

**Figura 3.2 - Strati della parete cardiaca:** epicardio, miocardio ed endocardio. Rappresentazione schematica.

pillari. Di queste ce ne sono speciali tipi (sinusoidi e venule a endotelio alto) che hanno notevole permeabilità non solo nei confronti delle cellule del sangue, ma anche dei metaboliti.

Accanto al sistema vascolare sanguigno è presente il **sistema vascolare linfatico**, che trasporta il liquido interstiziale in eccesso (la **linfa**) e lo restituisce al circolo sanguigno alla base del collo, nella giunzione tra le vene giugulari interne e le vene succlavie. Il sistema linfatico non possiede una pompa centrale, ma utilizza due meccanismi di propulsione a bassa pressione:

- meccanismo estrinseco, indotto dalla compressione dei vasi linfatici da parte della muscolatura scheletrica durante i movimenti dell'organismo;
- meccanismo intrinseco, dovuto alla contrazione dello strato di muscolatura liscia che circonda i vasi linfatici.

## CUORE

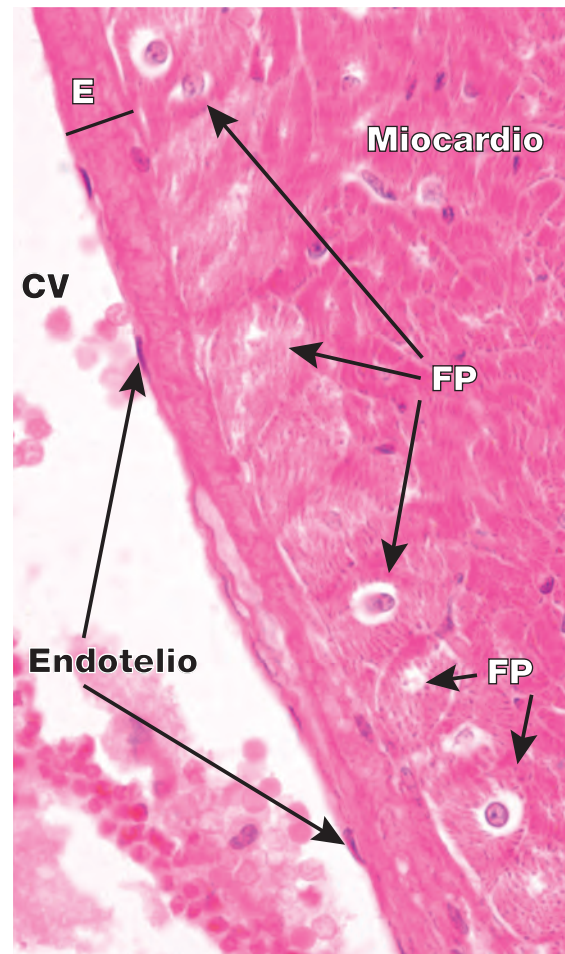
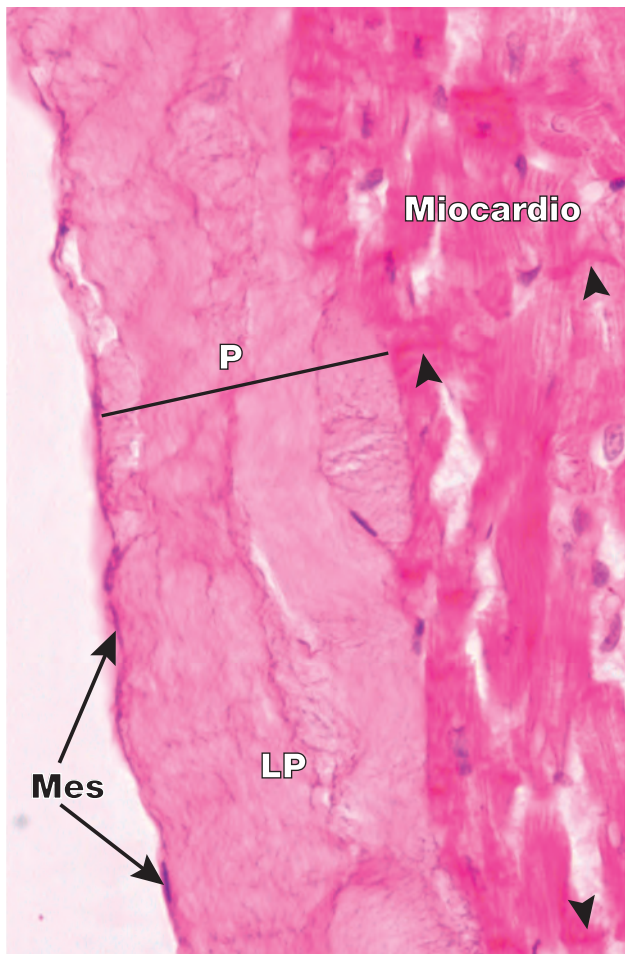
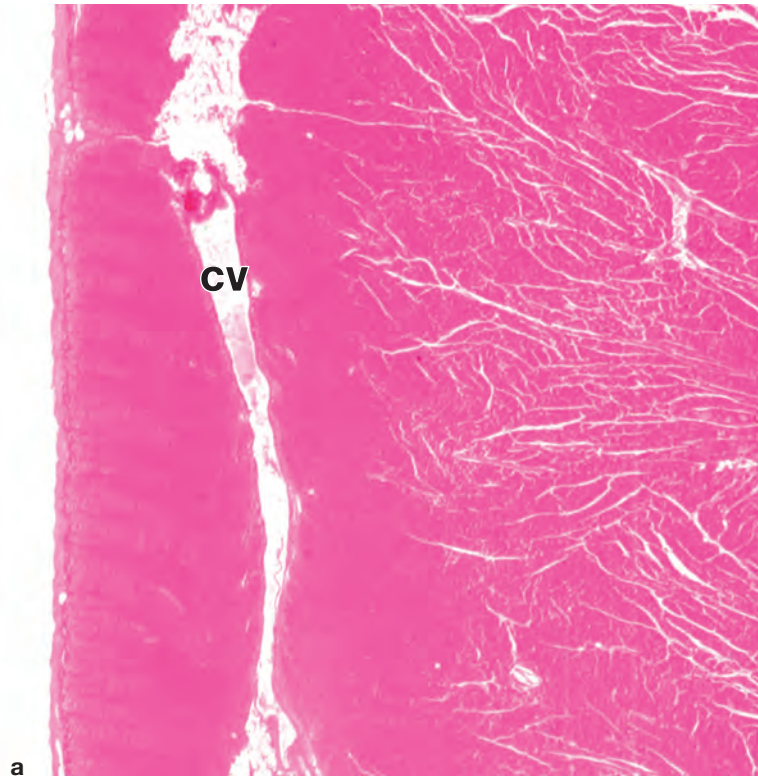
Il cuore è un **organo muscolare**, essendo costituito in gran parte da tessuto muscolare striato cardiaco. La parete è composta da tre tonache disposte concentricamente che, dall'esterno all'interno, sono: **epicardio** (equivalente alla tonaca avventizia dei vasi sanguigni), **miocardio** (equivalente alla tonaca media dei vasi sanguigni) ed **endocardio** (equivalente alla tonaca intima dei vasi sanguigni) (**Figg. 3.2, 3.3**). Il cuore possiede anche una re-

gione fibrosa, lo **scheletro fibroso**, che serve per l'inserzione della muscolatura cardiaca e funge da base delle valvole.

## Epicardio

È composto da tessuto connettivo fibroelastico rivestito da un singolo strato di cellule appiattite, il **mesotelio** (cfr. **Fig. 3.3 b**). Al di sotto dell'epicardio è localizzato uno **strato sottoepicardico**, formato da tessuto connettivo

**Figura 3.3 - Parete ventricolare.** **a**, Sezione di ventricolo a piccolo ingrandimento contenente la cavità ventricolare (**CV**). A sinistra è evidente la superficie esterna del ventricolo. **b**, Ingrandimento della superficie esterna del ventricolo che mostra la tonaca più esterna del cuore, il pericardio (**P**), e parte del miocardio. Il pericardio è costituito dal mesotelio (**Mes**) e dalla lamina propria del pericardio (**LP**). I cardiomiociti presentano distacchi artificiali (**spazi bianchi**) che si formano durante l'allestimento del preparato. Tuttavia, sono riconoscibili le linee più scure che corrispondono ai dischi intercalari (**teste di freccia**). **c**, Ingrandimento della superficie interna del ventricolo che guarda verso la cavità ventricolare (**CV**). È riconoscibile l'endocardio (**E**), costituito da un monostrato di cellule pavimentose, l'endotelio, e da tessuto connettivo. In posizione sottoendocardica sono riconoscibili le fibre di Purkinje (**FP**) e, sulla destra, parte del miocardio comune. Si noti il citoplasma chiaro delle fibre di Purkinje. Cuore umano, ematossilina-eosina (**a**, 10x; **b, c**, 400x).



lasso, che rappresenta il piano di clivaggio tra l'epicardio e il miocardio. In corrispondenza dei solchi superficiali, nello strato sottoepicardico decorrono i vasi coronarici, spesso circondati da accumuli di grasso che si osservano sulla superficie del cuore come aree giallastre allo scopo di protezione.

L'epicardio corrisponde al foglietto viscerale del **pericardio sieroso** che delimita la cavità pericardica che circonda il cuore. In prossimità del peduncolo vascolare del cuore continua con il foglietto parietale del pericardio, costituito dalle stesse componenti del foglietto viscerale. Durante la contrazione muscolare i due foglietti pericardici scivolano l'uno sull'altro, grazie alla presenza del liquido prodotto dal mesotelio che lubrifica le superfici pericardiche e ne riduce l'attrito.

## Miocardio

Il miocardio, il tessuto funzionalmente più importante del cuore, è costituito da due tipi di tessuto muscolare cardiaco: il **miocardio comune**, composto da cardiomiociti che svolgono il compito di pompare il sangue in circolo, e il **miocardio specifico** (o **sistema di conduzione del cuore**), costituito da cardiomiociti particolarmente differenziati che hanno il compito di dare inizio all'eccitazione e alla sua conduzione in tutte le regioni del miocardio. Alcuni cardiomiociti, chiamati **cardiomiociti endocrini**, svolgono anche la funzione di sintetizzare e secernere ormoni chiamati peptidi natriuretici atriali.

### Cardiomiociti del miocardio comune

Dal punto di vista istologico, i cardiomiociti mostrano un citoplasma striato e contengono un nucleo centrale (**Fig. 3.4**). Al microscopio elettronico, le cellule hanno gli stessi tipi e la stessa disposizione dei filamenti delle fibre muscolari scheletriche (**Fig. 3.5 a**). Sono connessi tra di loro per mezzo dei dischi intercalari (**Fig. 3.6**).

I **dischi intercalari** sono giunzioni specializzate che hanno il compito di garantire l'accoppiamento meccanico ed elettrico dei cardiomiociti. La loro presenza permette di considerare il miocardio come un sincizio funzionale. Sono costituiti da segmenti longitudinali e trasversali. Nei segmenti longitudinali sono localizzate le giunzioni comunicanti che permettono la libera diffusione di ioni e, quindi, la rapida propagazione del potenziale d'azione da cellula a cellula. Essendo regioni a bassa resistenza elettrica, le giunzioni comunicanti permettono di eludere le componenti trasversali dei dischi intercalari che contengono le fasce aderenti e i desmosomi.

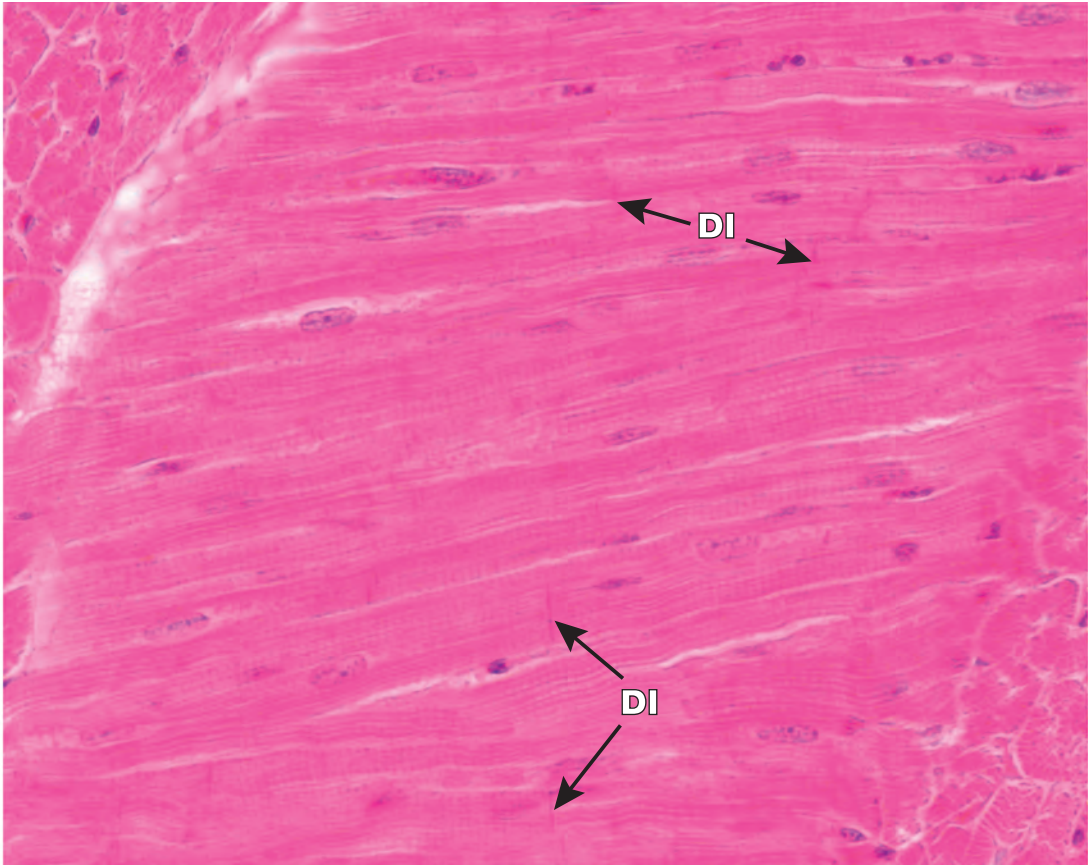
Per ulteriori dettagli strutturali del tessuto muscolare cardiaco si rimanda al **Capitolo 2**.

### Cardiomiociti del sistema di conduzione del cuore

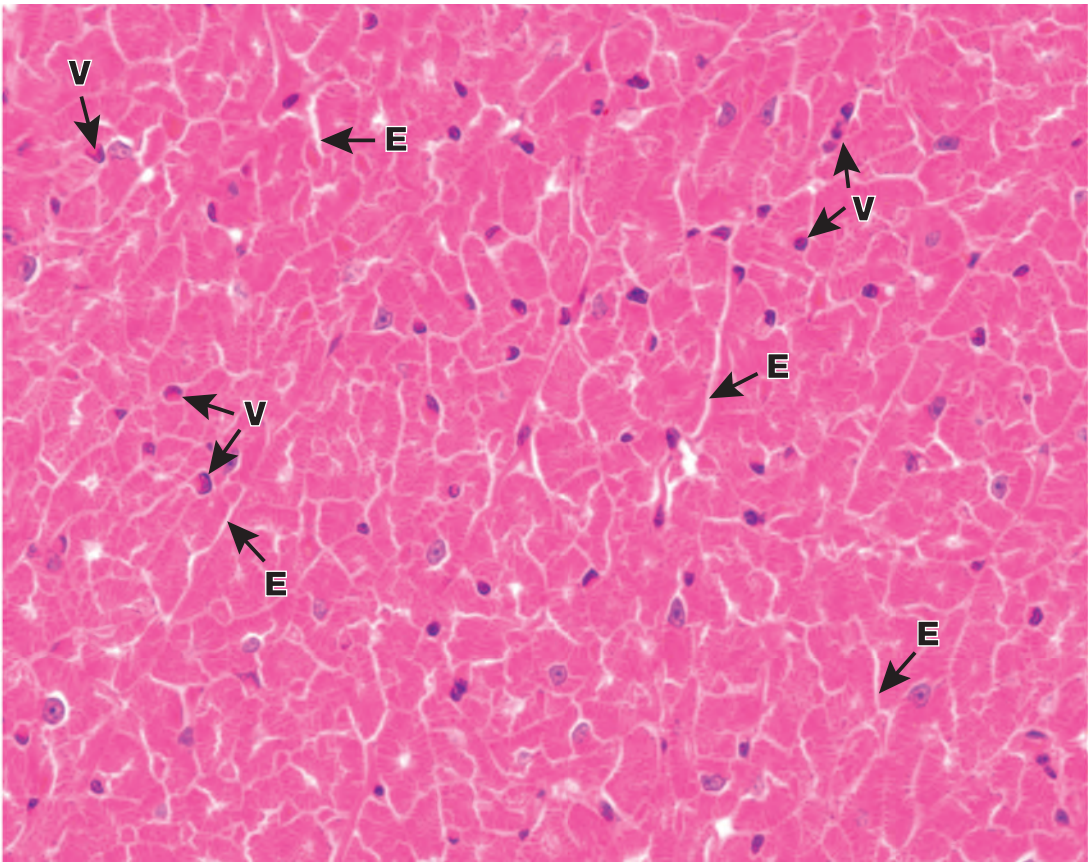
I cardiomiociti specializzati nell'eccitazione e nella conduzione degli impulsi sono contenuti nel **nodo senoatriale** o di **Keith e Flack** (dall'anatomista e antropologo britannico Arthur Keith, Aberdeenshire, 5 febbraio 1866 – Downe, 7 gennaio 1955, e dal fisiologo britannico Martin W. Flack, Borden, 20 marzo 1882 – Halton, 16 agosto 1931), nei **tratti internodali**, nel **nodo atrioventricolare** o di **Tawara** (dal medico anatomopatologo giapponese Sunao Tawara, Ōita, 5 luglio 1873 – 19 gennaio 1952), nel **fascio atrioventricolare** o **fascio di Paladino-His** (dal medico e professore di Istologia e Fisiologia nell'Università di Napoli Giovanni Paladino, Potenza 1842 – Napoli 1917, e dal medico svizzero Wilhelm His, Basilea, 1863 – Riehen, 1934) e nelle due **branche, destra e sinistra**, che si ramificano al di sotto dell'endocardio dei due ventricoli a formare la **rete di Purkinje** (dall'anatomista, neurofisiologo e biologo ceco Jan E. Purkyně, Libochovice, 17 dicembre 1787 – Praga, 28 luglio 1869). Tutti i cardiomiociti hanno un'eccitazione che è indipendente dagli impulsi nervosi, ma nel sistema di conduzione la velocità di questa attività elettrica è molto più rapida di quella del miocardio comune. Tuttavia, all'interno del miocardio specifico esiste una gerarchia per quanto riguarda la velocità di autoeccitazione, in quanto i cardiomiociti del nodo senoatriale si autoeccitano più velocemente di quelli localizzati più a valle. Il nodo senoatriale è perciò la sede in cui ha inizio l'eccitazione e rappresenta il *pacemaker* del cuore; la sua frequenza è sotto il controllo del sistema nervoso autonomo.

I cardiomiociti del nodo senoatriale sono molto più piccoli di quelli del miocardio comune e contengono un minor numero di miofibrille. I tratti internodali conducono l'eccitazione dal nodo senoatriale al nodo atrioven-

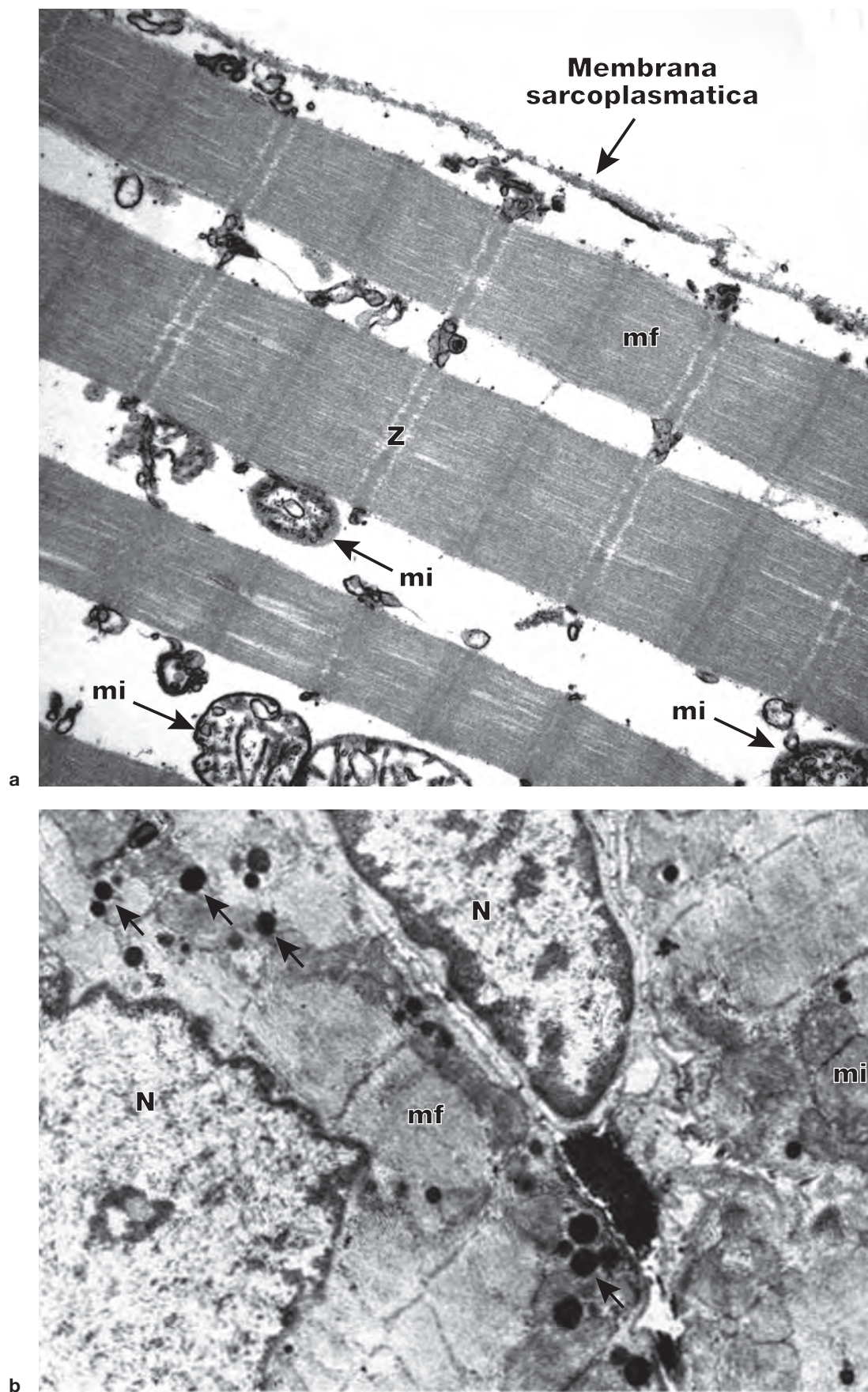
►  
**Figura 3.4 - Tessuto miocardico.** **a**, Ingrandimento del miocardio che evidenzia la morfologia dei cardiomiociti comuni sezionati longitudinalmente nella parte centrale della figura, mentre negli angoli superiore sinistro e inferiore destro essi appaiono in sezione trasversale. Si noti la posizione centrale del nucleo (questo aspetto è simile a quello delle cellule muscolari lisce, mentre le fibre muscolari scheletriche sono provviste di numerosi nuclei disposti alla periferia). Sono anche apprezzabili i dischi intercalari (**DI**) e, meno chiaramente, le striature trasversali. **b**, Immagine allo stesso ingrandimento di **Figura a** che mostra una sezione trasversale dei cardiomiociti. Si noti la posizione centrale dei nuclei e il profilo irregolare delle cellule. In sezione trasversale è più evidente l'endomisio (**E**) che appare come una sottile struttura ramificata. Anche la ricca vascolarizzazione del miocardio è più evidente. Si osservano, infatti, numerosi vasi sanguigni (**V**), per lo più capillari e venule. Cuore umano, ematossilina-eosina (**a**, **b**, 400x).



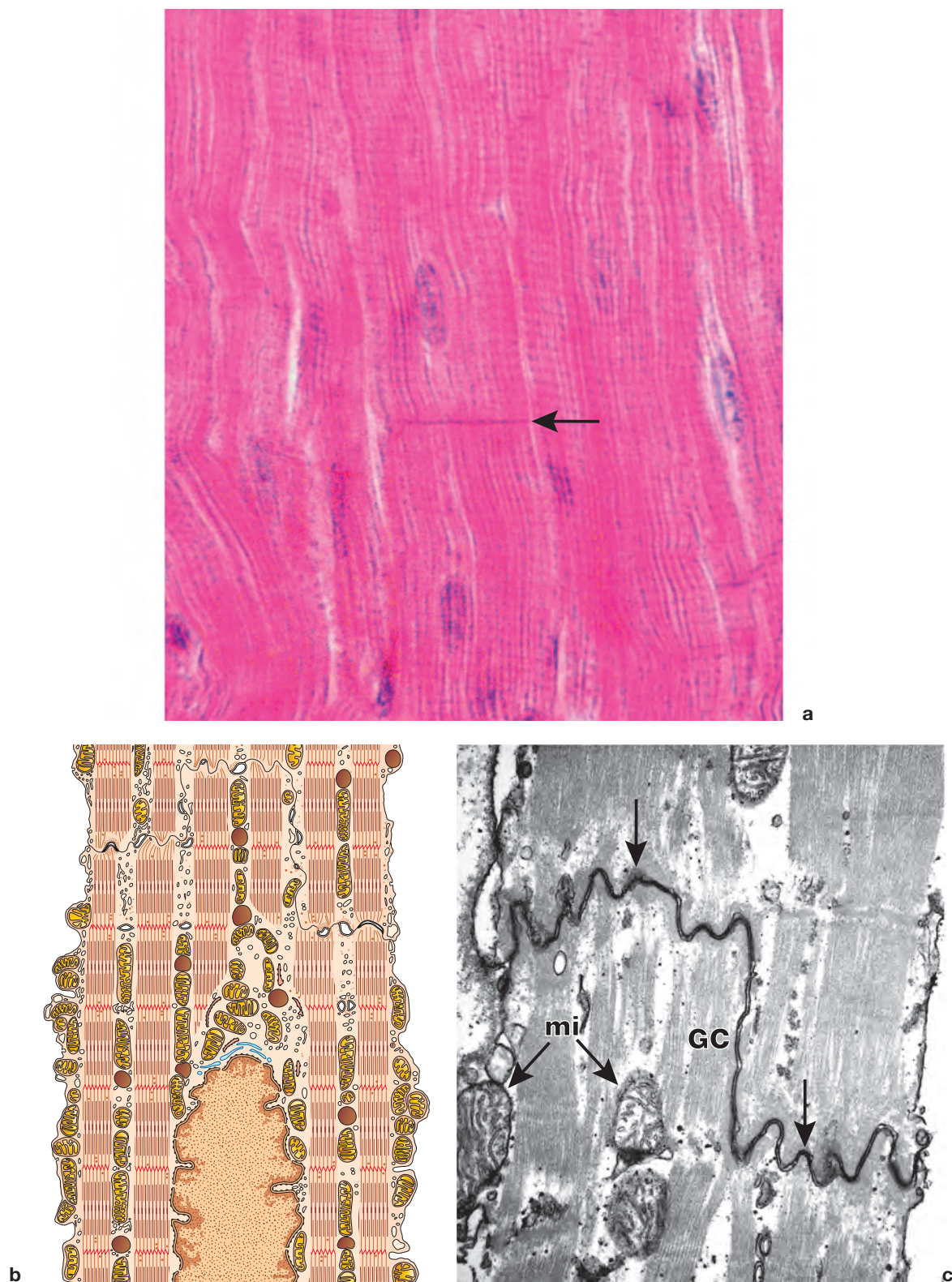
a



b



**Figura 3.5 - Cardiomiociti.** **a**, Immagine ultrastrutturale di un cardiomiocito a elevato ingrandimento che mostra un'organizzazione dei filamenti contrattili (**mf**) uguale a quella presente nelle fibre muscolari scheletriche. Gli spazi tra le miofibrille sono di natura artificiale, poiché il campione proviene da cadavere. **b**, Ultrastruttura del miocardio atriale che mostra il sarcoplasma di due cardiomiociti adiacenti. Si notano i miofilamenti (**mf**), i mitocondri (**mi**) e i granuli fortemente elettrocondensanti (**freccce**), contenenti il fattore natriuretico atriale. **N**, nucleo; **Z**, linee Z. Cuore umano, microscopia elettronica a trasmissione (**a**, 19.000 $\times$ ; **b**, 14.000 $\times$ ).



**Figura 3.6 - Dischi intercalari.** **a**, Elevato ingrandimento (immersione) che evidenzia due cardiomiociti contigui in sezione longitudinale connessi da un disco intercalare (**freccia**). **b**, Rappresentazione schematica dell'ultrastruttura di un cardiomiocito. In alto è presente un disco intercalare. **c**, Ultrastruttura di un disco intercalare in cui si osservano un segmento longitudinale costituito da una giunzione comunicante (**GC**) e due segmenti trasversali composti da desmosomi e fasce aderenti (**freccie**). Gli spazi tra le miofibrille sono di natura artificiale, poiché il campione proviene da cadavere. **mi**, mitocondri. Cuore umano, ematossilina-eosina (**a**, 1.000 $\times$ ) e microscopia elettronica a trasmissione (**c**, 25.000 $\times$ ).

tricolare. Il nodo atrioventricolare e il fascio atrioventricolare contengono cardiomiociti simili a quelli del nodo senoatriale. Le due branche del fascio atrioventricolare e la rete di Purkinje sono formate dalle **fibre di Purkinje**. Queste sono identificabili in base a sede (sottoendocardica), maggiori dimensioni (quasi due volte maggiore) rispetto alle cellule del miocardio comune e colorazione più chiara del citoplasma perché contengono una minore quantità di microfilamenti, sempre disposti alla periferia cellulare, e un elevato contenuto di glicogeno nella regione centrale della cellula responsabile della loro positività alla reazione acido periodico-reattivo di Schiff (PAS) (cfr. **Fig. 3.3 c**). Grazie alle riserve di glicogeno, le fibre di Purkinje sono più resistenti all'ipossia dei cardiomiociti ventricolari.

### Cardiomiociti endocrini

Da alcuni decenni è nota la **funzione endocrina del cuore**. Studi morfologici e biochimici hanno dimostrato che i cardiomiociti, in particolare quelli atriali, associano la funzione di contrazione e conduzione dell'eccitazione a quella di sintetizzare e secernere ormoni peptidici che regolano la pressione arteriosa, il volume ematico e il bilancio idroelettrolitico.

I cardiomiociti atriali non differiscono in modo significativo da quelli non endocrini se non per la presenza di **granuli densi di secrezione** di 0,3-0,4  $\mu\text{m}$  di diametro, concentrati in particolare nella zona centrale del sarcolemma, ma riscontrabili anche tra i miofilamenti (**Fig. 3.5 b**). Questi granuli contengono il precursore di una famiglia di polipeptidi biologicamente attivi denominati **peptidi natriuretici atriali**.

Gli ormoni vengono rilasciati in risposta alla distensione della parete atriale.

I peptidi natriuretici atriali agiscono in diversi organi quali rene, ghiandola surrenale, ipofisi e cervello. Nel rene incrementano la diuresi e l'escrezione di sodio (natriuresi), mentre nella ghiandola surrenale inibiscono la secrezione di aldosterone; pertanto, queste molecole riducono la pressione arteriosa e la volemia.

In definitiva, per questi aspetti morfofunzionali, i cardiomiociti atriali vengono considerati **cellule mioendocrine (cellule mioepiteliali)**.

### Endocardio

È caratterizzato da uno strato di **cellule endoteliali**, che è in diretto rapporto con le cavità cardiache e continua con quello delle vene e delle arterie, e da una sottile lamina di **tessuto connettivo sottoendoteliale** composta da fibre elastiche e collagene (cfr. **Fig. 3.3 c**). Uno **strato sottoendocardico** di tessuto connettivo lasso unisce

l'endocardio al miocardio. Questo strato, che manca nei muscoli papillari e nelle corde tendinee, contiene vasi sanguigni, nervi e le ramificazioni terminali del miocardio specifico, ovvero le fibre di Purkinje.

Le stesse componenti tessutali che formano l'endocardio (endotelio e tessuto connettivo) sono la base strutturale delle valvole cardiache e delle corde tendinee.

## SISTEMA VASCOLARE SANGUIGNO

### Arterie

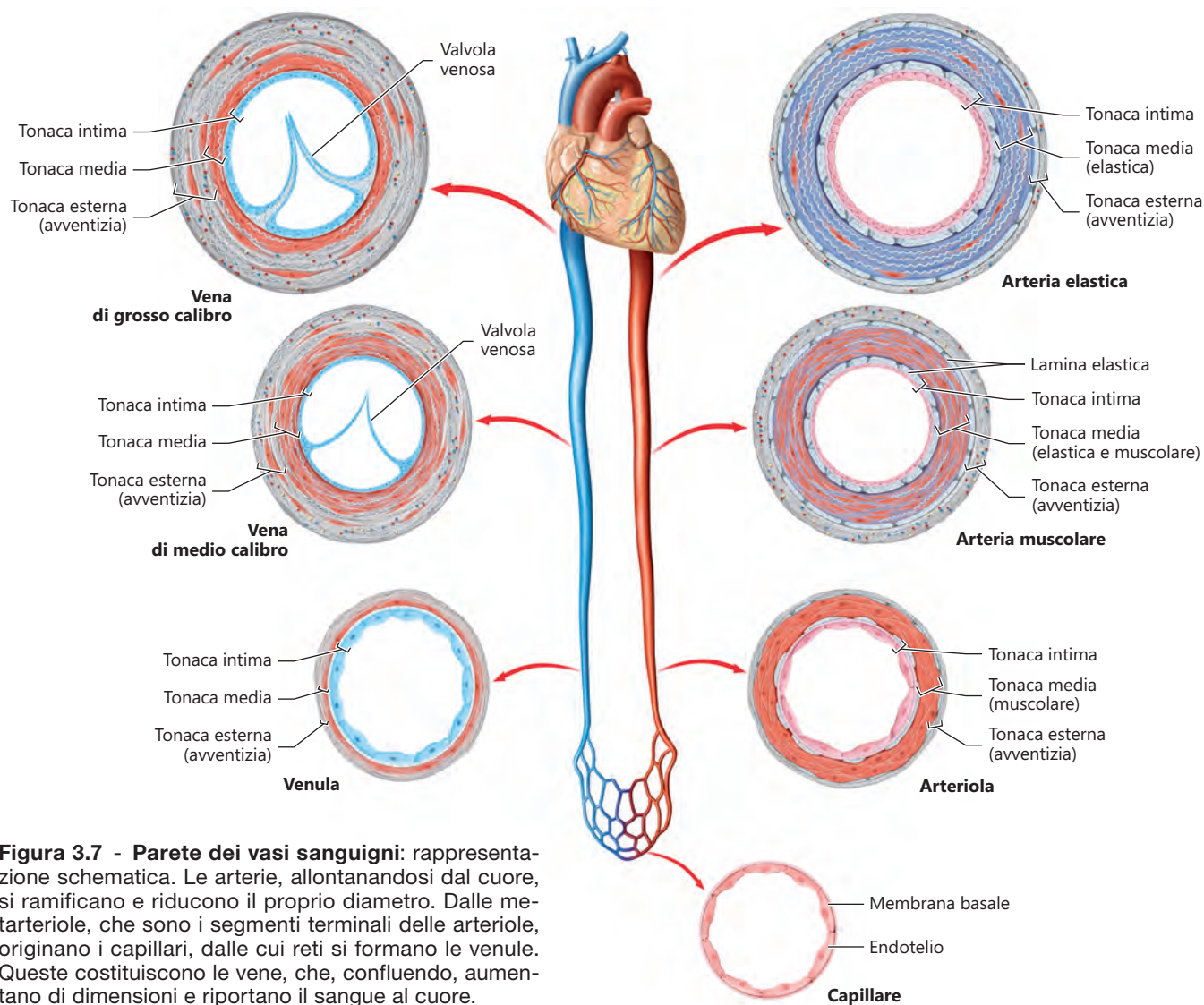
Le arterie sono condotti muscolomembranosi che conducono il sangue dal cuore ai capillari contenuti nello stroma connettivale degli organi. Il pompaggio esercitato dal cuore produce un flusso pulsante di sangue nel sistema arterioso. A ogni contrazione del miocardio ventricolare (sistole), il sangue viene spinto nelle arterie che si espandono. Tra i due battiti ventricolari (diastole), avviene il ritorno elastico delle pareti arteriose. L'espansione e il successivo ritorno elastico sono determinati dalla presenza di tessuto elastico contenuto nelle pareti arteriose.

Tutte le arterie, sia della grande sia della piccola circolazione, hanno la stessa organizzazione in tre strati disposti concentricamente che, dall'interno verso l'esterno, sono:

- **tonaca intima**, costituita da un monostrato di cellule appiattite orientate longitudinalmente, chiamato **endotelio**, e da tessuto connettivo lasso, lo **strato sottoendoteliale**, che può contenere occasionali cellule muscolari lisce;
- **tonaca media**, composta, in particolare, da **cellule muscolari lisce** orientate concentricamente e circondate da un numero variabile di fibre elastiche organizzate in lamelle fenestrate (**lamelle elastiche fenestrate**), per facilitare la diffusione di nutrienti attraverso la tonaca media;
- **tonaca avventizia** (o **tonaca esterna**), costituita da **tessuto connettivo** (fibroblasti e fibre collagene).

Tra la tonaca intima e la tonaca media è interposta la **lamina elastica interna**, particolarmente sviluppata nelle arterie di medio calibro, e tra la tonaca media e l'avventizia è presente una più sottile **lamina elastica esterna**. La lamina elastica interna possiede aperture che consentono alle sostanze di diffondere e nutrire i tessuti situati in profondità.

Procedendo distalmente lungo il sistema arterioso, le arterie si ramificano ripetutamente e si riducono di calibro. In base al calibro, al tessuto prevalente nella tonaca



**Figura 3.7 - Parete dei vasi sanguigni:** rappresentazione schematica. Le arterie, allontanandosi dal cuore, si ramificano e riducono il proprio diametro. Dalle metarteriole, che sono i segmenti terminali delle arteriole, originano i capillari, dalle cui reti si formano le venule. Queste costituiscono le vene, che, confluenndo, aumentano di dimensioni e riportano il sangue al cuore.

ca media e alla funzione le arterie si distinguono in (Fig. 3.7):

- **arterie di grosso calibro (arterie elastiche o di conduzione);**
- **arterie di medio calibro (arterie muscolari o di distribuzione);**
- **arterie di piccolo calibro e arteriole.**

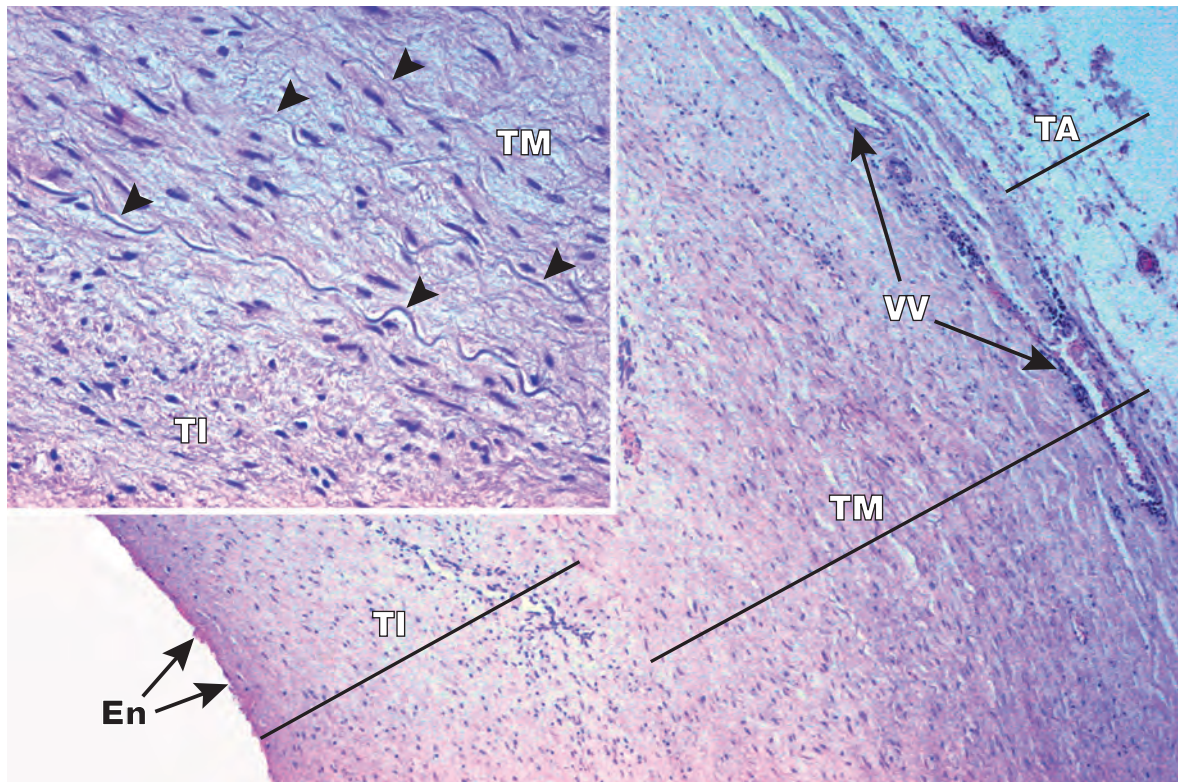
Esistono graduali passaggi da un tipo di arteria all'altro piuttosto che una demarcazione netta e, tuttavia, con il diminuire del calibro delle arterie il tessuto elastico si riduce, mentre aumenta la quantità di tessuto muscolare liscio.

### Arterie elastiche

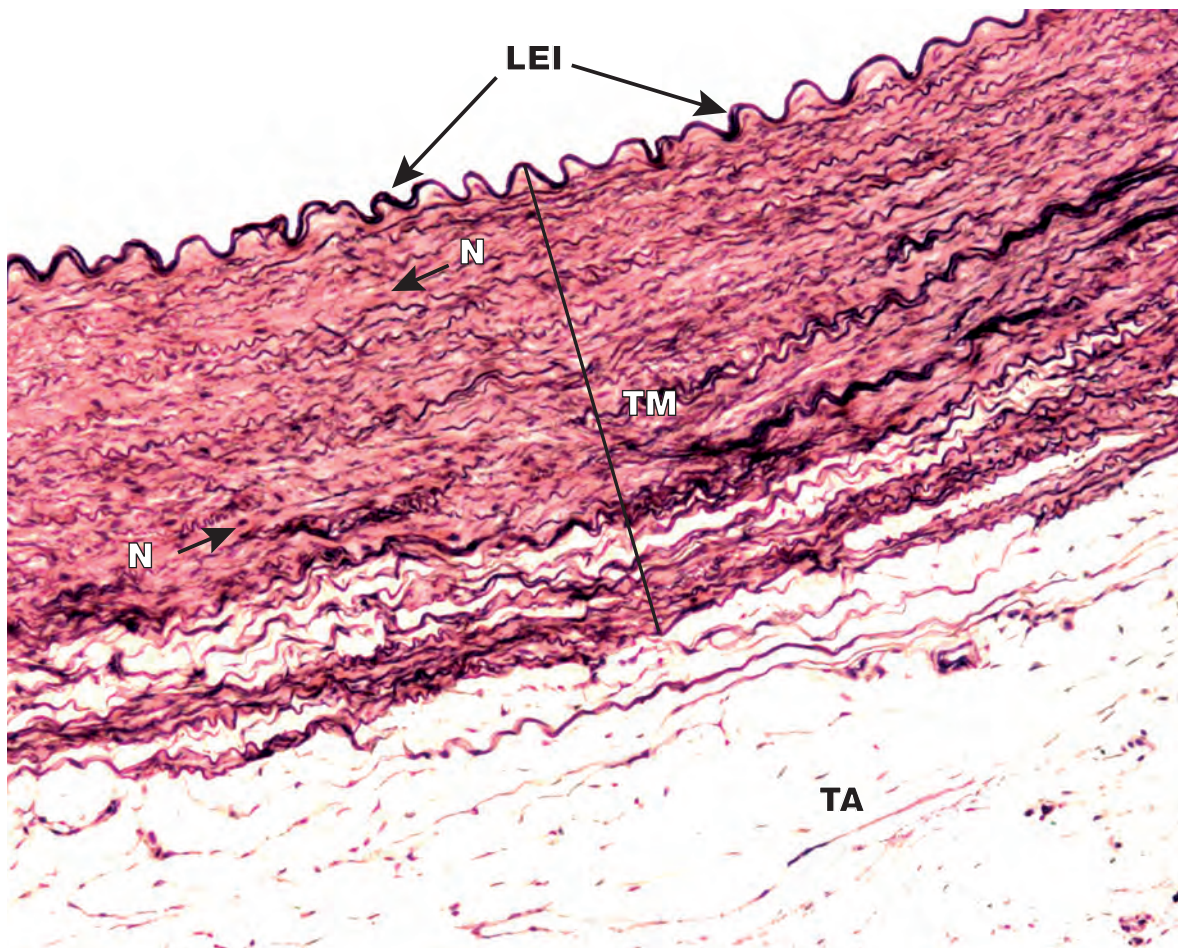
Corrispondono alle arterie di grosso calibro (al di sopra di 10 mm di diametro), come l'aorta e i suoi rami princi-

pali (tronco brachiocefalico, arteria carotide comune, arteria succlavia e arteria iliaca comune) e il tronco polmonare. Dal punto di vista funzionale, le arterie elastiche, in quanto arterie di conduzione, trasportano il sangue dal cuore alle arterie di distribuzione di medio calibro. Inoltre, durante la sistole, esse si distendono grazie all'elastina contenuta nella loro parete e il successivo ritorno elastico, durante la diastole, permette di mantenere costante il flusso sanguigno nonostante l'intermittenza del battito cardiaco.

La **tonaca intima** è delimitata da endotelio, i cui nuclei sporgono nel lume vasale, rivestito esternamente dal tessuto connettivo sottoendoteliale (Fig. 3.8). Quest'ultimo è costituito da tessuto connettivo lasso e da alcune cellule che appartengono ai **fibroblasti** e ai **miofibroblasti** (o **cellule miointimali**). Entrambe le cellule sono responsabili della produzione della matrice extracellulare. Con l'invecchiamento, le cellule miointimali accumula-



a



b

no lipidi, contribuendo in modo significativo alle modificazioni aterosclerotiche della tonaca intima.

La tonaca intima è completata dalla **lamina elastica interna** che non è particolarmente sviluppata nelle arterie elastiche, perché è solo uno degli strati elastici che compongono la tonaca media.

La **tonaca media** è particolarmente spessa e costituita da lamelle concentriche e fenestrate di elastina, peraltro molto abbondanti in questo tipo di arterie (l'aorta toracica ne può contenere anche cinquanta), separate da cellule muscolari lisce. Nella tonaca media non sono presenti i fibroblasti e, pertanto, l'elastina, il collagene e le altre proteine della matrice extracellulare sono prodotte e secrete dalle cellule muscolari lisce.

La **tonaca avventizia**, di spessore inferiore a quello della tonaca media, è formata da fibre collagene ed elastiche. Le fibre collagene aiutano a prevenire eccessive espansioni della parete arteriosa durante la fase sistolica del ciclo cardiaco. Inoltre, la tonaca avventizia è ricca di vasi sanguigni (*vasa vasorum*), che assicurano l'irrorazione sanguigna sia alla tonaca avventizia sia alla tonaca media, e nervi (*nervi vasorum*). Questi ultimi sono costituiti da fibre simpatiche postgangliari amieliniche che, rilasciando la noradrenalina, sono responsabili della vasocostrizione del vaso sanguigno interessato.

### Arterie muscolari

Sono vasi di distribuzione che vascolarizzano i singoli organi e derivano dalla ramificazione delle arterie elastiche. Comprendono le principali ramificazioni del sistema arterioso e cioè le arterie brachiale, femorale, radiale, poplitea, coronarie e cerebrali. Rispetto alle arterie elastiche, le arterie muscolari hanno calibro minore (compreso tra 10 e 2 mm), contenuto muscolare superiore ed elastico inferiore.

La **tonaca intima** è più sottile di quella delle arterie elastiche, ma ha lo stesso modello organizzativo (Fig. 3.9). Nelle sezioni istologiche, la **lamina elastica interna** è ben definita e si presenta come strato omogeneo e regolarmente ondulato a causa della contrazione della muscolatura liscia.

Nella **tonaca media**, le fibre elastiche non sono mai organizzate in lamelle. Come nelle arterie elastiche, le arterie muscolari sono prive di fibroblasti nella tonaca media.

La **tonaca avventizia** ha all'incirca lo stesso spessore della tonaca media.



### ARTERIOSCLEROSI, ATEROSCLEROSI, INFARTO E ANEURISMA

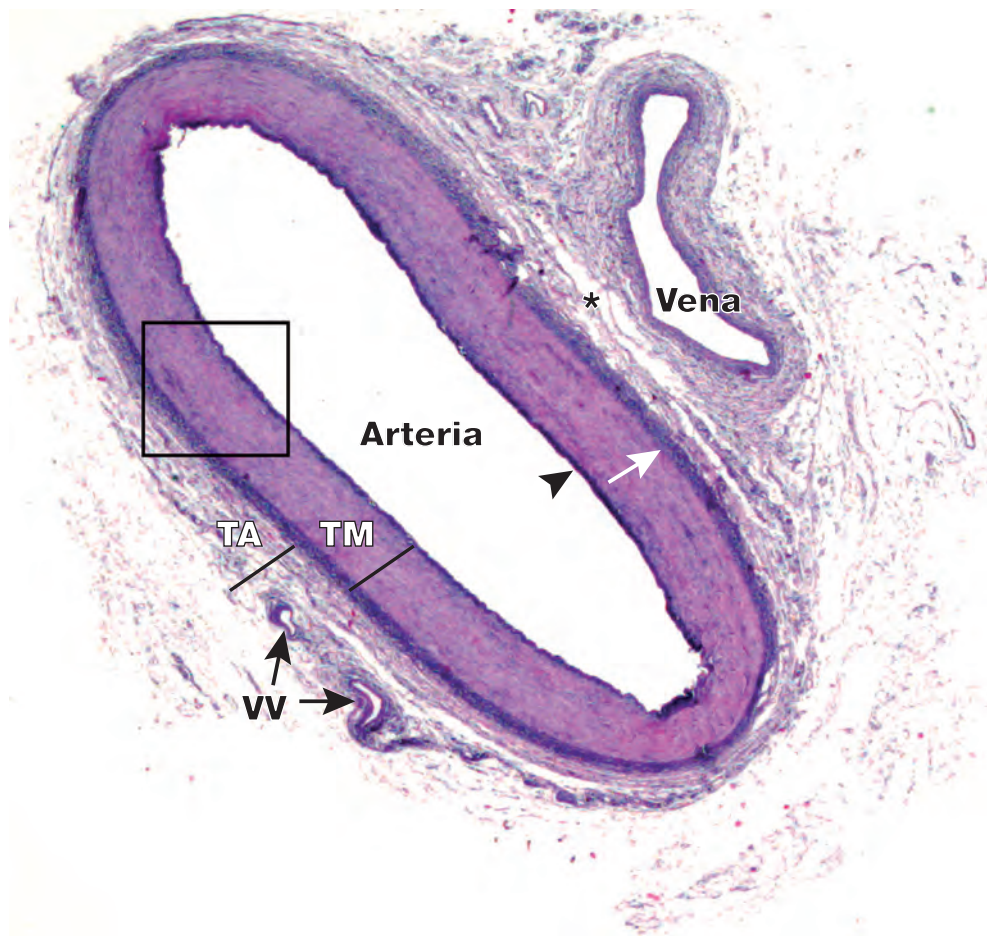
Con il progredire degli anni, le arterie subiscono modificazioni correlate alla crescita e allo sviluppo; alcuni fenomeni involutivi sono, però, legati ai processi di invecchiamento, come, per esempio, l'indurimento delle arterie, chiamato **arteriosclerosi**. L'arteriosclerosi è dovuta al continuo stress meccanico a cui è sottoposta l'arteria in seguito all'oscillazione della pressione arteriosa determinata dalla contrazione ritmica del cuore. Le arterie che più frequentemente vengono interessate sono quelle di grosso e medio calibro.

La lesione morfologica che è alla base dell'indurimento delle arterie prende il nome di **aterosclerosi** (dal greco *atheroma*, poltiglia, e *sklerosis*, indurimento) ed è caratterizzata da: ispessimento localizzato della tonaca intima (si forma la cosiddetta placca ateromatosa), proliferazione delle cellule muscolari lisce della tonaca media, produzione di matrice extracellulare in eccesso e accumulo di colesterolo nelle cellule muscolari lisce e nei macrofagi.

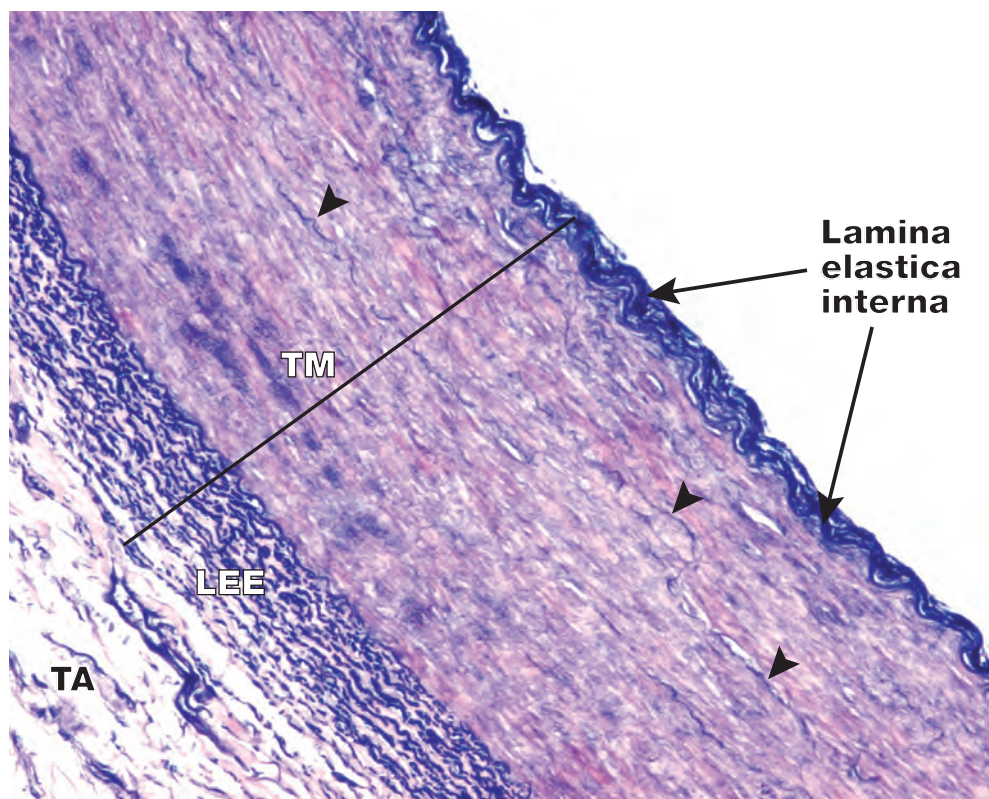
A volte le modificazioni degenerative sono così marcate da portare all'occlusione dell'arteria, a sua volta responsabile della morte (necrosi) dei tessuti alimentati dal segmento ostruito: la necrosi tessutale si chiama **infarto** e le sedi che più frequentemente vanno incontro a questa patologia sono cuore, rene, milza, polmone, encefalo, occhio (arteria centrale della retina), cioè quegli organi caratterizzati dalla cosiddetta circolazione di tipo terminale per l'assenza di anastomosi tra le arterie vicine.

L'indebolimento della tonaca media di un'arteria per difetto congenito, lesione o malattia provoca lo sfiancamento del vaso che si dilata ampiamente. Questa dilatazione (**aneurisma**) può portare alla rottura della parete.

◀  
**Figura 3.8 - Arterie elastiche.** **a**, Sezione trasversale a tutto spessore dell'arteria carotide comune (arteria elastica) che mostra la tipica stratificazione della parete. La tonaca intima (**TI**) appare molto spessa (probabilmente l'arteria appartiene a un soggetto anziano). La tonaca media (**TM**) è costituita da cellule muscolari lisce, i cui nuclei sono ben riconoscibili. Tali cellule si localizzano negli spazi delimitati dalle lamelle concentriche di elastina. A questo ingrandimento le lamelle di elastina non sono apprezzabili. Nella tonaca avventizia (**TA**) sono riconoscibili i *vasa vasorum* (**VV**). Nell'**inserto**, a più forte ingrandimento si possono osservare le lamelle elastiche (**teste di freccia**) della tonaca media. La lamella elastica che separa la tonaca intima (**TI**) dalla media (**TM**) è la lamina elastica interna. Sono inoltre meglio evidenziabili i nuclei delle cellule muscolari lisce della tonaca media. **b**, Sezione trasversale a tutto spessore di un'arteria elastica colorata con il metodo istochimico per evidenziare le fibre elastiche. Per artefatto, in questo preparato non è riconoscibile la tonaca intima. Tuttavia, è ben evidenziabile la spessa tonaca media (**TM**) costituita da numerose lamelle fenestrate concentriche di elastina (linee nere ondulate). Gli interstizi compresi tra le lamelle sono occupati da cellule muscolari lisce, i cui nuclei (**N**) sono ben riconoscibili. Esternamente, è evidente la tonaca avventizia (**TA**), ben sviluppata, che contiene fibre collagene e alcune fibre elastiche. **En**, endotelio; **LEI**, lamina elastica interna. Arteria carotide comune umana, ematossilina-eosina (**a**, 40×; **inserto a**, 200×) e arteria elastica umana, colorazione di Verhoeff (**b**, 100×).



a



b

**Figura 3.9 - Arteria muscolare.** a, Sezione trasversale di un'arteria muscolare e della relativa vena satellite colorate con il metodo istochimico per evidenziare le fibre elastiche. La tonaca intima non è riconoscibile in questo preparato. La tonaca media (TM) è molto spessa. A questo ingrandimento sono ben riconoscibili la lamina elastica interna (**testa di freccia**) e la lamina elastica esterna (**freccia bianca**), che separano la tonaca media da quella intima e da quella avventizia, rispettivamente. La tonaca avventizia (TA), spessa quanto la media, contiene i *vasa vasorum* (VV). L'arteria e la vena satellite sono unite tramite la tonaca avventizia (**asterisco**). b, Ingrandimento del riquadro mostrato in **Figura a**. La tonaca media (TM) contiene numerosi strati concentrici di cellule muscolari lisce, i cui nuclei non sono ben riconoscibili in questo preparato. Tra le cellule muscolari sono evidenziabili anche le fibre elastiche (**teste di freccia**). La lamina elastica interna è uno strato distinto, a volte come in questo caso duplice, che viene deformato dalla contrazione del tessuto muscolare della tonaca media, assumendo un aspetto ondulato. Una lamina elastica esterna (LEE), formata da stratificazioni di fibre elastiche, forma uno strato meno compatto della lamina elastica interna e separa la tonaca media da quella avventizia. La tonaca avventizia (TA) è composta da tessuto connettivo fibroelastico. Arteria muscolare umana, colorazione di Weigert Van Gieson (a, 10x; b, 100x).

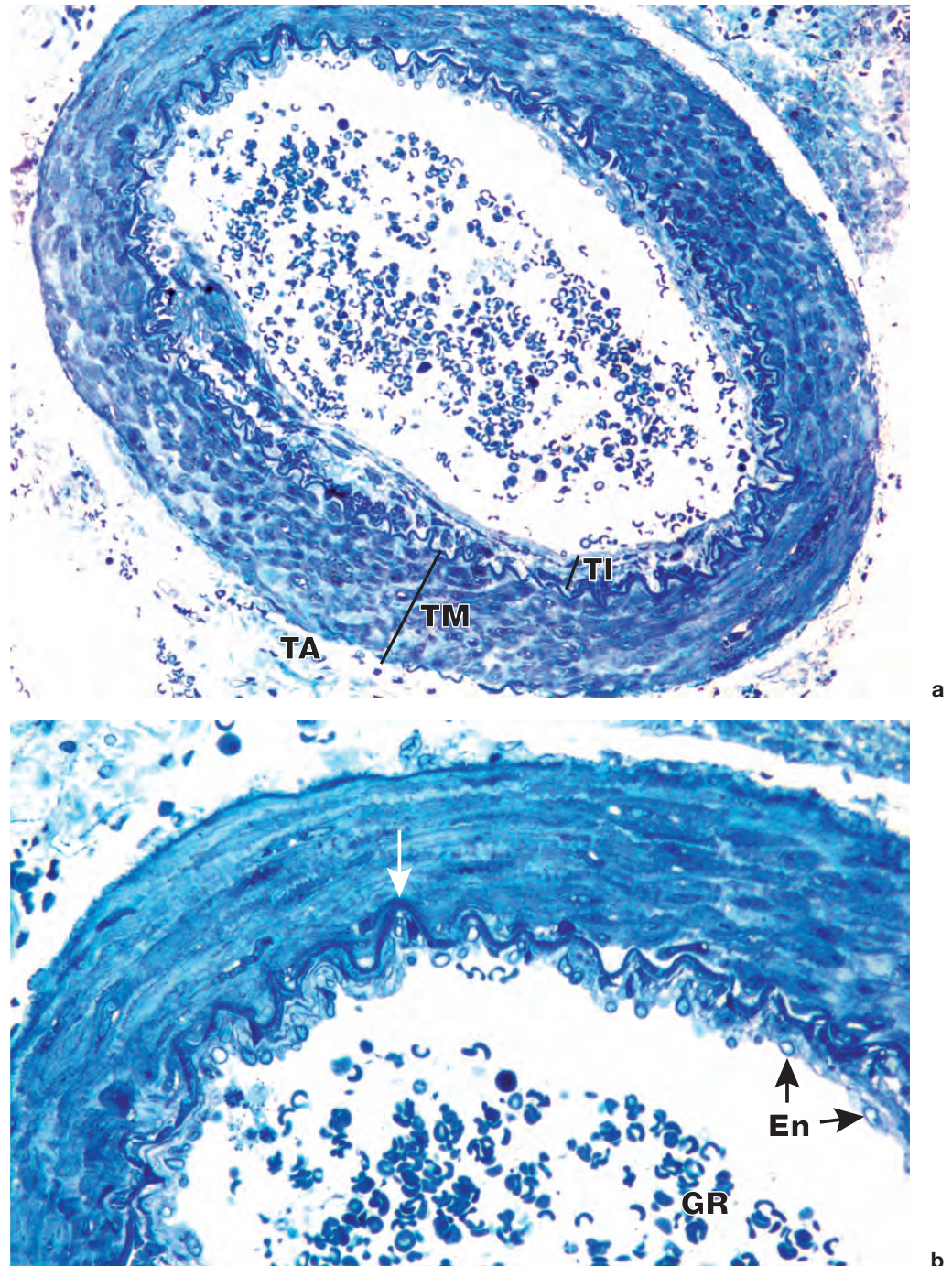
### Arterie di piccolo calibro e arteriole

Hanno un calibro inferiore a 2 mm. Si distinguono le une dalle altre per il numero di strati di cellule muscolari lisce nella tonaca media: nelle arterie di piccolo calibro più grandi la tonaca media è composta da un massimo di sei-otto strati concentrici di cellule muscolari lisce (Fig. 3.10), mentre nelle arteriole ce ne sono al massimo uno o due strati (Fig. 3.11).

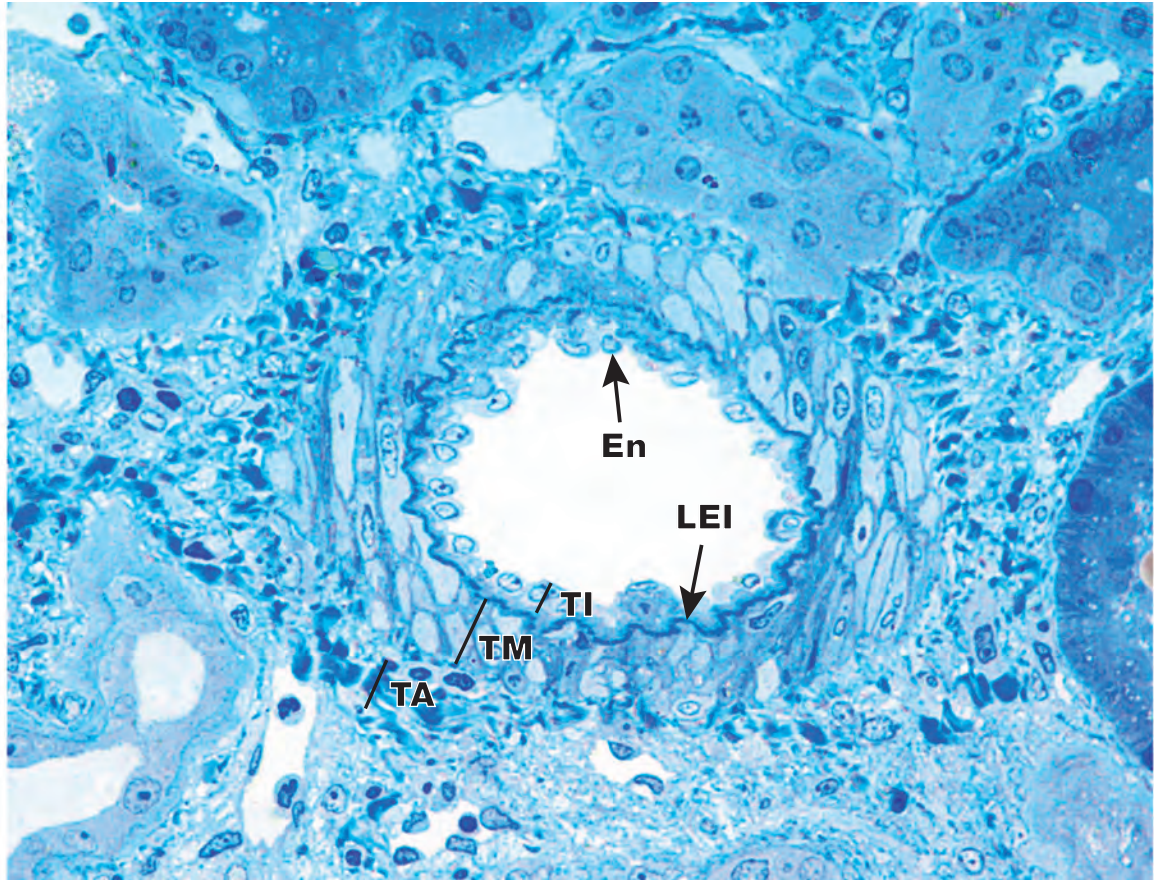
Comprendono i rami arteriosi più distali che alimen-

tano i capillari. Le arteriole, insieme ai capillari e alle venule, costituiscono i vasi del **microcircolo**, sede in cui avvengono gli scambi (gas, liquidi, nutrienti, prodotti catabolici) (Fig. 3.12).

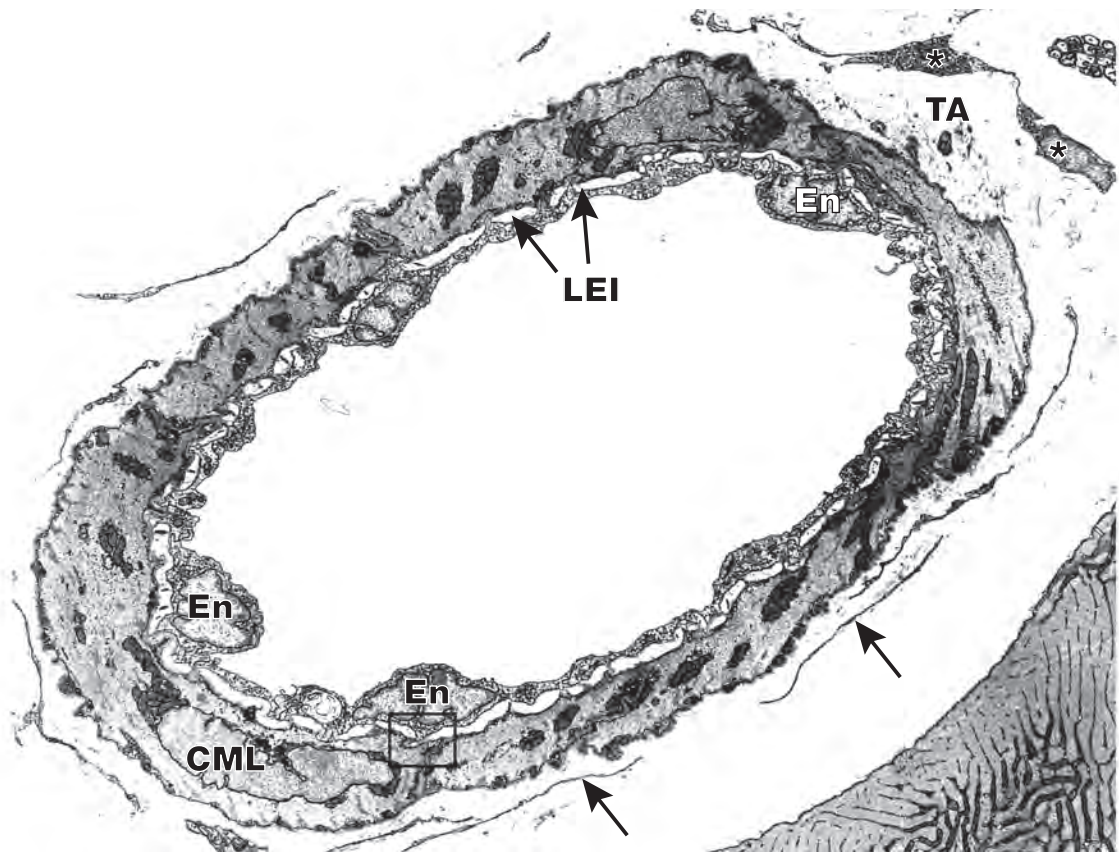
Le arteriole fungono da regolatori del flusso nei letti capillari. La contrazione della muscolatura liscia nell'arteriola aumenta la resistenza vascolare e riduce la quantità di sangue che raggiunge i capillari, fino a fermare completamente il flusso. Pertanto, le arteriole costituiscono un segmento importante del sistema vascolare,



**Figura 3.10 - Arteria di piccolo calibro.** a, Arteria di piccolo calibro in cui vengono evidenziate le tre tonache: intima (TI), media (TM) e avventizia (TA). b, L'ingrandimento di Figura a mostra più chiaramente l'endotelio (En) e la lamina elastica interna (freccia bianca). Il lume contiene numerose cellule del sangue e in particolare i globuli rossi (GR). Rene umano, blu di toluidina (a, 200x; b, 400x).



a



b

perché sono responsabili delle **resistenze periferiche** che controllano la pressione arteriosa sistemica.

Tutte le tonache sono ovviamente più sottili rispetto alle arterie elastiche e muscolari. La lamina elastica interna, ancora evidente nelle piccole arterie, può mancare nelle arteriole.

I segmenti vascolari interposti tra le arteriole e i capillari prendono il nome di **metarteriole**. Sono costituite da uno strato di cellule muscolari, spesso discontinuo.

## Capillari sanguigni

Come già descritto, l'estremità terminale delle arteriole continua in una breve zona di transizione, la metarteriola, e successivamente con piccole strutture tubulari provviste di una parete molto sottile, i **capillari**, con tendenza ad anastomizzarsi (rete capillare). Nel punto in cui i capillari nascono dalle metarteriole è presente un anello di muscolatura liscia, lo **sfintere precapillare**, che regola la quantità di sangue immessa nella rete capillare.

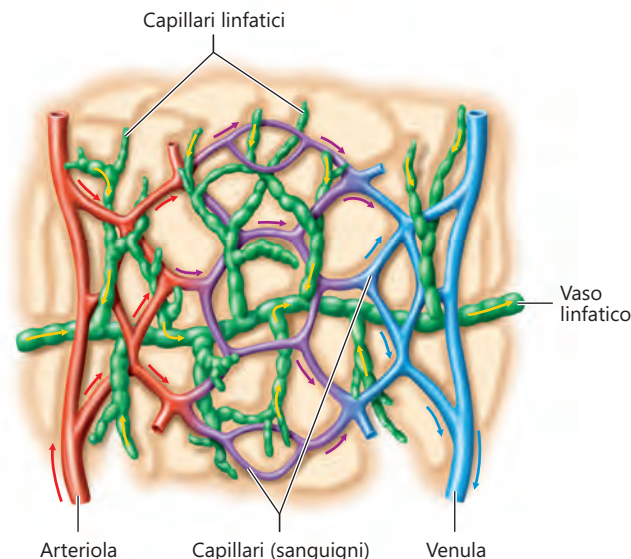
Lo sviluppo della rete capillare dipende dalle necessità funzionali dell'organo: è molto sviluppata nelle ghiandole endocrine, poco sviluppata nei tendini. L'organismo contiene approssimativamente 80.000 chilometri di capillari.

Il calibro dei capillari è appena sufficiente per il passaggio delle cellule del sangue (diametro compreso in media tra 9 e 12  $\mu\text{m}$ ). Nel caso di capillari di piccole dimensioni, il lume è rivestito da una singola cellula endoteliale.

Ogni capillare è costituito da un monostrato di **cellule endoteliali** circondato da membrana basale. Attorno all'endotelio, completamente rivestite dalla membrana basale che può fondersi con quella delle cellule endoteliali, si trovano particolari cellule, i **periciti**, di cui i capillari linfatici (↔ § *Capillari linfatici*) ne sono privi.

## Cellule endoteliali

Sono cellule pavimentose semplici. La porzione più spessa dell'endotelio è quella che contiene il nucleo, che peraltro sporge nel lume, mentre la porzione priva di nucleo è estremamente sottile tanto che le due membrane

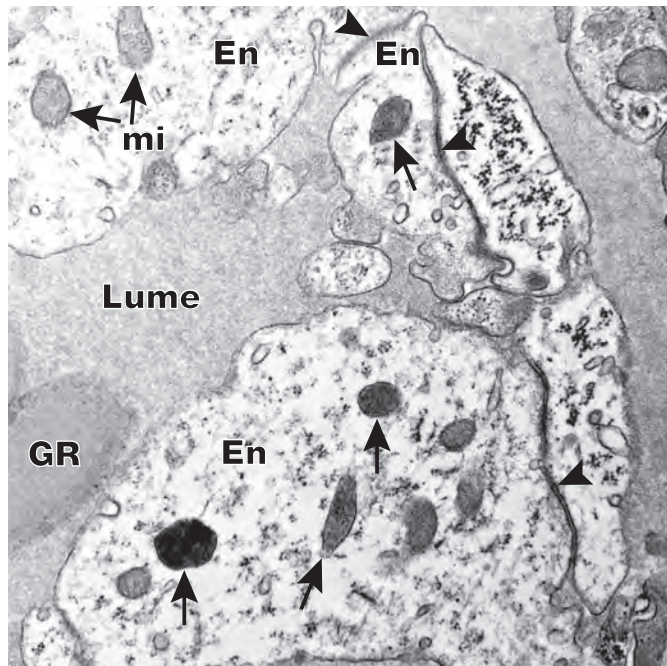


**Figura 3.12 - Microcircolo:** rappresentazione schematica. I capillari linfatici a fondo cieco, colorati in verde, sono strettamente associati alla rete dei capillari sanguigni.

plasmatiche sono separate da un'esile quantità di citoplasma. Le cellule endoteliali sono unite da complessi giunzionali costituiti da: **giunzioni aderenti** (*adherens junction*), **giunzioni occludenti** (giunzioni strette o *tight junction*, che sono molto sviluppate nei capillari del sistema nervoso centrale a costituire la barriera ematoencefalica) e **giunzioni comunicanti** (giunzioni serrate o *gap junction*).

Caratteristica delle cellule endoteliali è la presenza di abbondanti **vescicole di pinocitosi** in prossimità dei due versanti della membrana plasmatica, che servono per il trasporto di liquidi e soluti. Inoltre, sono presenti organelli citoplasmatici rivestiti da membrana, i **corpi di Weibel-Palade** in onore di Ewald R. Weibel (Buchs, 5 marzo 1929 – Bern, 19 febbraio 2019, biologo svizzero) e George E. Palade (Iasi, novembre 1912 – Del Mar, 8 ottobre 2008, biologo e medico rumeno naturalizzato statunitense, premiato nel 1974 con il premio Nobel per la medicina e la fisiologia), che nel 1964 li identificarono al microscopio elettronico nell'endotelio delle arterie polmonari umane e di ratto. I corpi di Weibel-Palade (**Fig. 3.13**) sono vesci-

◀  
**Figura 3.11 - Arteriole.** **a**, Arteriola contenuta nella zona corticale renale. Si nota la presenza di due-tre strati di cellule muscolari lisce nella tonaca media (**TM**). **En**, endotelio; **LEI**, lamina elastica interna; **TA**, tonaca avventizia; **TI**, tonaca intima. **b**, Ultrastruttura di un'arteriola sezionata trasversalmente che presenta la caratteristica parete a tre tonache. Sotto l'endotelio è presente la lamina elastica interna (**LEI**); questa appare come una linea continua, elettronicamente pallida e ondulata, interrotta dai prolungamenti basali delle cellule endoteliali (**En**) che stabiliscono caratteristici contatti mioendoteliali con le cellule muscolari lisce (**CML**) della tonaca media (**riquadro**). La stretta associazione fra questi due tipi di cellule diverse (presente anche nelle arterie elastiche e muscolari) è importante per trasmettere segnali dal lume alla parete del vaso. La tonaca media è costituita da uno strato di cellule muscolari lisce, esternamente alle quali è situata la tonaca avventizia (**TA**). Quest'ultima contiene fibrille collagene e alcuni fibroblasti (**asterischi**) provvisti di lunghi e sottili prolungamenti citoplasmatici (**freccie**). Rene umano, ematossilina-eosina (**a**, 20 $\times$ ) e muscolo scheletrico umano, microscopia elettronica a trasmissione (**b**, 2.200 $\times$ ).



**Figura 3.13 - Capillare di un glomerulo renale.** L'endotelio (En) contiene alcuni corpi di Weibel-Palade (freccie). Le cellule endoteliali sono unite da giunzioni (teste di freccia). Nel lume del capillare è evidente un globulo rosso (GR). mi, mitocondri. Rene umano, microscopia elettronica a trasmissione (25.000 $\times$ ).

cole secretorie specifiche delle cellule endoteliali, che al microscopio elettronico appaiono allungate, con dimensioni di circa  $0,2 \times 2 \mu\text{m}$ , elettrondense e di aspetto regolarmente striato per la presenza di strutture tubulari parallele, costituite dal fattore di von Willebrand e dalla proteina adesiva P-selectina. Il **fattore di von Willebrand** (dal medico finlandese Adolf E. von Willebrand, Vaasa, 1 febbraio 1870 – Pernaja, 12 settembre 1949) è uno dei fattori che interagiscono nella cascata biochimica della coagulazione. La **P-selectina** appartiene alla famiglia delle selectine, ovvero molecole che mediano l'adesione dei leucociti alle pareti endoteliali e il loro rotolamento (*rolling*) al fine di permettere il passaggio dei leucociti dallo spazio intravascolare al tessuto lesso dove svolgeranno il proprio ruolo volto all'eliminazione dell'agente lesivo.

### Periciti

I periciti sono associati a molti capillari sanguigni (e alle venule postcapillari dove la tonaca avventizia è sottile e mancano le cellule muscolari) (Fig. 3.14); sono provvisti di prolungamenti citoplasmatici e stabiliscono contatti giunzionali, mediante **giunzioni comunicanti**, tra di loro e con le cellule endoteliali sottostanti. I periciti contengono i normali organelli citoplasmatici. La presenza di filamenti contrattili lascia ipotizzare che tali cellule siano im-

plicate nella regolazione del flusso sanguigno. In caso di danno tessutale, i periciti possono differenziare in cellule muscolari lisce nelle pareti delle arteriole e delle venule.

### Tipi di capillari

Nella gran parte degli organi, al microscopio ottico i capillari appaiono simili, mentre al microscopio elettronico, grazie alla sua elevata risoluzione, se ne distinguono due differenti tipi:

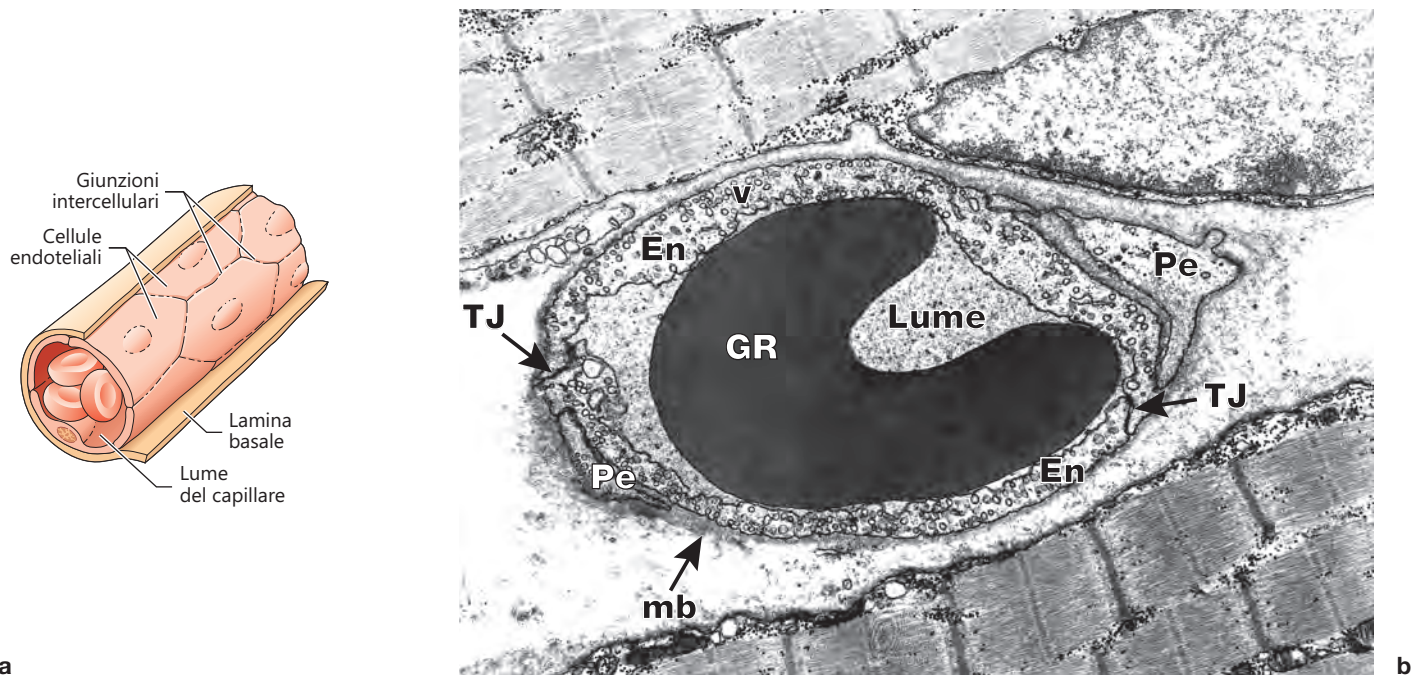
- **capillari continui;**
- **capillari fenestrati.**

I **capillari continui** sono caratterizzati da una lamina ininterrotta di endotelio (cfr. Fig. 3.14). Sono il tipo più comune, ma meno permeabile. Essi si trovano nella cute, nel muscolo scheletrico e cardiaco, nel polmone, nel sistema nervoso centrale e in altri organi. Le molecole attraversano la parete del capillare continuo in tre modi: per diffusione passiva attraverso l'endotelio (gas, ioni e piccole molecole), per trasporto mediato dalle vescicole di pinocitosi (proteine e alcuni lipidi) e per trasporto attraverso lo spazio intercellulare dove possono passare i globuli bianchi (processo chiamato diapedesi o extravasazione leucocitaria che di norma avviene nelle venule postcapillari).

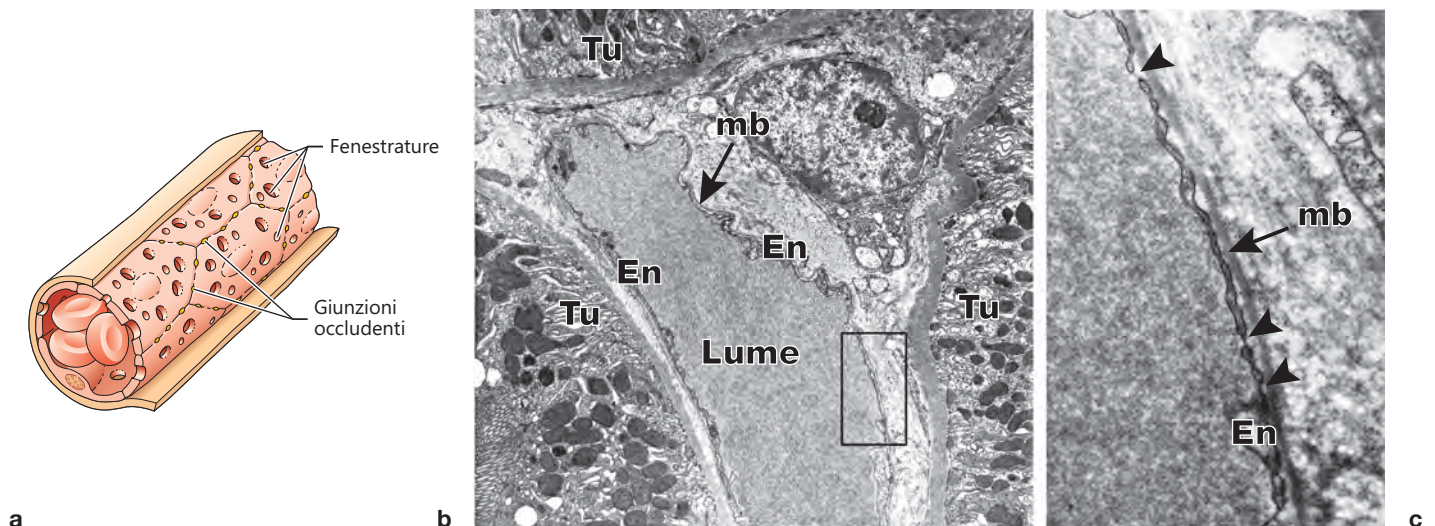
I **capillari fenestrati** sono caratterizzati da cellule endoteliali provviste di **fenestrate** circolari (o **pori**), di diametro di 60-70 nm, chiuse da **diaframmi** assai sottili (Fig. 3.15). Le fenestrate rappresentano dei veri e propri canali nella parete del vaso. I capillari fenestrati hanno permeabilità superiore a quella dei capillari continui. Sono infatti presenti negli organi caratterizzati da importanti scambi con il sangue, come ghiandole endocrine, rene (capillari peritubulari e glomerulari) e tonache mucose intestinali. Tuttavia, i capillari fenestrati del glomerulo renale sono caratteristici, poiché solitamente le fenestrate sono prive di diaframmi; inoltre, lo spessore della membrana basale è tre volte superiore a quello delle membrane basali di altri capillari.

### Capillari sanguigni specializzati

Capillari con la stessa morfologia possono avere una diversa permeabilità. In particolare, i capillari continui del sistema nervoso centrale e quelli della zona corticale timica, essendo rivestiti da cellule gliali ed epiteliali, rispettivamente, sono caratterizzati da una permeabilità più limitata rispetto a quella dei capillari continui presenti in altri organi. Vengono qui descritti i capillari del sistema nervoso centrale, i capillari della zona corticale timica e, a completamento, i particolari capillari appartenenti al microcircolo splenico, ovvero i capillari con guscio. Per maggiori dettagli, si vedano i relativi capitoli.



**Figura 3.14 - Capillare continuo.** **a**, Rappresentazione schematica di un capillare continuo. **b**, Ultrastruttura di un capillare continuo nel muscolo scheletrico sezionato trasversalmente. La parete è costituita da un monostrato ininterrotto di endotelio (**En**) rivestito da una distinta membrana basale (**mb**). Attorno all'endotelio sono riconoscibili due prolungamenti citoplasmatici di periciti (**Pe**). Nel piano di sezione, due cellule endoteliali sono unite da giunzioni occludenti (**TJ**) e contengono numerose vescicole di pinocitosi (**v**). Il lume del capillare ha un calibro appena sufficiente a consentire il passaggio di un globulo rosso (**GR**). Sopra e sotto il capillare sono osservabili i sarcomeri delle fibre muscolari striate. Muscolo scheletrico umano, microscopia elettronica a trasmissione (**b**, 7.100 $\times$ ).



**Figura 3.15 - Capillari fenestrati.** **a**, Rappresentazione schematica di un capillare fenestrato. **b**, Sezione di un capillare fenestrato nella zona corticale renale (capillare peritubulare). L'endotelio (**En**), assai appiattito, è rivestito da una distinta e continua membrana basale (**mb**). Sopra e ai lati del capillare sono riconoscibili porzioni di tre tubuli renali (**Tu**). **c**, Ingrandimento del riquadro di **Figura b** che mostra l'endotelio (**En**) provvisto di numerose fenestrature (o pori) (**teste di freccia**) chiuse da diaframmi assai sottili. Con questo ingrandimento la membrana basale (**mb**) si distingue più facilmente. Rene umano, microscopia elettronica a trasmissione (**b**, 3.810 $\times$ ; **c**, 18.000 $\times$ ).

## Capillari del sistema nervoso centrale

La limitata permeabilità dei capillari nel sistema nervoso centrale, soprattutto a molecole di grandi dimensioni, prende il nome di **barriera ematoencefalica**. Essa ha il compito di proteggere il tessuto nervoso dalla fluttuazione dei livelli di elettroliti, ormoni e metaboliti contenuti nella circolazione sanguigna.

La barriera ematoencefalica è costituita da **capillari continui** le cui cellule endoteliali sono unite da **giunzioni occludenti** che limitano il passaggio di molecole dal sangue al tessuto nervoso. La presenza di un limitato numero di vescicole nelle cellule endoteliali indica che la pinocitosi è piuttosto ridotta. Alla costituzione della barriera ematoencefalica concorrono la **membrana basale sottoendoteliale** e, in maniera determinante, i **pedi terminali (pedicelli) degli astrociti** che formano una guaina intorno ai capillari del sistema nervoso centrale (**Fig. 3.16**).

Attraversano la barriera ematoencefalica le molecole necessarie per l'integrità del tessuto nervoso, come l'ossigeno e l'anidride carbonica, e le molecole solubili ai lipidi, quali l'etanolo e gli ormoni steroidei. Il glucosio (la più importante fonte di energia per i neuroni), gli aminoacidi, i nucleosidi e le vitamine sono trasportati attivamente da specifiche proteine di trasporto transmembrana. Le molecole con un peso molecolare superiore a 550 Da non possono attraversare la barriera ematoencefalica.

Nonostante la presenza diffusa di capillari continui, alcune regioni del sistema nervoso centrale, in particolare quelle localizzate in prossimità delle pareti di terzo e quarto ventricolo nell'encefalo, e per questo chiamate **organi circumventricolari**, contengono capillari fenestrati, privi cioè di barriera ematoencefalica. Possiedono, inoltre, un ependima specializzato per la presenza di particolari aspetti ultrastrutturali (cellule con numerosi microvilli e poche ciglia, abbondanti vescicole apicali eccetera), ma soprattutto per la presenza di un numero cospicuo di **tanicit**, ovvero elementi provvisti di numerosi prolungamenti basali che si spingono negli spazi perivascolari intorno ai sottostanti capillari fenestrati (**Fig. 3.17**). I taniciti partecipano al trasporto dei segnali chimici dal liquido cerebrospinale al tessuto nervoso e al

letto vascolare. I più importanti organi circumventricolari sono: l'organo vascolare della lamina terminale, la ghiandola pineale (epifisi), l'organo subfornicale, l'organo subcommessurale, l'eminenza mediana, la neuroipofisi e l'area postrema. Gli organi circumventricolari sono considerati punti di comunicazione tra sangue, liquido cerebrospinale e parenchima cerebrale e, in generale, servono a mantenere l'omeostasi.



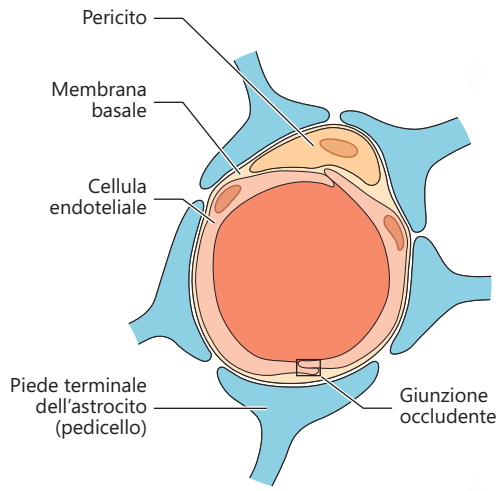
### BARRIERA EMATOENCEFALICA: INFEZIONI E FARMACI

A potenziamento della barriera ematoencefalica, le cellule endoteliali metabolizzano alcune molecole, come farmaci e proteine estranee, per impedire il loro ingresso nel tessuto nervoso. Tuttavia, alcune molecole riescono ad attraversare la barriera ematoencefalica, superando l'ostacolo, come per esempio la **L-DOPA** (levodopa, ovvero L-3,4 diidrossifenilalanina), precursore della dopamina in grado di attraversare la barriera ematoencefalica grazie a un sistema di trasporto di aminoacidi, mentre la dopamina non riesce a entrare nel sistema nervoso centrale. Queste conoscenze vengono utilizzate per il trattamento della **malattia di Parkinson** (caratterizzata da deficit di dopamina) in cui al paziente viene somministrata la L-DOPA, anziché la dopamina.

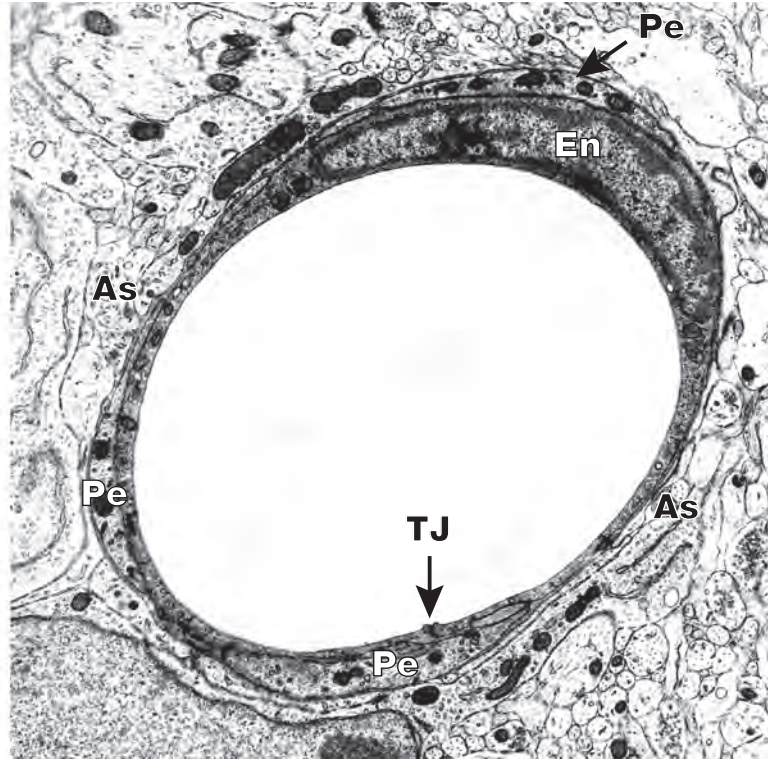
Naturalmente la barriera ematoencefalica, impedendo anche il passaggio di **agenti infettivi**, protegge il sistema nervoso molto efficacemente dalle infezioni, che in questa sede sono piuttosto rare. Tuttavia, poiché le immunoglobuline (gli anticorpi) sono troppo grandi per attraversare la barriera ematoencefalica, le infezioni che coinvolgono il sistema nervoso centrale sono frequentemente molto serie e difficili da trattare.

Gli **organi circumventricolari** sono di grande interesse farmacologico per la loro appartenenza al milieu plasmatico (barriera ematoencefalica assente). Ne è un esempio la stimolazione dei chemocettori del centro del vomito, posti in prossimità dell'area postrema, con farmaci che non possono attraversare la barriera ematoencefalica.

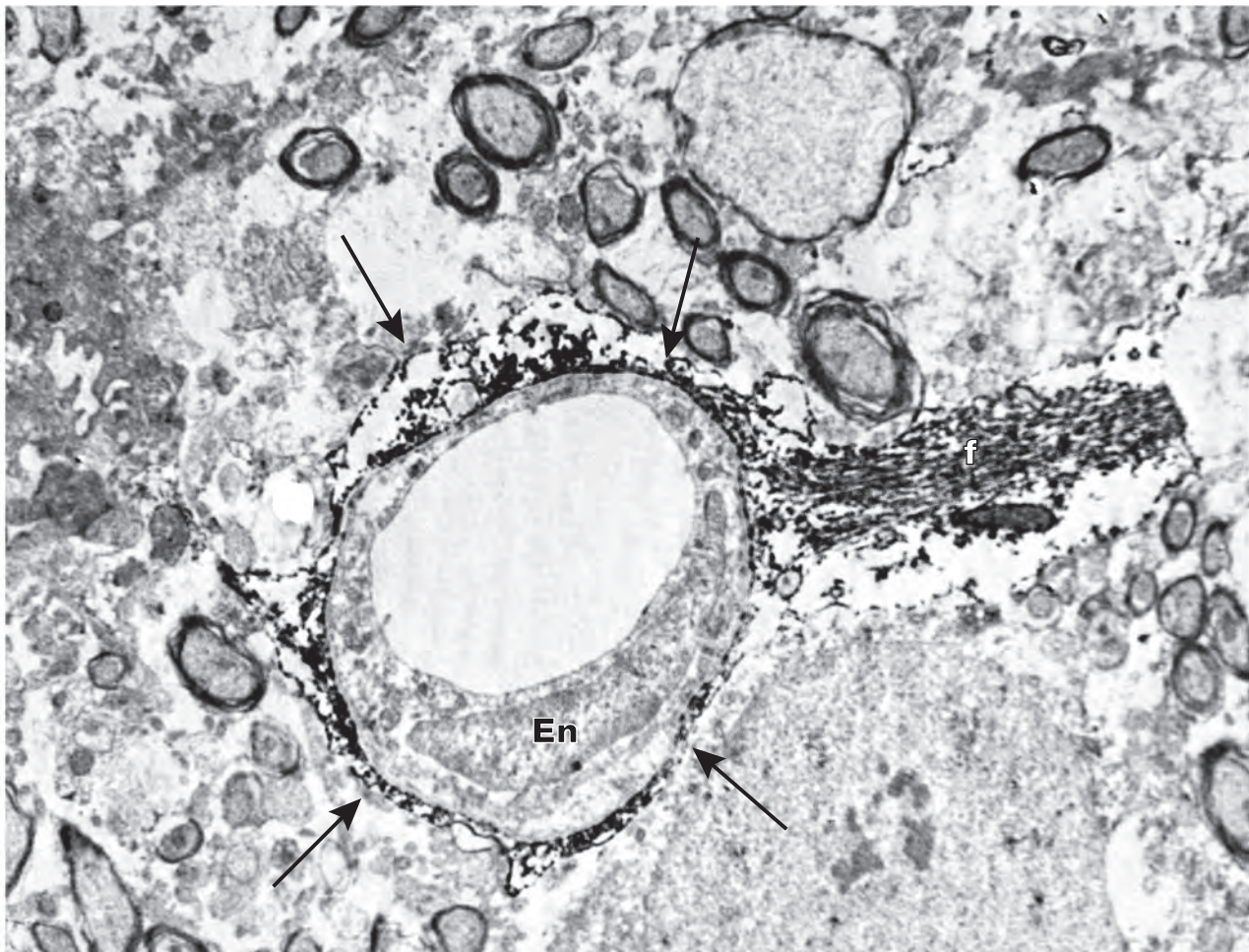
**Figura 3.16 - Barriera ematoencefalica.** **a**, Rappresentazione schematica della barriera ematoencefalica. **b**, Ultrastruttura della barriera ematoencefalica. Essa è caratterizzata da un capillare continuo che poggia su una distinta membrana basale (quest'ultima non è riconoscibile perché l'ingrandimento non è particolarmente elevato). Due processi endoteliali sono uniti da una giunzione occludente (**TJ**). All'esterno sono presenti tre processi citoplasmatici relativi ai periciti (**Pe**). Ancora più esternamente, il capillare è circondato da alcuni sottili prolungamenti citoplasmatici di astrociti, i cosiddetti pedicelli di astrociti (**As**), che formano una guaina intorno al capillare. Inferiormente si nota parte del nucleo di un astrocyto. **c**, Ultrastruttura della barriera ematoencefalica ottenuta con la tecnica dell'immunocitochimica. Con questa tecnica, l'anticorpo marca la proteina acida gliofibrillare (Glial Fibrillary Acid Protein, GFAP) presente nel citoplasma degli astrociti e, pertanto, ne consente l'identificazione. Si nota la relazione tra i prolungamenti degli astrociti marcati con l'anticorpo per la GFAP (**frecce**) e l'endotelio (**En**) di un capillare continuo. In un processo citoplasmatico sono evidenti i filamenti intermedi (**f**). Ipotalamo di topo, microscopia elettronica a trasmissione (**b**, 6.200x) e corteccia cerebrale di ratto, microscopia elettronica a trasmissione (**c**, 5.800x).



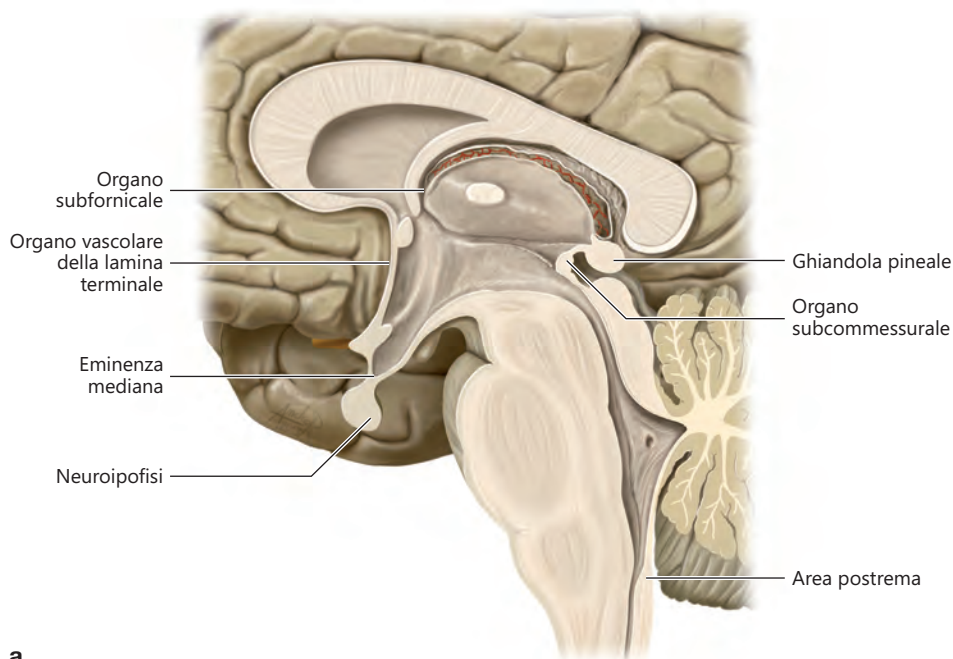
a



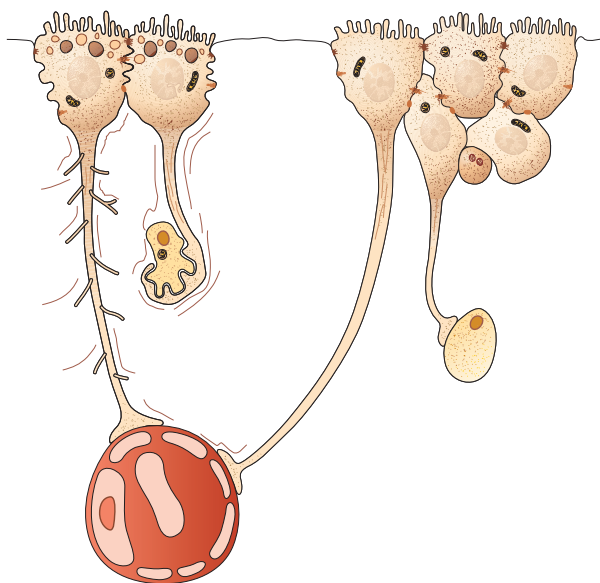
b



c



a



b

**Figura 3.17 - Organi circumventricolari.** a, Rappresentazione schematica della localizzazione degli organi circumventricolari. b, Organizzazione endodiviscolare degli organi circumventricolari: a sinistra, tanciti del recesso infundibolare del terzo ventricolo; a destra, tanciti dell'eminanza mediana.

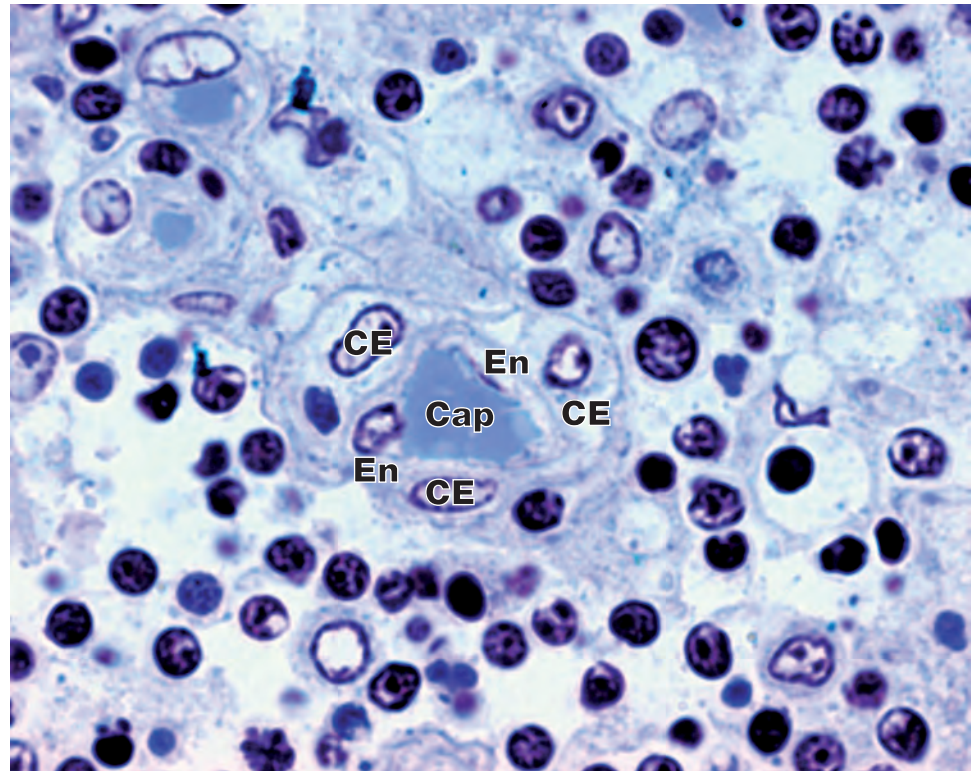
### Capillari della zona corticale timica

Nella zona corticale timica, i **capillari** sono di tipo **continuo** e sono costituiti da cellule endoteliali unite da **giunzioni occludenti**. Le **cellule epiteliali di tipo I**, appartenenti allo stroma timico e anch'esse unite da **giunzioni occludenti**, circondano i capillari, limitandone ulteriormente la permeabilità. Nell'insieme, tutte queste componenti con le relative membrane basali costituiscono la **barriera ematotimica** (Fig. 3.18).

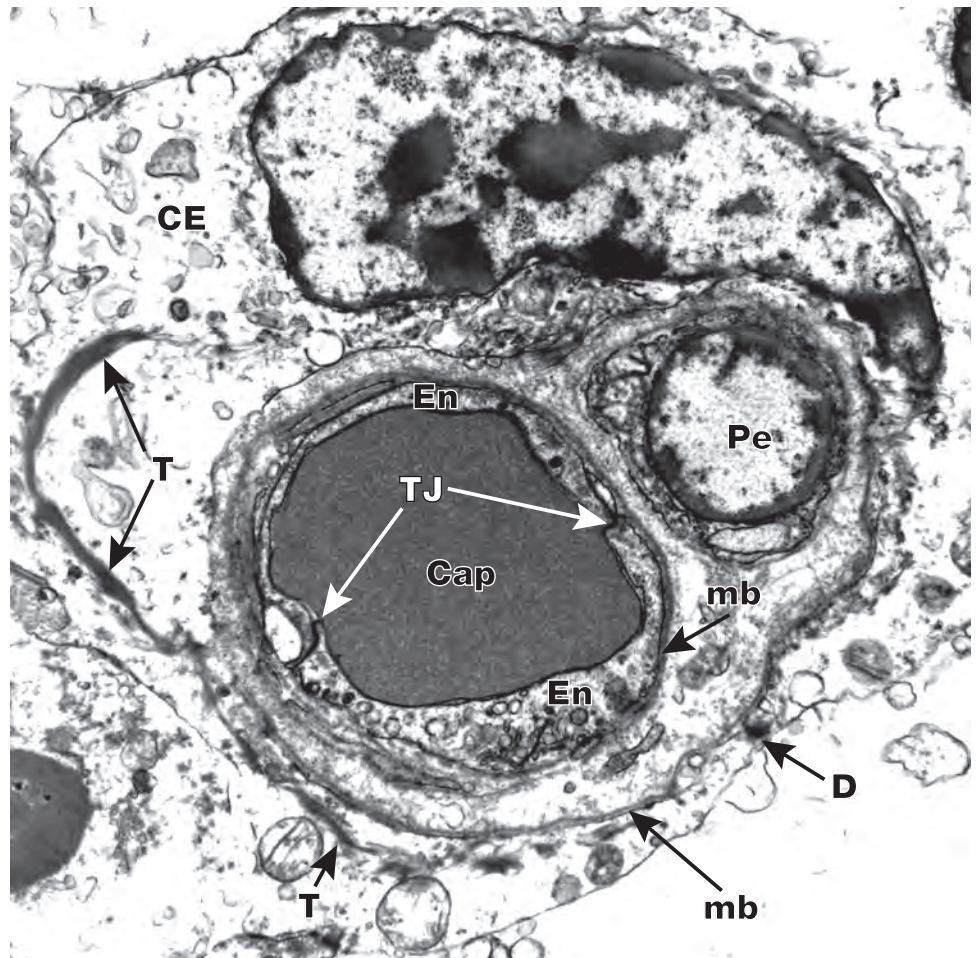
Lo scopo della barriera ematotimica è quello di far maturare i linfociti che debbono acquisire il fenotipo T nella zona corticale in un ambiente privo di antigeni.

### Capillari con guscio della milza

Altri capillari specializzati sono quelli presenti nella polpa rossa della milza, ovvero i **capillari con guscio** (Fig. 4.75). Morfologicamente caratterizzati dalla presenza di tre differenti strati di cellule che circondano l'endotelio, i capillari con guscio non sono collegati con il circolo venoso (la milza è caratterizzata da una **circolazione aperta**) e, pertanto, il sangue fuoriesce per inondare la polpa rossa, tessuto densamente popolato da macrofagi residenti. Tutto ciò è in relazione con la funzione della milza nella filtrazione del sangue dai patogeni e nella rimozione delle cellule del sangue anomale e/o invec-



a



b

**Figura 3.18 - Barriera ematotimica.** **a**, Elevato ingrandimento (immersione) della zona corticale timica in una sezione semifine di timo fetale. Al centro dell'immagine è riconoscibile un capillare (**Cap**) rivestito da cellule endoteliali (**En**). L'endotelio, a sua volta, è circondato dalle cellule epiteliali timiche (**CE**). La conservazione del tessuto non è ottimale poiché il campione proviene da un feto. **b**, Ultrastruttura di un capillare (**Cap**) della zona corticale timica che evidenzia la barriera ematotimica. Questa è costituita dalle giunzioni occludenti (**TJ**) tra le cellule endoteliali (**En**) dei capillari, dalla lamina di cellule epiteliali (**CE**) delimitante gli spazi perivascolari e dalle membrane basali (**mb**) delle rispettive cellule. Tra la cellula epiteliale e il capillare è presente un pericito (**Pe**). Nella cellula epiteliale che circonda il capillare sono riconoscibili alcuni tonofilamenti (**T**) e un desmosoma (**D**). La conservazione del tessuto non è ottimale poiché il campione proviene da un feto. Timo fetale umano, blu di toluidina (**a**, 1.000x) e microscopia elettronica a trasmissione (**b**, 8.700x).

chiate (emocateresi), in particolare degli eritrociti (eritrocateresi), per opera dei macrofagi della polpa rossa.

## Sistemi portali arteriosi e venosi o reti mirabili

In generale, una rete capillare è interposta tra un'arteriola e una venula. In alcuni distretti della circolazione sistemica, i capillari sono intercalati tra due circuiti

vascolari della stessa natura, arteriosa o venosa. Questi sistemi specializzati di capillari prendono il nome di **sistemi portali** (o **reti mirabili**, da latino *mirabilis*, con il significato di ammirare, meravigliarsi), distinti in arteriosi e venosi (Fig. 3.19 a). Il sistema portale arterioso è localizzato nel rene (Fig. 3.19 b) (→ Cap. 9), quello venoso è presente in fegato, ipofisi e pancreas (→ Capp. 7, 10).

## Anastomosi arterovenose

In molti distretti dell'organismo il sangue fluisce dai rami terminali delle arteriole direttamente nelle vene, evitando il circolo capillare. Queste connessioni prendono il nome di **anastomosi arterovenose** (o **shunt arterovenosi**). Esse originano come rami laterali delle arteriole e sboccano direttamente nelle venule. Sono caratterizzate da tre segmenti:

- quello iniziale, in prossimità del versante arterioso, ha una struttura simile alle arteriole da cui origina;
- quello terminale assomiglia alle venule nelle quali confluisce;
- il segmento intermedio è provvisto di un'importante componente muscolare.

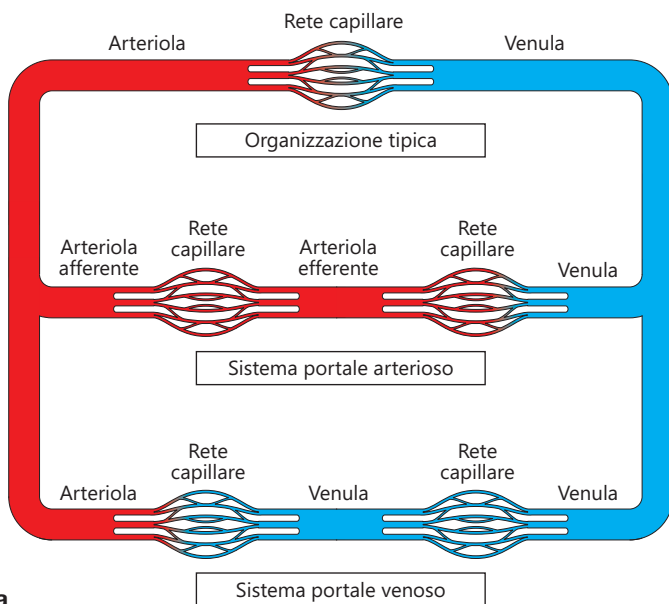
Quando le anastomosi arterovenose sono contratte, tutto il sangue viene convogliato nella rete capillare; quando si rilassano, il sangue fluisce direttamente nelle vene: questo dispositivo vascolare svolge un importante ruolo nella regolazione del flusso sanguigno di una determinata regione.

Nella cute, le anastomosi arterovenose sono molto abbondanti e servono per il meccanismo della **termoregolazione**: rimangono chiuse durante l'esposizione al freddo, mentre si dilatano durante la perdita di calore.

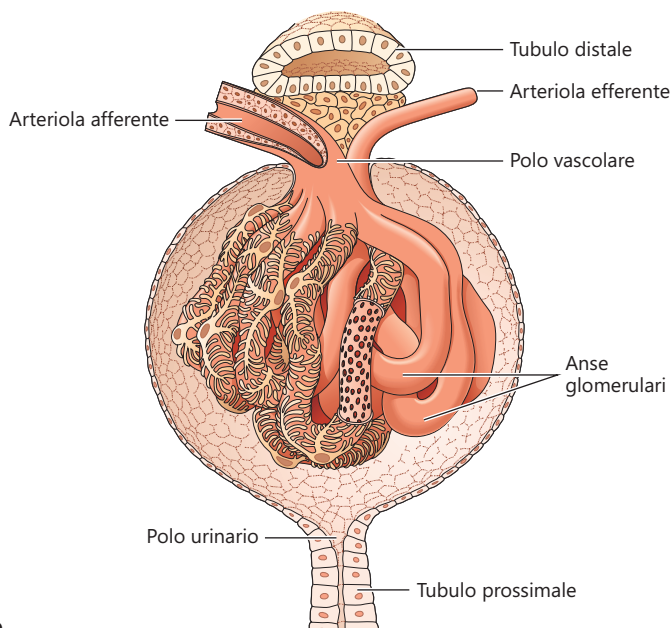
## Vene

Le vene sono condotti membranosi che trasportano il sangue dai capillari al cuore. Essendo vasi a bassa pressione, la forza che spinge il sangue refluo dagli organi verso il cuore, spesso contro gravità come negli arti, deriva dalla combinazione della contrazione della tonaca media della parete venosa e della contrazione dei muscoli scheletrici che esercitano una compressione esterna sulle vene. Il loro calibro e lo spessore della parete aumentano approssimandosi al cuore. Vengono classificate in quattro tipi sulla base delle dimensioni:

- **venule**, che vengono ulteriormente suddivise in **venule postcapillari** e **venule muscolari**; hanno un diametro che arriva fino a 0,1 mm;
- **vene di piccolo calibro**, che hanno un diametro da 0,1 a 1 mm;

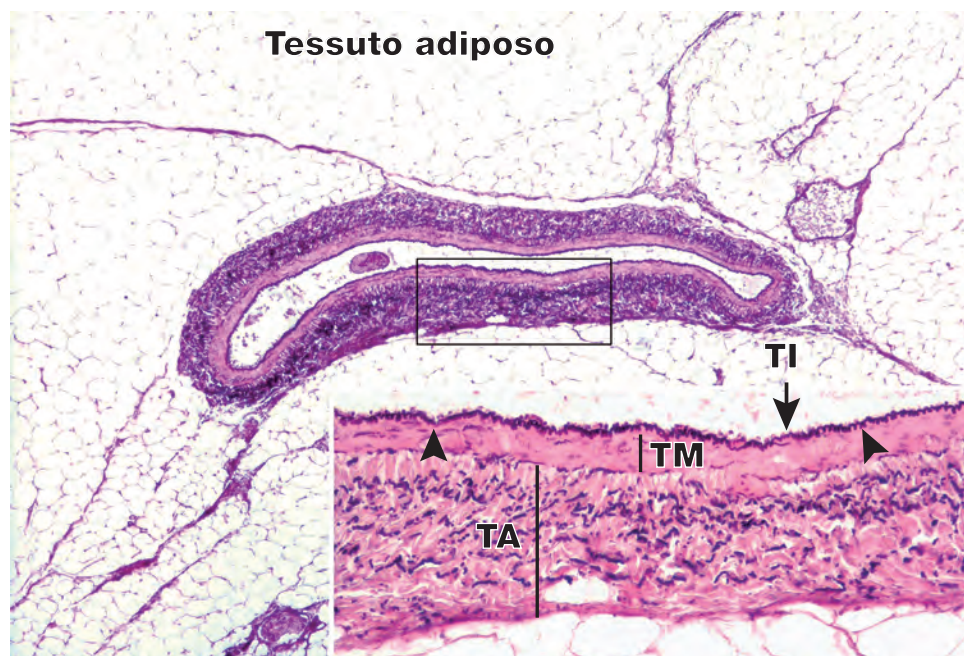


a



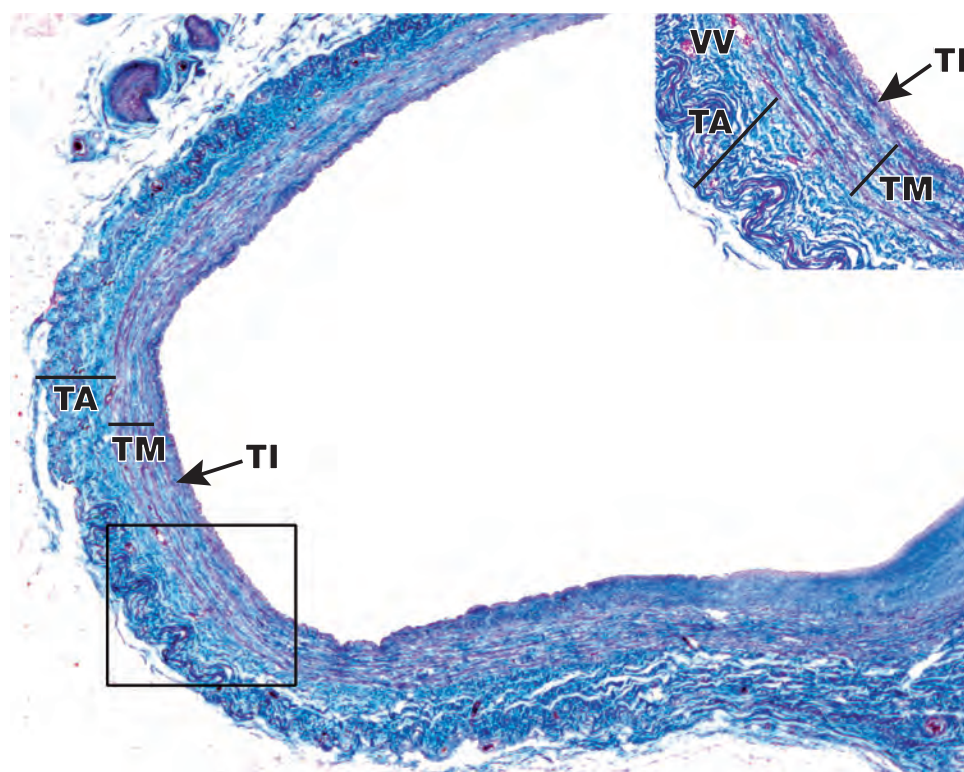
b

**Figura 3.19 - Sistemi portali.** a, Rappresentazione schematica. b, Rete mirabile arteriosa nel glomerulo renale: i vasi capillari sono interposti tra arteriola afferente e arteriola efferente.



a

**Figura 3.20 - Vene.** **a**, Sezione di vena circondata da tessuto adiposo. La vena appare collassata. Nell'inserto, che corrisponde all'ingrandimento del riquadro, si notano la tonaca intima (**TI**), la tonaca media (**TM**) e la spessa tonaca avventizia (**TA**). Le lamelle di tessuto elastico sono maggiormente concentrate nella tonaca avventizia, sotto forma di brevi segmenti. Contrariamente a quanto descritto nel testo, in questo preparato di vena è evidente la lamina elastica interna (**teste di freccia**). **b**, Sezione di una vena a tutto spessore. Il tipo di colorazione utilizzato in questa sezione colora intensamente in blu il tessuto connettivo e in rosso le cellule muscolari lisce. Sono evidenti le tre tonache, che però sono meno definite: tonaca intima (**TI**), media (**TM**) e avventizia (**TA**). L'inserto corrisponde all'ingrandimento del riquadro. In particolare, esso mostra lo scarso sviluppo della tonaca media (**TM**), che appare anche piuttosto lassa, e la più sviluppata tonaca avventizia (**TA**). La tonaca intima (**TI**) è sottile. Nella tonaca avventizia sono riconoscibili i *vasa vasorum* (**VV**). Vena umana, colorazione per l'elastina (**a**, 40×; **inserto a**, 100×) e colorazione di Picro-Mallory (**b**, 20×; **inserto b**, 100×).



b

- **vene di medio calibro**, che hanno un diametro che varia da 1 a 10 mm; la maggior parte delle vene del sistema venoso profondo, che decorre accompagnando le arterie, appartiene a questa categoria (per esempio le vene radiale, tibiale, poplitea);
- **vene di grande calibro**, con un diametro superiore ai 10 mm; appartengono alle vene di grande calibro le vene cave, le vene succlavie e la vena porta.

Anche la parete delle vene (in particolare di piccolo, medio e grande calibro) è costituita da tre tonache, **intima**, **media** e **avventizia**, che però sono meno definite rispetto a quelle delle arterie (**Fig. 3.20**). La tonaca media è poco sviluppata e contiene una maggiore quantità di tessuto connettivo. La tonaca avventizia è invece più sviluppata della tonaca media. Nell'insieme, dunque, la parete di una vena è più sottile, in quanto non sottoposta a elevata



**Figura 3.21 - Differenze strutturali tra arterie e vene.** Fascio vascolonervoso circondato da tessuto adiposo. In particolare, l'arteria mostra una parete molto spessa, con una tonaca media ricca di tessuto elastico (e) organizzato in lamelle e un lume beante. La vena ha una parete molto sottile e collassata e un contenuto elastico appena evidente. N, nervi. Arteria e vena umane, colorazione per l'elastina (40x).

pressione sanguigna, contiene più tessuto connettivo che muscolatura liscia e il tessuto connettivo contiene anche tessuto elastico, che tuttavia è quantitativamente inferiore a quello di un'arteria di calibro simile. Nelle sezioni istologiche le vene, contenendo una minore quantità di tessuto elastico, appaiono collassate e con il lume a fessura (il lume, che di norma è più grande di quello delle arterie di pari calibro, è circolare solo se le vene vengono fissate quando sono distese), mentre le arterie rimangono beanti (Fig. 3.21). Nelle vene, la lamina elastica interna non è così ben distinta come nelle arterie.

La maggior parte delle vene, in particolare quelle che trasportano sangue contro la forza di gravità, è dotata di **valvole** che impediscono il reflusso di sangue. Una valvola è costituita da una proiezione intraluminale della tonaca intima e pertanto presenta tessuto connettivo rivestito da cellule endoteliali.



### VENE VARICOSE

Le dilatazioni delle vene prendono il nome di **varici**. Anche se la presenza di vene varicose si può osservare in qualsiasi regione del corpo, quelle più comunemente colpite sono le vene safene degli arti inferiori, le vene della regione anorettale (emorroidi), le vene dell'esofago inferiore (varici esofagee) e le vene del funicolo spermatico (varicocele).

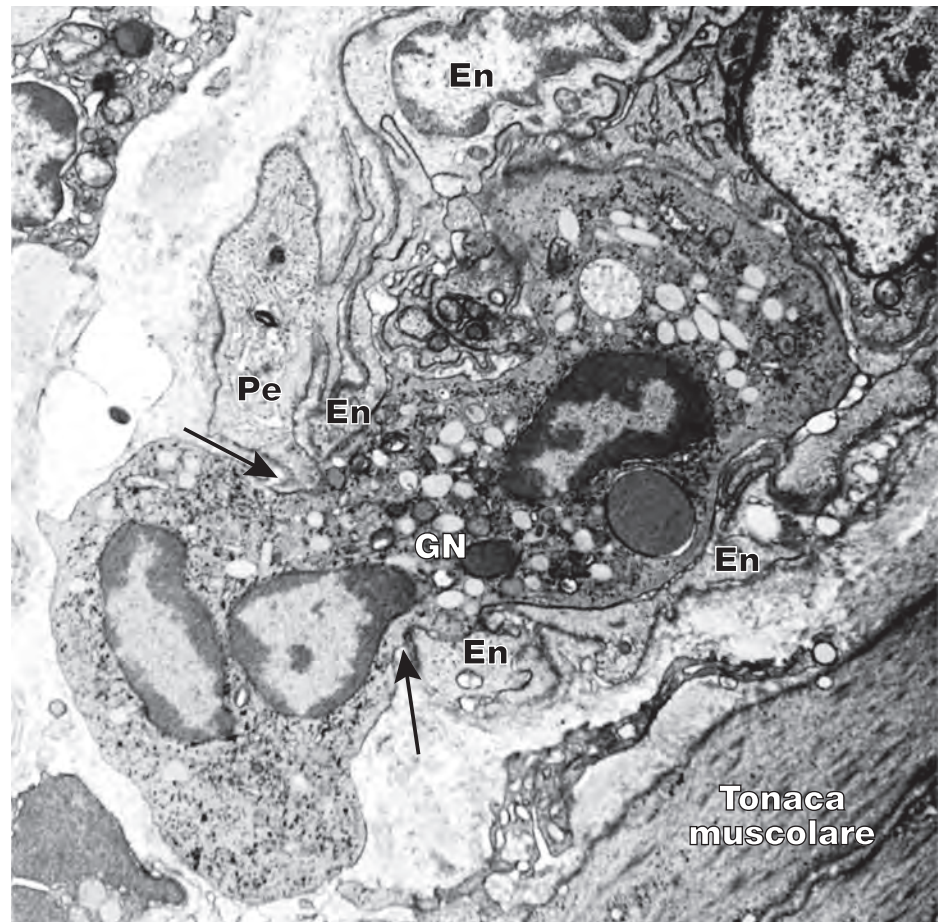
Avendo appena descritto le caratteristiche generali delle vene, qui di seguito viene descritta la struttura delle venule (postcapillari e muscolari).

### Venule postcapillari

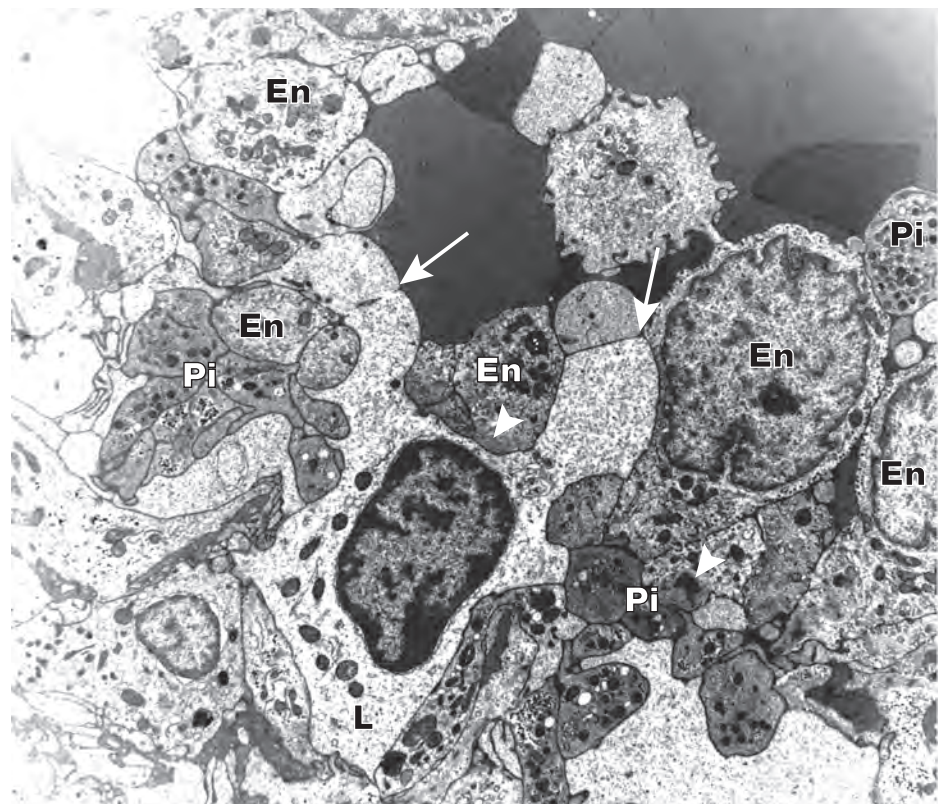
Le **venule postcapillari** ricevono il sangue dai capillari e hanno un diametro da 10 a 50  $\mu\text{m}$ . Sono canali rivestiti da endotelio che poggia sulla membrana basale e circondati da una delicata tonaca avventizia contenente pochi fibroblasti e fibre collagene. Sono prive di tessuto muscolare (tonaca media) e pertanto permeabili ai soluti quanto i capillari. Come nei capillari, anche la parete delle venule postcapillari è sostenuta dai periciti.

Le venule postcapillari sono la sede preferita di migrazione per i globuli bianchi (neutrofili, macrofagi e altri leucociti) dentro e fuori dal circolo attraverso un meccanismo chiamato **diapedesi** (Fig. 3.22). Ciò è dovuto al fatto che il loro endotelio contiene poche giunzioni occludenti ed è relativamente permeabile. L'endotelio delle venule postcapillari è il sito principale d'azione degli agenti vasomotori come l'istamina e la serotonina, che ne aumentano la permeabilità ai liquidi e ai globuli bianchi verso i tessuti circostanti.

I capillari e le venule postcapillari sono vasi di scambio. Le loro pareti consentono gli scambi (di gas, liquidi, nutrienti, prodotti catabolici) tra sangue e liquido interstiziale che circonda le cellule. Insieme alle arteriole, i



a



b

**Figura 3.22 - Diapedesi.** **a**, Un granulocito neutrofilo (**GN**) sta attraversando per diapedesi la parete di una venula postcapillare contenuta nella tonaca muscolare dell'intestino tenue. In prossimità della stretta apertura della parete endoteliale (**En**), la cellula presenta un restringimento (**freccie**). **Pe**, pericito. **b**, Porzione di sinusoidi splenici che mostra la presenza di due soluzioni di continuità occupate da prolungamenti citoplasmatici (**freccie**) di un linfocita (**L**) che sta entrando nel lume. Ai lati del linfocita sono riconoscibili numerose piastrine (**Pi**). L'endotelio contiene nella regione basale le fibre da stress (**teste di freccia**). Duodeno umano, microscopia elettronica a trasmissione (**a**, 7.900x) e milza umana, microscopia elettronica a trasmissione (**b**, 2.400x).

capillari e le venule postcapillari costituiscono il **microcircolo** di un organo (cfr. Fig. 3.12).

Ci sono due tipi di venule postcapillari altamente specializzate, i sinusoidi e le venule postcapillari a endotelio alto.

I **sinusoidi** mostrano lume ampio, irregolare e decorso tortuoso, perché si adattano a occupare gli spazi delimitati dal parenchima che li contiene. Si trovano tipicamente in fegato, milza e midollo osseo, organi in cui sono richiesti ampi scambi tra sangue e parenchima. Le caratteristiche ultrastrutturali di questi vasi cambiano secondo l'organo e lo specifico tessuto in cui si trovano.

Nel **fegato**, le cellule endoteliali hanno grandi aperture citoplasmatiche (pori), di calibro pari a 100-150 nm, e sono separate da grandi spazi; sono prive di membrana basale e, inoltre, sono strettamente associate alle cellule stellate epatiche (esterne all'endotelio) e ai macrofagi epatici o cellule di Kupffer (situati internamente all'endotelio o in posizione endoteliale) (Fig. 3.23 a). La discontinuità dell'endotelio e la virtuale assenza della membrana basale garantiscono, pertanto, la possibilità di un intimo e ampio scambio fra il plasma e le superfici vascolari degli epatociti, che possono in questo modo assorbire e secernere sostanze direttamente da e nel flusso sanguigno.

Nella **milza**, le cellule endoteliali, disposte longitudinalmente, contengono nel citoplasma basale le fibre da stress che ne controllano la permeabilità; inoltre, sono rivestite da una membrana basale discontinua che si dispone concentricamente (Fig. 3.23 b). Questo rapporto tra endotelio e membrana basale osservato nel sinusoidi splenico, patognomiconico di quest'organo, viene definito a "doga di botte".

Infine, nel **midollo osseo** l'endotelio è discontinuo per la presenza di grandi aperture citoplasmatiche e la membrana basale è assente oppure, se presente, è difficile da conservare. Solitamente, il sinusoidi midollare è rivestito dalle cellule reticolari avventiziali che contribuiscono alla formazione della barriera (Fig. 3.23 c).

Per maggiori dettagli sui sinusoidi si vedano i rispettivi capitoli dedicati a fegato (➔ Cap. 7), milza e midollo osseo (➔ Cap. 4).

Le **venule postcapillari a endotelio alto** sono vasi speciali, i soli rivestiti da endotelio cubico, anziché pavimentoso (Fig. 3.24). A eccezione della milza, esse si trovano negli organi linfoidei (timo, linfonodi e tonsille) e nei tessuti linfoidei associati alle mucose e sono considerate canali preferenziali per l'entrata (*homing*) di linfociti nel parenchima di questi organi e tessuti.

### Venule muscolari

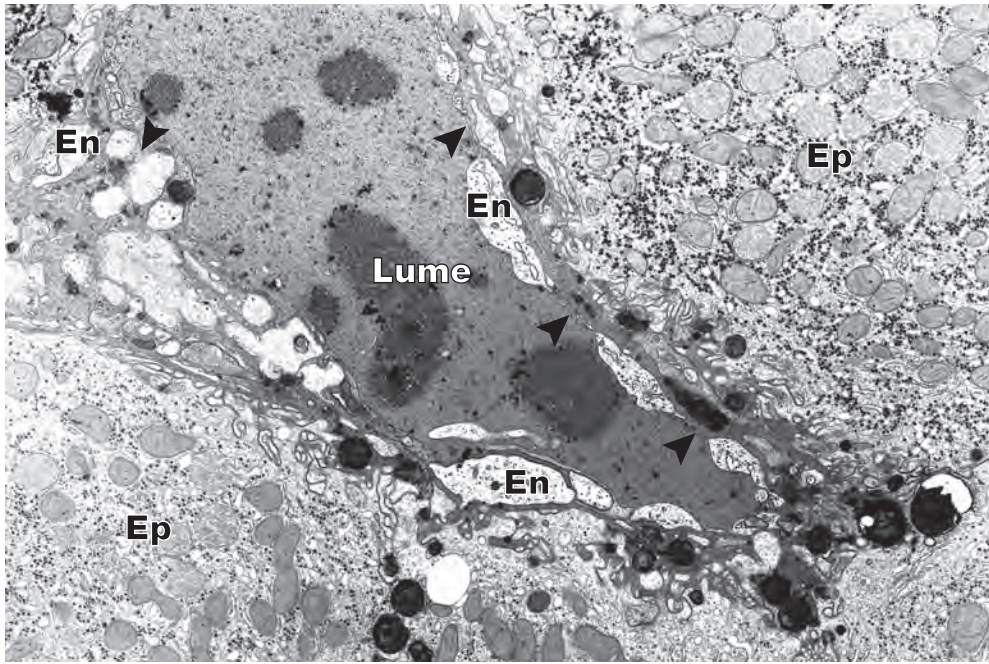
Le **venule muscolari** (diametro di 50-100  $\mu\text{m}$ ) si distinguono dalle venule postcapillari per la presenza di una sottile tonaca media, costituita da uno o due strati di cellule muscolari lisce, e di una sottile tonaca avventizia. Di solito le venule muscolari sono prive di periciti.

## SISTEMA VASCOLARE LINFATICO

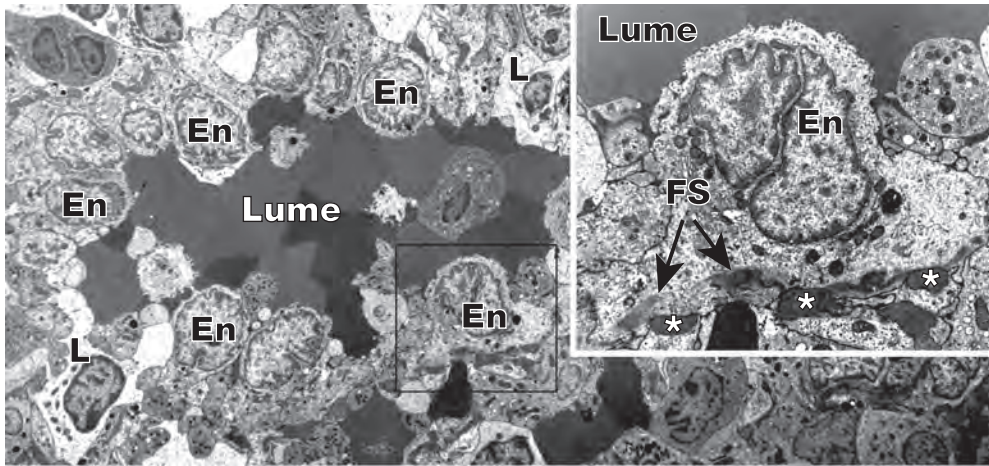
La maggior parte degli organi è provvista, oltre che di vasi sanguigni, anche di vasi linfatici. A differenza dei vasi sanguigni che portano il sangue ai tessuti e che li drenano, i vasi linfatici sono unidirezionali ed effettuano il trasporto solo a partire dai tessuti (Fig. 3.25). Il sistema vascolare linfatico rappresenta un circolo di drenaggio del liquido interstiziale, che fuoriesce dai capillari sanguigni nell'ambiente extracellulare dei tessuti connettivi e che non viene recuperato tutto dagli stessi capillari. Grazie alla circolazione linfatica, il volume del liquido extracellulare rimane costante; inoltre, vengono recuperate le proteine plasmatiche che non sono riuscite ad attraversare le pareti dei capillari sanguigni.

La circolazione linfatica inizia con i **capillari linfatici** che drenano un liquido chiaro che deriva dall'interstizio e che, una volta nel capillare linfatico, prende il nome di **linfa**. Grazie alla loro maggiore permeabilità, i capillari linfatici sono più efficienti dei capillari sanguigni nella rimozione dei fluidi ricchi di proteine dagli spazi intercellulari. I capillari linfatici sono anche specializzati nel raccogliere lipidi alimentari assorbiti dall'intestino tenue, molecole infiammatorie e cellule immunitarie.

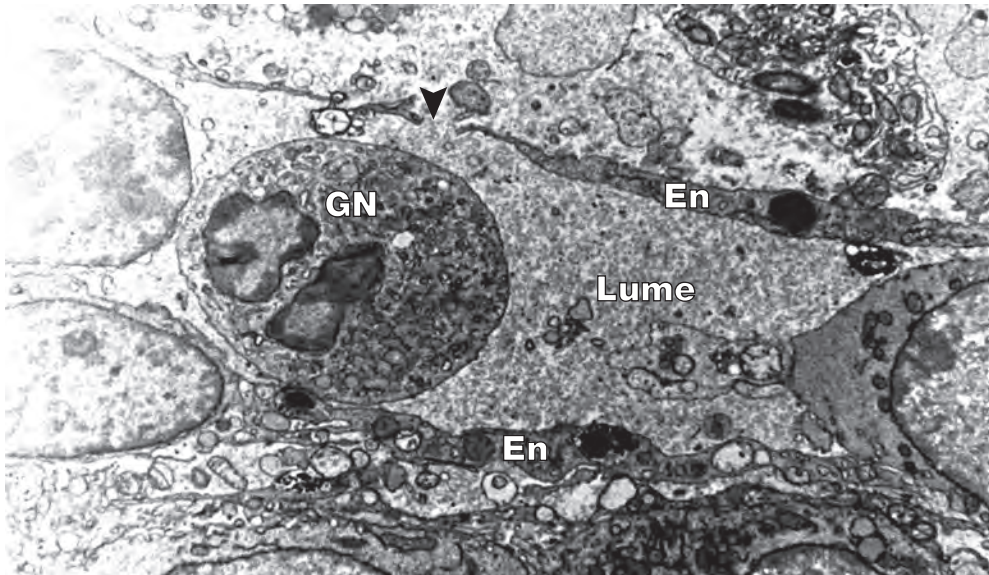
**Figura 3.23 - Sinusoidi.** **a**, Sinusoide epatico che decorre tra due lamine di epatociti (**Ep**). Si noti l'endotelio (**En**) discontinuo provvisto di ampie e numerose fenestrature (**teste di freccia**) prive di diaframmi. Alcune fenestrature sono attraversate da materiale proteinaceo (materiale più elettrondenso contenuto nel lume del sinusoidi). Esternamente, l'endotelio non è rivestito da una distinta membrana basale. Secondo alcuni Autori questa è discontinua. **b**, Sezione trasversa di parte di un sinusoidi splenico. Le cellule endoteliali, frequentemente provviste di nucleo, sono rivestite da una distinta ma discontinua membrana basale (meglio evidenziabile nell'inserito). Si notano due linfociti (**L**) che stanno attraversando le fessure dell'endotelio per entrare in circolo. Numerose cellule del sangue sono contenute nel lume. Nell'**inserto**, che è l'ingrandimento del riquadro, viene mostrata una cellula endoteliale che contiene sul versante basale le fibre da stress (**FS**). Queste sono strettamente associate alla discontinua membrana basale (**asterischi**) e controllano le fessure endoteliali. **c**, Porzione di un sinusoidi del midollo osseo la cui parete è rivestita da endotelio provvisto di un'ampia apertura (**testa di freccia**). Manca una distinta membrana basale. Nel lume del sinusoidi è riconoscibile un granulocito neutrofilo (**GN**). Fegato umano, microscopia elettronica a trasmissione (**a**, 3.810 $\times$ ), milza umana, microscopia elettronica a trasmissione (**b**, 2.750 $\times$ ; **inserto**, 6.000 $\times$ ) e midollo osseo umano, microscopia elettronica a trasmissione (**c**, 4.600 $\times$ ).



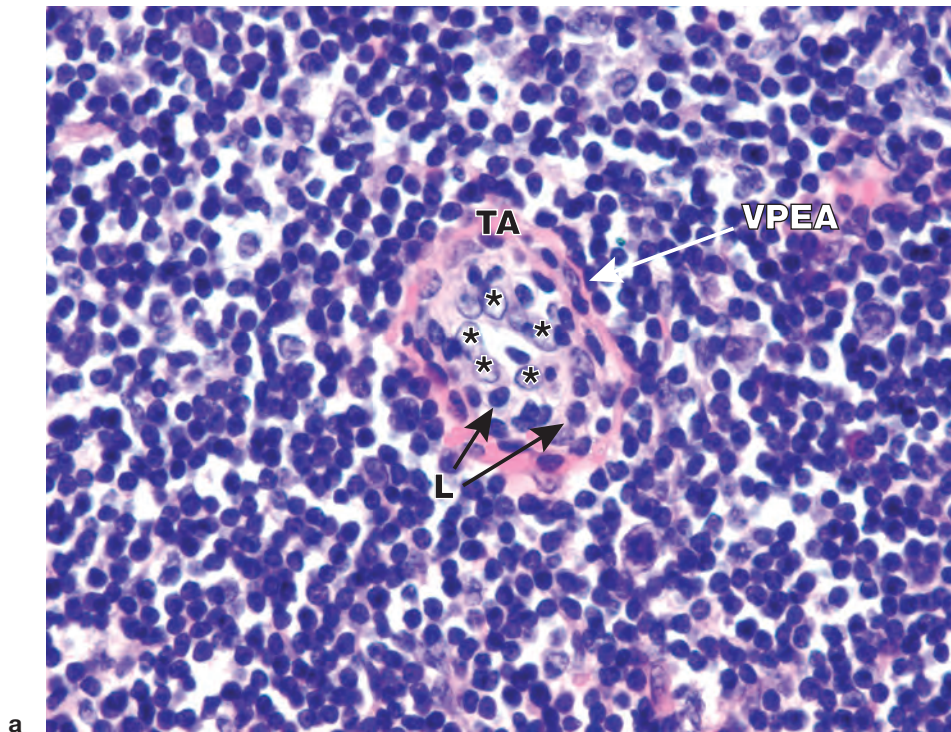
a



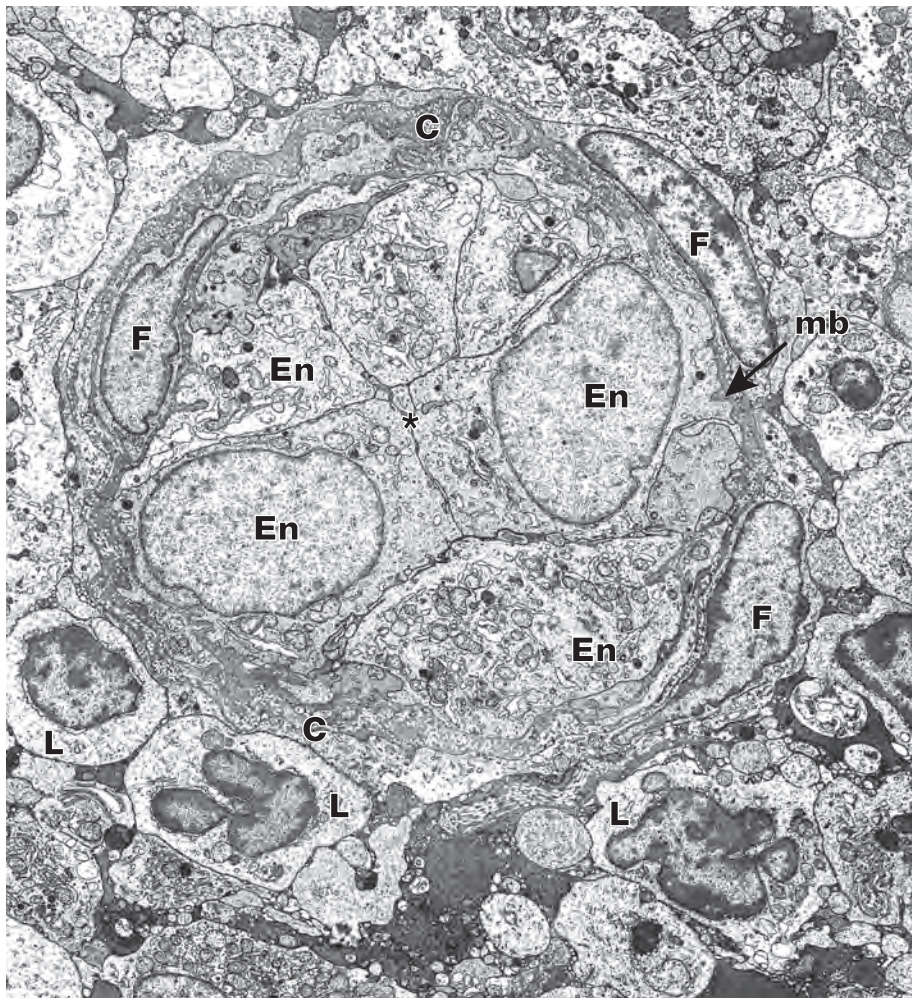
b



c

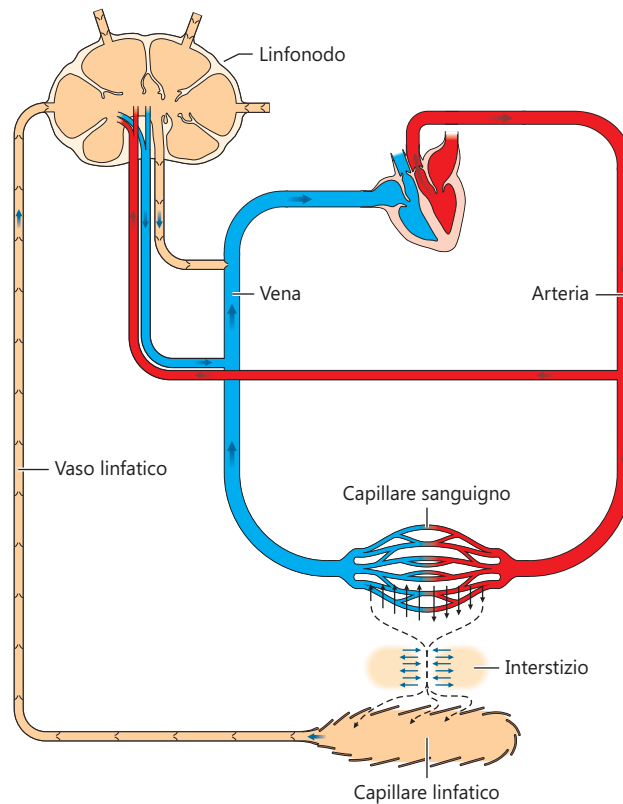


a



b

**Figura 3.24 - Venule postcapillari a endotelio alto.** **a**, Sezione trasversale di una venula postcapillare a endotelio alto (VPEA) contenuta nella zona paracorticale di un linfonodo. Le venule postcapillari a endotelio alto sono vasi rivestiti da endotelio isoprismatico (asterischi). All'esterno è riconoscibile una sottile tonaca avventizia (TA), eosinofila, costituita da tessuto connettivo. Alcuni linfociti (L) stanno attraversando la parete del vaso per entrare nel parenchima linfonodale. **b**, Ultrastruttura di una venula postcapillare a endotelio alto. È evidente la forma cubica (alta) dell'endotelio (En). Il lume del vaso non è riconoscibile (asterisco). Esternamente all'endotelio è presente una distinta membrana basale (mb) e più esternamente sono riconoscibili i fibroblasti (F) e le fibre collagene (C) che costituiscono la sottile tonaca avventizia del vaso. Alla periferia della venula sono evidenti alcuni linfociti (L). Linfonodo umano, ematossilina-eosina (**a**, 400 $\times$ ) e microscopia elettronica a trasmissione (**b**, 2.950 $\times$ ).



**Figura 3.25 - Rapporti fra i sistemi circolatori sanguigno e linfatico:** rappresentazione schematica.

Dai capillari linfatici la linfa passa nei vasi di diametro maggiore, chiamati **vasi linfatici**, che alla fine si uniscono in due tronchi principali, il **dotto toracico** e il **dotto linfatico destro**, che, a propria volta, confluiscono nelle grosse vene alla base del collo; pertanto, tramite il circolo linfatico, alternativo a quello sanguigno, la linfa dall'interstizio entra nel sangue.

Man mano che i vasi linfatici diventano più grandi, la loro parete si ispessisce per la presenza di tessuto connettivo e tessuto muscolare. I vasi linfatici sono distinguibili dai vasi sanguigni delle stesse dimensioni per la parete ondulata e il lume ampio in rapporto allo spessore (che è molto sottile) della parete; sono sempre privi di globuli rossi, mentre frequentemente contengono globuli bianchi. Inoltre, i vasi linfatici possono contenere un materiale amorfo colorato corrispondente alle proteine della linfa che precipitano durante la fase di allestimento del preparato istologico.

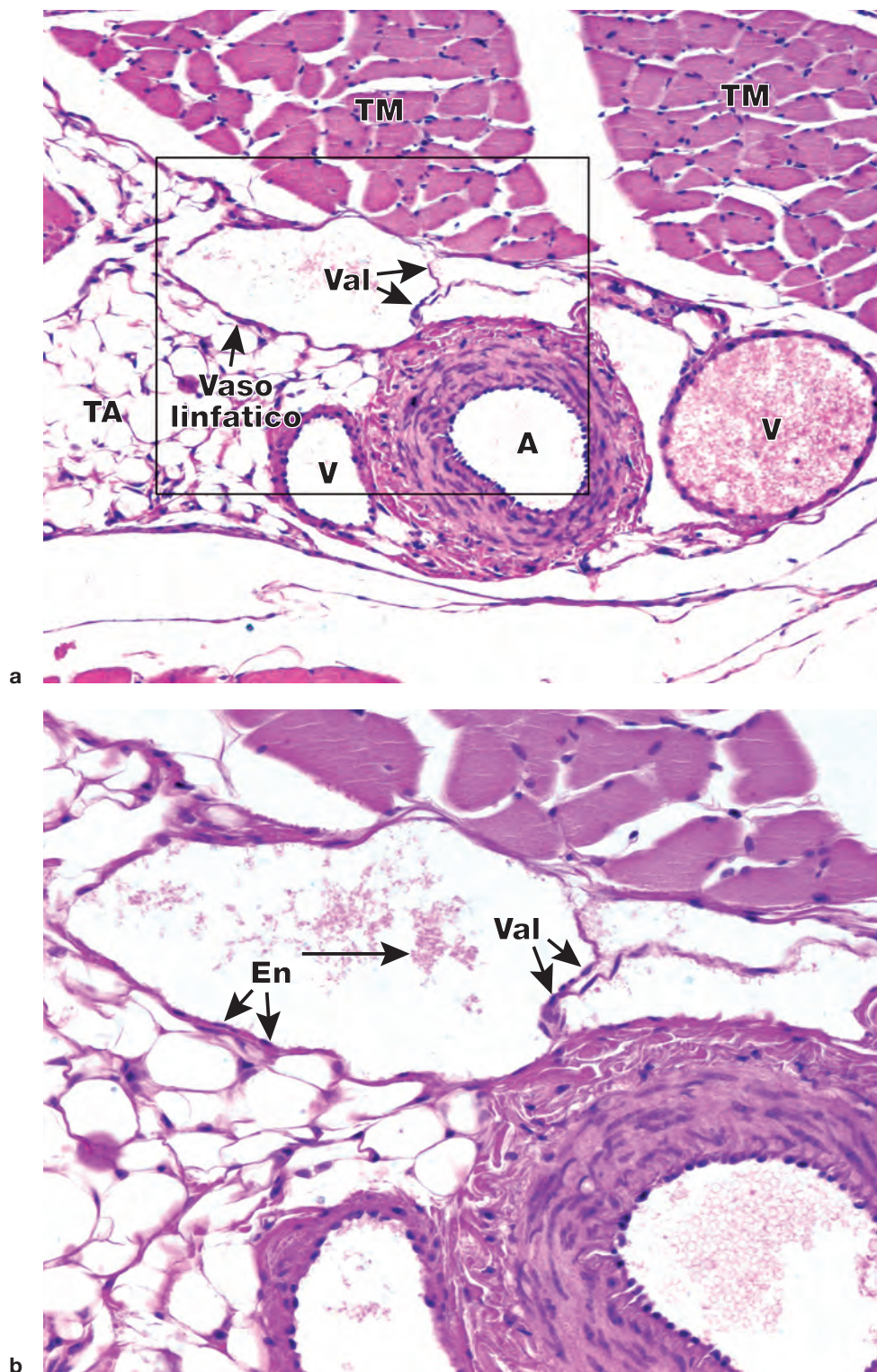
Lungo il decorso dei vasi linfatici più grandi, il circolo linfatico viene interrotto dalla presenza di organi linfoidi, i **linfonodi**, dove la linfa viene filtrata, in quanto esposta alle cellule del sistema immunitario, e riceve le cellule del sistema immunitario. Ne consegue che i vasi linfatici non hanno solo una funzione drenante accessoria a quella dei capillari sanguigni, ma sono anche una componente del sistema immunitario.

Il flusso della linfa è a bassa pressione e, pertanto, i vasi linfatici sono provvisti di numerose **valvole**, simili a quelle delle vene, che impediscono il flusso retrogrado della linfa, agevolando la corrente unidirezionale (**Fig. 3.26**).

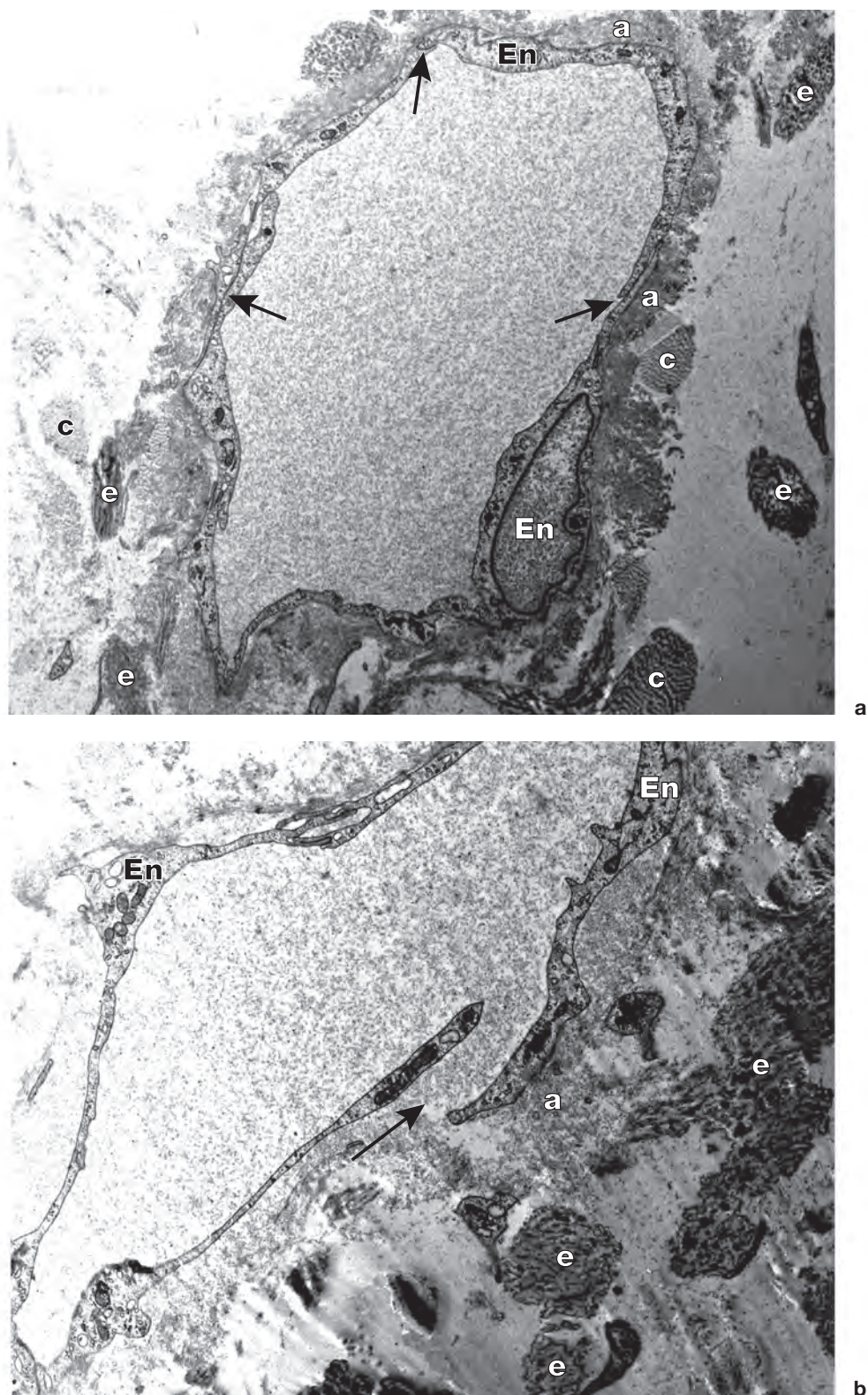
I vasi linfatici sono presenti in tutti gli organi tranne che in quelli del sistema nervoso centrale e in midollo osseo, cartilagine, osso, timo, placenta, cristallino, cornea e denti.

## Capillari linfatici

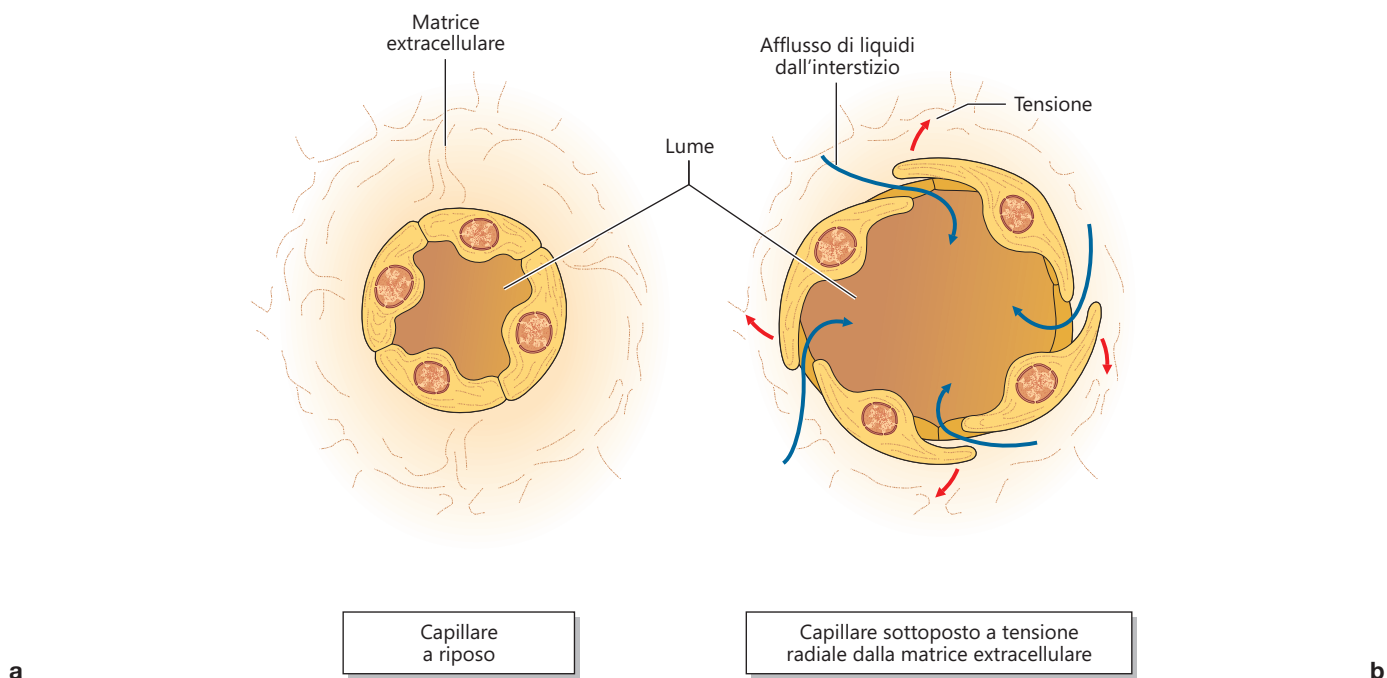
Merita una particolare attenzione la descrizione della struttura dei capillari linfatici, ovvero le prime vie che drenano la linfa. Vasi a fondo cieco localizzati in prossimità dei capillari sanguigni, i capillari linfatici mostrano un lume più largo e irregolare rispetto ai capillari sanguigni. La parete è costituita da endotelio sottile (frazione di micron) rivestito da membrana basale sottile e frequentemente interrotta; sono assenti i periciti. Queste caratteristiche conferiscono un'elevata permeabilità ai capillari linfatici, rendendoli più efficienti dei capillari sanguigni nella rimozione dei fluidi ricchi di proteine dall'interstizio. In maniera caratteristica, i lembi citoplasmatici dell'endotelio dei capillari linfatici non si uniscono alle loro estremità, ma formano lembi sovrapposti (appaiaati) (**Fig. 3.27**).



**Figura 3.26 - Vaso linfatico.** **a**, Viene mostrato un vaso linfatico accompagnato da un'arteria (A) e da due vene (V). Nella parte centrale del vaso linfatico è osservabile una valvola (Val) costituita da due lembi che impediscono il reflusso della linfa, agevolando così la corrente unidirezionale. Sopra e sotto il vaso linfatico sono riconoscibili il tessuto muscolare striato (TM) e il tessuto adiposo (TA), rispettivamente. **b**, Ingrandimento del riquadro di **Figura a** che mostra la parete del vaso linfatico costituita da endotelio (En) circondato da un sottile tessuto connettivo. Anche la valvola (Val) è costituita da un sottilissimo strato di tessuto connettivo rivestito da endotelio su entrambi i lati. Il lume contiene piccole quantità di materiale proteico. Viene anche evidenziata la direzione del flusso della linfa (freccia lunga). Tessuto sottocutaneo umano, ematossilina-eosina (**a**, 100×; **b**, 200×).



**Figura 3.27 - Ultrastruttura dei capillari linfatici.** **a**, Capillare linfatico dermico. Si evidenziano le seguenti caratteristiche: il rapporto inverso tra le dimensioni e lo spessore della parete, la membrana basale sottile e frequentemente interrotta (non distinguibile con questo ingrandimento) e l'assenza di periciti. Le giunzioni tra le cellule endoteliali (**En**) si stabiliscono tra i lembi citoplasmatici appaiati (**freccie**). **b**, Capillare linfatico dermico in fase di drenaggio del liquido interstiziale. La **freccia** indica l'apertura della parete del vaso. **a**, filamenti di ancoraggio; **c**, fibre collagene; **e**, fibre elastiche. Cute umana, microscopia elettronica a trasmissione (**a**, 3.500x; **b**, 5.600x).



**Figura 3.28 - Meccanismo di drenaggio del liquido interstiziale.** **a**, Capillare linfatico a riposo. **b**, Capillare linfatico sottoposto a tensione radiale dalla matrice extracellulare. La tensione (**freccie rosse**) radiale esercitata dalle fibre di ancoraggio alla matrice extracellulare delle cellule endoteliali del capillare linfatico ne determina la dilatazione e la conseguente funzione aspirante, base funzionale del riassorbimento (**freccie blu**).

Sono, inoltre, evidenti i **filamenti di ancoraggio** tra la membrana basale e il collagene perivascolare. I filamenti ancoranti sono formati da **microfibrille di fibrillina**. Queste ultime sono costituite da molecole di **fibrillina 1** e dalla proteina associata alle microfibrille **emilina 1** e sono simili a quelle che si trovano nelle fibre elastiche del tessuto connettivo. I filamenti di ancoraggio esercitano

una trazione sull'endotelio al fine di mantenere pervio il capillare linfatico durante le condizioni di elevata pressione interstiziale, permettendo l'entrata del liquido interstiziale. Quando il capillare linfatico si riempie, i lembi sovrapposti, che agiscono come valvole primarie, si chiudono impedendo il reflusso della linfa nell'interstizio (**Fig. 3.28**).



## EDEMA E VIE DI DISSEMINAZIONE DELLE NEOPLASIE

Quando nell'interstizio di un organo si accumula liquido in eccesso rispetto alla capacità di drenaggio si forma un rigonfiamento chiamato **edema**.

A differenza dei sarcomi, tumori maligni che insorgono nei tessuti molli (i tessuti molli sono i tessuti non epiteliali, cioè i tessuti connettivo, muscolare striato e liscio, vascolare), che diffondono per via sanguigna, i **carcinomi**, che sono tumori maligni originati dai tessuti epiteliali, diffondono per via linfatica. I capillari linfatici, che drenano la linfa nei linfonodi regionali (cioè i primi linfonodi a essere raggiunti dalla linfa proveniente da un organo), potrebbero essere la via di ingresso e di trasporto delle

cellule neoplastiche insorte nell'organo (sede del tumore primario). Successivamente, le cellule neoplastiche potrebbero fermarsi e proliferare nei linfonodi regionali dando origine a tumori secondari. Per esempio, il carcinoma mammario si propaga nei linfonodi ascellari, il carcinoma della lingua metastatizza nei linfonodi del collo eccetera.

Di fronte a un paziente affetto da tumore maligno bisogna sempre esaminare i linfonodi regionali dell'organo sede di neoplasia primitiva, ai fini della stadiazione del tumore (che indica l'estensione della malattia, importante nella pianificazione del trattamento e nella prognosi).