

SISTEMUL ENDOCRIN

Majoritatea celulelor organismului prezintă o activitate mai slabă sau mai intensă, **de sinteză și de excreție**, eliberând în mediul extracelular molecule foarte variate atât ca structură biochimică cât și ca rol fiziologic. Unele dintre aceste molecule intră în compoziția matricei extracelulare, altele intră în compoziția mediului intern, iar altele au rol de "mesageri". Celulele care au ca activitate preponderentă secreția și excreția, poartă numele de **celule secretorii** sau **celule glandulare**.

Glandele endocrine sunt formate din celule care sintetizează "mesageri biochimici" numiți **hormoni**. Hormonii sunt eliberați de celule secetoare direct în vasele de sânge și acționează asupra unor celule sau organe, numite **organe țintă**, situate la distanță de locul în care sunt excretați. Celulele acestor organe țintă prezintă la nivelul plasmalemei sau intracelular **receptori specifici** pe care se atașează și acționează hormonii.

Glandele endocrine funcționează, în marea lor majoritate într-o strânsă interdependență, alcătuind un sistem funcțional, numit **sistemul endocrin**.

Principala glandă a sistemului endocrin este **adenohipofiza** care, prin hormonii săi, controlează activitatea altor glande endocrine din organism: tiroida, suprarenalele, glandele sexuale.

Activitatea sistemului endocrin este integrată și corelată cu activitatea sistemului nervos, formând **sistemul neuroendocrin**. Principala "joncțiune" între sistemul nervos și sistemul endocrin se realizează la nivelul **axului hipotalamo-hipofizar**. Sistemul neuroendocrin realizează integrarea și adaptarea organismului la condițiile variate ale mediului extern și coordonează activitatea organelor interne.

Sistemul endocrin, în ansamblul său, este format din:

- **glandele endocrine propriu-zise** (organe anatomice): epifiza, hipofiza, tiroida, paratiroidalele, suprarenalele;
- **grupări celulare** prezente în structura unor organe care au și alte funcții: insulele Langerhans din pancreas, corpul progestativ și glanda tecală din ovar, glanda interstițială a testiculului;
- **celule izolate** cu funcție endocrină, diseminate în structura unor organe: celulele "sistemului endocrin gastro-entero-pancreatic", celulele secretoare de renină sau eritropoietină din rinichi, celulele secretoare de calcitonină din tiroidă, etc. Celulele din această ultimă categorie au fost reunite sub denumirea de "**sistemul endocrin difuz**" sau "**sistem neuroendocrin difuz**" deoarece aceste celule, în marea lor majoritate au originea în crestele neurale.

Clasificarea glandelor endocrine

După modalitatea de aranjare a celulelor secretoare în parenchimul glandular, glandele endocrine se clasifică:

- **glande de tip cordonal** sunt glandele ale căror celulele se dispun sub formă de cordoane. Exemple: epifiza, adenohipofiza, paratiroidalele, suprarenalele;
- **glande de tip veziculos** sau *folicular* sunt glande ale căror celule delimitează cavități numite vezicule sau foliculi, pline cu produsul de secreție. Exemple: tiroida și parțial lobul intermediar al hipofizei;
- **glande de tip difuz** sunt reprezentate de celule izolate, prezente în structura unor organe (stomac, duoden, intestin, pancreas, plămân, rinichi, tiroida, sistem nervos central etc) care elaborează diverși hormoni. Aceste celule, al căror număr este în continuă creștere, (se cunosc peste 35 de asemenea celule) au fost reunite în "sistemul endocrin difuz".

HIPOFIZA

Este o glandă mediană și impară, de formă ovoidală, situată în cutia craniană, la baza creierului, într-o cavitate a osului sfenoid, numită șaua turcică. Are o greutate medie de circa 600 mg, dar la femei și mai ales în graviditate și lăuzie, greutatea hipofizei poate fi mai mare, ajungând la 1000-1200 mg.

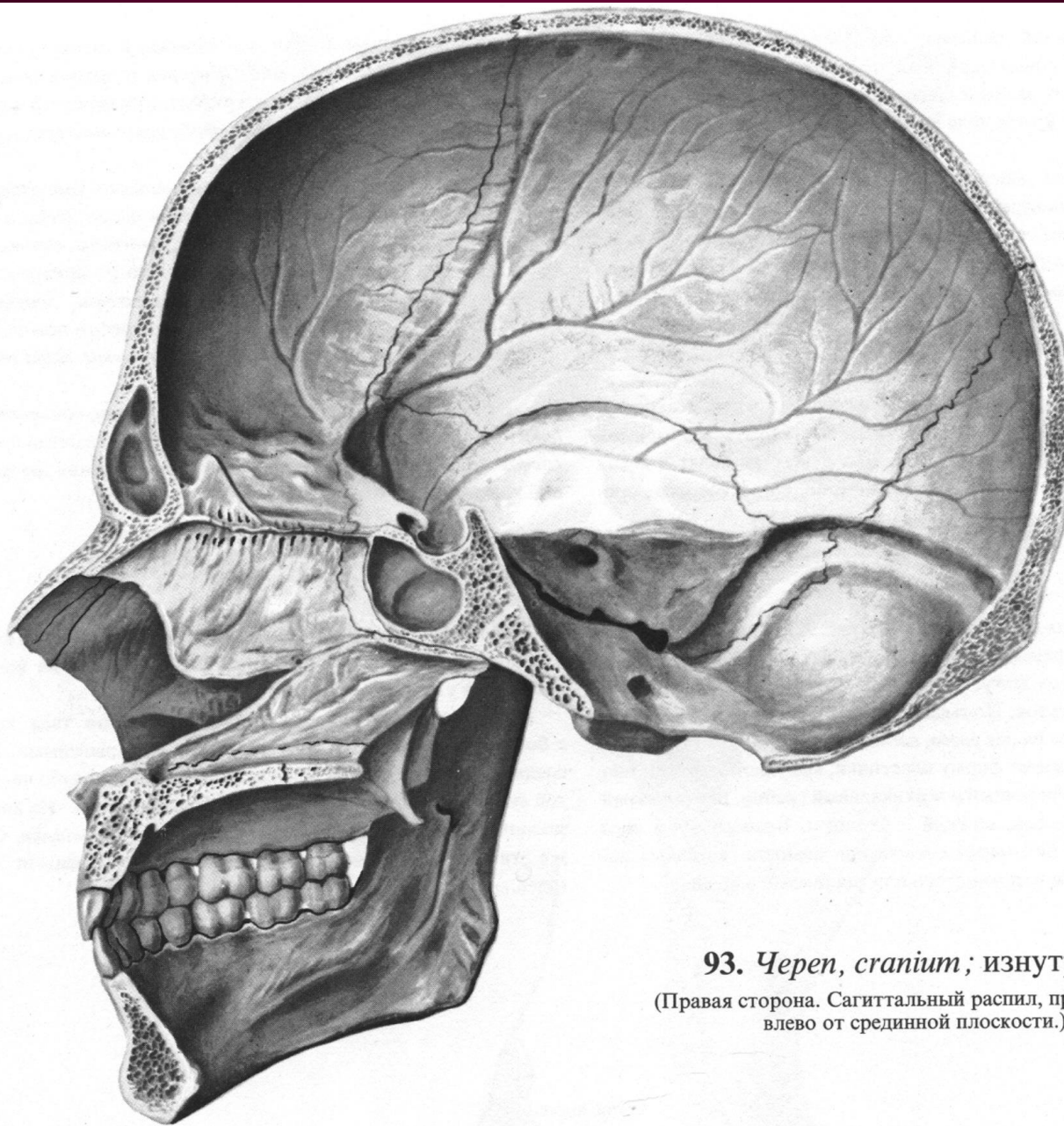
Glanda este învelită la exterior de o capsulă conjunctivă fină. Între dura mater și capsula glandei există un spațiu fin ocupat de un țesut conjunctiv bine vascularizat.

Hipofiza este formată din două părți distincte embriologic, morfologic și funcțional:

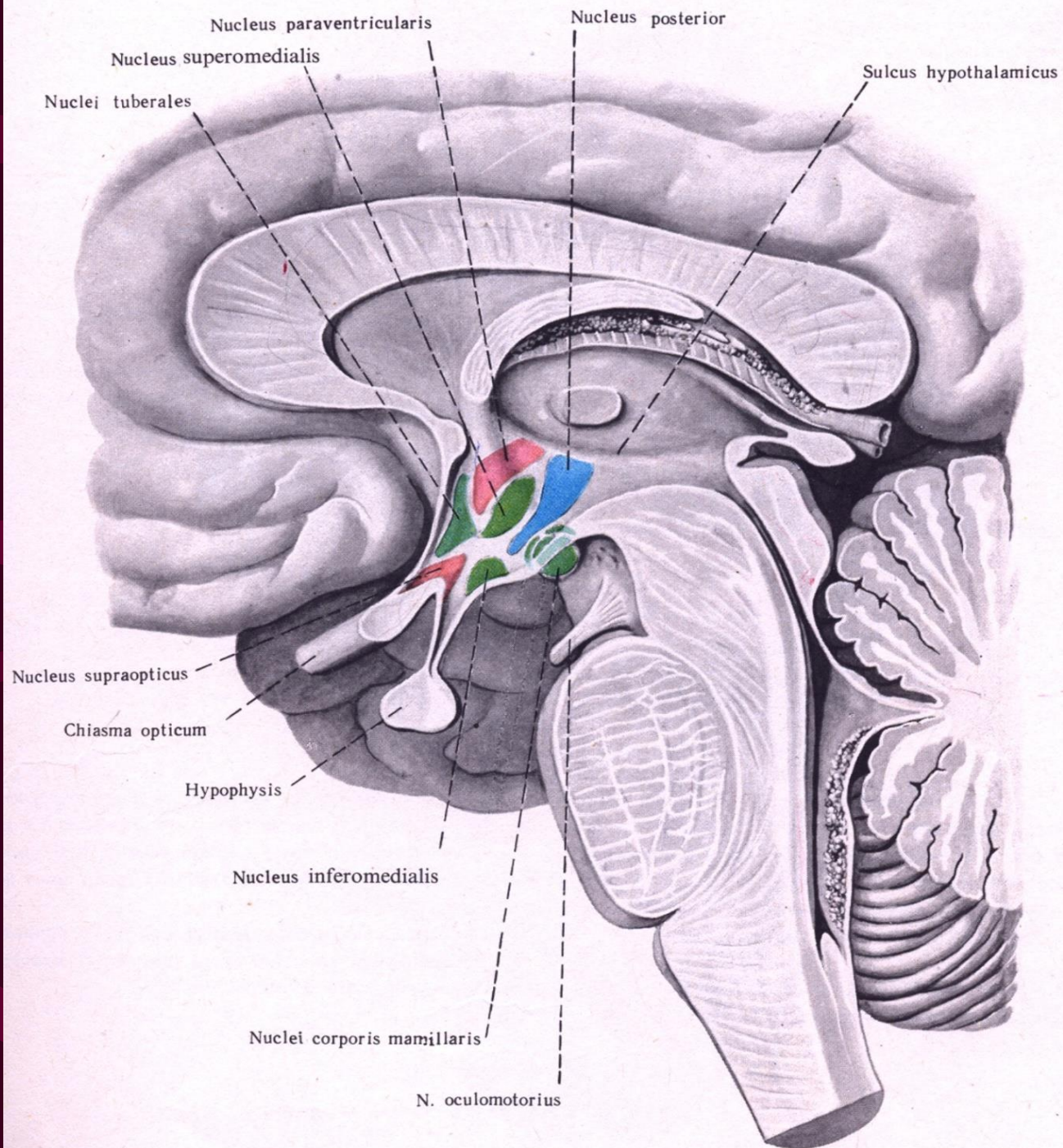
- **hipofiza anterioară** sau **adenohipofiza (75% din vol glandei)**, de origine ectoblastică (ia naștere din plafonul faringelui primitiv), cu structură de glandă endocrină coordonală;

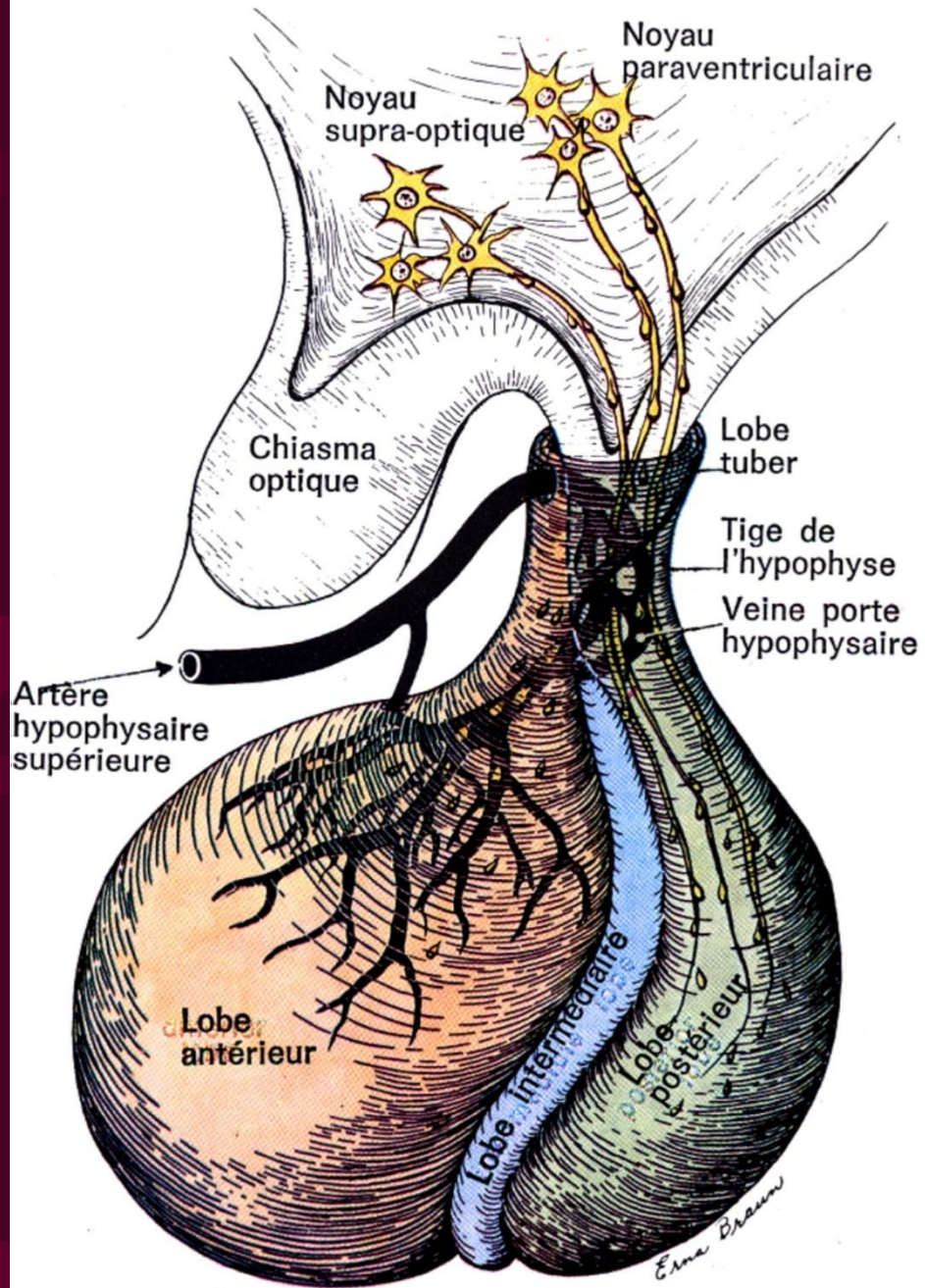
- **hipofiza posterioară** sau **neurohipofiza (25%)**, care reprezintă o expansiune a planșeului diencefalic și constituie o anexă morfofuncțională a hipotalamusului.

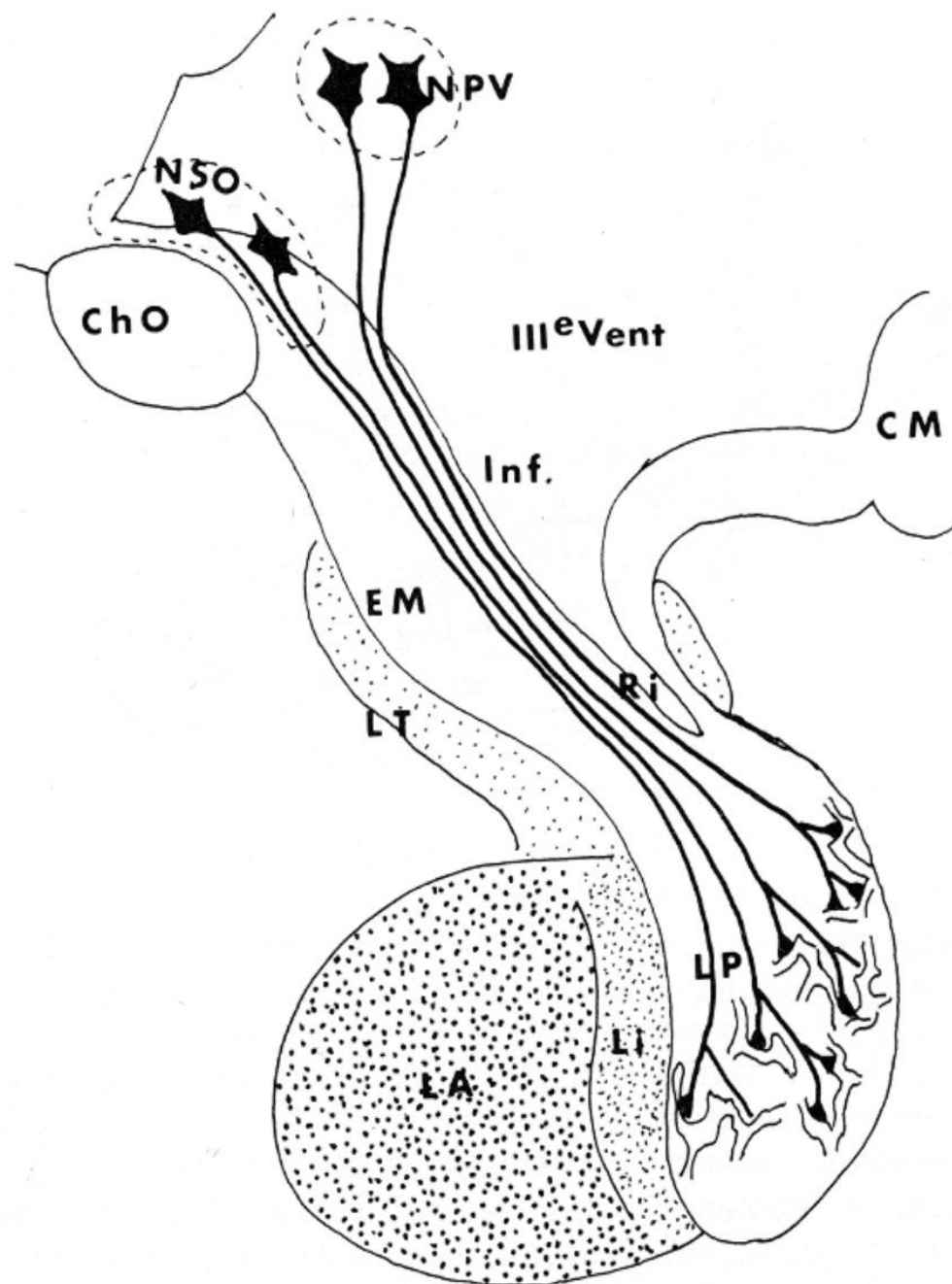
Atât adenohipofiza cât și neurohipofiza, din punct de vedere histologic, sunt formate din **parenchim** și **stromă**. Parenchimul glandular este format din totalitatea celulelor epiteliale și, respectiv, celule nervoase, care sintetizează și excretă hormonii hipofizari, în timp ce stroma este formată din elemente conjunctive sau nevroglice cu rol de susținere și trofic pentru parenchim.



93. Череп, *cranium*; изнутри
(Правая сторона. Сагиттальный распил, проведен
влево от срединной плоскости.)







ADENOHIPOFIZA

Este formată din celule epiteliale de talie medie, dispuse în cordoane de mărime și forme foarte variate.

Anatomic, adenohipofiza este formată din trei unități morfologice: **lobul anterior**; **lobul tuberal**; **lobul intermediar**.

Lobul anterior constituie masa cea mai dezvoltată a adenohipofizei. Prezintă o structură epitelială coordonală. Cordoane celulare, conturnate și anastomozate, sunt limitate de o membrană bazală pericordonală, care separă celulele epiteliale de țesutul conjunctiv stromal. Între cordoanele celulare există o rețea densă de **capilare sanguine fenestrate** care preiau rapid hormonii elaborați de diversele celule glandulare.

Celulele glandulare ocupă în cordoane două poziții:

- unele celule, bogate în granule de dimensiuni mari, ocupă cel mai adesea o poziție marginală în cordon și au un contact larg cu membrana bazală;
- altele, care conțin puține granule sau nu au granule, sunt de regulă celule de talie mai mică și ocupă partea centrală a cordonului. Unele din aceste celule sunt celule cu funcție endocrină, iar altele sunt celule **stelate** sau **foliculare**.

Celulele stelate sunt agranulare și prezintă multiple prelungiri membrano-citoplasmatică (de aici și denumirea de celule stelate) voluminoase, orientate în toate direcțiile. Conectate între ele, aceste celule se realizează o rețea celulară continuă. Unele din aceste celule realizează peretele cavităților foliculare ce apar în parenchimul glandei (de aici și numele de celule foliculare).

Celulele secretoare de hormoni formează celulele majoritare ale cordoanelor. Pe baza afinităților tinctoriale ale granulelor pe care le conțin, a aspectului structural și ultrastructural și mai ales pe baza proprietăților imunohistochimice, în hipofiza anterioară s-au identificat mai multe tipuri de celule secretoare de hormoni. Unele celule secretă un singur hormon, altele sunt celulele secretoare plurihormonale (secretă concomitent mai mulți hormoni).

Colorațiile histologice clasice au permis descrierea în microscopia fonică a mai multe tipuri de celule:

a. celule cromafile, cu două varietăți:

- **celule acidofile** (somatotrope, prolactinice);
- **celule bazofile** (corticotrope, tireotrope, gonadotrope);

b. celule cromofobe.

Celulele acidofile au în citoplasmă granule cu afinitate pentru coloranții acizi (eozina, eritrozina). Ele sunt PAS-negative deoarece nu conțin în structura lor glicoproteine. Sunt reprezentate de **celulele secretoare de STH** și **celulele producătoare de prolactină**.

Celulele bazofile conțin granule cu afinitate pentru coloranți bazici (hematoxilină, albastru de anilină, albastru alcian). Sunt, în marea lor majoritate, PAS- pozitive, hormonii secretați de ele fiind, din punct de vedere biochimic, compuși glicoproteici. Sunt reprezentate de **celulele secretoare de ACTH, TSH, FSH, LH**.

Celulele cromofobe sunt celule care nu conțin granule de secreție (celulele foliculo-stelate), sau celule care și-au excretat secreția lor și nu au stocat-o.

Celulele acidofile, bazofile și cele cromofobe nu au o repartizare precisă, uniformă în structura adenohipofizei; de aceea, în colorațiile policrome, adenohipofiza are un **aspect de mozaic celular**.

A. Celulele acidofile

1. Celulele somatotrope sunt cele mai numeroase celule ale adenohipofizei; ajung să reprezinte pînă **la 50%** din parenchimul glandular. Se disting prin capacitatea granulelor lor de a se colora intens cu coloranți acizi, în special cu orange G (se numesc și **celule oranjofile**). Aceste celule se găsesc în număr mai mare în zonele laterale ale lobului anterior. Sunt celule poliedrice cu diametrul de 15-20 microni, ce conțin numeroase granule cu diametrul de 300-350 nm. Nucleul este voluminos, nucleolat. Citoplasma conține cantități mari de reticul endoplasmic rugos (RER) și cisterne golgiene, organite care participă la sinteza hormonului somatotrop (STH). Numărul de granule somatotrope și conținutul lor rămîne relativ constant în tot cursul vieții.

Celulele somatotrope secretă **STH-ul** sau **hormonul de creștere**, hormon polipeptidic cu g.m. de circa 20 000 daltoni ce acționează asupra tuturor celulelor din organism, reglând sintezele proteice. Efectul sau remarcabil este de control al creșterii osoase, prin intermediul factorilor de creștere.

Insuficiența STH-ului provoacă **nanismul hipofizar**, caracterizat printr-o dezvoltare somatică redusă dar armonioasă, fără afectarea dezvoltării neuropsihice. Excesul de STH determină la copii **gigantismul**, iar la adult **acromegalia**.

Secreția de **STH este controlată** de un factor hipotalamic care stimulează secreția celulară numit **GRH** (Growth Releasing Factor) sau **somatoliberina**. În ultimii ani s-a identificat existența unui factor hipotalamic inhibitor al celulelor somatotrope din adenohipofiză, numit **somatostatina** sau **GIF**.

2. Celulele prolactinice conțin în citoplasmă granule cu diametrul variabil, de la 200 la 700 nm, ce se colorează intens în roșu carmin cu eritrozina (**celule eritrozinice**) și conțin **prolactină**. Se găsesc în număr mai mare în zonele laterale ale lobului anterior, răspândite difuz printre alte tipuri de celule.

La bărbat și la femeia nulipară aceste celule sunt reduse ca număr și conțin cantități mici de granule; la femeia gravidă, și în special după a IV-a lună de sarcină, celulele prolactinice cresc atât numeric cât și în dimensiuni. Spre sfârșitul sarcinii ele pot constitui cordoane întregi, cu aspect palisadic. Creșterea hipofizei la gravida la termen (poate ajunge la 1 200 mg) se datorează hiperplaziei acestor celule. În timpul sarcinii celulele prolactinice pot deveni chiar mai numeroase decât cele somatotrope.

După naștere celulele au o intensă activitate secretorie.

Prolactina este o holoproteină cu g.m. de 25.000 daltoni, secretată mai ales post-partum. Ea stimulează secreția lactată a glandei mamare, dar contribuie și la stimularea creșterii nou-născutului, în sinergie cu hormonii sexuali și STH-ul.

Controlul secreției de prolactină este înainte de toate inhibată prin **PIF** (Prolactin Inhibiting Factor), care este de fapt **dopamina**. Secreția de prolactină este menținută la un anumit nivel de către PIF, dar și de factori stimulatori ca **PRF**, care a fost asimilat cu **TRH**.

B. Celulele bazofile

Celulele corticotrope sunt localizate preponderent în cordoanele centrale ale lobulului anterior. Bogate în granule, ele se colorează **intens în albastru** cu albastru de anilină. Sunt celule voluminoase, PAS-pozitive, ceea ce trădează bogăția în substanțe glicoproteice. Granulele de secreție din citoplasmă prezintă forme variate și dimensiuni de circa 300-500 nm; conțin **ACTH**.

ACTH-ul induce secreția de glucocorticoizi în zona fasciculată a corticosuprarenalei. Un exces de cortizol plasmatic va acționa asupra celulelor corticotrope care vor deveni acidofile, sărace în granule de secreție, cu citoplama hialinizată (celulele Crookes).

Cu înaintarea în vârstă, celulele corticotrope se încarcă cu vacuole de lipide, ceea ce corespunde unui declin al activității secretorii. Secreția celulelor corticotrope este stimulată de un factor hipotalamic numit **CRF** (Corticotropin Releasing Factor).

În afara acestor celule, prin studii de microscopie electronică, imunohistochimie și imunofluorescență, în adenohipofiză, s-au mai evidențiat și alte celule care produc atât **ACTH** cât și **MSH**; alte celule, pe lângă cei doi hormoni sunt capabile să sintetizeze și endorfine sau metencefaline.

Celulele tireotrope sunt cele mai puțin numeroase celule ale adenohipofizei, reprezentând circa 5%. Sunt celule bazofile, cu granule de secreție mici, de aproximativ 100-200 nm, PAS-pozitive, **colorabile în albastru cobalt** cu albastru alcian ce conțin **TSH**. Granulele sunt mai rare decât la celelalte tipuri de celule și sunt dispuse la periferia celulei. Dispersate în tot lobul anterior, în întregul cordoanelor, celulele tireotrope au formă ușor neregulată, cu expansiuni citoplasmice.

TSH-ul este o glicoproteină cu g. m. de 28 000 daltoni ce controlează dezvoltarea tiroidei, precum și sinteza și eliberarea hormonilor tiroidieni. Secreția de TSH este stimulată de un factor hipotalamic, **TRF**.

Celulele gonadotrope sunt celule bazofile, PAS pozitive, **colorate în albastru-violet**. Granulele de secreție sunt voluminoase, având diametrul de circa 300-600 nm, dar există și o populație celulară cu granule mici, cu diametrul de 200 nm, prezente mai ales la sexul masculin.

Ele secretă 2 hormoni: **FSH** și **LH**. Ambii hormoni sunt glicoproteine cu g.m. de circa 30 000 daltoni. Ei stimulează funcțiile exo- și endocrine ale aparatului genital la cele două sexe. Prin tehnici de imunohistochimie s-a arătat că 70% din celulele gonadotrope **secretă simultan FSH și LH**, restul de 30% fiind monohormonale.

Secreția celor doi hormoni este stimulată de doi factori hipotalamici denumiți **GnRH** (Gonadotropin Releasing Factors). Acești sunt: **FRF** (Follicle Releasing Factor) și **LRF** (Lutein Releasing Factor). Modulația secreției în favoarea unuia sau a altuia dintre hormonii gonadotropi este la ora actuală mai puțin cunoscută.

Celulele plurihormonale. Prin tehnici de imunohistochimie, utilizând anticorpi antihormoni hipofizari, s-a demonstrat că unele celule sunt bihormonale (celulele gonadotrope), altele produc simultan prolactină și STH, iar altele sunt plurihormonale (celulele care sintetizează ACTH, sintetizează mai mulți derivați ai acestora denumiți prohormoni).

Celulele foliculo-stelate Sunt două variații ale aceluiași tip celular. Ele formează o rețea epitelială datorită prelungerilor lor ce se anastomozează prin complexe joncționale. Celulele foliculare delimitează cavități mici pline cu substanțe coloidale, iar cele stelate trimit prelungiri lungi printre celulele adenohipofizei. Cu toate că sunt considerate celule epiteliale, ele nu se dispun pe o membrană bazală și posedă caractere biochimice și citochimice de celule gliale.

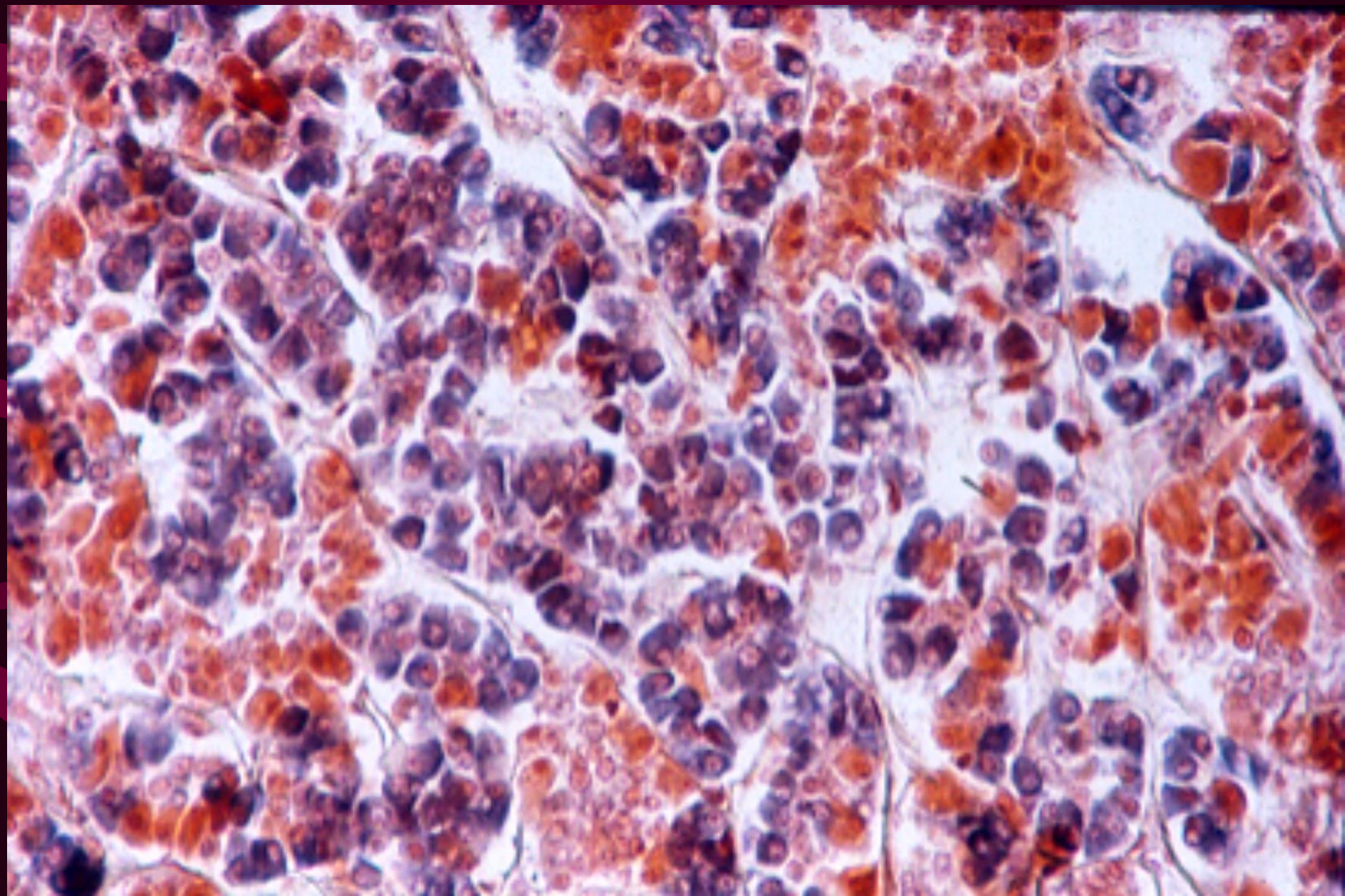
În citoplasmă conțin puține organite de tip secretor, dar sunt înzestrate cu cantități mari de lizozomi și glicogen.

Funcțiile celulelor foliculo-stelate sunt mai puțin cunoscute. Distribuția lor este foarte inegală în parenchimul glandei și li se atribuie un rol de susținere. Au capacitate de fagocitoză, ceea ce le permite să elimine excesul de produși de secreție al celulelor glandulare care nu au fost deversați în vasele sanguine.

LOBUL INTERMEDIAR. Este reprezentat de o lamă fină de țesut glandular, imprecis delimitată, dispusă între lobul anterior și cel posterior. Celulele lobului intermediar sunt, în cea mai mare parte, celule bazofile PAS-pozitive. Sunt celule care **secretă în principal MSH** și mai puțin **ACTH** sau alți prohormoni.

Lobul intermediar este mai dezvoltat la naștere, dar se reduce progresiv în timpul copilăriei când iau naștere mai multe formațiuni foliculare ce pot fi găsite atât în lobul anterior cât și în lobul posterior. La adult formațiunile foliculare sunt mai numeroase în lobul intermediar.

Lobul tuberal. La om lobul tuberal este relativ bine dezvoltat. El înconjoară tija hipofizară ca un manșon epitelial fiind mult mai gros pe versantele anterior și laterale, decât în partea posterioară. Lobul tuberal apare ca un țesut de susținere al vaselor sanguine ce irigă lobul anterior (sistemul port hipofizar). El este constituit din cordoane celulare lungi, așezate paralel cu tija hipofizară. Între cordoanele celulare circulă venele porte. Țesutul epitelial este susținut de un țesut conjunctiv mult mai dezvoltat decât în restul adenohipofizei. Celulele epiteliale sunt, în mare parte cromofobe, dar sunt și celule care produc ACTH, STH, prolactină, gonadotrofine, TSH.



Hormonii elaborați de adenohipofiză sunt **clasificați** în două grupe:

- hormoni polipeptidici:

- STH-ul (hormonul somatotrop);
- PRL (prolactina);
- ACTH-ul (hormonii corticotropi);
- MSH-ul (hormonul melanotrop).

- hormoni glicoproteici:

- TSH-ul (hormonul tireotrop);
- FSH-ul (hormonul foliculino-stimulant);
- LH-ul (hormonul luteinizant).

După solubilitate, hormonii se clasifică în:

- **hormoni hidrofil** - hormonii polipeptidici;
- **hormoni hidrofobi** - hormonii sterolici, derivații din acizi grași, hormonii tiroidieni;

Acțiunea hormonilor asupra celulelor țintă

Hormonii hidrofilii nu pot traversa bistratul lipidic al plasmalemei celulare. De aceea ei se fixează pe receptorii proteici membranari. Acțiunea lor este imediată dar de scurtă durată. Legătura hormon-receptor declanșează un răspuns care depinde exclusiv de receptor. Cuplul hormon-receptor pătrunde în celulă prin endocitoză, unde este degradat de lizozomi. Hormonul nu acționează direct asupra funcționalității celulei; receptorul care acționează ca un transductor declanșază un semnal intracelular ce antrenează o modificare a activității enzimatică a citoplasmei. Acest semnal sau mesagerul secundar poate fi AMPc sau ioni de calciu Ca^{2+} .

Hormonii hidrofobi traversează liber membrana plasmatică a celulei țintă. Ei se fixează pe receptorii intracitoplasmatici și sunt transportați până la nivelul nucleului, unde trec cu ușurință porii nucleari. Receptorul citoplasmatic modificat prin fixarea hormonului prezintă o înaltă afinitate pentru unele locuri ale ADN-ului nuclear, care se comportă ca un receptor nuclear. Legarea receptorului de ADN determină activarea specifică a unor gene sau, mai rar, inhibă transcripția.

Contrar hormonilor hidrofilii, care acționează direct asupra unor sisteme enzimatică preexistente, hormonii hidrofobi pun în activitate mecanismele de sinteză proteică; ei au o acțiune mai lentă și prelungită.

Relația hipotalamus-adenohipofiză

Hormonii elaborați de celulele din adenohipofiză sunt menținuți în limite constante datorită unui sistem de reglaj și control extrem de complex, în care hipotalamusul joacă un rol primordial.

Hipotalamusul este un centru integrator care primește aferențe senzoriale multiple (olfactive, termice, tactile, dureroase, vizuale, etc.). În hipotalmus există numeroși neuroni care primesc aferențe pe calea unor relee neuronale, de la trunchiul cerebral, talamus, rinencefal și cortexul cerebral. Acești neuroni au capacitatea de a recepționa informația pe cale sinaptică, de a o analiza și de a elabora anumiți hormoni care sunt transportați prin axoplasmă spre ramificațiile terminale. Aceste terminații butonate vin în contact direct cu capilarele sanguine, granulele de neurosecreție fiind eliberate direct în sânge. Numărul hormonilor elaborați de neuronii hipotalamici nu este complet cunoscut nici la ora actuală.

Axonii neuronilor hipotalamici ajung în diverse zone topografice ale nevraxului, la distanță mai mare sau mai mică de hipotalamus. O parte din aceștia ajung la **nivelul eminentei mediane a hipofizei**, terminându-se în imediata vecinătate a capilarelor primare **ale sistemului port hipotalamo-hipofizar**. Pericarionii acestor fibre nervoase sunt dispersați în tot hipotalamusul. Acești neuroni realizează o "glandă endocrină" ce elaborează hormoni, numiți **Releasing Factors** și respectiv **Inhibiting Factors**, ce controlează activitatea secretorie a celulelor din adenohipofiză.

Cei mai cunoscuți **releasing și inhibiting factors** sunt:

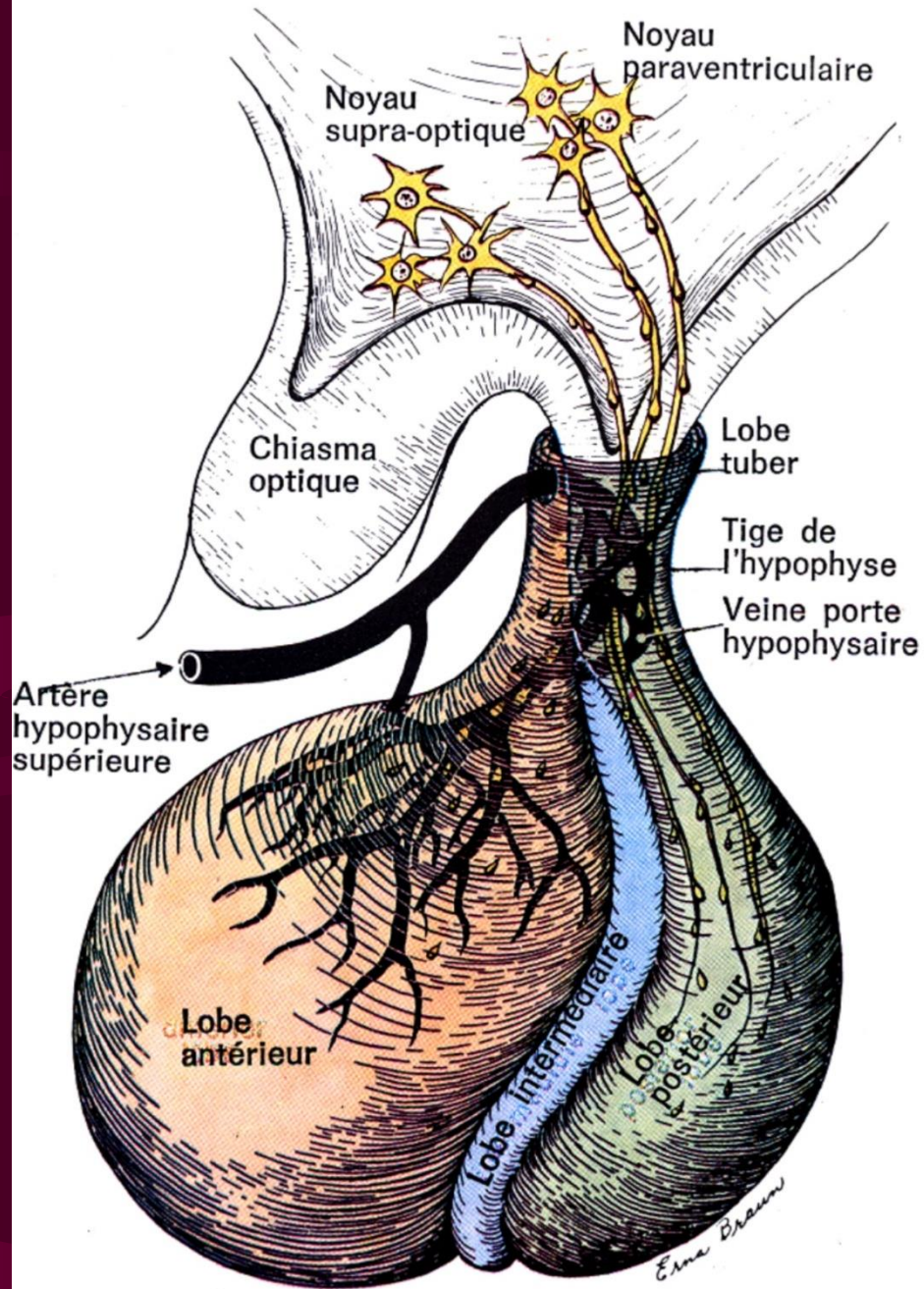
- Growth Releasing Factor (**GRF**) - cu efect stimulator asupra celulelor somatotrope;
- Growth Inhibiting Factor (**GIF**) sau somatostatina - cu efect inhibitor asupra secreției celulelor somatotrope;
- Prolactin Releasing Factor (**PRF**) - cu efect stimulator asupra celulelor prolactinice;
- Prolactin Inhibiting Factor (**PIF**) - cu efect inhibitor asupra celulelor prolactinice;
- Thyrotropin Releasing Factor (**TRF**) - cu efect stimulator asupra celulelor tireotrope;
- Corticotropin Releasing Factor (**CRF**) - cu efect stimulator asupra celulelor corticotrope;
- Follicle Releasing Factor (**FRF**) și Lutein Releasing Factor (**LRF**) - cu efect stimulator asupra celulelor gonadotrope.

Unii autori denumesc, factorii de eliberare secretați de neuronii hipotalamici, **hormoni**.

Sistemul port hipotalamo-hipofizar

Adenohipofiza prezintă un sistem vascular complex, care își are originea în cele două artere hipofizare superioare (ramuri ale arterelor carotide interne). Cele două artere hipofizare dau numeroase ramuri arteriolare care se capilarizează la nivelul eminentei mediane și părții inițiale a tije hipofizare. Din eminența mediană, capilarele confluează și generează mai multe vene care merg descendent prin lobul tuberal după care se recapilarizează la nivelul întregii adenohipofize, în special la nivelul lobului anterior. Prin acest sistem **vascular port hipofizar** sunt vehiculați hormonii sintetizați de neuronii hipotalamici (releasing și inhibiting factors) de la nivelul terminațiilor butonate din eminența mediană, la celulele din adenohipofiză.

Lobul anterior al hipofizei nu este irigat numai de rețeaua de capilare a sistemului port; el primește și sânge arterial direct din arterele hipofizare superioare.



Neurohipofiza

Are un volum mai mic decât adenohipofiza. Ea reprezintă o expansiune a planșeului diencefalului, fiind formată din țesut nervos, respectiv prelungiri neuronale, celule gliale și țesut conjunctiv bine vascularizat. Deci neurohipofiza nu conține corpi neuronali, ci prelungirile neuronale ale unor neuroni situați în hipotalamus, și anume, în **nucleii supraoptici** și **paraventriculari**.

Anatomic, neurohipofiza este constituită din trei porțiuni: **eminența mediană**, **tija hipofizară** și **lobul posterior**. Limita dintre hipotalamus și neurohipofiză, (limita dintre diencefal și eminența mediană) este pur convențională.

Lobul posterior este format din prelungirile **axonice amielinice ale neuronilor magnocelulari** din **nucleii supraoptici și paraventriculari ai hipotalamusului**, celule gliale și puțin țesut conjunctiv bogat în capilare sanguine.

Axonii prezintă zone mai dilatate și zone mai înguste. Ei conțin mitocondrii, neurofibrile, neurotubuli, reticul endoplasmic neted și **granule de secreție** înconjurate de o membrană proprie. Granulele de secreție, care se sintetizează la nivelul pericarionilor, au dimensiuni de 250-350 nm. Ele migrează de-a lungul axonilor până la nivelul terminațiilor butonate din **hipofiza posterioară**, unde se acumulează. De aici sunt eliberate intermitent, prin exocitoză, în capilarele sanguine ale hipofizei posterioare. De-a lungul axonilor, granulele se acumulează și formează îngrămădiri de formă rotundă sau ovalară în dilatațiile axonale, cu diametrul de câțiva microni, vizibile în microscopia fonică, cunoscute sub numele de **corpii lui Herring**.

Granulele de secreție conțin doi hormoni, **vasopresina** și **ocitocina**. Ele sunt sintetizate de către neuronii din nucleii supraoptici și paraventriculari, împreună cu alte 2 peptide numite **neurofizine**. Sunt hormoni peptidici formați din câte 9 aminoacizi. Cei doi hormoni sunt sintetizați de neuroni diferiți, dar în același nucleu hipotalamic există atât neuroni care sintetizează ocitocină cât și neuroni care produc vasopresină. **În nucleul supraoptic există însă mai mulți neuroni specializați în sinteza de vasopresină, iar în nucleul paraventricular există mai mulți neuroni specializați în sinteza de ocitocină.**

Cei doi neurohormoni împreună cu neurofizinele corespunzătoare sunt transportați pe cale axonală în lobul posterior al hipofizei, unde axonii prezintă multiple dilatații terminale care vin în contact direct cu capilarele sanguine. Neurohipofiza are rol de organ de stocare și eliberare a celor doi neurohormoni hipotalamici.

Celulele gliale din neurohipofiză sunt reprezentate de **macrogliile fibroase** ale căror prelungiri se dispun în jurul capilarelor sanguine și în jurul axonilor, având rol de susținere. Alte celule gliale, în număr mult mai mare și particulare hipofizei, denumite **pituicite**, au dimensiuni și forme foarte variate (stelate, rotunde, ovalare, alungite). Prelungirile acestor nevroglii se insinuează printre fibrele nervoase. Rolul pituicitelor în neurosecreție nu este pe deplin elucidat. Se pare că pot capta și distruge excesul de hormoni neurohipofizari.

Tesutul conjunctiv stromal al neurohipofizei este slab reprezentat. El este format din fine fibre colagene și de reticulină, puțină substanță fundamentală, dispuse perivascular.

Vasele sanguine din neurohipofiză sunt bine dezvoltate. Ele provin din arterele hipofizare inferioare care formează în parenchimul hipofizar o bogată rețea capilară anastomotică. Capilarele din neurohipofiză sunt **capilare de tip fenestrat**, cu endoteliu continuu, dispus pe o membrană bazală subțire, continuă.

Eminența mediană formează peretele inferior al ventriculului al III-lea. Din punct de vedere histologic structura ei este asemănătoare cu cea a lobului posterior, fiind formată din axoni ai unor neuroni hipotalamici, celule gliale și țesut conjunctiv bogat vascularizat. Axonii din eminența mediană, după caracterele lor ultrastructurale, se clasifică în trei categorii:

- axoni ai neuronilor din nucleii supraoptici și paraventriculari, mai puțin numeroși, care transportă vasopresină și ocitocină;
- axoni ai neuronilor din nucleii mijlocii ai hipotalamusului care conțin vezicule dense la fluxul de electroni, cu diametrul de circa 120 nm;
- axoni ai neuronilor din alți nuclei hipotalamici care conțin vezicule clare.

Ultimele două categorii de neuroni formează cea mai mare parte din structura eminenței mediane și vehiculează diverși neurohormoni hipotalamici care controlează activitatea adenohipofizei.

Tija hipofizară este formată din fibrele nervoase ale tractului hipotalamo-hipofizar, care au pericarionii în nucleii supraoptici și paraventriculari. Aceste fibre nervoase transportă vasopresina și ocitocina.

Histofiziologie

Vasopresina, denumită și hormonul antidiuretic (**ADH**) acționează asupra tubilor contorți distali ai nefronului și tubilor colectori, crescând reabsorbția tubulară a apei. Absența hormonului determină **diabetul insipid**, caracterizat prin eliminări mari de urină cu densitate mică și ingestia unor cantități de apă corespunzătoare pierderilor. De asemenea, ADH-ul acționează și asupra celulelor musculare netede din structura arteriolelor, **determinând creșterea presiunii sanguine**, de unde și numele de **vasopresină**.

Ocitocina, hormon cu structură biochimică apropiată de a ADH-ului, este secretată în cantitate mai mare în gestație, în timpul travaliului și în lactație. Ea **provoacă contracția fibrelor musculare netede ale miometrului** contribuind la expulzia fătului din cavitatea uterină. Postnatal se menține o rată înaltă de secreție de ocitocină care determină contracția uterului post-partum sau post-avortum, realizând oprirea hemoragiilor uterine. Ocitocina determină și **contracția celulelor mioepiteliale** ce înconjoară acinii glandei mamare, contribuind la expulzia laptelui.

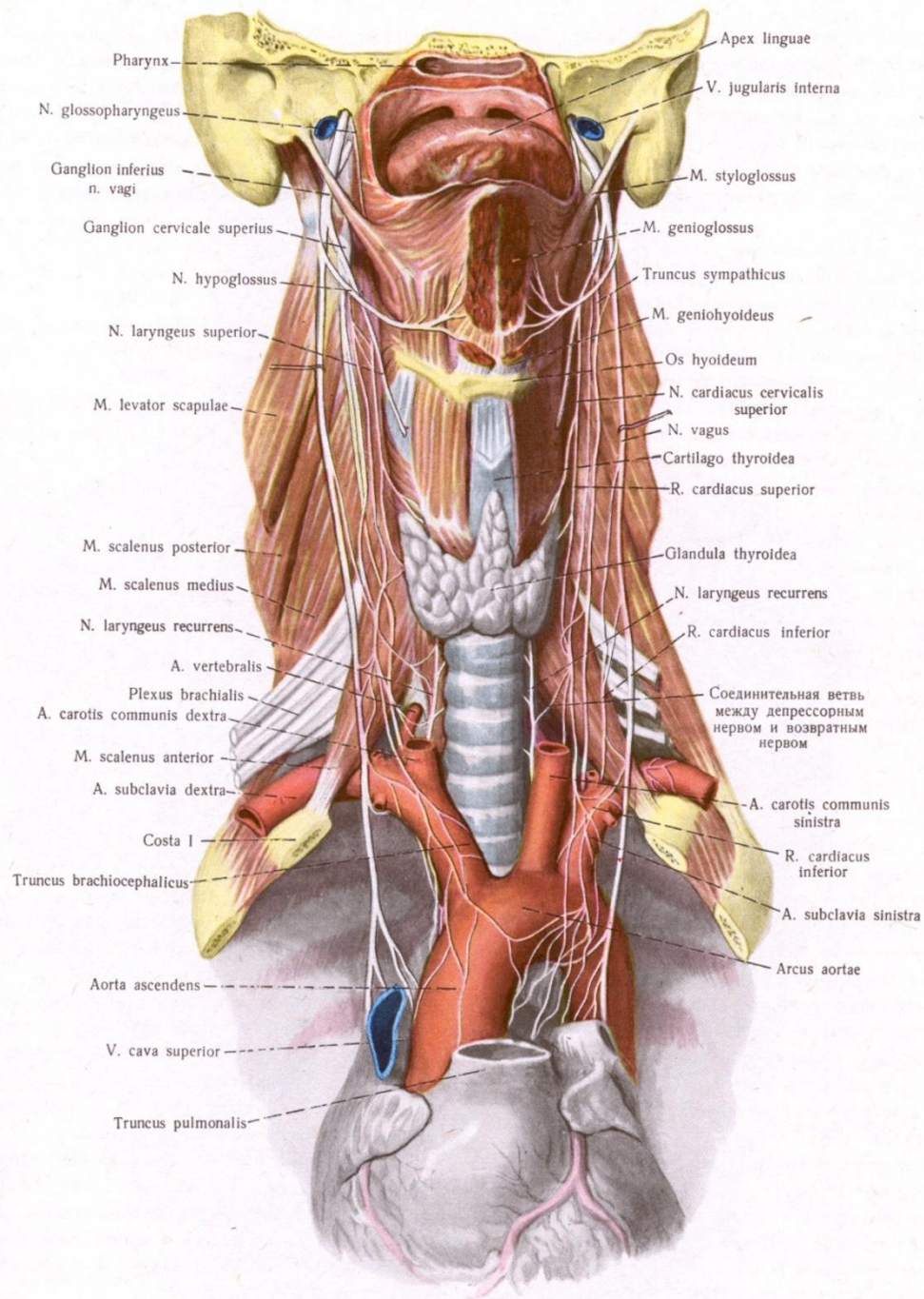
TIROIDA

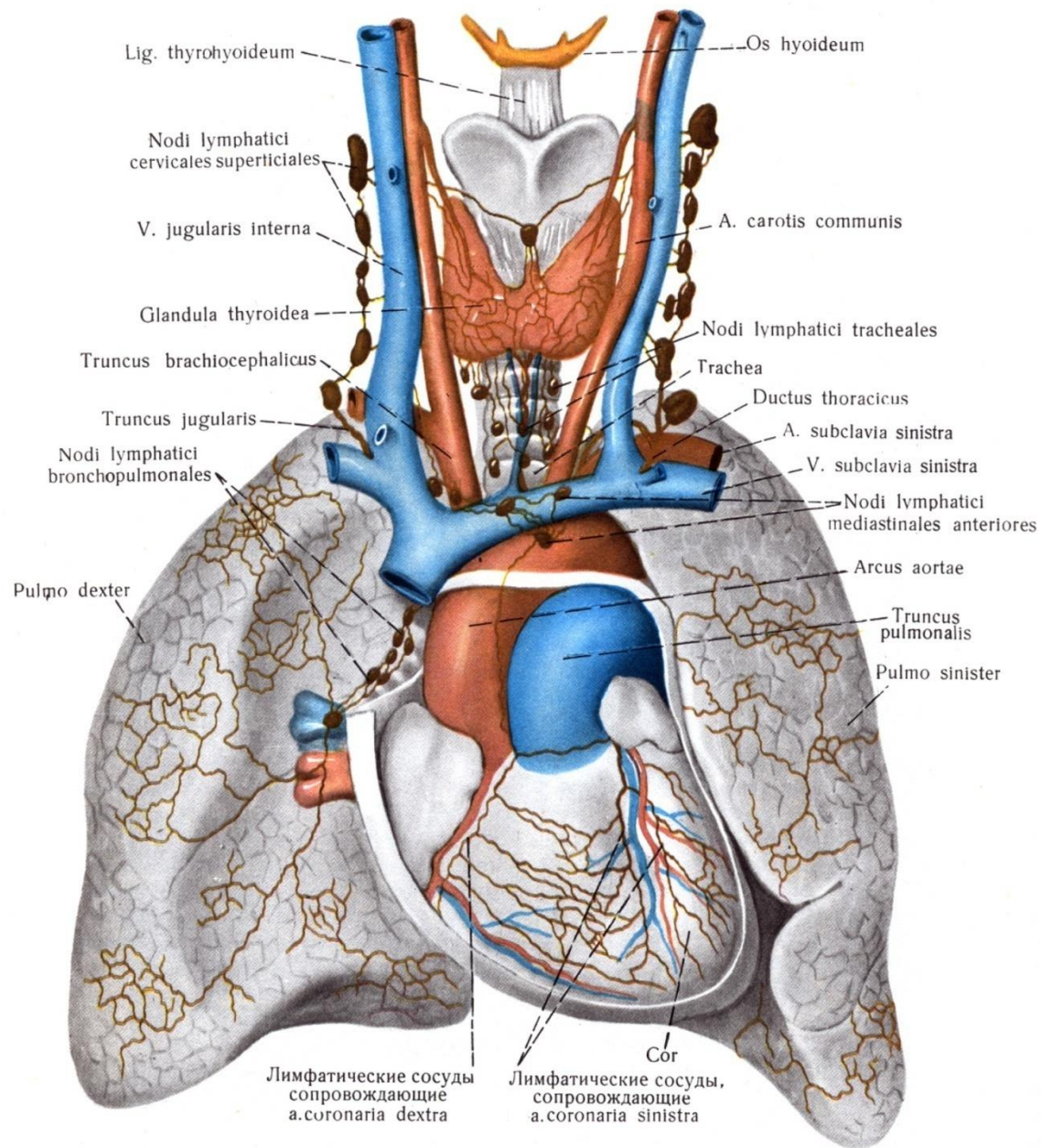
Tiroida este o glandă impară, situată pe linia mediană a organismului, pe fața anterolaterală a cartilajului tiroid, cricoid și primelor 3 inele cartilaginoase ale traheei. Este cea mai mare glandă endocrină, având greutatea de circa 25-30 g.

Tiroida are origine endodermică. Ea se dezvoltă din planșeul faringelui primitiv. În săptămâna a III-a de viață intrauterină, în grosimea epiteliului de acoperire al planșeului faringelui primitiv se produce o proliferare celulară mai intensă și apare mugurele tiroidian sub forma unei proeminențe epiteliale ce se înfundă în grosimea mezenchimului subiacent. Se formează astfel tractul tireo-glos care, până în săptămânile VII-VIII de viață intrauterină mai păstrează legătura cu epiteliul faringian de origine. Extremitatea inferioară a tractului tireoglos va genera istmul tiroidian, piramida lui Lalouette și partea medială a lobilor tiroidieni. Partea laterală a lobilor tiroidieni va lua naștere din două mase laterale ce se dezvoltă din pungile a 4-a și a 5-a endobranhiale. Din punga a 5-a endobranhială se vor dezvolta și celulele parafoliculare.

În cursul histogenezei se disting 2 stadii:

- **stadiul prefolicular** din săptămâna a III-a până în săptămâna a VIII-a, stadiu în care glanda este formată din celule epiteliale dispuse în grămezi, joctionate între ele, înconjurate de o membrană bazală;
- **stadiul folicular** care apare după săptămâna a VIII-a de viață intrauterină și se caracterizează prin apariția foliculilor tiroidieni.





Macroscopic, tiroida are forma literei H, fiind formată din doi lobi situați pe fața anterolaterală a laringelui și porțiunii inițiale a traheei, uniți între ei printr-o porțiune transversală numită istm tiroidian. Inconstant, de pe marginea superioară a istmului pornește cranial o prelungire glandulară în formă de piramidă, numită **piramida lui Lalouette**, corespondent al extremității inferioare a tractului tireoglos.

La exterior glanda este delimitată de o **capsulă conjunctivă** formată din două straturi:

- unul extern, fibros, bogat în fibre de collagen cu dispunere ordonată;
- altul intern, mai lax.

Din capsulă se desprind prelungiri conjunctive care pătrund în parenchimul glandular fără să-l divizeze în lobi.

Din punct de vedere histologic, tiroida este formată din două componente diferite:

- **parenchim glandular** și
- **stroma**.

Parenchimul glandular reprezintă componenta majoră a glandei și este format din totalitatea structurilor epiteliale: foliculii tiroidieni și celulele interfoliculare.

Foliculii tiroidieni constituie forma preponderentă de organizare a parenchimului tiroidian. Considerați unitățile morfofuncționale ale parenchimului tiroidian, foliculii apar la microscopul optic ca formațiuni sferice, ovalare sau poligonale, cu diametrul de la 0,1 la 1mm. Ei sunt formați dintr-un singur rând de celule epiteliale, cubice ce delimitează o cavitate plină cu o substanță gelatinoasă denumită **coloid tiroidian**. Celulele epiteliale se sprijină cu polul bazal pe o membrană bazală subțire, formată din fibre de reticulină și glicozaminoglicani.

Dimensiunile foliculilor tiroidieni variază în funcție de vârsta individului, de starea funcțională a glandei și de poziția topografică. De asemenea înălțimea epitelilului tiroidian variază: în hiperfuncție tiroidiană epiteliul devine cilindric, iar în hipofuncție devine aplatizat.

Epiteliul tiroidian este format din două tipuri de celule:

- **celulele foliculare** sau **tireocitele** (numite și celule principale);
- **celulele parafoliculare** sau **celulele C** (numite și celule clare).

Celulele foliculare sunt cele mai numeroase. La microscopul optic ele apar de formă cubică, cu nucleul rotund, normocrom, nucleolat, dispus central. Citoplasma este bazofilă, bogată în organite celulare cu răspândire neuniformă. Sunt celule cu o polarizare evidentă, prezentând un pol apical în contact cu coloidul tiroidian și un pol bazal în contact cu membrana bazală. Citoplasma apicală conține numeroase vezicule PAS-pozitive pline cu coloid tiroidian cu diametrul variabil de la 0,1 la 2 microni, lizozomi și fagolizozomi. S-au evidențiat, la microscopul electronic, prezența a numeroase microfilamente și microtubuli.

Perinuclear ergastoplasma este mult mai dezvoltată decât la polul apical. Tot aici există un număr mare de ribozomi, poliribozomi și cisterne aparținând aparatului reticular Golgi. Mitocondriile sunt numeroase și răspândite neuniform în hialoplasmă.

Membrana bazală este o structură conjunctivă subțire care desparte celulele foliculare de spațiul interfolicular și perivascular. Ea este formată din fibre de reticulină, collagen și substanță fundamentală bogată în glicozaminoglicani.

Celulele foliculare așezate într-un singur rând, jonctionate între ele prin numeroase complexe jonctionale de tip zonula ocludens, zonula adherens și desmozomi, delimitează o cavitate (cavitatea foliculară) plină cu coloid tiroidian.

Coloidul tiroidian are un aspect vâscos și tinctorialitate variată, putând fi acidofil sau bazofil în funcție de starea fiziologică sau patologică a glandei. El este format din **tiroglobulină** (care reprezintă circa 70% din structura biochimică a coloidului tiroidian) și din alte proteine iodate și neiodate.

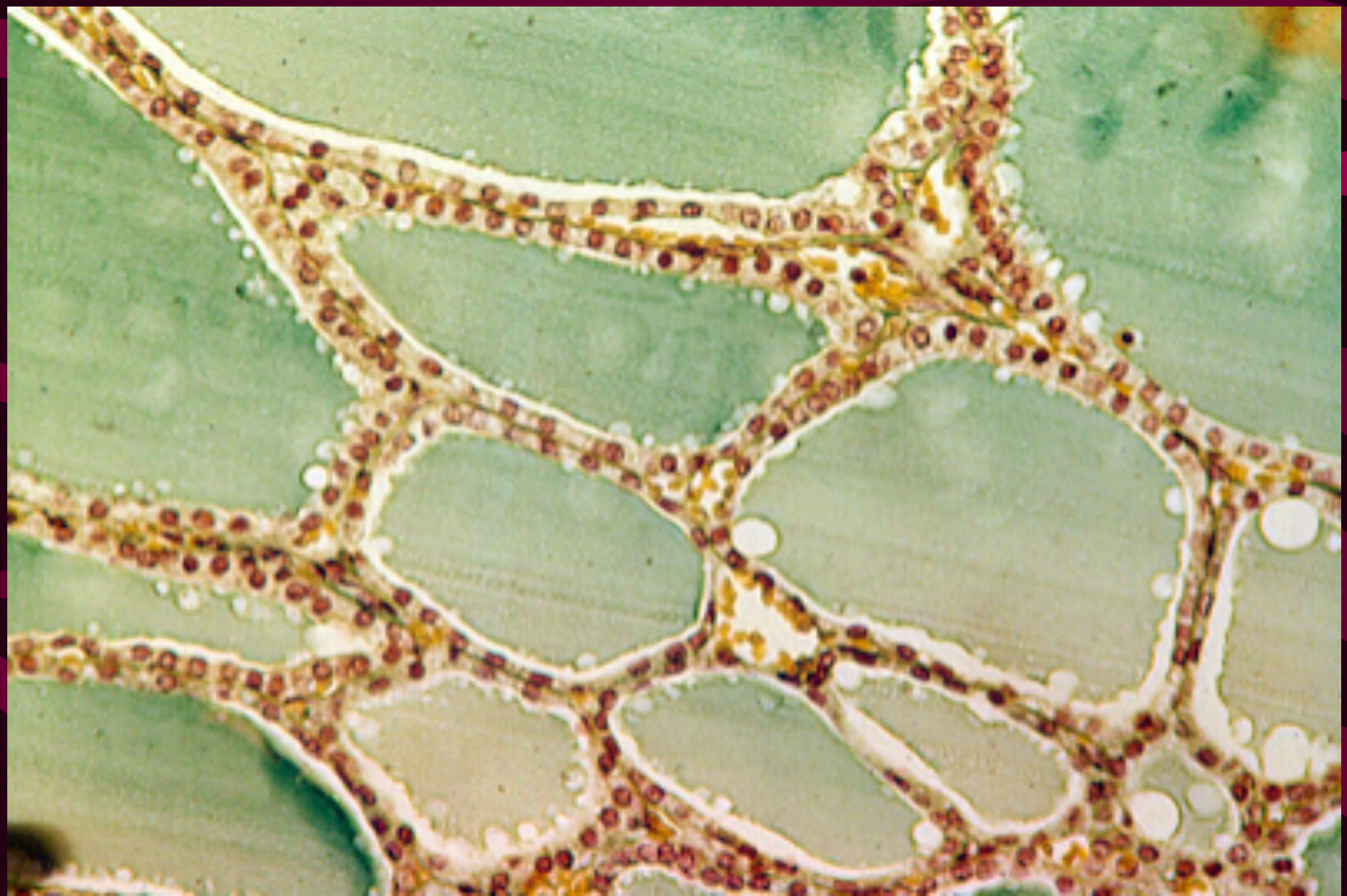
Celulele parafoliculare sau celulele C sunt celule cu originea în crestele neurale și aparțin sistemului endocrin difuz. Sunt celule globuloase, cu citoplasma slab colorată (de aici și denumirea de celule clare sau cromofobe), cu nucleul mai mare și puțin excentric. Celulele parafoliculare se găsesc răspândite difuz printre celulele principale ale epiteliului tiroidian, dar ele nu participă la delimitarea lumenului folicular deoarece sunt dispuse între membrana bazală și celulele foliculare. Dintre organitele celulare aparatul reticular Golgi și reticulul endoplasmic sunt cele mai dezvoltate, în timp ce lizozomii și mitocondriile sunt mai puțin numeroase. În citoplasmă se găsesc dispersate granule dense la fluxul de electroni cu diametrul de 100-150 nm, înconjurate de o membrană aparținând complexului golgian. Granulele conțin **calcitonină** și reprezintă produsul de secreție al celulelor parafoliculare. **Calcitonina este un hormon hipocalcemiant.** Ea are acțiune antagonică parathormonului. Creșterea calcemiei duce la degranularea celulelor parafoliculare, ceea ce denotă eliberarea hormonului în mediul intern, în timp ce hipocalcemia determină acumularea de granule în celulele C prin reducerea eliberării lor în sânge.

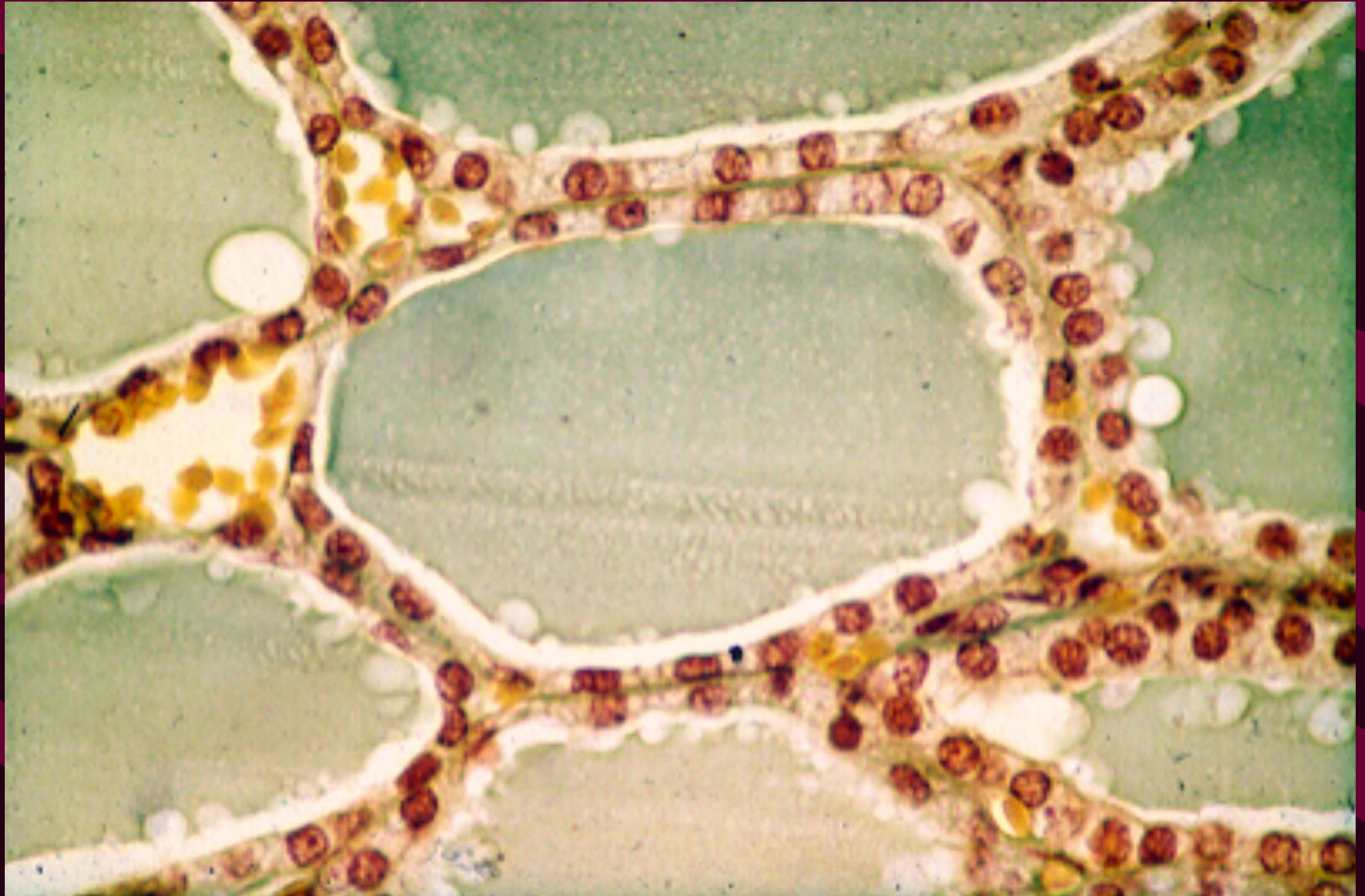
Celulele interfoliculare se găsesc dispuse printre foliculii tiroidieni. Sunt celule izolate (**celulele Weber**) sau grupate sub formă de insule în jurul vaselor sanguine (**insulele lui Wölfler**). Unele dintre aceste celule au caracter embrionar (celule de rezervă) și la o stimulare puternică generează noi foliculi tiroidieni; altele sunt celule de tip parafolicular.

Stroma tiroidiană este alcătuită din travee conjunctive care se desprind din capsula glandei și care se ramifică printre foliculii tiroidieni fără a împărți glanda în lobuli. Septurile conjunctive sunt formate din fibre de collagen, fibre de reticulină, fibrocite, rare limfocite, plasmocite și rare macrofage. Pe calea septurilor conjunctive pătrund în glandă vasele sanguine, vasele limfatice și filetele nervoase. Arterele tiroidiene dau numeroase ramificații arteriolare care, la rândul lor formează o bogată rețea capilară anastomotică ce se dispune în jurul foliculilor și celulelor interfoliculare.

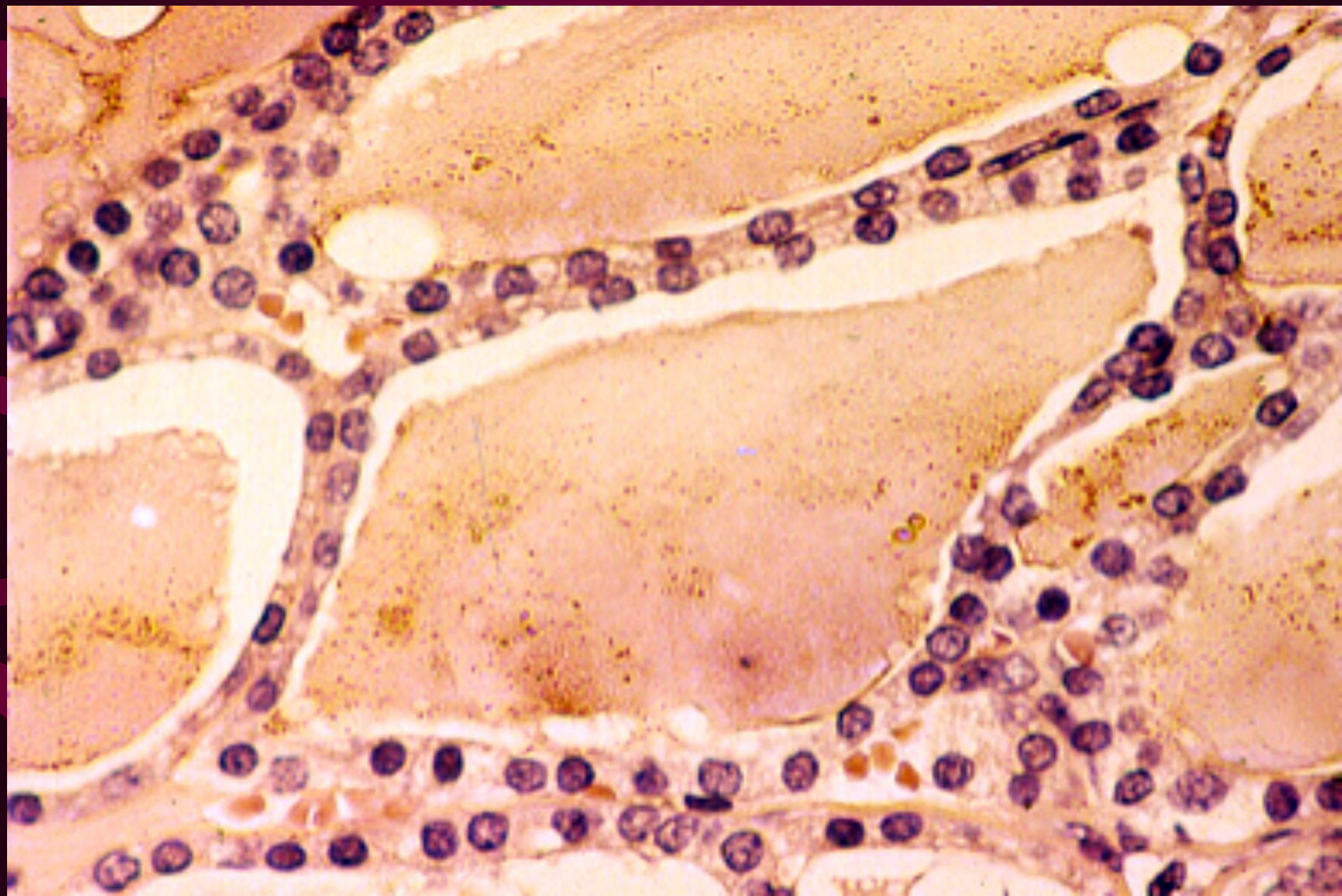
Capilarele tiroidiene sunt **capilare atipice, sinusoide, cu endoteliul fenestrat**. Celulele endoteliale formează un strat continuu, dispus pe o membrană bazală continuă și subțire. Capilarele sanguine se află în contact direct cu membrana bazală a foliculului tiroidian. Această structură favorizează schimburile rapide dintre celulele foliculare și mediul intern.

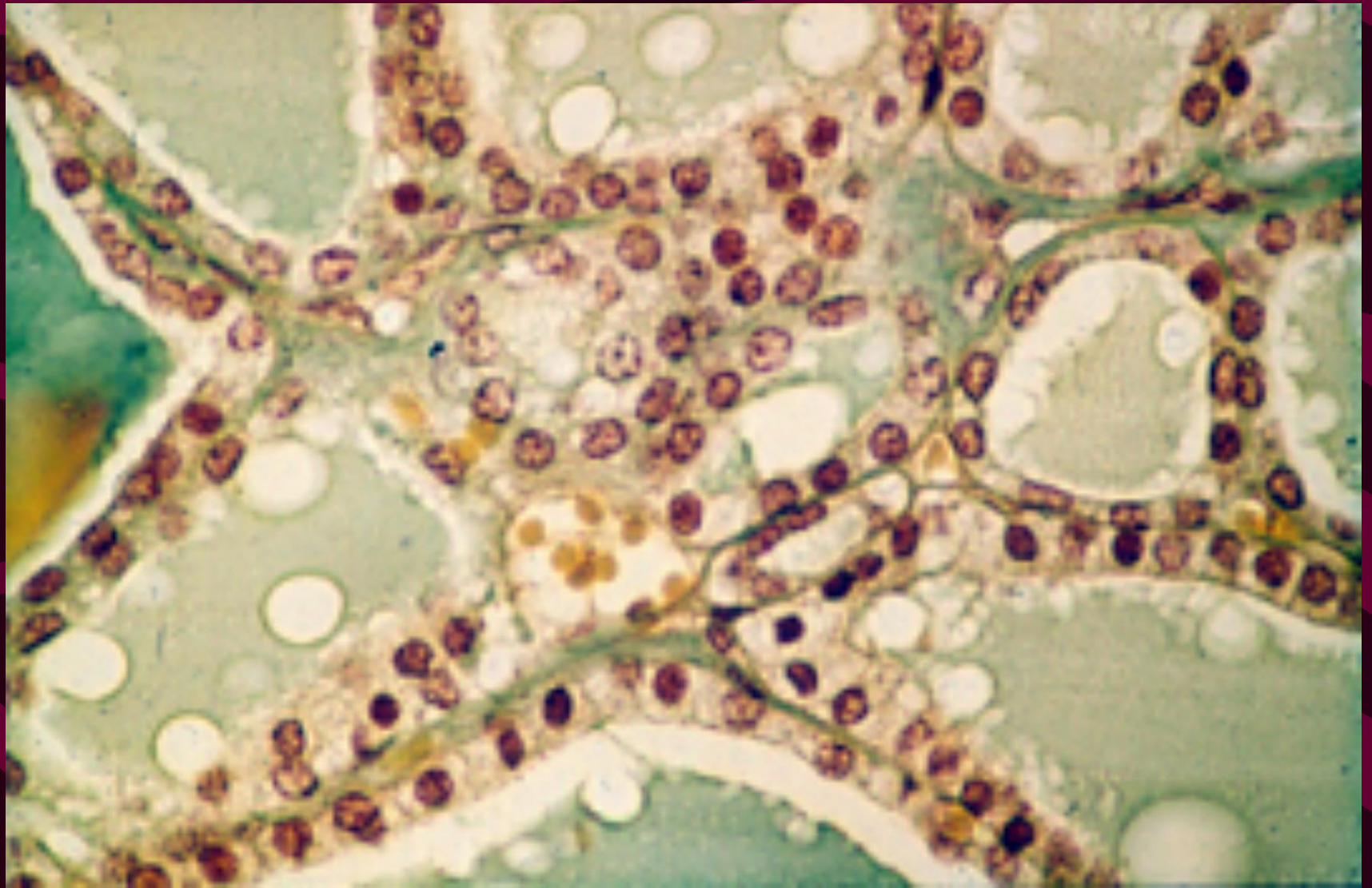
Vasele limfatice își au originea în septurile conjunctive interfoliculare unde încep capilarele limfatice cu extremitatea distală în "fund de sac".

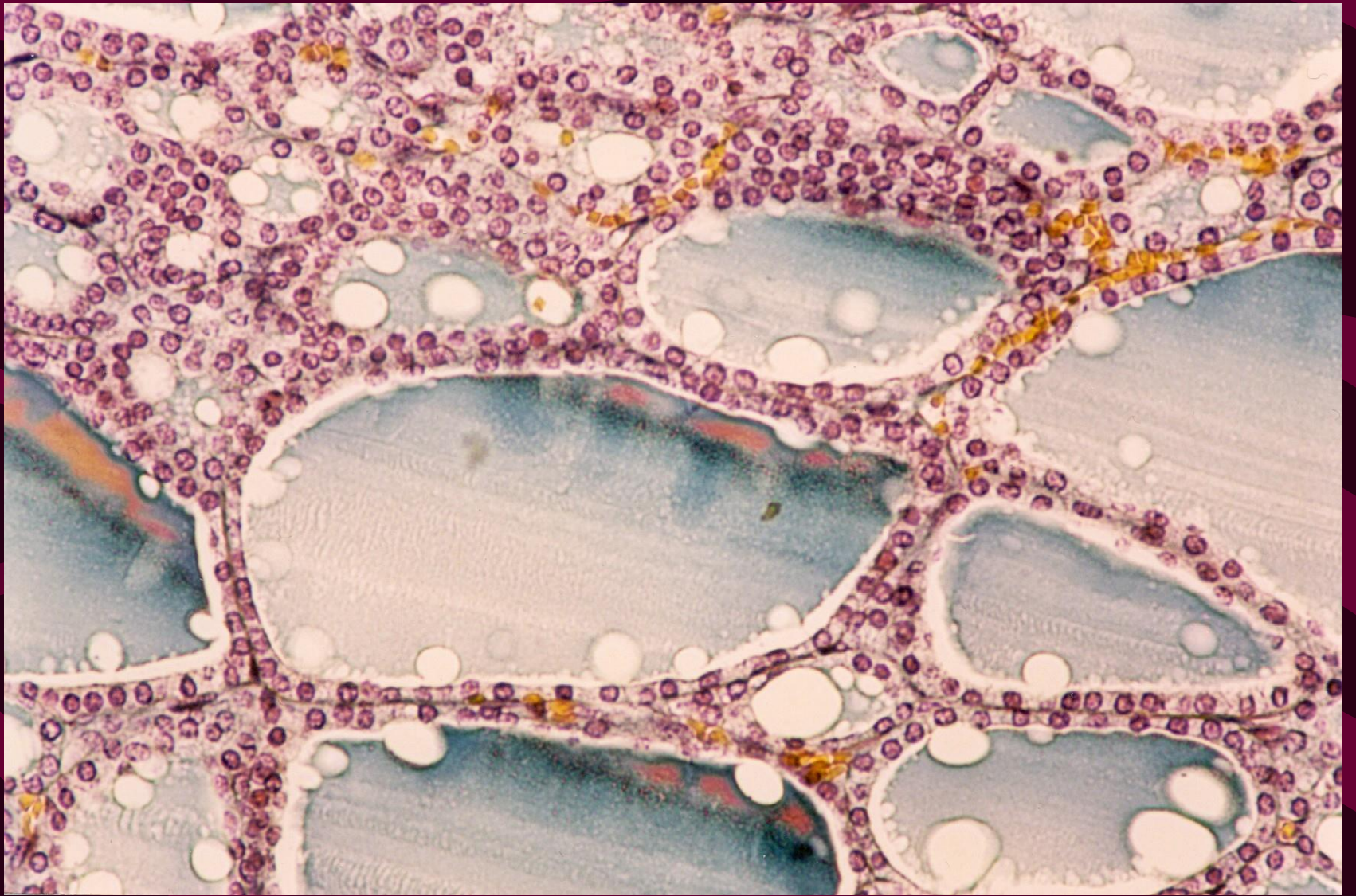












Histofiziologia tiroidei. Sinteza hormonilor tiroidieni.

Celulele foliculare sintetizează și eliberează în mediul intern doi hormoni tiroidieni: **triiodtironina (T3)** și **tiroxina sau tetraiodtironina (T4)**. Sinteza și excreția hormonilor tiroidieni este un proces complex care presupune:

- sinteza tiroglobulinei;
- captarea iodului din plasma sanguină;
- legarea iodului în structura tiroglobulinei;
- formarea vacuolelor de tiroglobulină și depozitarea ei în coloidul tiroidian;
- resorbția coloidului tiroidian;
- formarea hormonilor T3 și T4;
- eliberarea lor în capilarele sanguine.

Tiroglobulina, glicoproteină iodată specifică cu greutatea moleculară de circa 600.000 de daltoni, este sintetizată de celulele foliculare la nivelul reticulului endoplasmic rugos și aparatului reticular Golgi (unde se cuplează, la lanțul proteic, componenta glucidică). Ea este depozitată temporar sub formă de vacuole la polul apical al celulelor, timp în care se maturează, după care este eliberată prin exocitoză în cavitatea foliculară.

Iodare tiroglobulinei este un proces complex care presupune captarea iodului din circulația sanguină și legarea lui în structura tiroglobulinei.

Captarea iodului din circulația sanguină se face în cea mai mare parte printr-un proces activ cu consum de energie (ATP) și mai puțin pasiv. Iodul pătrunde în celulă prin polul bazal al acesteia unde există o activitate ATP-azică intensă.

Fixarea iodului de molecula de tiroglobulină este catalizată de **peroxidază specifică**. Legarea iodului de tirozină se face la polul apical al celulelor principale, unde există o puternică activitate peroxidazică. După iodare, tiroglobulina este excretată în cavitatea foliculară unde are loc o maturare și o rearanjare conformațională a moleculei de tiroglobulină.

Coloidul tiroidian reprezintă forma de stocaj a tiroglobulinei și a hormonilor tiroidieni T3 și T4. Timpul cât o moleculă de tiroglobulină rămâne în stoc este variabil în funcție de activitatea glandei. În hipertiroidie lumenul cavității foliculare este redus și coloidul tiroidian are un turn-over foarte mare; în hipotiroidie cavitățile foliculare sunt mari și coloidul tiroidian este reîmprospătat foarte lent.

În condiții de solicitare a organismului (efort fizic, frig, stres, sarcină, alăptare), tiroglobulina iodată este reabsorbită din coloidul tiroidian de celula foliculară prin pinocitoză. Unerori această endocitoză a fost denumită "fagocitoză de coloid", deoarece celulele foliculare, puternic stimulate de TSH-ul hipofizar, emit prelungiri membranare spre cavitatea foliculară, înconjură și endocitează o picătură mare de coloid. Cu ajutorul microtubulilor și microfilamentelor de la polul apical al celulei coloidul endocitat este împins spre partea centrală a celulei. Aici urmează hidroliza moleculei de tiroglobulină cu ajutorul enzimelor lizozomale (**iodotiroxina dehalogenaza**), rezultând monoiodtironina (MIT), diiodtironina (DIT), triiodtironina (T3) și tetraiodtironina (T4).

Celulele foliculare secretă în mediul intern tiroxina (T4) și triiodtironina (T3), rezultați din hidroliza tiroglobulinei, în timp ce MIT și DIT sunt deiodați de către o enzimă specifică numită **deiiodază**. Iodul desfăcut din moleculele de MIT și DIT este menținut în celula foliculară și reutilizat pentru o nouă sinteză de tiroglobulină. De asemenea, aminoacizii rezultați din liza moleculei de tiroglobulină sunt reutilizați pentru noi sinteze proteice.

Activitatea celulelor foliculare se desfășoară ciclic, similar altor celule cu caracter excretor. După terminarea unui ciclu secretor, celulele foliculare intră într-o perioadă de repaus secretor, timp în care își refac rezervele energetice și plastice necesare pentru un nou ciclu.

Reglarea activității secretorii.

Activitatea celulelor foliculare este influențată de foarte mulți factori și în primul rând de **axul hipotalamo-hipofizar**.

TSH-ul hipofizar este cel mai puternic factor stimulator al tiroidei. El determină hipertrofia glandei tiroide prin hiperplazie celulară și creșterea masei tiroidiene ca urmare a activării mitozelor celulare cu formarea de noi foliculi tiroidieni prin multiplicarea și diferențierea celulelor interfoliculare. Asupra tireocitelor, TSH-ul determină accelerarea captării iodului plasmatic, accelerarea formării de tiroglobulină și a unor cantități crescute de hormoni tiroidieni activi (T3 și T4); accelerează procesul de captare al coloidului tiroidian din cavitatea foliculară și de proteoliză a tiroglobulinei; stimulează sinteza de acizi nucleici (ADN, ARN) și sintezele proteice (proteine de structură, enzime, etc.).

La rândul lor, hormonii tiroidieni în cantitate mare acționează printr-un **mecanism de feedback negativ** asupra celulelor tireotrope din adenohipofiză reducând secreția de TSH și asupra unor neuroni hipotalamici scăzând sinteza și eliberarea de TRH.

Sistemul nervos vegetativ joacă un rol deosebit în reglarea activității tiroidiene prin stimularea sau inhibarea axului hipotalamo-hipofizar.

Prostaglandinele E (PGE), creșterea temperaturii sau a luminii, stimulează, de asemenea creșterea activității tiroidei.

Iodul sanguin în concentrație prea mare **diminuă activitatea secretorie** a celulelor foliculare prin blocarea cativității enzimatică, în special a adenil-ciclazei membranare, inhibând formarea AMP-ului ciclic.

Acțiune inhibantă asupra activității glandei tiroide au și așa numitele substanțele **antitiroidiene de sinteză**: tiocianatii, derivații de uree și de tiouracil, etc. (utilizați în tratamentul stărilor de hipertiroidie).

III. PARATIROIDELE

Glandele paratiroide sunt glande mici, de formă ovalară, situate pe fața posterioară a lobilor tiroidieni, în interiorul fasciei care învelește capsula tiroidei.

Sunt în număr de 4 (două superioare și două inferioare) avînd lungimea de 5 mm, lățimea de 4 mm și grosimea de 2 mm. Fiecare glandă cîntărește între 20 și 50 mg.

Paratiroidele se formează dintr-o mică zonă a endoblastului celei de-a III-a pungi branhiale (pentru parotidele inferioare) și a IV-a pungă branhială (pentru parotidele superioare).

Glandele paratiroide cresc în dimensiuni o dată cu dezvoltarea generală a organismului atîngînd maximum de dezvoltare la vârsta de 20 de ani.

Glandele paratiroide sunt alcătuite din **parenchim** și **stromă**.

Stroma este săracă, comparativ cu parenchimul. Fiecare glandă este delimitată la exterior de o capsulă fină formată din țesut conjunctiv. Din capsulă se desprind travee conjunctive care pătrund în parenchim fără a-l împărți în lobi. Traveele conjunctive, formate în special din fibre de reticulină, realizează structura de suport pentru celulele parenchimului și vasele de sânge. Se mai găsesc fibroblaste/fibroците, rare mastocite, plasmocite sau macrofage. Pe calea acestor travee pătrund în glandă vasele sanguine, limfatice și nervii.

La persoanele vârstnice stroma paratiroidelor este mai bine reprezentată prin dezvoltarea fibrelor de collagen și prin apariția adipocitelor printre fibrele conjunctive. Dacă la persoanele tinere în structura glandei domină parenchimul, la persoanele vârstnice domină stroma, care poate să ocupe până la 60% din volumul glandei. Tot la persoanele vârstnice adipocitele pot reprezenta până la 25% din volumul glandei, adipocite care se pot organiza în lobuli adipoși.

Capilarele sanguine sunt abundente; ele prezintă un **endoteliu fenestrat** și realizează o bogată rețea printre cordoanele de celule glandulare.

Inervația este vegetativă, simpatică și parasimpatică, cu acțiune vasomotorie.

Parenchimul glandular este format din cordoane de celule epiteliale de talie mică, poliedrice, anastomozate, dispuse compact, reticulat sau sub formă de insule, înconjurate de o rețea densă de capilare sanguine.

Parenchimul glandular este format din două tipuri de celule:

- **celulele principale**, care se prezintă ca:

 - celule principale **întunecate**;

 - celule principale **clare**.

- **celule oxifile**.

Celulele principale întunecate sunt cele mai numeroase. Sunt celule de talie relativ mică, având diametrul de circa 10 microni, cu citoplasma bazofilă (de aici și denumirea de celule întunecate) și nucleul rotund, împins spre polul bazal.

Studiile de microscopie electronică au arătat că celulele întunecate prezintă o polaritate certă. Ele prezintă un pol vascular ce vine în contact cu capilarul sanguin și un pol bazal în contact cu membrana bazală (membrană ce delimitează la periferie fiecare cordon celular). Celulele se jonctionează între ele prin complexe jonctionale și prin prelungiri citoplasmatiche. Citoplasma este bogată în organele celulare și granule de secreție.

Granulele de secreție au un diametru mediu de circa 200 nm, au un conținut dens la fluxul de electroni și sunt delimitate la periferie de o membrană proprie, cu aceeași structură ca a ARG. Au formă rotundă, ovalară și sunt mai abundente la periferia celulei imediat sub plasmalema polului vascular. Ele conțin **parathormon**.

Celulele principale clare, denumite și **celule cromofobe**, sunt mai puțin numeroase decât celulele principale întunecate, au formă poliedrică, au organele citoplasmatiche puține dar conțin numeroase vacuole. Celulele clare sunt de fapt celule principale întunecate care și-au eliberat în mediul intern granulele de secreție.

Celulele oxifile sunt cele mai voluminoase celule ale paratiroidelor. Diametrul lor mediu este de circa 20 microni, iar citoplasma apare intens acidofilă în colorațiile uzuale, datorită prezenței a numeroase **granule mari, acidofile**, care în realitate nu sunt altceva decât mitocondrii. Înainte de pubertate aceste celule sunt rare, dar pe măsură ce organismul înaintază în vârstă, numărul lor crește fără însă a depăși numărul celulelor principale întunecate. Celelalte organite celulare sunt reduse, iar granulele de secernare sunt rare.

Celulele oxifile nu mai sunt considerate elemente degenerative, ci sunt considerate celule foarte active metabolic, deși nici până la ora actuală rolul lor nu este precizat.

Cercetări de microscopie electronică au arătat că există celule intermediare, cu caractere microscopice de tranziție între celulele principale și celulele oxifile, motiv pentru care se crede că atât celulele principale cât și celulele oxifile aparțin aceleiași linii celulare.

Histofiziologia glandelor paratiroide

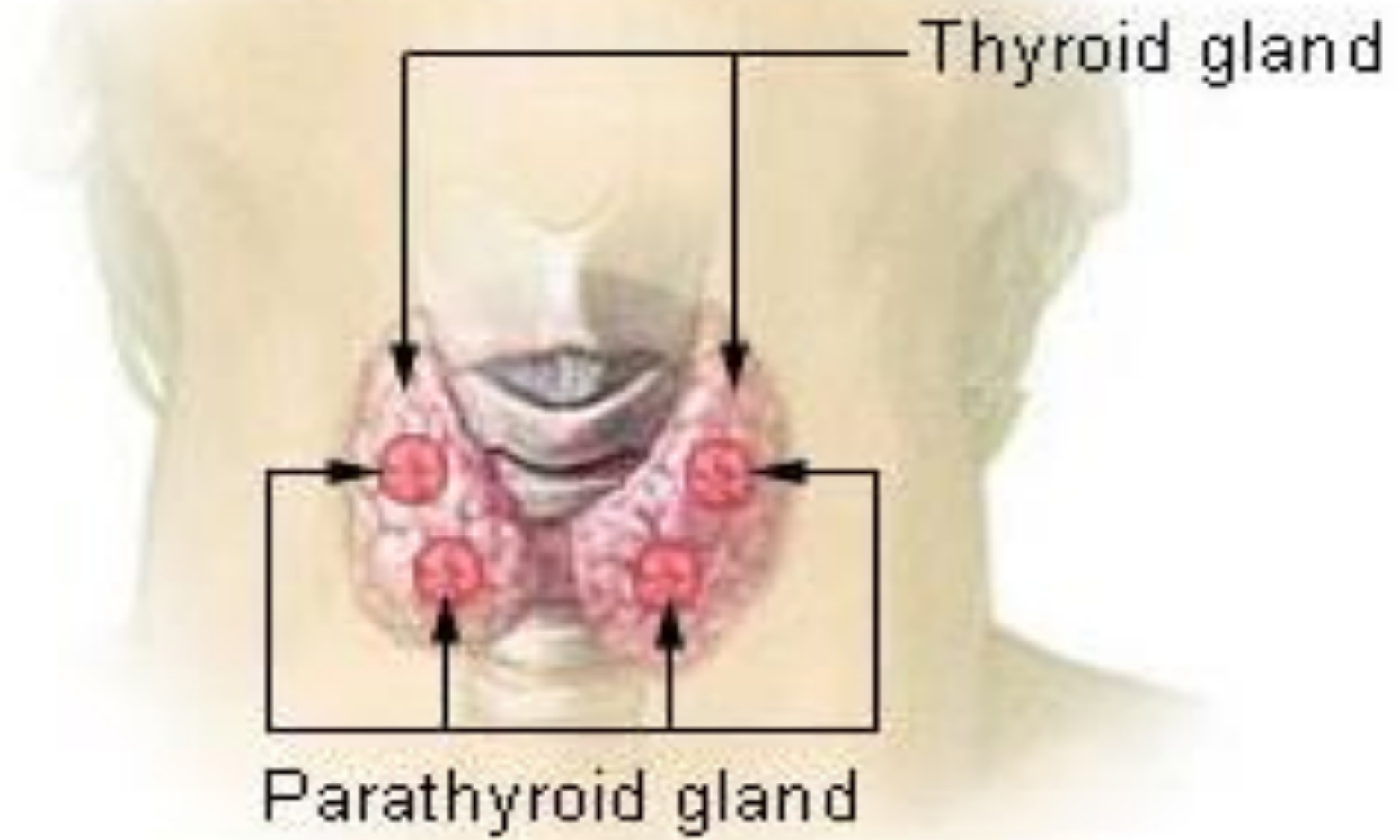
Glandele paratiroide secretă **parathormonul**, un hormon polipeptidic, **hipercalcemiant**, format din 84 de aminoacizi.

Calcemia este o constantă relativă a homeostaziei mediului intern variind între 9-10,5 mg/100 ml de sânge. Scăderea calcemiei (hipocalcemia) determină intensificarea activității glandulare caracterizată prin creșterea numărului de celule principale întunecate, creșterea numărului de organite intracelulare, sinteza, și apoi eliberarea în mediul intern a granulelor de secreție.

Parathormonul stimulează activitatea osteolitică a osteoclastelor, mobilizând calciu din țesutul osos. Dacă hipocalcemia persistă se constată și o creștere a numărului de osteoclaste care sporesc eliberarea calciului din depozitele osoase. În plus parathormonul determină reducerea eliminărilor de ioni de calciu pe cale renală și intensificarea absorbției intestinale de calciu.

Hipercalcemia determină în schimb creșterea numărului de celule clare și reducerea numărului de celule întunecate în parenchimul glandular. Organitele intracelulare, ca și granulele de secreție sunt reduse prin activitatea lizozomilor care distrug granulele de secreție în interiorul glandei printr-un proces de autofagie.

Deci secreția de parathormon este controlată direct de nivelul calciului din mediul intern.

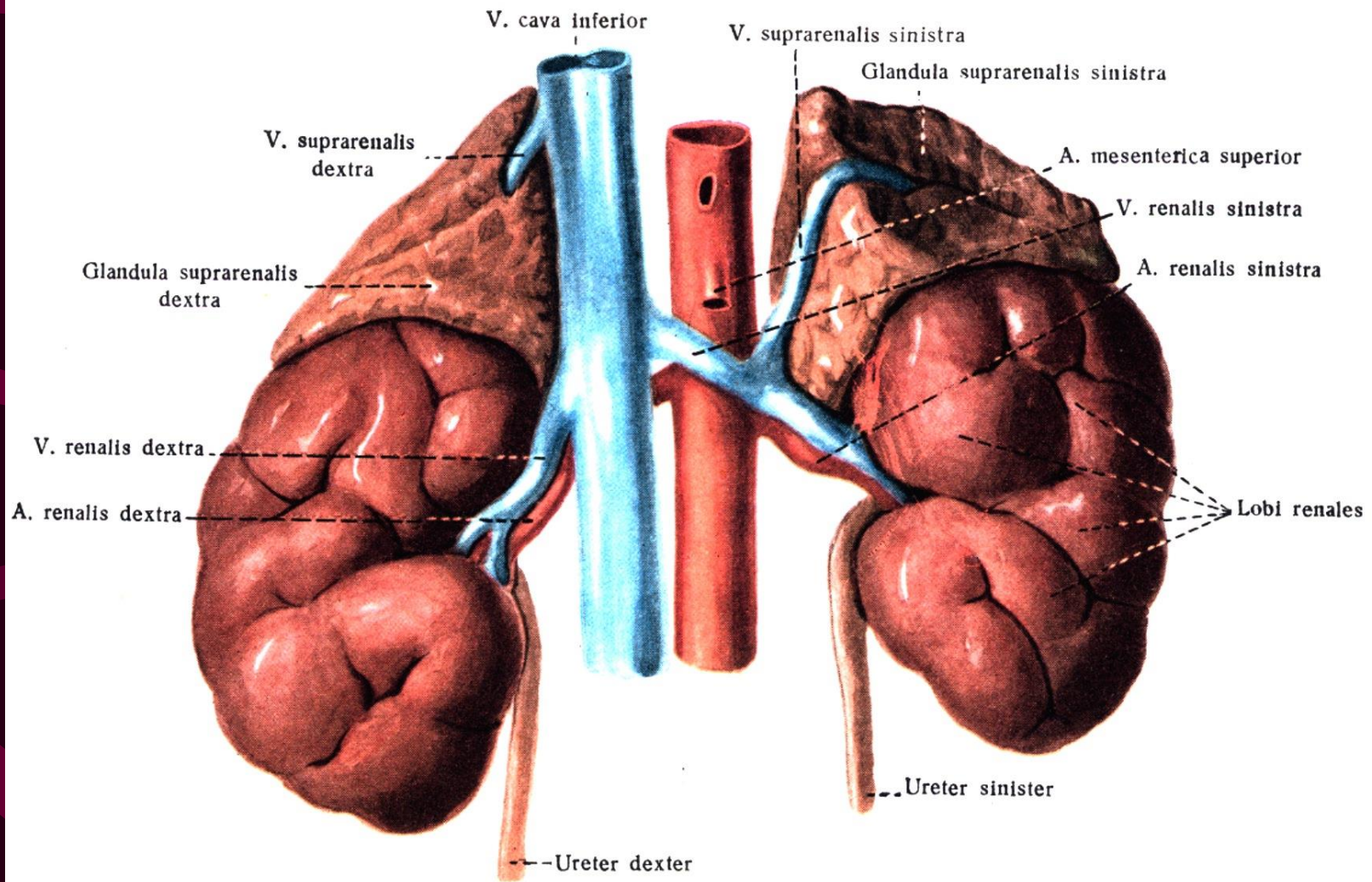


GLANDELE SUPRARENALE

Glandele suprarenale, în număr de două, sunt situate la polul superior al fiecărui rinichi. Având formă aproximativ triunghiulară, fiecare glandă suprarenală este alcătuită din două structuri glandulare complet diferite din punct de vedere embriologic, anatomic și funcțional.

La periferie se află **corticosuprarenala** (reprezentând partea cea mai voluminoasă) de origine mezoblastică, care înconjură complet **medulosuprarenala** de origine neuroectoblastică.

Mugurele corticosuprarenalei se dezvoltă din epiteliul celomic, în timp ce mugurele medulosuprarenalei se dezvoltă din crestele neurale din care se formează și ganglionii simpatici paravertebrali; corticosuprarenala secretă hormoni steroizi, în timp ce medulosuprarenala secretă amine biogene, adrenalina și noradrenalina.



Corticosuprarenala

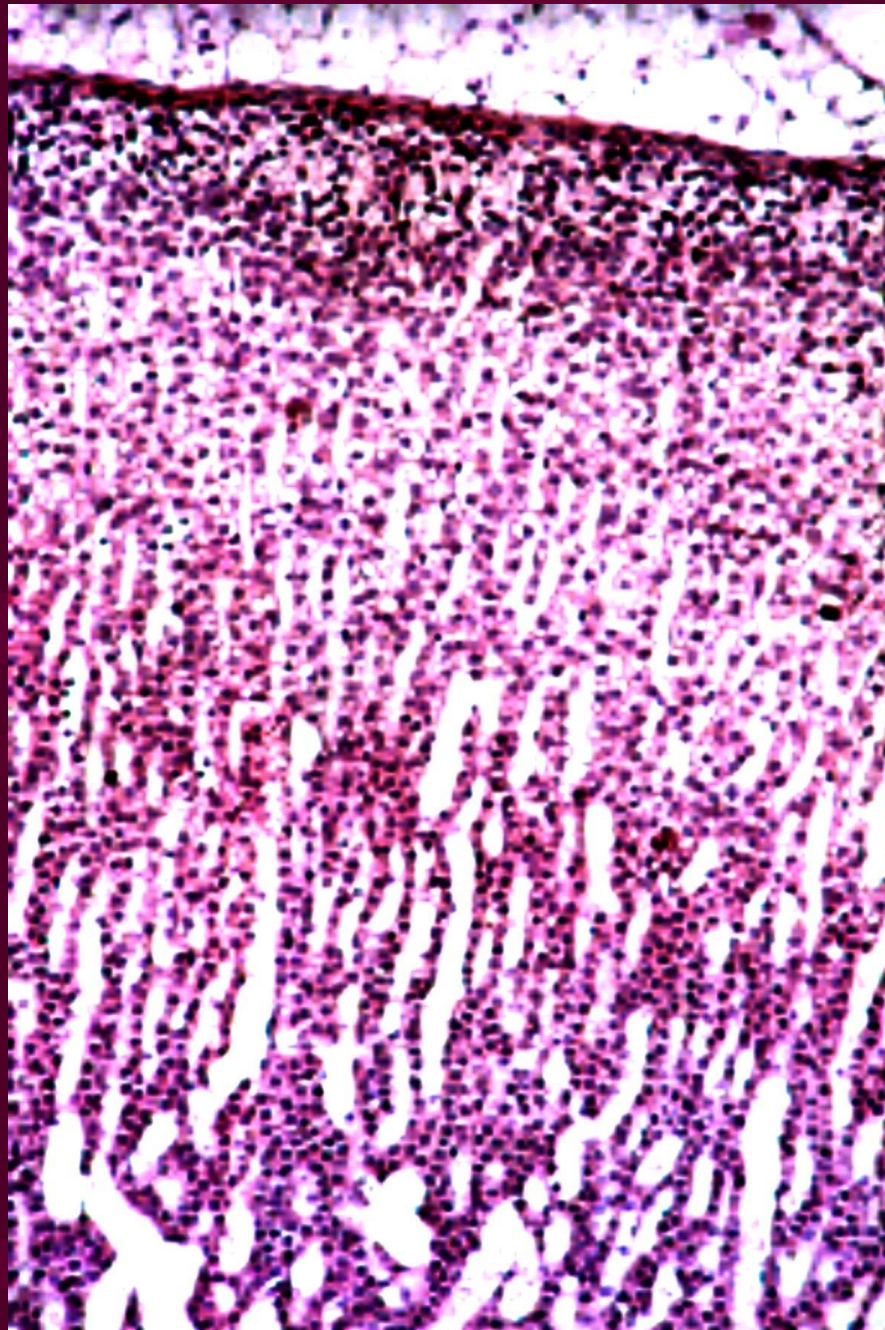
Ca orice glandă endocrină, corticosuprarenala este formată, din punct de vedere histologic, din două elemente structurale:

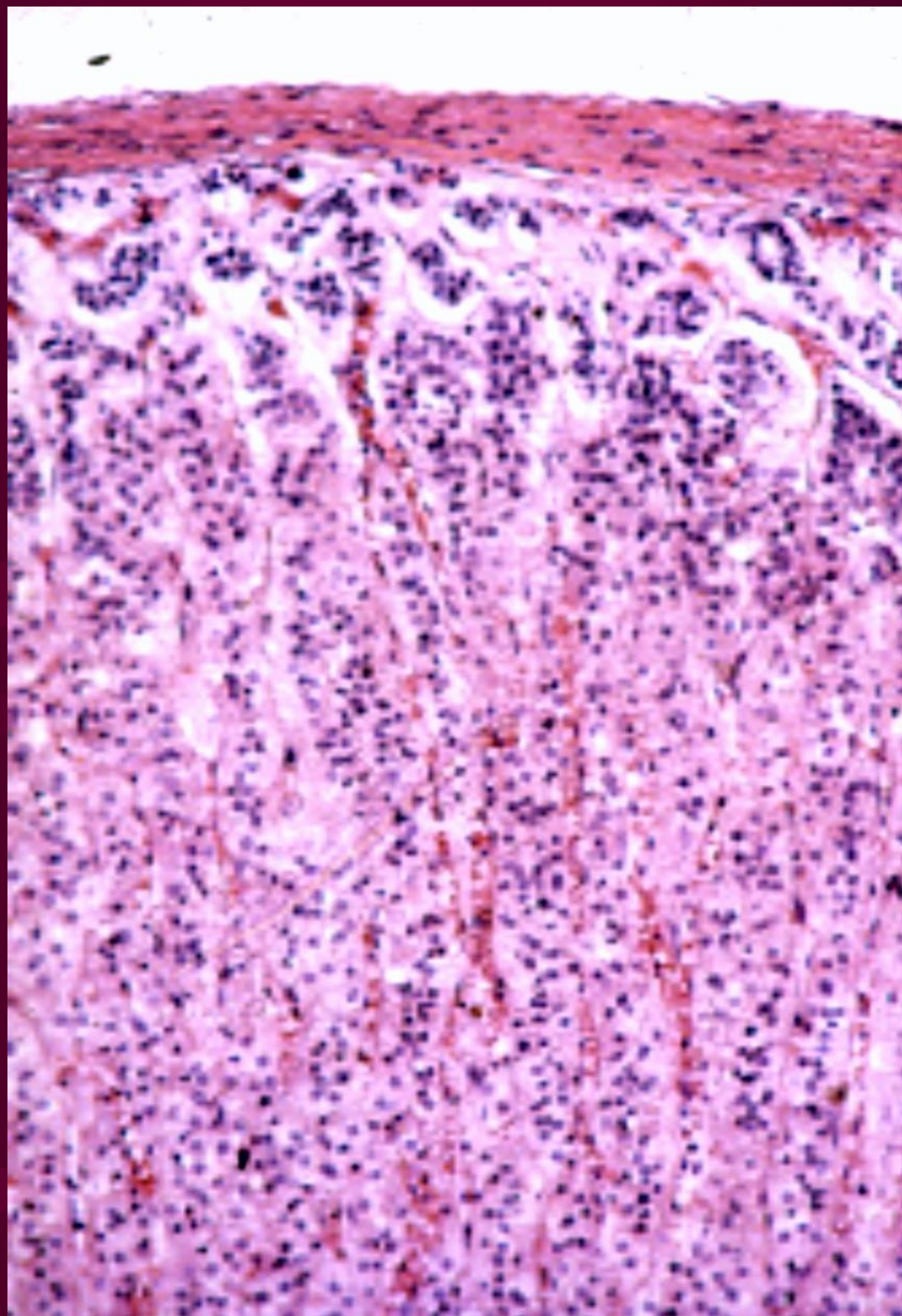
- stroma conjunctivă;
- parenchimul glandular.

Stroma glandei este constituită dintr-o capsulă groasă formată din fibre de collagen dispuse în fascicule, fibrocite, rare mastocite și rare fibre musculare netede. Din capsulă se desprind fine septuri conjunctive care pătrund printre cordoanele de celule parenchimotoase, fără însă a lobula glanda. Pe calea acestor septuri pătrund în glandă vasele sanguine și limfatice. Elementele stromale au rol de suport pentru dispozitivul vascular și pentru parenchimul glandular.

Parenchimul corticosuprarenalei este format din cordoane de celulele epiteliale rotunde sau poliedrice, dispuse, dinspre capsulă spre medulosuprarenală, în trei zone concentrice:

- zona externă sau zona **glomerulată**;
- zona mijlocie sau zona **fasciculată**;
- zona internă sau zona **reticulată**.





Zona glomerulată, dispusă imediat sub capsula glandulară, este foarte subțire. Ea reprezintă numai 15% din parenchimul glandular. Este formată din celule de talie relativ mică, (10-15 microni), rotunde, dispuse în cordoane arciforme (în arcade) în jurul capilarelor sanguine. Cordoanele celulare sunt separate între ele de septuri conjunctive fine desprinse din capsula glandei. Celulele din zona glomerulată, spre deosebire de celelalte zone, au citoplasma mai întunecată, datorită bogăției în organite (reticul endoplasmic neted, ribozomi, lizozomi, mitocondrii, ARG) și prezenței unor vacuole de lipide de mici dimensiuni. În citoplasmă s-au mai pus în evidență numeroase granule de glicogen. Nucleul este rotund, situat central, nucleolat, bogat în heterocromatină.

Zona fasciculată reprezintă partea cea mai dezvoltată a glandei, ocupând circa 60-75% din parenchimul glandei. Aceasta zona este formată din cordoane lungi de celule poliedrice, dispuse perpendicular pe suprafața glandei, paralele sau, uneori, anastomozate, separate între ele de capilare sanguine orientate dinspre capsulă spre zona centrală a glandei.

Celulele zonei fasciculate sunt cele mai voluminoase, au diametrul mediu de 25-35 microni, sunt clare, spumoase în colorațiile uzuale. Nucleul este rotund, situat central, mare, hipocrom datorită prezenței eucromatinei în cantitate mare și nucleolat.

Aspectul spongios al citoplasmei se datorează prezenței a numeroase vacuole lipidice care, în tehnica histologică clasică a includerii la parafină, prin pierderea conținutului lipidic, dau aspectul clar, spongios. Pentru acest motiv celulele zonei fasciculate au fost numite "**spongiocite**". Pentru evidențierea lipidelor din aceste vacuole se utilizează tehnica secționării la gheață și colorarea cu Sudan III (lipidele se colorează în roșu), Sudan IV sau acidul osmic (lipidele se colorează în negru) sau cu Albastru de Nil (lipidele se colorează în nuanțe de albastru). Colorându-se specific cu Sudan zona fasciculată a mai purtat numele de **zonă sudanofilă**.

Vacuolele citoplasmatiche nu au aceleași dimensiuni și nu sunt la fel de abundente în toate celulele. Astfel, zona fasciculată a fost subîmpărțită în două zone:

- zona fasciculată externă în care celulele sunt mai voluminoase și bogate în vacuole lipidice;
- zona fasciculată internă în care celulele sunt mai mici și mai sărace în vacuole.

Pe lângă incluziile lipidice s-au mai evidențiat cantități mari de vitamina C și granule de glicogen.

Zona reticulată continuă zona fasciculată spre interior până la medulosuprarenală, cu care se continuă fără nici o delimitare. Această zonă, reprezentând circa 7% din parenchimul suprarenalei, este formată din cordoane de celule mici, dispuse sub forma unei rețele anastomotice, separate de capilare sanguine largi. Celulele prezintă un nucleu rotund, mic, hipercrom, situat central. Citoplasma este de aspect întunecat, săracă în vacuole de lipide, ceea ce contrastează evident cu celulele din zona fasciculată. Bazofilia citoplasmei este dată de prezența în cantitate mare a ribozomilor, poliribozomilor și reticulului endoplasmic rugos, care conțin ARN. În citoplasmă s-au mai pus în evidență cantități mari de lipofuscină, un pigment de culoare galben-brun, mai ales la persoanele adulte peste 30 de ani.

În toate zonele corticosuprarenalei s-au observat celule în mitoză. De asemenea s-au mai evidențiat și celule cu citoplasma clară, cu organite și vacuole puține, ceea ce reprezintă celule care și-au epuizat secreția, dar și celule cu nucleul mic, deformat, cromofobe care reprezintă celule intrate în apoptoză.

Histofiziologia corticosuprarenalei.

Corticosuprarenala sintetizează trei grupe de hormoni:

- **hormonii mineralocorticoizi** care controlează echilibrul hidroelectrolitic;
- **hormonii glucocorticoizi** care intervin în metabolismul glucidic;
- **hormonii androgeni** care intervin în dezvoltarea caracterelor sexuale secundare.

Toate aceste categorii de hormoni, denumiți **hormoni corticosteroizi**, sunt sintetizati din colesterol.

Mineralocorticoizii (reprezentantul principal = aldosteronul) sunt sintetizați de zona glomerulată. Eliberați în sânge, mineralocorticoizii intervin în reglarea echilibrului hidro-mineral prin retenția Na^+ și eliminarea K^+ la nivelul porțiunii distale a nefronului.

Glucocorticoizii (reprezentantul principal = cortizolul) sunt sintetizați de zona fasciculată a corticosuprarenalei. Eliberat în sânge el este cuplat cu o alfa-globulină și transportat în toate organele. Acțiunea principală a cortizolului se exercită asupra metabolismelor glucidic și protidic. El determină **hiperglicemie** prin glicogenoliză hepatică, diminuează consumul de glucoză în unele țesuturi, **crește catabolismul proteinelor** și glicoproteinelor, **mobilizează lipidele** din depozite determinând hiperlipemie, activează unele enzime. Asupra metabolismului hidro-mineral are acțiune sinergică cu aldosteronul dar de intensitate mai mică. Are **acțiune antiinflamatorie** (reduce sinteza de collagen și matrice intercelulară de către fibroblaste sau alte celule), **provoacă eozinopenie și limfopenie** (administrați în cantități mari sau perioade lungi de timp, glucocorticoizii provoacă atrofia țesutului limfoid), motive pentru care se utilizează în practica medicală ca substanțe cu acțiune antiinflamatorie puternică.

Hormonii androgeni (reprezențați de dihidroepiandrosteron, **testosteron** și **estriol**) sunt produși de zona reticulată a corticosuprarenalei. În stări fiziologice importanța lor este redusă deoarece hormonii sexuali secretați de glandele sexuale sunt în cantitate mult mai mare. Totuși, hormonii sexoizi suprarenalieni au importanță **în apariția și dezvoltarea caracterelor sexuale secundare** (pilozitatea feței, axilare și pubiene, modificarea vocii etc). În stări patologice, excesul de hormoni sexuali determină apariția pubertății precoce.

Activitatea corticosuprarenalei este stimulată puternic de **ACTH-ul hipofizar**. Administrarea de ACTH determină stimularea puternică a zonei fasciculate și mai puțin a zonei reticulate. Zona glomerulată nu este stimulată de nici un hormon adenohipofizar, reglarea cantității de aldosteron făcându-se prin sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

MEDULOSUPRARENALA

Ca și corticosuprarenala, medulosuprarenala este formată din stromă și parenchim.

Stroma medulosuprarenalei este constituită din fibre colagene desprinse din capsula glandei care traversează corticosuprarenala, fibre de reticulină, rare celule de tip fibroblastic, reare macrofage și mastocite. Pe calea acestor fibre conjunctive ajung în medulosuprarenală vasele sanguine. Medulosuprarenala are o vascularizație sanguină dublă. Pe de-o parte ea primește sânge din capilarele care traversează corticosuprarenala și se continuă cu capilarele din medulară, iar pe de altă parte din arteriolele care se desprind direct din arterele suprarenale, traversează capsula și toată corticosuprarenala și se capilarizează în medulară. Capilarele sanguine se anastomozează și formează o rețea capilară sinusoidă, foarte bogată.

Capilarele care provin din corticosuprarenală aduc sânge încărcat cu hormoni, în special cortisol, care stimulează sinteza de adrenalină, noradrenalină și dopamină de către celulele din medulosuprarenală.

Venele sunt dilatate, cu peretele subțire și calibrul neuniform.

Parenchimul este format din cordoane de celule de forme și de dimensiuni variabile, dispuse neordonat, datorită dispozitivului vascular complex care se formează în această zonă. Sunt celule cu originea în crestele neurale (neuroni) care, în cursul evoluției ontogenetice, și-au pierdut prelungirile și au căpătat proprietăți secretorii. Parenchimul medulosuprarenalei este similar cu cel al unui ganglion simpatic.

Unele celule sunt rotunde, de dimensiuni mici, cu nucleul rotund situat central; alte celule sunt de dimensiuni mari, poliedrice, cu nucleul excentric. Citoplasma este abundentă, neomogenă, fin granulară și uneori vacuolară. Citoplasma conține organite celulare obișnuite: mitocondrii numeroase, ARG-ul dispus perinuclear, ribozomi liberi și poliribozomi, lizozomi, reticul endoplasmic rugos și neted. În citoplasmă se găsesc numeroase **granule cu diametrul de 150-300 nm**, delimitate de o membrană proprie, care se colorează în galben-brun cu sărurile de crom (reacție cromafină). Aceste granule conțin **catecolamine (adrenalină și noradrenalină), dopamină, ATP** (adenozin-trifosfat), **proteine specifice** (denumite cromogenine), **encefaline, enzime**, etc.

Studii de citochimie au demonstrat că secreția principală a acestor celule este reprezentată de **adrenalină și noradrenalină**. Cele două catecolamine sunt, în condiții fiziologice, secretate de două tipuri celulare diferite. Prezența unor celule cu caractere intermediare ca și apariția unui polimorfism celular în cursul unor stimulări a condus la ideea ca toate celulele medulosuprarenalei pot sintetiza cele două amine, noradrenalina putând fi metilată și transformată în adrenalină atunci când organismul este supus unui stres puternic.

Celulele medulosuprarenalei primesc terminații nervoase libere preganglionare de la neuronii simpatici ce compun nervii splanhnici.

Dacă în celulele din corticosuprarenală nu sunt stocați hormonii sintetizați, în medulosuprarenală produșii finali de sinteză sunt stocați la polul vascular al celulelor și eliberați în sânge la diferite stimulări. S-a constatat că aproximativ 80% din granulele stocate în citoplasmă contin catecolamine care pot fi eliberate imediat în circulația sanguină.

Histofiziologie

Sinteza catecolaminelor (adrenalina și noradrenalina) se realizează pornind de la aminoacidul tirozină sau de la alți precursori (dopa sau dopamină) cu ajutorul sistemelor enzimatic de care dispun celulele medulosuprarenalei. Catecolaminele sunt încorporate în granule alături de alte substanțe (ATP, proteine, lipide) și stocate în citoplasmă.

Eliberarea catecolaminelor se face prin exocitoză și se însoțește de eliminarea în circulația a ATP-ului, proteinelor sau a altor componente granulare.

Din sânge catecolaminele se fixează în diverse țesuturi. Adrenalina acționează asupra metabolismului celular producând **creșterea glicemiei** prin glicogenoliză hepatică, mobilizarea rezervelor lipidice, creșterea catabolismului cu **producere de energie**, stimularea puternică a activității cardiace în timp ce noradrenalina acționează asupra fibrelor musculare netede din pereții vaselor determinând **vasoconstricție și creșterea tensiunii arteriale**.

Metabolizarea catecolaminelor are loc în toate țesuturile, dar mai ales în ficat și rinichi.

Paraganglionii Sunt structuri celulare similare medulosuprarenalei. Termenul de paraganglion a fost utilizat pentru prima dată de Kohn (1903) pentru a defini un grup de celule de aspect epitelial asociate ganglionilor simpatici paravertebrali care prezentau reacție cromafină. Ulterior asemenea celule au mai fost identificate perisau paraaortic, în corpusculul carotidian, la nivelul plexului aortic și în diverse organe (rinichi, ficat, pancreas, gonade). Sunt celule cu originea în crestele neurale care au căpătat proprietăți secretorii. În general, structurile paraganglionare sunt bine vascularizate prezentând o bogată rețea de capilare fenestrate.

Structurile paraganglionare sunt mai bine dezvoltate la făt și la copil, apoi ele regresează cu înaintarea în vârstă și uneori dispar complet.

Celulele paraganglionare sintetizează **catecolamine**.

EPIFIZA

Denumită și **glanda pineală**, epifiza reprezintă un diverticul neuroepitelial al peretelui postero-superior al diencefalului. Este o glandă mediană și nepereche, cu lungimea de circa 6,5 mm și grosimea de 4 mm.

Stroma glandei este formată dintr-o capsulă conjunctivă fină, dependință a meningelui care învelește glanda la exterior. Din această capsulă pornesc septuri conjunctive care pătrund în interiorul glandei lobulând-o incomplet. Septurile conjunctive se ramifică printre celulele parenchimului glandular, constituind interstițiile conjunctive ale acesteia. În aceste septuri, formate din fine fibre colagene și de reticulină se găsesc rare fibroblaste, rare mastocite și limfocite. Pe această cale pătrund în glandă vasele sanguine (care au originea în arterele coroidiene mijlocii) și fibre nervoase simpatice (cu originea în ganglionul simpatic cervical superior).

Capilarele sanguine sunt capilare tipice, cu peretele continuu format din celule endoteliale jonctionate strâns prin zonule ocludens, așezate pe o membrană bazală subțire și continuă. Celulele endoteliale formează principalul element al barierei hematoencefalice care este prezentă și la nivelul epifizei. Printre elementele stromale se găsesc și numeroase fibre nervoase amielinice și mielinice.

Cu înaintarea în vârstă, stroma epifizară devine mai abundentă și conține mici concrețiuni calcare ce formează "**nisipul epifizar**". Aceste concrețiuni sunt mai abundente la femeia la menopauză.

Parenchimul glandular este constituit din trei tipuri de celule:

- **pinealocitele** - celulele glandulare, care ocupă (la tineri) circa 90% din volumul glandei;
- **celulele interstițiale** - astrocite cu rol de susținere, reprezentând circa 5-7%;
- **rare celule nervoase** (neuroni), izolate sau grupate în mici insule.

Pinealocitele sunt celule nervoase care au capătat proprietăți secretorii. Sunt celule de formă rotundă sau ovalară, de talie mijlocie, ce trimit una sau două prelungiri citoplasmatiche în direcția vaselor de sânge. Nucleul pinealocitelor este ovalar sau rotund, dispus central, cu cromatina fină, mai condensată sub membrana nucleară. Citoplasma prezintă afinități tinctoriale variabile de la o celulă la alta. Ea poate fi mai mult sau mai puțin bazofilă în funcție de cantitatea de ribozomi și poliribozomi conținuți. În citoplasmă s-au mai evidențiat numeroase microfilamente și microtubuli dispuși în rețea, incluzii de glicogen, vacuole mici de lipide, pigment lipofuscinic și **melanină**, vezicule cu **adrenalină și noradrenalină**. Prolungirile citoplasmatiche sunt mai bogate în vezicule de amine biogene (**adrenalină și noradrenalină**).

Pinealocitele se jonctionează între ele prin desmozomi și joncțiuni de tip "gap", formând adevărate insule celulare.

Celulele interstițiale sunt reprezentate de o varietate de **astrocite fibroase**. Ele prezintă citoplasma și nucleul mai întunecate decât pinealocitele. Citoplasma este bogată în ribozomi, reticul endoplasmic granulos, gliofilamente, corpi denși fagocitați. Prolungirile celulelor interstițiale înconjoară insulele de pinealocite, inclusiv prelungirile acestora și formează o teacă continuă pericapilară.

Histofiziologie

Epifiza este o glandă endocrină care sintetizează **serotonina și melatonina**. Pinealocitele prezintă un ritm circadian bine definit: în timpul zile ele elaborează serotonina pe care o transformă noaptea în melatonina și o excretă în mediul intern. Melatonina are o acțiune inhibitoare asupra celulelor pigmentare și crește concentrația plasmatică de prolactină. Date actuale arată că melatonina joacă un rol esențial în controlului ritmului biologic al organismului.

De asemenea, epifiza elaborează numeroși factori hormoni care acționează asupra **hipotalamusului, hipofizei, tiroidei, medulo- și corticosuprarenalei și glandelor genitale**. În ansamblu, epifiza are rol frenator asupra creșterii și secreției glandelor genitale. Stimularea activității glandulare este realizată de creșterea concentrației de adrenalină și noradrenalină în plasmă sau de stimularea ganglionului simpatic cervical superior.

Pancreasul endocrin

Pancreasul este o glandă anexă a tubului digestiv, situat în cavitatea abdominală, reteroperitoneal. El are o dublă secreție:

- **secreția exocrină** asigurată de acinii seroși care elaborează sucul pancreatic bogat în enzime digestive. Acest suc este eliberat în timpul digestiei în duoden prin intermediul canalelor Wirsung și Santorinii și participă la realizarea fazei intestinale a digestiei alimentelor;

- **secreția endocrină** reprezentată în principal de **insulină** și **glucagon**, elaborată de **insulele lui Langerhans**, adevărate glande coordonale în miniatură.

Insulele Langerhans au formă sferică sau ovalară și diametrul de circa 100-400 microni. Ele sunt răspândite fără nici o ordine în tot organul, fiind mai numeroase la nivelul capului și corpului pancreasului. S-a apreciat că la om numărul de insule Langerhans variază de la 200000 la 1 800 000, masa lor totală reprezentând circa 1% din masa organului.

Insulele Langerhans sunt delimitate la periferie de o tramă fină de fibre de reticulină și collagen, fără ca acestea să le formaze o capsulă.

Ca orice glandă coordonală, insulele Langerhans sunt structurate în cordoane celulare cu dispunere neordonată, printre care există o bogată rețea de capilare sanguine.

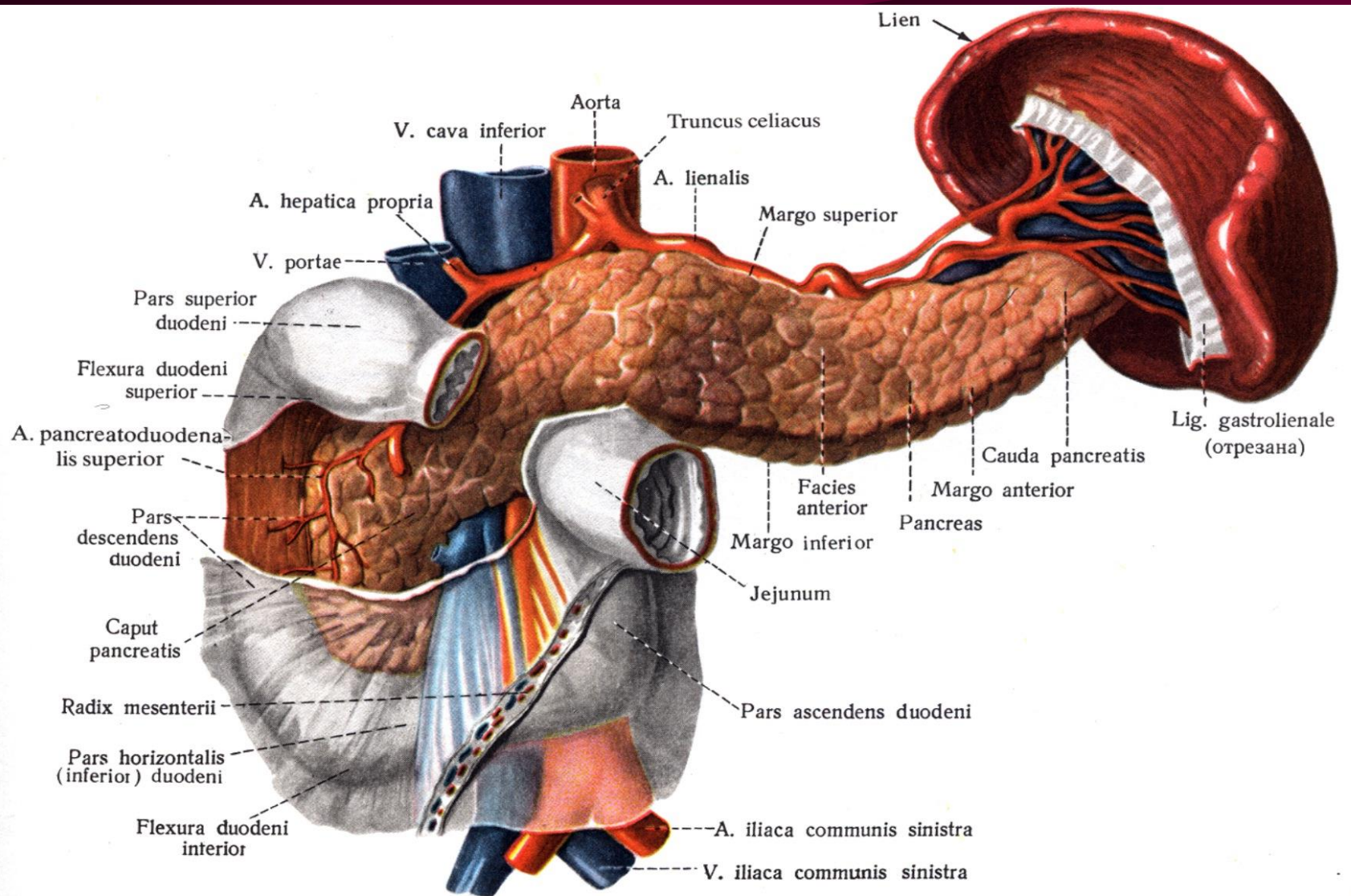
Pe preparatele histologice colorate cu hematoxină-eozină sau tricromic, insulele se disting de acinii seroși datorită aranjamentului coordonal al celulelor colorabilității mai reduse a celulelor insulare față de celulele acinare. Tehnicile histologice clasice au relevat faptul că în structura unei insule există două tipuri de celule: unele conțin granulații acidofile și au fost numite **celule A**, iar altele conțin granulații bazofile și au denumite **celule B**. Studii de microscopie electronică și imunohistochimie au demonstrat că insulele Langerhans conțin 4 populații celulare:

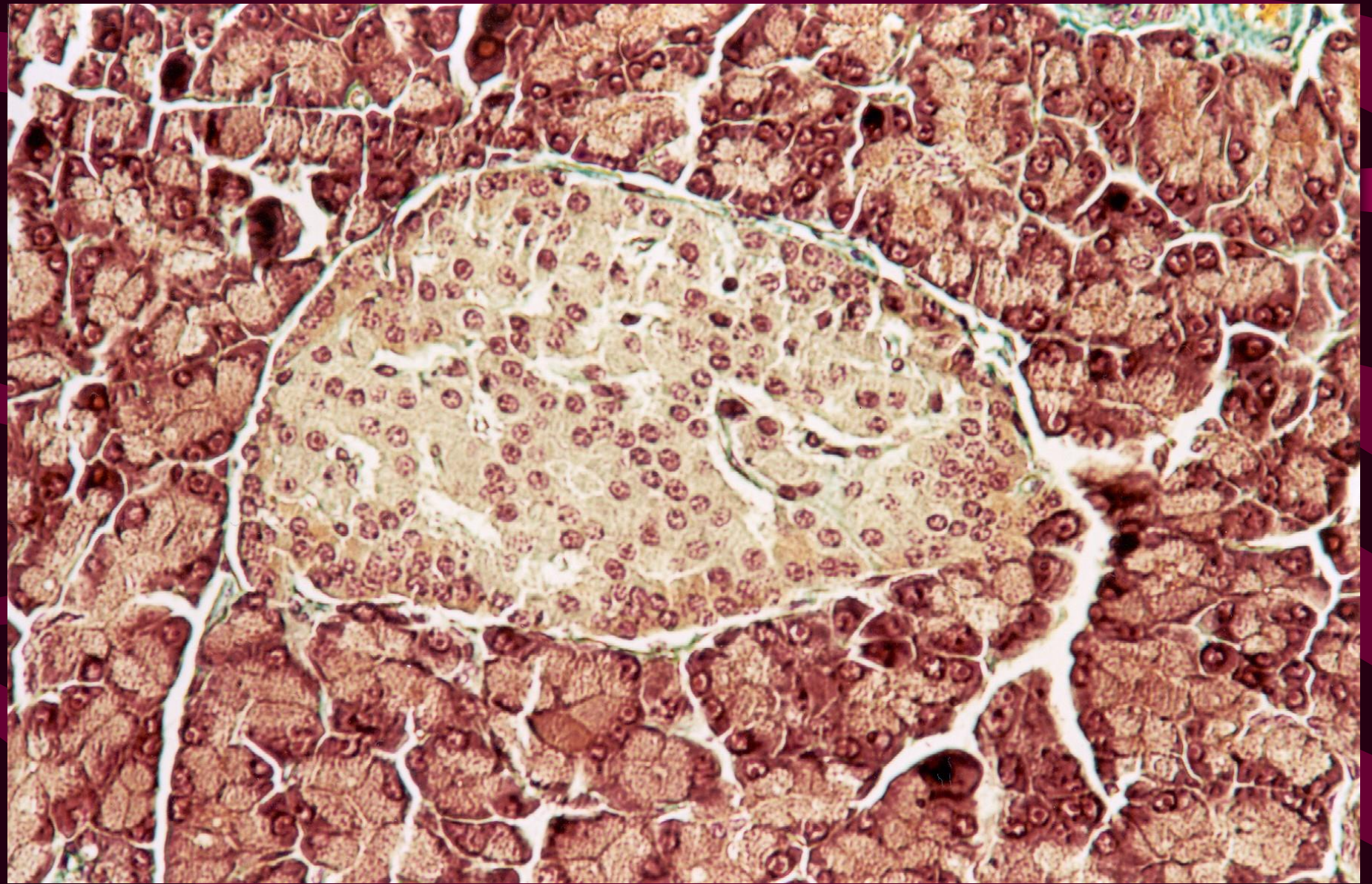
- **celulele A (sau alfa)** reprezintă circa 20% din populația celulară a insulei, conțin granule acidofile, rezistente la tratamentul cu alcool, dense la fluxul de electroni (în microscopia electronică), cu diametrul mediu de circa 230 nm. Aceste celule sunt răspândite mai frecvent la periferia insulei; **secretă glucagon**;

- **celulele B (sau beta)** sunt cele mai numeroase. Reprezintă circa 70-75% din populația celulară a insulei, conțin granule cu diametrul mediu de 270 nm și sunt mai numeroase în partea centrală a insulei; **secretă insulină**;

- **celulele D (sau delta)** reprezintă circa 5%. Ele sunt dispersate mai frecvent la periferia insulei, conțin granule heterogene cu diametrul mediu de 330 nm; secretă **somatostatina** pancreatică.

- **celulele PP** sunt foarte rare, fiind mai numeroase la periferia insulei. Ele sunt mai frecvente în insulele de la nivelul capului pancreatic. Conțin granule cu diametrul mediu de 150 nm, dense la fluxul de electroni; secretă **polipeptidul pancreatic vasoactiv**.





Histofiziologie

Pancreasul endocrin secretă, în principal, doi hormoni cu acțiune antagonică asupra metabolismului glucidic: **insulina** și **glucagonul**.

Insulina este un hormon polipeptidic, format din 51 de aminoacizi, hipoglicemiant, cu greutatea moleculară de 6000 daltoni. El favorizează penetrarea glucozei și arderea ei în toate celulele din organism și în mod deosebit în hepatocite, fibrele musculare, celulele adipoase. De asemenea, favorizează sinteza glicogenului și a lipidelor din glucoză. Lipsa insulinei sau hiposecreția de insulină determină diabetul zaharat caracterizat prin hiperglicemie, glicozurie, hiperfagie și poliurie.

Glucagonul este un hormon polipeptidic hiperglicemiant prin activare proceselor de glicogenoliză hepatică.

Somatostatina este un hormon produs de celulele D, dar și de unii neuroni hipotalamici. Somatostatina are un efect opus hormonului somatotrop (STH), diminuează secreția de STH și reduce secreția de insulină și glucagon.

Polipeptidul pancreatic vasoactiv (VPP) stimulează secreția gastrică și glicogenoliza hepatică.

Sistemul endocrin difuz

În organism există numeroase celule izolate, răspândite în diverse organe și aparate, care au proprietăți secretorii, fără a fi organizate în glande (organe anatomice). Ele sunt apropiate structural celulelor nervoase neurosecretorii și elaborează fie peptide, fie amine biogene.

Sistemul endocrin difuz (SED) cuprinde: celulele sistemului APUD, celulele sistemului neuroendocrin, alte celule.

Celulele sistemului APUD (termen propus în 1966 de Pearse) cuprinde numeroase celule care au mai multe caractere ultrastructurale, histochimice și histofiziologice asemănătoare:

- au capacitatea de a încorpora precursorii unor amine biogene;
- prezintă o enzimă specifică: amino-acid-decarboxilaza;
- secretă hormoni polipeptidici;

În cadrul acestui sistem sunt cuprinse celulele medulosuprarenalei, celulele C din tiroidă, celulele din pancreasul endocrin, unele celule endocrine din tubul digestiv, din arborele bronșic, etc.

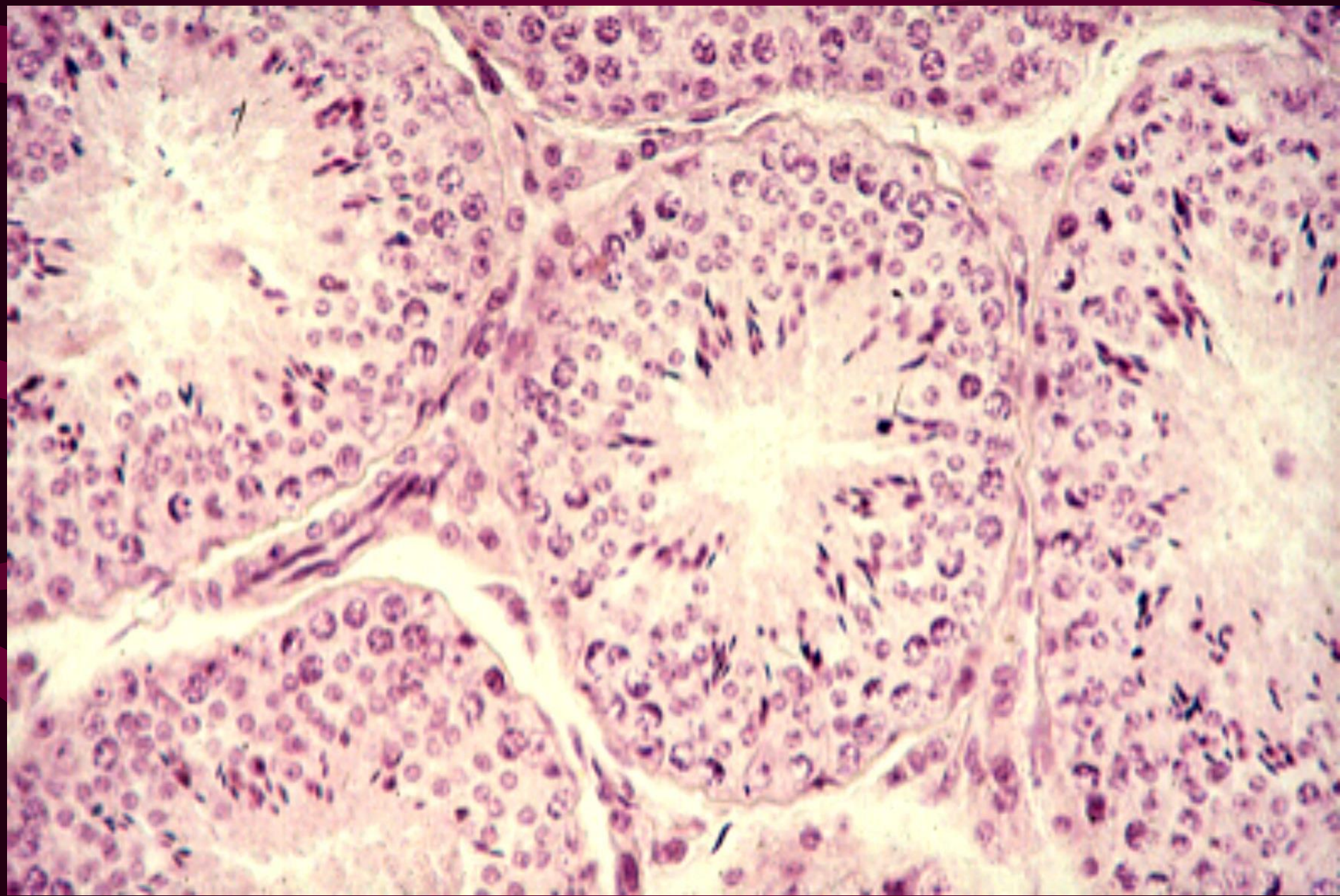
Celulele sistemului neuronendocrin cuprinde numeroase celule situate în structura unor epiteliilor de acoperire sau în structura unor organe. În acest sistem sunt cuprinse celulele sistemului gastro-entropancreatic (celulele secretoare de: secretină, serotonină, gastrină, colecistochinină, enterogastronă, enteroglucagon etc), celulele arborelui bronșic, celulele Merkel din epiteliile malpighiene (epiderm, epitelii esofagiale, canal anal, col uterin), celulele paraganglionare, celulele Leydig din testicul.

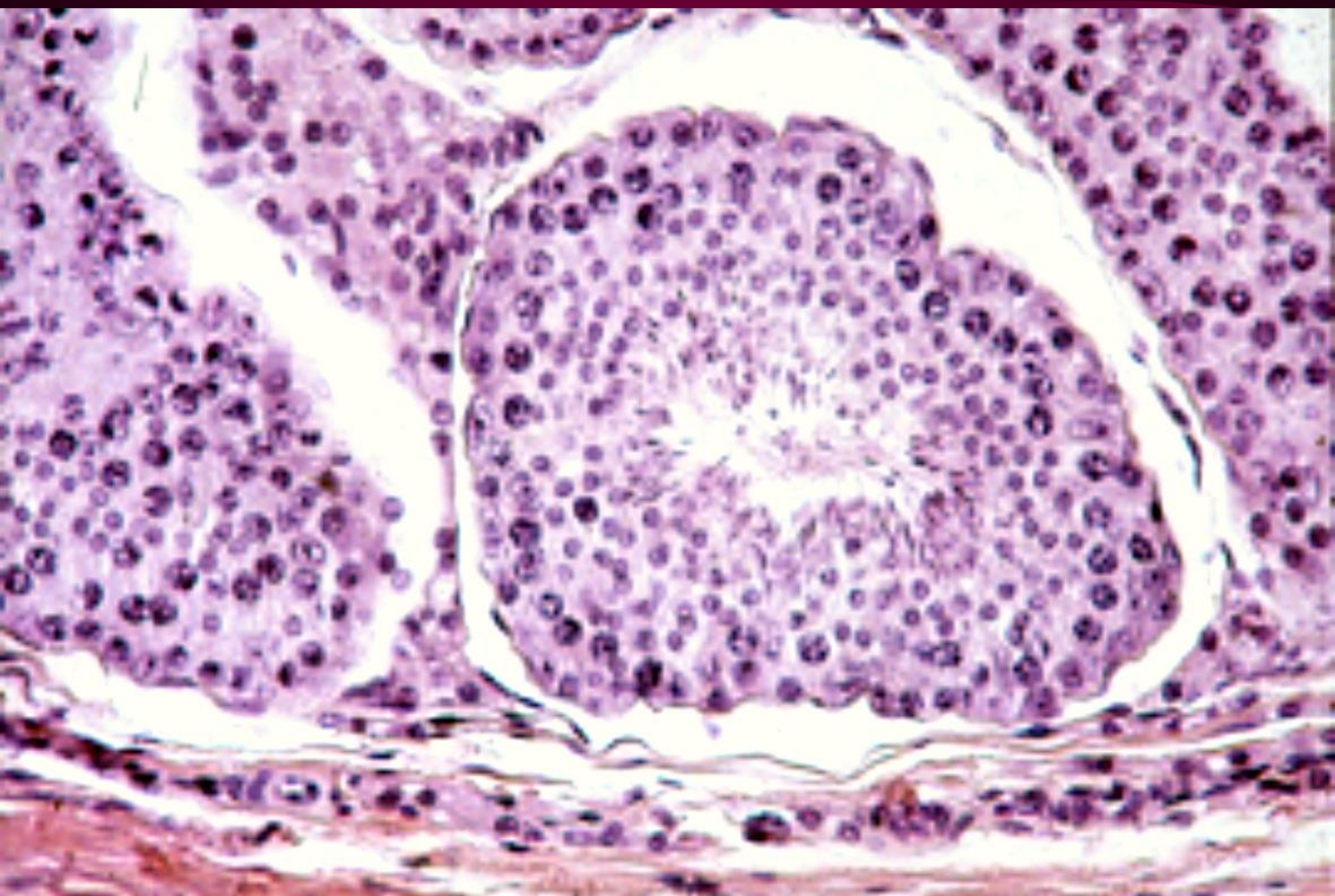
Celulele sistemului neuroendocrin prezintă următoarele caractere comune:

- sunt argirofile;
- conțin vezicule dense la fluxul de electroni în microscopia electronică;
- prezintă markeri imunohistochimici comuni: enolaza neuron-specifică (NES);
- conțin citokeratine;
- prezintă markeri imunohistochimici specifici pentru producția de sinteză.

Alte celule ce aparțin sistemului endocrin difuz:

- celulele miocardului atrial - produc factorul natriuretic atrial (cardionatrina);
- celulele aparatului juxtaglomerular din rinichi - secretă renina, eritropoietina





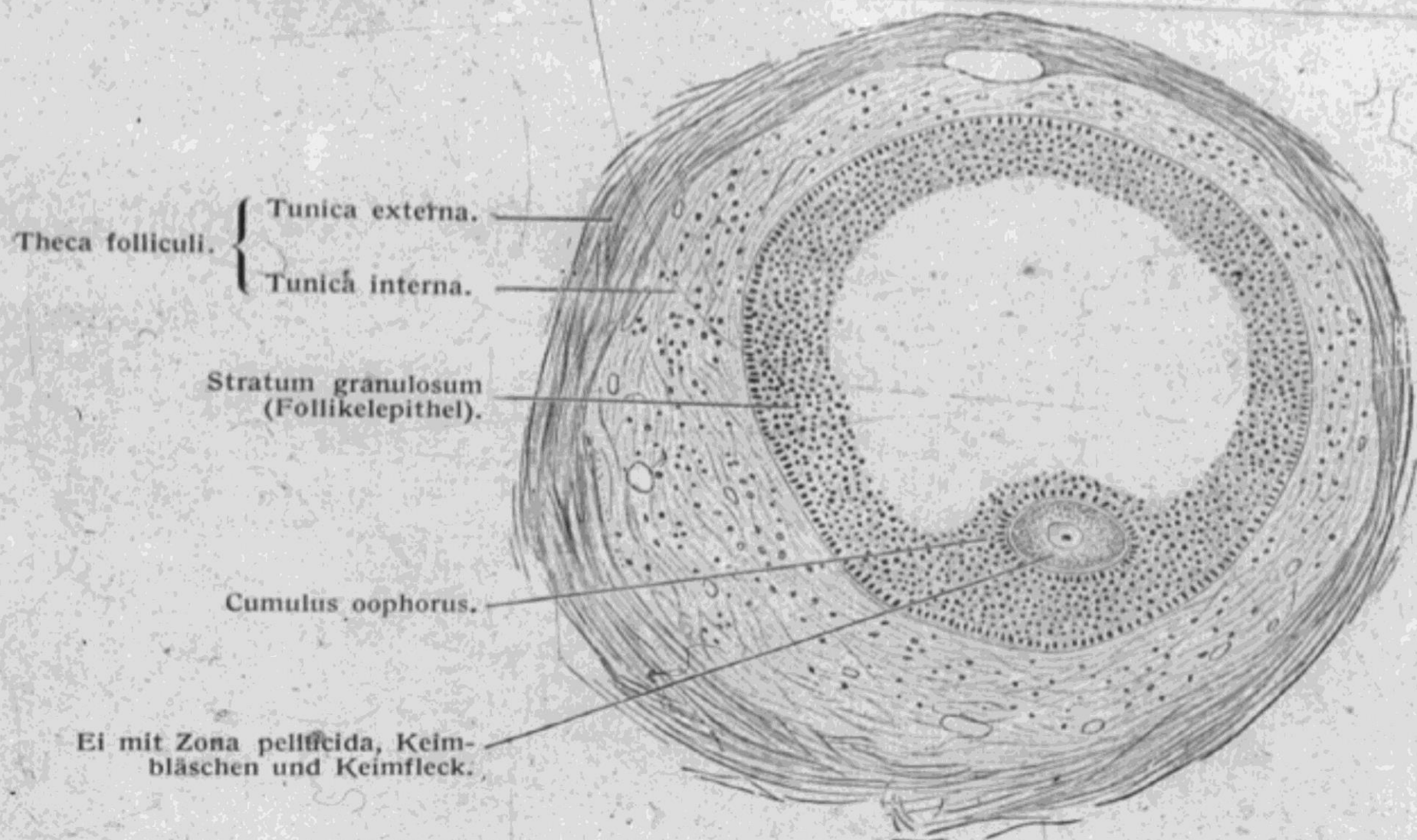


Fig. 387.

Durchschnitt eines Bläschenfollikels eines 8jährigen Mädchens. 90mal vergrößert. Der helle Raum in der Mitte enthält den Liquor folliculi. Technik § 210.