

# HEMATOPOIEZA

Elementele figurate ale sângelui, ca oricare alte celule vii, au o durată de viață limitată, dar pe măsură ce unele se uzează și se distrug, apar altele noi, astfel încât numărul lor în sângele periferic rămâne relativ constant. Procesul de formare a elementelor figurate ale sângelui se numește **hematopoieză**, **hemopoieză** sau **hemocitopoieză** (gr. **haima** = sânge; **poiesis** = producere).

Procesul de hematopoieză începe din săptămâna a III-a de viață intrauterină și se continuă toată viața, reducându-se treptat pe măsură ce organismul îmbătrânește. În viața extrauterină acest proces se desfășoară în țesutul hematopoietic format din:

- **țesutul mieloid** prezent în măduva osoasă roșie (hematogenă) din diploea oaselor late (stern, coxal), epifizele oaselor lungi, corpurile vertebrale, coaste, clavicule etc. În acest țesut se formează **hematiile**, **monocitele**, **granulocitele** (neutrofile, acidofile, bazofile), **plachetele sanguine** și o parte din **limfocite**.

- **țesutul limfoid** prezent în organele și structurile limfoide: timus, splină, ganglioni limfatici, amigdale, plăcile Peyer, structurile limfoide ale corionului respirator și digestiv etc, unde se formează numai **limfocite**.

# 1. Teorii privind formarea elementelor figurate

În decursul dezvoltării cunoștințelor de hematologie au existat mai multe teorii sau concepții privind hematopoieza. Observații mai vechi, limitate de unele dificultăți metodologice, au permis emiterea **teoriei pluraliste sau polifiletice**, care susținea că fiecare celulă sanguină finită se dezvoltă dintr-o **celulă stem** proprie. Ulterior a apărut **teoria trialistă sau trifiletică** a lui Schilling care susținea că în măduva osoasă roșie există trei tipuri diferite de celule stem: una ar genera eritrocitele și trombocitele, o a doua ar da naștere la granulocite și limfocite, iar o a treia ar forma monocitele. Apoi a fost emisă **teoria dualistă sau bifiletică** a lui Naegeli, care susține că procesul de hematopoieză are la bază două celule sușe: una ar da naștere la eritrocite și la trombocite, iar a doua ar forma granulocitele și agranulocitele.

La ora actuală este admisă unanim **teoria unicistă sau unifiletică**, emisă de Maximov încă din 1927, care susține că toate elementele figurate din sângele periferic au la origine o singură celulă, numită **celulă-stem pluripotentă**.

Existența celulei **stem pluripotente** a fost dedusă din numeroase observații experimentale "in vivo" și "in vitro". Astfel, la animalele de experiență (șoareci) s-au aplicat doze mari de radiații ionizante care au avut drept consecință distrugerea măduvei osoase roșii și realizarea stării de aplazie medulară. Transfuzându-se acestor animale o singură clonă celulară marcată cromozomial, de la animale din aceeași specie, neiradiate, s-a constatat o repopulare a măduvei cu celule hematopoietice și apariția în splină a unor colonii de celule hematopoietice pe cale de diferențiere pe linia eritocitară, granulocitară, limfocitară etc., motiv pentru care aceste clone celulare au fost numite **celule CFU (colony forming unit)**. Aceste celule, denumite de histologia clasică **hemocitoblaste**, sunt celulele stem pluripotente care, în anumite condiții experimentale, pot genera toate elementele figurate ale sângelui.

**1.1. Celula stem pluripotentă** este prezentă în măduva osoasă roșie, dar poate fi prezentă și în sângele circulant. Este o celulă mononucleară, de talie mică, cu diametrul de 8-10  $\mu\text{m}$ , asemănătoare limfocitelor mici mature de care nu poate fi diferențiată în microscopia fotonică ci numai prin studii de microscopie electronică sau prin studii de imunohistochimie.

Primele celule stem apar în perioada embriofetală în **mezenchimul extraembrionar al sacului vitelin**, apoi în ficat, în splină, în pulmon, iar după naștere numai în măduva hematogenă. Prin mitoze repetate celulele stem asigură pool-ul celular multipotențial al măduvei osoase roșii, deși numărul lor este relativ mic (se apreciază că măduva hematogenă a șoarecelui conține doar 0,1-0,3% celule stem pluripotente). Celula stem pluripotentă hematogenă este, din punct de vedere al potențialului genetic, similară cu alte celule multipotente din organism cum sunt, de exemplu, celulele stem din stratul bazal al epidermului, celulele stem ale epiteliilor mucoaselor respiratorii sau digestive etc.

1.2. **Celula stem unipotentă sau angajată** este descendenta programată a celulei stem pluripotente. Această celulă are o capacitate de proliferare mai mare și un metabolism mai activ decât celula stem pluripotentă, dar poate să se diferențieze numai pe o singură linie celulară. Celulele sușe angajate sunt capabile de a genera "unități formatoare de colonii" pe linie eritocitară (CFU-E), pe linie granulocito-monocitară (CFU-GM), pe linie trombocitară (CFU-T), pe linie limfocitară (CFU-L)...

Aceste celule au un aspect morfologic de celulă nediferențiată (blastică), având diametrul de 15-20  $\mu\text{m}$ , citoplasmă puțină, omogenă și bazofilă. Nucleul este rotund, voluminos, bogat în heterocromatină, cu 1-4 nucleoli voluminoși.

Din celulele **stem angajate** se vor diferenția "**celulele cap de serie**". Astfel va lua naștere **proeritroblastul** pentru seria eritocitară, **megacarioblastul** pentru seria trombocitară, **mieloblastul** pentru seria granulocitară, **limfoblastul** pentru seria limfocitară și **monoblastul** pentru seria monocitară. Aceste celule prezintă caractere morfologice distincte ce permit deosebirea lor prin studiul microscopic al frotiului de măduvă osoasă în colorația May-Grünwald-Giemsa.

## 2. Eritropoieza. Seria eritrocitară

Eritropoieza reprezintă procesul de formare a hematiilor.

**Proeritroblastul** (celula cap de serie) este o celulă slab diferențiată, rotundă, cu diametrul de 14-18  $\mu\text{m}$ , nucleul sferic, situat central, bogat în eucromatină, cu 1-2 nucleoli mari.

Citoplasma este săracă și intens bazofilă, raportul nucleocitoplasmatic fiind pozitiv. În citoplasmă s-au pus în evidență vezicule încărcate cu **feritină**, ceea ce atestă faptul că sinteza de hemoglobină începe din acest stadiu de evoluție a seriei eritrocitare. Prin diviziuni mitotice rapide, proeritroblastul dă naștere eritroblastului bazofil.

***Eritoblastul bazofil*** este o celulă de dimensiuni mai mici decât celula din care s-a format, având diametrul de 12-16  $\mu\text{m}$ . Nucleul este mai puțin voluminos dar ocupă 2/3 până la 3/4 din volumul celular.

Citoplasma este bazofilă și conține numeroși ribozomi și poliribozomi, numeroase mitocondrii, complex Golgi bine dezvoltat, lizozomi puțini și puține microfilamente. Tot aici se evidențiază **grămezi de feritină** delimitate de o membrană proprie și **molecule de hemoglobină**.

Plasmalema prezintă pe suprafața ei **unele antigene de histocompatibilitate (A, B, Rh)**.

Prin diviziune ele dau naștere unor celule mai diferențiate denumite eritroblaste policromatofile.

***Eritroblastul policromatofil*** este o celulă rotundă cu diametrul de 10-14  $\mu\text{m}$ . Nucleul este mai tahicrom prin condensarea cromatinei și ocupă 1/2 din volumul celular. I se spune policromatofil datorită faptului că citoplasma conține cantități mari de hemoglobină care apar ca zone acidofile, în contrast cu zonele bazofile unde există cea mai mare parte a reticulului endoplasmic rugos, poliribozomi și ribozomi. Feritina se acumulează în celulă sub formă de grămezi mari denumite ***siderozomi***. Eritroblastul policromatofil prin mitoze repetate va genera o celulă mai diferențiată, eritroblastul ortocromatic.

***Eritroblastul ortocromatic sau oxifil*** are un diametru de 8-10  $\mu\text{m}$ ; nucleul este excentric, hipercrom, cu cromatina condensată. Citoplasma este acidofilă datorită conținutului bogat în hemoglobină, în timp ce organitele celulare sunt rare și de dimensiuni reduse. După trei diviziuni mitotice procesul de diviziune celulară încetează, nucleul va fi eliminat din celulă rezultând reticulocitul.

**Reticulocitul** este o celulă anucleată cu diametrul de 8-9  $\mu\text{m}$ , a cărei citoplasmă mai conține **resturi nucleare** și cantități reduse de organele celulare, care se pot evidenția specific cu **albastru de cresyl**. Reticulocitul se maturează în 24-48 de ore, timp în care își elimină toate organele din citoplasmă, după care trece în sângele circulant devenind **hematie matură**. În sângele circulant se găsesc 1-3% reticulocite. Numărul acestora crește după hemoragii sau în cursul tratamentului anemiilor.

În cursul desfășurării procesului de eritropoieză au loc două procese care se intrică și se corelează reciproc:

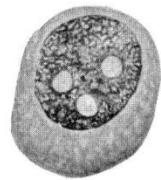
- **procesul de multiplicare celulară,**
- **procesul de diferențiere celulară**

Multiplicarea celulară are la bază procesul de diviziune mitotică. Acest proces se observă de la proeritroblast până la eritroblastul oxifil, în timp ce procesele de diferențiere încep de la proeritroblast și se continuă până la stadiul de hematie adultă.

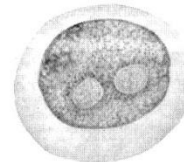
Procesele de diferențiere constau în reducerea treptată până la eliminarea completă a organelor celulare, reducerea volumului nuclear și, în final, eliminarea acestuia, încărcarea treptată cu hemoglobină și schimbarea formei celulare de la aspectul sferic la cel discoidal.

**Reglarea eritropoiezei.** Eritropoieza are rolul de a menține constant numărul de hematii în sângele periferic și prin aceasta, de asigurare a homeostaziei oxigenului. În reglarea eritropoiezei intervin mai mulți factori, dintre care **eritropoietina** este esențială. Aceasta este o glicoproteină cu greutatea moleculară de circa 45 000 daltoni, sintetizată în principal de rinichi, dar și de ficat, splină, hipotalamusul posterior sau de alte țesuturi. Eliberată în sânge, ea ajunge în țesutul mieloid unde stimulează diferențierea celulelor CFU în CFU-E. Eficiența acestei stimulări este condiționată de aportul de substanțe necesare multiplicării și sintezei de hemoglobină (vit. B12, fier, vit. B6, acid folic, aminoacizi).

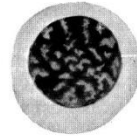
De asemenea, eritropoieza poate fi stimulată de unii **hormoni** ca: **ACTH-ul hipofizar, cortizonul, testosteronul, hormonii tiroidieni**. Inhibiția eritropoiezei este realizată de **chalcona eritrocitului**, o substanță produsă chiar de hematii, care oprește temporar proliferarea eritroblastelor.



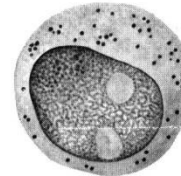
Proerythroblast



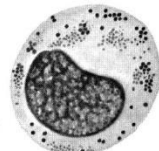
Myeloblast



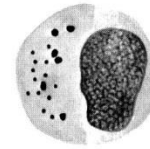
Polychromatophilic erythroblast



Promyelocyte



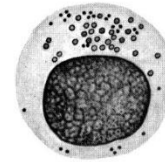
Early neutrophilic myelocyte



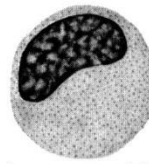
Early basophilic myelocyte



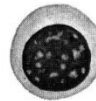
Polychromatophilic erythroblast



Early eosinophilic myelocyte



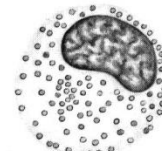
Late neutrophilic myelocyte



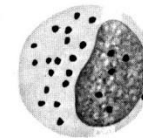
Orthochromatophilic erythroblast



Neutrophilic metamyelocyte



Late eosinophilic myelocyte



Late basophilic myelocyte



Reticulocyte



Band cell



Eosinophilic metamyelocyte



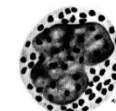
Erythrocyte



Mature neutrophil



Mature eosinophil



Mature basophil

### 3. Granulocitopoieza. Seria granulocitară

Granulocitele (acidofile, neutrofile și bazofile) și monocitele iau naștere dintr-o celulă angajată comună, **CFU-GM** care, prin diferențiere, va genera celula cap de serie, denumită mieloblast.

**Mieloblastul** este prima celulă din seria granulocitară ce poate fi identificată morfologic pe frotiul de măduvă hematogenă. Este o celulă relativ mică, cu diametrul de 12-15  $\mu\text{m}$ , cu nucleul mare, hipocrom și nucleolat. Citoplasma este relativ redusă, bazofilă, bogată în organite. Raportul nucleu/citoplasmă este de 5/1-6/1. Prin diviziuni mitotice, mieloblastul dă naștere la promielocite.

**Promielocitul** este un element mult mai diferențiat în seria granulocitară decât mieloblastul. Are un diametru de 18-20  $\mu\text{m}$ , nucleul mare, ușor excentric, bogat în eucromatină, cu 1-3 nucleoli proeminenți. Citoplasma este puternic bazofilă datorită bogăției în ribozomi liberi, reticul endoplasmic rugos și mitocondrii. Raportul nucleu/citoplasmă este de 4/1. Promielocitul se divide rapid dând naștere la două mielocite.

**Mielocitul** are un diametru de 16-18  $\mu\text{m}$ , nucleul ovoid sau reniform dispus excentric, bogat în heterocromatină, fără nucleoli. Citoplasma este abundentă, slab bazofilă, cu numeroase **granulații specifice**. Raportul nucleu/citoplasmă este de 2/1.

După tinctorialitatea granulațiilor specifice se deosebesc trei tipuri de mielocite: **neutrofile, bazofile și acidofile**. Prin diviziuni mitotice urmate de procese de diferențiere celulară rezultă metamielocitele.

**Metamielocitul** este o celulă rotundă de dimensiunile unui granulocit circulant. Prezintă un nucleu reniform sau semicircular, cu cromatina condensată. Raportul nucleu/citoplasmă este de 1/5. Citoplasma este slab bazofilă, abundentă, bogată în granulații specifice și nespecifice (azurofile). Metamielocitele nu se mai divid ci se diferențiază în granulocite.

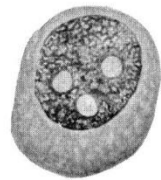
**Granulocitul nesegmentat** (neutrofil, bazofil sau acidofil) rezultă din procesul de diferențiere a metamielocitului. Are nucleul în formă de bastonaș sau potcoavă, fără nucleoli, prezentând adeseori un început de segmentare. Citoplasma este slab acidofilă, bine reprezentată, bogată în granulații specifice și rare granulații nespecifice, azurofile. Granulocitul nesegmentat continuă să se maturizeze evoluând spre stadiul de granulocit segmentat.

În măduva hematogenă se găsesc, pe lângă celulele tinere, numeroase granulocite segmentate și nesegmentate constituind **compartimentul granulocitar de rezervă**, apreciat la aproximativ  $13 \times 10^9$  celule/kg de greutate corporală, capabile să se mobilizeze rapid în caz de infecții masive.

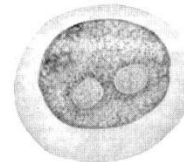
Procesul de granulocitopoieză durează circa 11-12 zile, timp în care, pornindu-se de la celula stem, prin mitoze repetate asociate cu fenomene de diferențiere celulară se formează granulocitele. Procesele mitotice se desfășoară până la stadiul de mielocit, în timp ce procesele de diferențiere celulară continuă până în stadiul de granulocit matur.

**Reglarea granulocitopoiezei.** Granulocitopoieza este stimulată de toxinele microbiene, de resturi de leucocite distruse sau de proteine străine organismului. Date experimentale au dus la concluzia că există un factor umoral denumit **granulopoietină** cu acțiune stimulantă asupra granulocitopoiezei dar acest factor nu a fost încă izolat și caracterizat biochimic.

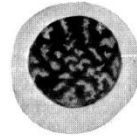
Granulocitopoieza este inhibată ACTH și de glucocorticoizi.



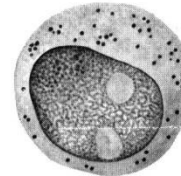
Proerythroblast



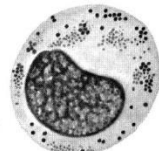
Myeloblast



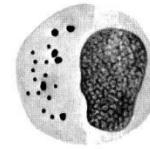
Polychromatophilic erythroblast



Promyelocyte



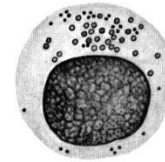
Early neutrophilic myelocyte



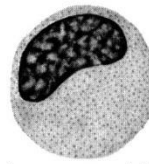
Early basophilic myelocyte



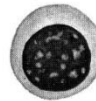
Polychromatophilic erythroblast



Early eosinophilic myelocyte



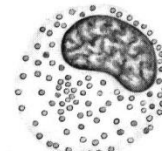
Late neutrophilic myelocyte



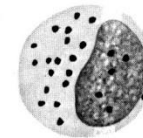
Orthochromatophilic erythroblast



Neutrophilic metamyelocyte



Late eosinophilic myelocyte



Late basophilic myelocyte



Reticulocyte



Band cell



Eosinophilic metamyelocyte



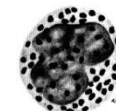
Erythrocyte



Mature neutrophil



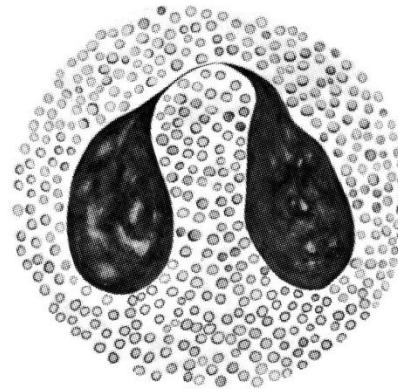
Mature eosinophil



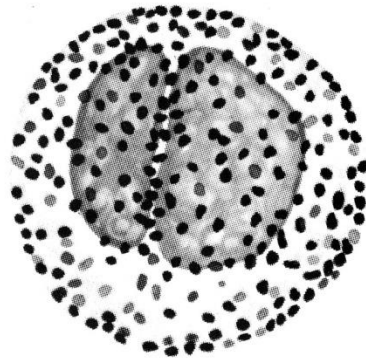
Mature basophil



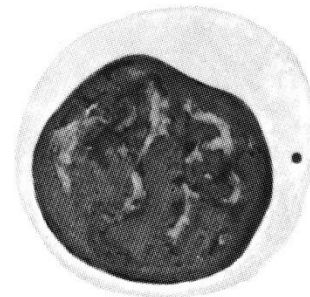
Neutrophilic granulocyte



Eosinophilic granulocyte



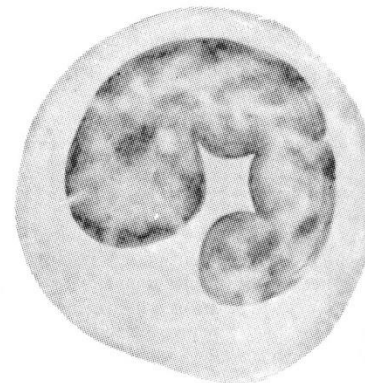
Basophilic granulocyte



Lymphocyte



Monocyte



Monocyte

#### 4. Monocitopoieza. Seria monocitară

Celula cap de serie, **monoblastul**, se diferențiază dintr-un precursor comun cu seria granulocitară denumit celula **CFU-GM**. Monoblastul este o celulă relativ mare, cu diametrul de 20-25  $\mu\text{m}$ , cu nucleul rotund sau ovalar, bogat în eucromatină, cu 1-2 nucleoli. Citoplasma este relativ abundentă, slab bazofilă, cu fine granulații nespecifice azurofile. Prin diviziuni repetate, urmate de procese de diferențiere rezultă promonocitul.

**Promonocitul** este o celulă de talie mai mică cu diametrul de 15-20  $\mu\text{m}$ . Prezintă un nucleu mare, cu cromatina laxă și 1-2 nucleoli. Citoplasma este slab bazofilă, bogată în organite. Promonocitul se divide de 3-4 ori pentru a forma monocitul.

**Monocitul** este trecut în sângele circulant. După 2-3 zile de evoluție în vasele sanguine, străbate prin diapedeză peretele capilar trecând în țesutul conjunctiv unde devine macrofag. El generează toate celulele **sistemului macrofagic**, denumit și **sistemul fagocitelor mononucleare** (celulele Kupffer din ficat, celulele Langerhans din epiderm, microglia din sistemul nervos central, macrofagele peritoneale sau alveolare, macrofagele splenice etc). Celulele sistemului macrofagic pot pătrunde din țesuturile în care se găsesc în sângele circulant, revenind la aspectul histologic de monocit, dar se consideră că ele nu pot recircula decât foarte rar.

Monocitopoieza se desfășoară în curs de 4-5 zile și constă în procese de multiplicare și diferențiere celulară.

## 5. Limfocitopoieza. Seria limfocitară

Procesul de formare a limfocitelor se desfășoară în organele limfoide primare sau centrale și în organele limfoide periferice sau secundare. În **măduva osoasă roșie**, considerată organul limfoid central, se formează după naștere **limfocitele B**, iar în **timus** iau naștere **limfocitele T**. În organele limfoide secundare: splina, ganglionii limfatici, amigdalele, plăcile Peyer, apendice, se formează atât limfocite B cât și limfocite T, dar în zone de parenchim separate denumite zone bursodependente și zone timodependente.

Celula **sușă pluripotentă (CFU)** și celula **sușă angajată pe linia limfocitară (CFU-L)**, neidentificate până în prezent morfologic, se consideră că sunt localizate la nivelul măduvei hematogene. Prin proliferarea și diferențierea acestora rezultă **limfoblastul** care se găsește atât în organele limfoide centrale cât și în cele periferice.

**Limfoblastul**, celula cap de serie a seriei limfocitare, are un diametru de 15-18  $\mu\text{m}$ . Prezintă un nucleu mare ce ocupă aproape tot volumul celular, bogat în eucromatină și cu 1-2 nucleoli proeminenți. Citoplasma, redusă cantitativ (raportul nucleu/citoplasmă fiind de 6/1), bazofilă, cu organite celulare puține, conține granulații nespecifice azurofile.

**Prolimfocitul** se formează în urma proceselor de diviziune și diferențiere a limfoblastului. Este o celulă de talie puțin mai mică decât limfoblastul, având un diametru de 8-15  $\mu\text{m}$  cu raportul nucleu/citoplasmă de 4/1. Nucleul este mai condensat, cu un singur nucleol mascat de heterocromatină. Citoplasma este intens bazofilă. Prolimfocitul se va diferenția, fără să se dividă, în limfocit circulant.

**Limfocitul circulant** nu este o celulă complet diferențiată. Trecând în țesutul conjunctiv prin diapedefă își continuă diferențierea generând plasmocite sau diverse forme funcționale de limfocite.

## 6. Trombocitopoieza. Seria megacariocitară

Trombocitele se formează în capilarele sanguine sinusoidale din măduva osoasă roșie, ele reprezentând fragmente de citoplasmă ale unor celule mature, numite **megacariocite**, prezente în țesutul mieloid.

**Megacarioblastul** este celula cap de serie a seriei megacariocitare fiind prima celulă diferențiată din această serie care poate fi identificată în măduva hematogenă prin metode de microscopie fotonică. Este o celulă cu diametrul de 15-50  $\mu\text{m}$ , cu citoplasma bogată și bazofilă, cu nucleul mare, de aspect lobulat, **tetraploid (4n)**. Pe membrana celulară prezintă antigene de suprafață identice cu cele ale plachetelor sanguine.

Megacarioblastul crește în dimensiuni prin sinteze citoplasmice, iar nucleul său ia un aspect boselat, monstruos, **devenind poliploid (8, 16, 32, 64 seturi de cromozomi)** prin diviziuni nucleare active. Diviziunile nucleare nu sunt urmate de separarea nucleilor nou formați și nu sunt însoțite și de diviziunea citoplasmei, proces denumit **endoamitoză**.

**Megacariocitul bazofil** se formează din megacarioblast prin procese de diferențiere. Este o celulă de talie mare, cu diametrul de 50-100  $\mu\text{m}$ , cu nucleul mare, poliploid și parțial segmentat. Citoplasma celulară este abundentă și intens bazofilă datorită conținutului mare de ribozomi, poliribozomi, reticul endoplasmic neted și rugos, organite care demonstrează o activitate intensă de sinteză. Megacariocitul bazofil nu se divide.

**Megacariocitul oxifil** sau **granular** reprezintă un nou stadiu de diferențiere al seriei megacariocitare. Este o celulă de talie mare, cu nucleul poliploid, parțial lobulat și boselat, cu citoplasma slab acidofilă, neomogenă, fin granulară. Schimbarea tinctorialității citoplasmatice se datorează sintezelor de proteine ce au loc în celulă, precum și scăderii cantității de ribozomi și reticul endoplasmic rugos. Membrana celulară devine anfractuoașă, cu multiple pseudopode, celula luând o formă ameboidală.

**Megacariocitul** **trombogen** rezultă prin maturarea megacariocitului oxifil. Are dimensiuni de 50-200  $\mu\text{m}$ . Nucleul este de dimensiuni mari cu aspect diferit, (monstruos, lobulat, boselat), cu cromatina densă, fără nucleoli, conținând 8, 16, 32, 64 seturi de cromozomi. Citoplasma este acidofilă, granulară, bogată în aparat reticular Golgi. Celula emite numeroase pseudopode care, pătrunzând în capilarele sinusoide din măduva osoasă roșie, se fragmentează generând **plachetele sanguine**.

Și în cursul megacariocitopoiezei au loc, în țesutul mieloid, procese de multiplicare și diferențiere celulară, dar aici nu se formează noi megacariocite ci se multiplică numai seturile de cromozomi din nucleu, proces numit **diviziune auxinică**.

Reglarea trombocitopoiezei se face de numeroși factori. Date experimentale au dovedit existența unui factor plasmatic, numit **trombocitopoietină**, cu acțiune stimulantă asupra diferențierii celulelor megacariocitare.

## 7. Măduva osoasă roșie (hemomedula)

Hemomedula este considerată un organ, deși este răspândită în diverse oase. Ea reprezintă, la individul adult, între 3,4 și 5,9% din greutatea totală a corpului, adică aproximativ 2 300-3 800 g.

Măduva osoasă, se prezintă sub trei aspecte:

- **măduvă osoasă roșie** sau **hemomedula**;
- **măduva osoasă galbenă** sau **adipoasă**;
- **măduva osoasă cenușie** sau **fibroasă**.

De la naștere și până la 6-7 ani toate oasele conțin măduvă osoasă hematogenă. După această vârstă, printre elementele celulare stromale și ale parenchimului mieloid apar progresiv adipocite, din ce în ce mai numeroase, măduva suferind o involuție adipoasă, astfel că la adult numai jumătate din măduvă este activă hematopoietic, cealaltă jumătate fiind ocupată de măduvă grasă. Această transformare este reversibilă, în anumite stări de solicitare hematopoietică, măduva osoasă galbenă poate redeveni măduvă hematogenă.

La organismele adulte țesutul mieloid este localizat în stern, oasele coxale, corpurile vertebrale, coaste, clavicule, epifizele oaselor lungi și diploea oaselor late.

Măduva fibroasă apare la organismele înaintate în vârstă prin fibrozarea măduvei osoase galbene. Apare astfel un țesut conjunctiv stromal extins, bogat în fibre colagene, care reduce progresiv parenchimul mieloid și țesutul adipos. Această transformare este ireversibilă.

**7.1. Structura hemomedulei.** Ca structură, măduva osoasă roșie are același plan general de organizare ca orice organ hematopoietic. Histologic, se deosebesc trei componente majore în structura hemomedulei:

- componenta stromală;
- componenta vasculară;
- parenchimul mieloid.

**7.1.1. Stroma hemomedulei** este formată dintr-o stromă specifică, citofibrilară și o stromă nespecifică.

**Stroma specifică** este constituită din fibre de reticulină, aranjate într-o rețea tridimensională, plexiformă, cu aspect spongios, în ochiurile căreia se găsesc elementele parenchimului mieloid. Această rețea se inseră pe traveele osului spongios, fibrele de reticulină continuându-se cu fibrele colagene din membrana bazală a endostului, acesta îndeplinind aici funcția de capsulă.

Pe rețeaua reticulinică se găsesc atașate celule reticulare nediferențiate, cu prelungiri multiple, jonctionate între ele prin desmozomi. Acestea alcătuiesc împreună cu fibrele de reticulină un **citofibroreticul stromal** cu rol de susținere a parenchimului mieloid. Celulele reticulare își pot retracta prelungirile devenind globuloase, se pot mobiliza și pot fagocita resturi celulare din parenchimul mieloid.

***Stroma nespecifică*** a hemomedulei este redusă cantitativ la persoanele tinere. Ea este formată din elemente conjunctive ca: fibrocite, macrofage, plasmocite, mastocite, adipocite (celule care sunt în repaus mitotic) și fine fibre de collagen. Celulele adipoase, pe măsură ce organismul înaintează în vârstă, devin din ce în ce mai numeroase. Ele se dispun nu numai în stroma medulară dar se intrică și printre celulele parenchimatoase, organizându-se uneori în insule de țesut gras în plin parenchim medular. Și celelalte elemente ale stromei nespecifice cresc cantitativ cu înaintarea în vârstă și în aplaziile medulare.

Studii de microscopie electronică și histochimie au evidențiat în stromă prezența moleculelor de collagen tip I și III, a unor proteoglicani, a fibronectinelor și lamininei **cu rol de mediator** ai interrelațiilor dintre diverse componente ale hemomedulei.

**7.1.2. Componenta vasculară** este formată din arteriole, capilare și venule, care se desprind din rețeaua vasculară a osului. Capilarele sanguine reprezintă componenta vasculară preponderentă. Ele se anastomozează și se ramifică realizând o vastă rețea circulatorie capabilă pe de-o parte să furnizeze cantități importante de material plastic și energetic parenchimului mieloid, iar pe de altă parte, să preia un volum crescut de elemente celulare din parenchimul mieloid.

Capilarele sunt de **tip sinusoidal cu peretele discontinuu**, prezentând un lumen larg și neregulat, cu diametrul de până la 40-50  $\mu\text{m}$ . Celulele endoteliale, jonctionate între ele prin desmozomi, au prelungiri lungi și ramificate. Ele sunt așezate pe o tramă discontinuă de fibre de reticulină subțiri, cu funcție de membrană bazală. Prin discontinuitățile peretelui capilar, celulele adventiceale, situate pe fața externă a capilarului, ca și macrofagele parenchimului mieloid, trimit prelungiri în lumenul capilarului captând de la acest nivel antigenele și chiar celulele uzate în stare de a fi fagocitate.

În măduva osoasă nu s-au identificat capilare limfatice.

**7.1.3. Parenchimul mieloid** este format de totalitatea elementelor celulare care prin multiplicare și diferențiere vor genera elementele figurate ale sângelui. Aceste celule sunt reprezentate de celulele stem pluripotente (CFU), celulele stem angajate (CFU-E, CFU-GM, CFU-L etc.), celulele cap de serie și celulele componente ale seriilor hematopoietice:

- de la proeritroblast la hematia adultă;
- de la mieloblast la leucocitele granulocitare (neutrofile, acidofile, bazofile);
- de la monoblast la monocit;
- de la limfoblast la limfocit;
- de la megacarioblast la megacariocitul plachetogen.

Pe lângă elementele celulare tinere pe cale de diferențiere, în hemomedulă se găsesc și celule mature în număr crescut care formează un compartiment **celular de rezervă**, capabil să mențină componenta celulară a sângelui periferic în limite normale în cazul unor situații patologice deosebite.

Se apreciază că în 24 de ore hemomedula produce circa 250 miliarde de hematii, 15 miliarde de granulocite și 500 milioane de plachete.

## 8. Mielograma

Mielograma reprezintă o metodă de explorare calitativă și cantitativă a funcției măduvei osoase roșii. Ea exprimă raportul procentual dintre diferite varietăți celulare prezente în țesutul mieloid. Este indicată în toate cazurile în care procesele patologice sunt localizate la acest nivel (leucemii, pancitopenii, mielom multiplu, purpură trombocitopenică, anemie megaloblastică etc).

Mielograma este cea mai simplă și cea mai rapidă metodă de explorare a măduvei osoase. Ea se efectuează pe țesut mieloid recoltat prin puncție-aspirație. La adulți, puncția se face, cel mai frecvent, la nivelul regiunii mediosternale. După dezinfecția regiunii cu alcool iodat și efectuarea anesteziei locale cu xilină 2% se introduce un ac de puncție în diploea sternală și se aspiră 1,5-2 ml de țesut mieloid. Din materialul astfel recoltat se realizează frotiuri subțiri care se colorează prin tehnica May Grünwald Giemsa.

Studiul microscopic a evidențiat faptul că în măduva hematogenă domină elementele celulare ale seriei granulocitare, urmată de seria eritrocitară, limfocitară, monocitară și, în final, seria megacariocitară.

La un individ adult normal, mielograma are următoarele valori:

- seria granulocitară..... 50,4 - 70,5%

din care:

- seria neutrofilă..... 49,2 - 65%

- seria eozinofilă..... 1,2 - 5,3%

- seria bazofilă..... 0,1 - 0,3%

- seria eritocitară..... 18,4 - 33,8%

- seria limfocitară..... 11,1 - 23,2%

- seria monocitară..... 0,1 - 0,8%

- seria megacariocitară..... 0,1 - 0,4%.

Efectuarea indicelui mitotic va evidenția faptul că 10-15% din celulele seriei eritocitare și 6-7% din cele ale seriei granulocitare se află în mitoză.

Celularitatea măduvei osoase se modifică în raport cu vârsta, în sensul că, pe măsură ce organismul îmbătrânește, celulele parenchimului mieloid se reduc cantitativ sporind în schimb celulele adipoase și fibroblastele.

De asemenea, în timpul sarcinii se constată o creștere a numărului de celule la nivelul măduvei dar acestea se reduc progresiv în primele 6 săptămâni de la naștere. În condiții patologice apar modificări importante care pot afecta atât procesul de multiplicare cât și de diferențiere celulară.

**9. Citodiabaza** reprezintă procesul de trecere a elementelor figurate ale sângelui din măduva osoasă roșie în vasele sanguine. Acest proces este favorizat de unii factori generali și de factori particulari.

**Factorii generali** sunt reprezentați de: discontinuitatea peretelui capilarelor sinusoide din hemomedulă, creșterea presiunii în țesutul mieloid ca urmare a proceselor de multiplicare celulară și presiunea relativ scăzută din interiorul vaselor sanguine medulare.

**Factorii particulari** sunt specifici fiecărui element celular.

Astfel, în cazul hematiilor, pe lângă elasticitatea și plasticitatea lor, prin care își modifică forma și dimensiunile, intervine și un proces de liză enzimatică a peretelui capilar.

Leucocitele pătrund în circulația sanguină printr-un proces similar celui de diapedeză leucocitară din țesuturile periferice și anume, prin emiterea inițială a unor pseudopode printre discontinuitățile peretelui capilar prin care, ulterior, își strecoară întreaga masă celulară.

Plachetele sanguine se formează chiar în interiorul vaselor de sânge din hemomedulă. Megacariocitul plachetogen emite pseudopode printre discontinuitățile peretelui vascular care se fragmentează generând plachetele sanguine.

## 10. Perioadele hematopoiezei

Formarea elementelor figurate sanguine începe din primele săptămâni de viață intrauterină și se continuă toată viața.

După locul unde se formează se deosebesc trei perioade ale hematopoiezei:

- perioada extraembrionară sau prehepatică;
- perioada hepato-splenică;
- perioada medulo-ganglionară.

**10.1. Perioada extraembrionară** apare în mezodermul din jurul sacului vitelin la embrionul de 3 săptămâni. Aici se dezvoltă din mezenchimul embrionar grămezi de celule numite **insulele lui Wolff și Pander** care, prin multiplicare, vor genera atât primele vase de sânge cât și primele elemente figurate. Celulele din centrul insulelor vor lua o formă rotundă, globuloasă, se vor încărca cu hemoglobină nefuncțională tip Gower-I și Gower-II, formând eritroblaștii primitivi.

Eritroblaștii primitivi sunt celule nucleate, de mari dimensiuni și cu o durată de viață mai scurtă decât a eritrocitului adult. Ele mai sunt denumite și **megaloblaste**, iar perioada de hematopoieză extraembrionară se numește **perioadă megaloblastică**.

Hematopoieza extraembrionară durează până în săptămâna a X-a a vieții embrionare, perioadă în care începe procesul de eritopoieză.

Deși procesele de mielopoieză și limfopoieză sunt absente, s-a demonstrat clar că în insulele hematopoietice din mezenchimul extraembrionar iau naștere celulele stem pluripotente (CFU), capabile să declanșeze procesul de hematopoieză pe toate liniile celulare dacă sunt transplantate într-un organism adult.

Pe măsură ce se diferențiază eritroblaștii primitivi, celulele endoteliale primitive se vor multiplica formând o rețea capilară extraembrionară. Aceste vase vor pătrunde apoi în embrion și vor permite migrarea celulelor CFU din sacul vitelin în mugurii embrionari ai ficatului.

**10.2. Perioada hepato-splenică** începe din săptămâna a VI-a de viață intrauterină și ajunge la maximum de dezvoltare între luna a III-a și a V-a, după care descrește treptat până spre sfârșitul lunii a VIII-a. În această perioadă apare un proces de hematopoieză de intensitate mai redusă și la nivelul timusului, pulmonului și chiar la nivelul organului cutanat.

Hematopoieza hepatică produce eritrocite anucleate, de dimensiuni mai mici decât eritroblaștii sacului vitelin, care conțin hemoglobină F, motiv pentru care această perioadă se numește **normoblastică**. În ficat se mai produc granulocite și trombocite.

Splina devine organ hematopoietic începând cu săptămâna a IX-a, prin înseminarea parenchimului său cu celule stem (CFU) migrate din ficat. Rolul său hematopoietic este minor comparativ cu cel al ficatului. La început ea produce elemente de tip mieloid (eritrocite, granulocite, trombocite) până în luna a V-a. De la această dată apare procesul de limfopoieză care se intensifică progresiv până la naștere. După naștere, splina rămâne organ limfoid toată viața dar, în unele condiții patologice, ea poate deveni sediul mielopoiezei.

Timusul devine organ limfopoietic din luna a III-a sau din luna a IV-a, fiind înseminat cu celule stem din ficat, splină și, în final, din măduva osoasă. La început, și numai pentru o perioadă scurtă de timp, la nivelul timusului se produc și elemente de tip mieloid. Din luna a V-a de viață intrauterină și apoi după naștere produce numai limfocite.

Pulmonul produce între lunile VI-VIII elemente de tip mieloid.

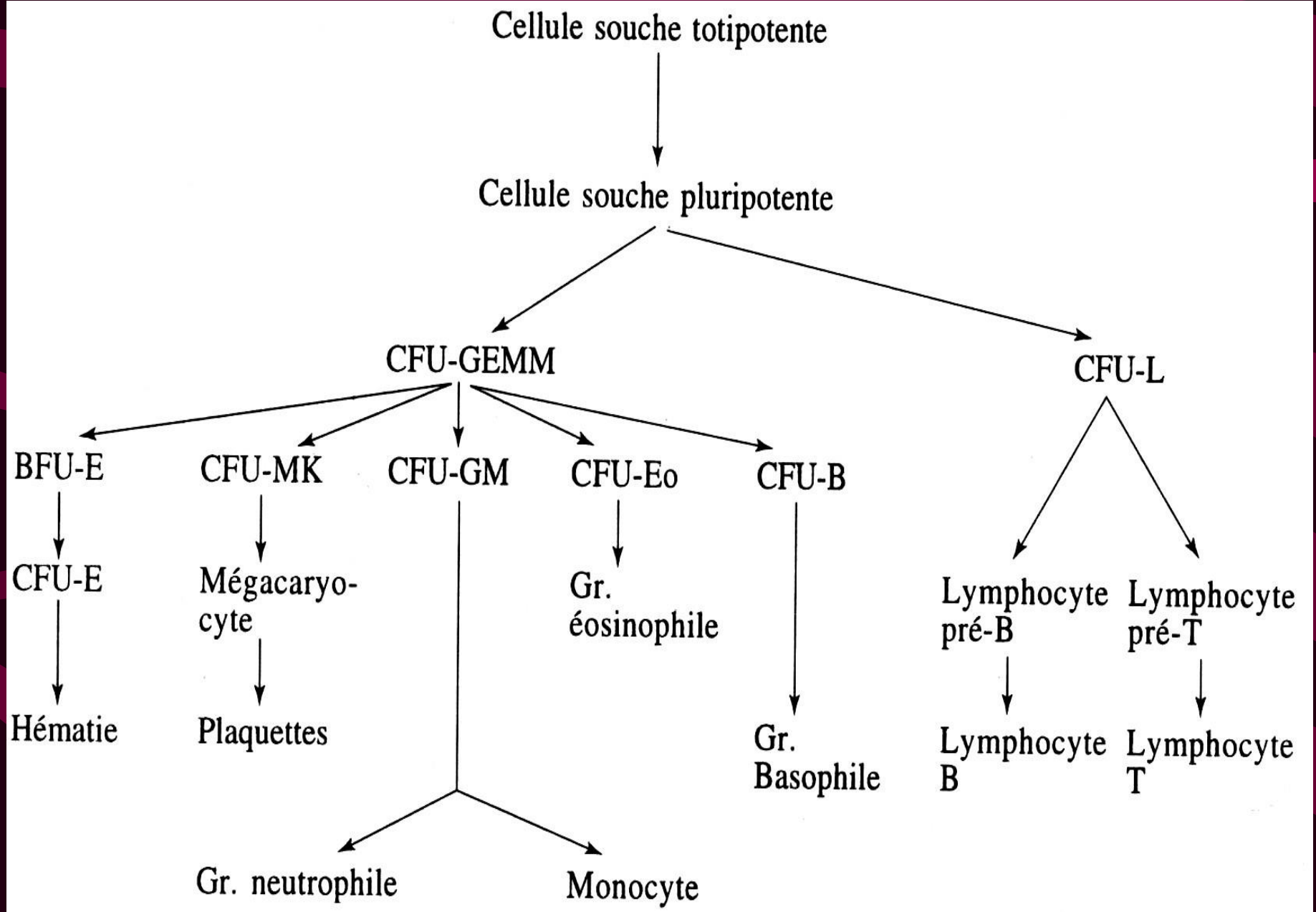
**10.3. Perioada medulo-ganglionară** începe din luna a III-a - a IV-a de viață intrauterină prin înseminarea cavității medulare osoase primitive cu celule stem migrate din ficat. Ea se dezvoltă rapid deoarece, prin multiplicarea și maturarea funcțională a hepatocitelor, hematopoieza hepatică se reduce progresiv.

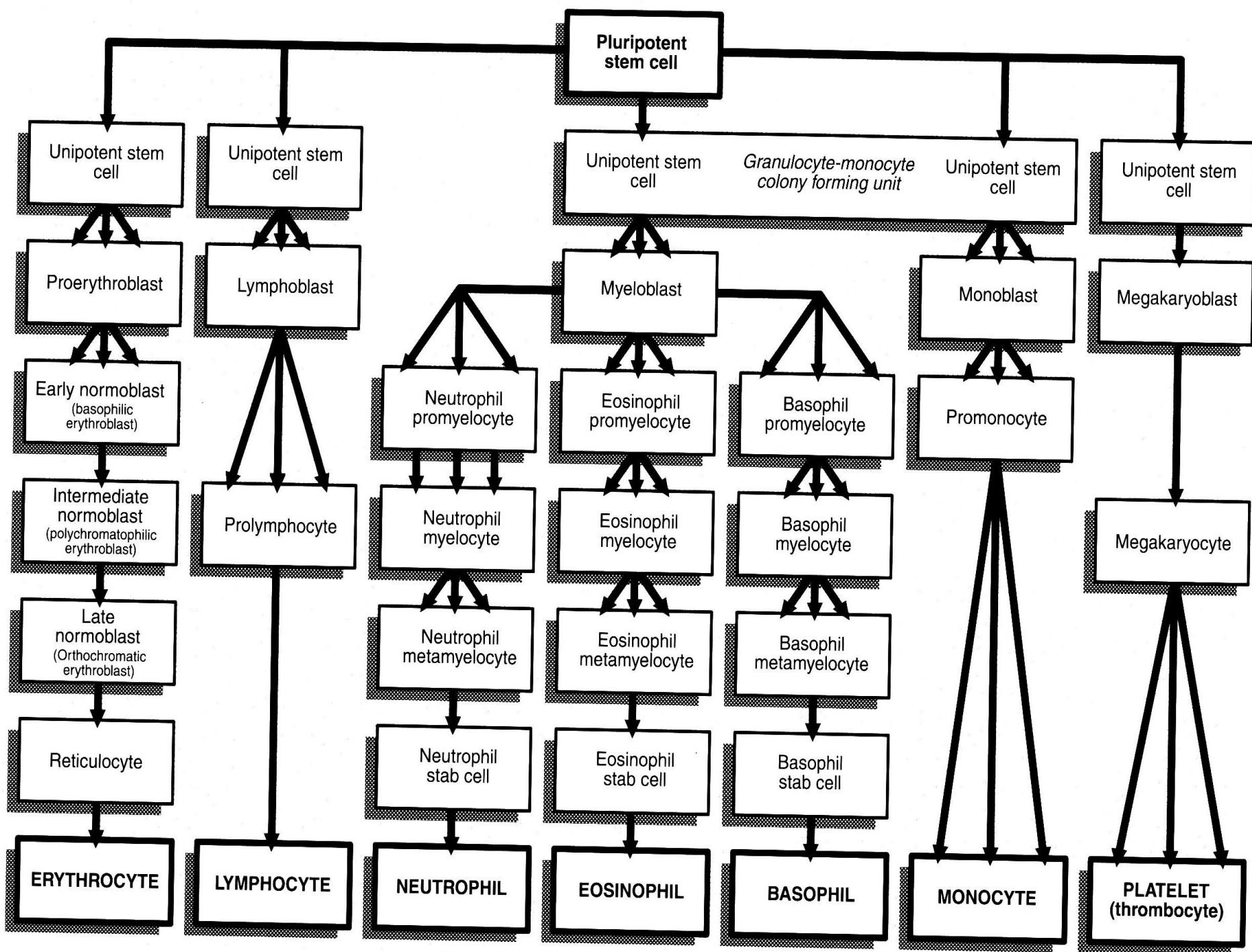
În măduva osoasă se produc la început elemente de tip granulocitar, apoi de tip eritrocitar și plachetar. Din luna a VI-a se produc și cantități mici și limfocite.

Ganglionii limfatici încep să producă limfocite din luna a V-a - a VI-a fiind înseminați cu celule din timus și măduva osoasă.

După naștere principalul organ hematopoietic devine măduva osoasă. Ea conține atât țesut mieloid cât și țesut limfoid. Limfocitele se formează și în splină, timus, ganglionii limfatici, formațiunile limfoide din tubul digestiv etc.

Trebuie subliniat că perioadele hematopoiezei se desfășoară în **sistem "ștafetă"**, adică o perioadă încă nu s-a încheiat, iar următoarea este în desfășurare, ceea ce-i conferă hematopoiezei continuitate de la 3 săptămâni până la sfârșitul vieții individului.





| PHASE             | STEM CELLS                                                              |             | PROGENITOR CELLS                                                                                 | PRECURSOR CELLS (BLASTS)                                                                      | MATURE CELLS                                                    |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                   | Pluripotent                                                             | Multipotent |                                                                                                  |                                                                                               |                                                                 |
| Early morphologic | Not morphologically distinguishable; have general aspect of lymphocytes |             |                                                                                                  | Beginning of morphologic differentiation                                                      | Clear morphologic differentiation                               |
| Mitotic activity  | Low mitotic activity; self-renewing; scarce in bone marrow              |             | High mitotic activity; self-renewing; common in marrow and lymphoid organs; mono- or bipotential | High mitotic activity; not self-renewing; common in marrow and lymphoid organs; monopotential | No mitotic activity; abundant in blood and hematopoietic organs |

\*Figure 13-6 (shown in color at the beginning of this chapter) shows the morphologic differentiation of these cells.

