

ESTUDIO COMPARATIVO DEL BAZO EN LOS DIFERENTES MAMÍFEROS DOMÉSTICOS

Bautista, M.J.*; Carrasco, L.; Pérez, J.; Chacón M. de Lara, F.; Hervas, J. y Sierra, M.A.

Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba.

* Dpto. de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Facultad de Veterinaria. Avda. Medina Azahara s/n. 14071-Córdoba (España).

Recibido: 5 Septiembre 1994

Aceptado: 7 Noviembre 1994

RESUMEN

En este trabajo pretendemos dar una visión actualizada del bazo, haciendo un estudio comparado entre las distintas especies animales. Asimismo, centraremos nuestra atención en la descripción de un nuevo compartimento esplénico con entidad propia, la zona marginal, y en la diferenciación de poblaciones celulares de gran importancia en el tejido linfoide, como son las células dendríticas foliculares y las interdigitantes.

Palabras clave: Histología, Bazo, Zona marginal.

SUMMARY

The aim of this work was to offer an updated revision of the histology of the spleen from an intespecies comparative point of view, and to highlight the role of the marginal zone as a third compartment of the spleen which in addition to the white pulp and the red pulp plays an important role in antigen presentation.

Key words: Histology, Spleen, Marginal zone.

INTRODUCCIÓN

Desde los comienzos de la Patología, el bazo recibió especial atención por parte de Hipócrates

de Cos y fue descrito por Galeno como «un órgano lleno de misterio» (Rosse, 1987). Aunque ya en los primeros trabajos se le atribuyó la función de filtro de la sangre, a comienzos de

este siglo surgieron fuertes controversias sobre la estructura del bazo (Mc Cuskey, 1985), que no se aclararon hasta hace unos 25 años, 300 años después de los estudios de Malpighi y 100 años después de los de Billroth (Scothorne, 1985), gracias a la aparición de la microscopía electrónica, tanto de transmisión como de barrido, al desarrollo de la biología inmunocelular y al enorme incremento en la cantidad y calidad de las técnicas histoquímicas e inmunocitoquímicas (van Rooijen et al., 1989).

Estroma

El bazo está rodeado por una cápsula constituida por tejido conectivo denso y cantidades variables de fibras musculares lisas, recubierta por un mesotelio que es parte del peritoneo general, y engrosada en el hilio, donde se une a los ligamentos peritoneales y por donde entran las arterias y los nervios, a la vez que salen las venas y los vasos linfáticos. El grosor total y la cantidad relativa de músculo liso varía con la especie. Así, el bazo del caballo es el que presenta la cápsula de mayor grosor de los animales domésticos. El bazo de los rumiantes y el cerdo muestra una cápsula de grosor moderado, pero mientras que en la de los primeros predomina el tejido conectivo denso, en el cerdo son muy abundantes las fibras musculares lisas que se disponen formando una red tridimensional. Los carnívoros presentan la cápsula más delgada si bien más de las dos terceras partes de ésta corresponden a fibras musculares lisas (Dellman y Brown, 1987).

De la cápsula parten trabéculas constituidas por fibroblastos, fibras de colágeno, un mayor número de fibras elásticas que las existentes en la cápsula y cantidades variables de fibras musculares lisas (Burke y Simon, 1970a). Las fibras de colágeno de la cápsula y de las trabéculas se continúan con una red de fibras reticulares (fibras argirófilas, birrefringentes, de 0,5 a 2 μm de diámetro y compuestas por colágeno tipo III). En íntima asociación con estas fibras se

encuentran las **células reticulares** que constituyen, junto a las fibras reticulares que sintetizan, el armazón del bazo (Tablin y Weiss, 1983). Su forma varía de ovoide a estrellada, tienen un núcleo alargado e indentado y presentan un espacio perinuclear dilatado, que se continúa con un retículo endoplásmico rugoso muy desarrollado, numerosos polirribosomas libres, un complejo de Golgi muy evidente, mitocondrias y vesículas en «fila india» (Burke y Simon, 1970a). Además, se caracterizan por contener en su citoplasma gran cantidad de filamentos intermedios de unos 10 nm de diámetro, probablemente de vimentina, (Tablin y Weiss, 1983) y bandas de filamentos finos, de unos 5 nm y similares a la actina, en la base de la prolongaciones (Tablin y Weiss, 1983).

Parénquima

En el parénquima del bazo podemos distinguir tres zonas o compartimentos morfológica y funcionalmente bien distintos, y son: a) la **pulpa esplénica blanca**, constituida por las *vainas linfoides periarteriales* y los *folículos linfoides*; b) la **pulpa esplénica roja**, constituida por los *cordones esplénicos*, los *senos venosos* y los *capilares envainados*; y c) la **zona marginal**, que es un área de transición entre la pulpa esplénica blanca y la pulpa esplénica roja.

Las células reticulares, linfocitos y macrófagos son elementos comunes en todos los compartimentos esplénicos. De sus relaciones, cantidad relativa y estado funcional depende la configuración de cada compartimento.

PULPA ESPLÉNICA BLANCA

La pulpa esplénica blanca es el tejido linfóide distribuido por todo el bazo, alrededor siempre de una arteria o arteriola, en forma de nódulos linfoides típicos (folículos linfoides o de Malpighy) o como manguitos o *vainas linfoides periarteriales* (vainas cilíndricas de tejido linfóide que sustituyen a la adventicia de la arte-

ria). Los *folículos linfoides* pueden tener centros germinativos o no, dependiendo de su estado funcional. El bazo del caballo, perro y cerdo posee abundantes folículos linfoides y vainas linfoides periarteriales, pero en el bazo del gato y rumiantes el tejido linfoide es menos abundante y aparece principalmente como folículos linfoides (Dellman, 1993). Las mallas del armazón de fibras reticulares de las vainas y los folículos linfoides están ocupadas, fundamentalmente, por linfocitos, algunas células plasmáticas, células reticulares, células presentadoras de antígeno (CPA) (células dendríticas foliculares y células interdigitantes) y macrófagos (Bloom y Fawcett, 1987).

Las células principales de los folículos linfoides son linfocitos B, mientras que los linfocitos T ocupan el área que rodea a la arteria folicular. En las vainas linfoides periarteriales los linfocitos T son adyacentes a la túnica media de la arteria central y los linfocitos B forman la región periférica.

Los **linfocitos** son las células más numerosas en la pulpa esplénica blanca, pudiéndose distinguir, según su tamaño, entre grandes, medianos y pequeños. Son células de redondeadas a ovales, caracterizadas por una alta relación núcleo/citoplasma. El citoplasma presenta una apariencia inactiva, con escaso retículo endoplásmico rugoso de localización perinuclear, pocos polirribosomas (cuando no están activados) y mitocondrias pequeñas. El retículo endoplásmico liso aparece en forma de pequeñas vesículas dispersas por el citoplasma, el complejo de Golgi no está muy desarrollado y, en ocasiones, se pueden observar cuerpos multivesiculares (Burke y Simon, 1970a). Además, algunos linfocitos T, la mayor parte de las poblaciones de linfocitos T citotóxicos, supresores y cooperadores, presentan una estructura citoplasmática, denominada «cuerpo de Gall», que consiste en un acúmulo de lisosomas primarios asociados a una gota lipídica (Roitt et al., 1991). Asimismo, los linfocitos pueden encontrarse activados. Un linfocito B activado suele tener

un núcleo más voluminoso que un linfocito pequeño y la cromatina está menos condensada. El citoplasma se caracteriza por poseer abundantes ribosomas libres y polisomas (Ham y Cormack, 1984).

También es frecuente observar **linfoblastos**, principalmente en los centros germinativos de los folículos linfoides. Estas células se caracterizan por poseer más citoplasma que los linfocitos, escasos polirribosomas, núcleo grande, poca cantidad de retículo endoplásmico rugoso (aunque más que los linfocitos) y grandes vesículas. Además, poseen unas mitocondrias grandes, que normalmente se agrupan paralelas a la superficie nuclear siguiendo el eje longitudinal de las células (Galindo e Imaeda, 1962).

Las **células dendríticas foliculares** y las **interdigitantes** son las responsables en los folículos linfoides y en las vainas linfoides periarteriales, respectivamente, de procesar y presentar antígenos a las células inmunológicamente competentes. Su origen no está claro y existen fuertes controversias sobre su pertenencia al sistema mononuclear fagocítico (SMF) o su procedencia de células mesenquimales. Para Lasser (1982), las células presentadoras de antígeno serían células mesenquimales y no macrófagos o células pertenecientes al SMF, ya que no tienen una alta capacidad fagocítica ni interiorizan partículas recubiertas por anticuerpos, aunque sí poseen algunos lisosomas. Diebold (1986), sin embargo, las encuadra dentro del SMF ya que reaccionan a anticuerpos monoclonales, como el K1M4, que reconocen elementos histomonocitarios en sangre. Finalmente, Inaba et al. (1992) consideran que las células dendríticas procederían de un precursor mieloide común, que daría lugar después a células monocíticas, a polimorfonucleares y a células dendríticas.

Las células dendríticas foliculares muestran prolongaciones citoplasmáticas que abrazan a linfocitos B. Su núcleo es grande e irregular, a menudo bilobulado, con escasa cantidad de heterocromatina y un nucléolo pequeño. El citoplasma es escaso y presenta ramificaciones muy

Cuadro 1
Principales características de las células dendríticas (Radermarker et al, 1992)

Tipo	Denominación	Características
CDF1	Primitiva	Organelas escasas, citoesqueleto manifiesto, sin prolongaciones citoplasmáticas, ni depósitos electrodensos (complejos inmunes) en la membrana.
CDF2	Indiferenciada	Estrelladas, con pocas organelas (polirribosomas). Filamentos intermedios submembranosos, sin prolongaciones cubiertas por complejos inmunes.
CDF3	Intermedia	Redondeadas, con RER moderadamente desarrollado, algunas prolongaciones no cubiertas por depósitos densos. Filamentos intermedios submembranosos.
CDF4	Diferenciada	Redondeada, con RER y CG bien desarrollados. Algunos filamentos intermedios submembranosos. Prolongaciones cubiertas por depósitos densos.
CDF5	Secretora	Igual que la CDF4, pero RER, CG y prolongaciones extremadamente desarrollados.
CDF6	Regresiva pálida	Alargadas. RER y CG en regresión. Lisosomas. Algunas prolongaciones con depósitos densos.
CDF7	Regresiva	Estrellada. Citoplasma denso y núcleo heterocromático. RER dilatado y CG en regresión. Ribosomas libres. Prolongaciones y depósitos densos no regularmente presentes.
RER: Retículo endoplásmico rugoso; CG: Complejo de Golgi.		

finas, que les confieren el aspecto de células dendríticas que les da nombre. En ocasiones se pueden observar desmosomas uniendo prolongaciones de células dendríticas distintas. El citoplasma contiene escasas organelas, entre las que se encuentran mitocondrias, cisternas cortas de retículo endoplásmico rugoso y liso, vesículas con y sin cubierta, polirribosomas y unos pocos filamentos y microtúbulos (Steinman y Cohn, 1973, Steinman et al., 1975, Chen et al., 1978). Sin embargo, parecen tener varios complejos de

Golgi, normalmente en la base de cada prolongación, y también se pueden observar algunos lisosomas primarios y gránulos de secreción (Steinman y Cohn, 1973).

La superficie de estas células dendríticas foliculares aparece casi siempre cubierta por un material electrodense, que rellena el espacio extracelular y en el que pueden encontrarse partículas electrodensas, vesículas transparentes, complejos inmunes, pudiendo expresar estas células un exceso de complejos antígeno/anti-

cuerpo durante más de 5 días (Chen et al., 1978), y viriones típicos, que no se replican en ellas y que no aparecen asociados a otras membranas celulares (Steinman y Cohn, 1973). Las células dendríticas foliculares se localizan tanto en los centros germinativos de los folículos linfoides como en el manto de linfocitos periféricos, en íntima conexión con capilares (Eikleboom, 1978).

Rademarker et al. (1992) han descrito 7 tipos distintos de células dendríticas foliculares, según su grado de maduración. Las características morfológicas más relevantes, según este autor, se indican en el cuadro 1.

Las células dendríticas foliculares carecen del sistema vacuolar bien desarrollado de los macrófagos por lo que, presumiblemente, no tienen capacidad de endocitosis. Determinadas pruebas realizadas con distintos marcadores han puesto de manifiesto la escasa capacidad fagocítica de estas células que, morfológica y funcionalmente, son distintas de los macrófagos. Otro aspecto importante a señalar en la función de estas células es la capacidad de retención de partículas durante largo tiempo. El significado fisiológico de esta retención no está claro, aunque parece ser que tiene gran importancia en la respuesta inmune y que además sería una barrera que impediría que cualquier partícula accediera a los centros germinativos e interaccionara con los linfoblastos y macrófagos (Chen et al., 1978).

Las células interdigitantes abrazan a linfocitos T y también pueden presentar antígenos en su superficie, asemejándose a células dendríticas foliculares (Balfour et al., 1981). Tienen un núcleo irregular con escasa heterocromatina. Su nucléolo, sin embargo, es más evidente que el de las células dendríticas foliculares, tienen menos mitocondrias y contienen muchos complejos multivesiculares (Veerman y van Ewijk, 1975, Balfour et al., 1981); su función es la presentación de antígenos a linfocitos T, ya que aparecen rodeadas de linfocitos T colaboradores, promoviendo su activación (Steinman y Cohn, 1973).

Los macrófagos son células irregulares y de mayor tamaño que el resto de las células de la pulpa esplénica blanca. Su núcleo es irregular, en ocasiones ovalado, y eucromático y puede mostrar hasta dos nucléolos. El citoplasma contiene gran cantidad de retículo endoplásmico rugoso, polirribosomas, mitocondrias, un complejo de Golgi bien desarrollado y lisosomas tanto primarios como secundarios. En estos últimos es frecuente observar restos de células sanguíneas (Galindo e Imaeda, 1962).

PULPA ESPLÉNICA ROJA

Los *capilares envainados* son capilares discontinuos, excepto en el perro (Seki y Abe, 1985) que pueden mostrar un engrosamiento característico en sus paredes, engrosamiento llamado **elipsoide** (Solnitzky, 1937, Dustin, 1957, Blue y Weiss, 1981a), **vaina de Schweigger-Seidel** (Solnitzky, 1937) o **vaina macrofágica periarterial** (Blue y Weiss, 1981a). El endotelio de estos vasos está formado por células fusiformes altas, dispuestas paralelamente al eje mayor del vaso (Solnitzky, 1937, Fujita, 1974, Blue y Weiss, 1981a) que descansan sobre una membrana basal discontinua. En algunos puntos estas células endoteliales presentan uniones intercelulares, mientras que en otros aparecen separadas por fisuras a través de las cuales las células sanguíneas pueden salir a los cordones esplénicos (Blue y Weiss, 1981a). Además, contienen abundantes filamentos intermedios de unos 10 nm de diámetro en su citoplasma, presumiblemente de vimentina y de desmina en el cerdo (Takehana et al., 1992), y filamentos finos, de unos 5 nm de diámetro, localizados en las zonas basales y laterales de la célula. Los filamentos intermedios no son contráctiles pero forman parte del citoesqueleto que permite el mantenimiento de la forma y la resistencia a los cambios de presión sanguínea (Blue y Weiss, 1981a, Takehana et al., 1992). Los filamentos finos son contráctiles y pueden facilitar el paso de las células sanguíneas por la membrana basal

discontinua hacia la vaina pericapilar (Takehana et al., 1992).

La vaina macrofágica periarterial, elipsoidal o vaina de Schweigger-Seidel está constituida por la red de fibras y de células reticulares antes descrita, mostrando un gran desarrollo en el cerdo y siendo de escaso tamaño en el bazo del vacuno (Seki y Abe, 1985). La rata carece de capilares envainados (Seki y Abe, 1985). La mayor parte de las células pertenecen a dos poblaciones: células reticulares y macrófagos, pero también puede haber elementos de la sangre circulante como plaquetas y eritrocitos (Seki y Abe, 1981, Tablin y Weiss, 1983). Los macrófagos presentes en la vaina contienen cuerpos residuales y con bastante frecuencia eritrocitos fagocitados (Aschoff, 1924, Solnitzky, 1937, Imai, 1958, Fujita, 1974, Raviola, 1975, Blue y Weiss, 1981a), datos que sugieren la función de filtro de los capilares envainados (Imai, 1958, Seki y Abe, 1985) aunque Seki y Abe (1985) opinan que los macrófagos de la vaina procederían de los cordones esplénicos cuando se produce una respuesta inmune.

Los **cordones esplénicos** están constituidos por un almacén de fibras reticulares que son continuación de las fibras de colágeno de las trabéculas. Estas fibras están completamente envueltas por células reticulares estrelladas (Bloom y Fawcett, 1987). No obstante, también se ha descrito la presencia de fibras musculares lisas en el bazo humano (Timmens et al., 1988), de rumiantes (Dellman y Brown, 1987) y del cerdo (Ramis et al., 1991, Ueda et al., 1991). En esta última especie, los cordones esplénicos están formados por un entramado de fibras musculares lisas procedentes de las trabéculas, que pueden encontrarse aisladas o en haces y que aparecen rodeadas por células reticulares (Ramis et al., 1991, Ueda et al., 1991).

Otra población celular que puede estar presente en los cordones esplénicos es la miofibroblástica. Esta población ha sido descrita en bazos humanos fetales (Fukuda, 1981), en el equino (Dellman y Brown, 1987) y, recientemente,

en bazos humanos y murinos adultos en condiciones patológicas y, morfológicamente, corresponderían a células fibroblásticas contráctiles que formarían una barrera celular frente a agentes patógenos, denominándose por ello «células barrera» (Weiss, 1990, Weiss, 1991). Estas células pueden fusionarse formando sincitios celulares y se caracterizan, principalmente, por su forma estrellada y por contener en su citoplasma gran cantidad de polirribosomas, cisternas dilatadas de retículo endoplásmico rugoso, abundantes microfilamentos y, en ocasiones, gránulos proteicos (Weiss, 1991).

El almacén de los cordones está ocupado por un gran número de células libres de la circulación sanguínea, como monocitos, eritrocitos, que son los más abundantes, plaquetas e, incluso, reticulocitos, megacariocitos y leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos. Ocasionalmente, se pueden observar agregados de plaquetas sin formación de fibrina (Burke y Simon, 1970a). Los macrófagos de los cordones esplénicos son células grandes, redondeadas, de núcleo vesiculoso y que presentan numerosos filopodios. Contienen a menudo eritrocitos, polimorfonucleares neutrófilos y plaquetas fagocitadas, o aparecen cargados de hemosiderina (Burke y Simon, 1970b). Dijkstra y cols. en 1985 demostraron la existencia de distintas subpoblaciones macrofágicas en los cordones esplénicos del bazo murino y Buckley et al. en 1987 en el bazo humano, mediante la aplicación de técnicas inmunocitoquímicas, señalando que esta diferencia fenotípica se reflejaría en una heterogeneidad funcional de las mismas.

Los senos venosos son conductos tortuosos, ramificados y anastomosados. A diferencia de las venas verdaderas, las paredes de los senos carecen de túnica muscular y están constituidas por una capa de células endoteliales, una membrana basal discontinua dispuesta a modo de anillos o aros alrededor del seno, y una capa de células adventicias, ya que la membrana basal no puede estar en contacto con el plasma (Chen

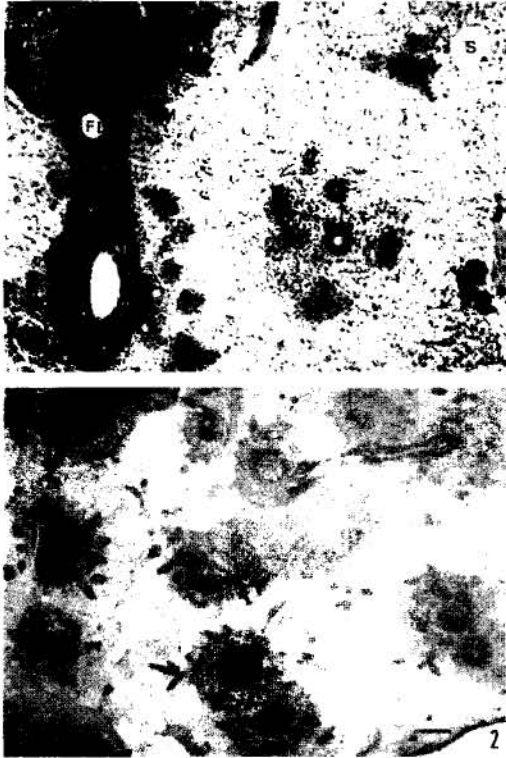


FIGURA 1. Bazo de cerdo perfundido. Micrografía en la que se pueden apreciar un folículo linfoide (FL), una vaina linfoide periarterial (VL), numerosos capilares envainados (C), los cordones esplénicos y algunos senos venosos (S). La zona marginal (ZM) rodea al folículo y a la vaina linfoide. Hematoxilina-eosina. Barra = 100 μ m.

FIGURA 2. Bazo de cerdo. En esta fotografía se observa la cantidad proporcional de pulpa esplénica blanca y roja, así como el desarrollo de la zona marginal y de los capilares envainados. Hematoxilina-eosina. Barra = 500 μ m.

y Weiss, 1972). Snook (1950) dividió los bazos animales en «sinusales» y «no sinusales», siendo estos últimos los que no presentan anastomosis entre los senos venosos y denominándose estos senos «venas primordiales». Los bazos del caballo, vaca, cerdo y gato fueron clasificados como «no sinusales» por este autor. Sin embargo, Seki y Abe (1985) encontraron anastomosis

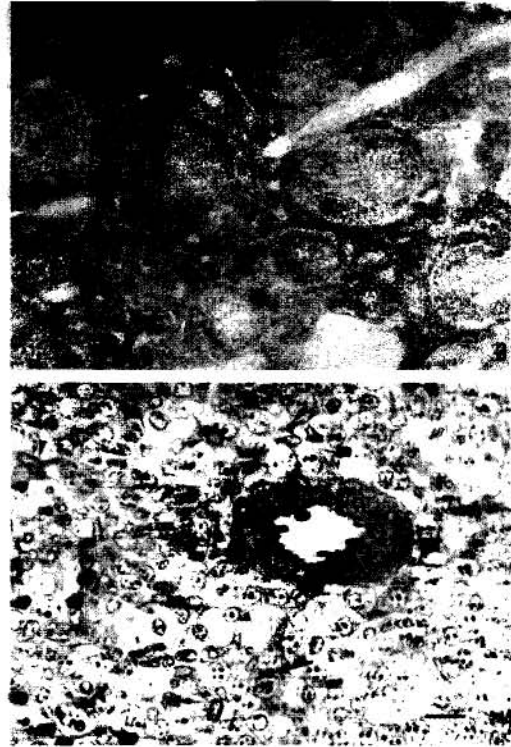


FIGURA 3. Bazo de équido con un fuerte desarrollo de la pulpa esplénica blanca y escasos capilares envainados. Hematoxilina-eosina. Barra = 500 μ m.

FIGURA 4. Bazo de cerdo. Folículo linfoide en el que se pueden observar unas células estrelladas, de citoplasma muy teñido y que corresponden a células dendríticas foliculares (►) y otras más irregulares, con núcleo vesiculoso y fagosomas (—►) que corresponden a macrófagos. Azul de Toluidina. Barra = 20 μ m.

de los senos venosos en los bazos de la rata, gato, perro, cerdo, caballo y vaca. En el cerdo, estos senos son anchos y cortos y la capa de células endoteliales está constituida por dos tipos distintos de células, fusiformes y estrelladas, orientadas paralelamente al eje longitudinal del seno (Seki y Abe, 1985). La región nuclear central de las células endoteliales es grue-

sa y se va adelgazando hacia los extremos; están en contacto unas con otras lateralmente, pero carecen de las típicas uniones intercelulares. Las vesículas de micropinocitosis son numerosas en las superficies luminal y abluminal y el citoplasma contiene, además de la dotación normal de organelas, dos tipos de filamentos, ambos orientados paralelamente al eje longitudinal de las células. Unos filamentos son de unos 70-80 A de diámetro, contráctiles, libres y laxamente dispuestos en la matriz citoplasmática, aunque en ocasiones están asociados a la membrana plasmática, y otros forman bandas más densas de material filamentosos fino, de unos 30-50 A de diámetro que se disponen en la zona basal de la célula. Estas últimas bandas intracelulares parecen correr paralelas de un anillo de membrana basal al siguiente y se insertan en la membrana plasmática en las áreas donde se encuentran los anillos, pudiendo llegar a alcanzar más de 3 μm de longitud, lo que sugiere que se trate de miofilamentos idénticos a los de las fibras musculares lisas (Hibbs et al., 1958, Fawcett, 1959, Rhodin, 1962, Zwillenberg y Zwillenberg, 1963, Chen y Weiss, 1972).

Las bandas filamentosas intracelulares, dispuestas entre los anillos de la membrana basal, son paralelas al eje longitudinal de las células endoteliales y contribuyen a mantener la forma de las células, el alineamiento entre ellas y su unión a la membrana basal. Además, controlan la separación y anchura entre las células endoteliales (Chen y Weiss, 1972). Estos filamentos contráctiles regulan el paso de células a través de la pared del seno. Las células rígidas tienen dificultad en atravesarla y se quedan en los cordones, donde son fagocitadas (Chen y Weiss, 1972). Estos dos tipos de filamentos, junto con las vesículas de micropinocitosis del endotelio, pueden participar en el fenómeno observado por Kniseley (1936) por el que el plasma sanguíneo puede ser separado, con la conversión de la sangre en un fluido viscoso con alto valor hematocrito. Si se exceptúa su forma especial, la carencia de uniones intercelulares y la abundancia de

filamentos, las células que revisten los senos se parecen a las restantes células endoteliales del organismo, ya que muestran sólo una capacidad limitada para captar partículas inyectadas en el torrente circulatorio (Chen y Weiss, 1972). La función de las células endoteliales de los senos esplénicos es la misma que la de las células endoteliales de cualquier otro órgano ya que: «el bazo es fisiológicamente un órgano reticulo-endotelial, pero su endotelio es endotelial y no reticular» (Burke y Simon, 1970b). Así, no se han observado fenómenos de fagocitosis de elementos sanguíneos por las células endoteliales de los senos. Estos hallazgos coinciden con los de Dorfman (1961) que no encontró actividad de fosfatasa ácida, indicando la ausencia de función histiocítica. Las células endoteliales, sin embargo, parecen tener actividad beta esterasa que estaría implicada en la detoxificación de toxinas bacterianas y ésteres tóxicos de origen endógeno (Ballantyne, 1968).

La membrana basal de los senos es discontinua y está constituida por un sistema de anillos concéntricos, de unos 0,8 μm de diámetro, dispuestos transversalmente al eje longitudinal del seno y conectados por cordones longitudinales. Estos anillos están formados por un material filamentosos, con fibras de colágeno en su interior, considerándose, pues, como una membrana basal extremadamente gruesa. Esta membrana basal está separada de las células del cordón y del plasma por las células adventicias, que son células reticulares y que, asociadas a fibras reticulares, sirven de sostén al cordón esplénico. Tanto la membrana basal como las fibras reticulares están completamente cubiertas por células endoteliales y reticulares, respectivamente (Chen y Weiss, 1972). En algunas zonas, las células endoteliales de los senos y las reticulares cercanas a la membrana basal presentan densificaciones filamentosas en su citoplasma. Las células reticulares se diferencian de las endoteliales por su forma estrellada y por la mayor dotación de organelas en su citoplasma, entre las que destacan el complejo de Golgi y las

mitocondrias (Burke y Simon, 1970a).

La fagocitosis de eritrocitos y leucocitos en el bazo se limita, exclusivamente, a los macrófagos de los cordones esplénicos, de la zona marginal y del área periférica de la pulpa esplénica blanca (Burke y Simon, 1970b). Las grandes fenestraciones de la membrana basal de los senos permiten que los macrófagos esplénicos emitan prolongaciones que contacten con las células dañadas presentes en el interior del seno y que las secuestren y corresponderían a las imágenes tradicionalmente descritas como de fagocitosis por parte de las células endoteliales (Weiss, 1965, Rifkind, 1966, Burke y Simon, 1970a, Simon y Burke, 1970b). Sin embargo, también se han observado macrófagos con restos celulares en la luz de los senos, y no se sabe si estas células proceden de los cordones esplénicos o de monocitos (Herbeuval-Bolikowska et al., 1966).

ZONA MARGINAL

La zona marginal, o zona de transición, es un área de paso en la que las células migran a la pulpa esplénica roja o a la blanca (Blue y Weiss, 1981c), y, al estar interpuesta en el paso de los linfocitos circulantes, tiene especial importancia en el desarrollo de la respuesta inmune (Mitchell y Abbot, 1971, Niewenhuis y Ford, 1976). Contiene más linfocitos que la pulpa esplénica roja y estas células son de mayor tamaño que las de la pulpa esplénica blanca (Tablin y Weiss, 1983), tienen la cromatina menos condensada y son, presumiblemente, linfocitos B no recirculantes (McLennan et al., 1982), aunque también se pueden encontrar linfocitos T (Gutman y Weissman, 1972, Goldschneider y McGregor, 1973, Hoffman-Fezer et al., 1976, Barclay, 1981). Se sabe poco sobre la naturaleza de los precursores recirculantes de los linfocitos B de la zona marginal. Sin embargo, parece ser que son en parte distintos de la población recirculante encontrada en folículos del tejido linfoide (McLennan et al., 1982). También hay muchas

células reticulares, células plasmáticas y un gran número de macrófagos con fagosomas. Estos macrófagos son altamente especializados (McLennan et al., 1982) y, morfológica y funcionalmente, distintos de los encontrados en los otros compartimentos del bazo. Son células grandes, con prolongaciones citoplasmáticas que contactan con linfocitos y eritrocitos. En comparación con los macrófagos de la pulpa esplénica roja no presentan muchos lisosomas primarios ni secundarios. Sin embargo, a menudo contienen fagosomas con restos de eritrocitos y otras células (Dijkstra et al., 1985). Además, pueden retener moléculas de polisacáridos neutros presentes en la cápsula de algunos microorganismos como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*, propiedad que no poseen las células presentadoras de antígeno ni los macrófagos de la pulpa esplénica roja por lo que la zona marginal está relacionada con la protección que confiere el bazo en las infecciones por estos microorganismos. No obstante, parece ser que los macrófagos no están involucrados en el procesado y presentación de estos antígenos para el desarrollo de la respuesta inmune y quizá su estrecho contacto con los linfocitos haya dificultado su aislamiento (Claasen et al., 1989).

El área más cercana a la pulpa esplénica blanca está delineada por el armazón concéntrico de fibras reticulares y células reticulares idéntico al que forma la pulpa esplénica blanca. La zona de unión con la pulpa esplénica roja está delimitada por un anillo de arteriolas y senos concéntricos, que varían en tamaño. El mayor se denomina seno marginal y se sitúa circunferencialmente a la pulpa esplénica blanca. Entre estas células endoteliales y la pulpa esplénica blanca existe una membrana basal fenestrada que permite el paso de células entre ambas pulpas (Burke y Weiss, 1970a).

Se considera generalmente que la zona marginal juega un papel muy importante en la eliminación de partículas de la circulación. El lugar de retención de las células sanguíneas, com-

plejos inmunes, carbón u otras partículas depende en gran medida de la distribución de las terminaciones arteriales, es decir, de si la mayoría de los capilares terminan en la zona marginal o en la pulpa esplénica roja, pero el destino real de tales partículas refleja la interacción de varios factores, entre los que se incluyen la naturaleza de las partículas, el número y estado funcional de los macrófagos situados próximamente a la terminación de las arterias, y la dirección del flujo sanguíneo. El plasma y las sustancias solubles sólo alcanzan la pulpa esplénica blanca cuando han pasado la zona marginal, en la que son liberados de sustancias antigénicas (Blue y Weiss, 1981c).

En las especies como la rata, el conejo y el perro, en las que la mayoría de los capilares arteriales terminan en la zona marginal, ésta tendrá mayor relevancia en la respuesta inmune que en las especies, como el gato, donde la mayoría de los capilares terminan en la pulpa esplénica roja, y cada uno de estos capilares presentan la vaina macrofágica, en la que las partículas son fagocitadas (Blue y Weiss, 1981c).

El modelo de distribución de las partículas es especialmente importante cuando éstas son antigénicas o se trata de complejos inmunes. En los roedores, se acumulan principalmente en la zona marginal, donde son fagocitadas por los macrófagos especiales de esta zona, pero algunas pueden llegar a la pulpa esplénica blanca. En este punto aparecerían las células dendríticas foliculares o interdigitantes, capaces de retener antígenos y partículas inertes en su superficie, mientras que las partículas expuestas a macrófagos, en centros germinativos y vainas linfoides, serían fagocitadas. Parece ser que los linfocitos también están implicados en el transporte de partículas antigénicas y complejos inmunes de la zona marginal al centro germinativo (Mitchell y Abbott, 1971, van Rooijen, 1973). Los linfocitos residentes, no recirculantes, de la zona marginal serían los responsables del transporte antigénico a los centros germinativos (Brown et al., 1973). Sin embargo, Blue y Weiss

(1981c) sugieren que sea sólo el flujo sanguíneo proveniente de la zona marginal el que transporte algunas partículas al centro germinativo.

En el gato, en el que como hemos dicho tienen mayor relevancia los capilares envainados, las partículas depositadas en la pulpa esplénica roja son rápidamente fagocitadas por los macrófagos, mientras que las partículas depositadas en la zona marginal, aunque en menor cantidad, permanecen extracelulares y pueden ser transportadas a la pulpa esplénica blanca o interaccionar con los linfocitos (Blue y Weiss, 1981).

Van Rooijen et al. (1989) indican que la estructura del bazo de cerdo es similar a la del ratón y rata, es decir, tendría una zona marginal más desarrollada.

CIRCULACIÓN SANGUÍNEA

Las ramas de la *arteria esplénica* penetran por el hilio y cursan a lo largo de las trabéculas, en las que se ramifican repetidamente, disminuyendo notablemente su diámetro. Son arterias musculares de calibre mediano y tienen una túnica adventicia laxa, rodeada por el tejido conectivo denso de las trabéculas. Cuando las arterias han reducido su diámetro a 0,2 mm, abandonan las trabéculas. En esta zona, la adventicia es sustituida por una vaina cilíndrica de tejido linfoide, formándose una **vaina linfoide periarterial** y pasando la arteria a llamarse *arteria central*. En algunas zonas se incluye un centro germinativo por lo que la arteria pierde su posición central denominándose *arteria excéntrica o folicular*. Las arterias centrales y foliculares son de tipo muscular, con células endoteliales altas que presentan abundantes filamentos intermedios de vimentina por todo el citoplasma, (Franke y Moll, 1987) y filamentos finos de actina en áreas laterales y basales (Rostgaard et al., 1972), y una o dos capas de fibras musculares lisas. A lo largo de su trayecto dentro de la pulpa esplénica blanca, la arteria emite numerosos *capilares colaterales*, que irrigan el tejido

linfoide. Los capilares colaterales, después de discorrir por la pulpa esplénica blanca, pasan a la zona marginal vecina en cuyos senos terminan. Antes de su terminación, los capilares se hacen discontinuos y las células endoteliales se aplanan, aunque conservan la dotación de filamentos en su citoplasma (Tablin y Weiss, 1983).

La arteria central sigue emitiendo capilares y se hace cada vez más fina; en un punto se produce una ramificación brusca en 4 a 6 vasos llamados *arteriolas penicilias*. Estas arteriolas poseen un endotelio alto, que descansa sobre una membrana basal continua, carecen de elástica interna y externa y presentan una capa de fibras musculares lisas. Todavía conservan 1 ó 2 capas de linfocitos que representan una prolongación de las vainas linfoides periarteriales (Bloom y Fawcett, 1987).

Cuando entra en la pulpa esplénica roja, cada arteriola penicilia se ramifica en 2 ó 3 capilares que pueden mostrar una vaina macrofágica periarterial por lo que se denominan *capilares envainados*. No todos los capilares que se originan de las arteriolas penicilias son envainados, y lo más frecuente es que sólo se sitúe la vaina en una de las ramas terminales de la arteriola penicilia (Bloom y Fawcett, 1987).

Los capilares envainados se continúan con capilares sencillos llamados *capilares arteriales o terminales*, que presentan un endotelio más bajo, en cuyo citoplasma se observan filamentos intermedios, bandas de filamentos finos en la zona basal y vesículas de micropinocitosis (Chen y Weiss, 1972).

La unión de los capilares terminales con el sistema venoso es controvertida, y actualmente existen tres teorías que explican la circulación sanguínea del bazo.

La primera teoría expone que los capilares terminales se dilatan, forman una ampolla, y se abren directamente en los senos esplénicos o vénulas. Esta es la llamada teoría cerrada (Dellman, 1993).

La segunda teoría, llamada abierta, sugiere que los capilares se abren en los espacios exis-

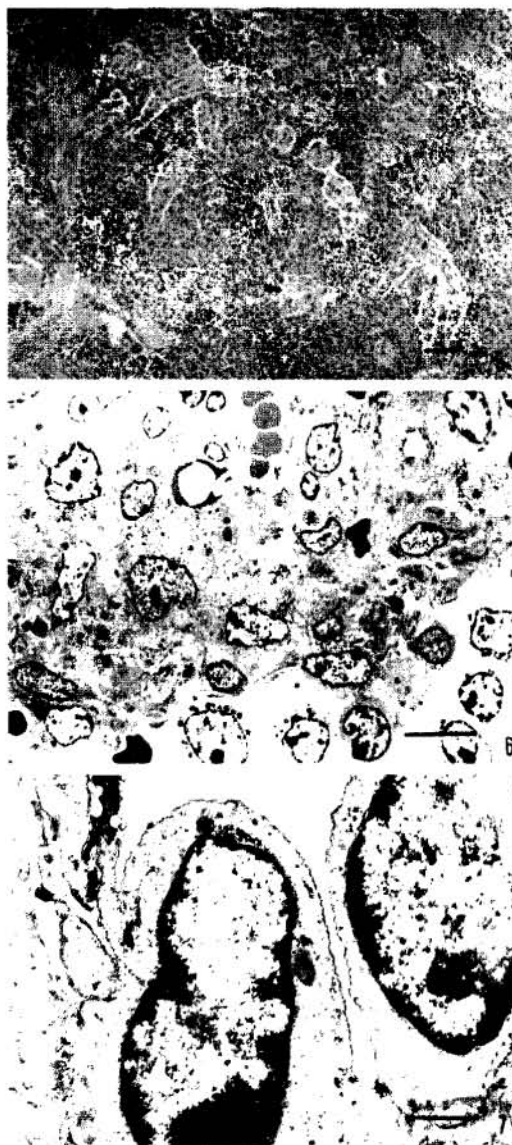


FIGURA 5. Bazo de felino en el que se observa un gran desarrollo de los capilares envainados (►). Hematoxilina-eosina. Barra = 100 μ m.

FIGURA 6. Capilar envainado de cerdo. La vaina macrofágica periarterial aparece constituida principalmente por macrófagos, algunos eritrocitos y plaquetas. Barra 10 μ m

FIGURA 7. Detalle del endotelio de los capilares envainados. Numerosos filamentos intermedios en las células endoteliales del capilar. Barra = 1 μ m.

tentes entre las células reticulares de la pulpa roja, y la sangre entra en los senos venosos a través de las hendiduras de sus paredes. Parece ser que en especies como el perro, cerdo, caballo y vaca, la circulación es abierta (Seki y Abe, 1985).

La última teoría propone la existencia de ambas circulaciones, abierta y cerrada, dependiendo del estado fisiológico. Cuando el bazo está distendido, los espacios entre las células endoteliales de revestimiento de los senos o vénulas se separan, y la sangre se filtra a través de la trama abierta desde los capilares terminales a los senos o vénulas. En un bazo contraído, las células de los senos venosos o vénulas forman una unión ininterrumpida con los capilares terminales. Este tipo de circulación predomina en la rata (Seki y Abe, 1985).

Los senos desembocan en las *venas de la pulpa*, cuyas paredes están formadas por células endoteliales alargadas y delgadas, una lámina basal continua y una fina capa de músculo liso. Las venas de la pulpa se reúnen para formar las *venas de las trabéculas*, que a su vez drenan en las *venas del hilio*, que son tributarias de la *vena esplénica* (Bloom y Fawcett, 1987).

CIRCULACIÓN LINFÁTICA E INERVACIÓN

El bazo no posee vasos linfáticos aferentes. Los vasos linfáticos eferentes capsulares y trabeculares se originan en la pulpa esplénica blanca y son la principal vía de salida de los linfocitos de esta pulpa. Estos vasos linfáticos drenan a los ganglios linfáticos esplénicos (Dellman, 1993).

Fibras nerviosas simpáticas atraviesan la cápsula y recorren las trabéculas, especialmente a lo largo de las arterias. Muchas fibras simpáticas penetran también en la pulpa esplénica roja para terminar en la túnica media de las arteriolas y sobre las fibras musculares lisas de la pulpa esplénica roja en el cerdo (Ueda et al., 1991). Sin embargo, en el caballo en el que no existen

fibras musculares lisas en la pulpa esplénica roja, las fibras nerviosas terminan alrededor de los procesos citoplasmáticos de las células reticulares (Ueda et al., 1991). En el perro el entramado de células y fibras reticulares de la pulpa esplénica roja está inervado por axones adrenérgicos no mielinizados que probablemente deriven de nervios que acompañan a las arterias. Los axones aparecen encerrados en invaginaciones de la superficie de células reticulares (Blue y Weiss, 1981b).

BIBLIOGRAFÍA

- ASCHOFF, L. 1924. Das reticulo-endotheliale system. *Erg. Inn. Med. Kinderheilk.* 26:1-118.
- BALFOUR, B.M., DREXHAGE, H.A., KAMPERDIJK, E.W.A., HOEFSMIT, E.C. 1981. Antigen-presenting cells, including Langerhans cells, veiled cells and interdigitating cells. In: *Microenvironments in Haematopoietic and Lymphoid Differentiation*, pp. 281-301. Ed. J. Whelan, Pitman Medical. London, Ciba Foundation Symposium 84.
- BALLANTYNE, B. 1968. The reticuloendothelial localization of splenic esterases. *J. Reticuloendothel. Soc.* 5:399-411.
- BARCLAY, A.N. 1981. The localization of populations of lymphocytes defined by monoclonal antibodies in rat lymphoid tissues. *Immunol.* 42:593-599.
- BLOOM, W., FAWCETT, D.W. 1987. The spleen. In: *A Textbook of Histology*, pp. 470-484. Ed. Interamericana-McGraw Hill.
- BLUE, J., WEISS, L. 1981a. Periarthral macrophages sheaths in cat spleen: an electron microscope study. *Am. J. Anat.* 161:115-134.
- BLUE, J., WEISS, L. 1981b. Electron microscopy of the red pulp of the dog spleen including vascular arrangements, periarthral macrophages sheaths and the contractile innervated reticular meshwork. *Am. J. Anat.* 161:189-218.
- BLUE, J., WEISS, L. 1981c. Species variation in the structure and function of the marginal zone: an electron microscope study of cat spleen. *Am. J. Anat.* 161:169-187.
- BLUE, J., WEISS, L. 1981d. Vascular pathways in nonsinusoidal red pulp: an electron microscop-

- pe study of the cat spleen. *Am. J. Anat.* 161:135-168.
- BROWN, J.C., HARRIS, G., PAPAMICHAIL, M., SLJIVIC, V.S., HOLBOROW, E.J. 1973. The localization of aggregated human gamma globulin in the spleens of normal mice. *Immunology.* 24:955-968.
- BUCKELEY, P.J., SMITH, M.R., BRAVERMAN, M.F., DICKSON, S.A. 1987. Human spleen contains phenotypic subsets of macrophages and dendritic cells that occupy discrete microanatomic locations. *Am. J. Pathol.* 128: 505-520.
- BURKE, J.S., SIMON, G.T. 1970a. Electron microscopy of the spleen. I. Anatomy and microcirculation. *Am. J. Path.* 58:127-155.
- BURKE, J.S., SIMON, G.T. 1970b. Electron microscopy of the spleen. II. Phagocytosis of colloidal carbon. *Am. J. Path.*, 58:157-181.
- CHEN, L.I., ADAMS, J.C., STEINMAN, R.M. 1978a. Anatomy of germinal centers in mouse spleen with special reference to «follicular dendritic cells». *J. Cel Biol.* 77:148-164.
- CHEN, L.T., WEISS, L. 1972. Electron microscopy of the red pulp of human spleen. *Am. J. Anat.* 134:425-458.
- CLAASEN, E., OTT, A., BOERSMA, W.J.A., DEEN, C., SCHELLEKENS, M.M., DIJKSTRA, C.D., KORS, N., VAN ROOIJEN, N. 1989. Marginal zone of the murine spleen in autotransplants: functional and histological observations in the response against a thymus-independent type 2 antigen. *Clin. Exp. Immunol.* 77:445-451.
- DELLMANN, H.D., BROWN, E.M. 1987. Lymphatic organs. In: *Textbook of Veterinary Histology.* 3rd edition. pp. 176-182. Ed. Lea & Febiger. Philadelphia.
- DELLMANN, H.D. 1993. Órganos linfáticos. En: *Histología veterinaria.* 2ª edición. Editorial Acribia, Zaragoza, pp. 151-155.
- DIEBOLD, J. 1986. Le système des phagocytes mononucléés. Morphologie et fonctions des principales cellules le constituant. *Ann. Pathol.* 6(1):3-12.
- DIJKSTRA, C.D., VAN VLIET, E., DOPP, E.A., VAN DER LELIJ, A.A., KRAAL, G. 1985. Marginal zone macrophages identified by a monoclonal antibody: characterization of immuno— and enzyme— histochemical properties and functional capacities. *Immunol.* 55:23-30.
- DORFMAN, R.F. 1961. Nature of the sinus lining cells of the spleen. *Nature,* 199:1021-1022.
- DUSTIN, P. 1957. Ultrastructure and function of ellipsoids of the spleen. Their relationship with fat metabolism and red blood cells. *Haematologica* 60:136-155.
- EIKELENBOOM, P. 1978. Characterization of non-lymphoid cells in the white pulp of the mouse spleen. An «in vivo» and «in vitro» study. *Cell Tiss. Res.* 195:445.
- FAWCETT, D.W. 1959. The fine structure of capillaries, arterioles, and small arteries. In: *The Microcirculation.* S.R.M. pp. 1-27. Eds. Reynolds and B.W. Zweifach. Univ. of Chicago Press, Urbana.
- FRANKE, W.W., MOLL, R. 1987. Cytoskeletal components of lymphoid organs. I. Synthesis of cytokeratins 8 and 18 and desmin in subpopulations of extrafollicular reticulum cells of human lymph nodes, tonsils and spleen. *Differentiation,* 36:145-163.
- FUJITA, T. 1974. A scanning electron microscope study of the human spleen. *Arch. Histol. Jpn.,* 37:187-216.
- FUKUDA, T. 1981. Perifollicular, perisinusal and trabecular myofibroblast in the human fetal spleen. *Virchows Arch.* 393:1-8.
- FURTH, R.V., COHN, Z.A., HIRSCH, J.G., HUMPHREY, J.H., GALINDO, B., IMAEDA, T. 1962. Electron microscope study of the white pulp of the mouse spleen. *Anat. Rec.,* 143:399-416.
- GOLDSCHNEIDER, I., MCGREGOR, D.D. 1973. Anatomical distribution of T and B lymphocytes in the rat. Development of Lymphocyte-specific antisera. *J. exp. Med.* 138:1443.
- GUTMAN, G.A., WEISSMAN, I.L. 1972. Lymphoid tissue architecture. Experimental analysis of the origin and distribution of T cells and B cells. *Immunology,* 23:465.
- HAM, A.W., CORMACK, D.H. 1984. Tejido linfático. En: *Tratado de Histología.* pp. 361-409. 8ª ed. Ed. Interamericana, Mexico.
- HERBEUVAL-BOLKOWSKA, H., FOUROT-BAUZON, M., ROBERT-HEITICH, C., CHRISTOPHE, M. 1966. Les histiocytes macrophages dans le sang circulant. *Nov. Rev. Franc. Hemat.,* 6:576-583.
- HIBBS, R.G., BURCH, G.E., PHILLIPS, J.H. 1958. The fine structure of the small blood vessels of

- normal human dermis and subcutis. *Am. Heart J.* 56:662-670.
- HOFFMANN-FEZER, G., RODT, H., EULITZ, M., THIERFELDER, S. 1976. Immunohistochemical identification of T— and B— lymphocytes delineated by the unlabeled antibody enzyme method. I. Anatomical distribution of O-positive and Ig-positive cells in lymphoid organs of mice. *J. Immunol. Meth.* 13:261.
- IMAI, T. 1958. Programs on the sheated capillary in the spleen: mainly histological observations. Reports of blood Discussion Association. pp 60-86. 7th ed. Osaka.
- INABA, K., INABA, M., ROMANI, N., AYA, DE-GUCHI, M., IKEHARA, S., MURUMATSU, S., STEINMAN, R.M. 1992. Generation of large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J. Exp. Med.* 176:1693-1702.
- KNISELEY, M.H. 1936. Spleen studies. I. Microscopic observations of the circulatory system of living unstimulated mammalian spleens. *Anat. Rec.* 65:23-50.
- LASSER, A. 1982. THE MONONUCLEAR SYSTEM. *Prog. in Pathol.* 108-124.
- MC CUSKEY, R. S. 1985. New trends in spleen research: Introduction. *Experientia (Basel).* 41: 144.
- MC LENNAN, I.C.M., GRAY, D., KUMARARATNE, D.S., BAZIN, H. 1982. The lymphocytes of splenic marginal zones: a distinct B-cell lineage. *Immunol. Today*, 3:305-307.
- MITCHELL, J., ABBOT, A. 1971. Antigens in immunity. XVI. A light and electron microscope study of antigen localization in the rat spleen. *Immunology* 21:207-224.
- NIEUWENHUIS, P., FORD, W.L. 1976. Comparative migration of B— and T-lymphocytes in the rat spleen and lymph nodes. *Cellular Immunol.* 23:254-267.
- PABST, R., BINNS, R.M. 1982. The three-dimensional reticular structure of the pig spleen demonstrated by labelling with fluorescein-isothiocyanate. *Cell Tissue Res.* 226:319-325.
- RADEMARKERS, L.H.P.M., SCHUURMAN, H.J., FRANKRIJKER, J.F., VAN OUYEN, A. 1992. Cellular composition of germinal centers in lymph nodes after HIV-1 infection: evidence for an inadequate support of germinal center B lymphocytes by follicular dendritic cells. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 62:148-159.
- RAMIS, A., RAMOS, J., FONDEVILA, D., PUMAROLA, M., FERRER, L. 1991. Estudio histoquímico e inmunohistoquímico del tejido linfóide porcino: ganglio linfático, bazo y timo. *Anat. Histol. Embryol.*, 20:154-168.
- RAVIOLA, E. 1975. Spleen. In: *A Textbook of Histology*, 10th ed., pp. 487-502. Ed. W. B. Saunders, Philadelphia.
- RHODIN, J.A.G. 1962. Fine structure of vascular walls in mammals with special reference to smooth muscle components. *Physiol. Rev.* 5:48-81.
- RIFKIND, R.A. 1966. Destruction of injured red cells «in vivo». *Am. J. Med.* 41:711-723.
- ROITT, I., BROSTOFF, J., MALE, D. 1991. *Inmunología*. 2ª ed. Ed. Salvat, Barcelona.
- ROSSE, W.F. 1987. The spleen as a filter. *New Engl. J. Med.* 317:704-706.
- ROSTGAARD, J., KIRSTENSEN, B.I., NIELSEN, L.E. 1972. Characterization of 60 A filaments in endothelial, epithelial and smooth muscle cells of rat by reaction with heavy meromyosin. *J. Ultrastruct. Res.* 38:207.
- SCOTHORNE, R.J. 1985. The spleen: structure and function. *Histopathol.* 9:663-669.
- SEKI, A., ABE, M. 1985. Scanning electron microscopic studies on the microvascular system of the spleen in the rat, cat, dog, pig, horse and cow. *Jpn. J. Vet. Sci.* 47:237-249.
- SIMON, G.T., BURKE, J.S. 1970. Electron microscopy of the spleen. III. Erythro-Leukophagocytosis. *Am. J. Pathol.* 58:451-469.
- SNOOK, T. 1950. A comparative study of the vascular arrangements in mammalian spleens. *Am. J. Anat.*, 87:31-77.
- SOLNITZKY, O. 1937. The Schweigger-Seidel sheath of the spleen. *Anat. Rec.* 69:55-76.
- STEINMAN, R.M., COHN, Z.A. 1973. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J. Exp. Med.* 137:1142-1162.
- STEINMAN, R.M., ADAMS, J.C., COHN, Z.A. 1975. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. IV. Identification and distribution in mouse spleen. *J. Exp. Med.* 141:804-820.
- TABLIN, F., WEISS, L. 1983. The equine spleen: an

- electron microscopic analysis. *Am. J. Anat.* 166:393-416.
- TAKEHANA, K., ABE, M., YAMAGUCHI, M., UCHIDA, T., INAGAKI, M., YAMAMOTO, K., MASTY, J., WINNARD, A., UEDA, H., MIYATA, H. 1992. Cytoplasmic filaments in the endothelial cells of the sheathed capillary: an ultrastructural and immunocytochemical study in the pig spleen. *Acta Anat.* 143:294-300.
- TIMENS, W., ROZEBOOM-UITERWIJK, T.,G, POPPEMA, S. 1988. Immunoarchitecture of human foetal lymphoid tissues. *Virchows Arch. A* 413:563-571.
- UEDA, H., ABE, M., TAKEHANA, K., IWASA, K., HIRAGA, T. 1991. Ultrastructure of the red pulp in spleen innervation in horse and pig. *Acta Anat.* 141:151-158.
- VAN ROOIJEN, N. 1973. Mechanism of follicular antigen trapping. Migration of antigen-antibody complexes from marginal zone towards follicle centers. *Immunology* 25:847-852.
- VAN ROOIJEN, N., CLAASEN, E., KRAAL, G., DIJKSTRA, C.D. 1989. Cytological basis of immune functions of the spleen. *Prog. Histochem. Cytochem.* 19:1-71.
- VEERMAN, A.J.P., VAN EWIJK, J.K. 1975. White pulp compartments in the spleens of rats and mice. A light and electron microscopic study of lymphoid and nonlymphoid cell types in T-and B-areas. *Cell Tissue Res.* 156:417-441.
- WEISS, L. 1965. The structure of the normal spleen. *Seminars Hemat.* 2:205-228.
- WEISS, L. 1990. The spleen in malaria: the role of barriers cells. *Immunol. Letters* 165-172.
- WEISS, L. 1991. Barriers cells in the spleen. *Immunol. Today* 12:24-29.
- ZWILLENBERG, L.O., ZWILLENBERG, H.H. 1963. Zur Struktur und Funktion des Hülsencapillaren in der Milz. *Z. Zellforsch.* 59:908-921.