

## HISTOLOGIA, FISILOGIA E PATOLOGIA DO SISTEMA RETÍCULO-ENDOTELIAL — S. R. E. (\*)

MICHEL JAMRA

O sistema retículo-endotelial se distribue por todo o organismo, mas é nos centros hematopoiéticos (medula óssea, aparelho linfático e baço) que se encontra sua séde principal e é aí que está melhor representado. A análise da estrutura do baço, por exemplo, permitirá reconhecer os diversos elementos celulares que compõem o S. R. E. Com os métodos apropriados, reconhecem-se na pólpa vermelha do baço 3 tipos de células principais:

1 — Células de protoplasma polimorfo, unidas entre si pelos prolongamentos, constituindo rêde densa, mais ou menos contínua, que concorre na formação do arcabouço do órgão — são as células reticulares fixas.

2 — Células outras, formando a parede das raízes venosas de retorno — seios venosos —, células que têm uma função de revestimento, uma situação marginal, constituindo a parede da raiz capilar venosa — células reticulares endoteliais ou, simplesmente, células endoteliais. Tanto as células reticulares fixas como as endoteliais têm as mesmas características histogenéticas e fisiológicas e fundamentalmente são o mesmo elemento celular, apenas distintas por sua atitude morfológica diversa — de retículo ou de endotélio, respectivamente — representando a função estromática ou de revestimento que lhe atribue esta atitude. Ambos os tipos celulares são demonstrados histologicamente pela injeção intra-vital de corantes coloidais eletro-negativos, graças à propriedade que possuem de reter em seu citoplasma tais coloides. É nesse fato que se baseia o método da coloração intra-vital, creado por GOLDMANN, ao fazer uso do azul de pirrol para o estudo das células do tecido conjuntivo. As formações fibrilares das células reticulares são evidenciadas pelos métodos da impregnação argêntica. A associação dos dois métodos — coloração intravital e impregnação argêntica — permite demonstrar o conjunto celular, isto é, corpo e fibrilas reticulares.

3 — Além destas células reticulares e endoteliais descritas, há, no baço, na pólpa vermelha, outras com as mesmas proprie-

(\*) Aula do Curso de Hematologia de Fevereiro-Março de 1940, realizado no Departamento de Histologia e Embriologia, sob a orientação do Dr. JOSÉ ORIA.

dades pexicas, de maior tamanho, de núcleo vesiculoso e que estão livres de qualquer conexão celular: são as células reticulares livres ou histiocitos, como as denominou ASCHOFF. Correspondem a células do tecido conjuntivo já vistas e descritas por outros AA. em diferentes condições de estudo. Os histiocitos de Aschoff correspondem ao clasmotocitos de RANVIER que identificou, pela primeira vez, tais células no peritônio de rã, às células adventíciais de MARCNAND, ao poliblasto de MAXIMOV, ao hemohistioblasto de FERRATA. No baço, estas células que recebem aí o nome de esplenocitos, graças à sua capacidade ameboide, podem emigrar através do seio venoso e cair no sangue circulante, adquirindo os caracteres citológicos do monocito. KYONO e muitos outros descreveram as fases de transição desde o histiocito esplenico até o monocito.

Pelo método de injeção intra-vital de coloides eletro-negativos, as células acima enumeradas foram demonstradas em vários outros órgãos: nos gânglios linfáticos e estruturas linfoides, no fígado, na hipófise, na suprarrenal e principalmente na medula óssea. Tinham sempre a mesma morfologia, a mesma propriedade funcional de reterem os coloides cationicos e apresentavam-se sempre como o mesmo elemento celular, ora em situação reticular, ora em situação endotelial.

ASCHOFF, em 1923, percebendo os mesmos caracteres histológicos destas células todas nos vários departamentos do organismo, e reconhecendo nelas sempre a mesma propriedade pexica fundamental, agrupou-as num conjunto celular definido, sistematizado que exigiu em unidade morfológica e funcional. Dominou a este conjunto celular *Sistema retículo-endotelial* (SRE).

Compreendia este sistema:

1 — As células reticulares da pólpa vermelha do baço, as células reticulares dos nódulos da substância cortical e medular dos gânglios linfáticos, as células reticulares das edificações linfoides, as células reticulares da medula óssea.

2 — As células endoteliais que limitam os seis venosos do baço, os capilares do fígado (onde recebem o nome de células de Kupfer), da medula óssea, da suprarrenal, da hipófise.

Os capilares assim formados apresentam-se ao exame histológico descontínuos, com a parede interrompida, de contorno variável, adaptados completamente ao parênquima ambiente, que lhes modela o contorno — são os capilares sinusoides.

A este sistema retículo-endotelial definido e limitado às células reticulares fixas e às em atitude endotelial (SRE sensu stricto) ajuntou ASCHOFF os histiocitos e ampliou o sistema com mais esse elemento (SRE sensu lato), representado nos órgãos pelo histiocito e no sangue pelo monocito.

As células reticulares, as endoteliais e os histiocitos de ASCHOFF pertencem todas ao tecido conjuntivo, à classe das células cromo-

filas de GOLDMANN que dividira as células conjuntivas de acôrdo respectivamente com sua capacidade ou incapacidade pexica, em cromofilas e cromofobas. Entre as células cromofilas, além das células reticulares e endoteliais e dos histiocitos (células reticulares livres), incluem-se por possuírem também propriedades pexicas, em verdade pouco acentuadas, os seguintes outros elementos:

1 — Células endoteliais dos vasos sanguíneos e linfáticos que acumulam muito mal os corantes injetados e isto só após grande número de injeções (e é nesta diferença sobretudo que se distingue o capilar comum do capilar sinusoidal).

2 — Os fibroblastos e fibrocitos que também acumulam pouco e mal.

Vemos assim que as células do SRE são células conjuntivas, cromofilas, de origem mesenquimal e que outras células conjuntivas cromofilas, apresentam as mesmas propriedades, na verdade em grão apreciavelmente menor.

Foi a consideração destes fatos que levou muitos AA. a compreender o SRE não como entidade morfológica e fisiológica distinta do comum conectivo, parte cromofila, mas como um conjunto de células conetivais, mais indiferenciadas, menos estabilizadas morfológica e funcionalmente e portanto com maior capacidade de realizar a função pexica que é tanto mais evidente quanto menos específica e definida é a função da célula, isto é, quanto mais indiferenciada. Daí a concepção de SIEGMUND que descreve o SRE como o “mesenquina ativo”; a de MÖLLENDORF que inclui no SRE todas as células cromofilas, sejam elas muito ou pouco cromofilas, de tal modo que o SRE seria o tecido conjuntivo cromofilo e, na opinião de MÖLLENDORF, uma rede continua de células conjuntivas que ligaria todo o organismo, estendendo-se por todos os órgãos pelos vasos, pelas bainhas de revestimento, pelo conetivo intersticial; daí a concepção de MIDY que denomina o SRE de aparelho conjuntivo-histiocitario.

VOLTERRA, considerando que a célula reticular fixa, a célula reticular endotelial e a célula reticular livre são adaptações ocasionais de um mesmo elemento conjuntivo pluripotente, capaz de tomar atitudes diversas, isto é, adaptações do histiocito, prefere denominar de *sistema reticulo-histiocitario* o SRE de ASCHOFF, denominação bastante feliz do ponto de vista histogenético.

Esta noção de SRE, conjunto celular sistematisado, com funções específicas próprias, foi particularmente fértil, tão fértil que no curso dos 17 últimos anos a soma de trabalhos dedicados ao seu estudo é toda uma literatura que renovou conceitos, estabeleceu fatos e criou doutrinas a respeito das até então banais células conjuntivas, relegadas à significação mínima de células do “tecido de enchimento”

Destas considerações a respeito da histologia do SRE verificamos que os seus elementos são particularmente abundantes nos órgãos hematopoiéticos (medula óssea, aparelho linfático, baço) ou que foram hematopoiéticos (fígado, baço) e se nos lembramos que é do histiocito primitivo (célula reticular livre ou célula reticular endotelial) que derivam os elementos mieloides (eritroblastos e destes os eritrócitos; mieloblastos e destes os granulócitos) e linfoides (linfoblastos e destes os linfócitos), assim como os monocitos, compreendemos quão importante é a significação do SRE para o estudo das afecções dos órgãos hematopoiéticos.

### FISIOLOGIA

1 — *Função granulopexica* — A granulopexia é a propriedade fundamental e específica do sistema do ponto de vista morfo-fisiológico, pois é graças a ela que se pôde reconhecer a identidade das células do SRE, sua distribuição, suas transformações e suas modificações ante os estímulos fisiológicos e patológicos.

Esta propriedade, específica das células do sistema, permitiu delimitá-lo e defini-lo em seus elementos constituintes que se mostram todos idênticos apesar de tão difundidos e separados no organismo. As células do SRE segregam e guardam em seu citoplasma as partículas coloidais eletro-negativas injetadas, comportando-se como um polo positivo (ânodo). Só os colóides anódicos é que são guardados no sistema, propriedade conhecida com o nome de lei de SCHULEMANN-EVANS.

A injeção repetida de doses elevadas de um corante coloidal (azul de pirrol, tinta da china, vermelho congo, litiocarmin, metais em estado coloidal) carregando a célula ao máximo e desviando-a presumivelmente de suas outras funções, constituiu o método de escolha para o estudo da fisiologia do sistema — o método do bloqueio. Analisava-se certa função do animal em experiência antes e depois do bloqueio: as modificações ocorridas deveriam correr por conta da lesão funcional do sistema, e poder-se-iam reconhecer assim a função ou funções que o sistema desempenhava. As investigações feitas com este método abrangeram o estudo do metabolismo intermediário dos lípidos, das protídeos, dos hidratos de carbono e dos minerais e da água, o estado das funções imunitária, hemocitopoiética, etc. A revisão crítica, feita ultimamente, a que se submeteu o método do bloqueio mostrou que a presunção de que uma célula do SRE carregada de corante estava sempre funcionalmente eliminada não correspondia à realidade. Nem sempre as células abarrotadas de corante estavam em insuficiência, nem sempre se fazia uma extirpação funcional do sistema mas, ao contrário, muitas vezes essas funções eram exaltadas e assim nada de certo ou de positivo podia-se aprender de tal método pois nunca se conhecia o momento em que se havia atingido seja o ponto de excitação ou quando a dose já era de tal ordem que conduzia à

eliminação funcional do sistema ou ainda quando a dose injetada era suficiente para ser tóxica e afetar funções de outros órgãos e não apenas as do SRE. Deste modo as noções adquiridas com este método de estudo estarão sujeitas a uma revisão.

2 — *Hemocitopoiética* — O histiocito, célula conjuntiva primordial, não é um elemento estabilizado e definido morfológica e funcionalmente. Contem em si um alto potencial evolutivo e tanto pode se diferenciar para gerar células sanguíneas como células do tecido conjuntivo. É tal conceito que faz FERRATA chamar a esta célula hemohistioblasto — capaz de gerar as células hemáticas e teciduais conetivais. Em condições normais, as células endoteliais dos capilares sinusoides da medula seriam o elemento genético dos eritroblastos, enquanto as células adventíciais e reticulares gerariam os mieloblastos (SABIN, DOAN), os histiocitos livres formariam ao se diferenciar os monocitos, pelo menos em parte; e as células do retículo distribuídas nos órgãos linfoides seriam a matriz da linhagem linfóide. A hematopoiese dependeria, em suma, das células do SRE. Em condições patológicas manifesta-se esta propriedade hematoformadora dos elementos do SRE em certos órgãos como o fígado e rim que, ricos em elementos do retículo, não são no adulto normal de maneira nenhuma hematopoiéticos já o tendo sido, entretanto, no embrião e feto. Em certas situações de molestia, portanto, pode o SRE localizado em órgãos não hematopoiéticos gerar elementos mielóides ou linfóides, fenómeno denominado metaplasia que constitue na verdade um verdadeiro retorno aos estádios primitivos do desenvolvimento em que o SRE era, em toda a parte em que estivesse, hematopoiético. É o que acontece nas mieloses leucêmicas (leucemia mielóide) que se acompanha de metaplasias mielóides no rim, fígado, bali, pulmão ou as metaplasias linfóides na medula óssea, fígado, rim, das linfadenoses (leucemia linfática).

3 — *Função hemocaterética* — No baço, já vimos, ao lado da polpa branca está o constituinte principal do órgão — a polpa vermelha — que em última análise representa um lago sanguíneo onde a circulação é lenta e onde os processos de intervenção celular dos elementos histiocitários podem se tornar particularmente ativos. Desenvolve-se então, nessa polpa vermelha, por motivo destas especiais condições circulatórias, a atividade dos histiocitos sobre os elementos figurados do sangue que, encerrado o seu ciclo biológico, encontram no baço o seu “cemitério”, conforme a expressão clássica. Os glóbulos vermelhos são submetidos à atividade de produtos aí elaborados — lisolecitinas — que efetuam a lise globular e a liberação da molécula hemoglobínica. Do núcleo tetrapirrólico que a constitue tem origem a bilirubina, enquanto o ferro tornado livre fica em depósito nas células (funções bilegenética e marcial do SRE), realizando o ciclo do metabolismo endógeno do ferro que servirá mais tarde à elaboração de uma nova molécula hemoglobínica.

Esta função hemocaterética, desdobrada em bilegenética e marcial, desenvolve-se em todos os órgãos ricos em células do SRE e é particularmente importante para a capacidade funcional do sistema em condições fisiológicas e patológicas.

4 — *Função metabólica* — Baseados no método do bloqueio varios trabalhos foram feitos investigando o metabolismo intermediário das protides, das glucides e dos lipides. As noções daí retiradas são, no entanto, inseguradas, dada a pouca fidelidade do método. De outro lado, a patologia do sistema mostra que as células retículo-histiocitárias interferem com certeza no metabolismo dos lipides (lipoidoses).

— *Função imunitária* — Realiza o sistema uma função de defesa não só celular como também humoral pelos fatores imunológicos que elabora (anticorpos). Tanto intervêm as células retículo-endoteliais diretamente, fagocitando, lisando no local os elementos extranhos, como agem biologicamente através da função imunitaria que é despertada em todo o sistema celular. O conjuntivo é o tecido da reação inflamatória e em todas as fases do processo inflamatório são os elementos do SRE — histiocitos, endotélio vascular, células conjuntivas — que regulam a intensidade, a evolução e a propria natureza da reação inflamatória, da forma exsudativa, aguda à granulomatosa, crônica, que caracteriza alta imunidade e dominio do agente extranho.

## PATOLOGIA

Várias afecções dos órgãos hematopoiéticos, primitivas ou secundárias, alterações vasculares, disturbios do metabolismo celular, e alguns processos granulomatosos antes da concepção de SRE considerados como entidades isoladas e independentes, depois da delimitação anatômica, funcional e histogenética do sistema foram tidas como expressões de modificações patológicas dos elementos do retículo-endotélio, isto é, como retículo-endotelioses.

Começam com EPSTEIN os trabalhos de reconhecimento e classificação das afecções do SRE, chamando-as EPSTEIN histiocitomas (1925); SCHITTENHELM e DI GUGLIELMO, em diferentes bases, continuam a transposição ao terreno da clinica das noções adquiridas com a sistematização de ASCHOFF.

A participação nos vários processos patológicos dos elementos do SRE que, como vimos, se estendem por toda a trama conjuntivo-vascular do organismo é, dada a extensão e ubiquidade do sistema e sua especial natureza defensiva, extraordinariamente frequente. Nem sempre se trata de reticulo-endoteliose. Todo processo inflamatório faz-se, fundamentalmente, à custa da reação conjuntivo-vascular com intervenção ativa dos elementos reticulo-histiocitários. Estamos vendo que, dentro das reações patológicas do sistema, há uma infi-

nidade de processos que condicionam a irritação e a reação dos elementos locais do SRE, sem que o conjunto deste, ou pelo menos um dos seus sectores orgânicos, tome parte no processo.

Para podermos falar de afecções do SRE é necessário que a participação deste não seja episódica, localizada e condicionada às características do ponto de ação do processo mórbido. Existirá retículo-endoteliose quando o SRE em conjunto ou em um dos seus sectores orgânicos fôr o elemento primitivamente afetado que realiza o conjunto reacional, anatomico, funcional e clínico, ao agente mórbido.

Do ponto de vista da patologia do sistema destaca-se a noção de sectores, isto é, departamentos do sistema que desde o início são a séde principal da reação, dominando o quadro e sugerindo uma relativa independência patológica dos constituintes do SRE, de acôrdo com a localização orgânica.

Veremos assim retículo-endotelioses afetando predominantemente o SRE ósseo (m. de HAND-SCHÜLLER-CRISTIAN), o SRE esplenico-hepático (paludismo, leishmaniose visceral, m Graucher), o SRE dérmico (xantomias) e, também, às vezes, todo o SRE dérmico, hépato-esplênico e ósseo (micosis fungoide).

O SRE ósseo, pela massa de tecido que constitue, representa sector a tomar em consideração, em todas as reticulo-endotelioses, muitas vezes participando de maneira predominante, outras vezes apenas secundariamente.

Das várias classificações propostas para o estado da patologia do SRE, a de PITTALUGA (1935) é a mais conveniente pois procura apresentar o mecanismo etiológico da reticulo-endoteliose, dando assim idéia da natureza do processo.

PITTALUGA classifica as reticulo-endotelioses como segue:

I — **Molestias hereditárias e congênitas do SRE** — Compreendem afecções vasculares congenitas como a hipoplasia constitucional de CURTIUS-OSLER, a angiomatose hemorrágica familiar de RENDU-OSLER e a purpura constitucional ou hemogenia de WEIL. Coloca aqui ainda o A. a *ictericia hemolitica constitucional* (tipo MIN-KOWSKI-CHAUFFARD) em que a lesão primitiva seria uma excitação ocasional (periodo de ictericia) da atividade hemocaterética do SRE, em especial do sector esplenico, o que explicaria a esplenectomia levar à melhora clinica. Atribuem outros o fundamento da molestia a uma especial alteração da eritropoiese que gera a micro-esferocitose das hematias, assim tornadas particularmente frageis (NAEGELI), ainda outros negando qualquer hiper-atividade hemocaterética do baço em condições patológicas (LAUDA), o que explicaria a persistência indefinida da micro-esferocitose com a esplenectomia e as recaidas muito frequentes após esta (MAC CARTY).

II — **Molestias do metabolismo celular dos elementos do SRE** — Reticulo-endotelioses com infiltração primitiva das cé-

lulas do SRE por substâncias lipoidicas, gerando as lipoidoses primitivas generalizadas.

Com EPSTEIN e DI GUGLIELMO distingue-se:

1 — *Lipoidose cerebrosidica*, caracterizada pelo acumulo de um lipoiide do grupo dos cerebrosidés — a querasina — e que constitue a moléstia de GAUCHER.

2 — *Lipoidose fosfatidica* em que ha acumulo nas células reticulo-histiocitárias de lipoides do grupo das fosfatides, principalmente da lecitina — moléstia de NIEWAN-PICK.

3 — *Lipoidose colesterinica*, disturbio metabolico em que há acumulo da colesterina e de seus esterés — molestia de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN.

LETTERER assim sistematiza as lipoidoses:

<i>Colesterina</i> (colesterina livre, esterés colesterinicos de ácidos graxos)		<i>Fosfatides</i> (esfingomielina)	<i>Cerebrosidés</i> (querasina)
Granulomatoses colesterinicas (M. de HAND)	Colesterinoses: 1 — Pele (xantelomas) 2 — Órgãos internos: a) coração e vasos b) metabolismo c) sistema nervoso central	M. de NIEMAN-PICK (hepato-esplenomegalia fosfatidica)	M. de GAUCHER (hepato-esplenomegalia cerebrosidica)

LETTERER define o termo “acumulo” como o depósito de um certo lipoiide como produto proprio à célula, formado em quantidade supra-normal ou em condições de não poder ser eliminado; não é necessária, a participação eletiva dum tipo celular especial nem que a substância acumulada provenha do meio ambiente.

Em contraste com as molestias de GAUCHER e NIEMAN PICK, faz LETTERER notar que na molestia de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN desenvolve-se mais um processo inflamatório granulomatoso estreitamente ligado ao sistema conjuntivo-vascular cujos efeitos ocasionais às células do parênquima adjacente devem ser considerados secundários. Impressiona a tendência dos granulomas de se estabelecer no sistema osseo com destruições estensas (craneo vacuolisado), ao mesmo tempo que esta granulomatose tem as características manifestações ubiquitárias do granuloma inflamatório.

### III — Moléstias infecciosas e parasitarias:

a) *afecções primitivas do SRE* — Leishmaniose visceral, tripanosomiose, sífilis, tuberculose, endocardite, septicemias.

b) *Afecções secundarias do SRE* — Molestias exantematicas. a virus, quasi sempre acompanhadas de intensa monocitose: variola,

varicela, vacina, escarlatina, sarampo, rubeola, poliomielite, reumatismo articular agudo.

A malária pode ser considerada, hoje, como uma afecção primitiva do SRE pois é nas células retículo-histiocitárias que se aninha e se reproduz o trofozoito inoculado pelo mosquito na torrente circulatória (ciclo exo-eritrocitário do plasmodio que realiza a primeira parte do seu ciclo vital fóra das hemátias, que só mais tarde serão parasitadas através duma fase intermediária entre a histiocitaria e a eritrocitaria ainda desconhecida). Poder-se-ia ainda incluir entre as molestias infecciosas primitivas do SRE a mononucleose infecciosa, febre ganglionar de PFEIFFER, que no seu quadro sanguíneo de uma linfo-monocitose, acompanhada de plasmocitos e histiocitos circulantes, traduz uma irritação funda e primitiva do SRE do setor linfático-esplênico.

**IV — Processos inflamatórios hiperplásticos, específicos e criptogenéticos do SRE** — São as reticulo-endotelioses inflamatórias granulomatosas.

**V — Processos hemopáticos por lesão do SRE** — Reticulo-endotelioses hemopáticas: são lesões do SRE que se manifestam como uma molestia primitiva dos órgãos hematopoiéticos. Enquadram-se aí: a) a reticulo-endoteliose leucêmica — leucêmica monocítica; b) a reticulo-endoteliose aleucêmica — reticulo-fibrose.

A leucemia monocítica representaria uma excitação proliferativa intensa dos elementos do retículo e das células endoteliais com queda à circulação destes elementos reticulo-histiocitários, representados sob o aspecto de monocitos. A reticulo-endoteliose poderia não ter expressão sanguínea (reticulose aleucêmica de LETTERER) enquanto nos órgãos ricos em elementos do retículo a hiperplasia destes seria notável. A reticulo-fibrose seria a substituição fibrosa do parênquima hematopoiético, o que levaria à aplasia completa das células sanguíneas.

**VI — Processos neoplastiformes e tumorais do SRE** — Reticulo-endoteliomas, reticulo-histiocitomas, reticulo-sarcomas, endotel-sarcomas.

# A PRODUÇÃO VITAMINICA IBI



**VITAMINA  
LORENZINI**  
ORAL E INJETAVEL

Vitaminas naturais A, B, C, D, para uso oral, e vitaminas hidrossolúveis B, C, por injeções.

*Indicações:* gravidez, aleitamento natural ou artificial, distúrbios do desenvolvimento infantil (raquitismo, atrofias, distrofias, anemias, diatese exsudativa), ulcera gástrica e duodenal, enterocolites crônicas, estados post-infecciosos e post-operatórios, esgotamento nervoso, estados neuro e psicostênicos, integração de regimes dietéticos.

**B-COMPLEXO  
LORENZINI**  
INJETAVEL

Vitaminas naturais do grupo B e vitamina B<sub>1</sub> sintética. Ampolas de 2500 U. I. (5 mgr.).

*Indicações:* nevralgias, neurites, coreia menor, paralisias post-diftericas e poliomieliticas, anemias, insuficiencia cardiaca.

**C-COMPLEXO  
LORENZINI**  
ORAL E INJETAVEL

Vitamina C natural e sintética. Comprimidos de 1000 U. I. (0,05 gr.) e ampolas de 1000 U. I. (0,05 gr.) e de 5000 U. I. (0,25 gr.).

*Indicações:* escorbuto infantil e dos adultos, hemorragias agudas e diateses hemorragicas, estomatites, vomitos gravidicos, infecções agudas, diabetes. Como preventivo de acidentes toxicos nas varias formas de quimioterapia (atofan, arsenobenzois, etc.).

**AMOSTRAS À DISPOSIÇÃO DOS SENHORES MEDICOS**