

Comprende versione

**ebook**



Roberto Poltronieri

# Elementi di **Fisiologia**

Clara Iannuzzi  
Davide Ippolito  
Roberto Poltronieri  
Ilaria Rivolta  
Ivana Sirangelo



Roberto Poltronieri

---

# Elementi di Fisiologia



R. Poltronieri

ELEMENTI DI FISIOLOGIA

Copyright © 2018 EdiSES s.r.l. – Napoli

9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
2023	2022	2021	2020	2019	2018				

*Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata*

*A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o parte di esso con qualsiasi mezzo.*

L'Editore

*L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto.*

*Fotocomposizione:*

Grafic&Design di Ettore Menna – Napoli

*Stampato presso la:*

Tipolitografia Sograte S.r.l.

Zona Ind. Regnano – Città di Castello (PG)

*per conto della*

EdiSES S.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli

<http://www.edises.it> e-mail: [info@edises.it](mailto:info@edises.it)

ISBN 978-88-3319-007-5



*A Rosalia  
e ai figli Sara, Isabella e Dario  
per l'amore, il sostegno e la comprensione ricevuti  
in questo impegnativo ed emozionante percorso didattico*



# Autori

**Clara IANNUZZI**

*Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli*

**Davide IPPOLITO**

*Università degli Studi di Padova*

**Roberto POLTRONIERI**

*Università degli Studi di Verona*

**Ilaria RIVOLTA**

*Università degli Studi di Milano-Bicocca*

**Ivana SIRANGELO**

*Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli*

*Revisione e coordinamento a cura di:*

**Roberto POLTRONIERI**

*Università degli Studi di Verona*





# Prefazione

**A**gli inizi degli anni '80 del secolo scorso, ho cominciato ad insegnare Fisiologia a studenti iscritti alla Scuola diretta a fini speciali per Tecnici di Fisiopatologia Cardiocircolatoria dell'Università degli Studi Verona. In quel periodo ho scritto i primi appunti riguardanti l'Apparato cardiovascolare, in quanto gli studenti desideravano del materiale didattico completo, ma nello stesso tempo privo di dettagli.

Successivamente, la diffusione dei corsi di Laurea triennali mi ha permesso di aggiungere altri capitoli a quello che poi è diventato un testo utile a soddisfare le richieste della didattica per gli studenti non solo di questi Corsi, ma anche per coloro che hanno una cultura diversa e un diverso livello di preparazione.

Il testo *Elementi di Fisiologia* è nato con la collaborazione preziosa di ricercatori e docenti che insegnano nelle varie Università italiane. Il titolo dato al libro ha il significato di una presentazione della materia, che comprende un insieme di informazioni essenziali, accurate e attuali senza prolissità. Il testo è organizzato in modo da consentire lo studio della fisiologia, principalmente delle funzioni dell'organismo sano, non patologico, descrivendo le modalità di mantenimento dell'omeostasi dei principali apparati e sistemi funzionali: nervoso, muscolare, cardiovascolare, respiratorio, renale, equilibrio acido-base, gastrointestinale, endocrino e riproduttivo.

Le funzioni dei diversi organi e apparati che si influenzano reciprocamente sono state descritte tenendo conto, ove era necessario, dei principi generali della chimica, della fisica e della biologia.

Gli argomenti controversi sono stati omessi, per aumentare la parte descrittiva dei meccanismi fisiologici più importanti e generalmente accettati.

Nella scelta di figure e diagrammi abbiamo preferito immagini semplici, cercando di riassumerne e semplificarne la descrizione.

Sono stati omessi i riferimenti bibliografici a causa del carattere informativo di base che il libro vuole offrire. Le fonti utilizzate per la trattazione dei singoli capitoli sono prese, in parte, dai più recenti trattati e dai più aggiornati testi monografici di Fisiologia.

Pensiamo, quindi, che questo libro possa essere un valido mezzo didattico, pratico e professionale per apprendere e consolidare i principi basilari della Fisiologia umana.



# Indice generale

## Capitolo

# 1

Introduzione alla fisiologia 1

■ Introduzione 1

■ Livelli di organizzazione della materia vivente 1

■ Cellule 2

■ Tessuti 2

■ Organi 3

■ Apparati e sistemi 3

■ Omeostasi 4

■ Meccanismi di controllo omeostatico 5

■ Altri temi della fisiologia 12

■ Ridondanza e pleiomorfismo 12

■ Plasticità 12

## Capitolo

# 2

Composizione dell'organismo e compartimenti idrici 13

■ Composizione chimico-fisica dell'organismo 13

■ Organi e tessuti 13

■ Costituenti chimici 15

■ Compartimenti idrici 17

■ Liquidi intracellulare ed extracellulare 17

■ Liquido interstiziale e plasma 18

■ Movimenti tra compartimenti idrici 19

## Capitolo

# 3

Dinamica cellulare, eccitabilità e trasmissione sinaptica 25

■ Dinamica cellulare 25

■ Membrana cellulare 25

■ Trasporti di membrana 27

■ Eccitabilità cellulare e trasmissione del segnale 29

■ Potenziale di membrana a riposo 29

■ Potenziali graduato e d'azione 31

■ Trasmissione sinaptica 35

■ Comunicazione intercellulare e segnali chimici 40

## Capitolo

# 4

Organizzazione e funzione del sistema nervoso 43

■ Cellule del sistema nervoso 43

- Neuroni
- Cellule gliali

## ■ Sistema nervoso centrale

- Midollo spinale
- Encefalo
- Disturbi del sistema motorio

## ■ Funzioni integrate del SNC: apprendimento e memoria

## Capitolo

## 5

### Sistema nervoso: organi sensoriali 65

#### ■ Caratteristiche generali dei sistemi sensoriali

#### ■ Proprietà dei recettori sensoriali

- Campo recettivo

#### ■ Vie sensoriali

#### ■ Organizzazione della sensibilità somatica

- Vie somatosensoriali
- Recettori somatosensoriali

#### ■ Sensi speciali

- Recettori gustativi
- Recettori olfattivi
- Recettori uditivi
- Recettori visivi

## Capitolo

## 6

### Fisiologia del sistema nervoso autonomo

#### ■ Introduzione

#### ■ Sistema nervoso simpatico

#### ■ Sistema nervoso parasimpatico

#### ■ Recettori del sistema nervoso autonomo

- Recettori adrenergici

- Recettori colinergici

## Capitolo

## 7

### Muscoli striato e liscio

#### ■ Muscolo scheletrico

- Struttura e funzione

- Accoppiamento eccitazione-contrazione

- Meccanica del muscolo

- Fibre muscolari e metabolismo

- Controllo attività motoria

#### ■ Muscolo liscio

- Caratteristiche funzionali

- Tipi di muscolo liscio

- Attivazione e contrazione muscolare

- Energetica della contrazione



## Capitolo

## 8

Cuore 141

■ Anatomia funzionale 141

■ Attività elettrica e meccanica 142

■ Autoritmicità cardiaca e propagazione dell'eccitamento 142

■ Eccitazione e contrazione ventricolare 145

■ Controllo nervoso 147

■ Controllo ormonale e chimico 152

■ Elettrocardiogramma 152

■ Derivazioni bipolari 153

■ Derivazioni unipolari 158

■ Derivazioni precordiali 158

■ Ciclo cardiaco 158

■ Valvole 163

■ Toni cardiaci 163

■ Gittata sistolica 164

■ Regolazione integrata della funzione sistolica 168

■ Gittata cardiaca 169

■ Metodo di Fick 169

■ Metodo della diluizione di un colorante 170

■ Metodo della termodiluizione 170

■ Riflessi cardiaci 171

■ Riflesso di Bainbridge 172

■ Aritmia sinusale respiratoria 173

■ Circolazione coronarica 173

■ Fattori fisici 173

■ Fattori nervosi ed umorali 174

■ Lavoro cardiaco e metabolismo 175

## Capitolo

## 9

Sistema vascolare 177

■ Organizzazione funzionale del sistema vascolare 177

■ Statica dei fluidi 178

■ Pressione idrostatica 178

■ Dinamica dei fluidi 180

■ Flusso e velocità 180

■ Moto laminare e turbolento 180

■ Relazione tra pressione, flusso e resistenza 180

■ Teorema di Bernoulli 182

■ Legge di Laplace 184

■ Pressione critica di chiusura 185

■ Compliance vasale 185

■ Resistenze arteriolari 187

■ Pressione arteriosa 191

■ Pressione pulsatoria 192

■ Determinanti della pressione arteriosa 192

■ Polso arterioso e velocità di flusso 193

■ Controllo vascolare 196

■ Meccanismi a breve termine 197

■ Meccanismi a lungo termine 197

■ Controllo cardiovascolare nella posizione eretta 201

■ Controllo cardiovascolare in condizioni di shock ipovolemico 202

## Riflessi barocettivo e chemocettivo

- Barocettori
- Chemocettori
- Risposta ischemica cerebrale
- Risposte integrate nel controllo cardiovascolare

## Capillari, vene e vasi linfatici

- Microcircolo
- Circolazione venosa
- Sistema linfatico

# Capitolo 10

Sangue 219

■ Introduzione 219

■ Funzioni del sangue 220

■ Composizione del sangue 220

- Plasma 220
- Elementi corpuscolati 221

■ Emostasi 228

■ Coagulazione 228

- Retrazione del coagulo e fibrinolisi 230
- Limitazioni alla crescita del coagulo o alla sua formazione 231

■ Gruppi sanguigni 231

- Sistema AB0 231
- Sistema Rh 232

# Capitolo 11

Apparato respiratorio 233

■ Anatomia funzionale 233

■ Polmoni 236

■ Vie aeree 236

■ Meccanica respiratoria 238

■ Inspirazione 238

■ Espirazione 239

■ Distensibilità e lavoro respiratorio 239

■ Tensione superficiale polmonare 242

■ Pressione intrapleurica 244

■ Pressione intralveolare 246

■ Interazione polmone-parete toracica 246

■ Volumi e capacità polmonari 248

■ Ventilazione e perfusione 250

■ Ventilazione totale 250

■ Spazio morto anatomico e fisiologico 251

■ Ventilazione alveolare 251

■ Distribuzione regionale della ventilazione 252

■ Circolazione polmonare 253

■ Rapporto ventilazione-perfusione 258

■ Scambi gassosi 259

■ Composizione dell'aria alveolare 260

■ Diffusione dei gas attraverso la membrana alveolo-capillare 261

■ Scambi dei gas lungo il capillare 262

<b>Trasporto dei gas nel sangue</b>	263
■ Trasporto dell'ossigeno	263
■ Trasporto dell'anidride carbonica	271
<b>Controllo della respirazione</b>	274
■ Centri bulbari	275
■ Centri pontini	277
■ Controllo riflesso della respirazione	277

## Capitolo 12

Apparato renale ed equilibrio acido-base	283
--	-----

<b>Funzione renale</b>	283
■ Attività del nefrone	284
■ Circolazione renale	286
■ Autoregolazione renale	287
<b>Filtrazione e flusso plasmatico</b>	290
■ Dinamica dell'ultrafiltrazione	290
■ Velocità di filtrazione glomerulare	291
■ Clearance renale	292
■ Flussi plasmatico ed ematico	294
<b>Riassorbimento e secrezione</b>	295
■ Riassorbimento	295
■ Secrezione di sostanze organiche	297
<b>Diluizione e concentrazione urinaria</b>	298
■ Meccanismo di controcorrente	300
<b>Bilancio idrico ed elettrolitico</b>	303
■ Azione dell'ormone antidiuretico	305

■ Meccanismo della sete	308
■ Azione dell'aldosterone	309
■ Regolazione del bilancio del potassio	312
■ Interazione tra pressione arteriosa e funzione renale	314
■ Azione dei peptidi natriuretici	314
<b>Minzione</b>	315
<b>Equilibrio acido-base</b>	317
■ Produzione di acido	317
■ Sistemi tampone	319
■ Alterazioni dell'equilibrio acido-base	323
■ Basi tampone totali	325
<b>Conclusioni</b>	325

## Capitolo 13

Controllo integrato della pressione arteriosa, del bilancio idrosalino e dell'equilibrio acido-base	327
<b>Regolazione della pressione arteriosa</b>	327
■ Introduzione	327
■ Regolazione nervosa	328
■ Regolazione umorale	330
■ Regolazione renale	331
■ Emorragia e shock	332
<b>Regolazione del bilancio idrosalino</b>	334
<b>Regolazione dell'equilibrio acido-base</b>	337
■ Equilibrio acido-base	337

■ Sistemi tampone	338
■ Apparato respiratorio e regolazione del pH	342
■ Apparato renale e regolazione del pH	342

## Capitolo 14

Apparato gastrointestinale	345
■ Anatomia funzionale	345
■ Regolazione delle funzioni gastrointestinali	346
■ Onde lente	346
■ Potenziali a punta	347
■ Controllo nervoso ed endocrino	348
■ Riflessi gastrointestinali	349
■ Circolazione splanchnica	352
■ Attività e fattori metabolici	352
■ Controllo nervoso	353
■ Fenomeni di adattamento intestinale	353
■ Motilità dell'apparato gastrointestinale	353
■ Esofago e deglutizione	355
■ Motilità gastrica	357
■ Motilità dell'intestino tenue	361
■ Motilità dell'intestino crasso	363
■ Defecazione	365
■ Secrezioni gastrointestinali	365
■ Secrezione salivare	366
■ Secrezione gastrica	367
■ Secrezione pancreatica	376

■ Fegato	380
■ Secrezione biliare	386
■ Secrezione intestinale	390
■ Assorbimento intestinale	393
■ Assorbimento dei carboidrati	395
■ Assorbimento delle proteine	395
■ Assorbimento dei lipidi	397
■ Assorbimento di vitamine liposolubili e idrosolubili	400
■ Assorbimento idrico	400
■ Assorbimento di sali minerali	402

## Capitolo 15

Metabolismo, energetica e termoregolazione	405
■ Metabolismo energetico	405
■ Assunzione, utilizzazione e immagazzinamento dell'energia	406
■ Bilancio energetico	408
■ Fabbisogno energetico	410
■ Metabolismo energetico durante le fasi di assorbimento e post-assorbimento	411
■ Omeostasi del glucosio	413
■ Termoregolazione	416
■ Temperatura corporea e omotermia	416
■ Produzione e perdita di calore	418
■ Controllo termoregolatorio	422
■ Limiti fisiologici e patologici della temperatura corporea	425



## Capitolo 16

Sistema endocrino 427

■ Introduzione 427

■ Meccanismo di azione degli ormoni 428

■ Classificazione degli ormoni 431

■ Regolazione della secrezione ormonale 431

■ Organi endocrini 434

■ Ipotalamo e ipofisi 434

■ Epifisi 441

■ Tiroide 441

■ Paratiroidi 444

■ Timo 446

■ Ghiandole surrenali 446

■ Pancreas 450

■ Sistema riproduttivo 455

**Indice analitico** 11



# Capitolo 10

## Sangue

### Introduzione

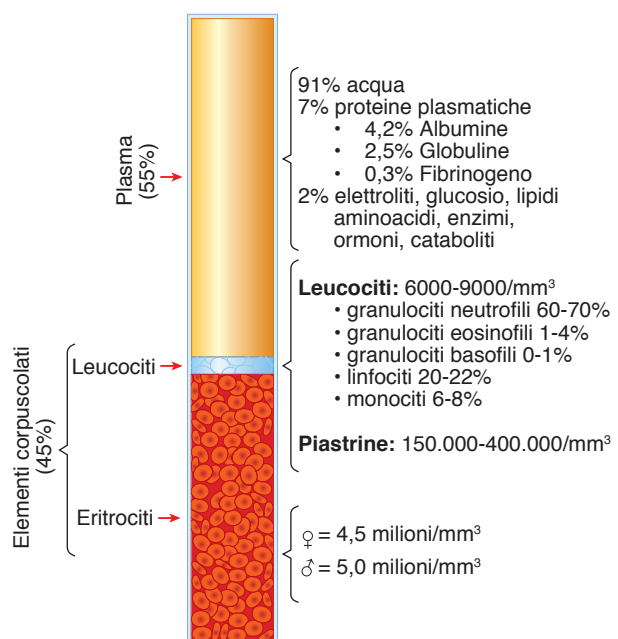
Il **sangue** è l'unico tessuto liquido del nostro organismo; è un tessuto connettivo specializzato dalla composizione complessa in cui le cellule, chiamate in maniera generica **elementi corpuscolati**, sono sospese in una matrice fluida: il **plasma**.

Le fibre di collagene e di elastina, tipiche di altri tessuti connettivi, sono assenti nel sangue, e le proteine fibrose in esso disciolte diventano visibili come filamenti di *fibrina* durante la coagulazione.

Se si centrifuga un campione di sangue in provetta, gli elementi corpuscolati, che sono più pesanti, si posizionano nella parte inferiore; mentre la parte meno densa, il plasma, rimane in superficie (**Figura 10.1**). In particolare, la massa di colore rossastro nella parte inferiore della provetta è costituita essenzialmente da eritrociti, o globuli rossi, mentre al di sopra vi è un sottile strato biancastro (*buffy coat*) contenente leucociti e piastrine, che rappresenta l'interfaccia tra eritrociti e plasma. Nella parte superiore, come già detto, si trova il plasma.

Il rapporto, espresso in percentuale, tra il volume della parte corpuscolata e il volume totale del sangue prende il nome di **ematocrito (Ht)**, il cui valore fisiologico varia in base al sesso e all'età (nei neonati ha un valore molto alto e si riduce in caso di età avanzata e gravidanza). Il parametro varia dal 37% al 47% per le femmine; mentre, normalmente, per i maschi è più alto (42%-52%). I leucociti e le piastrine contribuiscono insieme per circa l'1% del volume del sangue, mentre il plasma costituisce il restante 55%.

Il sangue ha un peso specifico compreso tra 1,041-1,062 g/mL (in media 1,055). La viscosità è circa 3,7 volte quella dell'acqua per la presenza degli elementi corpuscolati. In base alla quantità di ossigeno che sta trasportando, il suo colore varia da rosso più intenso (ricco di ossigeno) a rosso più cupo (povero di ossigeno). Il suo pH è leggermente alcalino, compreso tra 7,35-7,45 (mediamente 7,40); e la sua temperatura è tra i 37-38°C. Il sangue rappresenta circa l'8% del peso corporeo (p.c.) e il suo volume, in media, è di 5-6 litri nei maschi adulti sani e di 4-5 litri nelle femmine adulte sane.



**FIGURA 10.1** Ematocrito e composizione del sangue. I valori sono espressi in percentuale.

## Funzioni del sangue

Le funzioni svolte dal sangue possono essere riassunte con i termini: distribuzione, regolazione e protezione.

La funzione di **distribuzione** si riferisce al trasporto dell'O<sub>2</sub> proveniente dai polmoni, di sostanze nutritive provenienti dall'assorbimento intestinale (entrambi diretti a tutte le cellule), al trasporto di cataboliti che devono essere eliminati (la CO<sub>2</sub> ai polmoni e le scorie azotate ai reni) e, infine, al trasporto degli ormoni dagli organi endocrini, che li hanno prodotti, alle cellule bersaglio.

La funzione di **regolazione** riguarda il mantenimento della temperatura corporea assorbendo e distribuendo calore a tutto l'organismo, oppure disperdendo calore attraverso la cute (capillari cutanei). Il sangue partecipa al mantenimento del pH, entro limiti fisiologici; infatti, molte proteine e altri soluti presenti in circolo agiscono come tamponi per prevenire variazioni eccessive o improvvise del pH ematico, che potrebbero compromettere la normale attività cellulare (interazione LEC-LIC). Il sangue è anche una "riserva alcalina" perché dispone di elevate quantità di ioni bicarbonato. Infine, grazie alla presenza di sali e proteine in esso contenuti, che impediscono la perdita di liquido verso il tessuto interstiziale, mantiene un adeguato volume di fluido circolante per sostenere un'efficiente circolazione in tutti i distretti corporei.

La funzione di **protezione** riguarda: a) la prevenzione di perdite di sangue; se un vaso sanguigno è danneggiato, le piastrine e le proteine plasmatiche avviano il processo di coagulazione per arrestare la fuoriuscita di sangue; b) la prevenzione delle infezioni, grazie alla presenza di anticorpi, di *proteine del complemento* e di globuli bianchi, che contribuiscono alla difesa dell'organismo da agenti esogeni come, ad esempio, batteri e virus.

## Composizione del sangue

### Plasma

È un liquido di colore giallo, costituito principalmente da acqua (circa 90%). La massa plasmatica normale rappresenta circa il 5% del p.c., ossia circa 3500 mL in un individuo di 70 kg. In essa sono disciolti molti soluti, tra cui sostanze nutritive (glucosio, lipidi, aminoacidi), gas (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> e N<sub>2</sub>), ormo-

ni, cataboliti e prodotti dell'attività cellulare (acido lattico e urea), ioni e proteine. Proprio dal contenuto proteico dipende la sua viscosità che è circa 2-2,4 volte quella dell'acqua. Le proteine plasmatiche sono divise in tre principali frazioni: albumine, globuline e fibrinogeno. Le proteine rappresentano i soluti più abbondanti (7 g/dL); la maggior parte è prodotta dal fegato, ad eccezione delle gammaglobuline.

Circa il 60% delle **proteine plasmatiche** è rappresentata dall'**albumina**; che ha il compito di veicolare alcune molecole scarsamente solubili nel plasma, come ad esempio acidi grassi, ormoni di natura lipidica, sali biliari e farmaci. Inoltre, è un importante tampone del sangue, ed è la principale proteina responsabile della pressione oncotica del plasma (una riduzione dell'albumina circolante provoca la comparsa di edema con aumento del liquido interstiziale). La sintesi dell'albumina è accuratamente regolata: diminuisce durante il digiuno ed aumenta in condizioni, quali la nefrosi, nella quale vi è un'eccessiva perdita di albumina.

Le **globuline** sono una classe di proteine più eterogenee delle albumine; costituiscono circa il 40% delle proteine plasmatiche. Comprendono: a) lipoproteine ad alta e bassa densità (HDL e LDL rispettivamente); b) proteine che legano ormoni; c) proteine che trasportano il rame (ceruplasmina), il ferro (transferrina); d) proteine che stimolano la produzione di globuli rossi (eritropoietina); e) proteine che regolano la pressione arteriosa (angiotensinogeno); f) immunoglobuline.

L'ultima frazione è data dal **fibrinogeno**, proteina solubile che viene convertita in fibrina durante il processo di coagulazione.

Nonostante la composizione plasmatica possa variare, in generale è mantenuta relativamente costante da vari meccanismi omeostatici. Per esempio, quando i livelli proteici nel sangue cadono improvvisamente, il fegato produce più proteine. Quando il pH ematico si sposta verso livelli troppo acidi (acidosi), sia i polmoni che i reni sono reclutati per ripristinare il pH fisiologico. Giorno dopo giorno, gli organi compiono aggiustamenti per mantenere la composizione dei soluti plasmatici (sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo) a livelli che garantiscano un sostegno vitale. Infatti, per quanto riguarda i piccoli soluti, la composizione del plasma è molto simile a quella del liquido extracellulare.



Se si lascia coagulare il sangue in toto e poi si rimuove il coagulo, il liquido che rimane si chiama **siero**, che ha essenzialmente la stessa composizione del plasma, ma mancano i fattori della coagulazione (II, V e VIII) che sono stati rimossi.

## ■ Elementi corpuscolati

Sono gli **eritrociti** (più abbondanti), i **leucociti** e le **piastrine** che, se osservati al microscopio appaiono, rispettivamente, come a forma di disco, a forma sferica e come detriti. Hanno origine nel midollo osseo e hanno un'emivita breve. La maggior parte di essi non si divide e solo i leucociti sono cellule tradizionali; infatti, gli eritrociti mancano del nucleo e degli organuli intracellulari e le piastrine sono dei frammenti di cellule.

La formazione degli elementi corpuscolati prende il nome di **emopoiesi** (o ematopoiesi). È un processo che avviene nel midollo osseo rosso, costituito in gran parte da tessuto connettivo reticolare a contatto con ampi capillari sanguigni (sinusoidi). All'interno di questa rete si trovano macrofagi, cellule adipose, cellule reticolari (che secernono le fibre) e cellule capostipiti indifferenziate responsabili della derivazione di tutti gli elementi corpuscolati (*cellule staminali emopoietiche o emocitoblasti*).

Quest'ultimo tipo di cellula, negli adulti, è presente principalmente nelle ossa dello scheletro assiale, e nelle epifisi prossimali dell'omero e del femore. Il percorso di maturazione dei vari elementi corpuscolati è differente: una cellula, indirizzata verso una linea specifica, non può modificare il suo destino. Questo "impegno" è segnalato dalla comparsa di recettori di superficie sulla membrana, che rispondono a specifici ormoni o fattori di crescita, che a loro volta, spingono la cellula verso un'ulteriore specializzazione. Ogni tipo di cellula del sangue è prodotta in quantità diverse in risposta alle mutevoli esigenze dell'organismo e a diversi fattori di regolazione. Quando le cellule sono mature migrano attraverso le pareti sottili dei sinusoidi per entrare nel circolo sanguigno.

## Eritrociti

L'**eritrocita** o **globulo rosso** è il principale elemento che contribuisce alla viscosità del sangue. Ha piccole dimensioni (circa 8  $\mu\text{m}$  di diametro) e in un maschio adulto normale il loro numero è di 5,0-5,8 milioni

per mL di sangue (o  $\text{mm}^3$ ), mentre nelle femmine il loro numero è inferiore (4,3-5,2 milioni per mL). Quando il numero di globuli rossi aumenta oltre l'intervallo fisiologico, la viscosità del sangue aumenta in modo esponenziale e il fluido scorre più lentamente. Analogamente, se il numero di globuli rossi scende al di sotto dell'intervallo consentito (anemia) il sangue scorre più rapidamente.

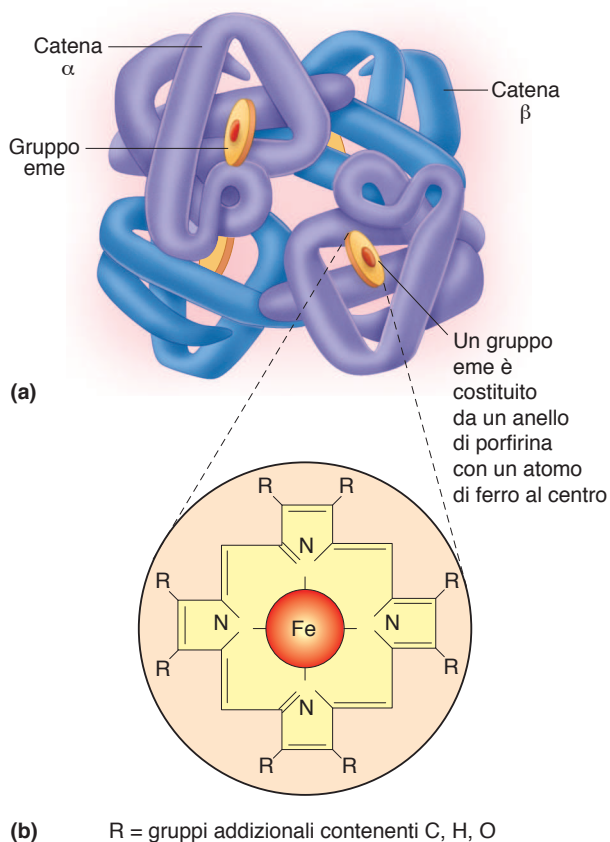
Gli eritrociti sono cellule anucleate delimitate dalla membrana cellulare e non possiedono organelli intracellulari. La loro forma, descritta come un disco biconcavo con un colore più chiaro al centro rispetto al bordo, è mantenuta da una rete proteica costituita principalmente da *spectrina*, una proteina citoscheletrica presente sul versante interno della membrana plasmatica, deformabile, in grado di conferire una flessibilità all'eritrocita quando deve attraversare i capillari. In circolo hanno una vita media di circa 120 giorni e, una volta che il loro ciclo vitale è terminato, sono rimossi dai macrofagi della milza.

## Funzione

È legata, principalmente, al trasporto dei gas respiratori ( $\text{O}_2$  e  $\text{CO}_2$ ): prelevano  $\text{O}_2$  dai capillari polmonari e lo rilasciano, attraverso i capillari tissutali, a tutte le cellule dell'organismo. Trasportano anche  $\text{CO}_2$ , rilasciata dalle cellule, fino ai polmoni, dove viene eliminata. Questa funzione di trasporto e scambio è favorita sia dall'elevato rapporto superficie/volume, ottenuto grazie alla loro forma peculiare, che permette un aumento del 30% della superficie rispetto ad una cellula sferica, sia dalla forma biconcava, che garantisce una porzione più sottile centrale, ideale per lo scambio di gas con l'ambiente circostante.

Il trasporto dei gas avviene, principalmente, con l'emoglobina, che costituisce il 97% del volume dell'eritrocita e che conferisce il caratteristico colore ai globuli rossi. In 100 mL di sangue sono contenuti 14-20 g di emoglobina nei neonati, 13-18 g nei maschi adulti e 12-16 g nelle femmine adulte. Quando il contenuto in emoglobina è inferiore alla norma si parla di *anemia*, una condizione in cui vi è un ridotto trasporto di ossigeno ai tessuti.

La molecola di **emoglobina (Hb)** (Figura 10.2) è costituita da quattro catene proteiche globulari, due  $\alpha$  e due  $\beta$ , ognuna delle quali è legata ad un gruppo eme. Ogni gruppo eme ha un atomo di ferro al suo centro a cui si può legare, in maniera reversi-



**FIGURA 10.2** (a) Modello della struttura dell'emoglobina. (b) Gruppo eme con struttura tetrameric costituita da quattro anelli pirrolici. La funzione dell'eme è basata sull'atomo di ferro che può legare in modo reversibile l'ossigeno trasportandolo nel sangue.

bile, una mole di ossigeno; pertanto, una mole di emoglobina può trasportare quattro moli di  $O_2$ . Nella condizione in cui l' $O_2$  si lega al ferro (polmoni), l'emoglobina prende il nome di **ossiemoglobina** e assume una nuova struttura tridimensionale. Nei tessuti il processo è invertito: l' $O_2$  si stacca dal ferro e diffonde nelle cellule, mentre l'emoglobina riprende la sua forma originale (deossiemoglobina, o emoglobina ridotta).

Circa il 20-25% della  $CO_2$  trasportata nel sangue si combina con l'emoglobina, probabilmente legandosi ai gruppi amminici esposti della globina piuttosto che al gruppo eme. La formazione di **carbaminossiemoglobina** si verifica più facilmente quando l'emoglobina si lega con la  $CO_2$  a livello tissutale e la direzione del trasporto è verso i polmoni, dove viene eliminata.

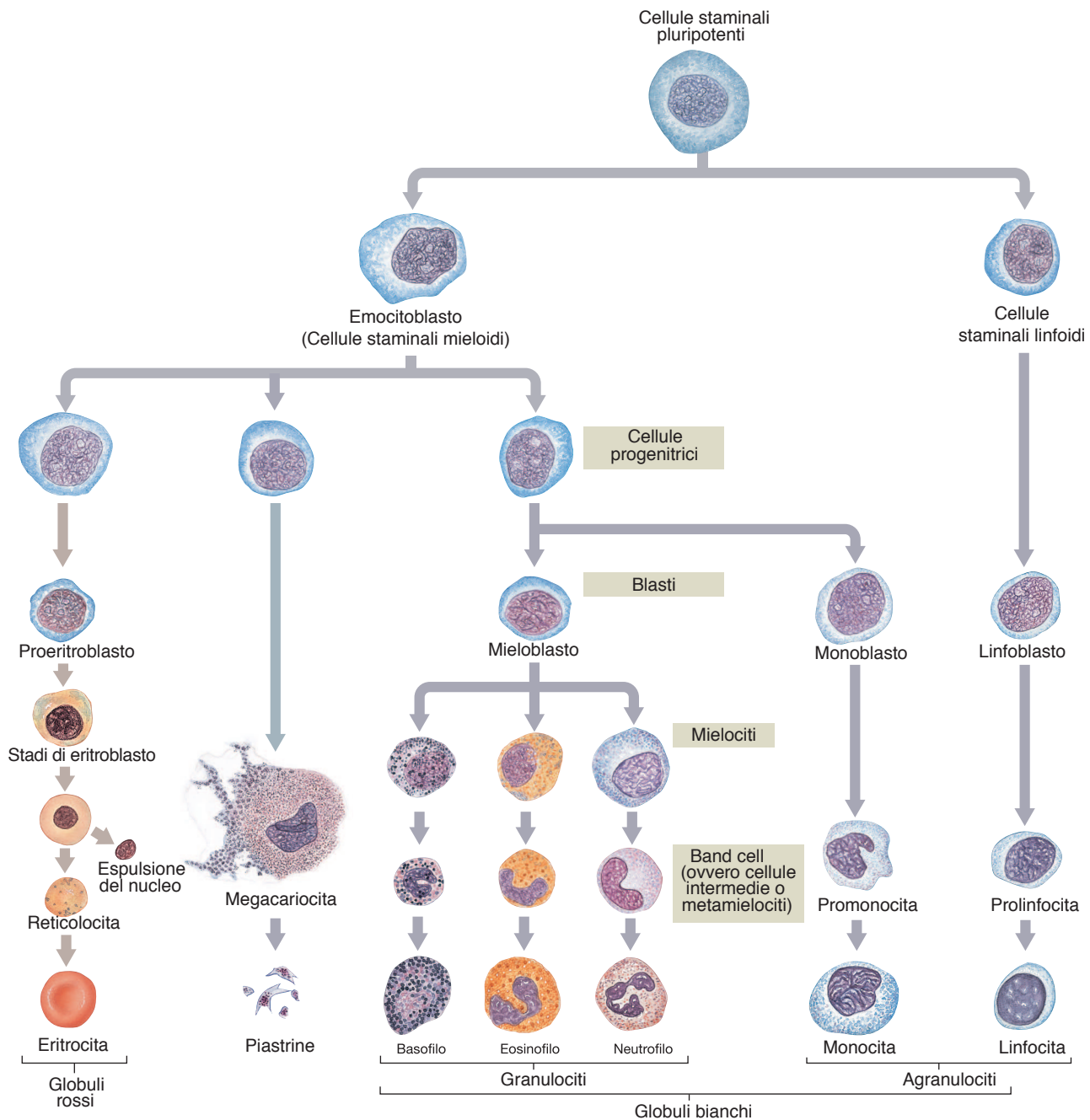
Oltre all'emoglobina, i globuli rossi contengono anche l'*anidrasi carbonica*, un enzima che permette la conversione della  $CO_2$  in acido carbonico ( $H_2CO_3$ ) e quindi in ioni bicarbonato ( $HCO_3^-$ ). Infine, un altro aspetto interessante da ricordare è che gli eritrociti non possedendo mitocondri, producono ATP da reazioni anaerobiche e quindi non consumano l' $O_2$  che trasportano.

### Produzione

La produzione di eritrociti (**eritropoiesi**) inizia quando la *cellula staminale mieloide* (emocitoblasto) si trasforma in *proeritroblasto* (Figura 10.3) che, a sua volta, dà origine ai primi *eritroblasti*. Viene sintetizzata l'emoglobina e il ferro si accumula, mentre l'eritroblasto precoce si trasforma in eritroblasto tardivo e poi in eritroblasto basofilo. Quando un eritroblasto basofilo ha accumulato quasi tutta l'emoglobina, espelle la maggior parte dei suoi organelli. Le funzioni nucleari terminano, il nucleo degenera e viene espulso, permettendo alla cellula di collassare verso l'interno e di assumere la forma biconcava. Il risultato è il **reticulocita** (eritrocita giovane), così chiamato perché contiene ancora residui ribosomali (sintesi proteica). L'intero processo, da emocitoblasto a reticulocita richiede circa 5 giorni. I reticulociti, completamente pieni di emoglobina, entrano in circolo e il loro numero costituisce un indice della velocità di produzione dei globuli rossi. Di solito, diventano eritrociti completamente maturi entro due giorni dal loro rilascio e i loro ribosomi sono degradati da enzimi intracellulari. I reticulociti rappresentano l'1-2% di tutti gli eritrociti.

Il numero di eritrociti circolanti è notevolmente costante e riflette un equilibrio tra produzione e degradazione dei globuli rossi. Questo equilibrio è importante perché una drastica riduzione di eritrociti può condurre a ipossia tissutale, mentre un eccessivo aumento può rendere il sangue troppo viscoso. Il numero di eritrociti rimane all'interno di un intervallo che garantisce l'omeostasi; questo processo è controllato da ormoni e dipende, inoltre, da un adeguato apporto di ferro, aminoacidi e vitamine del gruppo B.

Lo stimolo diretto per la formazione degli eritrociti è fornito dall'**eritropoietina (EPO)**, un ormone glicoproteico prodotto dal fegato (10%) e soprattutto dalla corticale renale (90%), in particolare dalle cellule endoteliali peritubulari, che percepiscono un ambiente tissutale ipossico. Gli esseri umani han-



**FIGURA 10.3** Schema riassuntivo del processo emopoietico. L'emocitoblasto è la cellula staminale originale da cui derivano tutti gli elementi del sangue: globuli rossi (eritropoiesi), globuli bianchi (leucopoiesi) e piastrine (trombocitopoiesi).

no sviluppato un complesso apparato circolatorio, respiratorio e neuroendocrino per garantire che il livello di ossigeno sia accuratamente preservato, e sono in grado di rispondere a condizioni di ipossia di grado variabile. Generalmente, solo condizioni di severa e prolungata ipossia inducono un danno cellulare irreversibile e morte cellulare.

Storicamente, la rilevazione di  $O_2$  era considerata limitata a cellule specializzate, come ad esempio, le cellule glomiche del corpo carotideo; ora, invece, si ritiene che tutte le cellule nucleate del corpo possano percepire e rispondere all'ipossia. L'EPO è il principale fattore di crescita che regola la proliferazione e il differenziamento delle cellule staminali progenitrici

nel midollo osseo, stimolandone la maturazione in globuli rossi. L'EPO, è prodotta principalmente dai reni sotto il controllo di un meccanismo sensibile all'O<sub>2</sub>: quando l'apporto di O<sub>2</sub> si riduce si ha un aumento significativo della produzione di EPO. Il calo dei normali livelli di O<sub>2</sub> nel sangue, che fa scattare la formazione di EPO, può derivare da: a) riduzione del numero di globuli rossi a causa di emorragia; b) quantità insufficiente di emoglobina per globulo rosso (come nel caso di carenza di ferro); c) ridotta sopravvivenza del globulo rosso (anemie emolitiche); d) ridotta disponibilità di O<sub>2</sub>, come potrebbe accadere in alta quota o durante situazioni patologiche polmonari.

Viceversa, l'aumento del numero di queste cellule nel sangue rende, quindi, disponibile una maggior quantità di O<sub>2</sub> circolante che porta a una riduzione del rilascio renale di EPO (meccanismo retroattivo). L'eritropoiesi è controllata da un sistema a feedback molto sensibile, in cui un sensore a livello del rene percepisce le alterazioni nell'apporto di O<sub>2</sub>. Il meccanismo si basa sulla presenza di un fattore di trascrizione (HIF-1, *Hypoxia-Inducible Factor 1*) che aumenta l'espressione del gene dell'EPO. Il fattore è instabile in presenza di O<sub>2</sub> e viene rapidamente degradato; mentre, durante l'ipossia si accumula a livello citoplasmatico attivando l'espressione dell'EPO, che stimola la rapida espansione dei progenitori eritroidi.

L'EPO stimola le cellule del midollo rosso che sono già impegnate a diventare eritrociti, portandole ad una più rapida maturazione. Uno o due giorni dopo l'aumento dell'eritropoietina si osserva un marcato aumento del tasso di rilascio di reticolociti.

Non è il numero di eritrociti che controlla la velocità dell'eritropoiesi, ma il controllo si basa sulla loro capacità di trasportare abbastanza O<sub>2</sub> per soddisfare le richieste dei tessuti. Normalmente, una piccola quantità di EPO circola nel sangue in ogni momento e sostiene la produzione di globuli rossi in condizioni basali.

Anche il *testosterone*, ormone sessuale maschile, aumenta la produzione di EPO da parte dei reni. Poiché gli ormoni sessuali femminili non possiedono simili effetti stimolanti, il testosterone può essere almeno parzialmente responsabile per i più alti livelli di eritrociti e di emoglobina osservati nei maschi. Inoltre, un'ampia varietà di sostanze chimiche rilasciate da leucociti, piastrine e cellule reticolari stimolano la produzione di globuli rossi.

### Destino ed eliminazione

Come già detto, i globuli rossi hanno una vita media di circa 100-120 giorni. La loro condizione di cellule anucleate porta con sé alcune importanti limitazioni: non sono in grado di sintetizzare nuove proteine, di crescere, o di dividersi. Quando gli eritrociti diventano "vecchi" perdono la loro flessibilità, la membrana diventa sempre più rigida e fragile, e l'emoglobina comincia a degenerare. La gran parte dei globuli rossi invecchiati è fisiologicamente rimossa in sede extravascolare (milza); inglobati e distrutti dai macrofagi. L'eme dell'emoglobina è separato dalla globina e il nucleo di ferro è conservato, legato alle proteine (come ferritina o emosiderina), per il riutilizzo. Il gruppo eme è degradato a *bilirubina* (pigmento giallo), che arriva agli epatociti per la massima parte legata all'albumina plasmatica. Gli epatociti estraggono la bilirubina, la coniugano con l'*acido glucuronico* per formare, con altri componenti, prima la bile epatica e poi la bile cistica, che viene riversata nell'intestino. A livello dell'ileo terminale la bilirubina coniugata è trasformata dalla flora batterica in *urobilinogeno*. La maggior parte di questo pigmento (98%), ridotto a *stercobilinogeno* e poi a *stercobilina*, è eliminato nelle feci. Una parte viene riassorbita nel plasma per poi essere escreta nuovamente e immessa nella bile (circolo enteroepatico). Una piccola percentuale di urobilinogeno plasmatico (2%) è ossidato ad *urobilina*, pigmento che contribuisce alla colorazione dell'urina. La componente proteica dell'emoglobina (globina) è metabolizzata o scissa in aminoacidi, che vengono rilasciati nel torrente circolatorio.

### Leucociti

I **leucociti** o **globuli bianchi** sono, tra gli elementi corpuscolati, le uniche cellule complete di nuclei e di tipici organelli. In media, ci sono 4000-10.000 leucociti per mL e rappresentano meno dell'1% del volume totale del sangue.

I leucociti sono fondamentali per la difesa del nostro organismo contro le malattie; essi, infatti, aiutano a proteggere l'organismo dai danni provocati da batteri, virus, parassiti, tossine e cellule tumorali. Al contrario dei globuli rossi sono in grado di attivare la *diapedesi*, un processo mediante il quale possono uscire dai capillari per raggiungere le diverse zone dell'organismo, principalmente tessuto connettivo lasso o tessuto linfoide, dove sono fondamentali per scatenare le risposte infiammatorie o immunitarie.



In risposta a segnali chimici infiammatori i globuli bianchi abbandonano la circolazione in punti specifici, rappresentati da molecole di adesione cellulare esposte dalle cellule endoteliali delle pareti dei capillari nei siti di infiammazione. Una volta usciti dalla circolazione, i leucociti si muovono con *movimenti ameboidi* attraverso gli spazi nel tessuto, seguendo la scia chimica delle molecole rilasciate dalle cellule danneggiate o da altri leucociti, fenomeno chiamato **chemiotassi positiva**.

La produzione di globuli bianchi può aumentare rapidamente e il loro numero può duplicare in un tempo molto breve per poter svolgere la loro azione. Quando il numero di leucociti supera le 11.000 unità per mL di sangue si parla di **leucocitosi**. Questa condizione è un risposta omeostatica normale ad un'infezione dell'organismo.

Sulla base delle loro caratteristiche strutturali e chimiche, i leucociti sono raggruppati in due grandi categorie: **granulociti** e **agranulociti**. I primi contengono granuli citoplasmatici legati alla membrana e si suddividono in **eosinofili**, **basofili** e **neutrofili**; mentre i secondi non presentano i granuli e si suddividono in **monociti** e **linfociti** (Figura 10.3).

### Granulociti

Presentano una forma sferica e un caratteristico nucleo plurilobato, irregolare, dove i lobi sono congiunti attraverso dei sottili ponti cromatinici; hanno dimensioni maggiori e una vita molto più breve degli eritrociti. In relazione all'affinità dei loro granuli citoplasmatici ai diversi tipi di composti basici o acidi (*colorazione policromatica di Wright*) si distinguono in neutrofili, basofili ed eosinofili. Funzionalmente, tutti i granulociti hanno, in misura maggiore o minore, un'azione fagocitaria.

- **Neutrofili.** Tra i globuli bianchi, i neutrofili sono i più numerosi: rappresentano il 50-70% dell'intera popolazione; sono circa due volte più grandi degli eritrociti. Il loro citoplasma si colora di un lilla pallido e contiene due tipi di granuli molto piccoli difficilmente visibili. Il loro nome deriva dal fatto che i granuli assorbono sia coloranti basici (blu) che acidi (rossi): insieme producono il colore lilla.

Alcuni di questi granuli hanno enzimi idrolitici, e sono considerati come *lisosomi*. Altri, in particolare i granuli più piccoli, contengono una potente miscela di proteine antimicrobiche (defensine). I nuclei dei neutrofili possiedono da tre a sei lobi. A causa di queste variabilità nucleari,

sono spesso chiamati **leucociti polimorfonucleati** (PMN), anche se alcuni Autori usano questo termine per riferirsi a tutti i granulociti.

I neutrofili hanno la capacità di fagocitare microrganismi e difendere l'organismo soprattutto dalle infezioni batteriche (il loro numero aumenta in maniera esponenziale, in fase acuta, durante la meningite e l'appendicite). Due sono le modalità utilizzate dai granulociti neutrofili per uccidere un batterio dopo la fagocitosi: 1) attaccano mediante l'azione di varie proteine contenute nei loro granuli: lisozima, defensina (formazione di pori nella membrana cellulare); 2) produzione di notevoli quantità di *radicali liberi* in seguito alla fagocitosi: è la cosiddetta **esplosione respiratoria** (burst respiratorio). Questo fenomeno è il risultato dell'attivazione di un enzima, la *NADPH ossidasi*, costituita da varie subunità, che in condizioni normali non sono assemblate tra loro. Dopo uno stimolo infiammatorio, le subunità interagiscono tra loro e l'enzima è funzionalmente attivo: si formano così radicali liberi dell'ossigeno in grande quantità (anione superossido, radicali ossidrilici, perossido di idrogeno). Questo enzima è così importante che mutazioni a carico delle sue subunità aumentano la suscettibilità alle infezioni.

- **Eosinofili.** Rappresentano l'1-3% di tutti i leucociti e hanno circa le stesse dimensioni dei neutrofili. Il loro nucleo è di colore rosso intenso e ha due lobi collegati da una larga fascia di materiale nucleare. Il citoplasma contiene granuli di grosse dimensioni che, se trattati con *eosina*, possono presentare una colorazione che va dal rosso mattone al rosso intenso. Tali granuli sono simili a lisosomi e contengono un tipo di enzima digestivo specifico, che idrolizza i complessi antigene-anticorpo e i parassiti fagocitati. A differenza dei tipici lisosomi, mancano di enzimi per digerire batteri in maniera specifica. Il ruolo più importante è legato alla difesa dell'organismo dalle infestazioni parassitarie come vermi piatti (tenie e trematodi) e ascaridi (ossiuri e anchilostomi), che hanno dimensioni troppo grandi per essere fagocitati. Questi parassiti sono ingeriti con gli alimenti (soprattutto pesce crudo) o invadono il corpo attraverso la pelle e poi, di solito, si nascondono nella mucosa intestinale o delle vie respiratorie. Gli eosinofili risiedono nel tessuto connettivo lasso presso questi stessi siti e quando incontrano il parassita lo digeriscono e ne provocano la morte, perché riescono a perforare

la parete grazie alle proteine contenute nei granuli specifici. Gli eosinofili hanno ruoli complessi in molte altre malattie, tra cui allergie e asma.

- **Basofili.** Sono meno rappresentati, con una media intorno a 0,3-1% della popolazione leucocitaria. Il nucleo, che assume un colore viola intenso, è generalmente a forma di U o S, con uno o due evidenti costrizioni. Il citoplasma contiene granuli grandi, con istamina; hanno un'affinità per i coloranti basici e presentano un colore violaceo-nero. L'*istamina* è una molecola infiammatoria, che agisce come vasodilatatore; aumenta la permeabilità dei capillari e attira altri globuli bianchi al sito infiammato; i farmaci antistaminici contrastano questo effetto. Cellule granulate simili ai basofili (mastociti) sono presenti nei tessuti connettivi di tipo fibrillare lasso. Anche se i nuclei dei mastociti tendono ad essere di forma più ovale che lobata, i due tipi di cellule risultano simili al microscopio, ed entrambi si legano ad una particolare classe di anticorpi (immunoglobuline E), che inducono le cellule a rilasciare istamina.

### Agranulociti

Sono globuli bianchi che non presentano granuli citoplasmatici visibili. I loro nuclei sono in genere sferici o a forma di rene e, anche se sono simili strutturalmente, sono cellule funzionalmente distinte e non correlate. Si distinguono in linfociti e monociti.

- **Linfociti.** Rappresentano almeno il 25% della popolazione dei globuli bianchi e sono, quindi, il secondo gruppo di leucociti per numerosità presenti nel sangue. A seguito di una tipica colorazione, un linfocita presenta un grande nucleo scuro e violaceo, che occupa la maggior parte del volume cellulare; di solito è sferico, ma può essere leggermente frastagliato e circondato da un sottile strato di citoplasma azzurro pallido. Il diametro dei linfociti varia da 5 a 17  $\mu\text{m}$ , ma sono spesso classificati in base alla loro dimensione come piccoli (5-8  $\mu\text{m}$ ), medi (10-12  $\mu\text{m}$ ) e grandi (14-17  $\mu\text{m}$ ). Soltanto una piccola percentuale di linfociti (principalmente i piccoli linfociti) si trovano nel sangue. Infatti, i linfociti sono così chiamati perché la maggior parte di essi sono strettamente associati con i tessuti linfoidei (linfonodi, milza, ecc.), dove svolgono un ruolo cruciale nell'immunità. Di norma hanno vita breve, ma alcuni di essi possono restare per anni nell'organismo ed offrire una "memoria" contro gli agenti esterni precedentemente incontrati, in

modo da garantire una risposta immunitaria più efficace. Sono, infatti, i principali responsabili della risposta immunitaria specifica, conosciuta anche come risposta immunitaria adattiva o acquisita. Dal punto di vista funzionale sono distinti in due principali tipi: 1) **linfociti T** (cellule T), che hanno un ruolo nella risposta immunitaria agendo direttamente contro le cellule infettate da virus e contro le cellule tumorali; 2) **linfociti B** (cellule B), che danno origine a cellule effettrici (plasmacellule), capaci di produrre anticorpi (immunoglobuline), che sono rilasciati nel sangue.

- **Monociti.** Rappresentano il 2-10% dei globuli bianchi. Si differenziano dagli altri per le loro notevoli dimensioni (circa 18  $\mu\text{m}$ ). Il loro citoplasma è abbondante e di colore blu pallido; mentre il nucleo, di forma ovale, presenta una colorazione violaceo cupo. Sono prodotti nel midollo osseo e immessi nel torrente circolatorio, dove rimangono per circa un giorno; successivamente migrano nei tessuti, dove possono vivere per vari mesi. In seguito a questa migrazione, i monociti si trasformano, assumendo forme ed attitudini diverse (**macrofagi**), in relazione al tessuto in cui vanno a localizzarsi: aumentano di dimensioni e si arricchiscono di lisosomi. I macrofagi sono in grado di attivare la fagocitosi e sono fondamentali nella difesa contro virus, alcuni parassiti batterici intracellulari e contro le infezioni croniche (tubercolosi); possono, infine, rimuovere anche particelle indesiderate (asbesto). I macrofagi appartengono ad una categoria di leucociti detta **cellule che presentano l'antigene** (MHC di classe II), in quanto inseriscono sulla loro membrana cellulare frammenti molecolari di elementi estranei, che hanno fagocitato e questo favorisce l'attivazione dei linfociti per promuovere la risposta immunitaria.

### Produzione e vita dei leucociti

Come l'eritropoiesi, anche la **leucopoiesi** (processo di sviluppo e maturazione dei globuli bianchi), è stimolata da messaggeri chimici, che possono agire come paracrini o come ormoni. I messaggeri sono glicoproteine che rientrano in due famiglie di fattori ematopoietici: a) le interleuchine; b) i fattori stimolanti le colonie, o CSF.

Le **interleuchine** sono numerate (per es., IL-3, IL-5), mentre la maggior parte dei **CSF** sono denominati in base alla popolazione di leucociti che stimolano; per esempio, il fattore stimolante le colonie

di granulociti (G-CSF) stimola la produzione di granulociti.

I fattori ematopoietici, rilasciati dalle cellule di supporto del midollo osseo rosso e i globuli bianchi maturi, non solo inducono i precursori dei globuli bianchi a dividersi e maturare, ma anche a migliorare la capacità protettiva dei leucociti maturi.

La **Figura 10.3** mostra i percorsi di differenziazione dei leucociti, a partire dalla cellula staminale ematopoietica, o emocitoblasto che, come già detto, dà origine a tutti gli elementi corpuscolati del sangue.

Una ramificazione precoce del percorso divide le cellule staminali linfoidi, che producono i linfociti, dalle cellule staminali mieloidi, che danno origine a tutti gli altri elementi. Lo stadio successivo è la formazione del *mieloblasto*, che accumula lisosomi, diventando *promielocito* e quindi *mielocito*. I granuli specifici per ogni tipo di granulocita compaiono durante la fase di mielocito e poi la divisione cellulare si ferma.

Quando i granulociti lasciano il midollo e si immettono nella circolazione, i loro nuclei si restringono e iniziano il processo di segmentazione nucleare.

Il midollo osseo conserva granulociti maturi e di solito contiene circa dieci volte più granulociti rispetto a quelli che si trovano nel sangue. Il rapporto normale tra granulociti/eritrociti prodotti è circa 3:1; questa proporzione riflette la vita molto più breve dei granulociti, che vivono per 4-8 ore in circolo e altri 4-5 giorni nei tessuti, dove è richiesta la loro funzione.

Nonostante la loro somiglianza, i due tipi di agranulociti sono molto diversi. I monociti sono derivati da cellule staminali mieloidi e condividono un precursore comune con i neutrofili, che non è condiviso con gli altri agranulociti. Le cellule, che percorrono la linea dei monociti, passano attraverso le fasi di *monoblasto* e *promonocita* prima di lasciare il midollo osseo e diventare monociti. I linfociti, invece, derivano da una *cellula staminale linfoide* e progrediscono attraverso le fasi di *linfoblasto* e *prolinfocita*. I prolinfociti lasciano il midollo osseo e si dirigono verso i tessuti linfoidi, dove avviene l'ulteriore differenziazione.

I monociti hanno un tempo di transito di 10-20 ore nella circolazione e, una volta entrati nei tessuti, possono vivere per mesi come macrofagi; mentre, i linfociti vivono per settimane o mesi nei linfonodi o negli altri tessuti linfatici.

## Piastrine

Le **piastrine**, o **trombociti**, non sono cellule in senso stretto. Le loro dimensioni sono circa un quarto del diametro di un linfocita (2-4  $\mu\text{m}$ ), e sono frammenti citoplasmatici di cellule straordinariamente grandi (fino a 60  $\mu\text{m}$  di diametro), chiamate **megacariociti**, presenti nel midollo osseo. La concentrazione normale è di 150.000-300.000 elementi per mL di sangue. Negli strisci ogni piastrina appare con una regione esterna colorata di blu e una zona interna contenente granuli, colorata di viola. I granuli contengono molte sostanze chimiche, che agiscono nel *processo di coagulazione*, tra cui serotonina,  $\text{Ca}^{2+}$ , una varietà di enzimi, ADP e il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF). Sono essenziali per il *processo di coagulazione*, che si verifica a seguito di lesione di un vaso sanguigno o del suo rivestimento. Attaccandosi alla zona danneggiata, le piastrine formano un tappo temporaneo, che aiuta a sigillare la lacerazione. In assenza di lesioni, circolano liberamente, mantenute mobili, ma inattive, da molecole quali l'ossido nitrico e le prostacicline, secrete dalle cellule endoteliali, che rivestono i vasi sanguigni e da glicoproteine presenti sulla loro membrana, che impediscono l'adesione all'endotelio sano.

### Produzione ed eliminazione delle piastrine

La formazione delle piastrine, o **trombocitopoiesi**, è un processo regolato da un ormone chiamato **trombopoietina** (prodotto da fegato e rene), e avviene a livello del midollo osseo a partire da una cellula staminale (*megacarioblasto*) che, attraverso diverse fasi, arriva in circa 10 giorni allo stadio di megacariocito (**Figura 10.3**). Quest'ultimo è una cellula di grandi dimensioni (60  $\mu\text{m}$ ) con un nucleo poliploide, che deriva da successive divisioni seriali del nucleo non accompagnate da citochinesi (divisione del citoplasma) e seguite dalla fusione dei nuclei figli durante l'anafase o la telofase. Presentano, inoltre, contorni irregolari e molti pseudopodi. Al loro interno si osserva un esteso sistema di cisterne di reticolo endoplasmatico liscio, che prende il nome di "sistema di demarcazione delle piastrine".

Originano per frammentazione del citoplasma dei megacariociti in piccole unità con un diametro di 2-4  $\mu\text{m}$  e senza interruzione della membrana citoplasmatica, poiché la membrana associata ad ogni frammento si sigilla velocemente intorno al citoplasma. Le piastrine, così formate, sono immesse direttamente nel sangue attraverso i sinusoidi, ai

quali i megacariociti sono appoggiati. Le piastrine invecchiano in fretta perché sono anucleate; infatti degenerano in circa 10 giorni, se non sono coinvolte nella coagulazione e vengono eliminate dai macrofagi della milza.

## Emostasi

Quando la parete di un vaso sanguigno è lesionata si attiva una serie di reazioni che portano all'**emostasi**, cioè all'arresto del sanguinamento. Tali reazioni coinvolgono numerosi fattori di coagulazione, normalmente presenti nel plasma, così come alcune sostanze che sono rilasciate dalle piastrine e dalle cellule lesionate. La perdita di sangue nella zona lesionata si arresta definitivamente quando si forma un coagulo di tessuto fibroso, che occlude la lesione.

Il processo di emostasi avviene in tre fasi: 1) spasmo vascolare; 2) formazione del tappo piastrinico; 3) coagulazione.

Nella fase denominata **spasmo vascolare** (o vasocostrizione), i vasi sanguigni danneggiati rispondono al danno mediante costrizione. Tra i fattori che attivano questa reazione vi sono riflessi avviati da recettori locali del dolore e da sostanze chimiche (serotonina e trombossano A2) rilasciate dalle cellule endoteliali e dalle piastrine. Il meccanismo di vasocostrizione diventa sempre più efficiente all'aumentare del danno tissutale ed è più efficace nei vasi sanguigni più piccoli. Questo tipo di reazione è importante, perché la vasocostrizione può ridurre significativamente la perdita di sangue, mentre nel frattempo si forma il tappo piastrinico.

Nella seconda fase, quella di **formazione del tappo piastrinico** (o **trombo bianco**), le piastrine svolgono un ruolo chiave aggregandosi per formare un tappo, che temporaneamente sigilla la lesione della parete del vaso. Di norma, le piastrine non aderiscono le une alle altre o al rivestimento endoteliale dei vasi sanguigni, perché le cellule endoteliali intatte rilasciano ossido nitrico e una prostaglandina (prostaciclina o PGI<sub>2</sub>), che impediscono l'aggregazione piastrinica nei tessuti integri. Tuttavia, quando l'endotelio è danneggiato e le fibre di collagene sottostante sono esposte, le piastrine aderiscono a tali fibre. Inoltre, una proteina plasmatica (fattore di von Willebrand) stabilizza le piastrine adese formando ponti tra il collagene e le piastrine stesse. In questa fase le piastrine cambiano forma, emettono

pseudopodi e si rompono (degranulazione), liberando nel sangue circostante il contenuto dei loro granuli e precisamente dei messaggeri chimici, tra cui: a) ADP, un potente agente aggregante, che favorisce l'ulteriore adesione delle piastrine alla zona interessata; b) serotonina e trombossano A<sub>2</sub> (un derivato della prostaglandina con un'emivita breve). Questi ultimi agevolano sia l'azione vasocostrittrice che l'aggregazione piastrinica.

Il processo è governato da un feedback positivo: più piastrine si aggregano, più sono rilasciati i fattori che favoriscono l'aggregazione e così via. Il tappo piastrinico si forma nell'arco di un minuto e riduce ulteriormente la perdita di sangue, ma è a maglie larghe e, quindi, necessita di un rinforzo supplementare.

La terza e conclusiva fase è quella della **coagulazione**, in cui si ha il rinforzo del tappo piastrinico con filamenti di *fibrina*, che fungono da "colla molecolare" per le piastrine aggregate. Il coagulo di sangue che ne risulta (rete di fibrina) è molto efficace nella tenuta delle lesioni del vaso sanguigno anche di notevoli dimensioni.

## Coagulazione

Il sangue si trasforma da liquido a gel in un processo a più fasi, che coinvolge una serie di sostanze chiamate **fattori di coagulazione**, o procoagulanti, che si attivano a cascata (**Tabella 10.1**).

La maggior parte dei fattori di coagulazione è rappresentata da proteine del plasma sintetizzate dal fegato. Essi sono numerati da I a XIII seguendo l'ordine della loro scoperta; di conseguenza, l'ordine numerico non riflette la loro sequenza di reazione. Tutti, tranne il fattore tissutale, normalmente circolano nel sangue in forma inattiva. Anche se la vitamina K non è direttamente coinvolta nella coagulazione, questa vitamina liposolubile è richiesta per la sintesi di quattro dei fattori della coagulazione. La **Figura 10.4** illustra il modo in cui i fattori agiscono in concerto per formare un coagulo. La sequenza di coagulazione apparentemente è molto complessa, ma nella maggior parte dei casi, l'attivazione di un fattore della coagulazione trasforma il fattore stesso in enzima, mediante il taglio di una porzione della proteina, modificandone la forma. Una volta che un fattore della coagulazione è attivato, attiva il successivo in sequenza, e così via.



**TABELLA 10.1** Fattori della coagulazione\*

Numerazione	Denominazione
I	Fibrinogeno
II	Protrombina
III	Fattore tissutale o tromboplastina tissutale
IV	Calcio
V	Proaccelerina
VI	Fattore V attivato (accelerina)
VII	Proconvertina
VIII	Fattore antiemofilico A
IX	Fattore antiemofilico B o fattore di Christmas
X	Fattore di Stuart-Prower
XI	Fattore antecedente plasmatico della tromboplastina
XII	Fattore di Hageman
XIII	Fattore stabilizzante della fibrina o fattore di Laki-Lorand

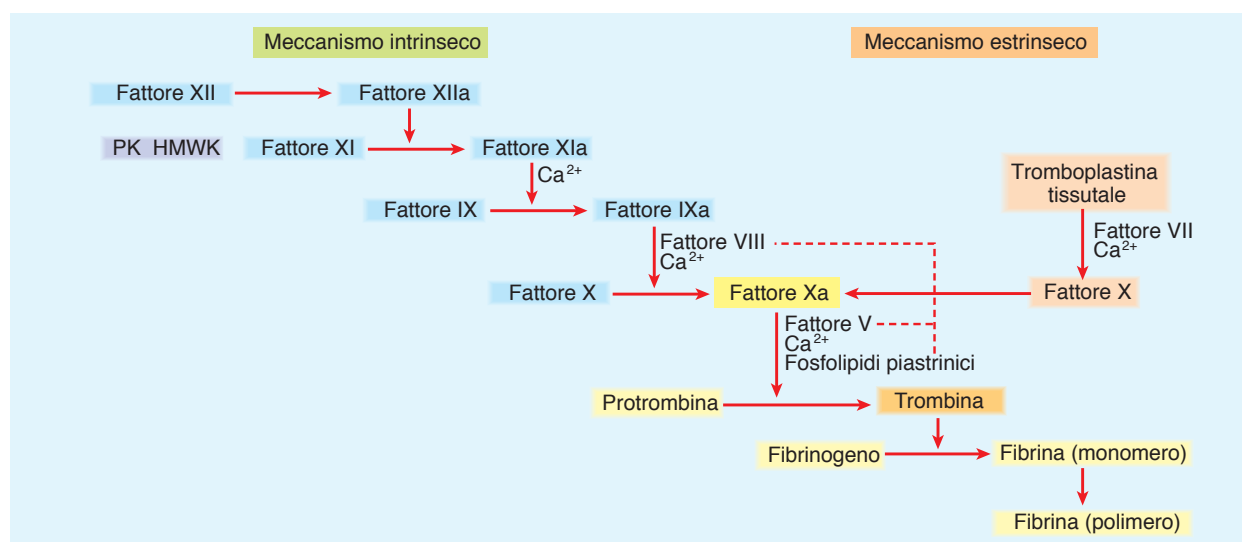
\* Sono sintetizzati per lo più a livello epatico. Alcuni hanno necessità dell'intervento della vitamina K per essere sintetizzati: II, VII, IX e X.

Il processo di coagulazione avviene in tre fasi, ognuna con uno specifico obiettivo finale:

- 1) al termine della fase 1 è formata una molecola complessa chiamata “attivatore della protrombina”;
- 2) l'attivatore della protrombina converte una proteina plasmatica, chiamata protrombina, in trombina (enzima);
- 3) la trombina catalizza la polimerizzazione delle molecole del *fibrinogeno* presenti nel plasma in fibrina, per formare una rete, che intrappola le cellule del sangue e sigilla la lesione sul vaso fino a quando il danno è riparato in modo permanente.

Nello specifico si può dire che la fase 1 può essere attivata sia per una **via intrinseca**, che non necessita di fattori tissutali, sia per una **via estrinseca**, che richiede la presenza di una lesione nella parete vascolare.

È da ricordare che nell'organismo gli eventi che danneggiano i tessuti attivano entrambe le vie; mentre nel processo di coagulazione del sangue al di fuori dell'organismo (provetta) è avviata solo la via intrinseca. In entrambe le vie, sono estremamente importanti le cariche negative presenti sulle membrane, in particolare quelle delle piastrine, che contengono *fosfatidilserina*, noto anche come PF3



**FIGURA 10.4** Processo fisiologico, a cascata, della coagulazione. Due vie principali (estrinseca ed intrinseca) attivano il processo che converge nella cosiddetta via comune (fattore X). I fattori della coagulazione sono di varia natura; per la maggioranza proenzimi (zimogeni) che, quando sono attivati (a), svolgono una attività proteasica. Altri fattori, come l'VIII ed il V, sono cofattori di natura non enzimatica, che servono a mantenere in adeguato contatto un enzima con il substrato. HMWK: chininogeno ad alto peso molecolare; PK: precallieina.

(fattore piastrinico 3), con attività procoagulante; infatti, molti prodotti intermedi di entrambi i percorsi possono essere attivati solo in sua presenza. I passaggi di entrambi i percorsi sono diretti verso un comune intermedio, il *fattore X*. Una volta che il fattore X è stato attivato forma complessi con  $\text{Ca}^{2+}$ , PF3, e *fattore V* per formare l'attivatore della protrombina. Questo è solitamente il passaggio più lento nel processo di coagulazione, ma una volta che l'attivatore della protrombina è presente, il coagulo si forma in 5-10 secondi.

Come già detto, nell'organismo le vie intrinseca ed estrinseca, di solito, lavorano insieme e sono interconnesse in molti modi, ma ci sono significative differenze tra di loro (**Figura 10.4**).

La via intrinseca è innescata da un trauma sul sangue o l'esposizione del sangue al collagene della parete vasale o il vetro (questo percorso può iniziare la coagulazione in provetta) modifica due importanti fattori della coagulazione presenti nel sangue, il fattore XII e le piastrine. Quando il fattore XII è alterato, esso assume una nuova configurazione, agendo enzimaticamente e attivando il fattore XI. Questa reazione richiede anche *chininogeno ad alto peso molecolare* (HMWK) e viene accelerata dalla *precallicreina* (PK). La via è chiamata "intrinseca" perché i fattori necessari per la coagulazione sono presenti nel sangue; infine, è più lenta perché ha molti passaggi intermedi.

La via estrinseca è attivata quando una lesione dei tessuti sottostanti l'endotelio di un vaso sanguigno produce la liberazione, dalle cellule danneggiate, di fosfolipidi e di un complesso proteico detto *fattore tissutale* o *tromboplastina tissutale* (*fattore III*). I fattori attivati, oltre il fattore tissutale, sono i fattori plasmatici VII, X e V. È più veloce perché bypassa diversi passaggi della via intrinseca e, in condizioni severe, può promuovere la formazione di coaguli in pochi secondi.

Nella seconda fase del processo di coagulazione, l'attivatore della protrombina catalizza la trasformazione della protrombina plasmatica in trombina (forma enzimatica attiva).

Nella terza e ultima fase la trombina catalizza la trasformazione del fattore solubile della coagulazione, il fibrinogeno, in fibrina. Le molecole di fibrinogeno, infatti, polimerizzano per formare lunghi filamenti di fibrina insolubile, che incollano tra loro le piastrine per formare una rete che costituisce la base strutturale del coagulo. La fibrina rende il plasma

gelatinoso, che intrappola gli elementi. In presenza di  $\text{Ca}^{2+}$ , la trombina attiva anche il fattore XIII (elemento stabilizzatore della fibrina), un enzima che lega saldamente insieme i filamenti di fibrina, formando una maglia. La formazione di questi legami rafforza ulteriormente e stabilizza il coagulo, sigillando in maniera efficace la lesione del vaso sanguigno fino al momento della protezione permanente.

I fattori che inibiscono il processo di coagulazione sono chiamati **anticoagulanti**. Un equilibrio delicato tra fattori di coagulazione e anticoagulanti stabilisce se il sangue debba oppure no coagularsi. Solitamente dominano gli anticoagulanti e la coagulazione è impedita; ma quando un vaso è leso, l'attività procoagulante aumenta notevolmente in quella zona per formare il coagulo.

### ■ Retrazione del coagulo e fibrinolisi

Nei 30-60 minuti successivi, il coagulo è stabilizzato ulteriormente da un processo indotto dalle piastrine e chiamato "retrazione del coagulo". Sulla membrana delle piastrine, infatti, è presente la *trombostenina*, una proteina contrattile, che agendo sulla fibrina, separa il siero (plasma privato delle proteine della coagulazione) dalla massa, compatta il coagulo e porta i lembi lesi del vaso sanguigno a più stretto contatto.

Il *fattore di crescita derivato dalle piastrine* (PDGF), rilasciato dalla loro degranulazione, stimola le cellule muscolari lisce e i fibroblasti a dividersi per ricostruire la parete. Non appena i fibroblasti formano una porzione di tessuto connettivo nella zona lesa, le cellule endoteliali, stimulate dal *fattore di crescita vascolare endoteliale* (VEGF), si moltiplicano e ripristinano il rivestimento endoteliale.

Dopo che il vaso è stato riparato, occorre rimuovere il coagulo. Questo avviene mediante un processo chiamato *fibrinolisi*, fondamentale, perché senza di esso si potrebbero formare continuamente dei piccoli coaguli, che ostruiscono progressivamente i vasi.

La proteina critica in questo processo è la *plasmina*, un enzima che digerisce la fibrina. È prodotta quando è attivato il plasminogeno plasmatico mediante l'*attivatore tissutale del plasminogeno* (t-PA). Il plasminogeno è incorporato in grandi quantità durante la formazione di un coagulo, dove rimane inattivo fino all'arrivo di segnali appropriati. La presenza di un coagulo attorno al vaso sanguigno induce le cellule endoteliali a secernere il t-PA; inoltre,

anche il fattore XII attivo e la trombina rilasciata durante la coagulazione servono come attivatori del plasminogeno. Il risultato è che la maggior parte dell'attività della plasmina è limitata al coagulo, ed ogni molecola di plasmina che sconfina nel plasma è rapidamente distrutta dagli enzimi presenti in circolo. La fibrinolisi inizia entro due giorni e continua lentamente nell'arco di diversi giorni fino a quando il coagulo è disciolto.

### ■ Limitazioni alla crescita del coagulo o alla sua formazione

Affinché avvenga la coagulazione occorre, in primo luogo, che i procoagulanti raggiungano una determinata concentrazione critica. Nel sangue in rapido movimento, di solito, la formazione di coaguli è frenata, perché i fattori della coagulazione sono diluiti e allontanati. Per le stesse ragioni, l'ulteriore crescita di un coagulo formato è ostacolata quando entra in contatto con il sangue, che scorre normalmente. In queste condizioni; inoltre, la formazione di coaguli inutilmente grandi è prevenuta da due meccanismi omeostatici: la rimozione rapida dei fattori di coagulazione e l'inibizione dei fattori di coagulazione attivati.

Vi sono poi altri meccanismi che bloccano la fase finale del processo in cui il fibrinogeno è polimerizzato in fibrina. Quando si forma il coagulo, la quasi totalità della trombina prodotta è trattenuta sopra i filamenti di fibrina. Questo determina un effetto anticoagulante, impedendo l'ampliamento del coagulo e che la trombina prodotta possa agire altrove. La trombina che non è legata alla fibrina è rapidamente inattivata dall'antitrombina III, una proteina plasmatica che, insieme alla proteina C, prodotta nel fegato, inibisce anche l'attività di altre vie procoagulanti intrinseche.

L'attività dell'antitrombina III è potenziata anche dall'*eparina*, l'anticoagulante naturale contenuto nei basofili, nei granuli dei mastociti e anche sulla superficie delle cellule endoteliali. Come la maggior parte degli altri inibitori della coagulazione, anche l'*eparina* inibisce la via intrinseca.

## ■ Gruppi sanguigni

Le membrane plasmatiche dei globuli rossi, come tutte le cellule dell'organismo, presentano sulla loro superficie degli antigeni di natura glicoproteica (agglutinogeni), altamente specifici che identificano in

maniera univoca la tipologia di sangue. Di questi antigeni ne sono stati classificati oltre 700 tipi, raggruppati in sistemi. Il più noto è quello ABO (**Tabella 10.2**) da cui discendono i "classici", ovvero: A, B, AB, O nelle varianti Rh<sup>+</sup> ed Rh<sup>-</sup>. Esso è il primo degli oltre 30 sistemi gruppo-ematici ad essere stato individuato. Una persona è definita di "gruppo raro" quando il suo assetto antigenico si riscontra al massimo in un soggetto ogni 1.000-5.000 esaminati e vari antigeni (MNS, Duffy, Kell, Lewis, ecc.) presentano questa caratteristica. La crescente immigrazione, nelle varie parti del mondo, comporta lo sviluppo progressivo di una società multietnica dove il numero di pazienti di etnie diverse in possesso di gruppi sanguigni rari è molto elevato. Ciò rappresenta un potenziale problema trasfusionale per il reperimento di unità di gruppo raro compatibili per i soggetti immunizzati.

Nel plasma sono presenti, invece, gli anticorpi compatibili (agglutinine). I globuli rossi di un soggetto sono riconosciuti come estranei quando, trasfusi in un altro individuo che possiede un diverso tipo di globuli rossi, le cellule trasfuse vanno incontro ad agglutinazione (formazione di aggregati) e distruzione (emolisi). Pertanto la trasfusione di sangue incompatibile può essere fatale in quanto si determina un'emolisi intravascolare.

La presenza o l'assenza di ciascun antigene permette, quindi, alle cellule del sangue di ogni persona di essere classificate in diversi gruppi sanguigni. Il sistema ABO e il sistema Rh sono i principali sistemi per i quali un individuo è tipizzato ai fini trasfusionali.

### ■ Sistema ABO

Il sistema identifica i gruppi sanguigni basandosi sulla presenza o assenza di due **agglutinogeni**, quello di **tipo A** e di **tipo B**. A seconda della presenza o assenza dei due agglutinogeni (ereditarietà) gli individui sono classificati come di gruppo **A**, **B**, **AB** e **O** (**Tabelle 10.2** e **10.3**).

**TABELLA 10.2** Antigeni e anticorpi del sistema ABO

Gruppo sanguigno	Antigene sui globuli rossi	Anticorpi nel siero	Genotipi
A	A	Anti-B	AA o AO
B	B	Anti-A	BB o BO
AB	A e B	Nessuno	AB
O	Nessuno	Anti-A e Anti-B	OO

**TABELLA 10.3** Distribuzione del sistema ABO nella popolazione italiana per aree geografiche

	A	B	AB	O
Italia settentrionale	46,0%	10,5%	4,0%	39,5%
Italia centrale	38,0%	14,0%	3,0%	45,0%
Italia meridionale	35,0%	15,0%	4,5%	45,5%
Sardegna	29,5%	8,0%	2,0%	60,5%

Il gruppo sanguigno O non ha alcun antigene sulla membrana degli eritrociti, ma ha nel plasma agglutinine anti-A e anti-B. È il gruppo più comune nella popolazione caucasica, afro, negli asiatici e nei nativi americani. Il gruppo AB (meno prevalente) ha entrambi gli antigeni A e B sulla membrana dei globuli rossi e non ha alcuna agglutinina nel plasma. La presenza di agglutinogeni A (con agglutinina anti-B nel plasma) determina il sangue di gruppo A, mentre la presenza di agglutinogeni B (con agglutinina anti-A nel plasma) determina il sangue di gruppo B.

Nelle trasfusioni di sangue è necessario eseguire delle prove incrociate per impedire che nel plasma del soggetto trasfuso avvenga l'agglutinazione dei globuli rossi del donatore da parte degli anticorpi del ricevente. Poiché il plasma dei gruppi A, B e AB non possiede anticorpi contro i globuli rossi di gruppo O, gli individui con sangue di gruppo O sono definiti *donatori universali*. Viceversa, gli individui con sangue di gruppo AB sono definiti *riceventi univer-*

*sali*, in quanto il loro plasma non contiene anticorpi contro gli antigeni degli altri tre gruppi.

### ■ Sistema Rh

Il secondo sistema di grande rilievo è il **sistema Rh**, così chiamato perché un antigene Rh (agglutinogeno D) è stato originariamente identificato nelle scimmie *Macacus rhesus*; in seguito, lo stesso antigene è stato scoperto nell'uomo. È un sistema costituito principalmente dagli antigeni C, D, ed E, sebbene in realtà ne comprenda molti altri. A differenza degli antigeni ABO, il sistema non è stato evidenziato in altri tessuti oltre agli eritrociti. Il D è il componente antigenico di gran lunga più potente e il termine Rh<sup>+</sup> (Rh positivo) si usa generalmente per indicare un individuo che ha l'agglutinogeno D (85% della popolazione caucasica), mentre l'individuo Rh<sup>-</sup> (Rh negativo) non esprime questo antigene (15% della popolazione caucasica). Con la determinazione del gruppo sanguigno è riportata anche la positività o negatività (Rh).

A differenza dei gruppi sanguigni, gli anticorpi anti-Rh (anti-D) non si sviluppano senza l'esposizione di un individuo D-negativo ad eritrociti D-positivi per trasfusione o per passaggio di sangue fetale nella circolazione materna.

Un individuo con sangue Rh negativo che abbia ricevuto una trasfusione di sangue Rh positivo (anche anni prima) può presentare un titolo apprezzabile di agglutinina anti-D e quindi, se gli viene trasfuso ancora sangue D-positivo, può sviluppare reazioni alla trasfusione.



Roberto Poltronieri

# Elementi di Fisiologia

Accedi all'ebook e ai contenuti digitali > Espandi le tue risorse > con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi. L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.



[www.edises.it](http://www.edises.it)



€ 42,00

