



# Sistema Imune

curso • **Histologia**

## • INTRODUÇÃO

O sistema imunitário é constituído principalmente pelos órgãos linfáticos – nódulos linfáticos, linfonodos e baço – e células isoladas – linfócitos, granulócitos e células do sistema mononuclear fagocitário – sendo responsável pela defesa do organismo. Suas células são capazes de distinguir moléculas próprias do corpo (*self*) das moléculas estranhas (*não self*). Ocasionalmente, o sistema imunitário pode reagir contra moléculas do próprio organismo, causando as chamadas doenças auto imunes. Além disso, as células deste importante sistema têm a capacidade de se comunicar entre si e com células de outros sistemas por intermédio de moléculas proteicas chamadas citocinas.

A moléculas estranhas que provocam a resposta imunitária são chamadas imunógenos. Já os antígenos, são moléculas que reagem com um anticorpo, mesmo que não seja capaz de desencadear uma resposta imunitária.

Os anticorpos são glicoproteínas plasmáticas circulantes também chamadas de imunoglobulinas (Ig). São secretados por plasmócitos que surgem pela proliferação e diferenciação de linfócitos B. Os antígenos que se ligam aos anticorpos IgM e IgG ativam o sistema complemento, um grupo de proteínas do plasma sanguíneo capaz de causar a lise da membrana celular dos microorganismos invasores.

## • RESPOSTA IMUNITÁRIA

Existem dois tipos de resposta imunitária:

- **Imunidade Celular ou Inata:** células imuno competentes reagem e matam as células que exibem moléculas estranhas na sua superfície. Tal resposta imunitária é determinada por pequenos peptídeos derivados da digestão parcial do antígeno e associada à moléculas MHC localizada na membrana das células apresentadoras de antígenos.
- **Imunidade Humoral ou Adquirida:** depende de glicoproteínas circulantes no sangue e outros líquidos. Os anticorpos, produzidos pelos plasmócitos originados dos linfócitos B, neutralizam moléculas estranhas e participam da destruição das células que contém tais moléculas. A molécula antigênica que determina a resposta imunitária humoral é chamada epítipo.



## • OS LINFÓCITOS

Os linfócitos podem ser classificados em dois tipos de acordo com o local em que se diferenciam e com os receptores presentes em suas membranas. As células precursoras dos linfócitos se originam na medula óssea fetal e continuam se proliferando durante a vida pós natal.

- Linfócitos B: seus receptores de membrana são imunoglobulinas. Originam-se na medula óssea, penetram nos capilares sanguíneos e são transportados até os órgãos linfáticos, com exceção do timo. Quando ativado por antígenos, proliferam-se e se diferenciam em plasmócitos, responsáveis pela produção dos anticorpos. Alguns linfócitos B não se diferenciam em plasmócitos, formando as chamadas células B de memória imunitária que reagem rapidamente a uma segunda exposição ao mesmo antígeno.
- Linfócitos T: seus receptores de membrana são proteínas chamadas TCR (*T-Cell Receptors*). Estão envolvidos na resposta imunitária de base celular, que depende diretamente da presença de células. Após serem produzidos na medula óssea, seus precursores cam na corrente sanguínea e são dirigidos ao timo, onde se proliferam e diferenciam-se em linfócitos T, que pode ser de três subtipos: T helper, T supressora e T citotóxica.
  - Linfócitos T Helper: estimulam a transformação dos linfócitos B em plasmócitos.
  - Linfócitos T Supressores: inibem as respostas humoral e celular e apressam o término da resposta imunitária.
  - Linfócitos T Citotóxico: agem diretamente sobre as células estranhas e as infectadas por vírus.

Quando estimuladas por antígenos, tanto os linfócitos B quanto os linfócitos T passam por diversos ciclos mitóticos, caracterizando o processo de expansão clonal.

Além dos linfócitos B e T, também existem as chamadas células *Natural Killers*, que recebem este nome por atacam as células sem necessidade de estímulo prévio. As células ou linfócitos NK não apresentam na superfície nem os marcadores encontrados nas células B, nem os que caracterizam as células T.



## • TIMO

Órgão linfoepitelial, dividido em dois lobos e envolto por uma cápsula de tecido conjuntivo denso, a qual origina septos que dividem o parênquima em lóbulos. Está localizado no mediastino na região retroesternal. Ao contrário dos outros órgãos linfáticos, o timo não apresenta os nódulos linfáticos.

Cada um de seus lóbulos é formado por uma porção periférica – zona cortical – que envolve uma porção central mais clara – zona medular – onde encontramos os corpúsculos de Hassal. A zona cortical apresenta-se mais escura por corar-se mais facilmente pela hematoxilina, enquanto a zona medular, mais clara, cora-se mais facilmente pela eosina.

As células mais abundantes do timo são os linfócitos T, em diversos estágios de maturação, além das células reticulares epiteliais. Estas, ao contrário das células mesenquimatosas, não possuem fibras reticulares, de modo que o retículo do timo e as malhas em que os linfócitos T se proliferam e diferenciam são formados exclusivamente por prolongamentos celulares unidos por desmossomos. Além disso, essas células reticulares epiteliais são caracterizadas por seus núcleos grandes, cromatina fina e citoplasma com numerosos prolongamentos que ligam aos da célula adjacente por meio dos desmossomos.

Os linfócitos se multiplicam na zona cortical e a maioria morre por apoptose, porém muitos migram para a zona medular entrando na corrente sanguínea. Assim, são transportados pelo sangue até outros órgãos linfáticos, onde se estabelecem em locais específicos.

Na zona medular encontram-se os corpúsculos de Hassal, formados por células reticulares epiteliais organizadas em camadas concêntricas, unidas por desmossomos. As células mais centrais, ao morrerem, podem deixar restos celulares que se calcificam.

O timo atinge seu desenvolvimento máximo na puberdade, chegando a pesar 30 a 40 g. Sua involução relacionada a idade começa pela zona cortical, a qual se torna aos poucos mais delgada.

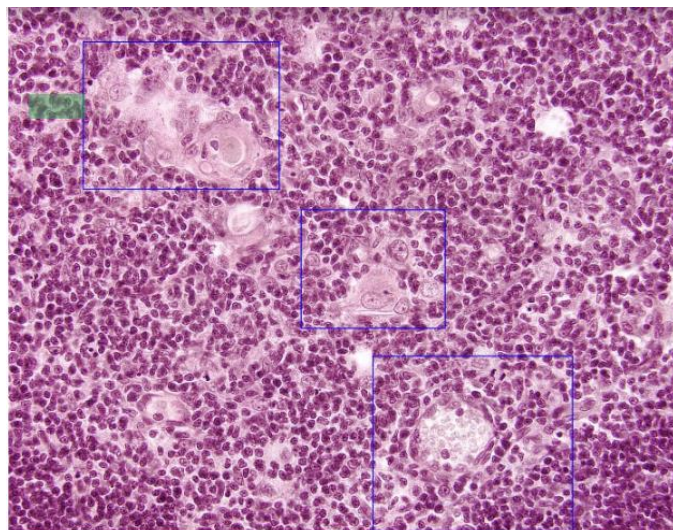


## Vascularização

As artérias aferentes penetram no timo pela cápsula, ramificando-se e aprofundando o órgão ao longo dos septos, onde originam as arteríolas que seguem o limite da cortical e medular. As arteríolas formam os capilares que entram na zona cortical, ramificam-se e anastomosam-se descrevendo um arco. Então, dirigem-se para a zona medular onde desembocam em vênulas.

As células T, após saírem do timo, se estabelecem em outros órgãos linfóides denominadas secundários ou periféricos. As áreas destes órgãos ricas em células T são chamadas timo dependentes (zona paracortical dos linfonodos, bainhas periarteriais da polpa branca do baço e tecido linfóide frouxo entre nódulos linfáticos das placas de Payer e tonsilas). O restante do tecido linfóide, rico em células B, é chamado timo independente.

Os capilares do timo possuem um endotélio sem poros e lâmina basal espessa. As células reticulares epiteliais que os envolvem externamente, juntamente com os periquitos dos capilares, a lâmina basal das células reticulares e as células endoteliais não fenestradas constituem a chamada barreira hematotímica. Esta, presente apenas na zona cortical, tem por função dificultar a penetração e contato dos antígenos presentes no sangue com os linfócitos T em maturação. Ao contrário dos outros órgãos linfáticos, o timo não apresenta vasos linfáticos e, portanto, não constitui um filtro para a linfa.



Fonte: JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. Histologia Básica: texto e atlas. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013



## • LINFONODOS

Os linfonodos, também chamados de gânglios linfáticos, são órgãos encapsulados sustentados por um arcabouço de células reticulares e fibras reticulares. Estão espalhados pelo corpo seguindo o trajeto dos vasos linfáticos. De maneira geral, apresentam uma forma de rim com um lado convexo e outro lado com uma reentrância, chamada hilo, por onde entram as artérias nutridoras e saem as veias.

Os linfonodos exercem a importante função de filtração da linfa removendo partículas estranhas antes que a linfa retorne ao sistema circulatório sanguíneo. A circulação da linfa pelo linfonodo é unidirecional. Ela penetra pelos vasos linfáticos que desembocam na borda convexa do órgão (vasos aferentes), e saem pelos linfáticos do hilo (vasos eferentes).

O parênquima do órgão apresenta zona cortical abaixo da cápsula, ausente no hilo, a zona medular, que ocupa o centro do órgão e, entre essas duas zonas, apresenta também uma zonacortical profunda ou paracortical.

A região cortical superficial, rica em linfócitos B, é composta por tecido linfóide frouxo, que forma os seios subcapsulares e peritrabeculares, e por nódulos linfáticos (condensação nodular de linfócitos), que podem apresentar centros germinativos. Já a zona paracortical não apresenta nódulos linfáticos e os linfócitos T são predominantes.

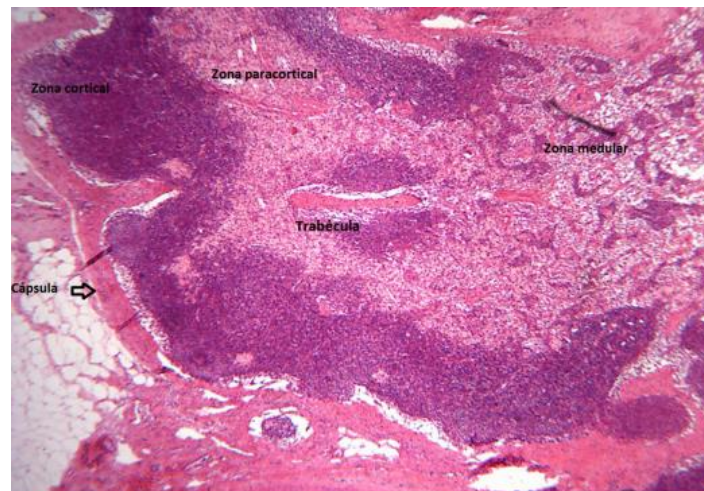
A região medular é composta por cordões medulares que são constituídos principalmente por linfócitos B além de fibras e células reticulares, macrófagos e plasmócitos. Os seios medulares, que separam os cordões medulares, recebem a linfa proveniente da zona cortical e comunicam-se com os vasos linfáticos eferentes.

### **Recirculação dos Linfócitos**

Como já mencionado, os linfócitos deixam o linfonodo pelos vasos eferentes que confluem com outros vasos linfáticos até desembocarem nas veias. Pelo sangue, os linfócitos retornam aos linfonodos através das veias de endotélio alto, presente na região paracortical. As células endoteliais das veias apresentam receptores que ligam-se às glicoproteínas de membrana dos linfócitos, possibilitando sua diapedese, passando por entre as células endoteliais. Assim, os linfócitos caem no tecido linfático e saem do linfonodo pelos vasos eferentes de modo que recirculam numerosas vezes pelo linfonodo. Tal processo é de extrema importância pois permite que um linfócito estimulado



no linfonodo satélite possa informar a outros linfonodos próximos a cerca do processo infeccioso, de modo que o organismo se organize para gerar uma resposta imunitária mais eficiente contra o agente infeccioso.



Fonte: JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. Histologia Básica: texto e atlas. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013

## • BAÇO

O baço representa o maior acúmulo de tecido linfóide do organismo, além de ser o único órgão linfóide interposto na circulação sanguínea. Constitui uma importante barreira de defesa contra microorganismos que penetram no sangue dado sua riqueza em células fagocitárias e o íntimo contato destas com o sangue. Do mesmo modo que os linfonodos filtram a linfa, o baço atua como um filtro para o sangue.

O baço é formado por uma cápsula de tecido conjuntivo denso que emite trabéculas e divide o parênquima em compartimentos incompletos. O parênquima ou polpa esplênica pode ser dividida em polpa branca, onde se observa nódulos linfáticos, e polpa vermelha, onde entre os nódulos há um tecido vermelho-escuro rico em sangue. Além disso, a polpa vermelha é formada pelos chamados cordões de Billroth entre os quais estão os sinusóides esplênicos.

- **Polpa Branca:** constituída pelo tecido linfático das bainhas periarteriais, onde predominam os linfócitos T, e por nódulos linfáticos, onde predominam os linfócitos B.



Entre a polpa branca e polpa vermelha existe uma zona chamada zona marginal, constituída pelos seios marginais onde encontra-se macrófagos, linfócitos e células dendríticas. Tal zona contém muitos antígenos trazidos pelo sangue de modo que desempenha importante papel imunitário.

- **Polpa Vermelha:** constituída pelos cordões de Billroth, separados por sinusóides. Tais cordões são formados por uma rede frouxa de células e fibras reticulares, além de outras células como macrófagos, linfócitos, plasmócitos, monócitos, plaquetas, eritrócitos. Nessa área, os sinusóides esplênicos são revestidos por células endoteliais alongadas, de lâmina basal descontínua e fibras reticulares que se dispõem em sentido transversal.

### Vascularização

Ao penetrar pelo hilo, onde a cápsula de tecido conjuntivo apresenta maior número de trabéculas, a artéria esplênica se divide dando origem a ramos que seguem tasi trabéculas (artérias trabeculares). Ao penetrarem no parênquima, as artérias são envolvidas por uma bainha de linfócitos (bainha linfática periarterial), dando origem a chamadas artérias centrais. Em algumas áreas da polpa branca, a bainha linfocitária é mais espessa. Após deixar a polpa branca, as arteríolas se subdivide em arteríolas peniciladas cujos ramos apresentam, próximo à terminação, um espessamento – elipsóides – constituído por macrófagos, células reticulares e linfócitos. Após os elipsóides seguem-se os capilares que levam o sangue para os sinusóides, entre os cordões de Billroth. Dos sinusóides, o sangue passa para as veias da polpa vermelha formando as veias trabeculares, as quais dão origem à veia esplênica que sai pelo hilo do baço.



Fonte: JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. Histologia Básica: texto e atlas. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013





## • TECIDO LINFÁTICO ASSOCIADO ÀS MUCOSAS (MALT)

O chamado MALT representa acúmulo de linfócitos (nódulos linfáticos) associados a tecido linfático difuso, estando localizado na mucosa e submucosa dos trato digestivo, respiratório e gênito-urinário. Estes, por se abrirem ao meio externo, estão frequentemente sujeitos a invasões microbianas, de modo que dispõem de uma proteção específica para suas mucosas. Em alguns locais desses tratos, o MALT forma órgãos bem estruturados como as tonsilas e as placas de Peyer no íleo.

### Tonsilas

Estão dispostas abaixo e em contato com o epitélio das porções iniciais do trato digestivo, sendo chamadas de tonsila faringiana, palatina e linguais, de acordo com a localização. São formadas por aglomerados de tecido linfático incompletamente encapsulados.

- **Tonsilas Palatinas:** são duas e estão localizadas na parte oral da faringe. Em cada uma o tecido linfático forma uma faixa sob o epitélio estratificado plano, com nódulos linfáticos e centros germinativos. Possuem criptas formadas por invaginações epiteliais que penetram o parênquima. Em casos de tonsilite (amigdalite), as criptas podem aparecer como pontos brancos e purulentos que nada mais são que células epiteliais descamadas, linfócitos vivos e mortos e bactérias.
- **Tonsila Faringiana:** é única e está situada na porção súpero posterior da faringe. É recoberta pelo epitélio das vias respiratórias (pseudoestratificado cilíndrico ciliado). Ao contrário da tonsila palatina, a tonsila faringiana não possui criptas.
- **Tonsilas Linguais:** numerosas e pequenas, situam-se na base da língua, sendo recobertas por epitélio estratificado plano, o qual forma em cada tonsila uma cripta a partir de uma invaginação profunda.





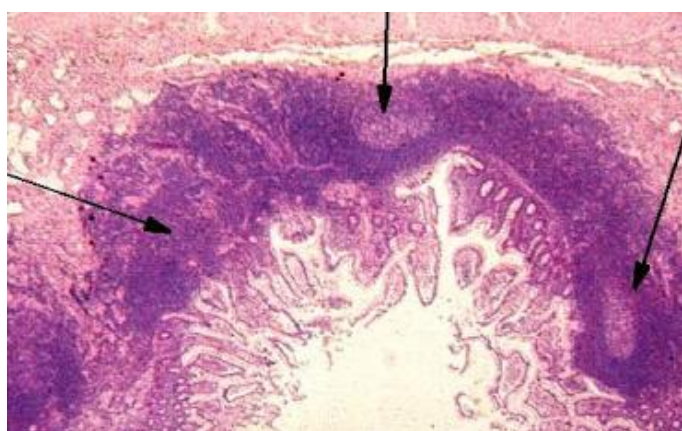
Fonte: JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. Histologia Básica: texto e atlas. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013

### Placas de Payer

São constituídas por agregados de folículos linfóides concentrados na lâmina própria intestinal. Em adultos, as placas estão distribuídas na mucosa e submucosa, ao longo de todo o intestino delgado, principalmente no íleo.

Os folículos linfóides fazem proeminência na mucosa e são recobertos por epitélio especializado (epitélio associado aos folículos – EAF). No cólon, os agregados linfóides associados às criptas são chamados complexos linfo-glandulares.

A resposta imune na mucosa intestinal inicia-se nas placas de Payer e em folículos linfóides isolados que, em adultos, contêm 80% das células produtoras de imunoglobulinas, indicando o papel dominante do intestino como um órgão de células B ativadas.



Fonte: JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. Histologia Básica: texto e atlas. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013