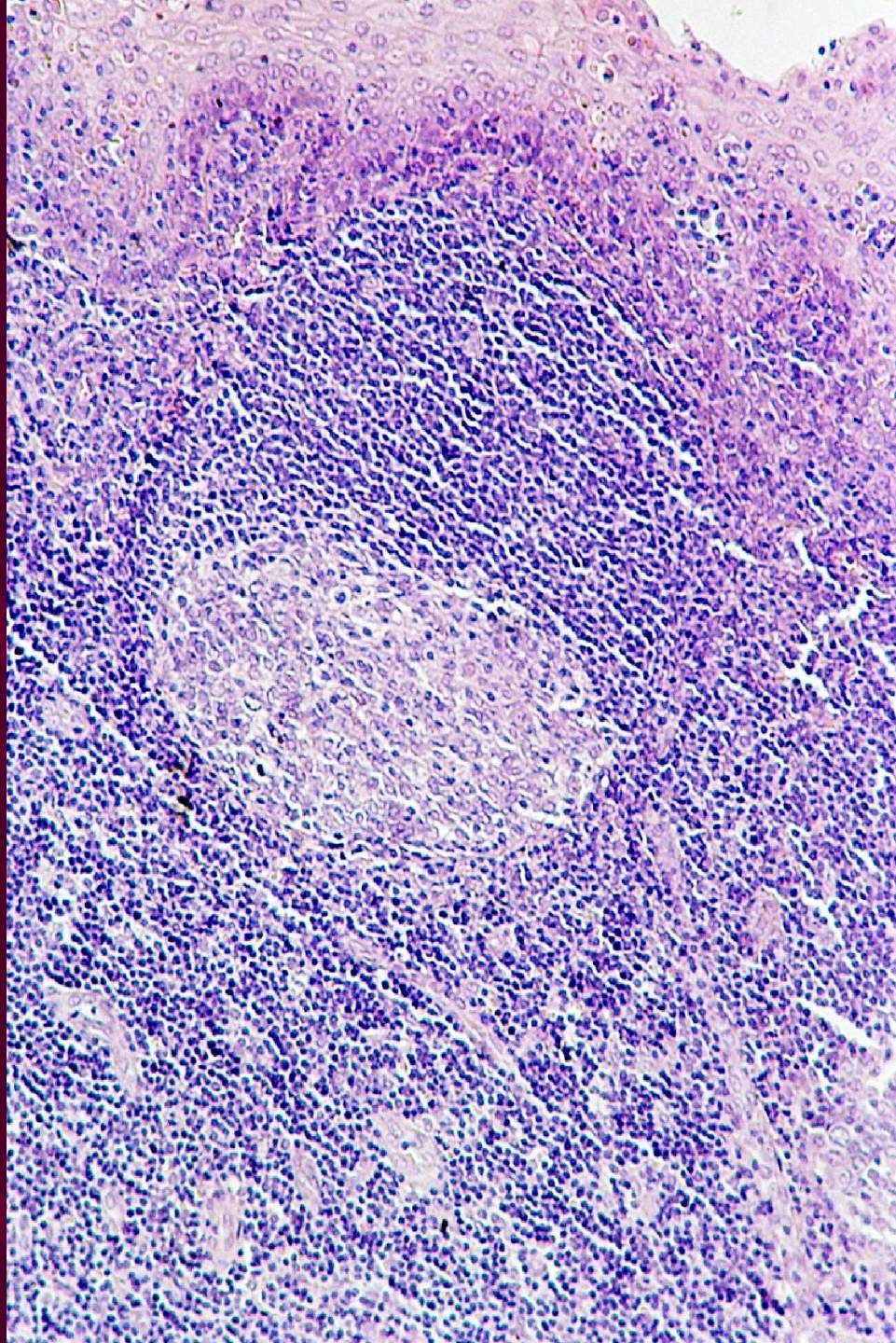
Corticala sau **coroana foliculului** este formată dintr-o populație densă de limfocite B mature care, datorită nucleului hipercrom, dau un aspect întunecat acestei zone. Printre limfocite se găsesc rare limfoblaste (unele chiar în mitoză), macrofage și celule dendritice.

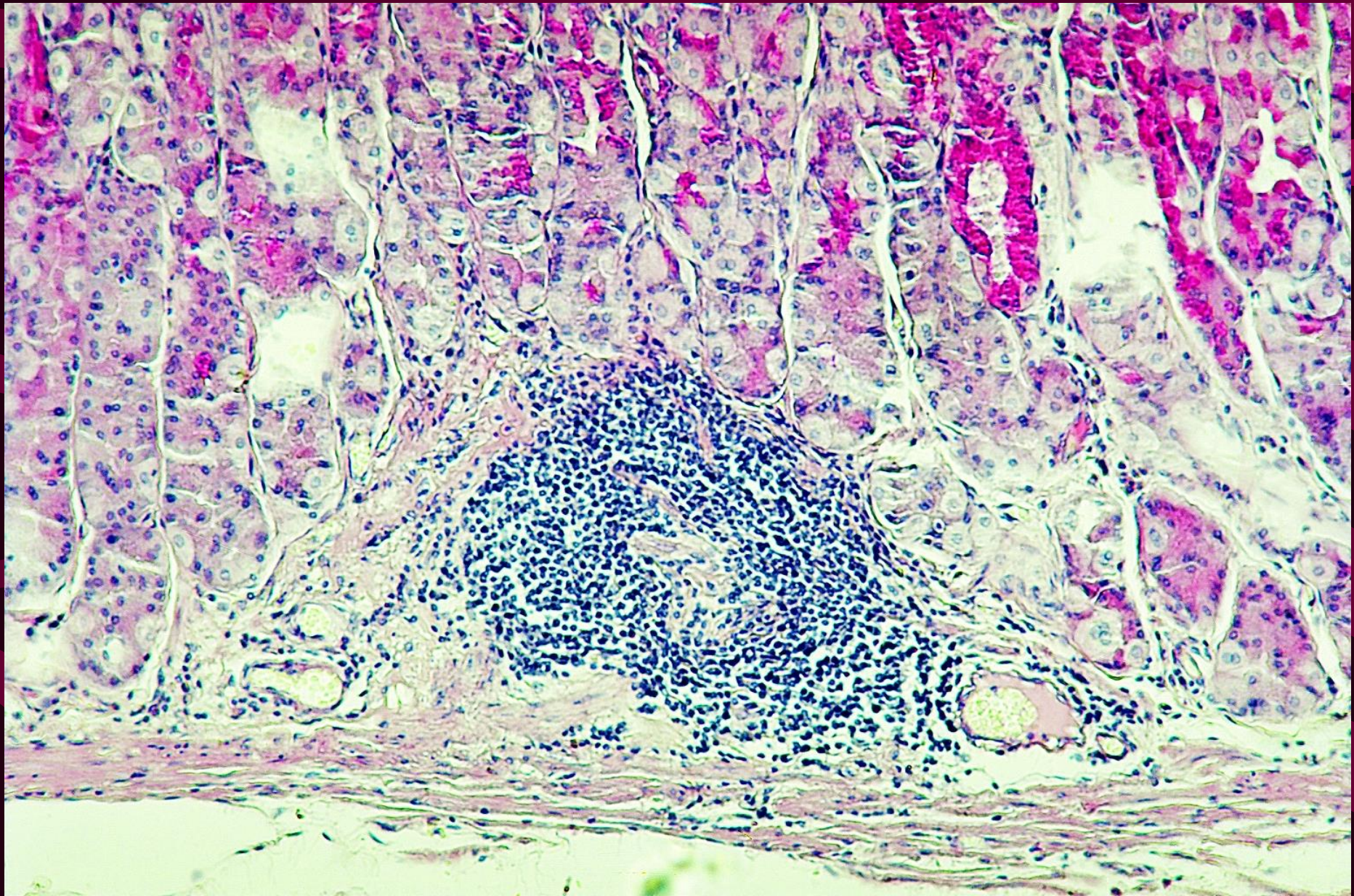
Foliculii secundari apar ca un răspuns la o stimulare antigenică prelungită; în absența stimulării antigenice foliculii secundari pot regresa în foliculi primari.

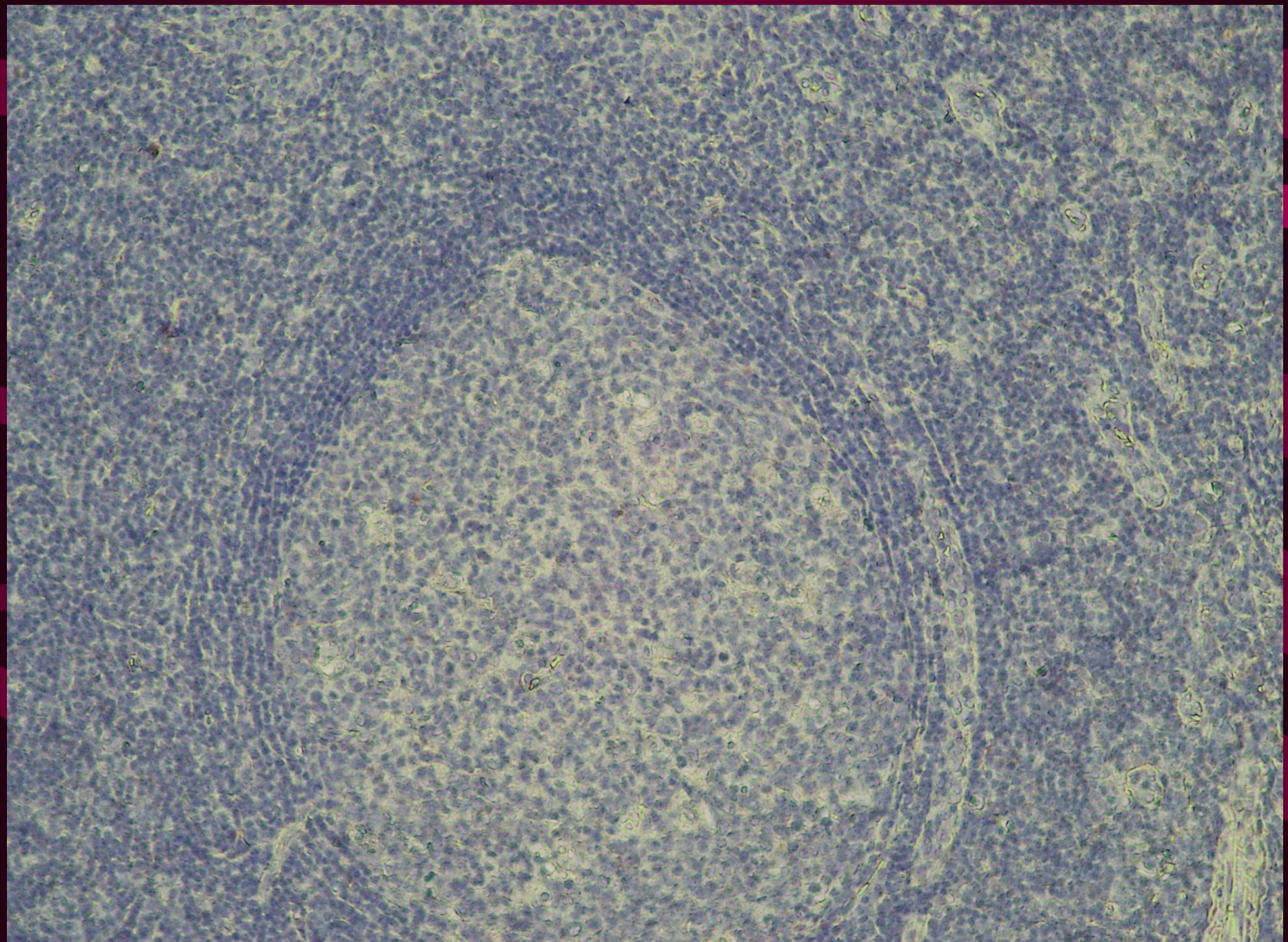
Foliculul limfoid nu este delimitat la periferie de o structură conjunctivă (capsulă) proprie, motiv pentru care periferia corticalei nu poate fi delimitată cu exactitate. Ei sunt alcătuiți din limfocite B care iau naștere în centrul clar germinativ și se maturizează funcțional în corticală. Totuși, la un pol al foliculului și în infiltratul limfocitar perifolicular, se găsesc și limfocite T.

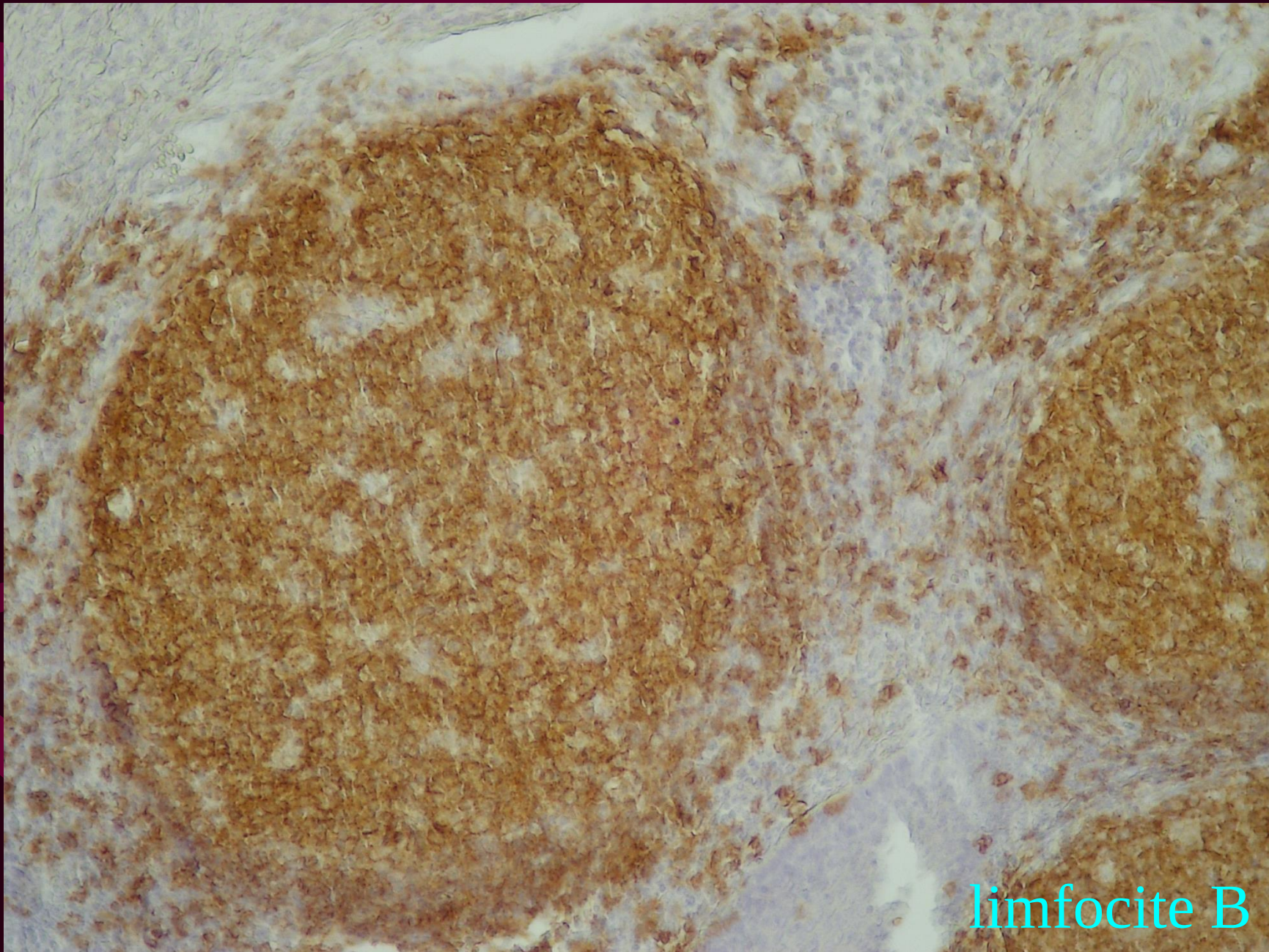
Foliculii limfoizi pot fi izolați, așa cum sunt în corionul mucoasei digestive și mucoasei respiratorii sau pot fi agminați (alăturați prin corticalele lor) așa cum sunt în corticala ganglionilor limfatici, plăcile Peyer, apendice cecal, amigdale etc.



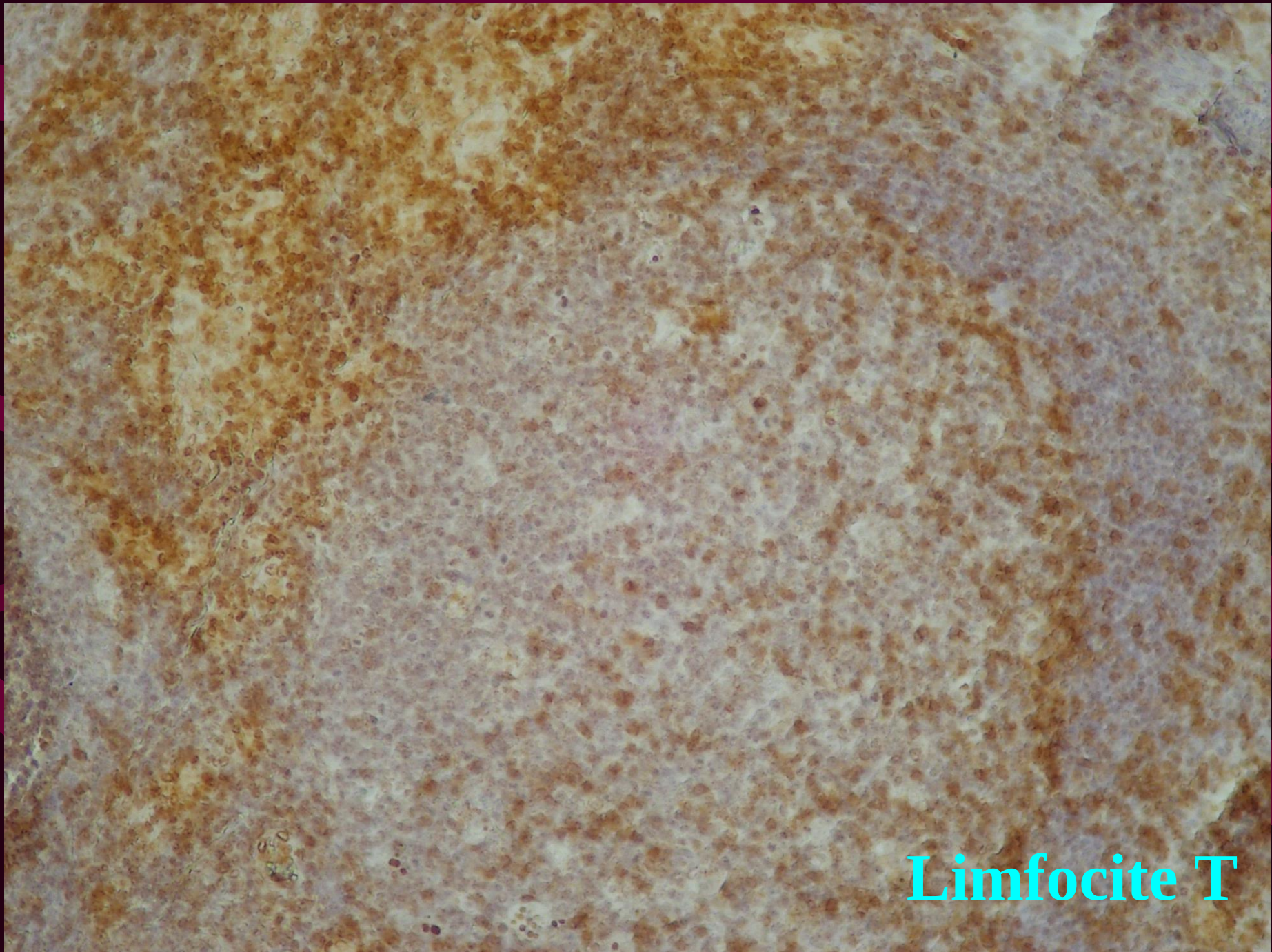




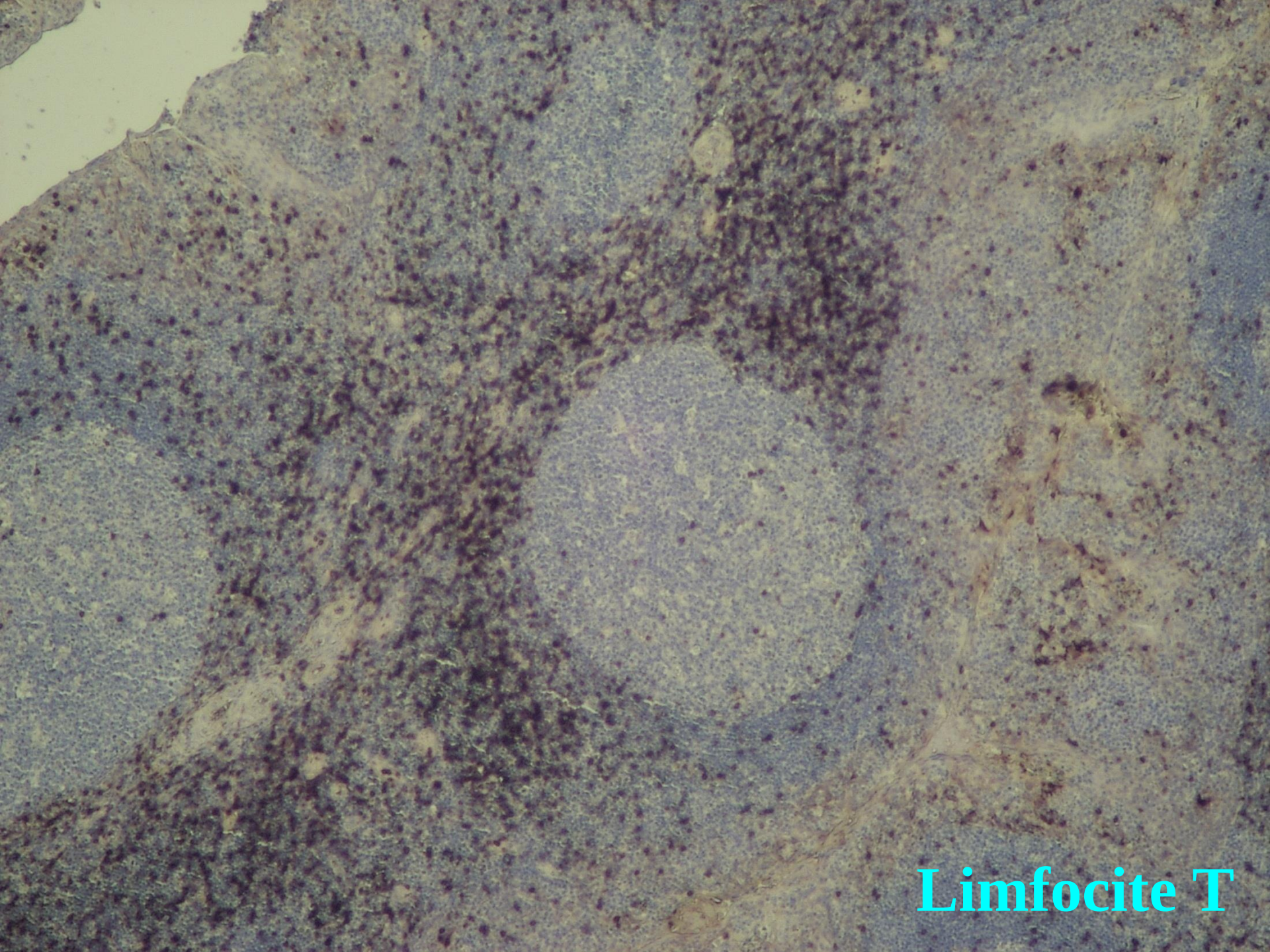




limfocite B

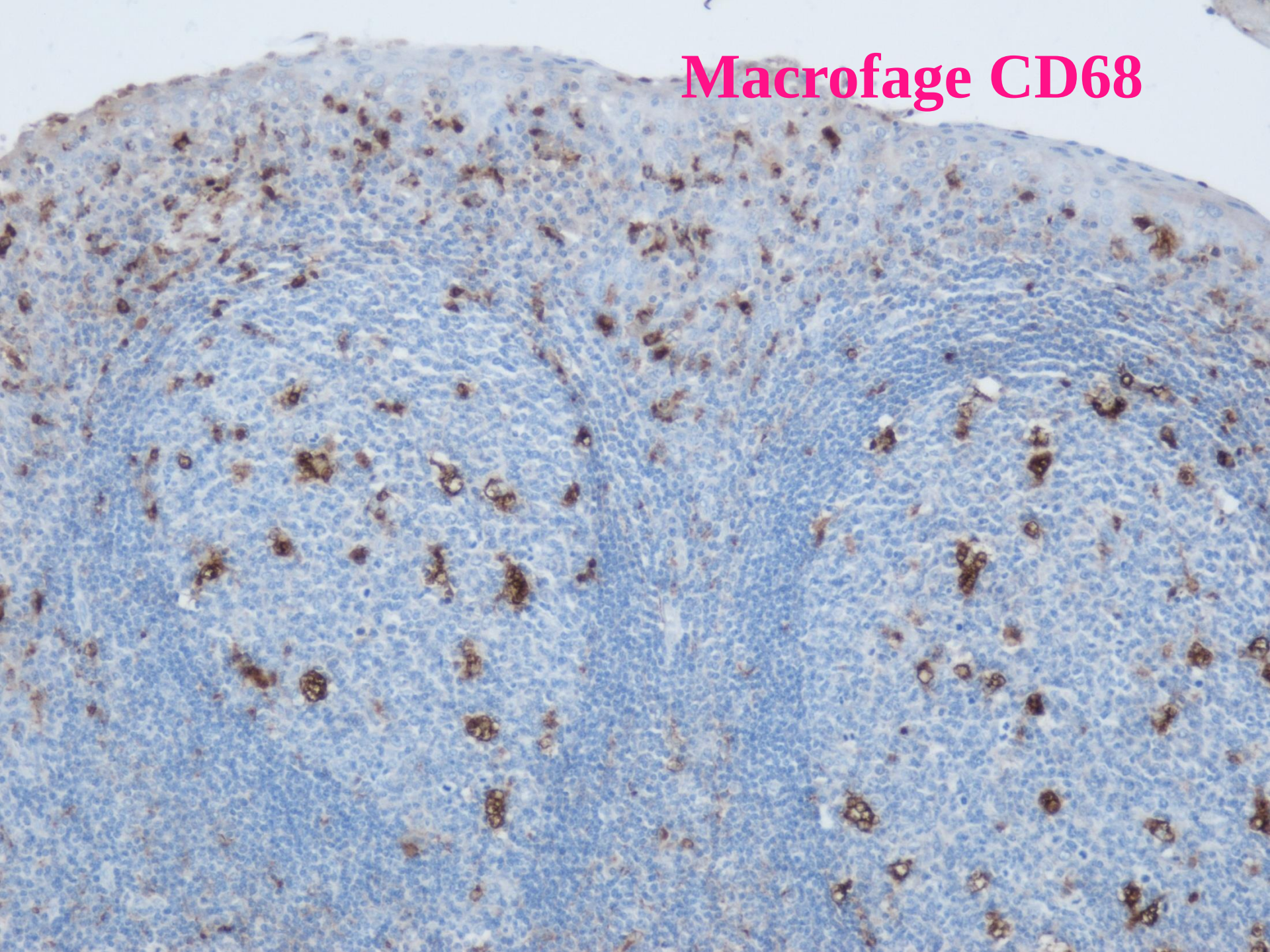


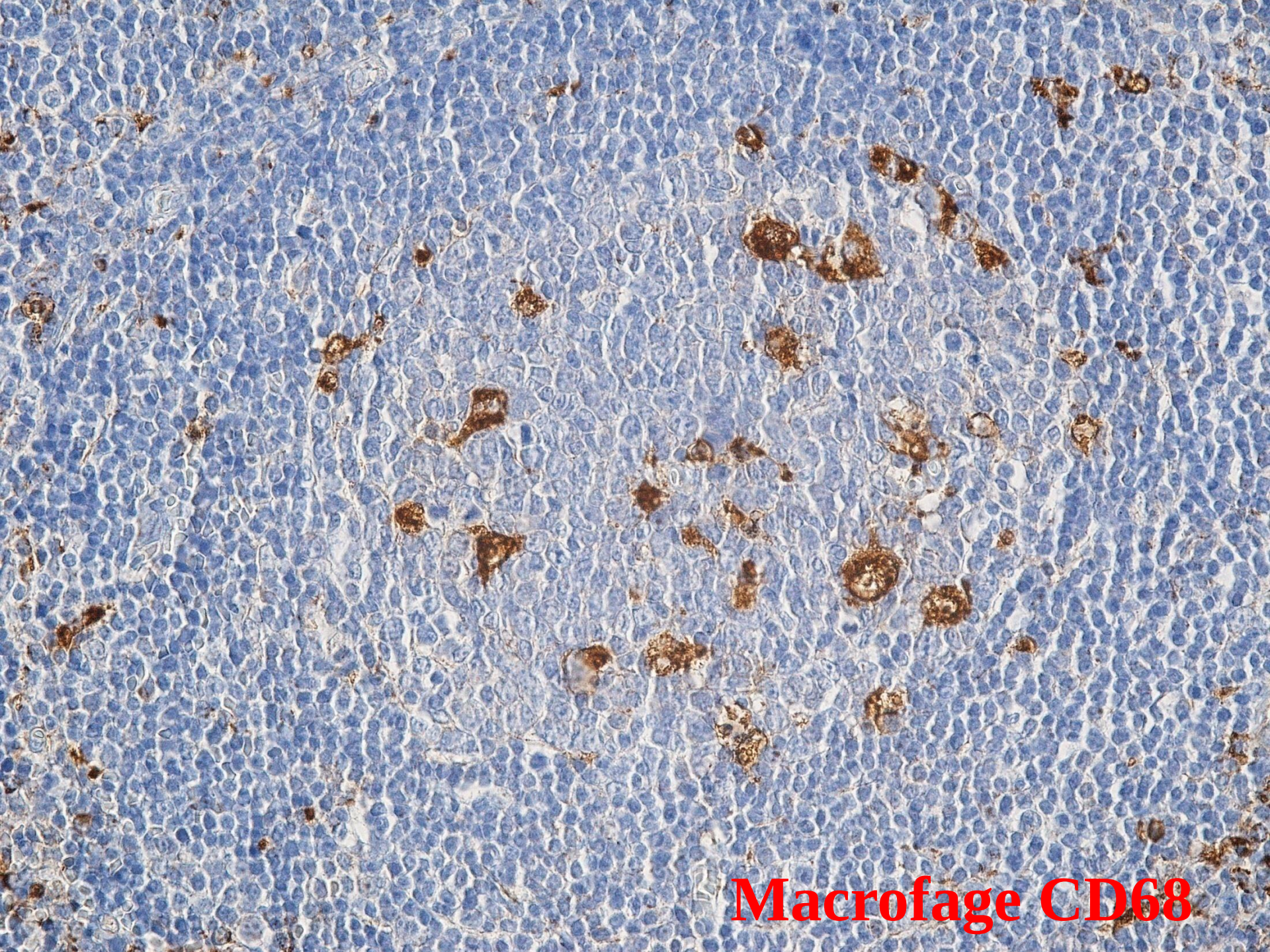
Limfocite T



Limfocyte T

Macrophage CD68





Macrophage CD68

TIMUSUL

Timusul este un **organ limfoepitelial** situat în mediastinul superior, înapoia sternului. La nou născut el cântărește circa 15-20 g, la pubertate circa 35-40 g, iar la adult suferă un proces de atrofie parenchimatoasă și involuție adipoasă, având circa 14-15 g. Totuși nici la vârste foarte înaintate activitatea sa nu este complet suprimată.

El ocupă un loc particular în sistemul limfoid atât prin structura cât și prin rolul său, deoarece timusul, spre deosebire de alte organe limfoide nu conține în parenchim foliculi limfoizi, iar stroma sa nu este conjunctivă ci epitelială. El joacă un rol esențial în imunitate, colonizând cu limfocite T alte organe și structuri limfoide.

Timusul este alcătuit din **doi lobi** de formă piramidală sau ovoidală, uniți în partea lor inferioară prin fața mediană. Fiecare lob este delimitat la exterior de o capsulă conjunctivo-vasculară care trimite în interiorul organului septuri conjunctive care împart parenchimul în **lobuli**. Lobulii timici au formă neregulată, poligonală și dimensiuni variabile de la 0,5 la 2 mm; pot fi complet delimitați de septurile conjunctive sau pot fi uniți mai mulți printr-o medulară comună.

Structura lobulului timic

Lobulul timic este considerat unitatea structurală și funcțională a timusului.

Fiecare lobul timic este delimitat la exterior de o structură conjunctivă reprezentată de capsulă sau septurile conjunctive care se desprind din capsulă. Atât capsula timică cât și septurile conjunctive desprinse din ea prezintă o structură fibroasă, bogată în fibre de collagen, puține fibre elastice și de reticulină, fibrocite, mastocite și vase sanguine. În unele septuri interlobulare mai voluminoase se găsesc și adipocite, chiar și la copil. Numărul adipocitelor stromale crește pe măsură ce se înaintează în vârstă. Septurile conjunctive conțin numeroase vase sanguine (arteriole, venule, capilare) și vase limfatice.

Din septurile conjunctive perilobulare se desprind septuri fine care pătrund în interiorul lobulului și însoțesc vasele sanguine intralobulare.

Pe preparatele histologice, în colorațiile uzuale (hematoxilină-eozină, tricromice), în fiecare lobul timic se disting două zone:

- o zonă periferică de aspect mai întunecat, bogată în celule mici cu nucleul hiperchrom numită **corticala lobulului**;
- o zonă mai clară ce ocupă partea centrală a lobulului numită **medulară**.

Histologic, lobulul timic este format din două componente: stomă și parenchim.

Stroma lobulului timic este o stromă particulară, specifică, fiind formată din **celule epiteliale** cu prelungiri, jonctionate între ele prin desmozomi, care creează o rețea tridimensională în ochiurile căreia se găsesc elementele parenchimului timic. Această stromă, spre deosebire de alte organe limfoide, nu conține fibre de reticulină, fiind un **citoreticul stromal**. Datorită prelungirilor pe care le prezintă, celulele epiteliale stromale mai sunt cunoscute ca "**celule dendritice**" sau ca "**celule reticulare epiteliale**". Prezintă un nucleu mare de circa 10 microni, rotund, așezat central, hipocrom și nucleolat. În citoplasma lor s-au evidențiat organite celulare comune, granule și vacuole, precum și tonofilamente, elemente ultrastructurale specifice celulelor epiteliale.

Unele celule stromale aplatizate învelesc traveele conjunctive perivascularare sau se dispun ca o teacă (**teaca epitelială**) în jurul membranei bazale a capilarelor sanguine. Acest ansamblu celular stromal participă la formarea **barierei timice** care izolează celulele parenchimului timic de circulația sanguină prin care se vehiculează substanțe antigenice. Se asigură astfel proliferarea și maturarea antigen-independentă a timocitelor (limfocitelor timice) și este împiedicată implicarea timusului în reacțiile imunitare.

Numeroase studii ultrastructurale și de imunohistochimie au demonstrat că celulele epiteliale stromale reprezintă locul în care sunt elaborați hormonii timici: **timozină**, **factorul umoral timic**, **factorul timic stimulator al limfopoiezei**. Timozina stimulează exprimarea pe suprafața limfocitelor tinere a markerilor specifici, iar factorul umoral timic stimulează diferențierea limfocitelor CD8. Acțiunea hormonilor timici asupra diferitelor țesuturi și organe este puțin cunoscută.

În medulara timică există unul sau mai mulți **corpusculi Hassall** (formațiuni histologice specifice timusului), la formarea cărora participă numai celulele stromale.

Corpusculii Hassall sunt formațiuni rotunde sau ovalare, cu diametrul variabil de la 20 la 200 de microni, cu structură policromatică, neomogenă. La periferia lor există câteva straturi de celule epiteliale aplatizate, acidofile, dispuse concentric, intrucându-se unele în altele (ca foile unui bulb de ceapă). Partea centrală a corpusculului Hassall apare uneori chistică, alteori este formată din lamele citoplasmice hialinizate, resturi nucleare și celulare. Studii de microscopie electronică au demonstrat ca acești corpusculi reprezintă locul de degenerescență a celulelor reticulare epiteliale. Celulele periferice ale corpusculului Hassall pe măsură ce evoluează spre centrul acestuia își intensifică sinteza de granule de keratohialină (conferind zonei centrale a corpusculului un aspect bazofil), tonofilamentele devin mai dense și mai groase și formează o rețea neregulată la suprafața căreia aderă materialul format de granulele de keratohialină. Celulele care pătrund în centrul corpusculului își elimină nucleul și se transformă în lamele keratinizate, groase, omogene, similar celulelor din stratul cornos al epidermului.

Corpusculii Hassall cresc numeric în raport cu vârsta.

Parenchimul timic este format preponderent din limfocite T (timocite).

Dispunerea limfocitelor în parenchimul timic nu este omogenă, ceea ce determină apariția a două zone în cadrul lobulului:

- zona corticală - situată la periferia lobulului;
- zona medulară - situată în centrul lobulului.

Corticala timică începe imediat sub capsulă sau sub traveele conjunctive care delimitează lobulul. Are o grosime variabilă (este mai groasă la nou născut și copilul mic și mai redusă al adolescent și adult) și se continuă fără nici o delimitare netă cu zona medulară.

Linfocitele T sunt mult mai numeroase în corticala lobulului timic decât în medulară. În corticală, limfocitele au o dispoziție radiară de la periferia lobulului spre zona medulară. Cea mai mare parte din limfocite au deja pe membrană antigene specifice limfocitelor T. Sunt celule rotunde, cu un nucleu mare, de 5-6 micrometri, hiperchromatic, care ocupă cea mai mare parte a celulei. Citoplasma este intens bazofilă și apare ca un lizereu la periferia nucleului. Toate aceste aspecte microscopice sunt răspunzătoare de aspectul mai întunecat al corticalei care apare în colorațiile uzuale. Sub capsula timică se găsesc numeroase celule tinere, **limfoblaste**, în mitoză.

Printre limfocite s-au pus în evidență numeroase celule epiteliale, cu rol de susținere, dar și numeroase macrofage care au rolul de a fagocita resturile celulare rezultate din involuția timocitelor.

Medulara timică conține o populație celulară mai heterogenă: limfocitele T sunt mai puține decât în corticală, celulele epiteliale stromale și macrofagele sunt mai numeroase. Caracteristic medularei timice este prezența corpusculilor Hassall.

Vascularizația timusului. Bariera sânge - timus.

Vascularizația timusului este asigurată de ramuri arteriale care provin din arterele tiroidiene inferioare și arterele mamare interne. Ele traversează capsula organului și pătrund în septurile conjunctive interlobulare. De aici, pe calea traveelor conjunctive intralobulare, pătrund în lobul și se anastomozează formând un cerc arteriolar la limita dintre corticală și medulară. Din acest cerc arteriolar se desprind capilare care merg radier atât în corticală cât și în medulară. Capilarele din corticală sunt mult mai numeroase decât cele din medulară.

Capilarele sanguine, atât din medulară cât și din corticală, se încurbează în ansă, revin la limita medulară-corticală și drenează sângele în venule postcapilare situate la acest nivel. Aceste venule prezintă un endoteliu înalt, de aspect cubic și permit trecerea limfocitelor T în circulația sanguină. Venulele postcapilare se îndreaptă spre septurile interlobulare și confluează în venule interlobulare care drenează sângele în venele tiroidiene inferioare și venele mamare interne.

Capilarele lobulului timic sunt formate dintr-un endoteliu continuu sub care se găsește o membrană bazală, de asemenea continuă. În jurul capilarelor există o tramă fină de țesut conjunctiv format din fibre de colagen, macrofage, fibroblaste și puțină substanță fundamentală. Capilarele sanguine și țesutul conjunctiv pericapilar sunt învelite de un manșon celular continuu format din celule stromale, reticulo-epiteliale, astfel că limfocitele timice sunt izolate de antigenele circulante. Această structură, cunoscută sub numele de **bariera timică** sau **bariera timus-sânge** este formată din următoarele elemente:

- endoteliul capilar continuu;
- membrana bazală subendotelială;
- țesutul conjunctiv pericapilar care conține macrofage ce pot neutraliza eventualele antigene care au trecut peretele capilar;
- celulele reticulo-epiteliale stromale.

Histofiziologia timusului

Timusul este un organ limfoid central unde se diferențiază și se maturează **limfocitele T**. El reglează reacțiile imunitare și în special **imunitatea celulară**. Acțiunea timusului asupra procesului de limfopoieză și implicit asupra imunității are loc în special în perioadele prenatală și postnatală precoce. Timectomia experimentală la animalele nou-născute determină aplazia organelor limfoide periferice, limfopenie sanguină, perturbarea imunității celulare și grave tulburări trofice.

Limfocitele T iau naștere în zona externă a corticalei lobulului timic. Aici ele își exprimă markeri de suprafață CD4 și CD8. Aceste timocite migrează spre zonele profunde ale corticalei și se multiplică activ. Limfocitele CD4 sunt limfocite "inductoare", pe când limfocitele CD8 sunt limfocite citotoxice și supresoare.

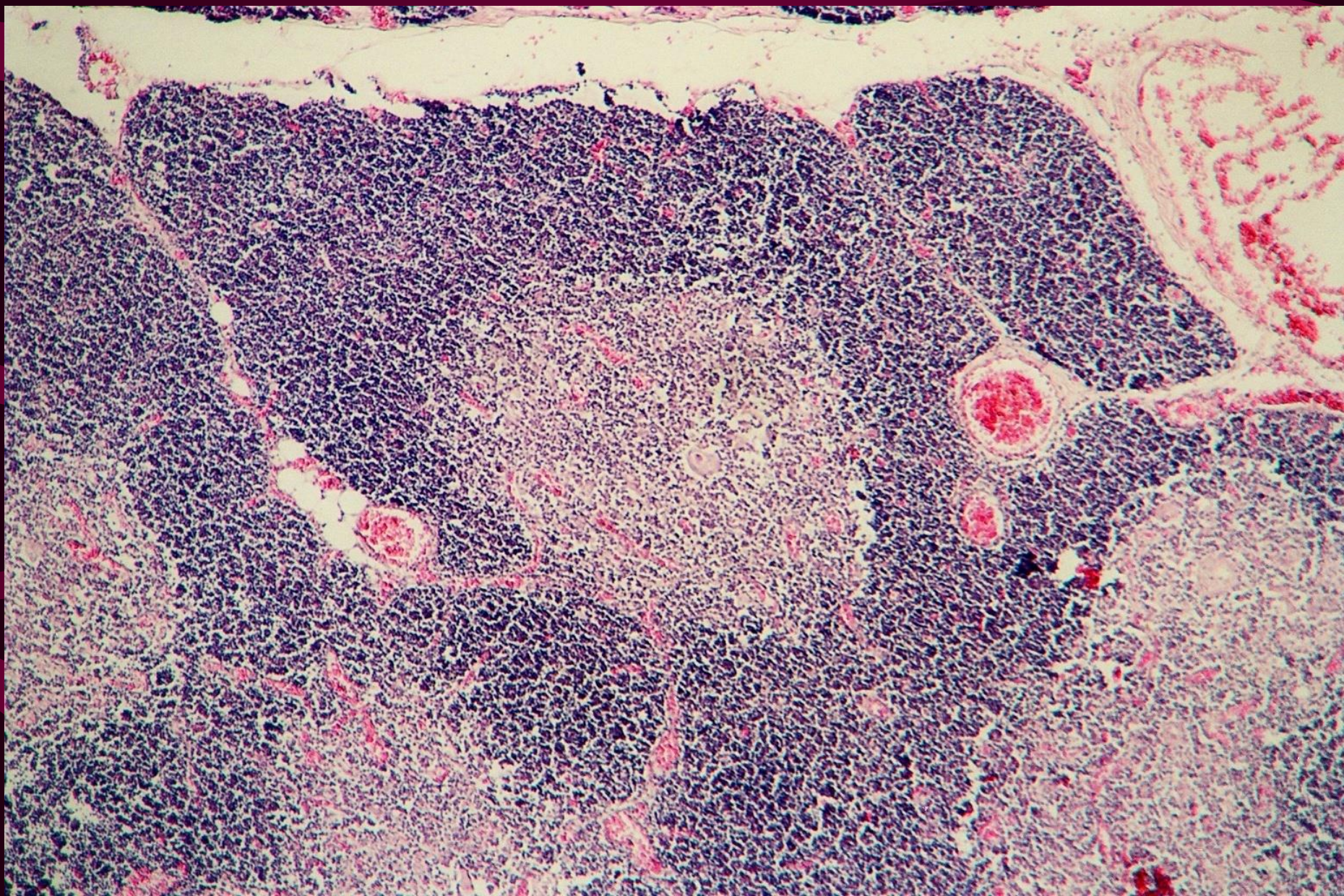
În timpul procesului de diferențiere, timocitele își exprimă pe suprafața plasmalemei moleculele **complexului major de histocompatibilitate (MHC)** prin care ele sunt capabile să recunoască structurile proprii organismului de stucturile antigenice, deci să diferențieze structurile **self** de cele **non-self**.

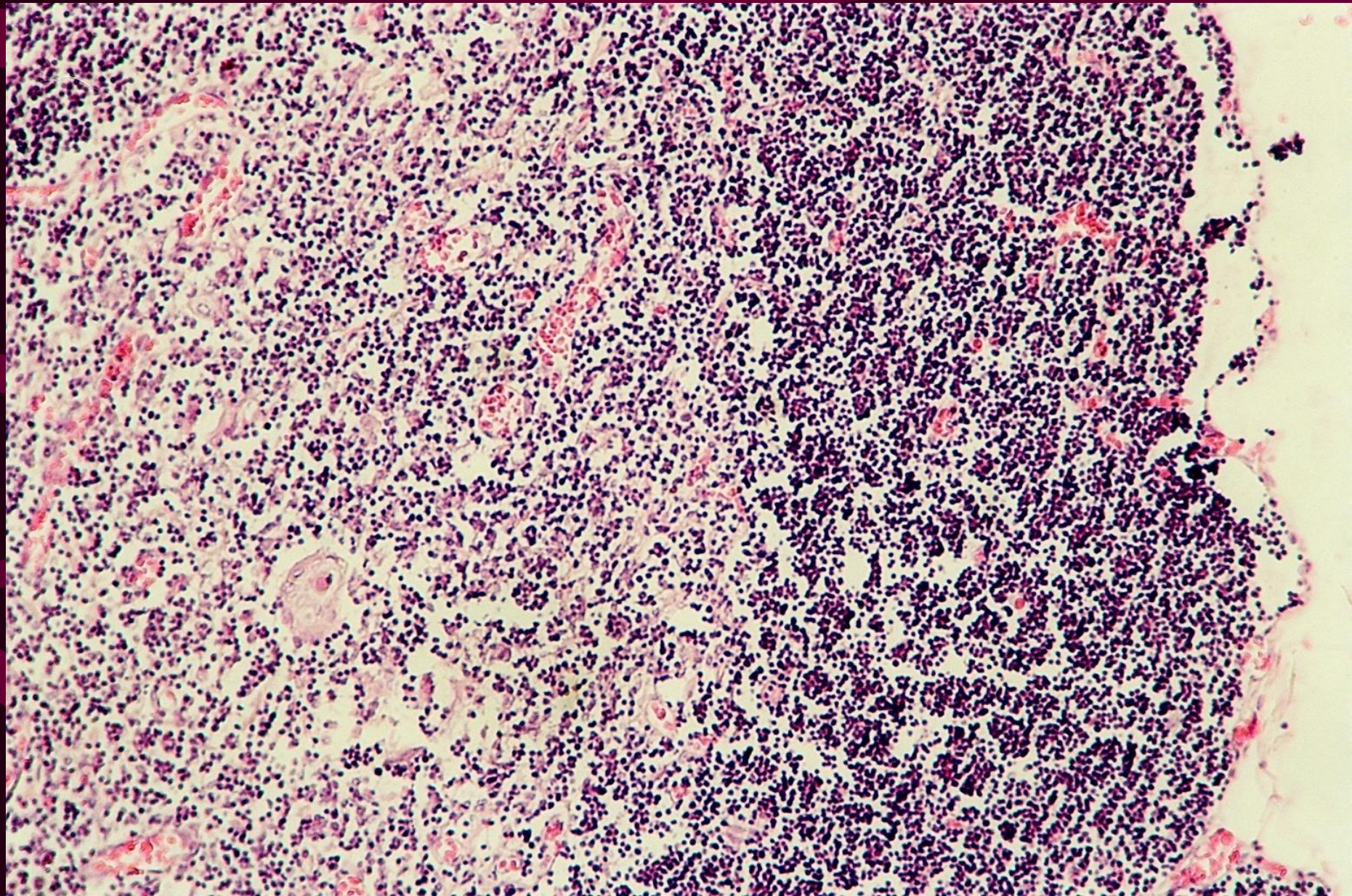
Diferențierea limfocitelor și maturarea lor funcțională este controlată de celulele epiteliale stromale care elimină limfocitele "defecte".

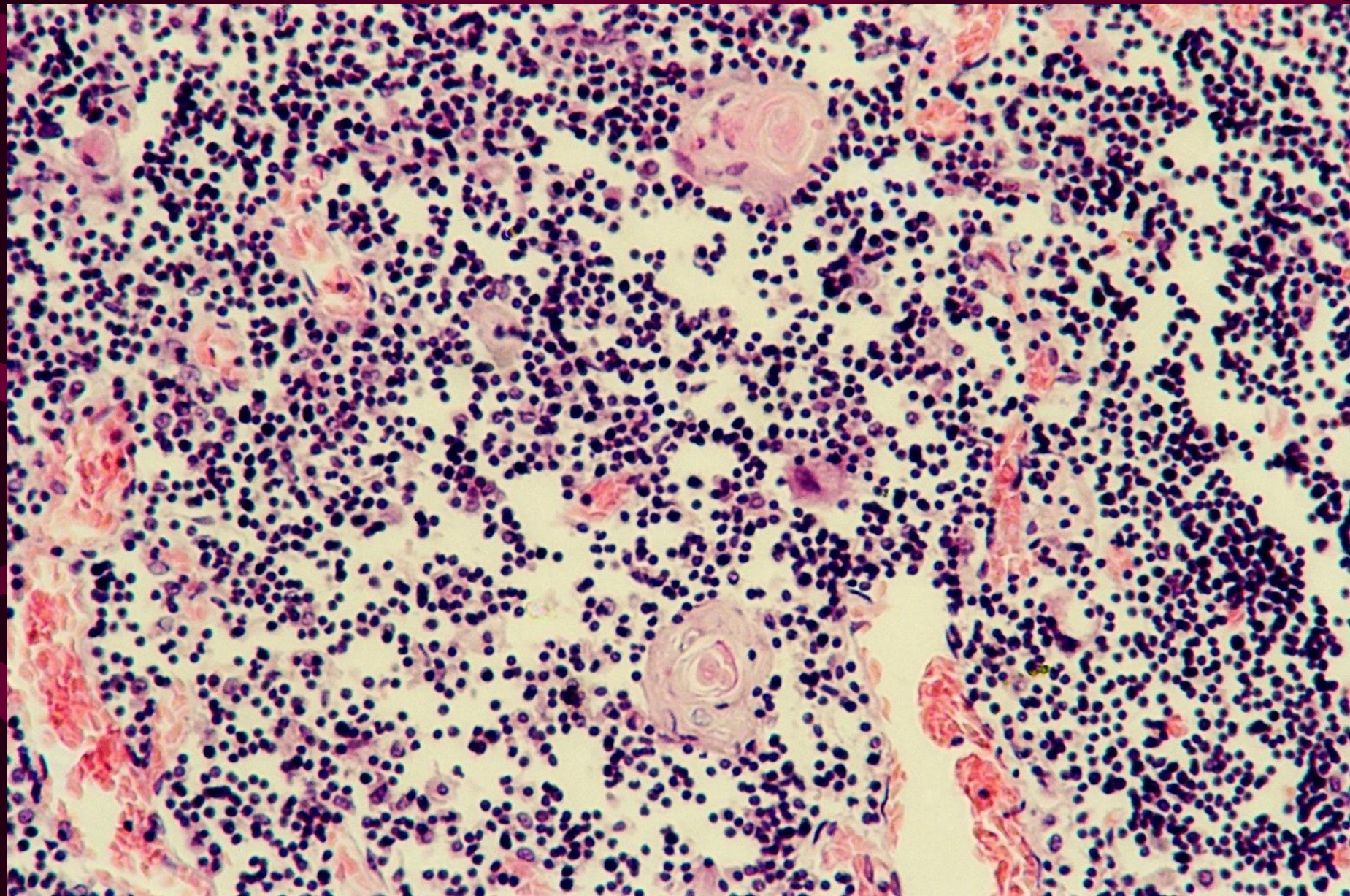
Limfocitele T care pătrund în circulația sanguină vor coloniza organele limfoide periferice formînd "zonele timodependente" din splină, ganglioni limfatici, apendice etc. Ele au o viață scurtă, de la cîteva ore la cîteva zile, dar pot deveni și limfocite cu viață lungă în urma contactului cu un antigen "limfocite cu memorie".

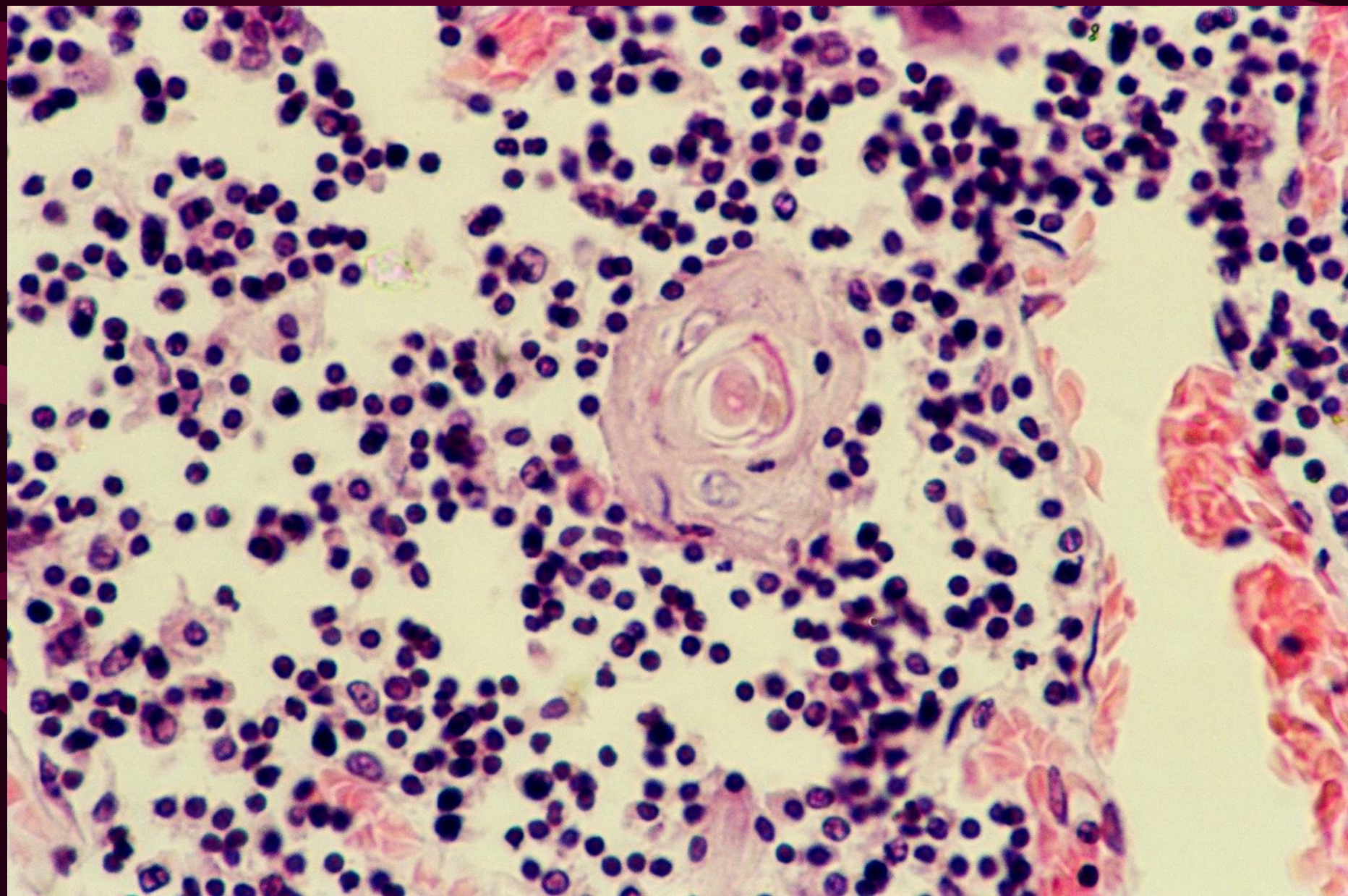
Involuția timusului

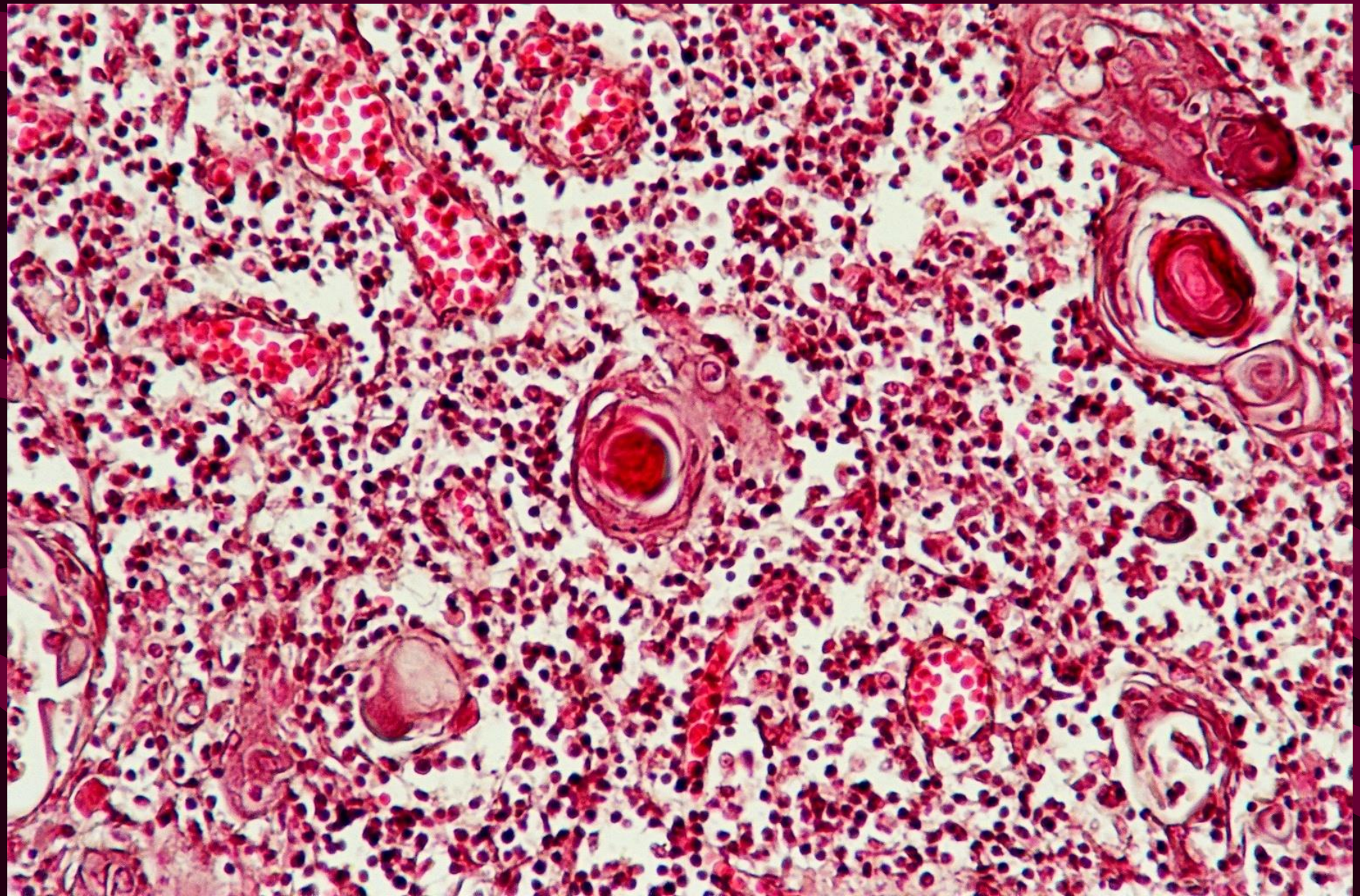
După pubertate timusul începe să involueze. Fenomenele de involuție se manifestă prin reducerea progresivă a parenchimului limfoid, ștergerea diferențelor dintre corticala și medulara lobulului timic, creșterea numărului de macrofage intralobulare, sporirea numărului și volumului corpusculilor Hassall, dezvoltarea stromei perilobulare și apariția unei cantități mari de adipocite în septurile conjunctive interlobulare sau la nivelul capsulei.

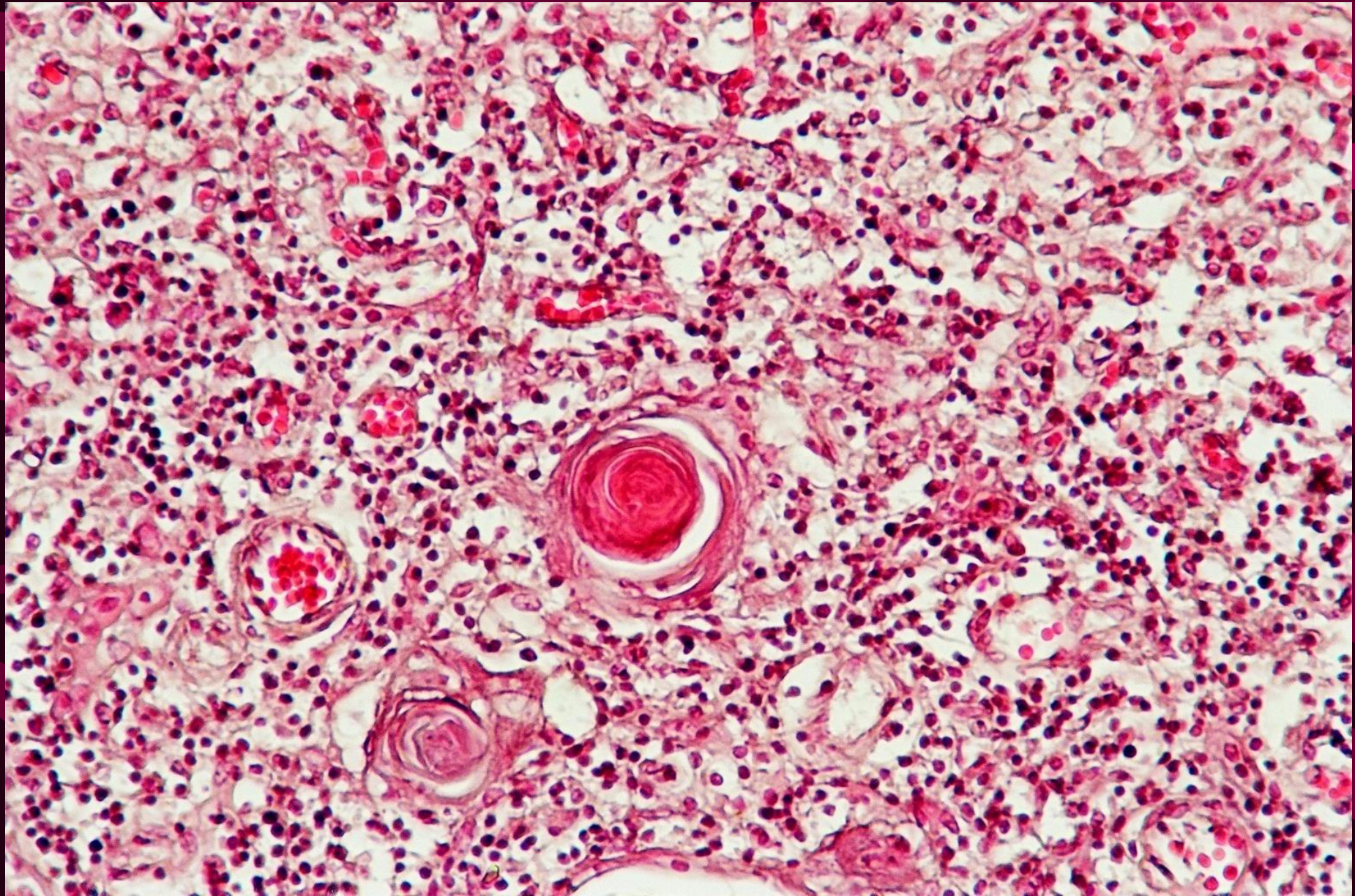


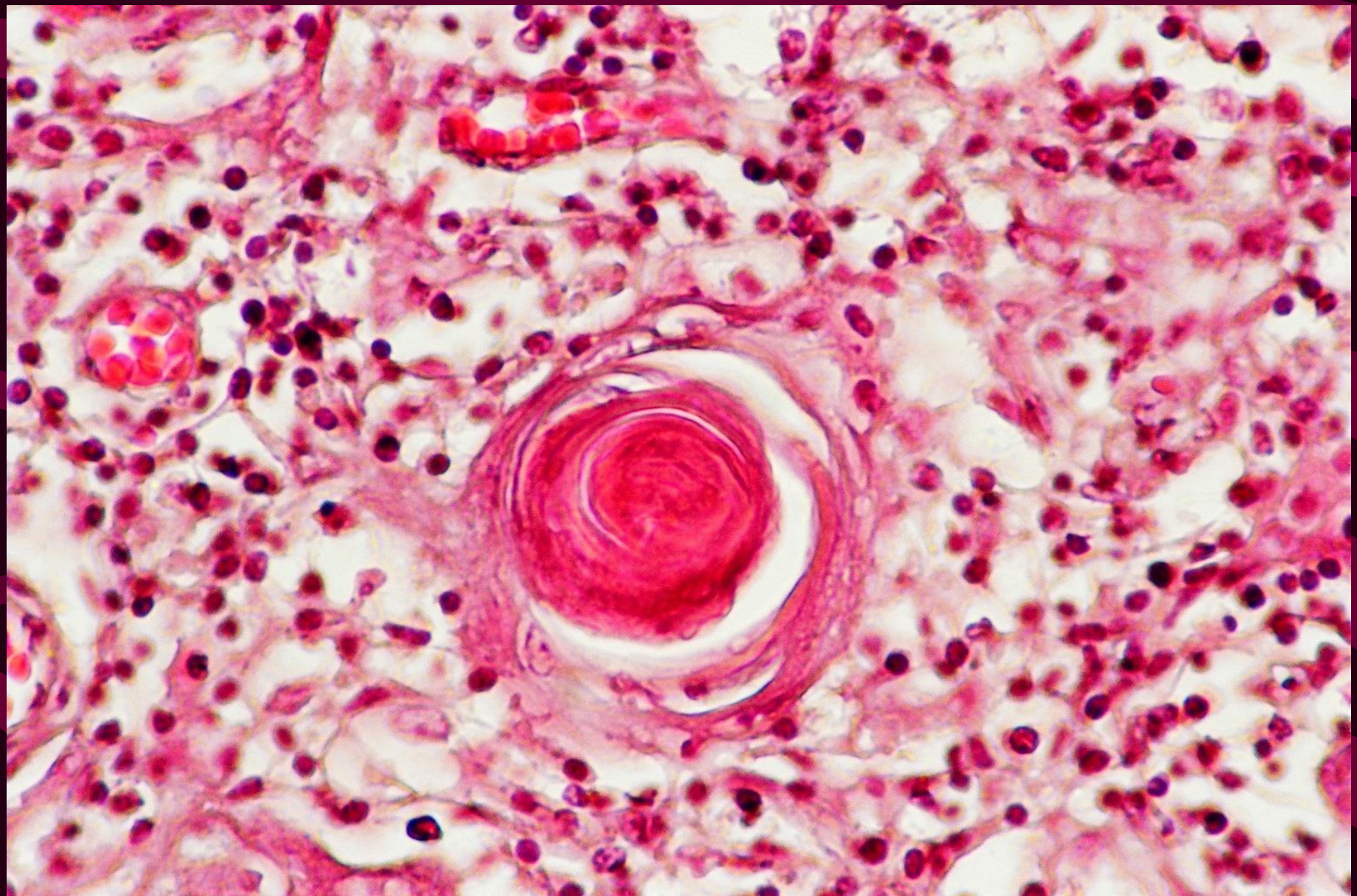












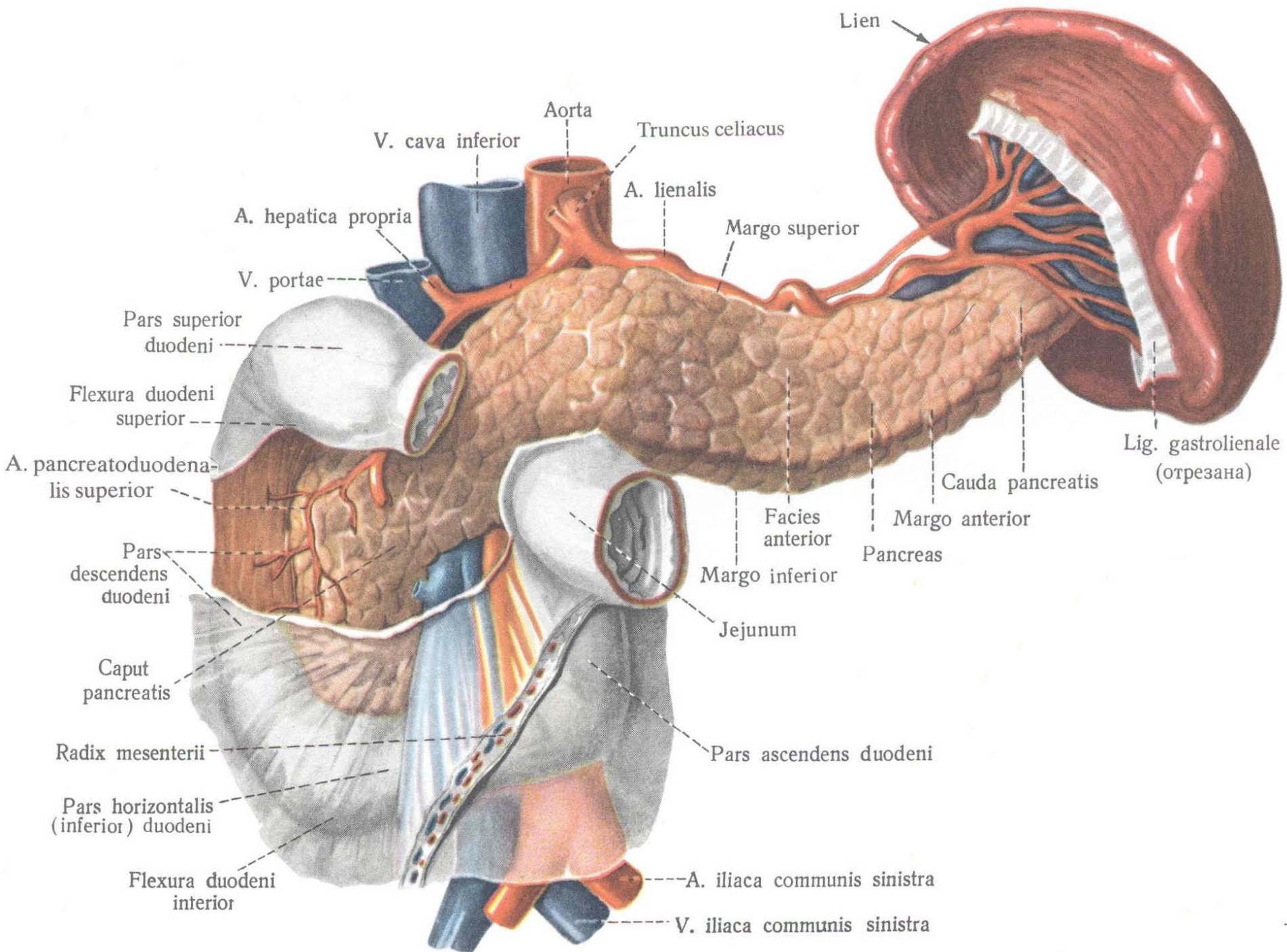
SPLINA

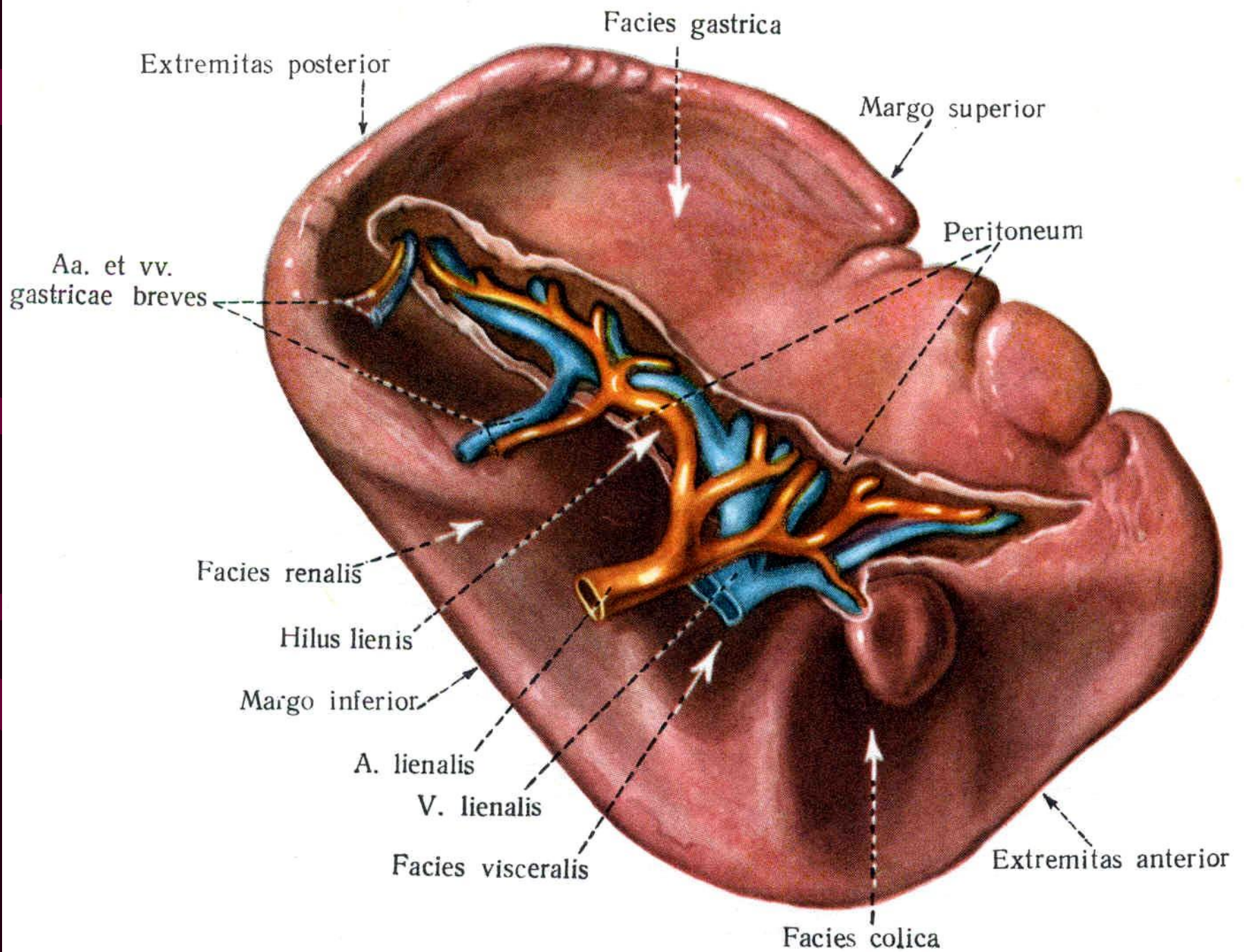
Este un organ limfoid periferic, situat în hipocondrul stâng, între stomac și rinichiul stâng. Ea are o formă ovalară, aplatizată, prezentând o față externă convexă în raport cu peretele toraco-abdominal, o față internă ușor concavă și doi poli: polul superior și polul inferior. Pe fața internă, în zona centrală prezintă hilul splenic, locul prin care pătrunde în organ artera splenică și nervii splenici și iese vena splenică și vasele limfatice eferente (splina nu are vase limfatice aferente). Greutatea medie a splinei este de circa 200 g.

La periferie splina este delimitată de o capsulă conjunctivă cu grosimea de câțiva mm. Capsula splenică este formată din fibre de collagen dispuse ordonat, rare fibre elastice, fibroblaste și câteva fibre musculare netede (în partea profundă a capsulei). Din capsulă se desprind septuri conjunctive care pătrund în organ și se anastomozează delimitând spații areolare de formă și dimensiuni variate. La nivelul hilului splenic țesutul conjunctiv este mult mai bine reprezentat. Capsula și trabeculele conjunctive formează "scheletul" conjunctiv al splinei care oferă suport pentru stroma specifică și pentru parenchimul splenic.

În secțiune, splina prezintă macroscopic două tipuri de structuri:

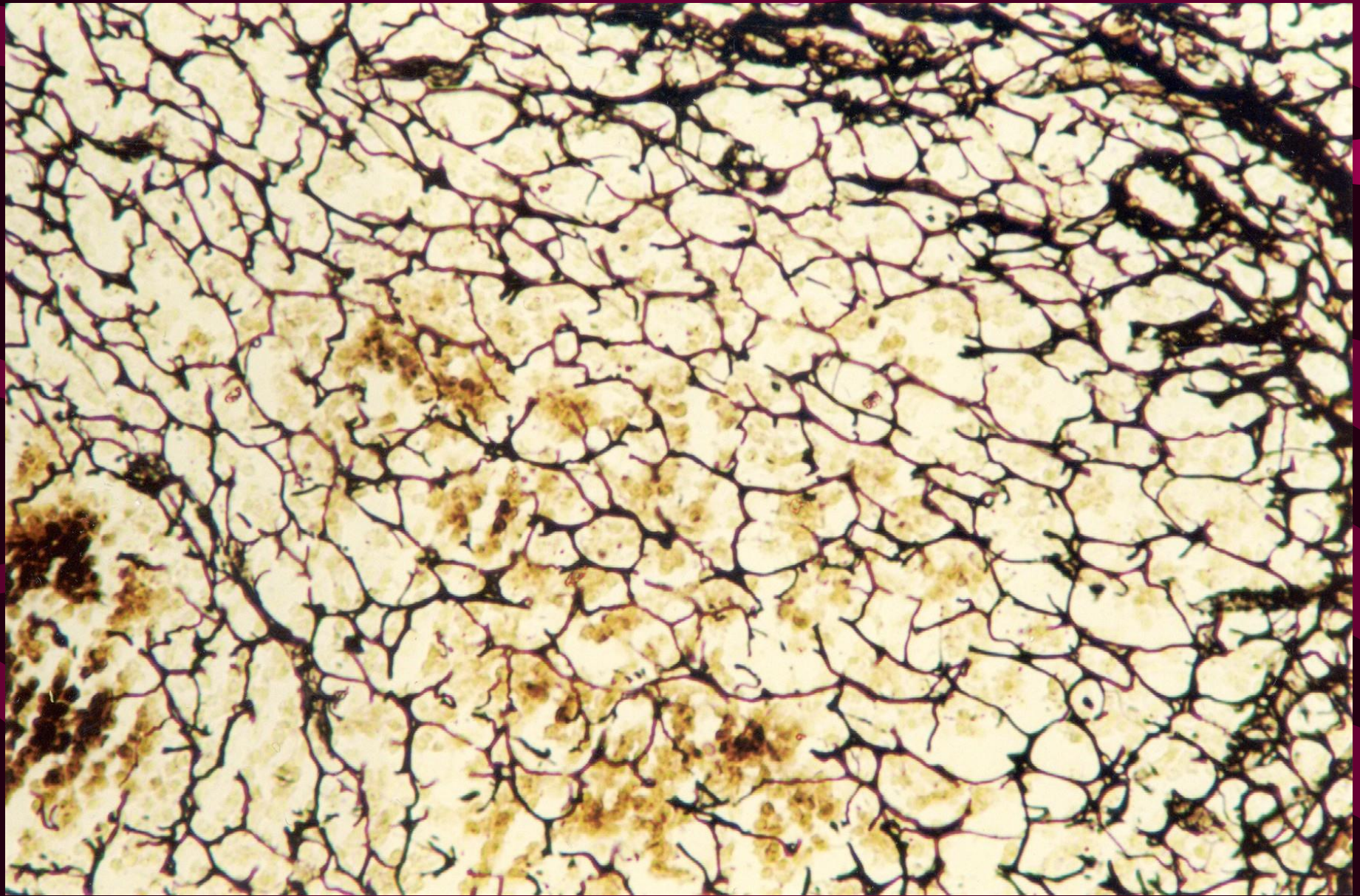
- **pulpa roșie** formată dintr-un țesut îmbibat cu cantități mari de sânge
- **pulpa albă** formată din insule albicioase cu diametrul de 1-3 microni (corpusculii Malpighi) diseminate relativ omogen în structura pulpei roșii.

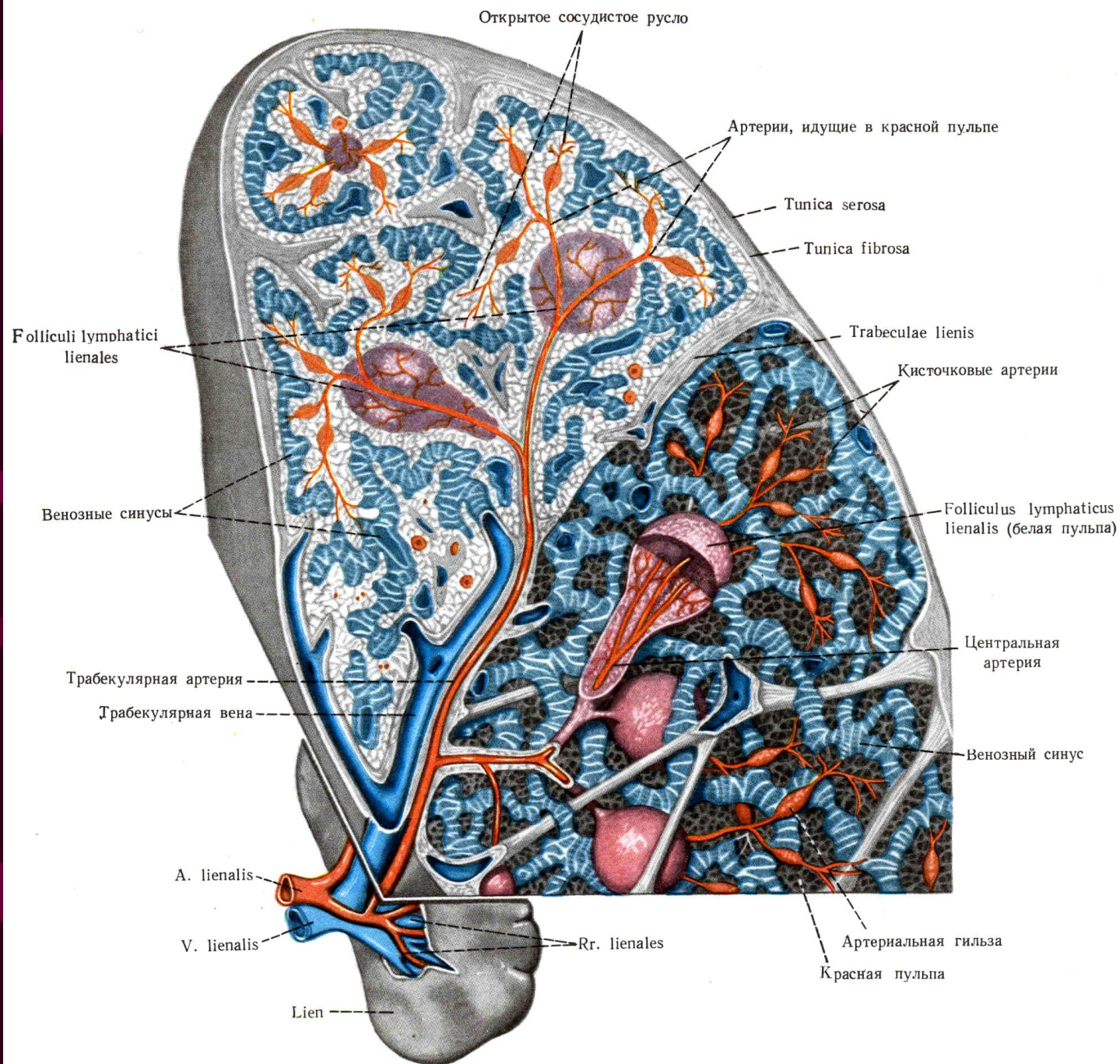




Stroma splenică este o stromă specifică, fiind formată din țesut reticular spongios și celule reticulare. Fibrele de reticulină formează o rețea plexiformă în ochiurile căreia există celulele parenchimului limfoid. Celulele reticulare sunt celule stelate cu prelungiri foarte lungi care se inseră pe fibrele de reticulină. Această stromă este prezentă atât la nivelul pulpei albe cât și la nivelul pulpei roșii. Stroma specifică se inseră pe capsula organului, pe septurile (treveele, trabeculele) conjunctive care se desprind din capsulă și pe țesutul conjunctiv perivascular. Ea alcătuiește o rețea fibrilară fină, puțin rezistentă, ceea ce explică fragilitatea și friabilitatea splinei la traumatisme.

Parenchimul splenic este format din **pulpa albă** și **pulpa roșie**. Arhitectura parenchimului splenic este determinată în mare parte de dispunerea vaselor sanguine. Artera splenică, ramură a trunchiului celiac, se divide la nivelul hilului și dă mai multe ramuri care pătrund în trabeculele conjunctive ce se desprind din capsulă. La rândul lor, **arterele trabeculare** dau ramuri care pătrund în septurile conjunctive ce se desprind din trabecule. Din aceste ultime ramificații se desprind artere cu diametrul de circa 0,2 mm care pătrund în parenchimul splenic. Aceste artere numite "**arterele centrale**", sunt înconjurate de o teacă continuă de țesut limfoid formând "**manșoanele limfoide periarteriale**". Manșoanele limfoide sunt formate din limfocite mici și rare celule reticulare. Din loc în loc, de-a lungul manșoanelor limfoide periarteriale, apar excentric foliculi limfoizi (corpusculii Malpighi). Foliculii limfoizi pot fi primari sau secundari.





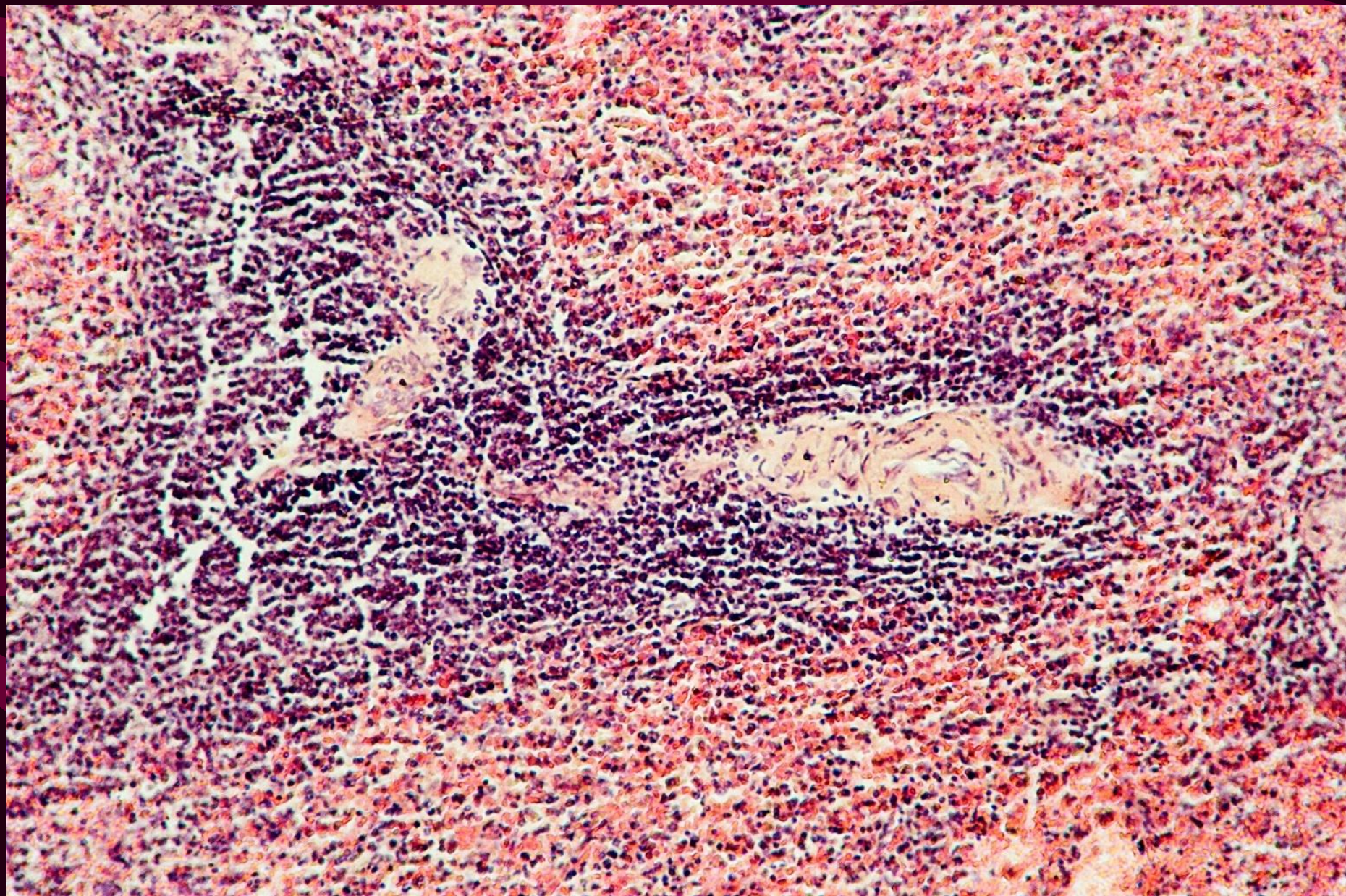
Manșoanele limfoide (structuri timo-dependente) și corpusculii Malpighi (structuri burso-dependente) formează pulpa albă.

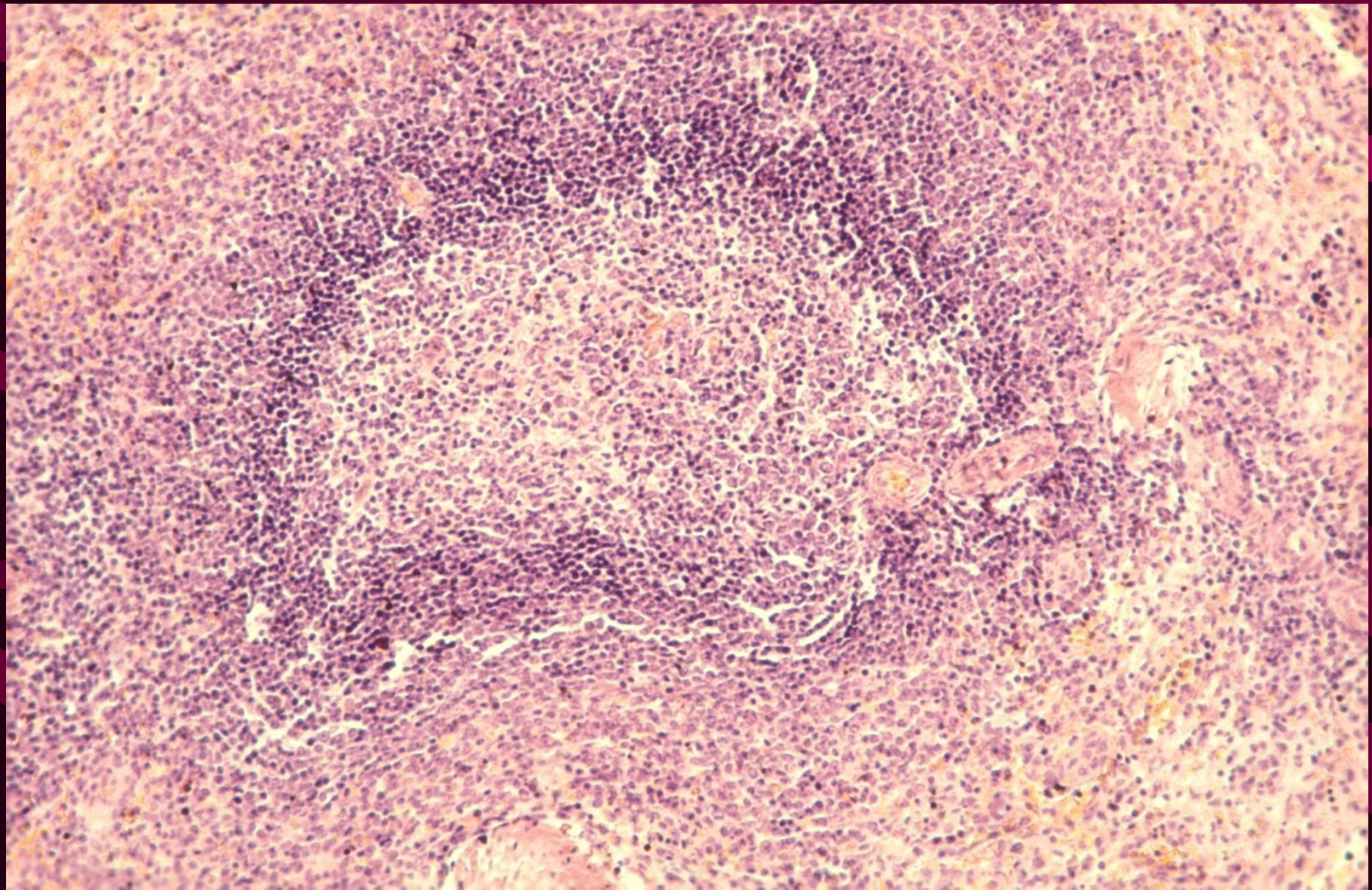
Pulpa roșie este formată din cordoanele Billroth și capilarele sinusoide.

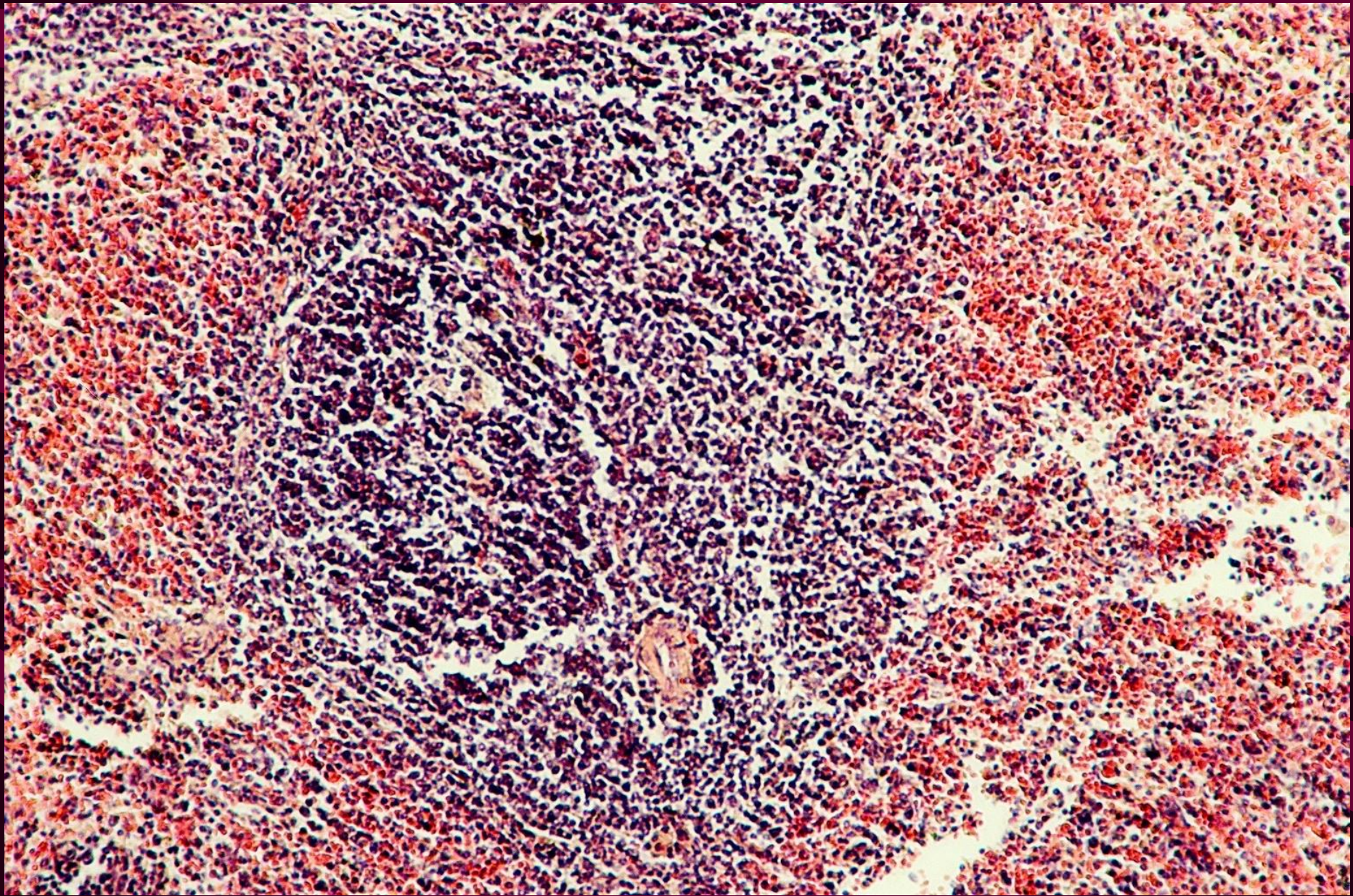
Cordoanele Billroth sunt formate din țesut limfoid care umple spațiile dintre capilarele sinusoide. Se găsesc aici numeroase celule reticulare care trimit prelungiri până în lumenul capilarelor sinusoide, numeroase macrofage care prezintă în citoplasmă resturi de hematii endocitate, hematii întregi sau un pigment brun de hemosiderină rezultat din fagocitoza hematiilor, plasmocite izolate sau grupate în insule de 5-6 celule, rare limfocite mici, rare hematii și plachete sanguine. Stroma este formată din fibre de reticulină care se inseră pe membrana bazală a capilarelor sinusoide.

Capilarele sinusoide formează o rețea vasculară imensă. Sunt capilare cu peretele discontinuu, cu lumen neregulat, cu diametrul de la 30 la 100 micrometri. Peretele capilar este format din celule endoteliale alungite care lasă spații largi între ele de circa 10-40 micrometri. Celulele prezintă un nucleu turtit, așezat central; citoplasma conține organite citoplasmice comune, numeroși microtubuli și microfilamente, vezicule de pinocitoză. Celulele endoteliale se jonctonează între ele prin fine punți citoplasmice laterale și se sprijină pe o membrană bazală discontinuă. Rețeaua de fibre de reticulină se dispune în jurul capilarelor sub forma de inele, la intervale regulate, perpendiculare pe axul vasului, "ca cercurile în jurul butoiului" (**inelele lui Henle**). Printre discontinuitățile capilarelor celulele reticulare și macrofagele își trimit prelungirile până în lumenul capilarului de unde captează antigenele.

Zona marginală este reprezentată de o lamă de țesut limfoid care se interpune între pulpa albă și pulpa roșie. Această structură conține numeroase celule reticulare, numeroase capilare sinusoide dilatate, macrofage, limfocite, plasmocite, monocite, hematii, plachete sanguine, resturi celulare.







Vascularizația pulpei roșii.

Arteriiolele pulpei roșii provin din arteriiolele centrale. Unele din aceste arteriiole se capilarizează rapid în manșoanele limfoide periarteriale, altele se capilarizează în zona marginală, iar altele pătrund în pulpa roșie unde dau ramificații arteriolare scurte și drepte, neanastomozate, denumite **arteriiole penicilate**. Fiecare arteriolă penicilată dă 2-3 arteriiole situate în cordoanele Billroth. Aceste arteriiole pierd elementele elastice și fibrele musculare din tunica medie, peretele lor fiind înconjurat de numeroase macrofage și celule reticulare care realizează o formațiune elipsoidă numită "**husa Sweigger-Seidel**". Capilarele rezultate din arteriiole se deschid fie în țesutul limfoid al cordoanelor Billroth realizând "**circulația deschisă**" fie în sinusoidale splenice realizând "**circulația închisă**". Prin cordoanele Billroth circulația sângelui se realizează încet, pe când prin capilarele sinusoidale circulația este ceva mai rapidă.

Capilarele sinusoidale se varsă în venele pulpare care conduc sângele în venele trabeculare, iar de aici în vena splenică. Sângele venos splenic este bogat în limfocite, plasmocite și macrofage.

Fiecare capilar sinusoid este prevăzut cu un sfincter precapilar și un sfincter postcapilar care reglează circulația sângelui în "sistem închis" (rapid) sau "sistem deschis" (lent). Reglarea circulației sanguine în capilarele sinusoidale splenice este încă insuficient cunoscută.

Circulația limfatică a splinei este, de asemenea, mai puțin cunoscută. Ea începe prin capilare limfatice la nivelul pulpei albe și în zona marginală. Aceste capilare confluează în vase limfatice eferente care însoțesc venele splenice și se varsă în ganglionii hilari sau din vecinătatea splinei.

Histofiziologia splinei

Splina prezintă numeroase funcții. Ea este un adevărat **filtru biologic** al sângelui datorită prezenței a numeroase macrofage și a "arhitecturii" microcirculației sanguine. Aici sunt reținute și distruse numeroase antigene care au pătruns în sistemul vascular sanguin. La nivelul splinei circulația în sectorul capilar este mult încetinită, ceea ce permite un contact mult mai prelungit al macrofagelor cu masa sanguină. Deschiderea și închiderea sfincterelor pre- și postcapilare determină dirijarea sângelui fie prin capilarele sinusoide (circulație închisă), fie prin structura cordoanelor Billroth (circulație deschisă).

Ca organ **limfoid periferic** splina produce limfocite T (în zonele timodependente) și limfocite B (în zonele busodependente). Producerea limfocitelor este urmarea participării splinei la răspunsul imun umoral și celular.

Prezența unui antigen în sânge determină declanșarea unui răspuns imun de tip umoral care antrenează cooperarea a numeroase categorii de celule. Antigenul este inițial captat de macrofagele splenice, după care este prezentat limfocitelor T "helper" care, la rândul lor stimulează transformarea limfocitelor B în imunoblaste, iar apoi în plasmocite. Acestea produc anticorpi specifici care neutralizează antigenul.

O altă funcție a splinei este funcția de **eritroclazie**. Macrofagele splenice au capacitatea de a recunoaște, de a reține și distruge hematiile îmbătrânite, anormale sau parțial lezate. Cu ajutorul enzimelor lizozomale, macrofagele au capacitatea de a denatura partea proteică a hematiilor până la aminoacizi și de a separa fierul (Fe^{2+}) de nucleul tetrapirolic din structura hemului. Fierul este conjugat cu o proteină plasmatică (transferina) și transportat spre măduva osoasă roșie unde este reutilizat în procesul de eritropoieză, în timp ce restul hemului se transformă în pigmenți biliari care ajung pe calea venei porte la ficat de unde sunt eliminați prin bilă.

Funcția de **rezervor sanguin** este mai puțin semnificativă la om. Totuși în cazul unor eforturi fizice prelungite, prin contracția fibrelor musculare netede din structura traveelor conjunctive și capsulei splenice, se mobilizează o cantitate de sânge în vasele sanguine.

Funcția **hematopoietică** este intensă în viața fetală. La nivelul splinei, în această perioadă se produc toate elementele figurate sanguine. După luna a VII-a la nivelul splinei dispare țesutul mieloid, astfel că după naștere splina va produce toată viața numai limfocite. În cazuri patologice (leucemii) splina suferă o "metaplazie mieloidă" și produce aceleași elemente figurate ca și maduva osoasă roșie, datorită conservării potențialului hematopoietic fetal.

Unele celule din parenchimul splenic (macrofagele și limfocitele) prezintă fenomenul de recirculare sanguină. Monocitele sanguine trec din capilare în structura cordoanelor Billroth sau zonei marginale, devin macrofage, după care pot reentra în vasele de sânge ajungând la ficat sau la nivelul pulmonului. S-a constatat că circa 50% din limfocitele pulpei albe sunt recirculante.

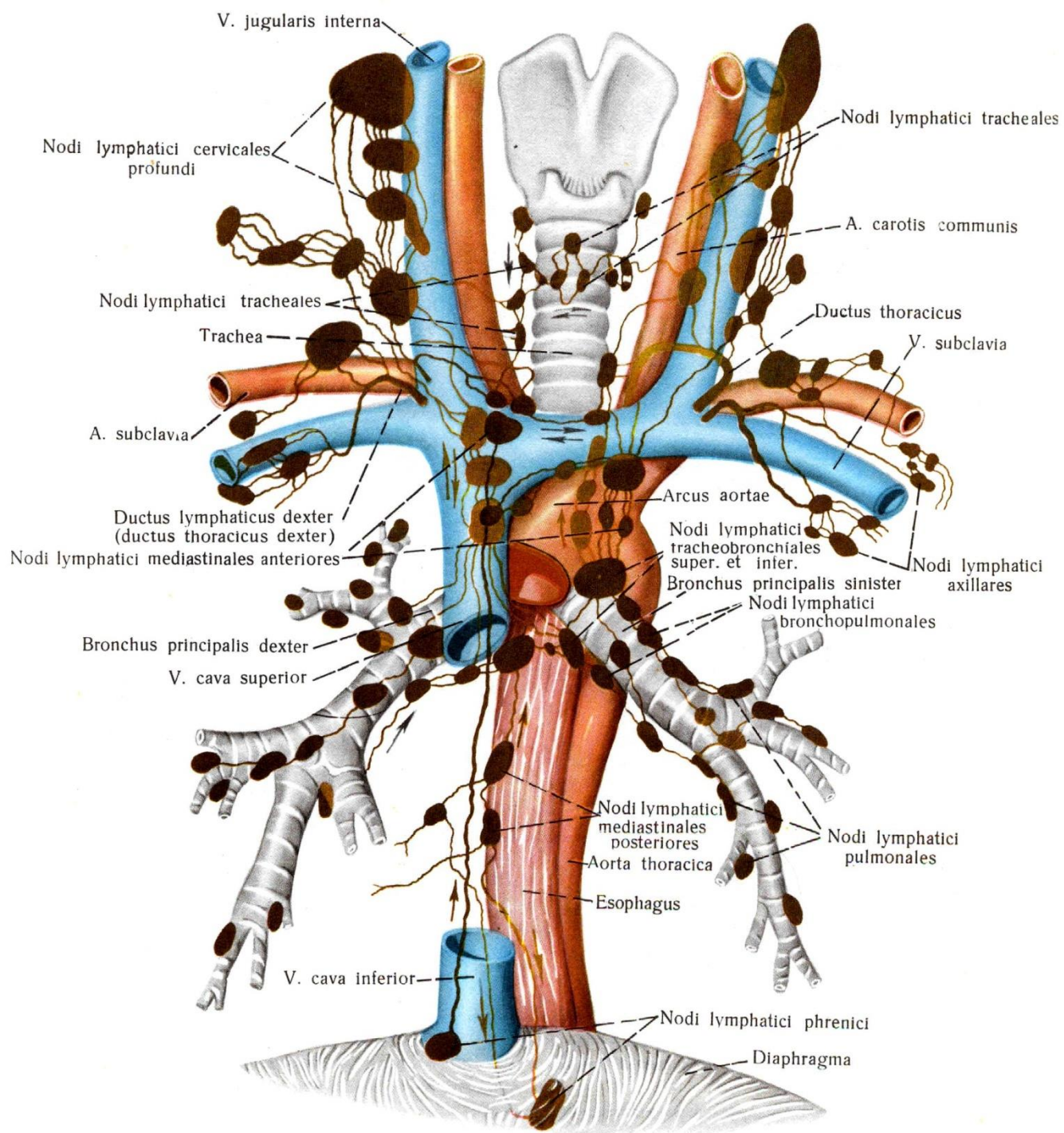
GANGLIONII LIMFATICI

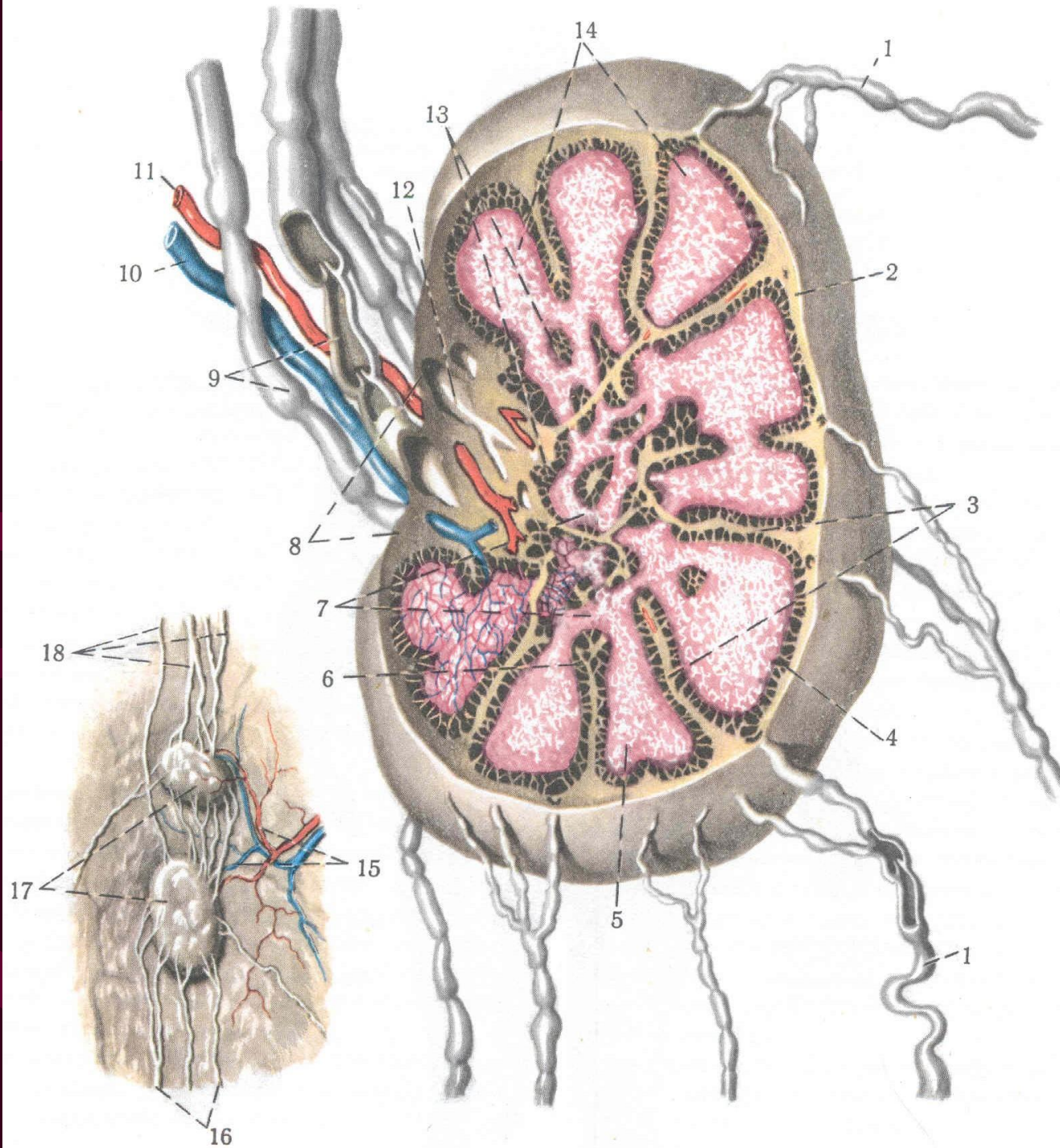
Ganglionii sau nodulii limfatici sunt mici organe limfoide efectoare, periferice, ce se dezvoltă la confluența vaselor limfatice. Ei dețin o poziție ideală pentru a capta și fagocita antigenele pătrunse în organism, care sunt vehiculate pe cale limfatică. Numărul lor variază de la 500 la 1000, iar masa lor totală este de circa 500-800 g. În organism, ganglionii limfatici se găsesc răspândiți neuniform, fiind mai numeroși în axilă, laterocervical, inghinal, mediastinal, periaortic, etc.

Ganglionii limfatici au formă de boabă de fasole sau de rinichi, fiind delimitați la periferie de o **capsulă conjunctivă** străbătută de numeroase vase limfatice aferente.

Diametrul ganglionilor limfatici variază de la câțiva mm la 1,5-2 cm, dar în situații patologice (adenopatii), în urma pătrunderii unor stimuli antigenici puternici (germeni sau toxine microbiene, celule tumorale, etc) în structura lor, diametrul ganglionilor crește considerabil ajungând să se dubleze sau să se tripleze.

Ganglionii prezintă o margine convexă prin care pătrund vasele limfatice aferente și o margine concavă la nivelul căreia se găsește hilul organului. În hil există vasele limfatice eferente, vasele de sânge (arteriole, venule), filete nervoase vegetative și țesut adipos.





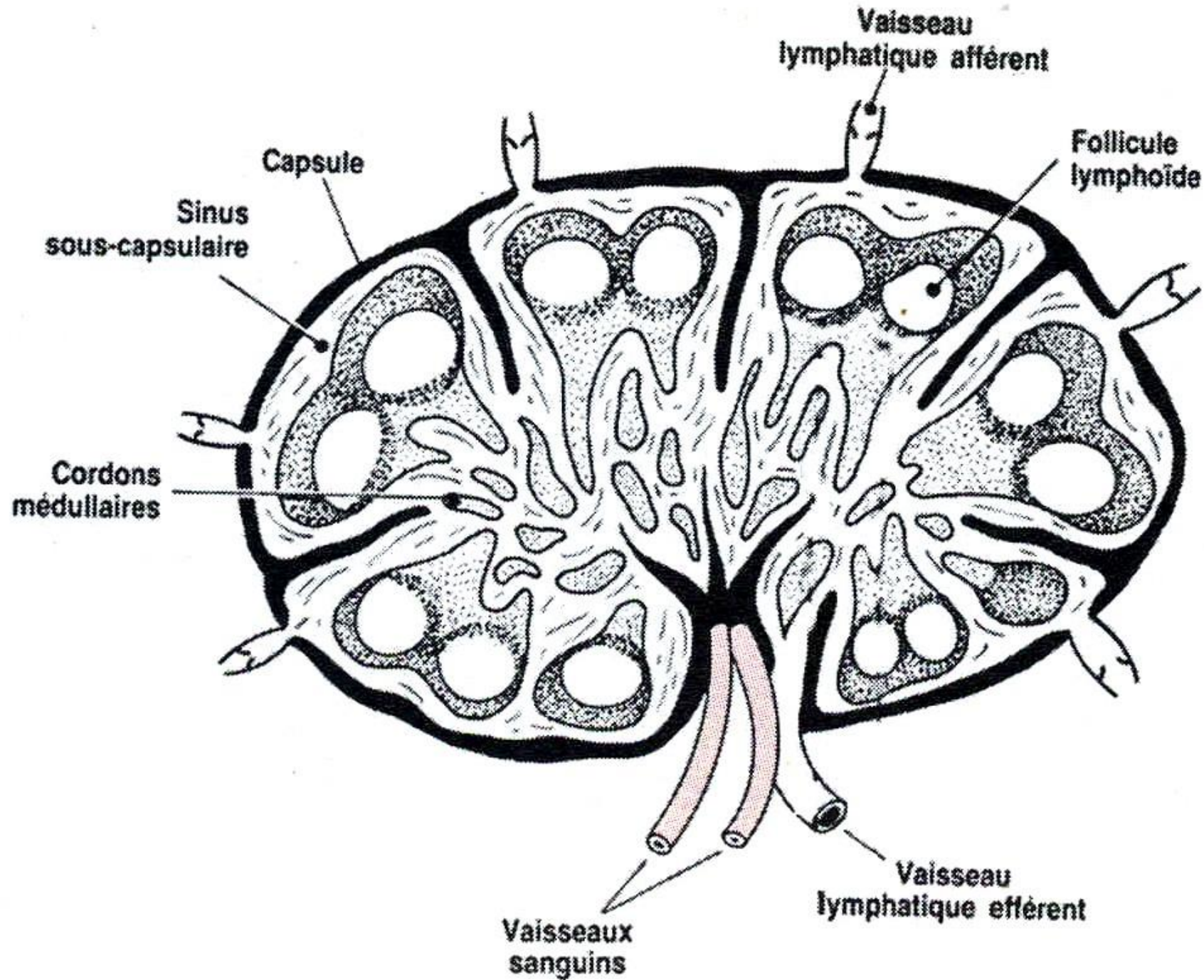
Histologic, în secțiune longitudinală, pornind de la marginea externă spre hilul organului, ganglionul limfatic prezintă trei regiuni distincte:

- **regiunea corticală** situată la periferie, imediat sub capsulă, formată din foliculi limfoizi primari și secundari;
- **regiunea paracorticală** sau corticală profundă, reprezentată de o masă de țesut limfoid fără limite exacte, interpusă între foliculii limfoizi din corticală și cordoanele medulare;
- **regiunea medulară** situată spre hilul organului, formată din cordoanele și sinusurile medulare.

Arhitectura ganglionului limfatic este condiționată de trei structuri histologice:

- scheletul conjunctiv reprezentat de capsulă și traveele fibroase care se desprind din ea;
- vasele limfatice care realizează o rețea complexă și anfractuoașă dispusă între capsulă și hilul organului;
- formațiunile limfoide: foliculii limfoizi, paracorticala și cordoanele medulare.

Din punct de vedere histologic și histofiziologic, în structura ganglionului există două elemente structurale distincte: **stroma** și **parenchimul**.



Stroma ganglionului limfatic are două componente: stroma nespecifică și stroma specifică.

Stroma nespecifică este formată de capsula organului și traveele conjunctive care se desprind din ea și pătrund în ganglion. Capsula ganglionului este formată din țesut conjunctiv dens bogat în fibre de collagen cu dispunere ordonată. Printre fibrele de collagen se găsesc rare fibre elastice, rare fibre de reticulină, fibrocite și puțină substanță fundamentală. Capsula este străbătută de vasele limfatice aferente care pătrund în ganglion sub un unghi ascuțit. La locul de deschidere al vaselor limfatice aferente, la ganglionii de dimensiuni mai mari, în structura capsulei pot exista câteva fibre musculare netede. Grosimea capsulei este variabilă de la un ganglion la altul. Din capsulă se desprind travee conjunctive fine, mai numeroase în regiunea hilară, care pătrund în interiorul organului fără să-l lobuleze.

Stroma conjunctivă nespecifică formează un "schelet" de susținere pentru stroma specifică și pentru elementele vasculare.

Stroma specifică este constituită din fibre de reticulină organizate într-o rețea anastomotică complexă ce se inseră pe fața internă a capsulei și pe traveele conjunctive care se desprind din ea. Printre fibrele de reticulină se găsesc celule reticulare care, pe de-o parte se ancorează de stroma fibrilară reticulinică, iar pe de altă parte se jonctionează între ele prin desmozomi. Această **stromă citofibrilară** este specifică organelor hemolimfopoietice. În ochiurile rețelei stromale se găsesc celulele parenchimului limfoid.

Parenchimul ganglionului limfatic este reprezentat de țesutul limfoid.

În **zona corticală** țesutul limfoid este organizat sub forma de foliculi limfatici primari sau secundari, agminați prin corticalele lor. De obicei foliculii limfoizi se dispun într-un singur rând.

Foliculii primari sunt formați din numeroase limfocite mici, celule reticulare și rare macrofage. Nu conțin plasmocite. **Foliculii limfatici secundari** sau reactivi sunt de dimesiuni mai mari decât cei primari. Ei prezintă un centru germinativ de formă ovalară cu aspect mai clar datorită prezenței a numeroase limfoblaste (celulele tinere ale seriei limfocitare). Centrul germinativ mai conține macrofage, plasmocite și celule reticulare (numite și celule dendritice). Foliculii secundari stimulați intens conțin în centrul germinativ numeroase limfoblaste, limfocite și plasmocite, în timp ce macrofagele sunt mai reduse numeric.

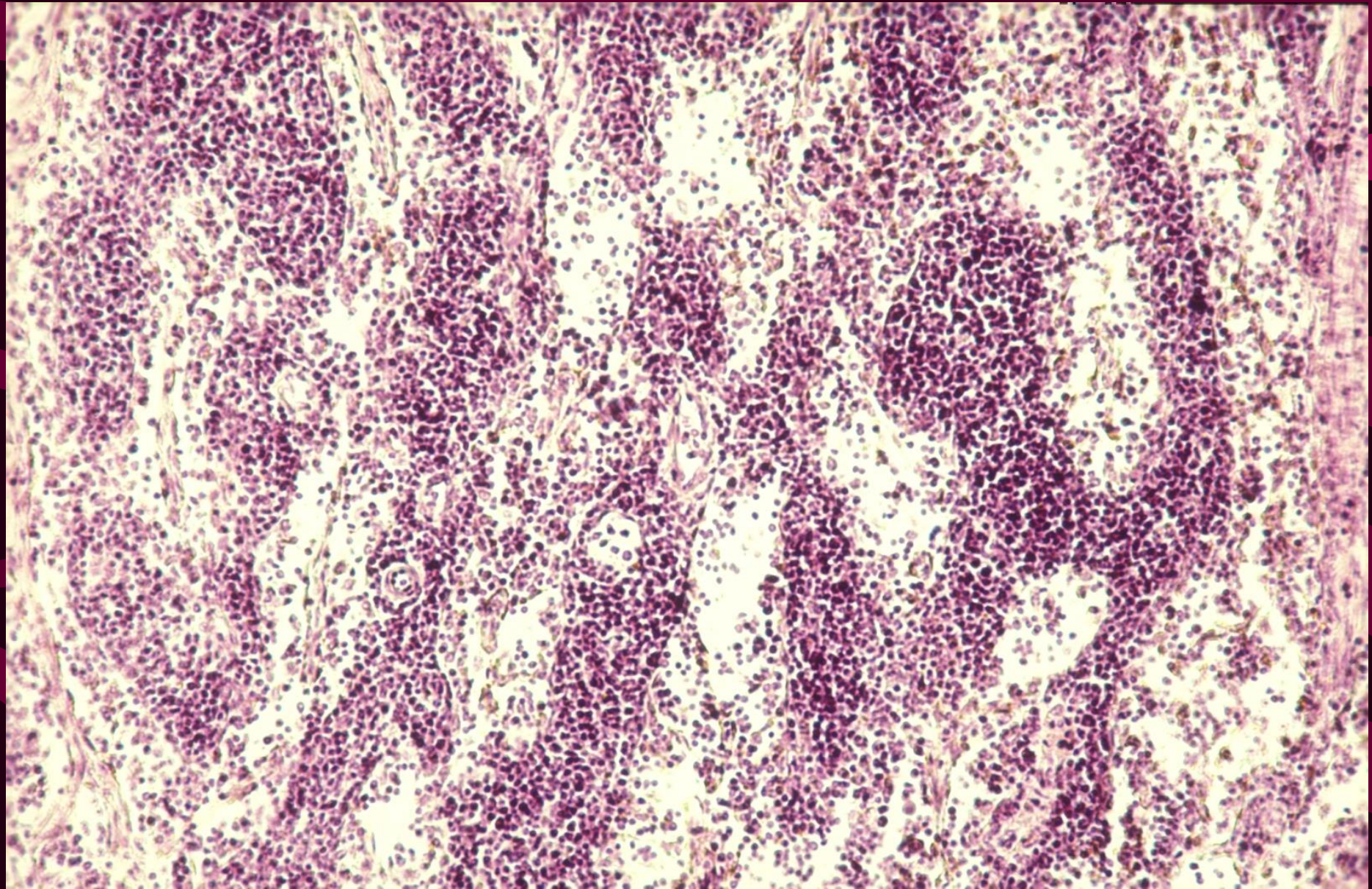
Corticala foliculilor limfoizi este formată din limfocite mici, mature, numeroase, cu nucleul mare hipercrom, cu citoplasmă puțină, intens bazofilă. Printre limfocite se găsesc macrofage, plasmocite și celule reticulare.

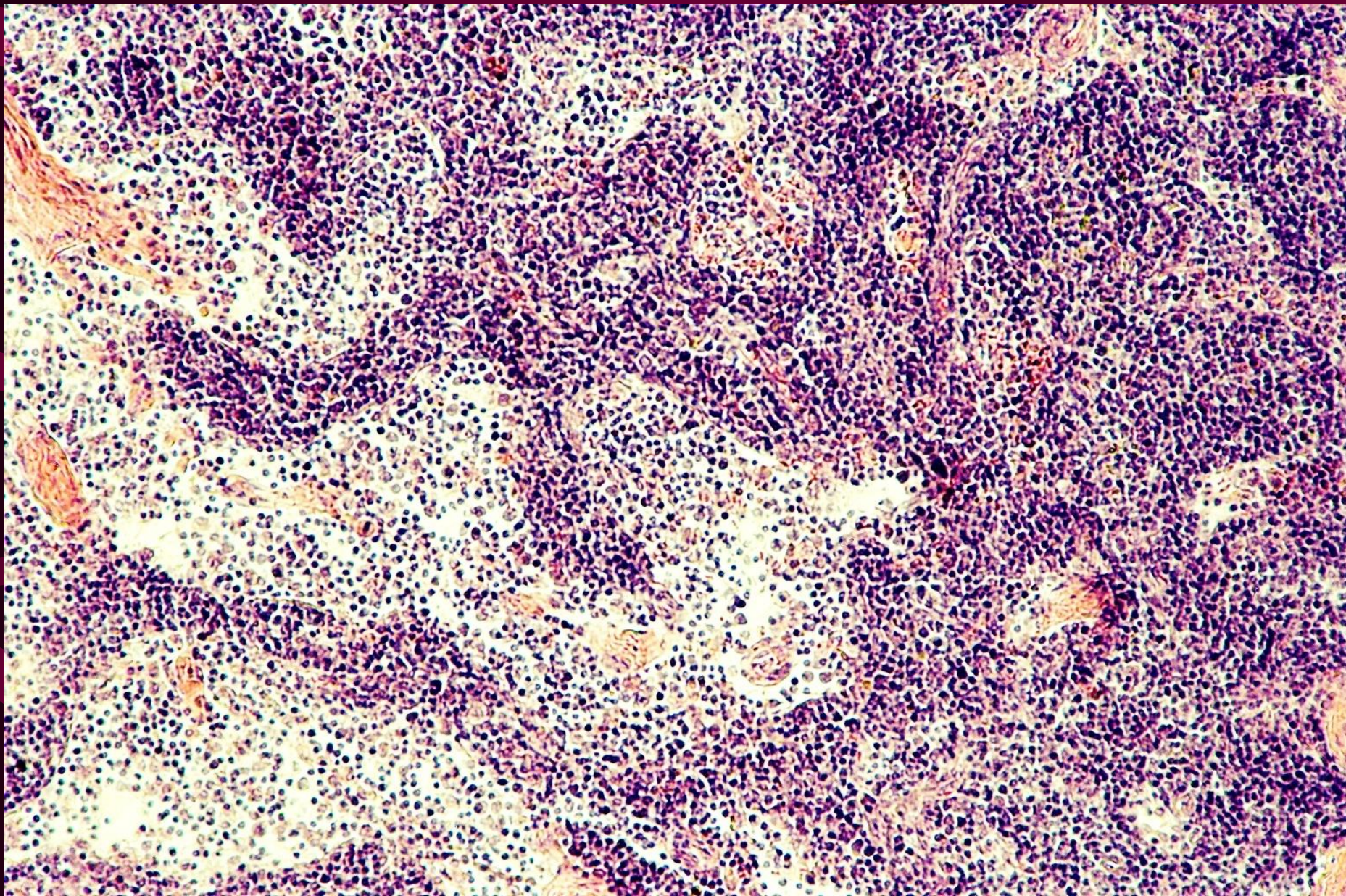
Limfocitele din corticala limfoganglionului sunt, în marea lor majoritate de **tip B**. Ele iau naștere în centrul clar germinativ, în urma stimulării antigenice. Se găsesc și rare limfocite T inductoare sau T supresoare.

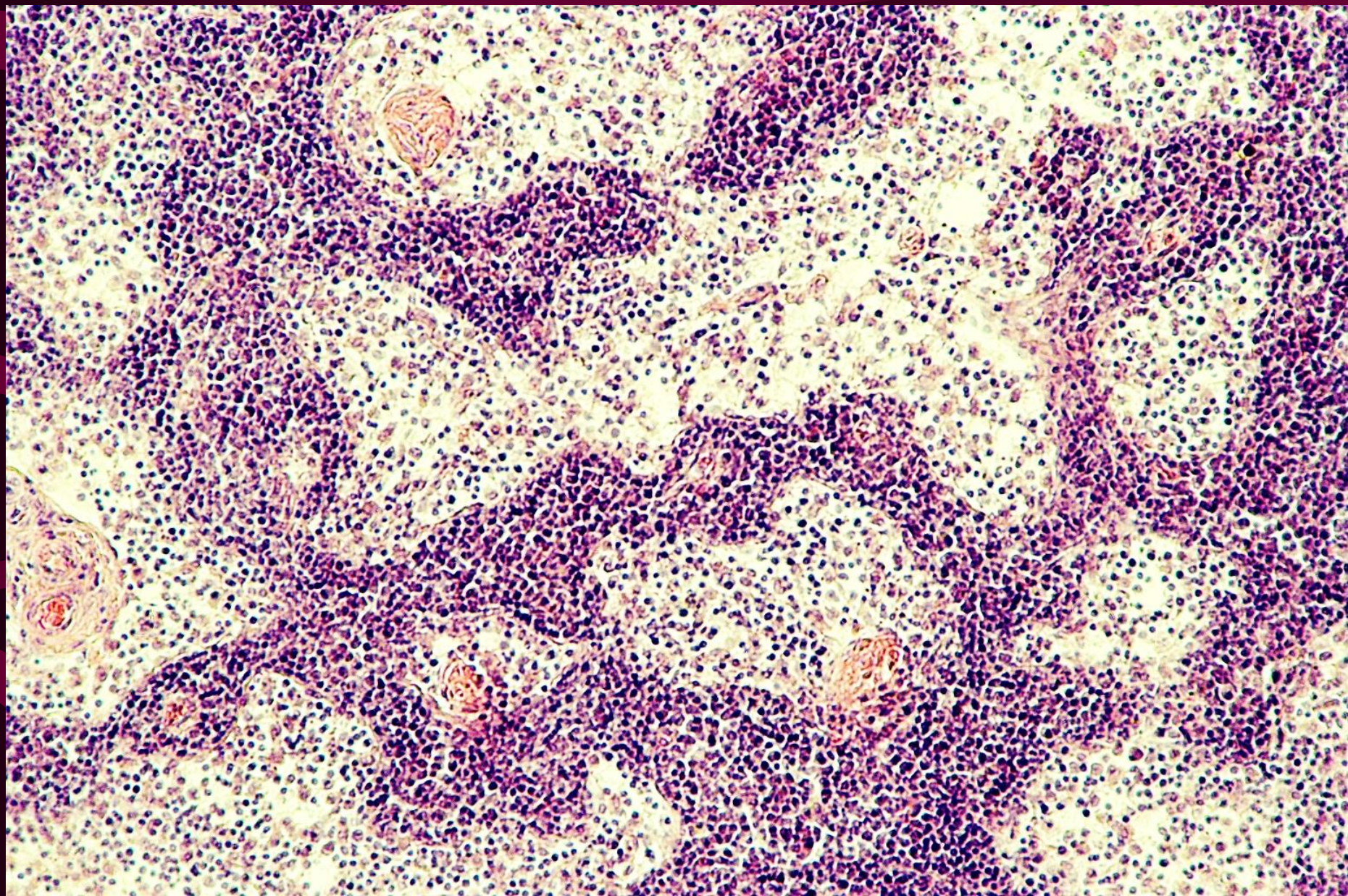
Imediat sub capsula ganglionului se găsește sinusul subcapsular, iar între foliculii limfoizi se găsesc sinusurile interfoliculare. La nivelul acestor structuri zona corticală conține țesut limfoid mai sarac în celule (țesut limfoid lax). Aici se găsesc celule reticulare, macrofage, limfocite, plasmocite și mastocite.

Zona paracorticală numită și corticala profundă, este dispusă între zona corticală propriu-zisă și cordoanele medulare. Este formată din numeroase limfocite mici, celule reticulare, rare macrofage și rare plasmocite. Un alt element caracteristic este absența foliculilor limfoizi. Această zonă se continuă fără nici o delimitare cu regiunea medulară. **Zona paracorticală este formată preponderent din limfocite T.**

Zona medulară este formată din **cordoane medulare** care se ramifică și se anastomozează între ele, separate de **capilare sinusoide**. Cordoanele medulare sunt formate preponderent din limfocite mici, macrofage și plasmocite. Limfocitele din medulară sunt de tip B. Unerori se găsesc rare granulocite neutrofile, eozinofile, mastocite și chiar hematii.







Vasele limfatice ale ganglionului.

Ganglionii limfatici se găsesc dispuși pe traiectul vaselor limfatice. Ei primesc limfa dintr-un anumit teritoriu al organismului prin vasele limfatice aferente. Aceste vase sunt prevăzute cu valvule care imprimă direcția de circulație a limfei. Vasele limfatice aferente abordează ganglionul prin partea sa convexă, traversează capsula și se deschid în sinusul subcapsular (sinus marginal). Acest vas limfatic se găsește imediat sub capsula ganglionului. El este tapetat spre capsulă de un rând de celule endoteliale aplatizate; spre corticală peretele sinusului subcapsular este mai greu de evidențiat datorită faptului că endoteliul prezintă multiple discontinuități prin care pătrund celule din parenchimul limfoid. Sinusul subcapsular se continuă în profunzimea ganglionului cu sinusurile perifoliculare. De aici limfa străbate zona paracorticală și se acumulează în sinusurile medulare. În apropierea hilului, sinusurile medulare confluează și generează 1-2 vase limfatice eferente care părăsesc ganglionul prin hil.

Sinusurile limfatice sunt capilare limfatice cu lumenul neregulat, anfractuos, de dimensiuni variate și cu peretele discontinuu. Endoteliul care delimitează sinusurile limfatice este format din celule aplatizate așezate pe o membrană bazală discontinuă.

Vascularizația sanguină

Ganglionul limfatic primește la nivelul hilului 1-2 artere. Acestea se divid în mai multe artere care străbat medulara prin septurile conjunctive fibroase intercordonale, apoi străbat zona paracorticală și zona corticală. În apropierea capsulei ele se termină prin formarea a numeroase arcade vasculare subcapsulare. Pe tot parcursul lor, arterele dau colatarale numeroase care vascularizează teritorii variate ca dimensiuni în medulară, paracorticală și corticală. Rețeaua de capilare formată din arteriole este mai săracă la nivelul corticalei și mult mai densă la nivelul medularei. Capilarele fuzionează formând venule postcapilare. Venulele converg spre hilul organului unde formează 1-2 vene care părăsesc ganglionul.

În zona paracorticală venulele postcapilare prezintă un endoteliu înalt, de formă cubică, cu numeroase limfocite care traversează peretele vasului. Acest pasaj limfocitar este activ și selectiv și reprezintă locul de recirculare al limfocitelor din sânge spre parenchimul ganglionar.

Histofiziologia ganglionului.

Ganglionii limfatici sunt adevărate **filtre biologice** interpuși de-a lungul vaselor limfatice. Antigenele vehiculate pe cale limfatică ajung la nivelul ganglionului. Aici sunt recunoscute de celulele imunocompetente ca structuri "non-self", sunt extrase din limfă de către macrofage și celulele dendritice și prezentate limfocitelor imunocompetente care declanșează un răspuns imun celular sau umoral. Dacă răspunsul imun este de tip umoral se constată o proliferare a celulelor din centrul germinativ al foliculilor limfoizi cu apariția a numeroase limfocite B. Unele dintre aceste limfocite se transformă în plasmocite, celule producătoare de anticorpi. Dacă răspunsul imun este de tip celular se constată o hiperplazie a zonei parafoliculare datorită formării de clone de limfocite T efectoare.

Prezența unor antigene la nivelul ganglionului determină hipertrofia acestuia (adenopatie).

Alte formațiuni limfoide

La nivelul mucoasei tubului digestiv există numeroase formațiuni limfoide care au rolul de a capta și neutraliza antigenele pătrunse în organism pe această cale. Structuri limfoide similare, mai puțin organizate, se găsesc și la nivelul mucoaselor respiratorii și urinare. Aceste mucoase conțin în corionul lor un țesut limfoid lax, cu numeroși foliculi limfoizi, care formează o barieră imunitară continuă.

Formațiunile limfoide prezente în aceste mucoase secretă numeroase imunoglobuline (Ig.G, Ig.A) care străbat grosimea epiteliului de suprafață și formează un strat continuu la polul apical al celulelor epiteliale. În plus, în grosimea epiteliului de acoperire există celule capabile de a capta antigenele și de a reveni în corion, la nivelul structurilor limfoide unde este stimulată producerea de anticorpi specifici.

Amigdalele

La nivelul istmului buco-faringian există mai multe structuri limfoide numite **amigdale** (amigdala palatină, tubară, linguală, faringiană). Ele sunt conectate prin vase limfatice și formează o structură morfofuncțională cunoscută sub numele de "**cercul limfatic Waldeyer**".

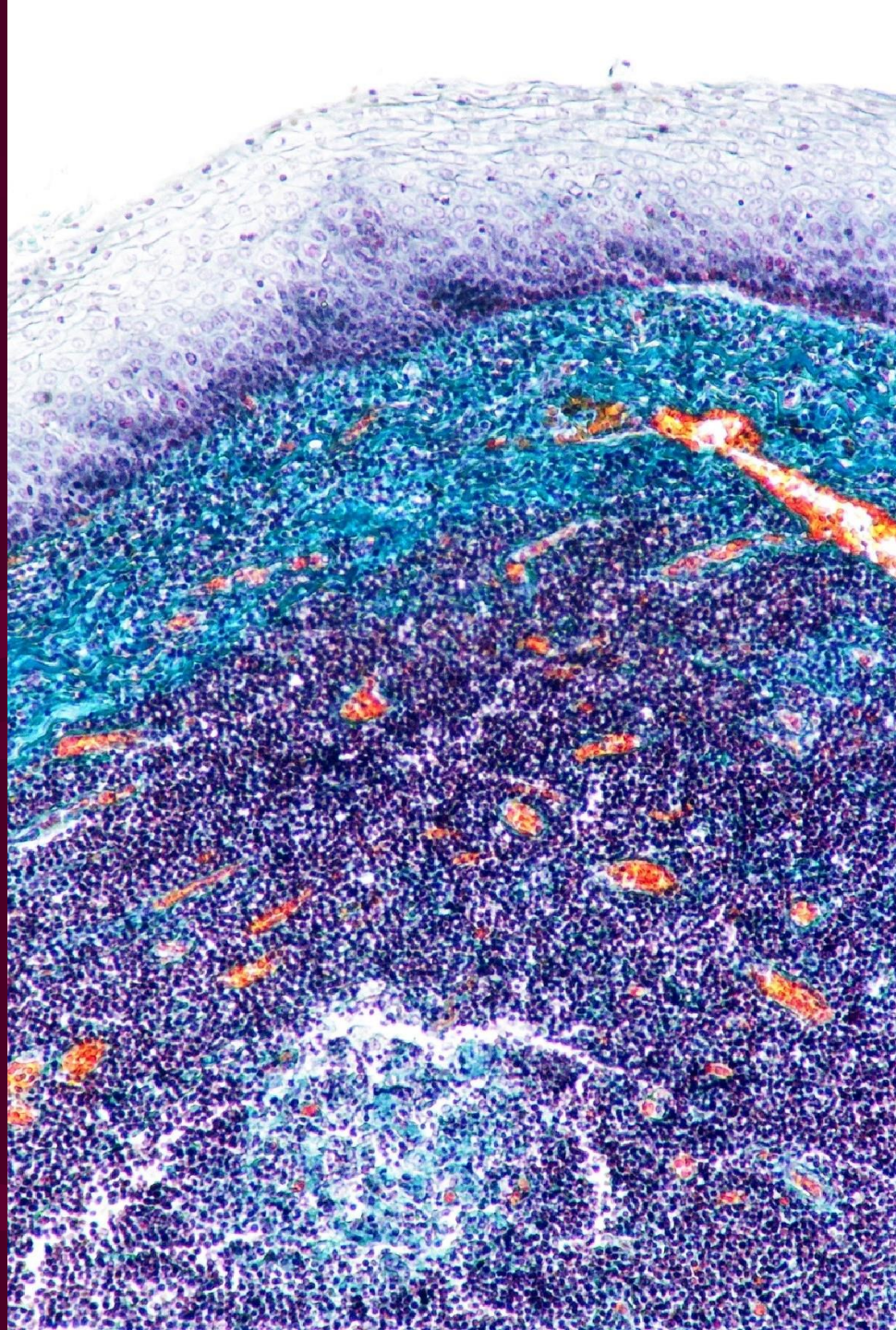
Toate amigdalele prezintă o structură histologică asemănătoare. Structurile limfoide amigdalene sunt acoperite la suprafață de epiteliul de acoperire care este de tip malpighian fără keratinizare pentru amigdalele palatine, tubare și linguale și de tip respirator pentru amigdala faringiană. Epiteliul de acoperire trimite în profunzimea corionului prelungiri numite **cripte amigdalene**. Aceste cripte sunt înguste și profunde la nivelul amigdalei palatine și faringiene și mai largi și superficiale la nivelul amigdalei linguale și tubare. În lumenul criptelor se găsesc limfocite, antigene, detritusuri celulare, mucus. În criptele înguste secrețiile pot persista și bacteriile se pot multiplica rapid dacă capacitatea imunitară scade. Se produce astfel inflamația amigdalelor (amigdalită). Criptele largi permit evacuarea conținutului cu ușurință, de aceea ele se inflamează mult mai greu.

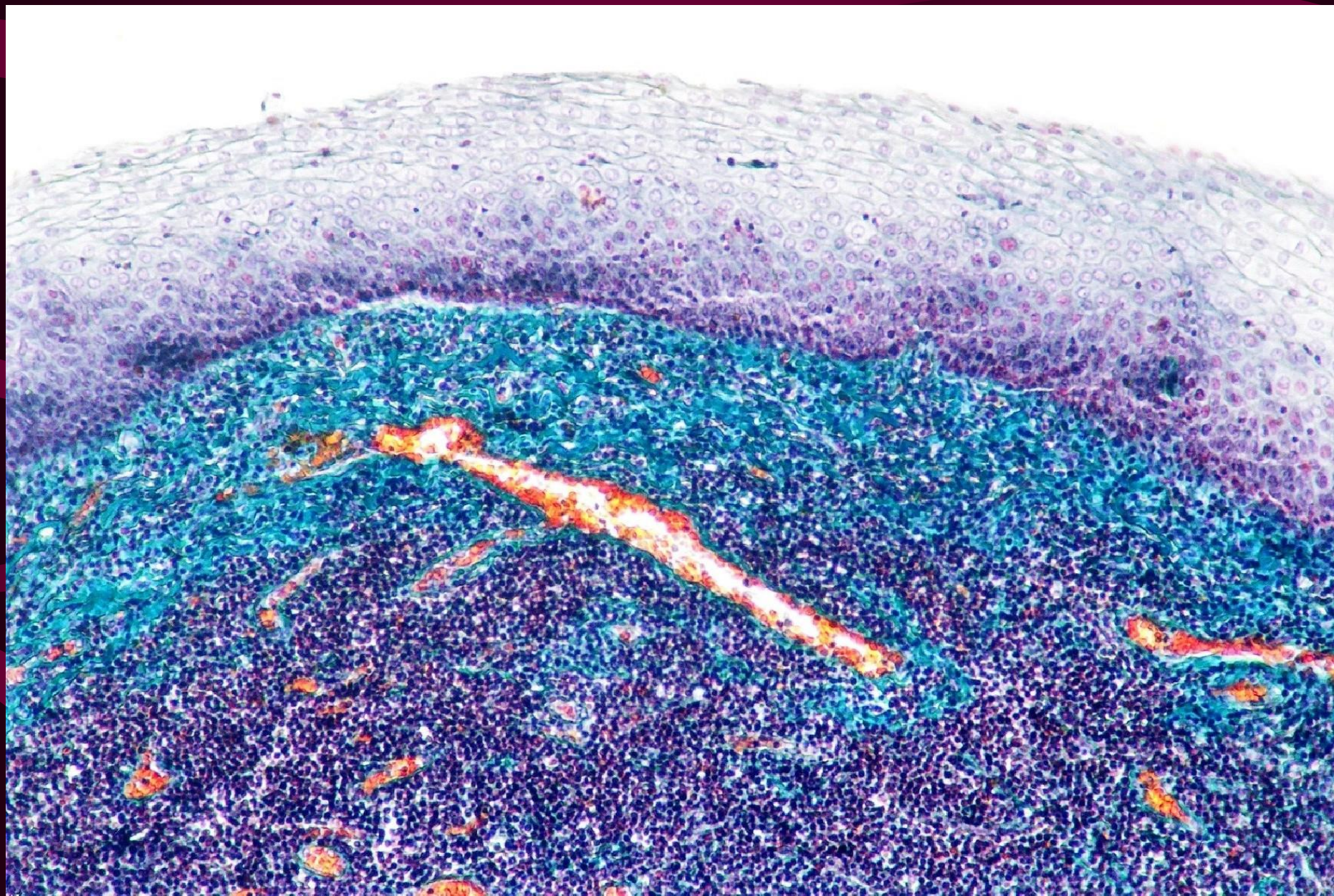
Structura histologică a epiteliului de acoperire este greu de observat datorită unor "pânze" de limfocite ce străbat epiteliul de suprafață și cad în lumenul organului. În plus, în structura epiteliului de acoperire există celule Langerhans care captează antigenele de la suprafața epiteliului sau criptei amigdaline și apoi migrează în corion prezentând antigenele captate celulelor imunocompetente și astfel se inițiază răspunsul imun.

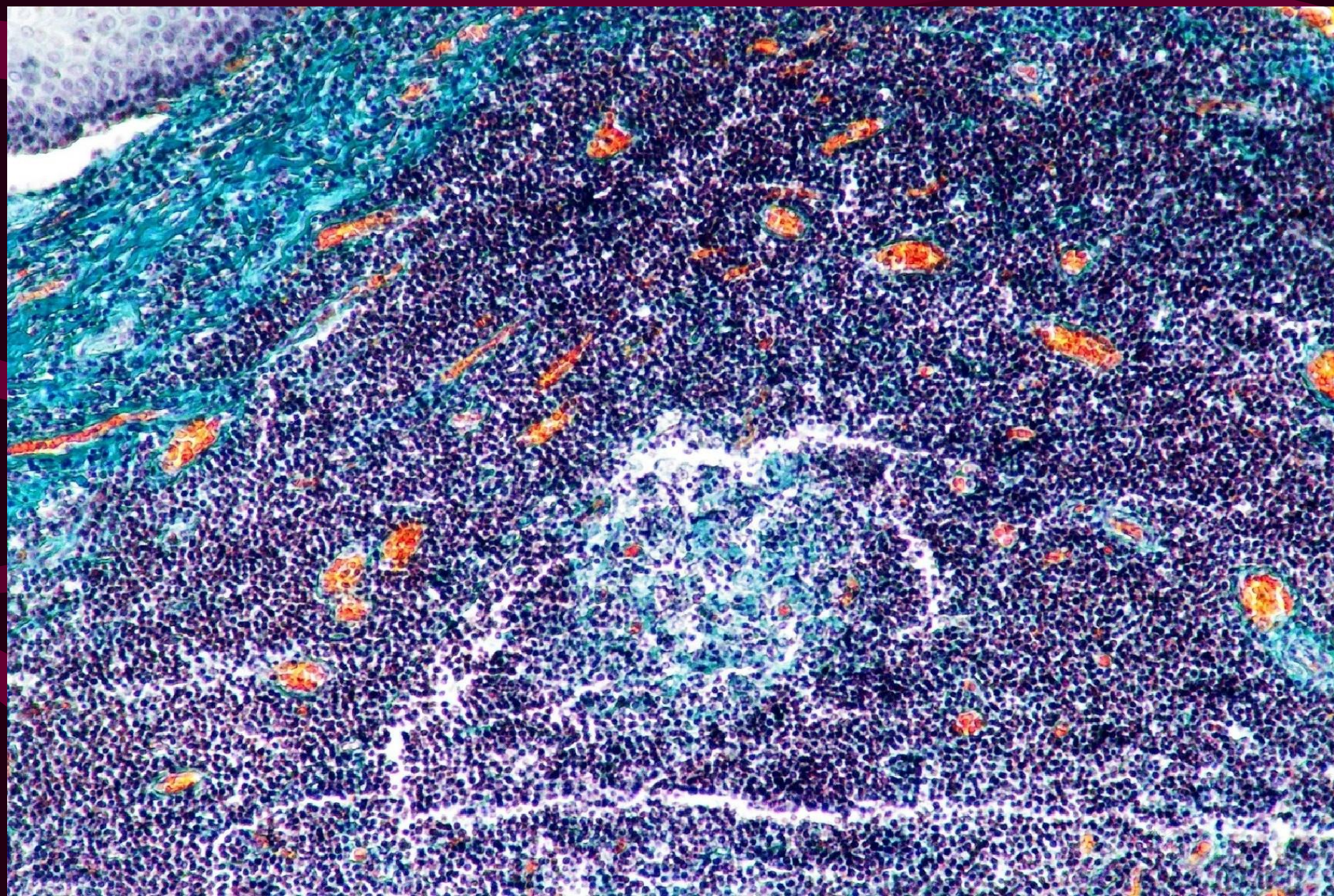
Corionul mucoasei prezintă numeroși foliculi limfoizi secundari, agminați prin corticalele lor, în imediata vecinătate a criptelor sau sub epiteliul de suprafață. O criptă amigdaliană împreună cu foliculii limfoizi din jur constituie un **lobul amigdalian**. Foliculii limfoizi conțin limfocite B care iau naștere din limfoblastele centrului germinativ. Numeroase limfocite B se transformă în imunoblaste și apoi în plasmocite, celule ce produc anticorpi specifici care acționează împotriva unui anumit antigen.

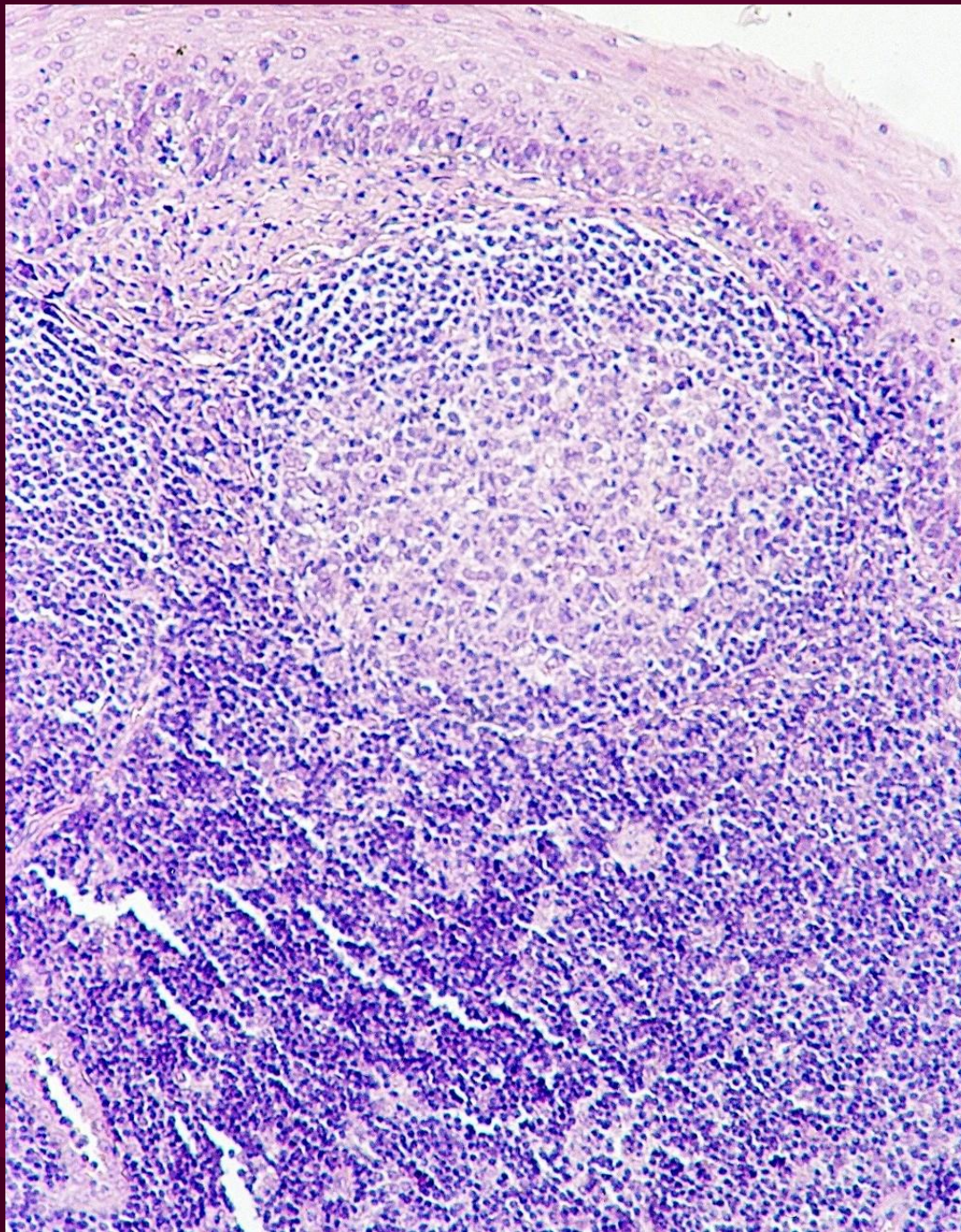
La periferia foliculilor limfoizi se găsește un infiltrat limfocitar dens care este format preponderent din limfocite T. Pânzele limfoide care se găsesc în corion și străbat epiteliul de suprafață conțin preponderent limfocite T.

Inflamațiile repetate ale amigdalelor determină hipertrofia acestora, modificarea structurii histologice și reducerea capacității imune. Uneori ele se pot transforma în "focare de infecție", stare în care se impune înlăturarea lor chirurgicală.









Plăcile Peyer

Sunt structuri limfoide ovalare de circa 1-2 cm lungime, situate în mucoasa și submucoasa din partea terminală a intestinului subțire, pe partea opusă inserției mezenterului. Fiecare placă Peyer conține între 20 și 40 foliculi limfoizi agminați. Foliculii sunt de dimensiuni mari și bombează la suprafața intestinului. Sunt foliculi secundari care prezintă un centru germinativ mare, bogat în limfoblaste, macrofage și rare plasmocite. În afara foliculilor limfoizi se găsește un infiltrat limfocitar difuz, format preponderent din limfocite T, care infiltrează structurile vecine și face ca limitele plăcilor Peyer să fie greu de precizat.

Vilozitățile intestinale sunt rare și de dimensiuni mai reduse la nivelul placilor Peyer.