

8- IL SANGUE E IL TESSUTO EMATOPOIETICO (TESSUTO LINFOIDE)

- **INTRODUZIONE (pag 282)**
 - COMPONENTI DEL PLASMA
 - COMPONENTE CORPUSCOLATA
- **ANALISI ISTOLOGICA DEL SANGUE (pag 284)**
- **ERITROCITI (pag 285)**
- **GRUPPI SANGUIGNI (pag 287)**
- **LEUCOCITI (pag 288)**
 - GRANULOCITI
 - LINFOCITI
 - MONOCITI
- **PIASTRINE (pag 293)**
- **DIAPEDESI (pag 295)**
- **TESSUTO EMOPOIETICO (pag 296)**
 - CELLULE RETICOLARI
 - CELLULE EMOPOIETICHE
 - MACROFAGI
 - ERITROPOIESI
 - RUOLO DELL'EPO
 - PIASTRINOPOIESI
- **TESSUTO LINFOIDE (pag 301)**
 - TIMO
 - PLACCHE DI PEYER
 - TONSILLE
 - LINFONODI
 - MILZA

INTRODUZIONE

Del sangue, così come del tessuto linfoide, che seguirà come appendice a questa lezione, si diranno solo le basi perché procedendo con gli studi, questi argomenti verranno trattati in medicina di laboratorio, in ematologia, in immunologia ecc..(quindi questa parte è solo un qualcosa di propedeutico).

Il sangue nasce in seguito all'**ematopoiesi**, che embriologicamente inizia con la vasculogenesi, durante la 3° settimana di sviluppo, e poi permane durante l'intera vita, in quanto il sangue si rigenera continuamente.

Il **sangue** è un **tessuto connettivo circolante** e quindi, come tutti i connettivi, è formato da una componente cellulare, le cui cellule non hanno rapporti intercellulari, e da un' abbondante matrice extracellulare, che si trova nella fase liquida.

Prendendo una provetta di sangue, mettendo dell'anticoagulante, come l'eparina, e lasciando riposare un po' si può osservare il fenomeno di decantazione, per il quale i corpi solidi della sospensione si depositano. Nella provetta a questo punto si distinguono:

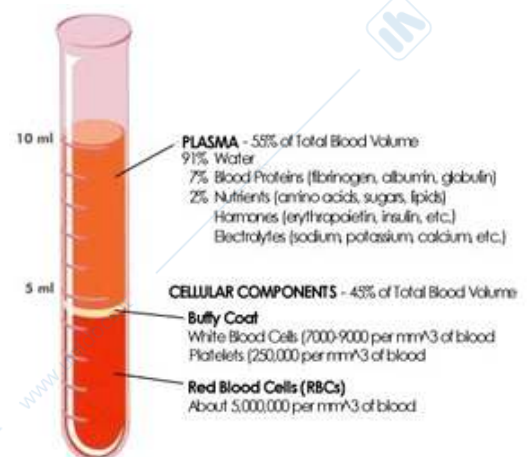
1. Una parte più profonda che è opaca e rossa e ha una parvenza solida: la componente cellulare. Questa rappresenta il 45% del totale, ed è definito ematocrito.
2. Una componente liquida che si trova sopra e ha un colore giallino: il plasma.

Quando si osserva l'**ematocrito**, appare una parte solida, rosso cupo, che si deposita al fondo della provetta. Analizzando questa massa rosso cupo, alla sua sommità, si vede uno straterello bianco, circa l' 1% di questo 45% che non va a fondo.

Questo è bianco perché costituito da globuli bianchi, tuttavia, questi ultimi, che non vanno a fondo, sono solo la maggioranza rispetto alla totalità, in quanto alcuni finiranno a fondo insieme ai globuli rossi: il peso specifico di queste cellule è alquanto inferiore al peso specifico dei globuli rossi (i globuli rossi sono molto più piccoli dei globuli bianchi e sono molto più pesanti perché contengono l'emoglobina che contiene ferro). Quando le emazie vanno a fondo, ci mettono poco rispetto ai globuli bianchi, i quali vanno a fondo molto più lentamente. Alla fine quindi, i globuli bianchi si trovano per la maggior parte distribuiti su questo strato bianco.

Eseguendo quest'operazione si riesce subito a capire la differenza in termini numerici tra globuli rossi e globuli bianchi.

I **globuli rossi** vengono chiamati **eritrociti**, oppure **emazie**, termine un po' desueto; quando troviamo il termine alternativo di emazie, questo sarebbe più corretto perché emazia significa "eritrocita privo di nucleo" (i nostri eritrociti, così come tutti quelli appartenenti ai mammiferi, sono privi di nucleo, mentre se andiamo indietro nella scala gerarchica evolutiva, come negli uccelli o nei rettili, troviamo sempre globuli rossi dotati di nucleo, quindi veri e propri eritrociti).



Tornando all'esperimento, quando si aggiunge l'anticoagulante si può osservare la separazione delle due fasi corpuscolare e liquida, mentre quando non si aggiunge nulla, avviene il processo coagulativo, cioè la componente corpuscolata si va a stratificare contro tutta la parete della provetta in cui è contenuta. Nei suoi "contenitori naturali", rappresentati dalle cavità del cuore, dalla superficie interna delle pareti delle arterie, delle vene, delle arteriole, delle venule e dei capillari, il sangue non coagula. Questo avviene perché c'è sempre contatto con la superficie dell'endotelio ed è grazie all'opera dell'endotelio che agisce attraverso una secrezione paracrina che il sangue non coagula: se il sangue non si trova in queste condizioni coagula subito.

In questo caso la parete è rappresentata dalla superficie interna della provetta di vetro, per cui si separa la porzione corpuscolata dalla matrice extracellulare che è liquida, che però non chiameremo più plasma, perché il plasma è stato depauperato di quelle proteine che sono implicate nel processo coagulativo. In questo caso la matrice extracellulare va sotto il nome di **siero**.

Di conseguenza, nell'ammasso solido sul fondo della provetta, non ci saranno soltanto i globuli bianchi e globuli rossi, ma anche tutte quelle proteine plasmatiche che in vivo sono coinvolte nel processo di coagulazione.

COMPONENTI DEL PLASMA

Sono presenti nel plasma i **costituenti inorganici**, (sodio, potassio, rame, ferro, magnesio) che sono disciolti un po' in forma ionica e un po' legati a delle proteine plasmatiche, il **colesterolo**, i **fosfolipidi**, i **trigliceridi**, il **glucosio** e gli **ormoni** che derivano da ghiandole a secrezione endocrina e che circolano nel sangue.

Per quanto riguarda il colesterolo, ce n'è una piccolissima parte in forma libera, cosa che vale anche per i fosfolipidi. Solitamente colesterolo e fosfolipidi viaggiano nel sangue sotto forma di lipoproteine: HDL, LDL o VLDL.

Esse sono prodotti di degradazione dei chilomicroni, del grasso che viene assorbito nel sangue, e sono costituiti da uno strato fosfolipidico monostratificato al cui interno c'è un cuore di colesterolo, in parte libero e in parte esterificato. Troviamo anche una grossa proteina, l'apolipoproteina, che funge da scheletro e si affaccia in superficie con la sua parte idrofilica, permettendo alle proteine di circolare nel sangue.

COMPONENTE CORPUSCOLATA

La componente corpuscolata del sangue è rappresentata dai globuli rossi o eritrociti, dai globuli bianchi o leucociti e dalle piastrine, ossia dei frammenti cellulari con una struttura e un ruolo specifici, che a breve analizzeremo.

- Gli **eritrociti** nel maschio sono circa $5.000.000/\text{mm}^3$ e nella femmina sono $4.500.000/\text{mm}^3$ in media, anche se i numeri possono variare.
- Nel sangue ci sono circa $6.000-8.000/\text{mm}^3$ **globuli bianchi**.
- Le **piastrine** vanno da 200.000 a $400.000/\text{mm}^3$.

È importante aver ben presente non solo i numeri di ogni specie ma anche che essi sono riferiti a un volume preciso di sangue, cioè un millimetro cubo.

ANALISI ISTOLOGICA DEL SANGUE

Dal punto di vista istologico, il sangue si analizza effettuando uno striscio, depositando cioè una goccia di sangue su un vetrino portaoggetti e andando a toccarlo con un secondo vetrino: quest'ultimo si striscia in avanti, sopra il diametro della goccia, con un'angolazione di 45°: la goccia si appiattisce e si dispone su tutto il vetrino. Poi si fa un'essiccazione su fiamma, rapidissima, e infine si colora con una miscela chiamata May Grunwald-Giemsa, una duplice colorazione di complicata realizzazione (attualmente si compra già pronta).

Una volta questo procedimento serviva a scopo diagnostico, si effettuava lo striscio e si faceva la conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi utilizzando dei vetrini con una suddivisione in campi con un lato ben preciso, e si andava per ogni area a contare proprio i globuli rossi e i globuli bianchi.

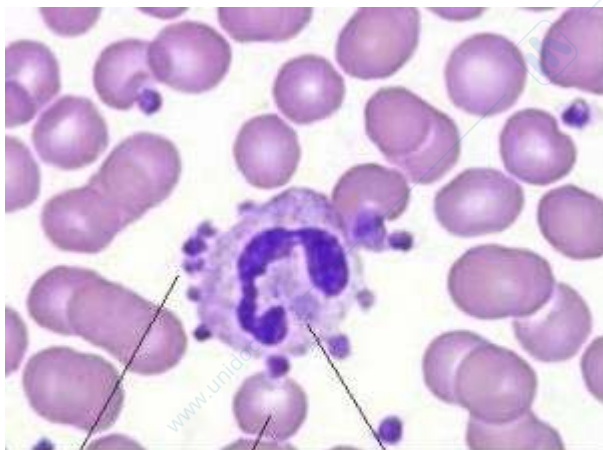
Questo procedimento si fa ancora in situazioni specifiche per alcune analisi del sangue ma oggi come oggi, dal punto di vista diagnostico, tante provette vengono immagazzinate in una macchina contaglobuli (contaglobuli di Coulter), oppure addirittura in dei citofluorimetri, per cui il sangue liquido viene attraversato da radiazioni e si calcolano le impedenze elettriche e una serie di altri parametri molto sofisticati: la conta viene fatta in questa maniera.

Nella miscela colorante è presente dell'eosina, infatti si vedono dei globuli rossi rosa. Questo vuol dire che i **globuli rossi** sono stati colorati con l'eosina e quindi sono **eosinofili**: poiché questo è un colorante acido, essi sono altresì acidofili.

In secondo luogo è presente un Azur II, un cloruro di blu di metilene, quindi ci saranno anche dei nuclei che si colorano in azzurro-viola, e poiché esso è un colorante basico questi nuclei saranno basofili in quanto essi stessi sono acidi.

I campioni colorati con questa miscela potrebbero in qualche modo essere spacciati per colorati con ematossilina-eosina ma si capisce che non è così, perché questa miscela è più arricchita e quindi consente di apprezzare delle sfumature in più.

Nell'immagine seguente si osserva uno striscio di sangue. Un granulocita neutrofilo spicca in una prateria di globuli rossi: questa cellula si chiama granulocita perché, come si vede, nel citoplasma è presente una granulazione, dei piccoli granuli colorati, alcuni dei quali un po' più azzurri, altri un po' più rosa. Questi granulociti sono chiamati neutrofili perché sono sia basofili che acidofili, se andiamo a considerare diverse popolazioni di questi granuli (e non perché colorabili con un colorante neutro, poiché con un colorante neutro non viene colorato nulla).



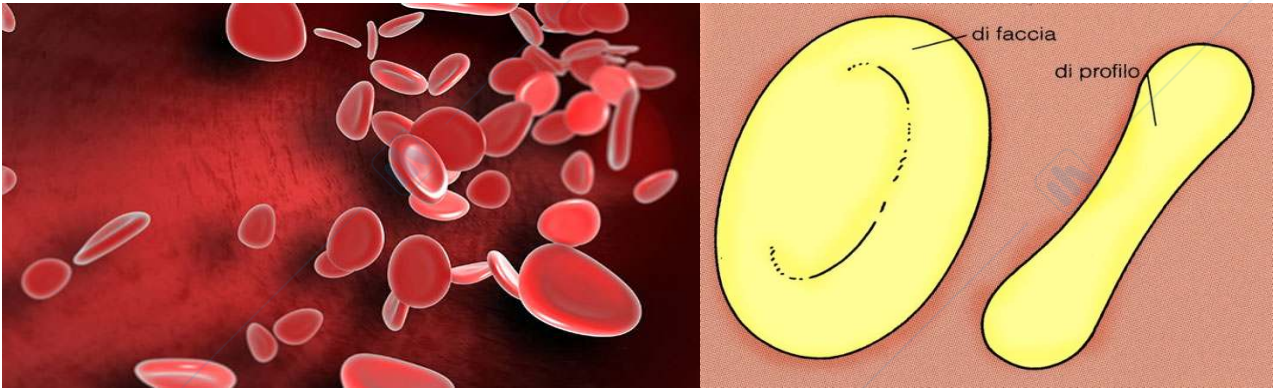
Piastrine

Granulocita neutrofilo

Globulo rosso

Vediamo anche degli aggregati piastrinici; le piastrine difficilmente si riescono a vedere quando sono singole, perché basta gocciolare il sangue sul vetro del vetrino che subito si aggregano e fanno quello che dovrebbero fare in natura, quando devono creare un coagulo sanguigno (ciò succede perché il vetrino non è tappezzato di endotelio).

ERITROCITI



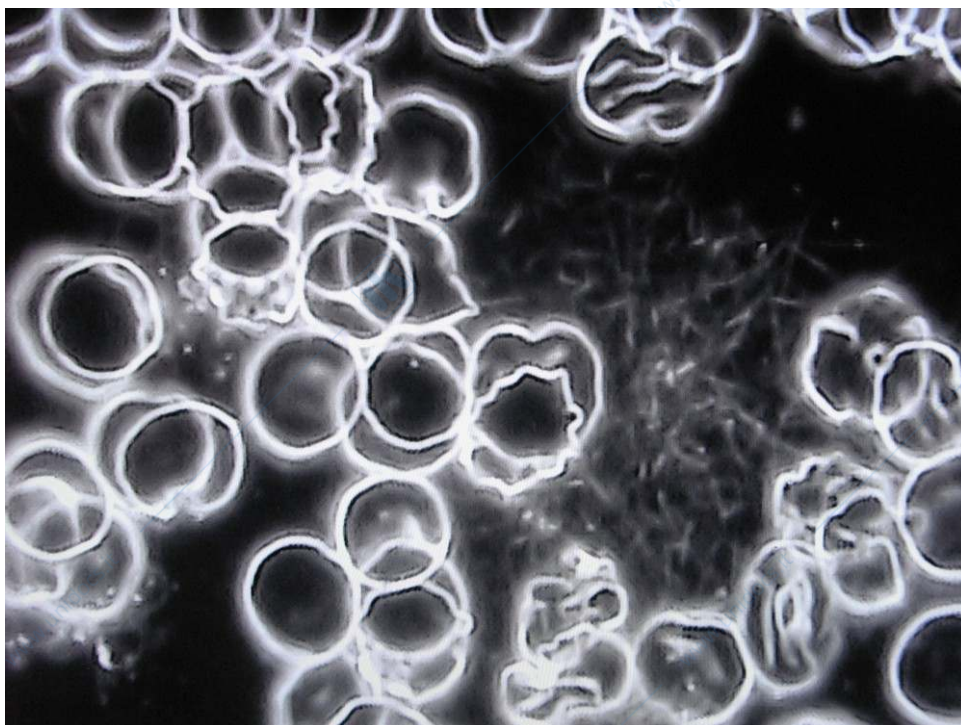
I globuli rossi sono dotati di una loro elettrondensità naturale, data dall'emoglobina che è legata al ferro, il quale è metallo pesante; questo porta alla conclusione che in microscopia elettronica, per osservare gli eritrociti, potrei non utilizzare alcun mezzo di contrasto aggiuntivo.

Sono cellule prive di nucleo, misurano 7-8 micron, e sono altresì cellule in cui il citoplasma è dotato di uno specifico citoscheletro, che è fondamentale (ciò lo si capisce osservando degli esempi in cui esso è difettoso). Sono rigonfie di **emoglobina**, che contiene, come sappiamo, un atomo di ferro.

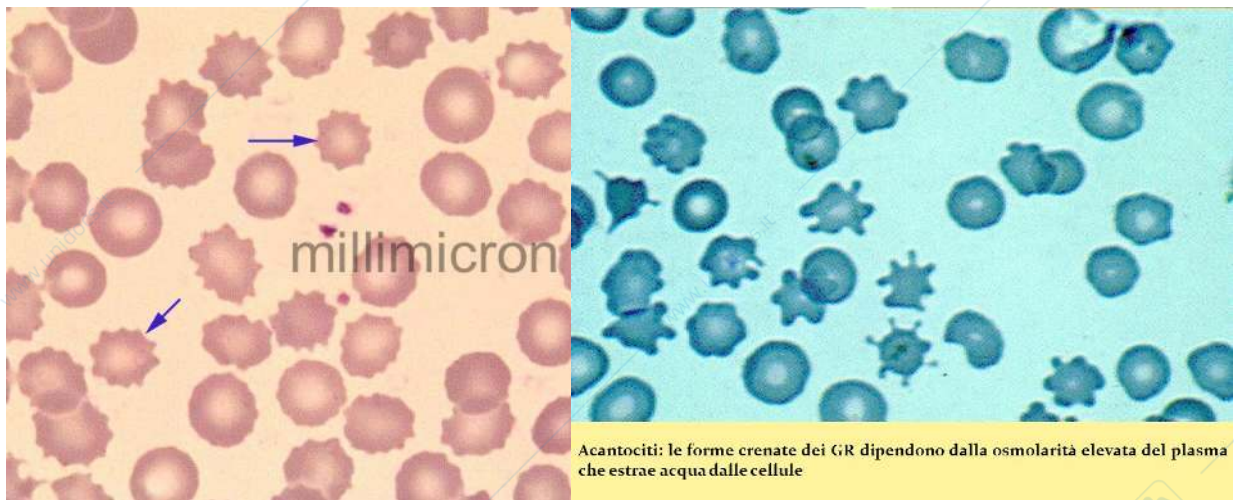
L'emoglobina giustifica la basicità dei globuli rossi e dunque la loro acidofilia, in quanto essa è basica.

La loro vita media è di circa 120 giorni, prima di essere distrutti a livello della milza.

Nell'immagine sottostante si osservano i globuli rossi con un particolare tipo di microscopia ottica in campo scuro, che mostra le tre dimensioni degli eritrociti, simili a dei bottoni più schiacciati al centro. Hanno un citoplasma privo di nucleo e di organelli e un citoscheletro di cui da tempo si conosce tutta la co-partecipazione di proteine citoscheletriche che si ancorano a proteine integrali di membrana ecc.



Il **citosteleto** è responsabile della forma cellulare e rivela quando gli eritrociti sono degli eritrociti patologici. Questi ultimi, assumono una forma caratteristica, e danno vita a forme eritrocitarie patologiche; un esempio è dato dagli **echinociti**, dove “echino” vuol dire spinoso, poiché hanno tante spicole. [immagine in basso a sinistra] Un ulteriore esempio sono gli **acantociti**, a forma di foglia di acanto, che possono assumere aspetto a falce (si vede sia in microscopia ottica che elettronica) per l'anemia falciforme. [immagini in basso a destra e sottostante]



GRUPPI SANGUIGNI

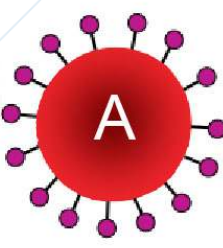
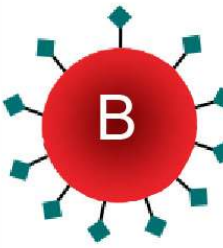
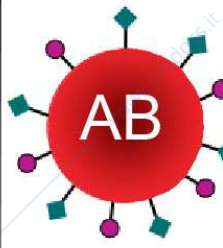
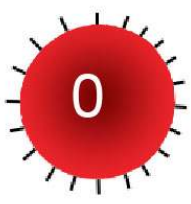


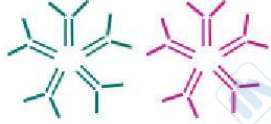



Ci sono quattro categorie di gruppi sanguigni ai quali noi tutti apparteniamo, e questa appartenenza dipende dalla presenza o dall'assenza di due proteine di membrana che prendono il nome di **antigeni**.

Ad esempio, se un individuo appartiene al gruppo A e dunque possiede l'antigene A, nel suo sangue mancherà l'anticorpo A perché a livello embrionale i linfociti deputati a combattere questo tipo di proteina sono stati eliminati per suicidio cellulare, (per apoptosi) e quindi gli rimarrà la possibilità di avere dei linfociti che sviluppano l'anticorpo B.

Analogamente, se i globuli rossi presentano l'antigene B in quell'organismo mancheranno anticorpi B mentre invece ci saranno linfociti di tipo B capaci di produrre anticorpi per l'A.

Chi possiede entrambi gli antigeni A e B in membrana ovviamente non possiede anticorpi né contro l'uno né contro l'altro, e coloro i quali non hanno nessuna delle due proteine di membrana a livello dei globuli rossi, avranno anticorpi contro entrambe le proteine. Per questo motivo gli **AB** sono dei **riceventi universali**, in quanto non hanno anticorpi verso nessuno dei due gruppi di proteine, e possono donare soltanto ad altri AB; invece gli **0** hanno anticorpi contro tutte due le proteine e quindi **possono ricevere solo da altri 0** e possono **donare a tutti** perché i loro globuli rossi non presentano antigeni e quindi sono dei donatori universali.

Il gruppo A può ricevere da A e da 0, in quanto quest'ultimo è donatore universale, e può donare a tutti gli altri gruppi sanguigni.

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo AB	Gruppo 0
Tipo di globuli rossi				
Anticorpi presenti	 Anti-B	 Anti-A	Nessuno	 Anti-A e Anti-B
Antigeni presenti	 Antigene A	 Antigene B	 Antigeni A e B	Nessuno

LEUCOCITI

I **leucociti** sono rappresentati da cinque categorie di cellule distinte, presenti secondo concentrazioni specifiche, ma che possono oscillare notevolmente, con concentrazioni che in condizioni normali rientrano nel range sopra citato.

Di seguito la lista dei leucociti presenti nel sangue in ordine decrescente di concentrazione in cui si trovano:

- **Linfociti:** sono la seconda categoria più rappresentata nell'ambito dei globuli bianchi con il loro 20-30%; possono addirittura superare i granulociti neutrofili con un'inversione che rimane nel range del fisiologico con questa seconda categoria;
- **Granulociti neutrofili:** sono il 50-70% dei globuli bianchi e sono dunque i leucociti più numerosi;
- **Monociti:** 3-8% dei leucociti;
- **Granulociti eosinofili:** 1,5-3%;
- **Granulociti basofili:** 0,5-1%.

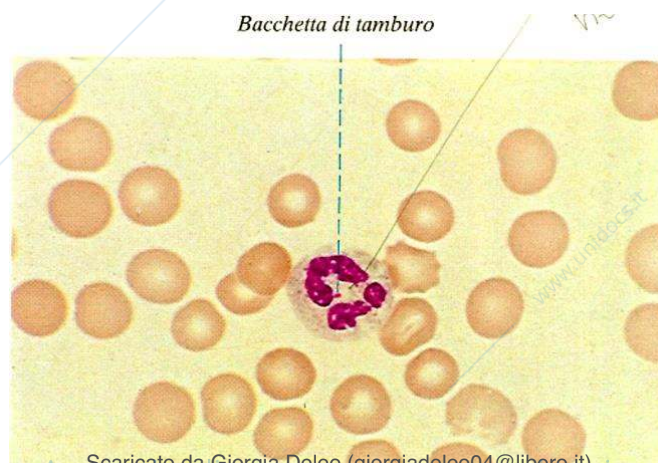
Osservando dunque uno striscio di sangue al microscopio ottico quello che si trova è una distesa di globuli rossi con ogni tanto intercalato un globulo bianco.

GRANULOCITI

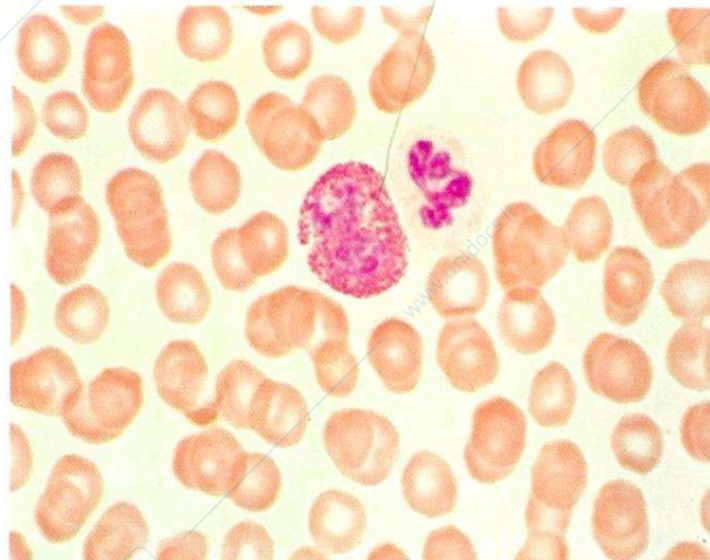
- **Neutrofili:** presentano granuli di due categorie, cioè granuli specifici e quelli non specifici o aspecifici. Quelli aspecifici sono dei granuli che tutti i granulociti presentano, sono rappresentati da lisosomi che sono molto utili, dal momento che il ruolo dei granulociti è quello di fagocitare. A questi granuli aspecifici si aggiungono quelli specifici che fanno sì che il granulocita sia basofilo, neutrofilo o eosinofilo.

In microscopia elettronica si può apprezzare meglio l'eterogeneità di questi granuli, alcuni dei quali saranno basofili e altri eosinofili e quindi il granulocita per questo motivo viene chiamato neutrofilo, in quanto è sia basofilo che acidofilo.

I neutrofili sono **mononucleati** e **polilobati**: hanno un singolo nucleo strozzato in vari punti e in genere sono trilobati, tetralobati o pentalobati. Hanno quindi un nucleo caratteristico, che ci permette inoltre di individuare il sesso del soggetto sottoposto ad analisi, in quanto gli **individui di sesso femminile** possiedono nello striscio di sangue la cosiddetta "**drum stick**", la bacchetta di tamburo, un'estroffessione a livello di uno dei lobi del nucleo, che altro non è che uno dei due cromosomi sessuali X che si trova in forma eterocromatinica. Questo nucleo così condensato sporge, fa ernia, in pochi tipi di cellule, tra cui i granulociti.



- **Eosinofili:** hanno il **nucleo lobato** ma in **minor misura**, e soprattutto hanno dei granuli con grandi dimensioni ed elevata densità. Questi granuli sono talmente fitti che bisogna far attenzione per vedere il nucleo sottostante, perché è parzialmente mascherato dai granuli stessi. In microscopia elettronica sono caratteristici perché, come artefatto, alcune proteine contenute nei granuli specifici precipitano in forma paracristallina formando dei *barr*, ovvero delle stecche, righe, strutture elettrondense che percorrono l'intero asse longitudinale delle vescicole. Si chiamano **granuli** in microscopia ottica ma sono delle **vescicole che contengono del materiale proteico**.



Sulla sinistra un eosinofilo, accanto sulla destra un neutrofilo.

- **Basofili:** hanno **granuli violacei** al pari del nucleo, ma sono ancora più grandi e il nucleo viene decisamente mascherato, alle volte non si vede proprio perché sono dello stesso colore e il nucleo si mimetizza. In microscopia elettronica i basofili hanno dei granuli ancora maggiori e non sono percorsi dai *barr* come negli eosinofili. La loro vita media è molto breve: vivono 2-3 ore.

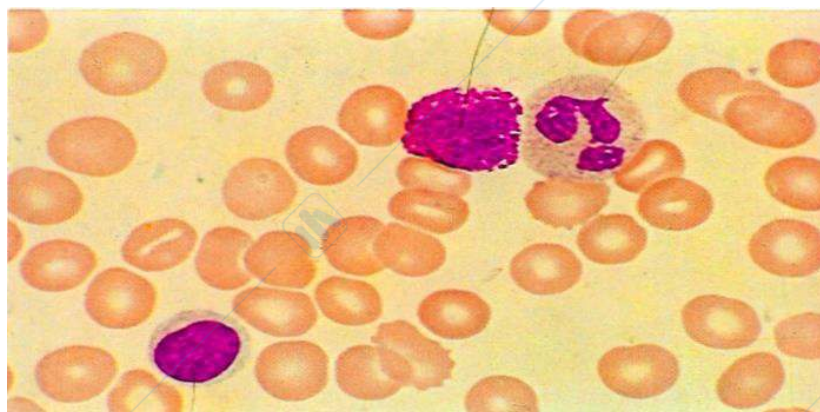


Fig. 229. Tre tipi diversi di leucociti. In alto si osserva un granulocita basofilo pieno di grossi granuli basofili, accanto a questo un granulocita neutrofilo e, a sinistra in basso, un linfocita, caratterizzato dal nucleo voluminoso e dalla modesta quantità di citoplasma. Si notino le differenze di dimensione, importanti per la diagnosi differenziale, sia tra i vari leucociti che tra i leucociti e gli eritrociti (i tondi rossastri con il centro più chiaro).

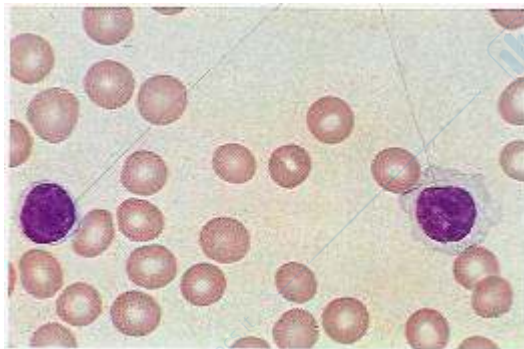
I **granulociti**, che misurano 12-13 micron, sono tutte cellule che devono **fagocitare**; ovviamente sono cellule che fagocitano una volta che, per diapedesi, abbiano abbandonato il torrente circolatorio e siano migrati nei tessuti connettivi circostanti ai vasi (la diapedesi avviene a livello di capillari e anche a livello di venule, quindi le cellule muscolari lisce che si trovano esternamente all'endotelio dovranno lasciare spazio a questi leucociti che fuoriescono).

LINFOCITI

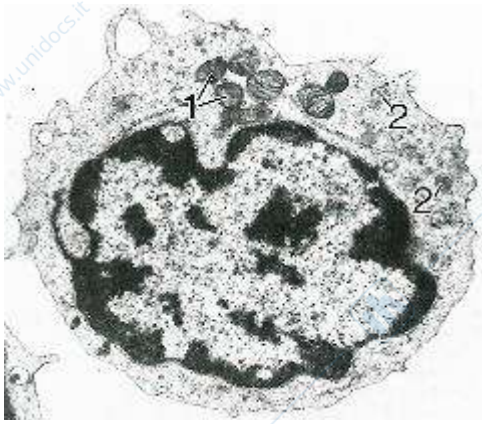
Nell'immagine sottostante si vede un **linfocita** normale maturo, facente parte dei piccoli linfociti, dotati di un rapporto nucleo plasmatico elevatissimo: "sono tutto nucleo" perché al di fuori di questo c'è solo un velo sottile di citoplasma che lo contorna.



Quando i linfociti sono meno maturi, sono dei medi o alle volte dei grandi linfociti e il rapporto nucleoplasmatico è inferiore, in quanto il citoplasma circostante è un po' più abbondante. In microscopia elettronica si può notare in un linfocita maturo l'elevato rapporto nucleoplasmatico.



A sinistra osserviamo un piccolo linfocita, mentre sulla destra c'è un grande linfocita. La differenza è eclatante dato il diverso rapporto nucleo-citoplasma.



Linfocita di medie dimensioni contenuto in un vaso della mucosa del setto nasale di coniglio. Possiamo vedere dei mitocondri (1) e pochi lisosomi (2).

I linfociti possono essere o linfociti T o linfociti B:

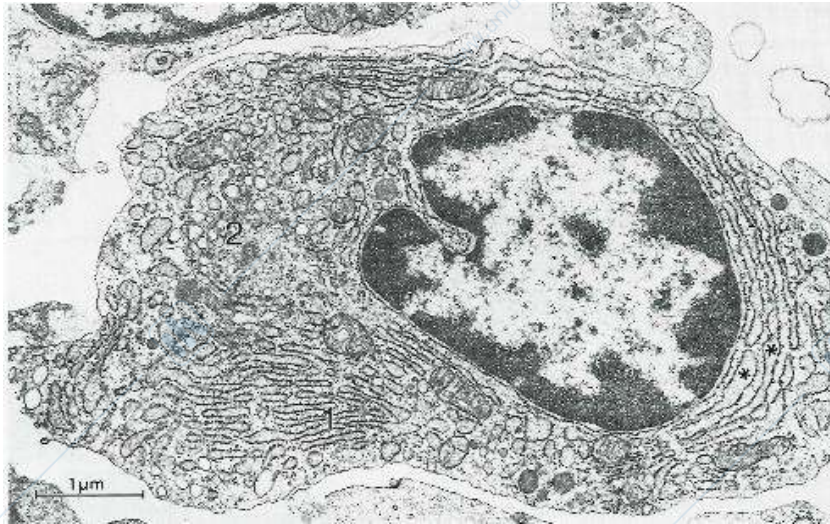
- **Linfociti T:** sono linfociti che durante la transizione dalla forma blastica alla forma matura diventano linfociti maturi nell'ambito del **timo** (organo linfatico del mediastino anteriore posto davanti al pericardio fibroso del cuore, che poi man mano che invecchiamo si trasforma nel corpo adiposo retro sternale per via del fatto che il tessuto connettivo prevale, diventa un tessuto adiposo, mentre il timo si riduce progressivamente e quindi alla fine rimane il tessuto adiposo con qualche isoletta di timo residua). Questi linfociti presentano una caratteristica che li contraddistingue, e cioè possiedono i cosiddetti corpi di Gull, che non sono altro che un punto in cui i vari organelli sono particolarmente concentrati.
- **Linfociti B:** sono linfociti che maturano, in quanto tali, a livello del midollo osseo (chiamato tessuto emopoietico, essendo quel midollo che rappresenta la sede di maturazione di tutte le cellule del sangue). Tuttavia, essi si chiamano linfociti B perché B vuol dire *bursa Fabricii* ovvero borsa di Fabrizio, che non è altro che il famoso Fabrizio di Acquapendente, anatomico settecentesco dell'università di Padova che individuò queste cellule nella borsa di Fabrizio, che è un diverticolo della cloaca che solo gli uccelli hanno. (La cloaca è la parte finale dell'intestino primitivo, quindi queste cellule sono cellule che negli uccelli maturano come linfociti B in quanto maturano nel contesto della borse di Fabrizio; negli umani maturano nel midollo osseo, ma non vi è nessuna relazione con la nomenclatura).

I linfociti B hanno la prerogativa di esporre sulla membrana un anticorpo, struttura stericamente simile ad un potenziale antigene. Per diapedesi abbandonano il torrente circolatorio e vanno a colonizzare i tessuti connettivi. In tal caso, soprattutto se lo fanno in maniera massiccia e per parecchio tempo allora quel tessuto connettivo sarà chiamato **tessuto linfoide**.

Quando i linfociti (senza far sì che il tessuto diventi necessariamente linfoide) si trovano isolati in un tessuto che possiamo continuare a chiamare tessuto connettivo propriamente detto, magari di tipo lasso o di tipo fibroso, e sono in quel momento dei linfociti B impegnati a produrre anticorpi, allora questi linfociti B cambiano aspetto perché viene meno quell'alto rapporto nucleo plasmatico sopra descritto.

Il citoplasma aumenta molto, si accresce, si arricchisce di tessuto endoplasmatico rugoso e qui si riconosce la loro relazione morfo funzionale, proprio perché questi linfociti diventeranno delle **plasmacellule**. Queste diventano delle cellule residenti del tessuto connettivo, dal momento che non torneranno più indietro.

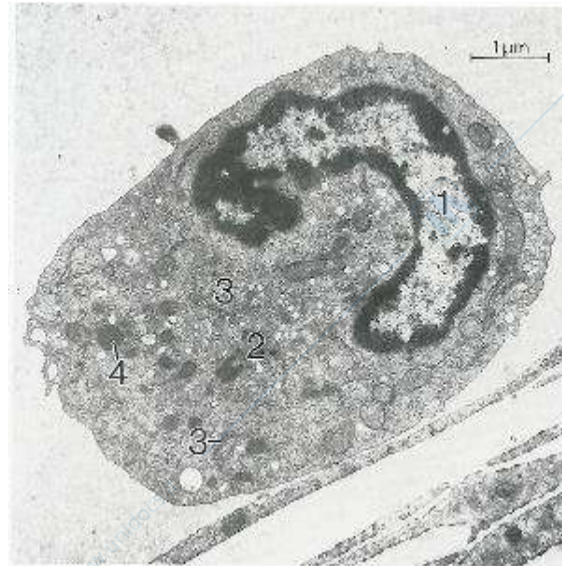
Quello che avverrà sarà la produzione di quantità industriali di anticorpo: ci sarà la loro sintesi a livello di reticolo endoplasmatico rugoso, come in tutte le cellule che devono secernere componenti proteiche, e quindi ci saranno delle vescicole di secrezione per la fuoriuscita dell'anticorpo, come si nota nell'immagine di seguito.



MONOCITI

I **monociti** hanno un diametro che va dai 14-18 fino ai 21 μm . Si distinguono dai granulociti per una **granulazione più delicata**, per il **nucleo** caratteristico a forma di **ferro di cavallo**. Essi hanno vita più lunga, di alcuni giorni, e, una volta giunti nel tessuto connettivo, dopo essere usciti per diapedesi dal letto circolatorio, hanno due possibili vie:

1. Svolgere la funzione di fagocitosi e poi rientrare in circolo dopo pochi giorni.
2. Rimanere nel tessuto connettivo propriamente detto per trans-differenziarsi in macrofagi, cellule residenti nel tessuto connettivo.



N.B. Quando una cellula è di natura fagocitaria può derivare da:

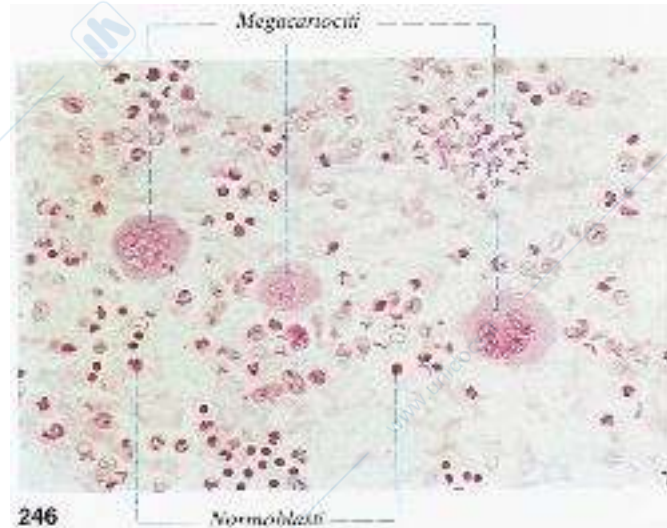
- Monociti trans-differenziati in macrofagi.
- Macrofagi stessi.
- Linea differenziativa monocitaria. (ossia da precursori comuni ai precursori dei monociti, a livello del midollo osseo)

Ad esempio, gli **osteoclasti** e i **condroblasti**, cellule che fagocitano rispettivamente a livello di tessuto osseo e cartilagineo, sono cellule appartenenti alla linea monocitaria. Questo vuol dire che possono derivare da macrofagi, da monociti oppure da precursori dei monociti.

Allo stesso modo, anche le **cellule di Von Kupffer** appartengono alla linea di differenziazione monocitaria. Queste cellule sono dei macrofagi particolari, localizzati a livello epatico, che risultano alterate nel caso di malattie del fegato.

PIASTRINE

Le **piastrine** sono frammenti cellulari che derivano da una cellula progenitrice, che è il **megacariocita**. Questo si trova nel tessuto emopoietico, a livello di midollo rosso, dove avviene la maturazione di tutti gli elementi corpuscolati del sangue.



Le piastrine sono estremamente organizzate, in particolare, quando devono svolgere la loro funzione, formano i cosiddetti aggregati piastrinici.

La loro forma è simile a una mandorla. Esse hanno un citoscheletro che si può riconoscere dalla posizione dei microtubuli, che sono distribuiti parallelamente e circonferenzialmente lungo i margini del frammento piastrinico.

All'interno, questi frammenti contengono mitocondri e anche granuli, distinti sulla base del contenuto, in granuli α e β . I granuli contengono delle molecole che, quando le piastrine fuoriescono dal torrente ematico, andranno ad innescare la cascata coagulativa che avrà come risultato finale la trasformazione del fibrinogeno del plasma sanguigno in fibrina. Da quel momento in poi si avrà la formazione del coagulo.

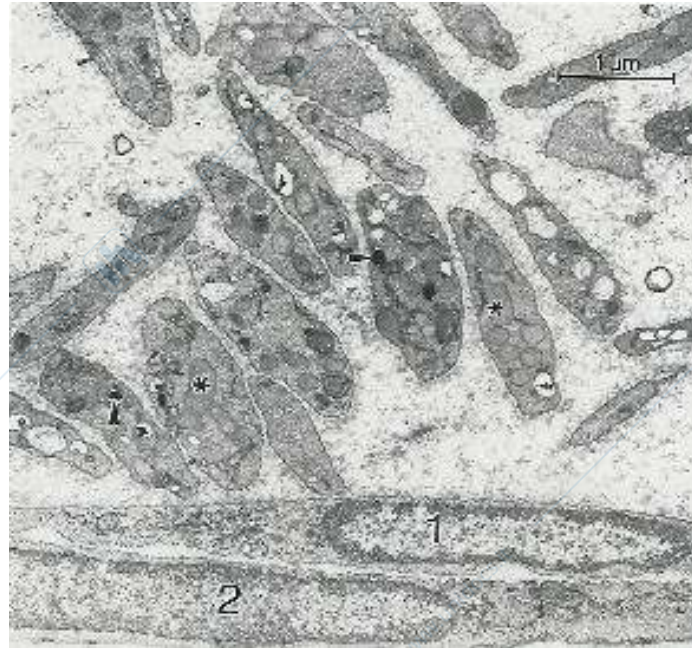
Infatti, le piastrine, quando l'endotelio viene a mancare, e dunque si ha una lesione, non ricevendo segnali paracrini dalle cellule endoteliali stesse, andranno a precipitare in quella zona.

Questo non è altro che il **ruolo emostatico delle piastrine**, atto a impedire un'emorragia quando si rompe la parete di un vaso. I segnali che l'endotelio manda alle piastrine perché non ci sia la formazione di aggregati piastrinici o coaguli sono prostacicline e ossido nitrico, che agiscono da vasodilatatori.

Le funzioni di base delle piastrine sono:

- EMOSTASI (aggregazione piastrinica).
- FENOMENO COAGULATIVO (rilascio di fattori piastrinici)

Le due funzioni sono spesso sovrapponibili: quando abbiamo l'emostasi, nel mentre ci sono anche fenomeni coagulativi.



Esperimento: si ha una cavia depauperata di un vaso; è stato quindi asportato l'endotelio, che normalmente manda alle piastrine le molecole segnale. Oltre al fatto che manca l'endotelio, in questa zona, abbiamo anche l'esposizione della componente principale del tessuto connettivo sottostante, rappresentata da collagene (fibrille collagene di tipo primo o terzo).

Il collagene è una molecola che “irrita” le piastrine, le quali tendono a svolgere sempre più quello che è il loro ruolo funzionale.

A livello microscopico, infatti, vediamo che le piastrine si stanno appiattendosi per assumere una conformazione simile a quella delle cellule endoteliali. Stanno, infatti, formando il **tappo piastrinico** o **trombo bianco** (non essendoci globuli rossi, è un puntino biancastro).

Mentre avviene la formazione del tappo, le piastrine de-granulano, cioè esocitano il contenuto dei granuli α e β , e fanno sì che le prime proteine coagulative possano dare il via alla cascata coagulativa.

Ad un certo punto, si arriva al momento in cui la **protrombina** si trasforma in **trombina** e induce il **fibrinogeno** -proteina filamentosa- a polimerizzare, e formare delle **fibrille di fibrina**. Queste ultime possiedono una bandeggiatura e un periodismo caratteristici; si assemblano per formare delle fibre di fibrina, le quali assumono una conformazione tridimensionale formando delle reti.

La rete va a precipitare sopra il trombo bianco. In questo modo, si porta dietro tante cellule del sangue che in maggioranza saranno globuli rossi.

Per questo motivo, si ha la formazione di un **secondo trombo più grande** che si sovrappone al primo. Questo non è altro che un ammasso di globuli rossi, ma è da tenere presente che è composto anche da globuli bianchi, in minoranza. È così che si forma una vera e propria cicatrice che stabilizza il trombo bianco.

Quando l'endotelio stesso ripristinerà la sua continuità, ci saranno altre proteine plasmatiche (fondamentalmente il **plasminogeno** che diventa **plasmina**) che disciolgono il trombo e il coagulo. Se invece il trombo si stacca, si può andare incontro a qualche problema periferico (ad esempio un ictus cerebrale).

DIAPEDESI

I **leucociti** hanno la capacità di attraversare l'endotelio dei capillari o le fibrocellule muscolari lisce (nel caso delle venule) per diapedesi e questo processo può avvenire in entrambi i sensi.

Come gli eritrociti, essi sono molto plastici. Il canale del vaso attraversato durante la diapedesi, non è dovuto alle fenestrature dell'endotelio stesso ma è un canale che la cellula endoteliale forma all'istante per fare attraversare il leucocita. È quindi un canale provvisorio e più piccolo del diametro del leucocita, il quale, grazie alla sua plasticità, riesce ad attraversarlo.

Per quanto riguarda gli eritrociti, però, nonostante la loro plasticità, essi possono attraversare i vasi solamente quando non c'è continuità endoteliale: **la diapedesi è appannaggio esclusivo dei leucociti.**

Bisogna però dire che anche gli eritrociti, appena maturati nel contesto del midollo osseo rosso, devono attraversare l'endotelio per entrare nel torrente sanguigno. In questo caso, essi passano attraverso un piccolo canale costruito dalle cellule endoteliali. Inoltre, a questo livello, c'è anche un'operazione di controllo della loro integrità e funzionalità.

Durante un'inflammatione, quando i leucociti devono uscire dal torrente sanguigno, cominciano prima a interagire con la parete, esponendo molecole di adesione cellula-cellula, esposte anche dalla parete endoteliale. Si tratta, tra le altre, di **selectine** (non sono però della stessa natura: l'endotelio espone le selectine E), tra le quali le ICAM-1, ICAM-2.

Questo tipo di comunicazione fa sì che il leucocita rotoli lungo la parete endoteliale. Quando poi incontrerà le **integrine**, che in questo caso fungono da molecole di adesione cellula-cellula, il leucocita si arresta, e può fuoriuscire per diapedesi attraverso il canalino provvisorio formato dall'endotelio.

Ricapitolando, gli elementi del sangue hanno le seguenti funzioni:

Eritrociti → funzione respiratoria.

Granulociti → fagocitano, con ruoli diversi:

- Neutrofili: fagocitano batteri;
- Eosinofili: fagocitano parassiti e vermi;
- Basofili: non hanno un ruolo fagocitario, ma esocitano due fattori: **eparina** ed **istamina**. Come abbiamo visto, lo stesso ruolo è svolto dai mastociti, cellule residenti del tessuto connettivo.

Quando i basofili fuoriescono dal vaso per diapedesi, vanno ad aumentare la quantità di istamina ed eparina già secrete dai mastociti. Inizialmente, poiché i basofili e i mastociti svolgono lo stesso compito e poiché esiste la trans-differenziazione, si riteneva che i mastociti derivassero dai granulociti basofili (come i macrofagi dai monociti). In realtà si è scoperto che le due tipologie di cellule sono indipendenti e non sono uno il precursore dell'altra.

Monociti → fagocitano protozoi, cellule contenenti virus, cellule invecchiate;

Linfociti B → producono anticorpi, diventando plasmacellule;

Linfociti T → sono suddivisibili in due o più categorie: quelli della prima categoria, anziché produrre degli anticorpi, secernono, quando si trovano vicino a cellule che espongono l'antigene, molecole che uccidono la cellula (ad esempio le *perforine* che perforano e degradano la cellula che espone l'antigene). Nella seconda categoria troviamo i linfociti T helper.

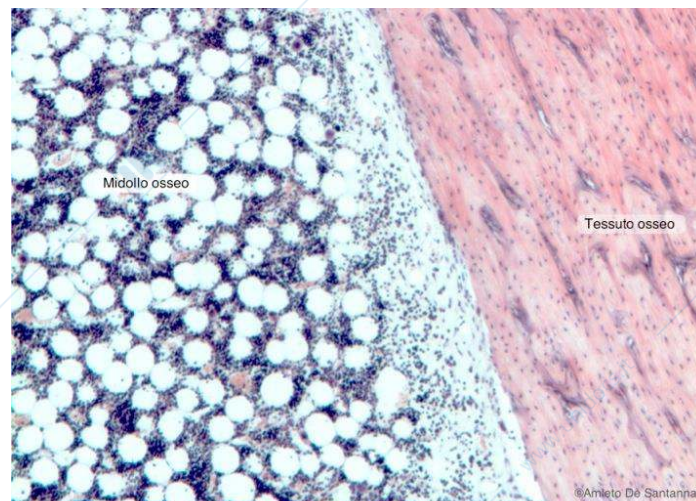
TESSUTO EMOPOIETICO

È il tessuto a livello del quale il sangue matura, in quanto si differenziano tutte le cellule. Secondo la classificazione dei tessuti connettivi, il tessuto emopoietico può essere definito **propriamente detto, lasso o reticolare** (se ci si riferisce alla componente fibrosa). È sede dell'emopoiesi e qui, vicino alle cellule del sangue mature, troviamo tutte le forme blastiche di tutte le cellule del sangue che traggono origine da un precursore comune.

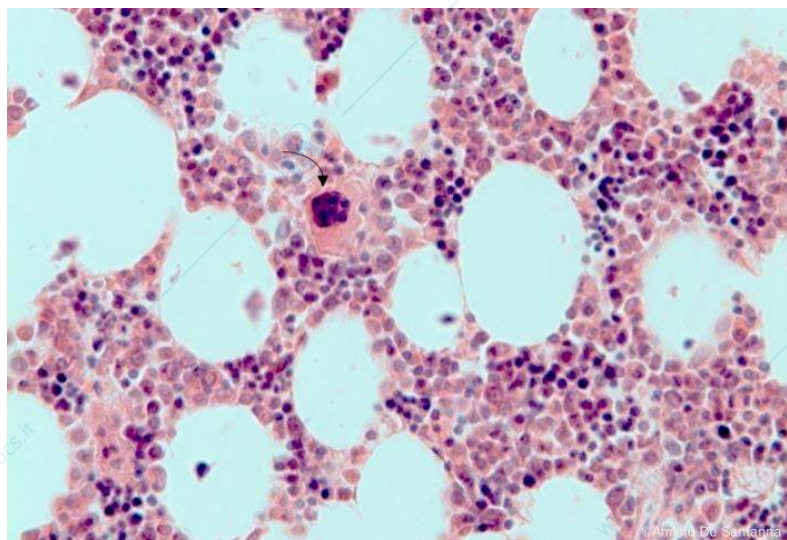
In questo tessuto possiamo riconoscere:

- Cellule di grandi dimensioni, i **megacariociti**, precursori delle piastrine;
- **Eritroblasti**;
- **Granulociti** (non è facile distinguere il tipo di granulocita durante la maturazione, ossia i mieloblasti basofili dai mieloblasti eosinofili);

Il **tessuto emopoietico** corrisponde al **midollo osseo rosso**, che è localizzato dentro le lacune trabecolari del tessuto osseo trabecolare (a livello dell'epifisi di ossa lunghe e a livello delle ossa piatte o brevi). Infatti, il prelievo di midollo osseo viene fatto su ossa trabecolari. In passato si era soliti fare il prelievo a livello dello spuntone sternale. Poiché dietro lo sterno, però, si trova una regione delicata e importante come quella cardiaca, ora si predilige la cresta iliaca.



Midollo osseo umano in situ. Sezione longitudinale di osso lungo con, all'interno, midollo osseo rosso, facilmente riconoscibile per la presenza di tessuto emopoietico misto a tessuto adiposo. Em-Eo 63x



Striscio di midollo osseo umano a più forte ingrandimento. Isole di tessuto emopoietico miste a cellule adipose. Al centro si nota una grossa cellula con nucleo polilobato, il megacariocita (freccia), da cui originano le piastrine mediante gemmazione di porzioni di citoplasma. Em-Eo 200x

Oltre al midollo osseo rosso, nelle ossa c'è il **midollo osseo giallo**. Questo si trova dentro le diafisi delle ossa lunghe e deriva dal midollo osseo rosso.

Infatti, una categoria di cellule del midollo osseo rosso, cioè le cellule mesenchimali ematiche o cellule staminali ematiche, si riducono di numero fino a scomparire, mentre un'altra categoria di cellule presente a livello del midollo osseo rosso e comunque caratteristica di tutti i tessuti connettivi - cioè gli adipociti, moltiplicandosi per mitosi, aumentano di numero. È questo che trasforma il tessuto emopoietico in tessuto adiposo.

Questo processo avviene dopo la nascita. A seconda del tipo di osso e dell'individuo, si ha progressivamente, questa trasformazione.

Il tessuto emopoietico è ricco di:

- Fibre reticolari (collagene di tipo 3).
- Adipociti (aumentando contestualmente alla riduzione delle cellule staminali ematiche).
- Altre cellule appartenenti ai tessuti connettivi: macrofagi, cellule reticolari (rappresentano le cellule più comuni dei tessuti connettivi, ossia i fibroblasti).
- In maggioranza, cellule staminali emopoietiche (precursori e anche cellule nei vari stadi di maturazione di tutte le cellule del sangue).
- Cellule staminali adulte (non emopoietiche). Queste cellule, se vengono prelevate, messe in coltura e sollecitate, possono differenziarsi in cellule adipose, cellule muscolari, condrociti o neuroni. Oltre al tessuto emopoietico -non si sa ancora la loro funzione a questo livello- queste cellule si trovano in diverse altre sedi (nicchie).

CELLULE RETICOLARI

Queste sono i fibroblasti del tessuto emopoietico. Sono cellule che presentano delle espansioni cellulari che, osservate da vicino, sono delle espansioni laminari a doccia, nella cui superficie concava si trovano sempre fasci di fibre reticolari (fibre di collagene di tipo terzo prodotte dalle cellule stesse). Le fibre reticolari formano dei reticoli tridimensionali. Possiamo quindi dire che le funzioni delle cellule reticolari sono:

- Secrezione di componenti della matrice extracellulare, le espansioni reticolari.
- Fagocitosi.
- Come i macrofagi, sono delle APC (antigen presenting cells): non solo fagocitano ma, successivamente, a livello di lisosomi, scompongono ciò che hanno fagocitato ed espongono in superficie l'antigene, in modo tale che i linfociti possano riconoscerlo, e poi moltiplicarsi per mitosi.

MACROFAGI

Un eritrocita neo differenziato, deve attraversare la parete del capillare per poi entrare in circolo. Questo, grazie alla sua spiccata plasticità, riesce ad attraversare velocemente un piccolo canale creato dalle cellule endoteliali stesse. Se queste non lo fanno, ci sono dei macrofagi che svolgono una funzione di controllo. Se l'eritrocita è difettoso, e quindi ha difetti a livello del citoscheletro, non può entrare nel torrente, e viene fagocitato proprio da questi macrofagi. L'eritrocita però contiene ferro, elemento che non va sprecato, e che il macrofago restituirà a degli eritroblasti.

CELLULE EMOPOIETICHE

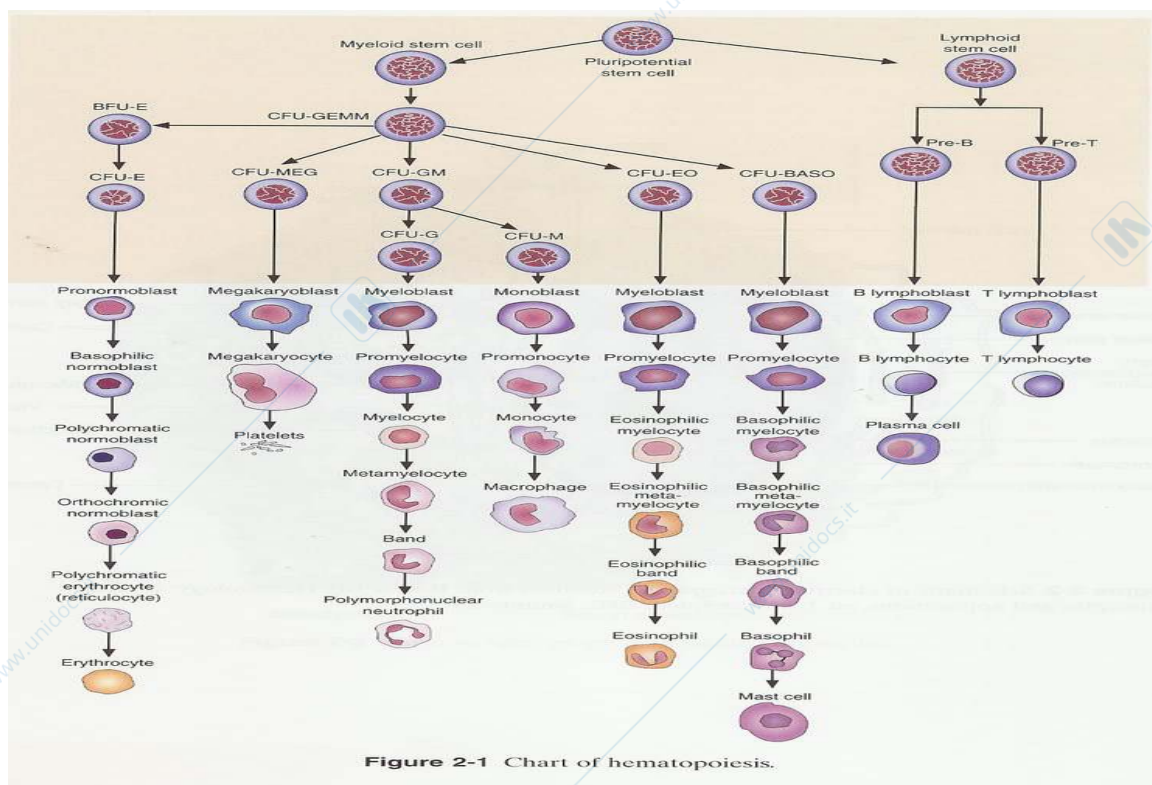
Per quanto riguarda le **cellule staminali emopoietiche**, il **precursore** comune è l'**emocitoblasto**. Questo si può differenziare seguendo varie linee differenziative, in:

- Linea eritrocitaria.
- Linea mielopoietica, dando luogo a granulociti.
- Linea linfopoietica, dando luogo a linfociti.
- Linea monopoietica, dando luogo a monociti.
- Linea piastrinopoietica, dando luogo a megacarioblasti che poi si differenziano in megacariociti che sono i precursori delle piastrine.

L'emocitoblasto si chiama **PHSC** (Pluripotent Hemopoietic Stem Cell, cioè cellula pluripotente ematopoietica). Durante il differenziamento, questa cellula può diventare:

- **CFU-S** → Colony Forming Unit-Spleen; inizialmente, sono state isolate in vitro, dopo essere state prelevate dalla milza.
- **CFU-Ly** → Colony Forming Unit-Lymphocyte; porta alla differenziazione di linfociti B o T.

ERITROPOIESI



Le CFU-S (Colony Forming Unit-Spleen) diventano BFU-E (Burst Forming Unit-Erythroid). Burst indica "l'esplosione", cioè l'enorme numero di mitosi.

Queste, successivamente, si differenziano nelle CFU-E (Erythrocyte Forming Units). In questa tappa le cellule espongono in membrana il recettore per l'eritropoietina. Quando il recettore trova l'eritropoietina, si ha il segnale di aumentare il numero delle mitosi e quindi il numero di globuli rossi prodotti.

Le CFU-E si differenziano poi in **proeritroblasti**, i quali si differenziano a loro volta nei tre stadi maturativi degli eritroblasti, ossia gli ultimi precursori degli eritrociti. Si suddividono negli eritroblasti basofili, i quali diventano cromatofili e poi ortocromatici per diventare infine dei reticolociti.

N.B. I reticolociti NON sono cellule reticolari!!!!!! Ricordiamoci che essi sono i precursori degli eritrociti, appena immessi nel circolo sanguigno, mentre le cellule reticolari sono parte della componente cellulare del tessuto emopoietico.

Ricapitolando:

PHSC → CFU-S → BFU-E → CFU-E → Proeritroblasto → Eritroblasto basofilo → Eritroblasto policromatofilo → Eritroblasto acidofilo → Reticolocita → Eritrocita (EMAZIA)

Il **proeritroblasto** va incontro a due mitosi per dare **4 eritoblasti basofili**. Questi sono basofili perché il loro citoplasma è acido, in quanto molto ricco di ribosomi liberi, coinvolti nella sintesi proteica della globina, che concorrerà alla formazione dell' emoglobina. Allo stesso tempo l'eritroblasto deve provvedere alla sintesi del gruppo eme e all'inserimento dell'atomo di ferro in esso contenuto, e per poter fare questo la cellula ha bisogno di incamerare tantissimo ferro. Come fa? Le vie sono due:

- **Via esogena:** l'eritroblasto assume per endocitosi la **transferrina** (proteina plasmatica specifica per il trasporto del ferro nel sangue) che viene prodotta dagli epatociti. Una volta endocitata viene "smontata", il ferro viene recuperato e associato alla **ferritina** (proteina adibita al trasporto di ferro nel citosol) e in seguito coniugato all'eme della emoglobina
- **Via endogena:** questa è una via di recupero, di "autoriciclaggio" del tessuto emopoietico. Vicino ai capillari del midollo osseo sono concentrati i macrofagi che sono predisposti a verificare la capacità degli eritrociti di entrare in circolo e nel caso questi ultimi siano difettosi (le forme patologiche degli eritrociti sono spesso correlate a malformazioni del citoscheletro e quindi alla loro capacità di entrare nel letto capillare) li fagocitano e recuperano così l'emoglobina (quindi il ferro) contenuta al loro interno. Dentro il macrofago il ferro viene coniugato alla ferritina e questa viene esocitata per permetterne il riciclo da parte degli eritroblasti in maturazione.

Successivamente si hanno 4 divisioni mitotiche da cui originano **16 eritroblasti policromatofili** (il citoplasma alterna zone basofile a zone eosinofile; i ribosomi diminuiscono, infatti, ma aumenta la globina, proteina basica e quindi acidofila).

A questo punto, in seguito a maturazione, si hanno **16 eritroblasti** che sono **acidofili** per il contenuto sempre maggiore di globina. Gli eritroblasti acidofili si chiamano anche ortocromatici o normoblasto.

Quando l'eritroblasto esocita il nucleo, prima di entrare in circolo, diventa un **proeritrocita** o **reticolocita**.

Per quanto riguarda questa linea differenziativa, bisogna tenere in considerazione che le cellule, più sono piccole e più sono mature. Gli eritrociti, infatti, sono lo stadio più maturo, in cui le cellule hanno dimensioni minori.

RUOLO DELL' ERITROPOIETINA

Gli eritroblasti basofili espongono sulla loro membrana dei recettori per un ormone che si chiama **eritropoietina (EPO)**. Questo viene prodotto a livello renale dai periciti che si trovano attorno ai capillari vicino al tubulo contorto oppure, come alcuni studi con tecniche immunoistochimiche suggeriscono, dalle stesse cellule dei tubuli contorti di primo ordine. Quando l'eritropoietina interagisce con i recettori di membrana degli eritroblasti basofili, va ad aumentare la loro capacità di assunzione del ferro, migliorando la loro efficienza e la loro velocità nel riempirsi di emoglobina.

L'epo esercita un suo effetto anche sulle cellule **CFU-E**. Anche questa categoria di cellule, infatti, presenta un recettore per l'epo ma in questo caso la trasduzione del segnale attivata dall'ormone è di natura diversa: le cellule non vengono invitate ad assumere il ferro (compito affidato agli eritroblasti basofili) ma sono stimolate ad aumentare il tasso di divisioni mitotiche.

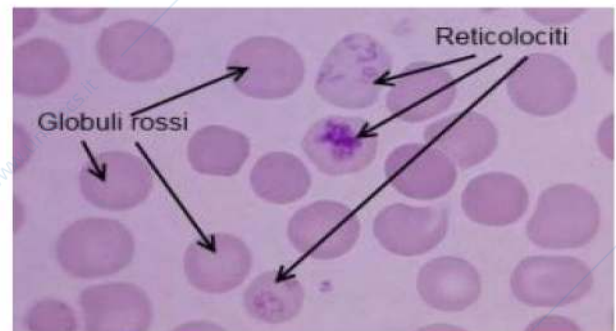
Quindi, l'eritropoietina agisce su due fronti:

- Aumenta il numero di precursori di eritrociti, stimolando la divisione mitotica delle cellule **CFU-E**.
- Aumenta la capacità di assunzione del ferro negli **eritroblasti basofili**.

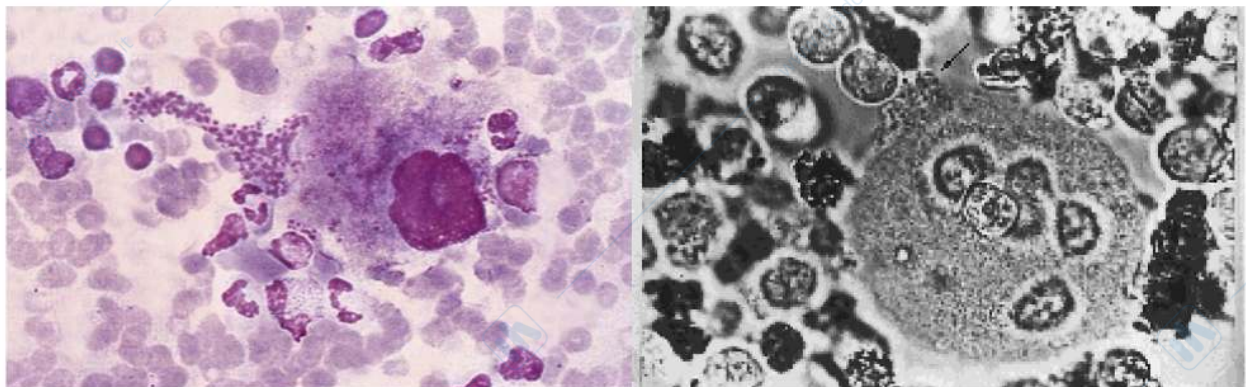
Ritornando alle forme immature di eritrociti, abbiamo visto come da un eritroblasto acidofilo privato del suo nucleo, attraverso processo di esocitosi, si venga a formare un reticulocita (pro-eritrocita).

I **reticulociti** sono riconoscibili perché a livello citoplasmatico presentano degli addensamenti colorati, che spesso formano una sorta di trama reticolare che danno il nome alla cellula stessa.

Gli accumuli citoplasmatici presenti nei reticulociti sono visibili tramite una specifica colorazione con **cresyl-violetto** e non sono altro che il risultato della persistenza, anche dopo la perdita del nucleo, di un certo quantitativo di organelli cellulari (mitocondri e molti ribosomi). Gli organelli cellulari, infatti, non vengono esocitati come il nucleo, ma tendono a regredire fino a sparire del tutto alla fine della maturazione.



PIASTRINOPOIESI



Immagini di piastrinogenesi a microscopio ottico ed elettronico.

I precursori delle piastrine sono i **megacariociti** che derivano da **megacarioblasti**, derivati a loro volta dalle cellule staminali pluripotenti del midollo osseo (**emocitoblasti**) che, come detto, si possono differenziare in tutte le cellule del sangue, a seconda del segnale che ricevono.

Il **megacarioblasto** è una cellula inizialmente mononucleata: maturando va incontro ad una serie di endomitosi, ovvero una progressiva divisione del nucleo a cui però non segue una citodieresi.

In questo modo il megacarioblasto diventa una cellula multinucleata, con un grado di ploidia pari al numero $2N$ (46 cromosomi) moltiplicato per il numero di nuclei che possiede. Questo è l'unico esempio che troviamo nel nostro corpo di una cellula multinucleata che non è un sincizio ma è un **plasmidio**, cioè frutto di una serie di moltiplicazioni del nucleo e non frutto di una fusione di tante cellule mononucleate.

La maturazione successiva, al di là dell'aumento di dimensioni della cellula, che diventa da megacarioblasto a megacariocita, è accompagnata da una fusione secondaria di tutti i nuclei che si sono moltiplicati all'interno. Il megacariocita dunque torna ad essere una cellula mononucleata ma rimane **poliploide** in quanto il grado di ploidia non cambia, e resta invariato anche dopo la fusione dei vari nuclei presenti nel plasmidio che era il suo precursore.

Il **megacariocita** è responsabile della **genesì delle piastrine** in quanto ha la proprietà di interporsi tra le cellule endoteliali ed affacciarsi al lume capillare per produrre piastrine. Questo avviene in due modi alternativi:

- **Fenomeno del campeggiamento:** a livello periferico, nel citoplasma del megacariocita si accumulano precisi organelli che poi saranno propri delle piastrine e andranno a costituire i **granuli alfa** e i **granuli beta** di queste ultime. Contemporaneamente, all'interno del citoplasma, la cellula inizia a sintetizzare delle **citomembrane** che, accrescendosi progressivamente, iniziano a delimitare e circondare le aree di citoplasma contenenti gli accumuli di organelli (**campi cellulari**). Infine, queste zone periferiche rivestite da citomembrane si staccano dal megacariocita e diventano piastrine.
- **Frammentazione:** fenomeno scoperto casualmente utilizzando la microscopia elettronica a scansione. Il megacariocita che si affaccia al lume del capillare è in grado di far crescere delle espansioni citoplasmatiche cilindriche che si allungano e si rigonfiano in maniera periodica e infine si staccano dando origine a piastrine. Ovviamente anche in questo caso, all'interno di queste espansioni citoplasmatiche cilindriche, c'è un accumulo di organelli che vanno poi a costituire il contenuto delle piastrine una volta avvenuta la frammentazione.

TESSUTO LINFOIDE

Il **tessuto linfoide** è un **tessuto connettivo propriamente detto**, in cui la componente cellulare dei linfociti è quella predominante. Esistono degli organi nei quali il tessuto linfoide è dominante o addirittura esclusivo, e va a comporre il loro parenchima: in questo caso tali organi prendono il nome di **organi linfatici** (milza, timo, linfonodi).

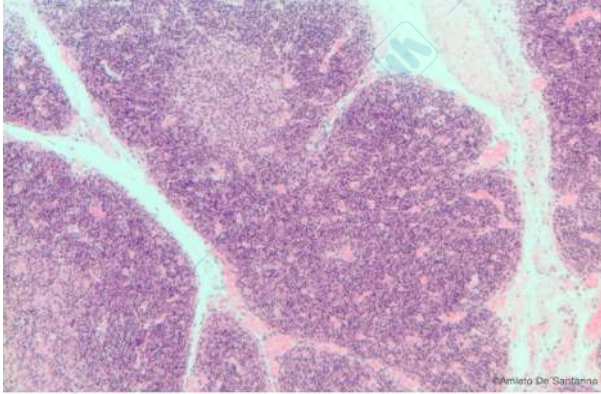
I linfociti, una volta maturi, sono distinguibili in linfociti di tipo T e linfociti di tipo B. I linfociti di tipo B maturano nel contesto del tessuto emopoietico del midollo osseo rosso, invece i linfociti di tipo T maturano nel timo (organo linfatico) dopo averlo raggiunto per via ematica.

Sia il **tessuto emopoietico** sia il **timo** vengono definiti come **centri linfatici primari** in quanto sono i centri in cui i linfociti maturano o come B o come T. da questi due organi, i linfociti B o T passano poi nel circolo sanguigno per poi abbandonarlo per diapedesi, e andare a colonizzare o tessuti linfoidi o altri organi linfatici.

Negli organi linfatici o nei tessuti linfoidi abbiamo la coesistenza dei due tipi di linfociti, ma si possono individuare in base alla loro distribuzione specifica e alla loro concentrazione nel ambito di

questi tessuti o organi **aree T dipendenti** oppure **aree B dipendenti** (riscontrabili anche a livello dei noduli linfatici).

TIMO



Timo umano. Sezione semifine di timo con evidenti sepiamenti connettivali che dividono l'organo in lobi.
Em-Eo 63x

Il timo è un organo linfo-epiteliale. Esso è il centro linfatico primario per la maturazione dei linfociti T, i quali si distribuiscono prevalentemente nella parte **corticale** dei lobi timici.

La **midollare** invece è prevalentemente formata da cellule epiteliali poliedriche, che costituiscono una sorta di epitelio ghiandolare endocrino secernente l'ormone **timosina** (Marchini non ha specificato la funzione di questo ormone e secondo Wikipedia esso ha diversi effetti tra cui anche quello di potenziare il sistema immunitario...).

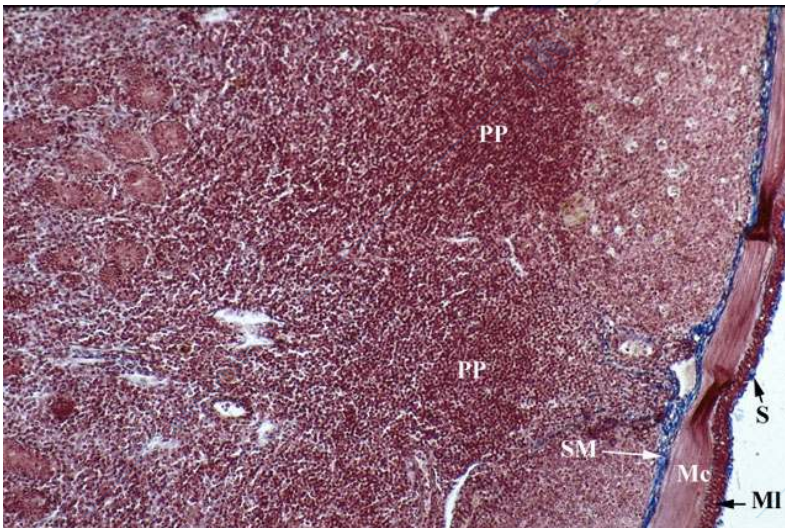
Utilizzando coloranti basici, che colorano la cromatina acida a livello del nucleo, già a piccolo ingrandimento si nota come le aree in cui i linfociti sono più addensati siano maggiormente cromatofile, mentre dove i linfociti sono più rarefatti la colorazione generale è più debole.

[A livello del timo non troviamo i **noduli linfatici**, cioè addensamenti di linfociti, i quali vanno a costituire dei territori più o meno sferici che rappresentano i luoghi in cui i linfociti non maturano bensì vanno a **blastizzare**. Questo significa regredire, de differenziarsi, al fine di poter riacquisire la capacità di moltiplicarsi per mitosi. Questa operazione avviene una volta che i linfociti sono entrati in contatto con un antigene mostrato dalle cellule APC e devono moltiplicarsi, per combattere in gran numero ed efficacemente la minaccia.]

I **centri linfatici secondari** sono i centri in cui i linfociti B o T già maturi soggiornano in attesa che qualche cellula APC li vada ad attivare stimolando la loro moltiplicazione per rispondere all'antigene.

N.B. I noduli linfatici non corrispondono ai linfonodi: i primi sono aggregati di linfociti in un contesto di tessuto linfoide quando questo sia un centro linfatico secondario (nei centri primari non ci sono noduli linfatici!!), mentre i linfonodi sono veri e propri organi linfatici.

PLACCHE DEL PEYER



Classico esempio di tessuto linfoide è quello rappresentato dalla tonaca propria della mucosa dell'ileo. A questo livello sono presenti degli aggregati rotondeggianti di **noduli linfatici** visibili anche macroscopicamente ad occhio nudo, come macchiette più pallide, più chiare, che prendono il nome di **placche del Peyer** (indicate come

PP in figura). Al loro interno si può distinguere una zona periferica (**porzione mantellare o corticale** del nodulo linfatico) più colorata e una zona centrale, (**centro germinativo**) più pallida. Questa distribuzione è espressione del fatto che al centro si trovano dei linfociti blastizzati, e in quanto tali sono diventati molto grandi poiché hanno ingrandito il loro citoplasma e i nuclei si sono distanziati tra loro, causando così una colorazione più attenuata. Alla periferia la regione del mantello è più colorata perché i linfociti sono maturi, piccoli e tutti densamente ravvicinati tra loro. Nel centro germinativo non germina nulla e questo nome deriva solo dal fatto che i primi osservatori ipotizzarono che i linfociti maturassero a questo livello. Numerosi noduli linfatici sono presenti anche a livello dell'appendice vermiforme dell'intestino cieco.

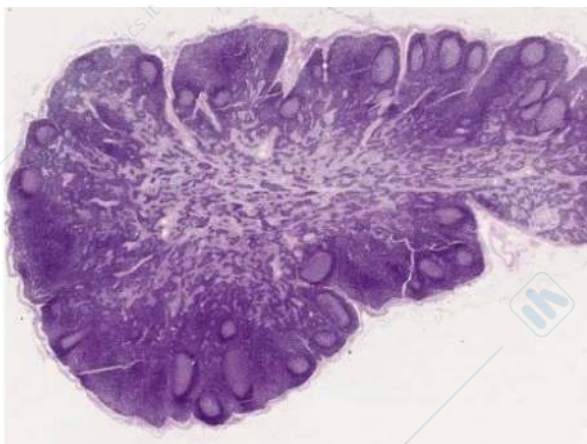
TONSILLE

Altri esempi di tessuti linfoidei sono le **tonsille** dell'anello del Waldeyer (faringea, linguale e due palatine) le quali però non devono essere considerate come organi linfoidei, ma come territori localizzati della mucosa, che a livello di tonaca propria si arricchiscono di noduli linfatici: sono specializzazioni del tessuto connettivo in senso linfoide.

Sulla superficie delle tonsille sono visibili dei rilievi mammelliformi che presentano dei fori che si aprono nelle **cripte delle tonsille**. Queste sono delle escrescenze rivestite dall'epitelio di rivestimento caratteristico della regione in cui si trovano (es. pavimentoso composto per le palatine oppure pseudo stratificato cigliato per la faringea) e possiedono una tonaca propria mucosa ricca di noduli linfatici.

Per riuscire a distinguere una tonsilla faringea da una palatina, bisogna cercare ed osservare attentamente le zone in cui l'epitelio e la membrana basale sono conservati: spesso infatti non è possibile identificare e riconoscere l'epitelio in questione per via dell'ingente infiltrazione linfocitaria che lo maschera.

LINFONODI



A differenza delle tonsille, i **linfonodi** sono degli organi linfatici veri e propri (non specializzazioni di mucose in senso linfoide), ovvero degli organi parenchimatosi dotati di una propria capsula fibrosa. Questi organi “a forma di fagiolo” sono dotati di una corticale e di una midollare: è nella corticale che sono localizzati tutti i noduli linfatici. I noduli linfatici linfonodali sono prevalentemente aree B dipendenti, anche se ci sono percentuali inferiori di linfociti T.

MILZA

Altro organo linfatico è la milza. Questa è formata da due componenti ben distinguibili: una **polpa bianca** e una **polpa rossa**. La polpa rossa è quella che, nei vetrini, appare più chiara perché la

concentrazione cellulare è minore (i termini rossa e bianca si riferiscono al colore di queste zone viste ad occhio nudo e NON al microscopio) ed essa è la sede dei **sinusoidi lienali**, a livello dei quali il sangue fuoriesce dal letto capillare e si distribuisce in tutto il parenchima.

Questi sinusoidi a fondo cieco sono molto dilatati e presentano delle discontinuità tra le cellule endoteliali (endotelio discontinuo per discontinuità intercellulare) dove le cellule del sangue possono facilmente rientrare nel sistema di ritorno venoso. La polpa bianca della milza appare più cromatofila per via dell'alta concentrazione di linfociti disposti a formare i noduli linfatici. Questi noduli linfatici sono riconoscibili come appartenenti alla milza anche a grandi ingrandimenti poiché sono sempre attraversati da un'**arteria para-centrale** (indicata con la lettera A in figura) che penetra nel manicotto di linfociti T (territorio T dipendente) che costituisce il nodulo linfatico.

