

Lymfatický systém 1

- **Dalibor Dráb**
Ústav histologie a embryologie, 2LF, Praha
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, IKEM, Praha



O čem si dnes budeme povídat?

- Co je lymfa (míza), lymfatický orgán a základy imunologie
 - Co je brzlík a proč se česky nazývá „dětská žláza“?
 - Co je slezina a proč bez ní vlastně můžeme žít, ale není to ono?
-
- **Neváhejte a pokládejte otázky během přednášky, protože pak na konci je radši nepoložíte, abyste mohli jít domů! A pamatujte – špatná otázka neexistuje!**



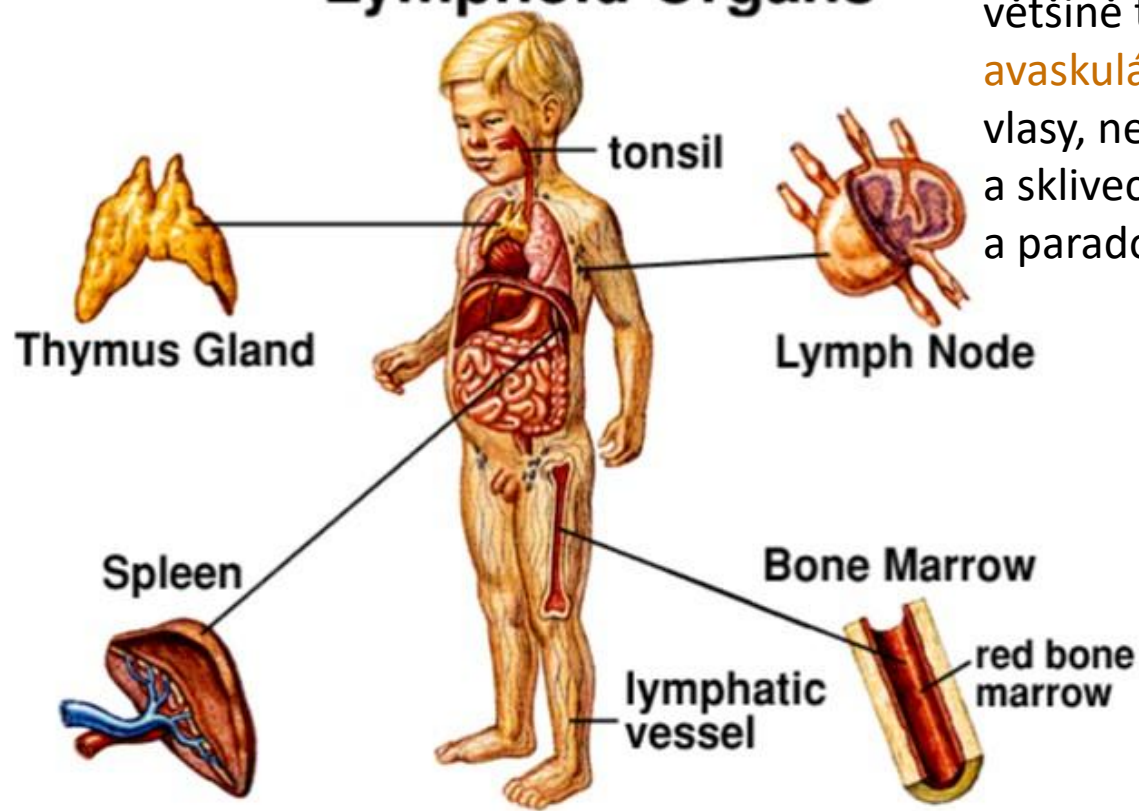
Lymfatický systém

1. Lymfatické cévy

2. Lymfa (míza)

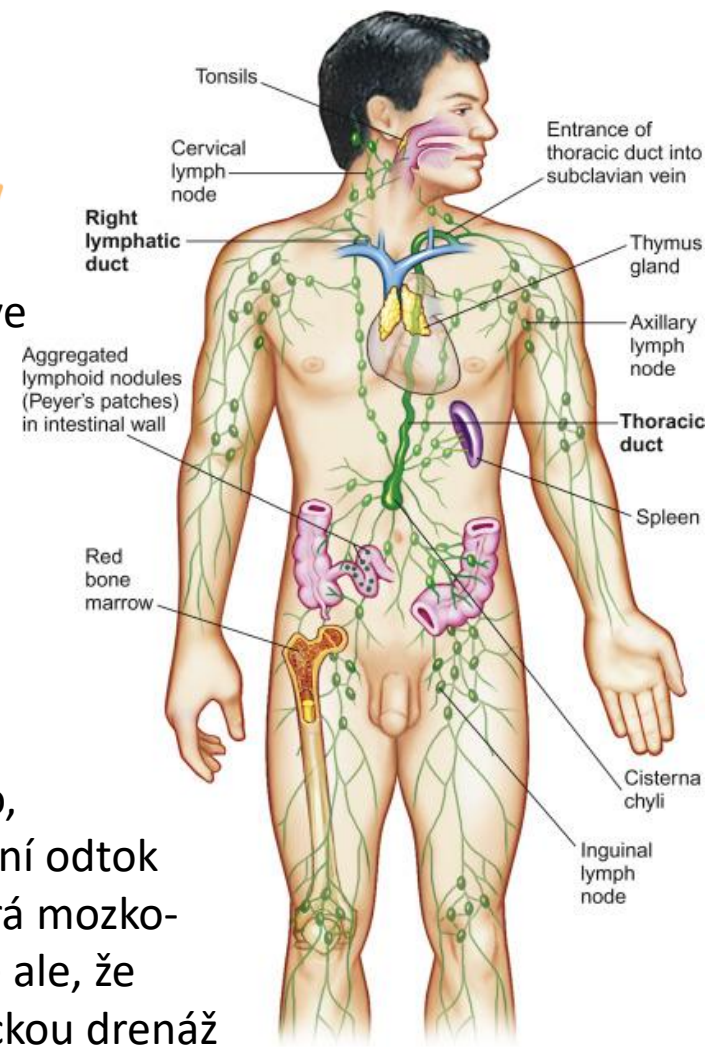
3. Lymfatické orgány

Lymphoid Organs



Lymfatické cévy jsou přítomné ve většině tkání těla, **kromě avaskulárních struktur** jako vlasy, nehty, rohovka, čočka a sklivec, kloubní chrupavka a paradoxně kostní dřev.

V minulosti se myslelo, že CNS taky nemá mízní odtok a že jeho funkci přebírá mozkomíšní mok. Ukázalo se ale, že i CNS nějakou lymfatickou drenáž má.

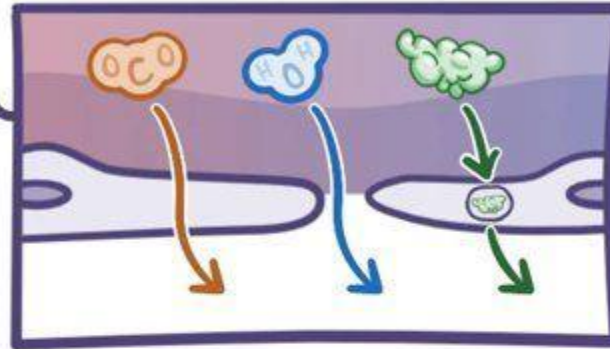
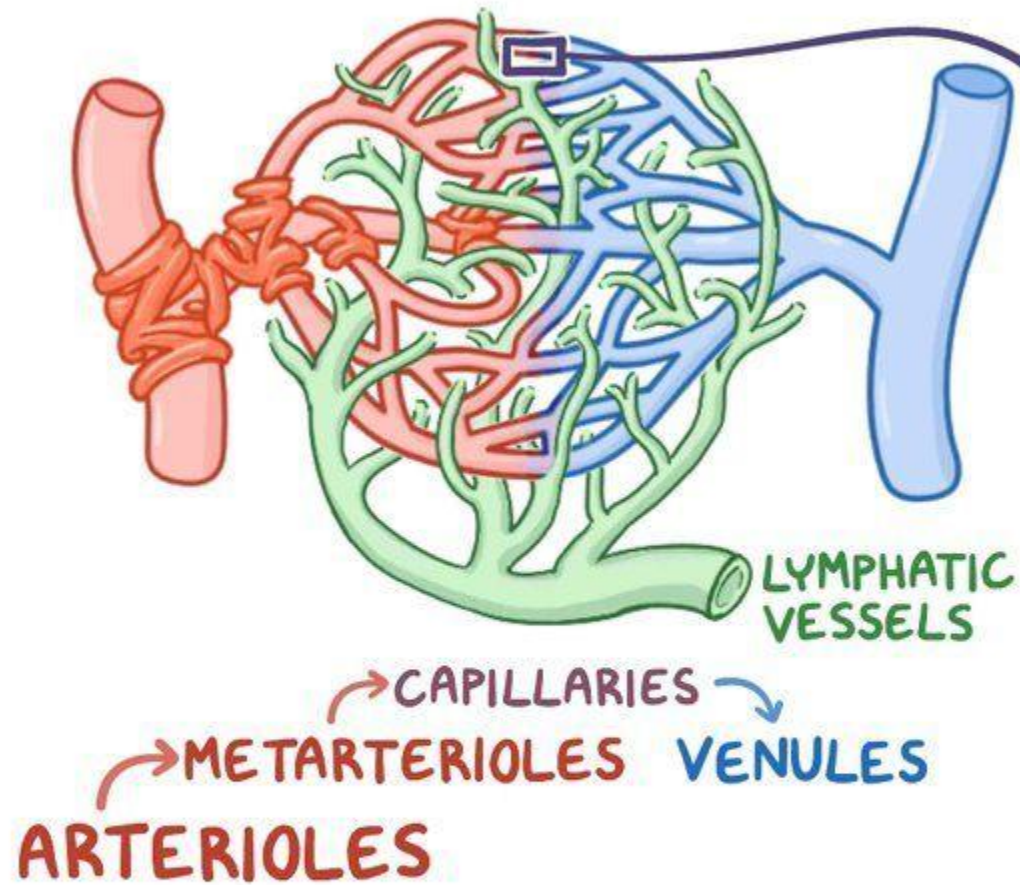


Míza (Lympha)

- lehce zkalená, nažloutlá kapalina
- vzniká z tkáňového (**intersticiálního**) moku (tvořeného buňkami a filtrací z plazmy stěnou vlásečnic) 60 ml/kg/den (t.j. každý den se u průměrného člověka vytvoří 2l!)
- složení **podobné plazmě** s nízkým obsahem bílkovin
 - tuky (cholesterol, MK), vitamíny ADEK, steroidní hormony, minerály (vápník, železo, měď), bílkoviny
 - buňky (leukocyty – lymfocyty, makrofágy) – po LU až 80x více než v krvi
- chylus (zažitina, mléčí; *chylos* = ř. *šťáva*) – střevní míza, mléčně zakalená – *chylomikrony*)
- Funkce: drenáž tekutiny, vstřebávání živin, obranná
- šíření nádorových buněk = lymfogenní metastazování



MICROCIRCULATION



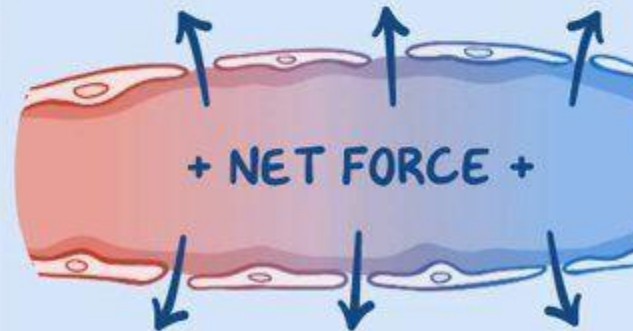
~ SIMPLE DIFFUSION

~ VESICULAR TRANSPORT

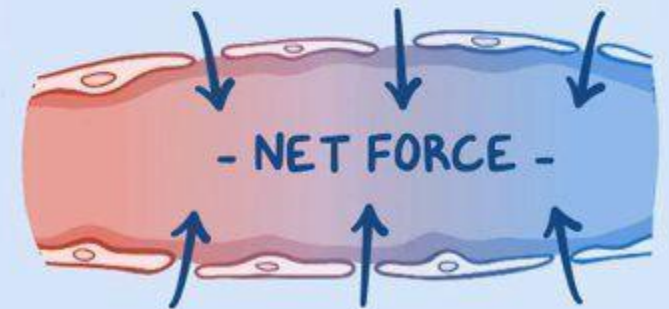
~ OSMOSIS

STARLING FORCES

CAPILLARY – INTERSTITIUM
HYDROSTATIC PRESSURE



CAPILLARY – INTERSTITIUM
ONCOTIC PRESSURE



Imunita

- **Imunitní systém** udržuje **integritu** organismu; rozpoznává škodlivé od neškodlivého a chrání tak organismus před exo- i endogenními škodlivinami.
- **Hlavní funkce:**
 - Identifikace a tolerance vlastních tkání
 - Obrana proti škodlivým vlivům – např. bakterie, viry, plísně, paraziti, toxiny..
 - Imunitní dohled – odstraňování starých, mutovaných a nádorových buněk
- **Antigen – molekula schopná vyvolat imunitní odpověď** – cizí (exoantigen), cizí buňka, patogenní organismus – bakterie, virus, parazit, ale také vlastní buňka (autoantigen) poškozená nádorovou transformací nebo intracelulární infekcí
 - Epitop – vlastní antigenní determinant
- **Imunitní odpověď**



Přirozená imunita (též antigenně nespecifická, vrozená, neadaptivní)	buněčná	neutrofilní granulocyty
		makrofágy
		NK-buňky
	humorální	komplement
		interferony (IFN)
Specifická imunita (též získaná, adaptivní)	buněčná	T-lymfocyty
	humorální	B-lymfocyty → protilátky



Nespecifická (vrozená) imunita

Do nespecifické imunity patří taky bariéry – kůže, sliznice, HCl, lyzozym a teoreticky i **mikrobiom**.

- **Monocyty**

- v krvi 68 – 72 hodin
- diapedéza do vaziva → makrofágy (histiocyty), asi 100 dní
- játra – Kupferovy buňky
- plíce – koniofágy (prachové buňky)
- placenta – Hofbauerovy buňky
- CNS – buňky mikroglie

- **Neutrofilní granulocyty**

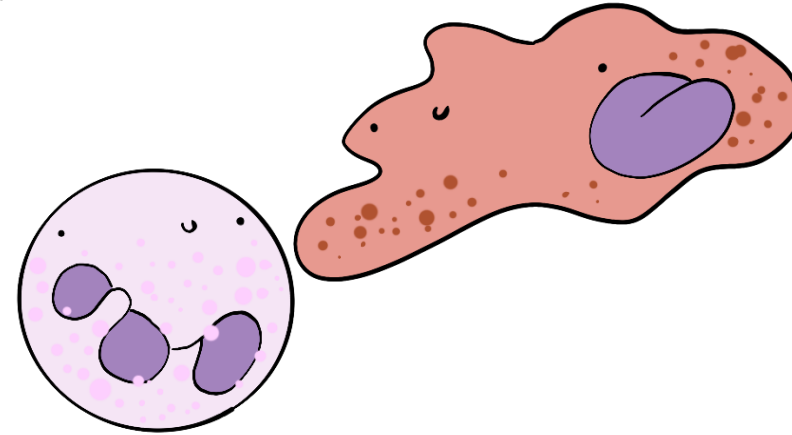
- v krvi 6-12 hodin
- diapedéza do vaziva → do 4 dnů

- Obě buňky jsou „první armádou“ při fagocytóze antigenu

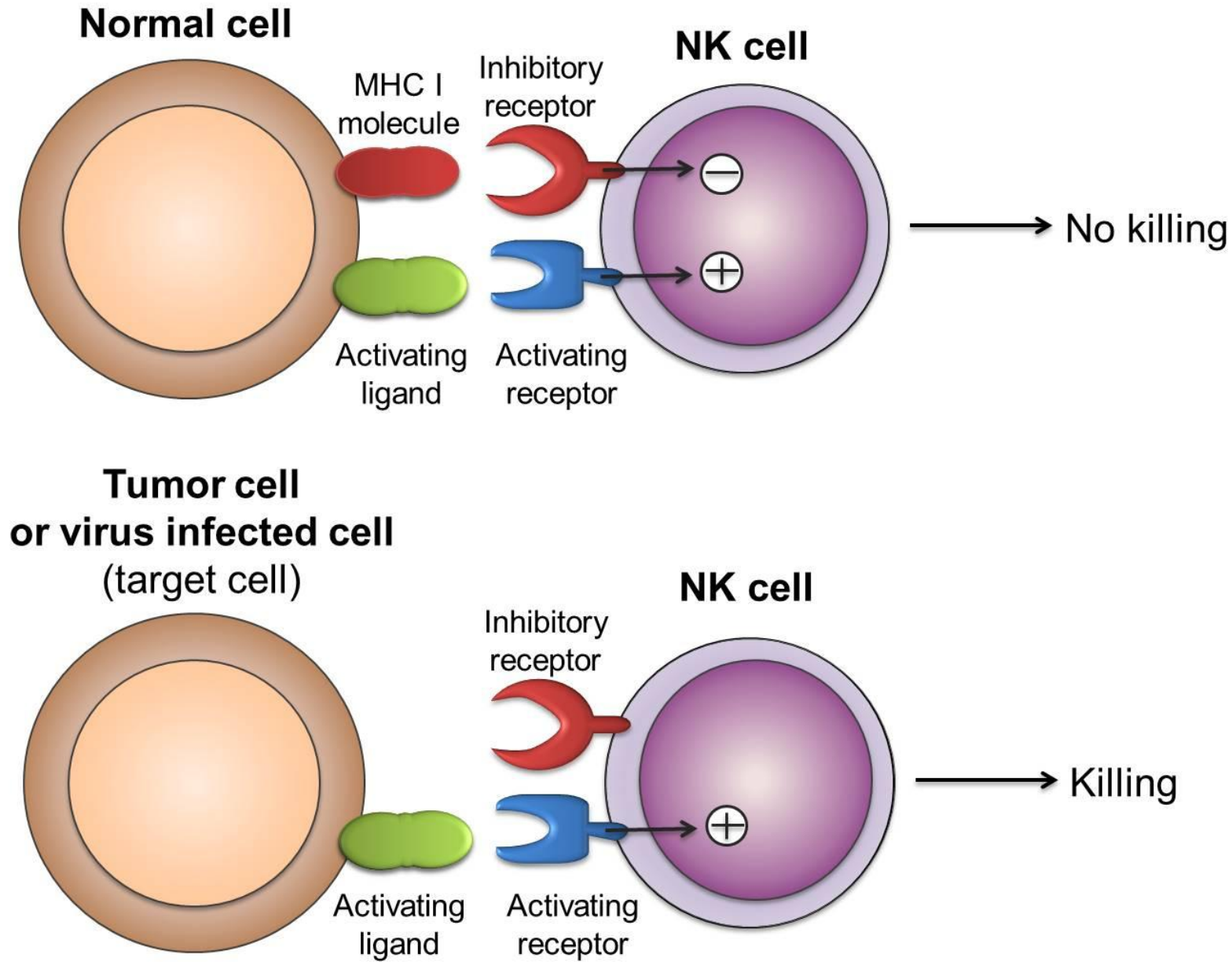
- Buňky aktivně migrují do místa infekce (chemotaxe)

- **NK-buňky**

- „Show us your ID or we will touch you and you won't like it!“



NK – rozpoznávají a zabíjejí buňky s chybně nebo nedostatečně exprimovaným MHC I



Specifická (získaná) imunita

- Fagocytující buňky s exponovanými fragmenty antigenů – antigen prezentující buňky (APC)
- MHC (major histocompatibility complex) – integrální membránové glykoproteiny vážící fragmenty antigenu
- MHC I – na všech buňkách
- MHC II – pouze na APC
- Volné antigeny nebo komplexy antigenů a MHC jsou rozpoznávány lymfocyty

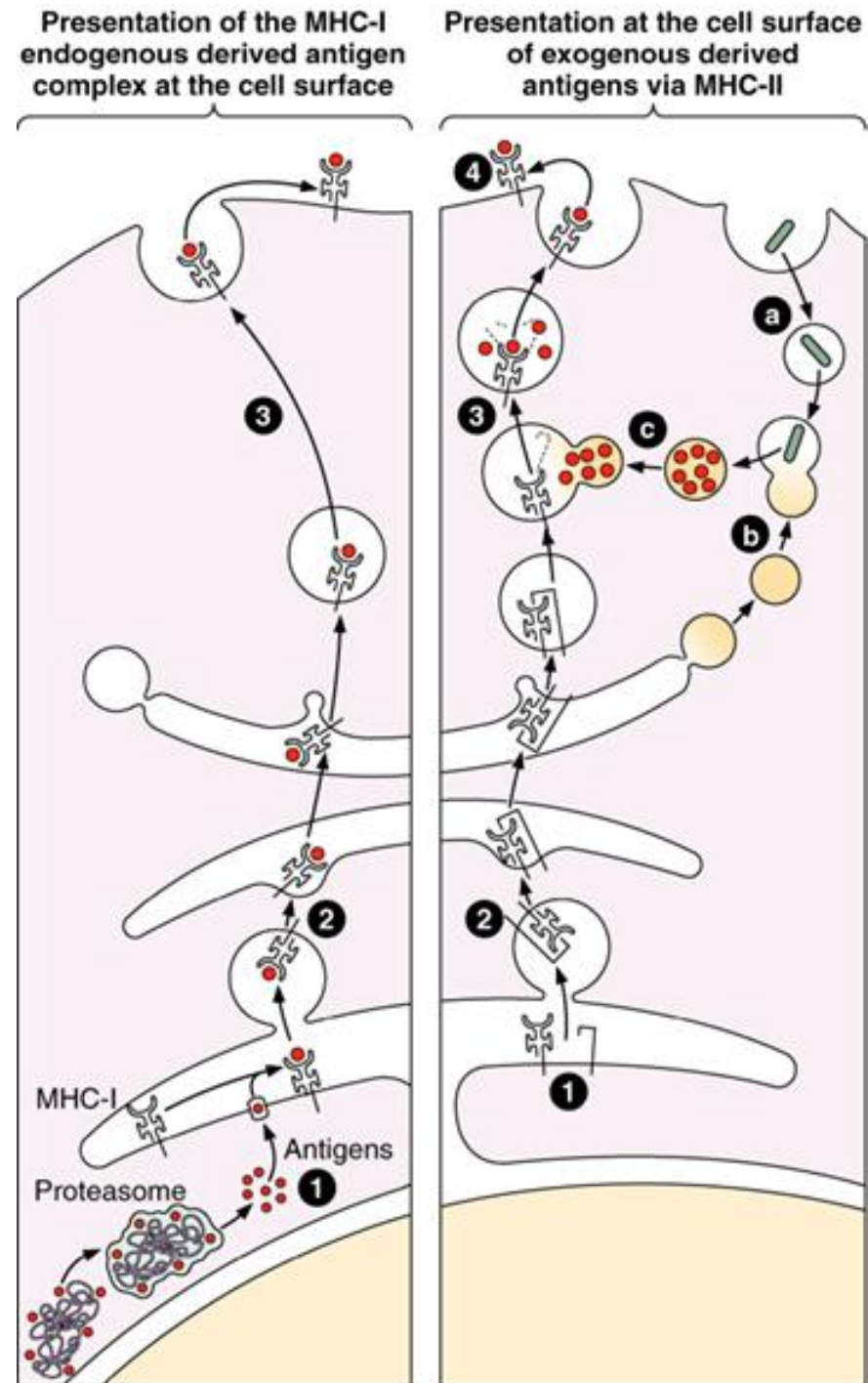


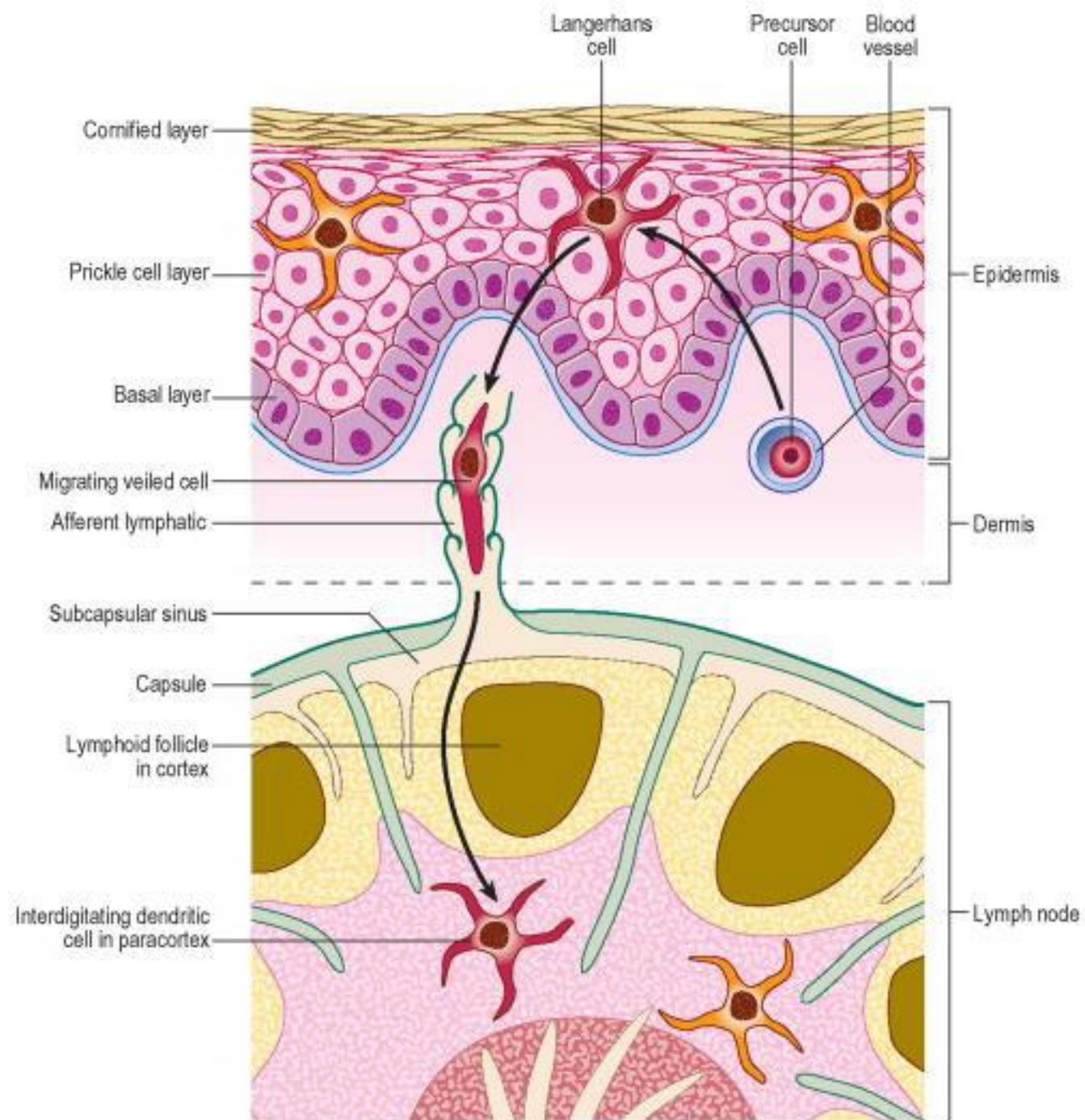
Antigen prezentující buňky (APC) „strážci imunity“

dendritické buňky (interdigitující)
Langerhansovy buňky
folikulární dendritické buňky
M-buňky
makrofágy
některé klony B-lymfocytů

mají MHC I i II

předkládají komplexy antigenů
a MHC T lymfocytům (T_cL i T_hL)

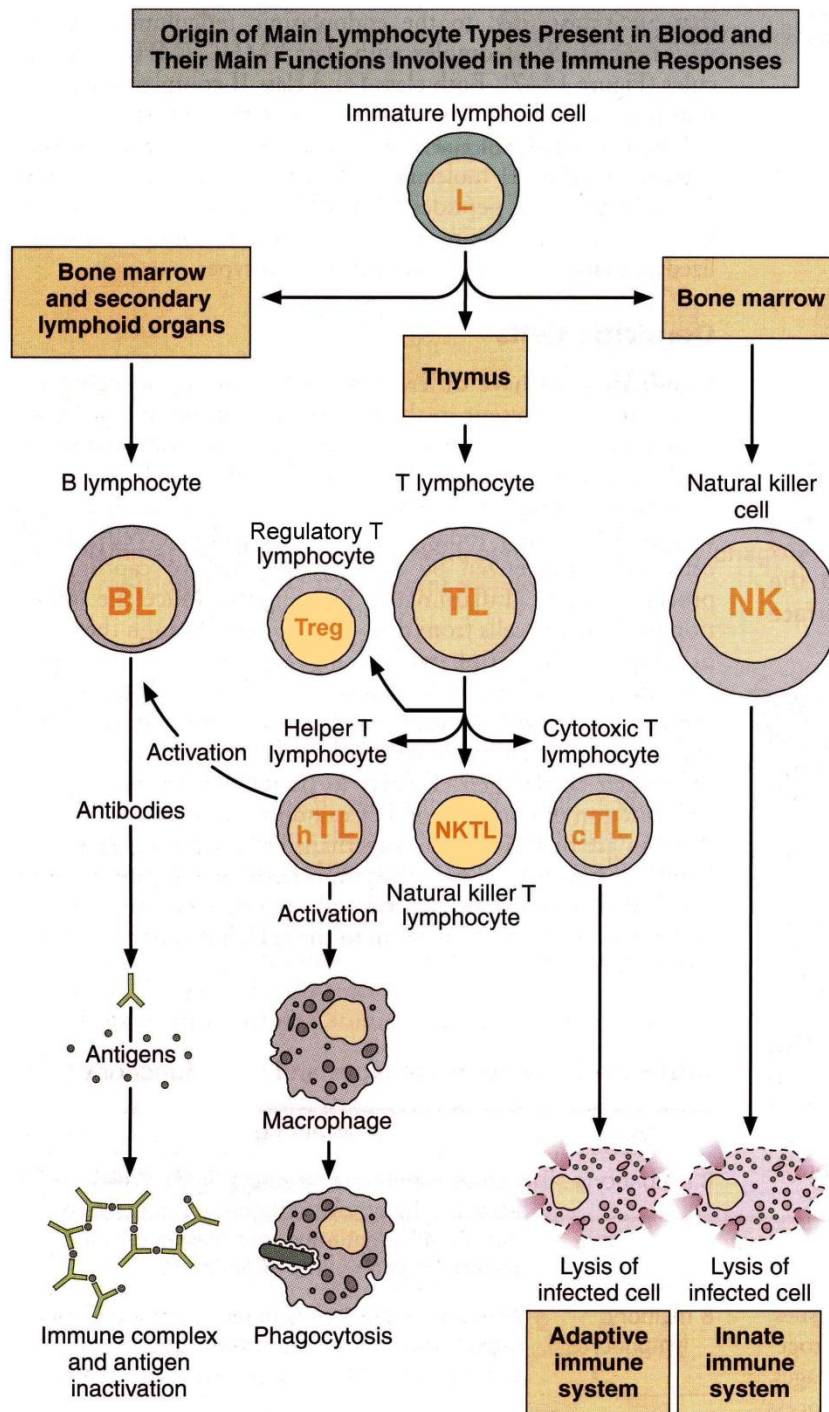




Lymfocyty

Místa zrání
(získávání
imunokompetence)

Typy lymfocytů



POVRCHOVÉ
ANTIGENY

všechny T-lymfocyty
TCR (CD3)

T_hL CD4+
subpopulace
 T_h1 T_h2 T_h17 T_hf

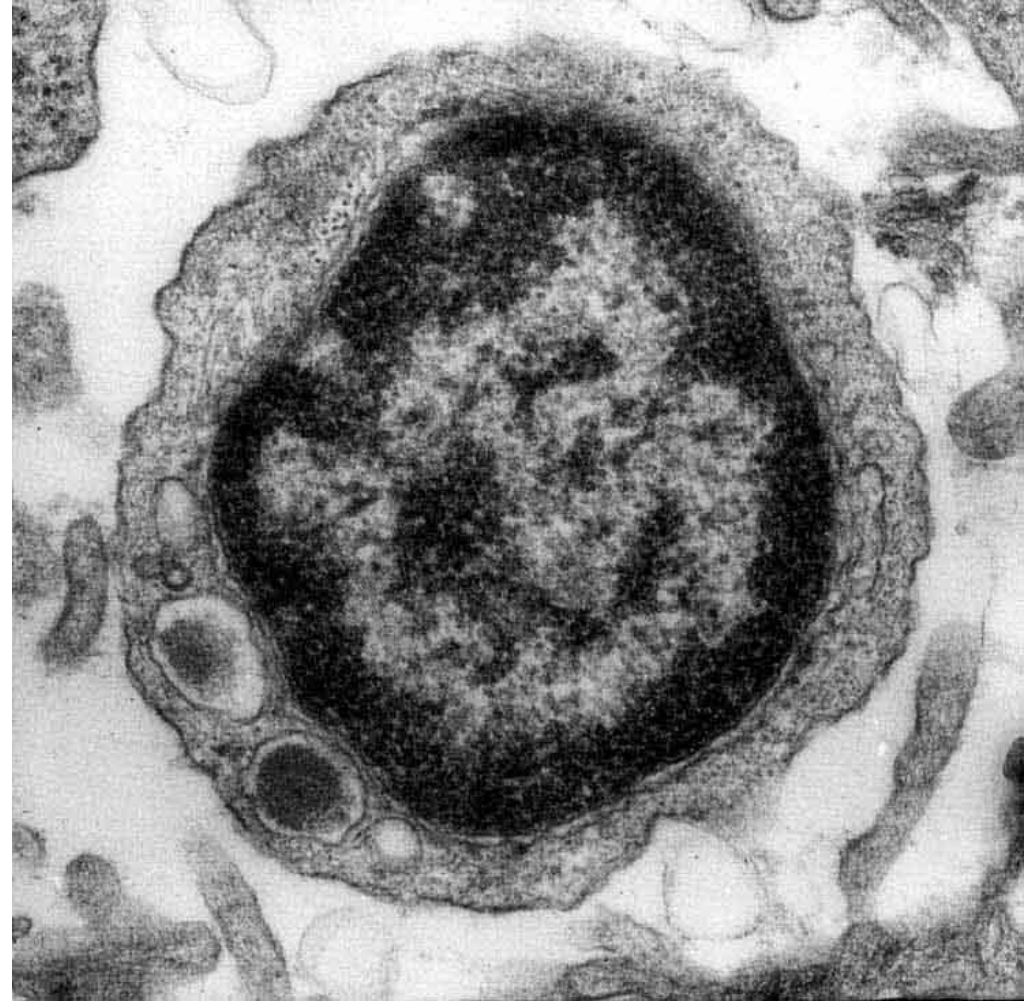
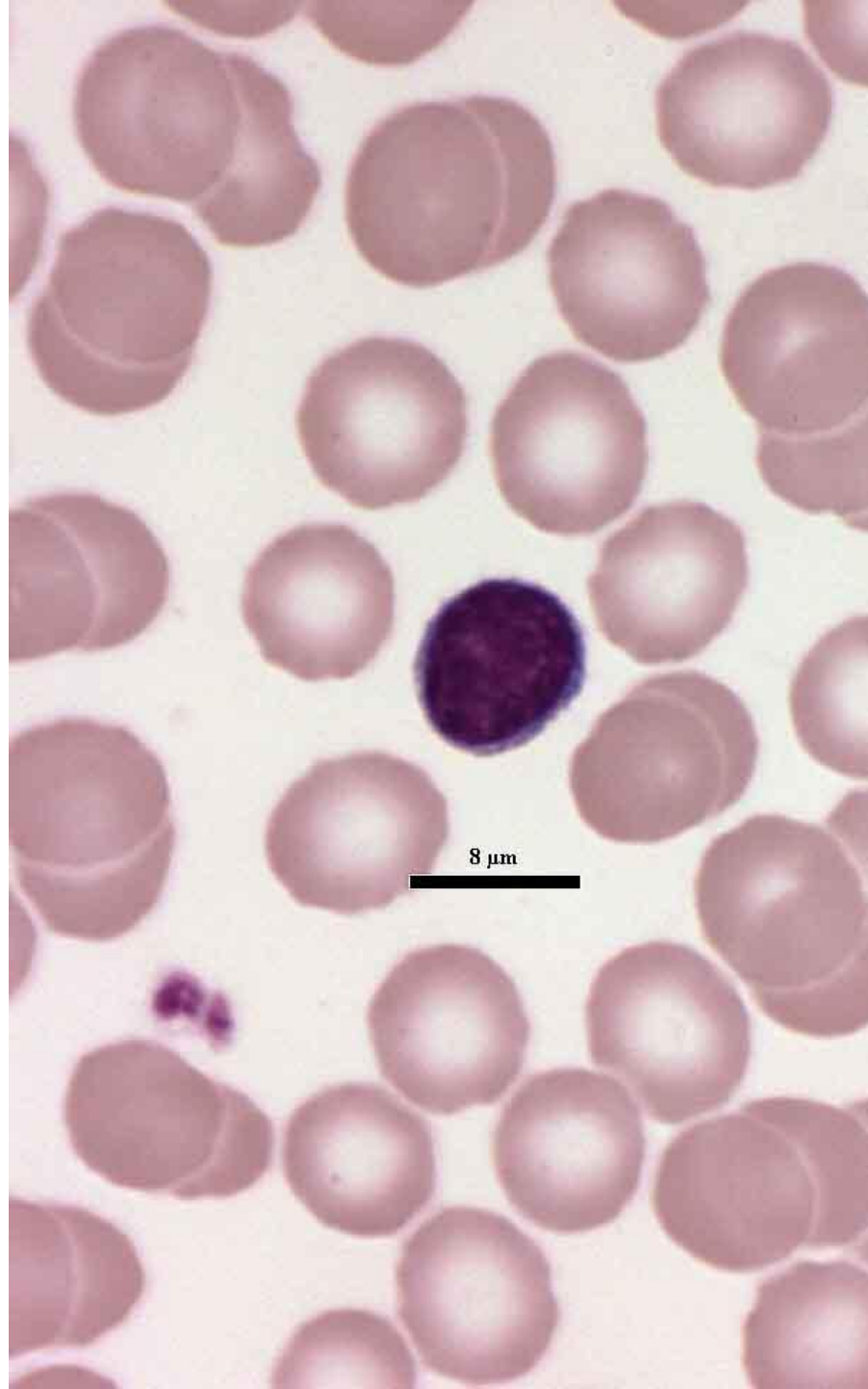
T_cL CD8+

$T_{reg}L$ CD4 nebo CD8
CD25 a FOXP3

NKTL a další
nekonvenční TL (MAIT)
CD1d CD16

všechny B-lymfocyty
BCR + CD19 (20,23)

NK-buňky
CD16 CD56



B lymfocyty

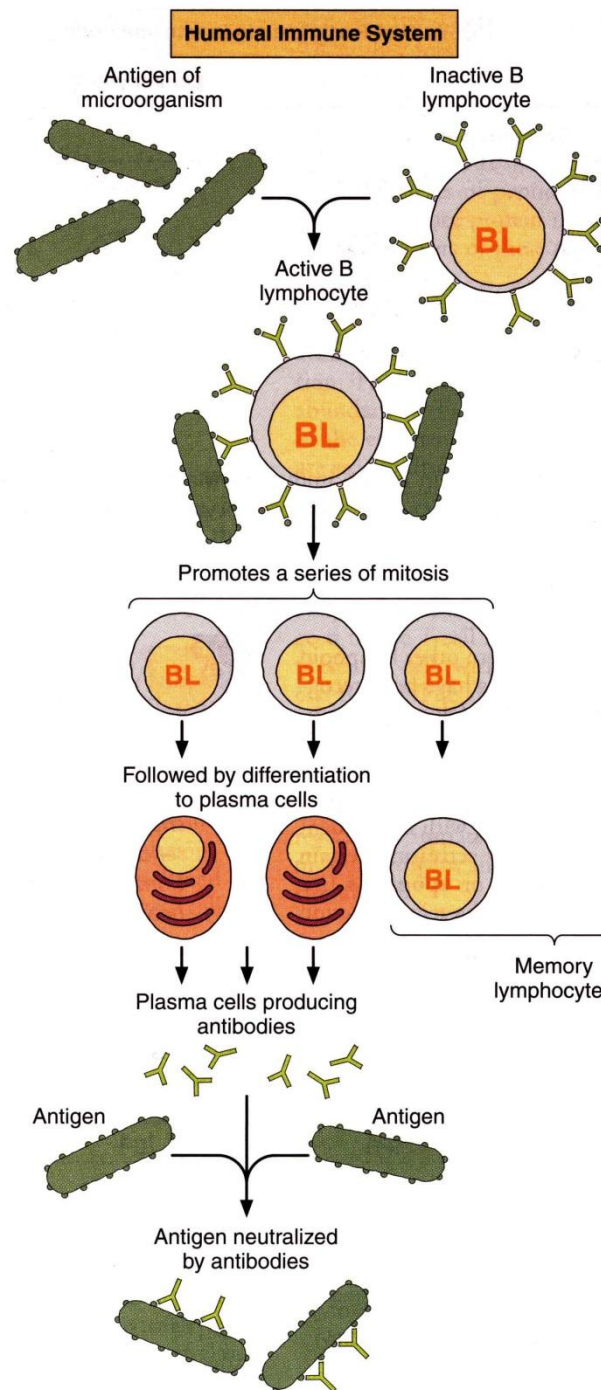
volné antigeny

BCR

somatické
hypermutace

efektorové buňky
(plasmatické buňky)

volné protilátky
(imunoglobuliny)
IgM, IgG, IgA, IgD, IgE



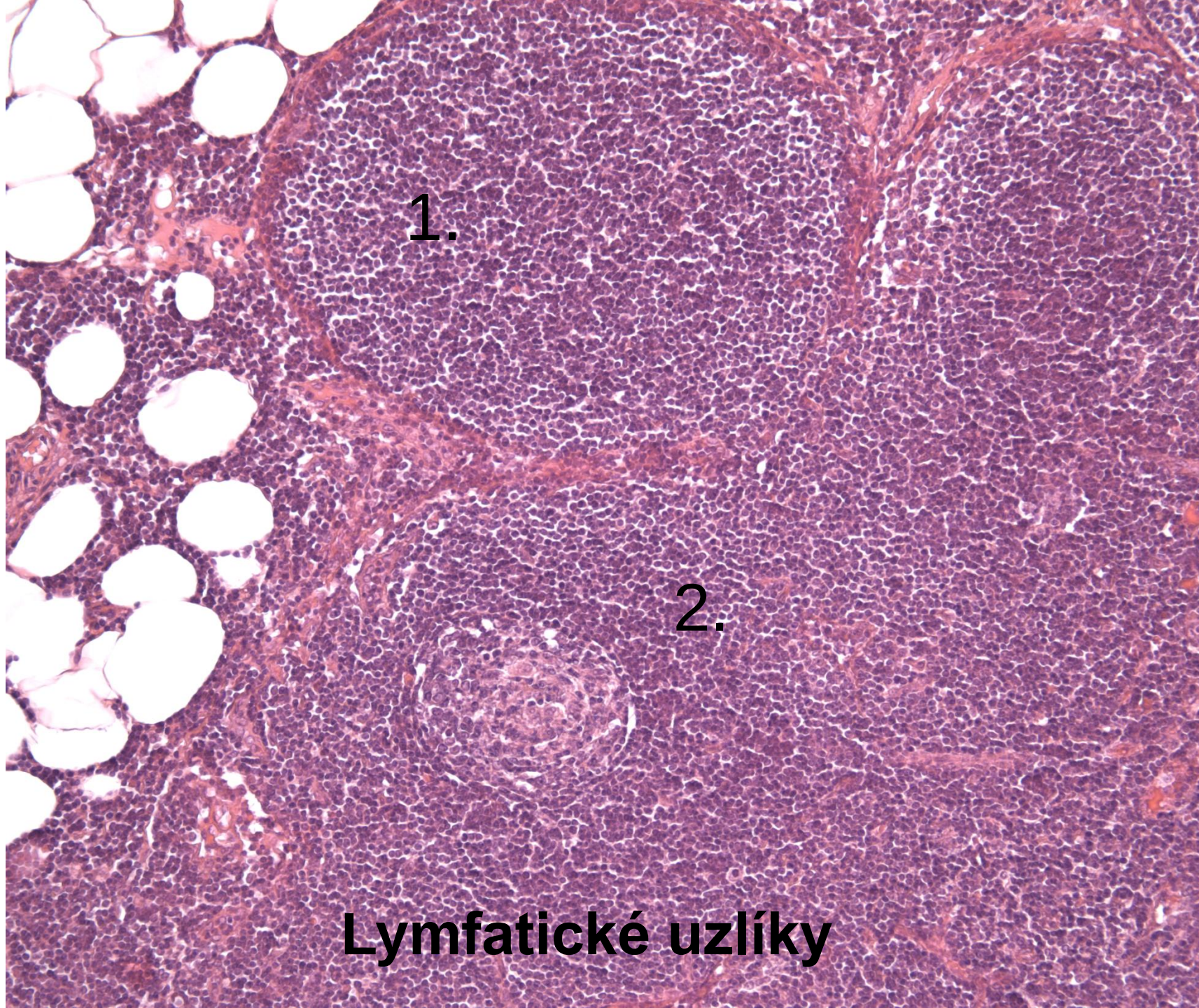
Humorální adaptivní
imunita

imunokompetentní
naivní B lymfocyt

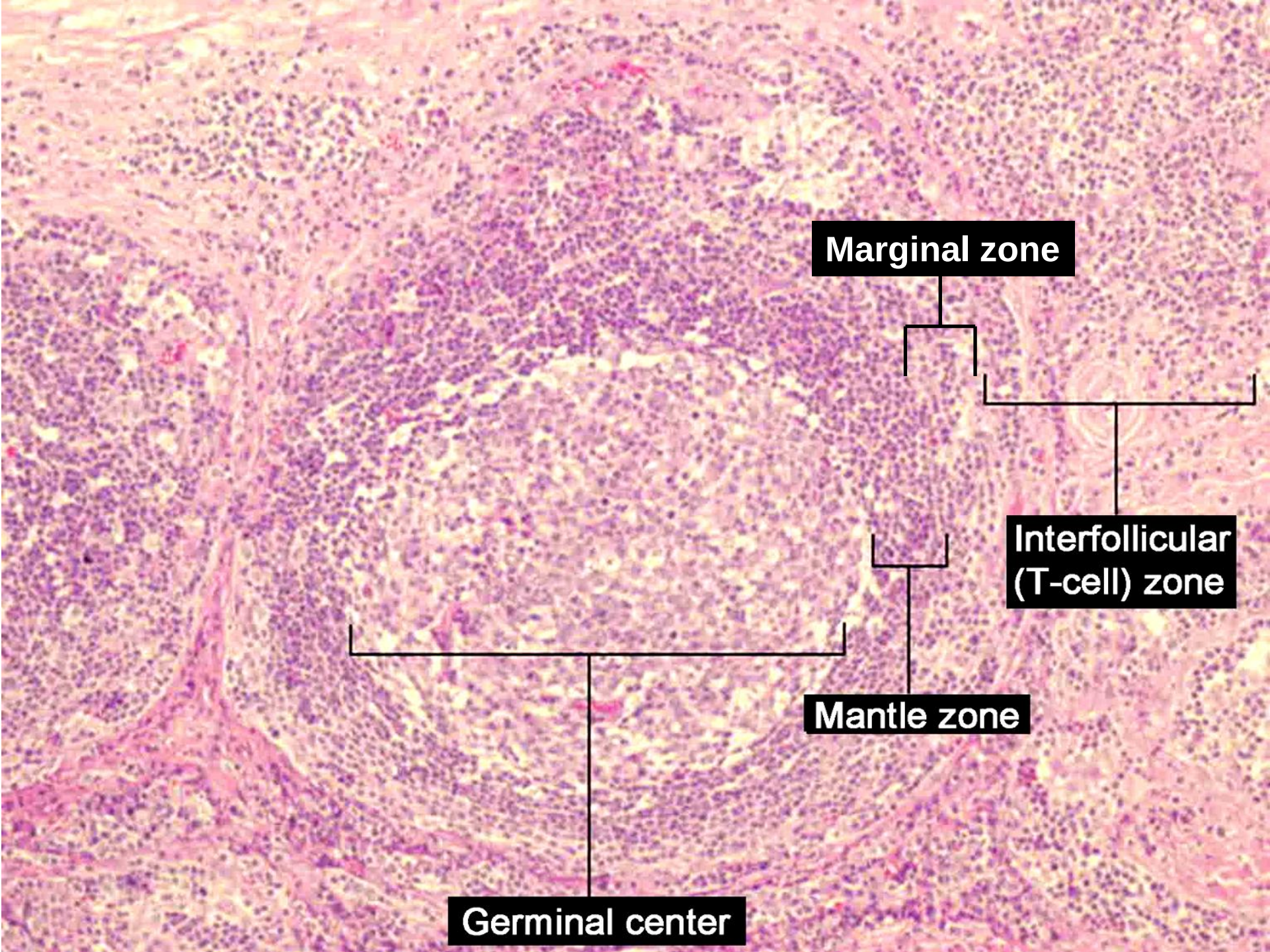
afinitní maturace

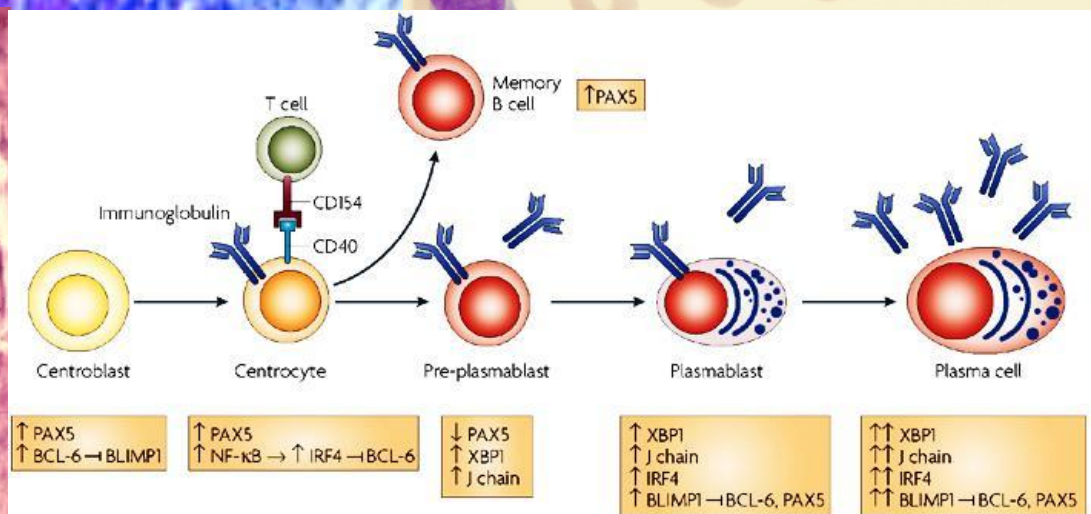
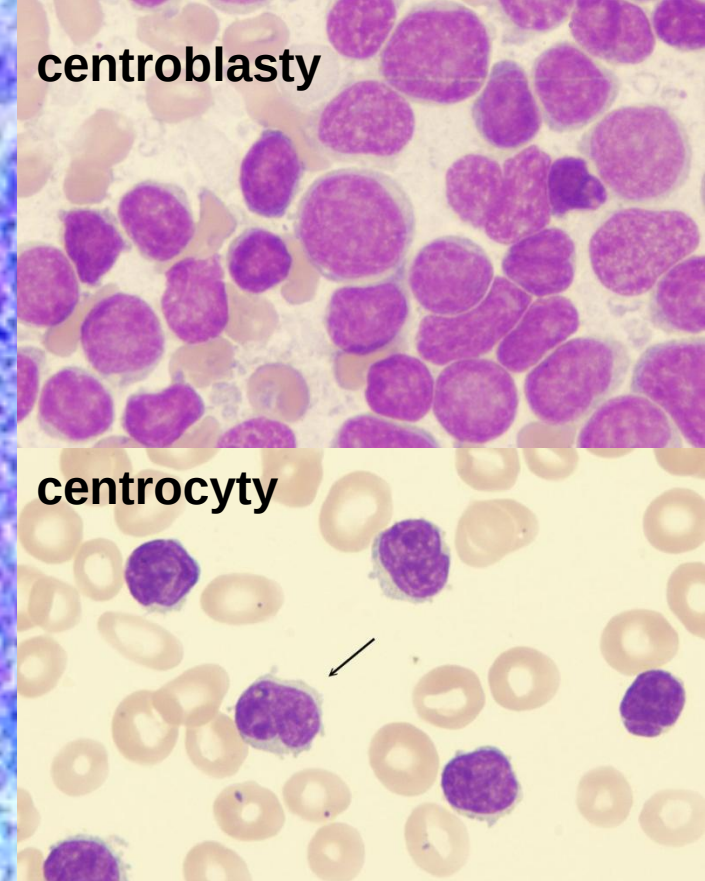
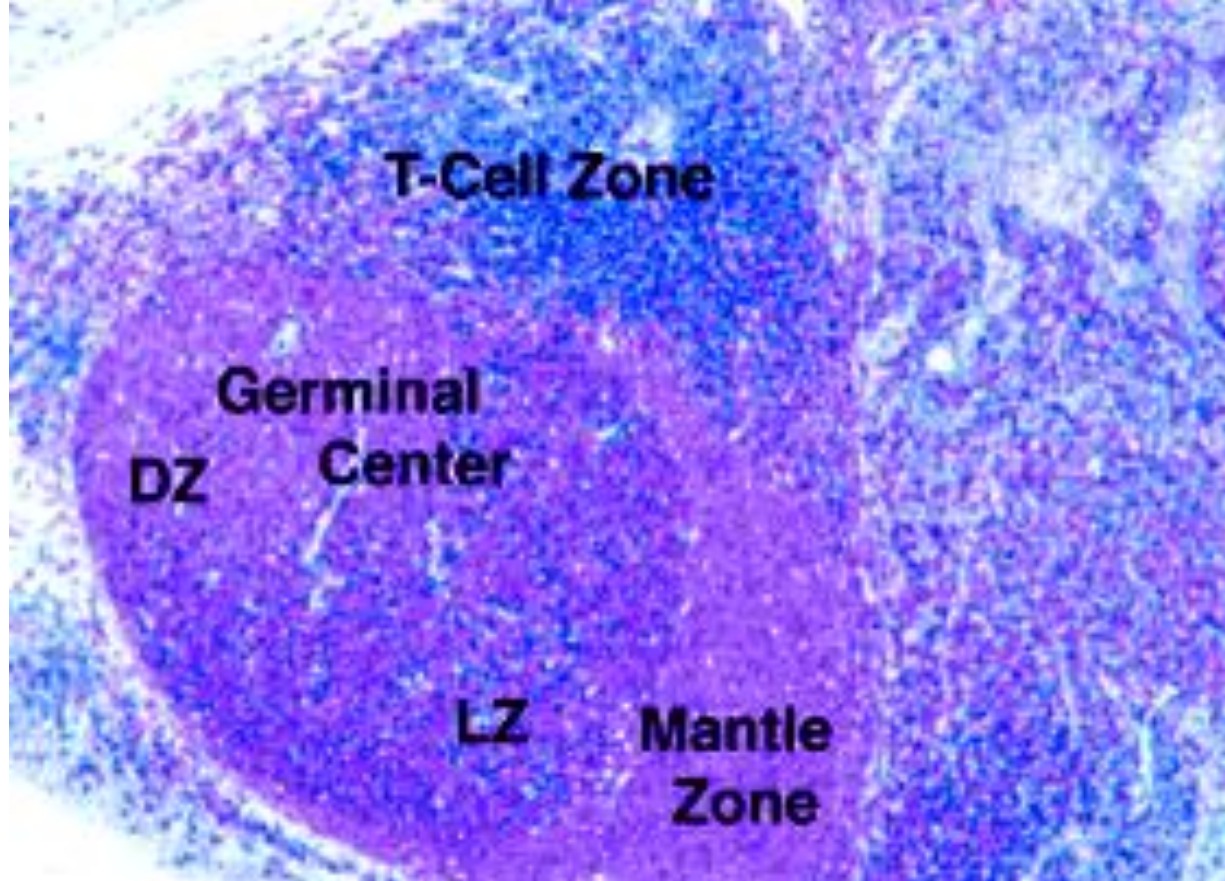
klonální expanze

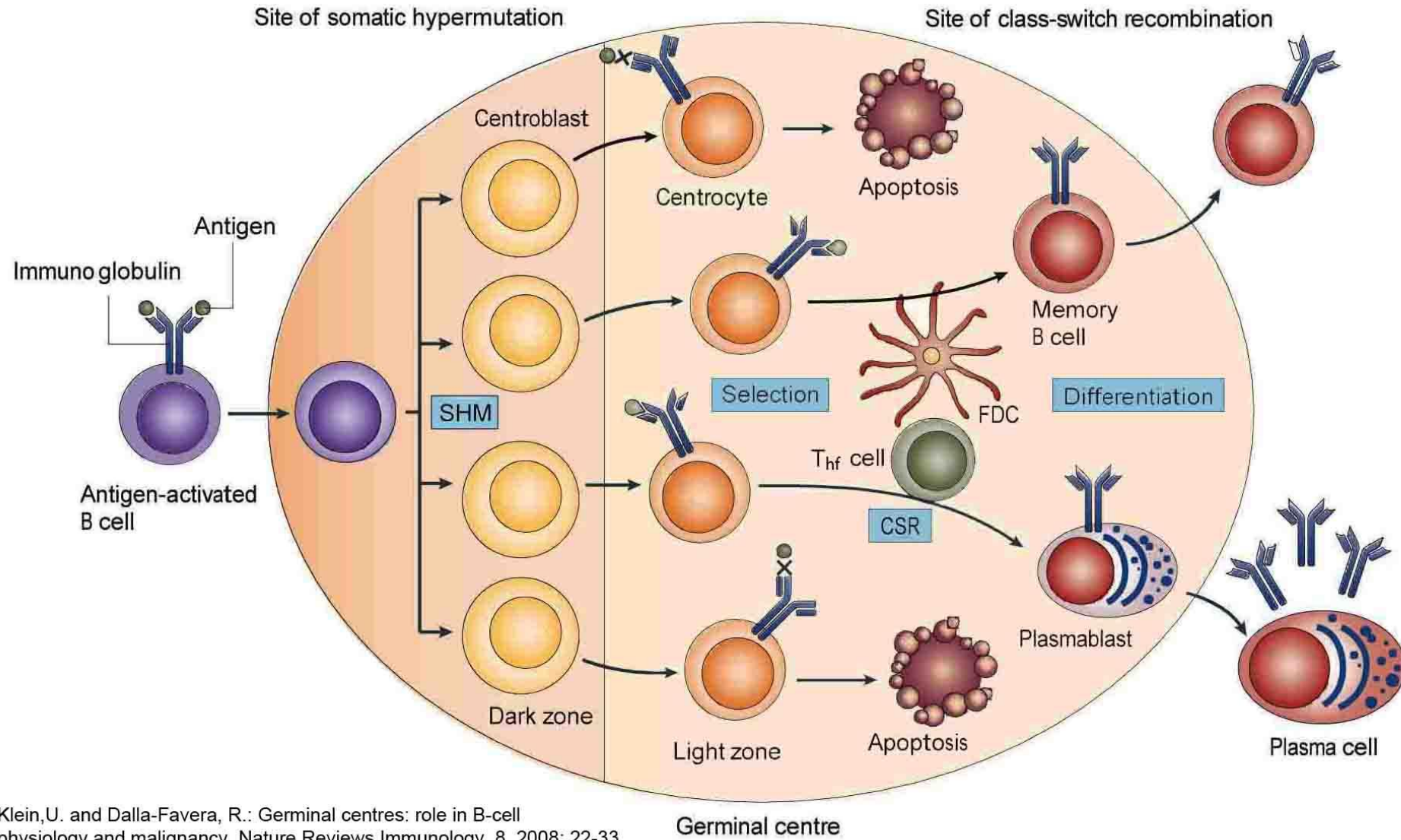
paměťové buňky



Lymfatické uzlíky

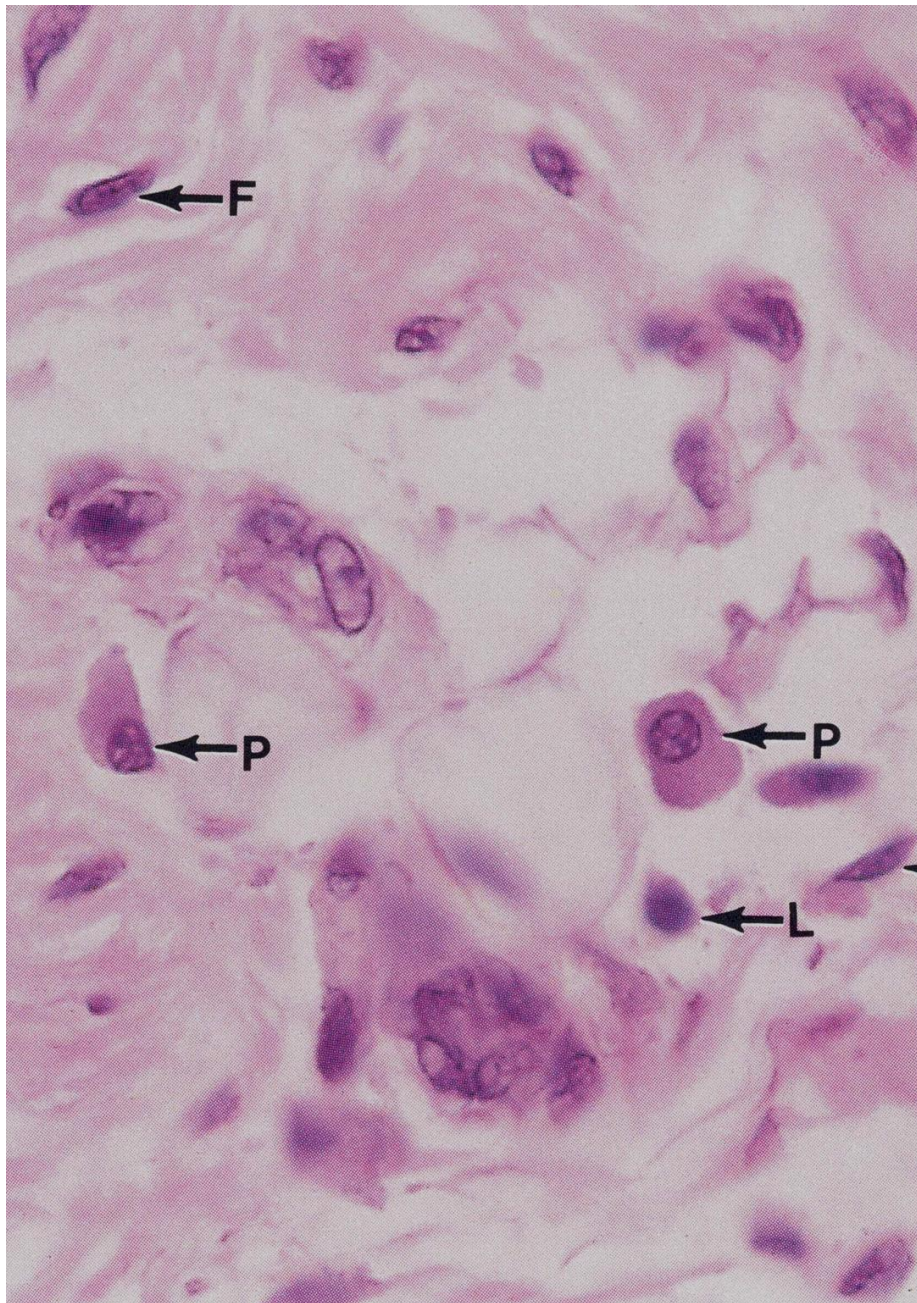






Klein, U. and Dalla-Favera, R.: Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nature Reviews Immunology*, 8, 2008: 22-33.

Plasmatické buňky



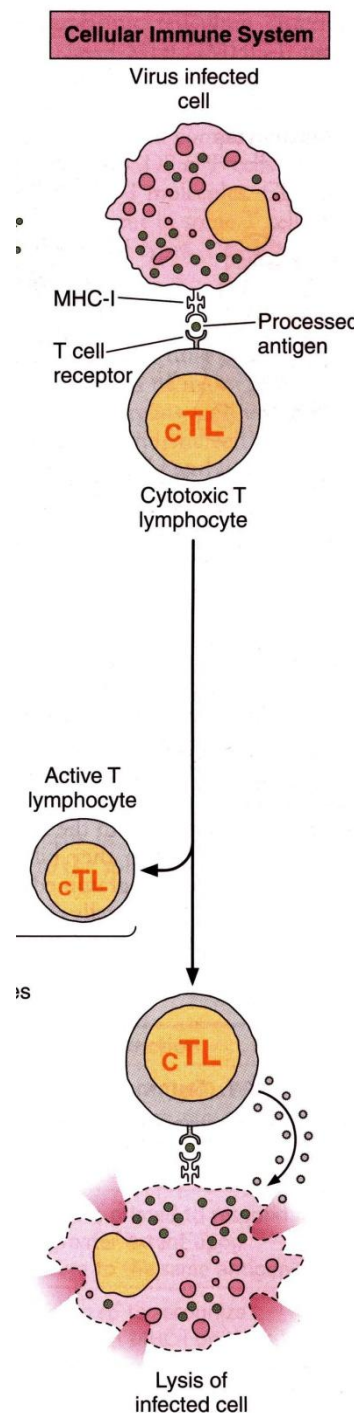
Tc lymfocyty

komplexy MHC I - antigen

naivní Tc

paměťová buňka

efektorová buňka



Buněčná adaptivní imunita

T_c – rozpoznávají buňky s komplexy MHC I a antigenů a vážou se k nim

antigen je zpracován proteasomovou digescí

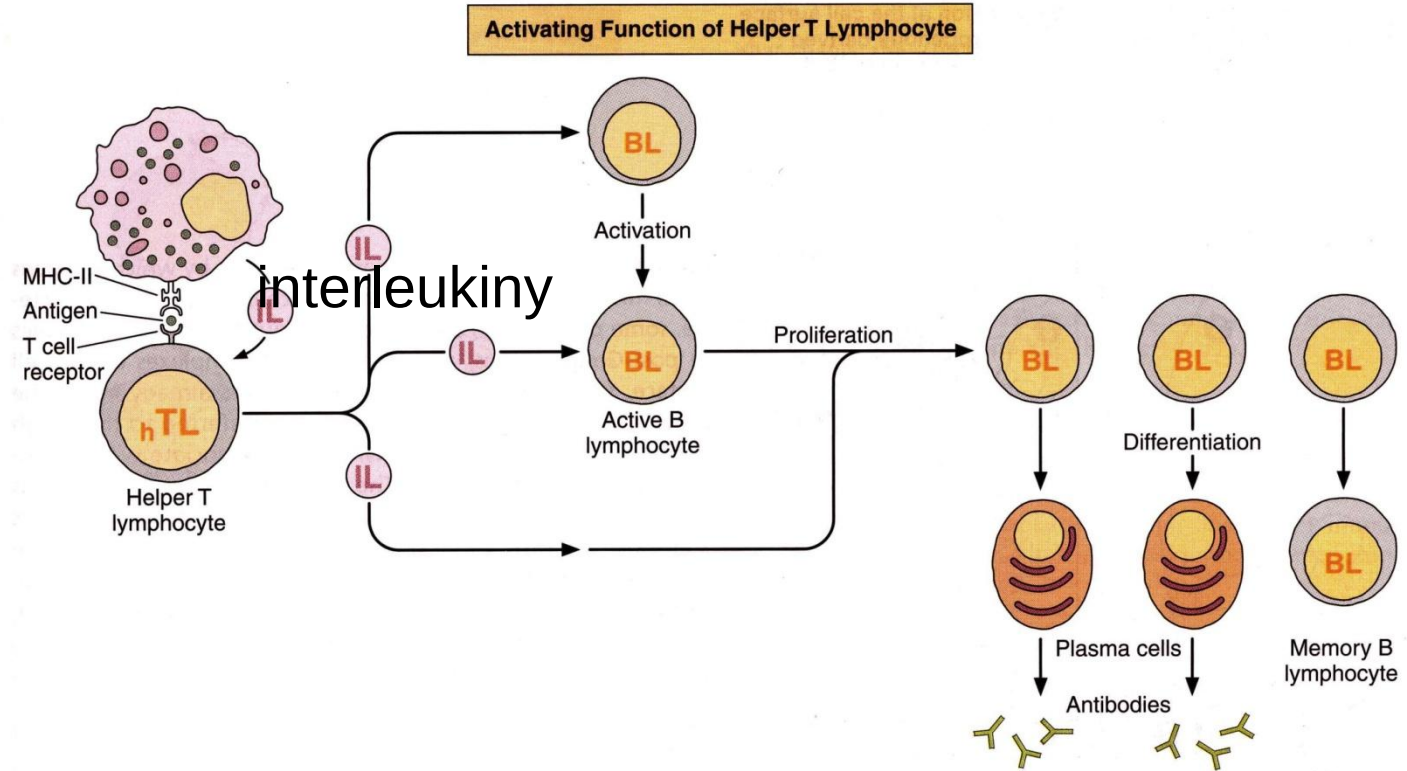
imunologická synapse

perforin
granzymy

Th lymphocyte

komplexy
MHC II - antigen

Th



T_h1 aktivují makrofágy interferonem- $\gamma \rightarrow$ fagocytóza (intracelulární paraziti)

T_h2 aktivují eosinofilní a basofilní granulocyty and žírné buňky pomocí IL-4 a IL-13 $\rightarrow$ extracelulární paraziti

T_h17 aktivují neutrofilní granulocyty pomocí IL-17

T_hf ko-aktivují B lymfocyty pomocí IL-21 a IL-4 $\rightarrow$ proliferace a diferenciace v plasmatické buňky; rozhodnutí o izotypu Ig

Obecná stavba a klasifikace lymfatických orgánů

Nosná struktura

retikulární epitel

nebo

retikulární vazivo (stroma)

Volné buňky

lymfocyty, jejich prekursory a stimulované formy

makrofágy

antigen prezentující buňky (APC)

(ostatní krevní elementy)



Klasifikace lymfatických orgánů

A. centrální (primární)

B. periferní (sekundární)

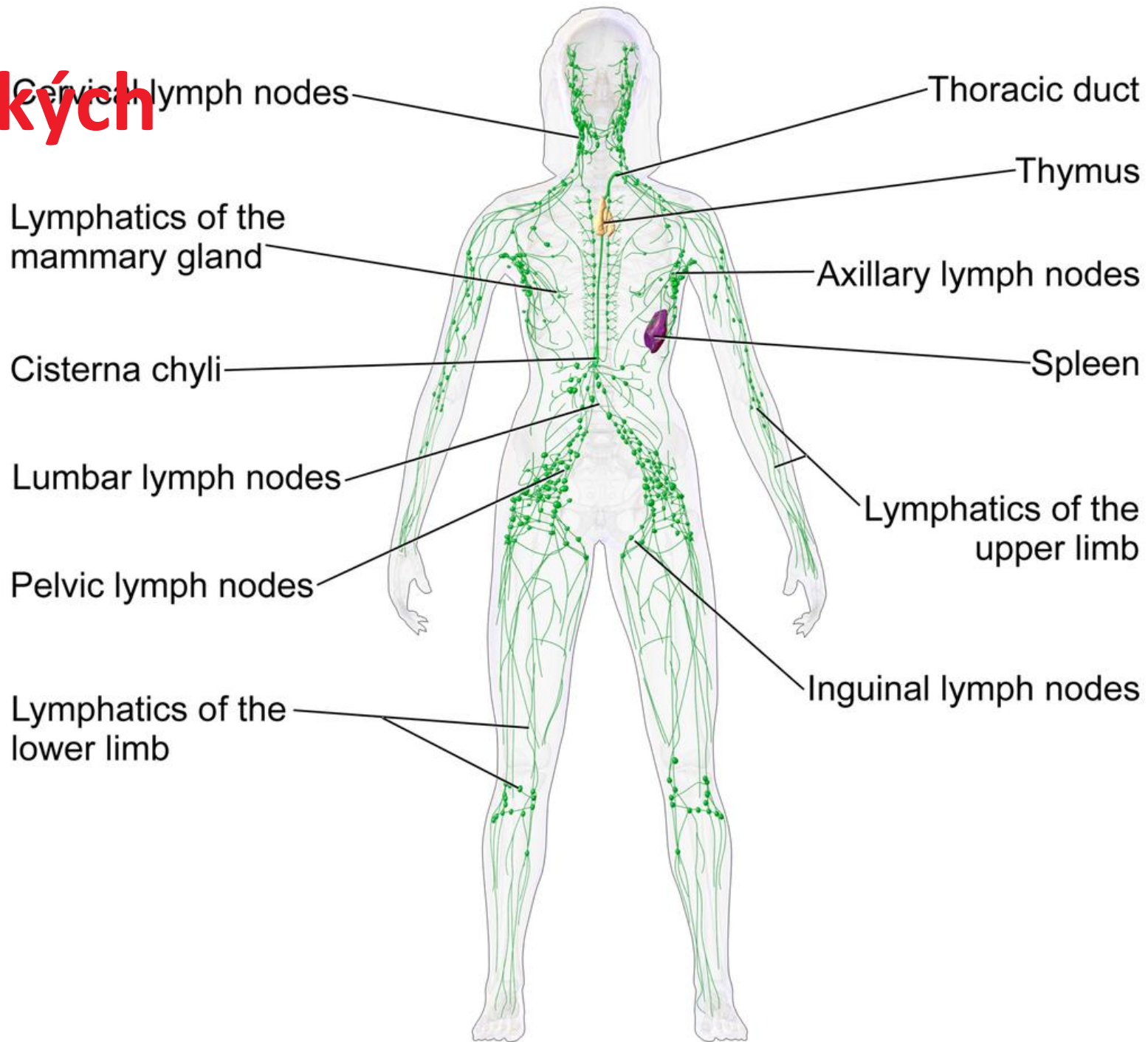
a) opouzdřené

b) částečně opouzdřené

c) neopouzdřené

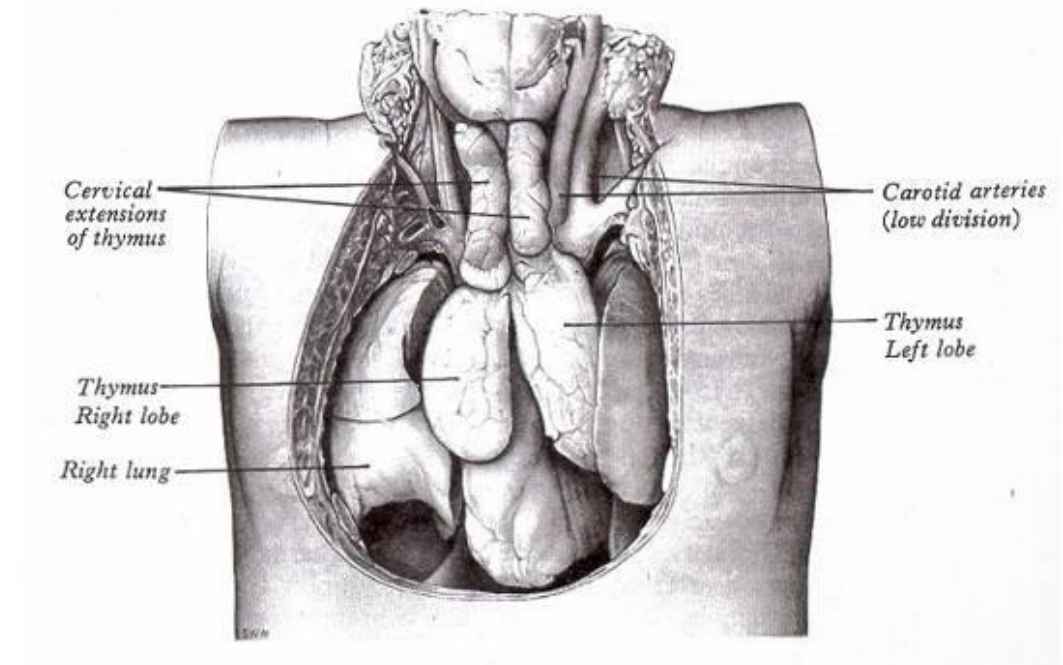
Přehled lymfatických orgánů

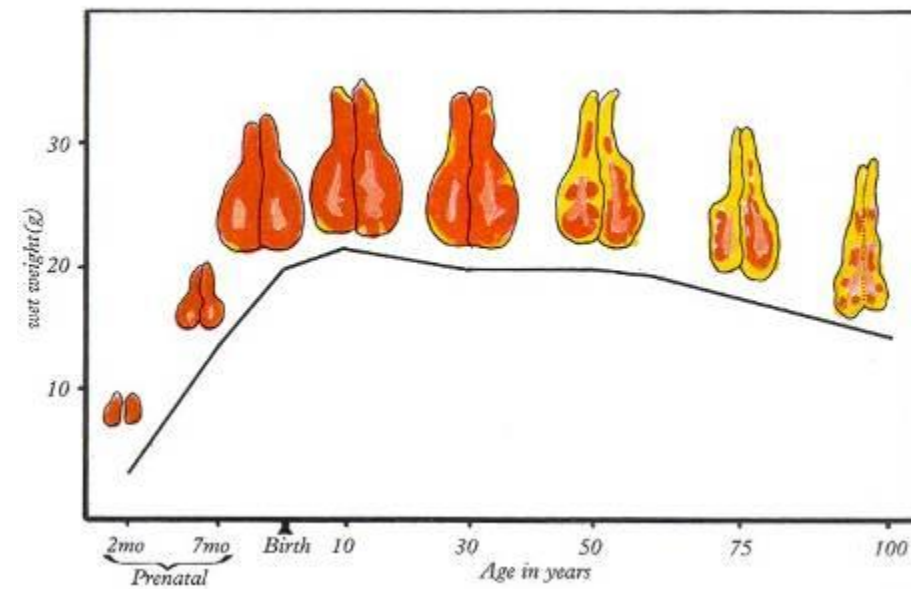
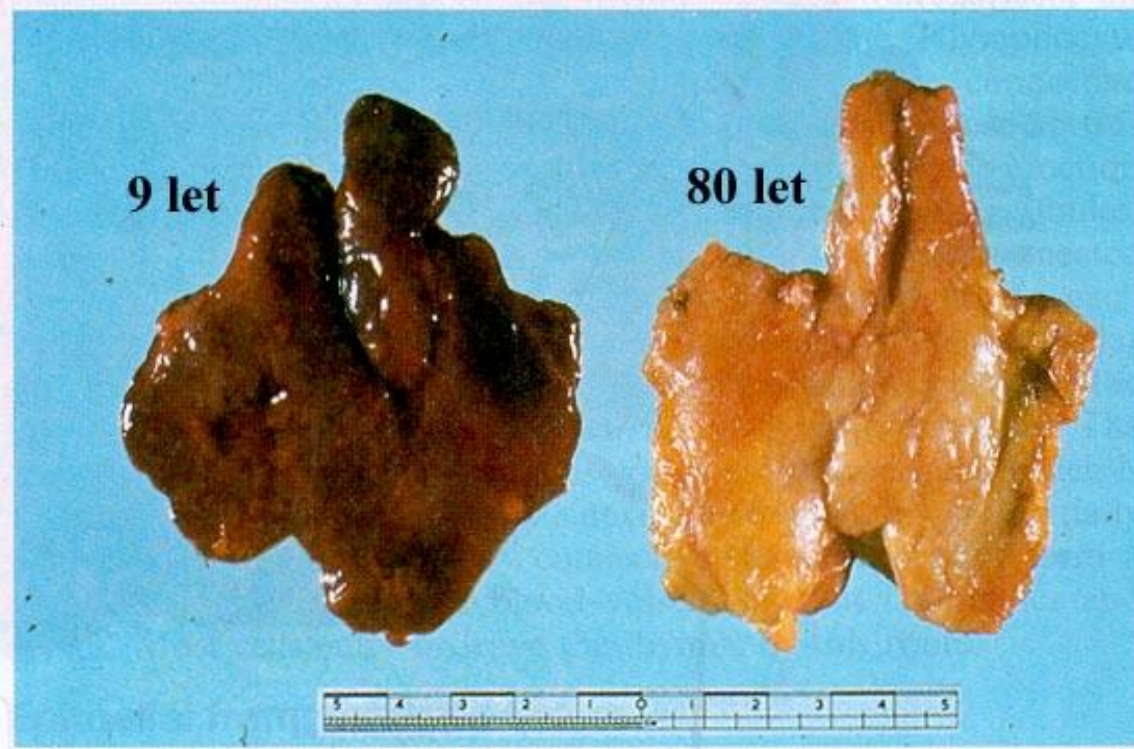
- Primární
 - Tvorba buněk imunitního systému
 - Thymus, kostní dřeň (Fabriciova bursa u ptáků)
- Sekundární
 - Přímý boj s infekcemi
 - Opouzdřené (slezina, uzliny)
 - Částečně opouzdřené (tonsily)
 - Neopouzdřené (MALT)



Brzlík (Thymus)

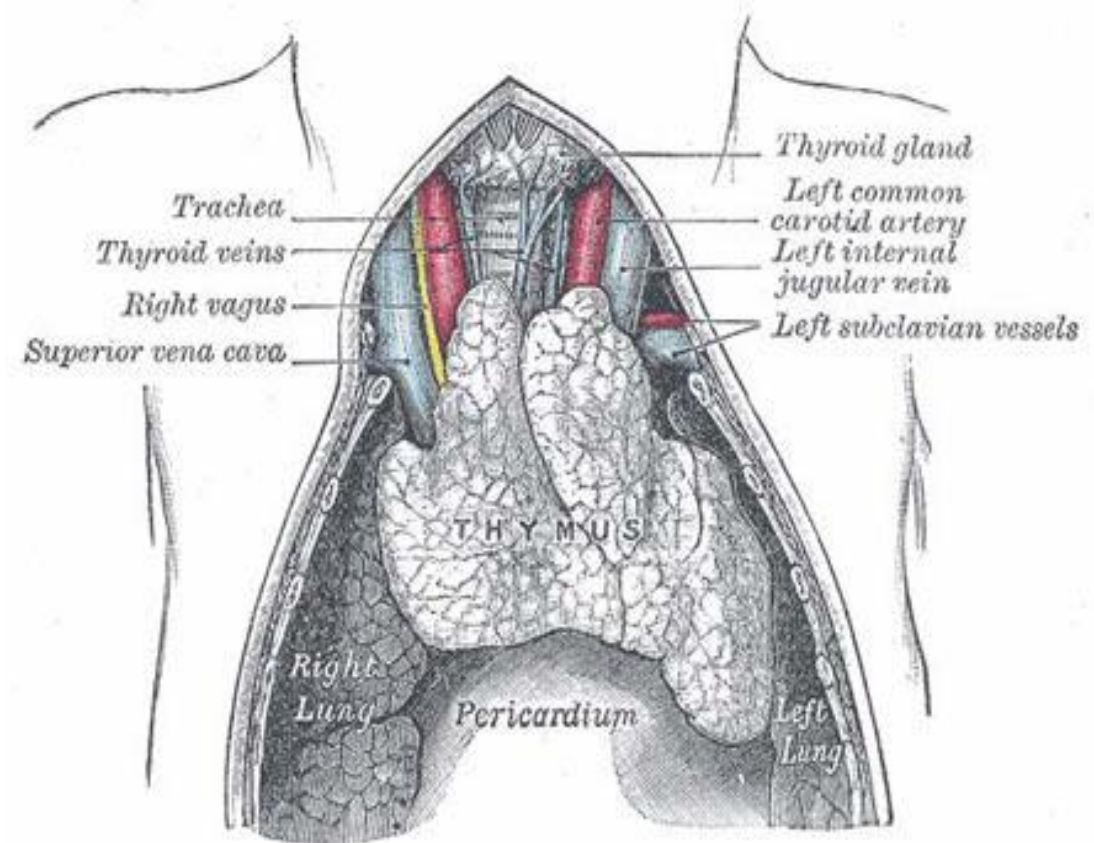
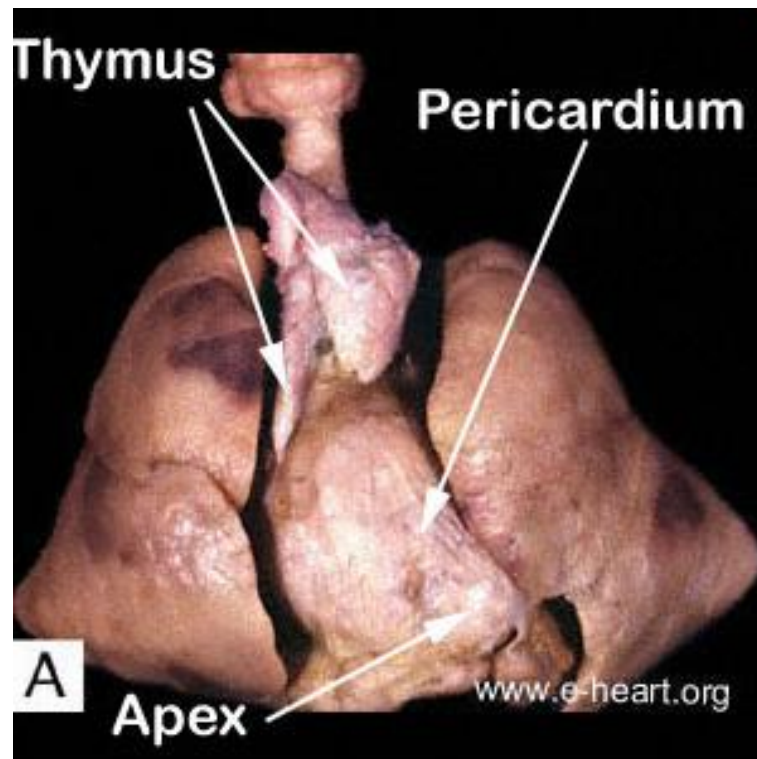
- lymfoepitelový orgán
- primární mízní orgán
- lobus dx. et sin.
- lobuli, cortex, medulla
- (lobuli thymici accessorii)
- relativně největší při narození (12-14 g)
- od puberty podléhá involuci
- pozůstatky jsou patrné i ve stáří





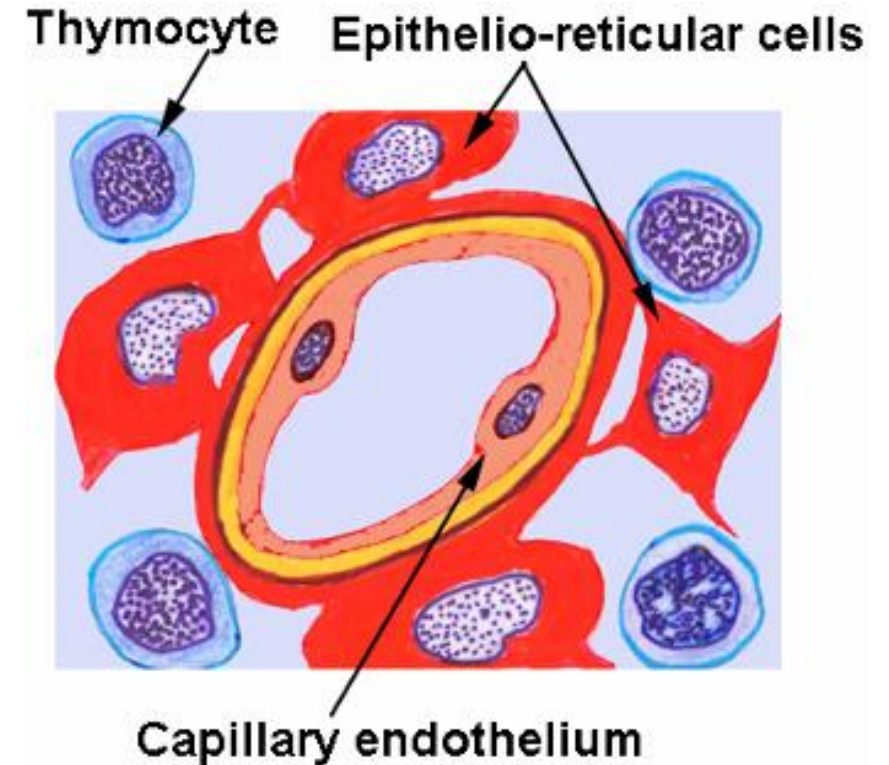
Brzlík (Thymus)

- mediastinum superius (1. vrstva)
- obalen mediastinálním vazivem



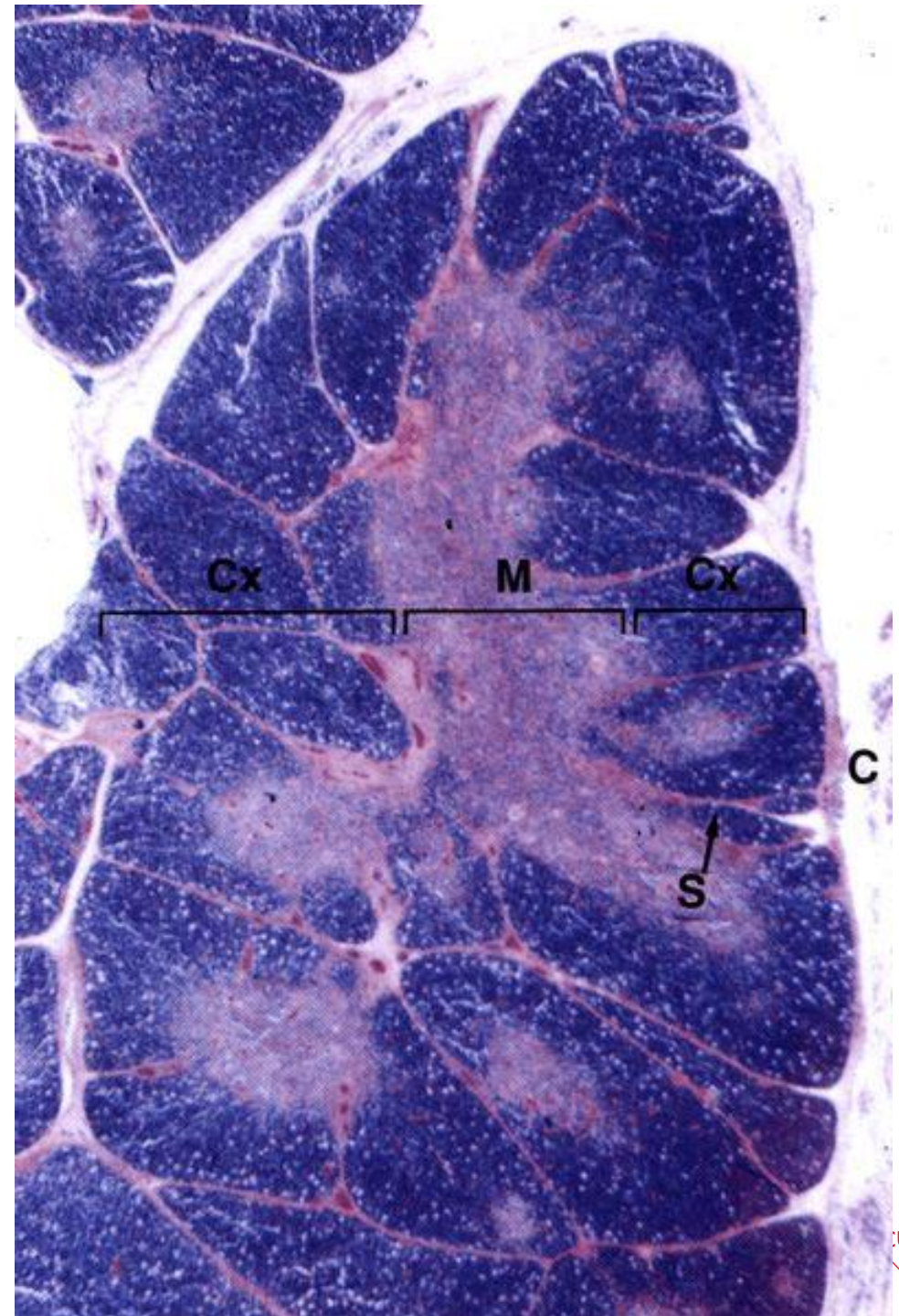
Brzlík - cévní zásobení

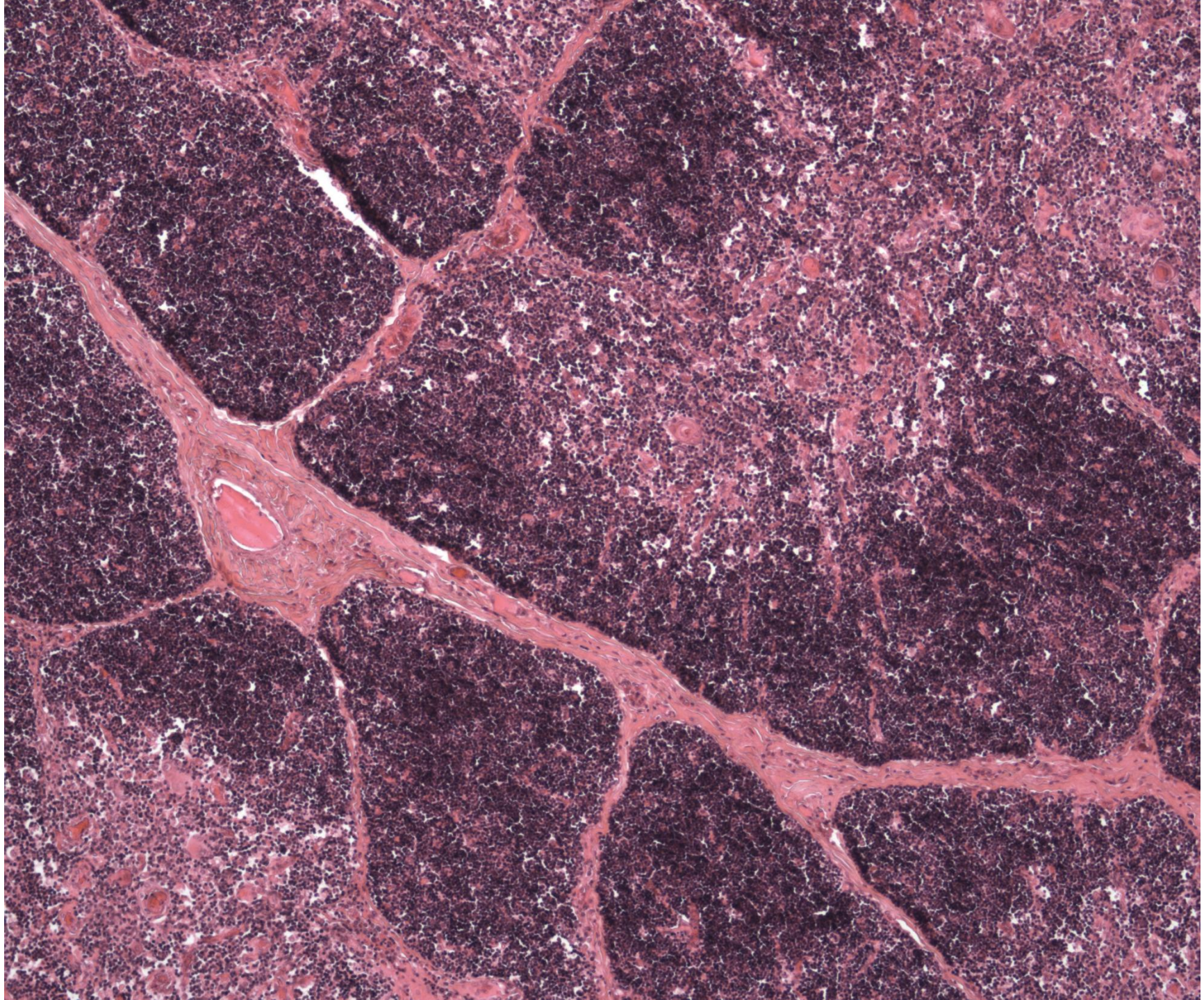
- větve z:
 - a. thyroidea inf.
 - a. thoracica int. (a. pericardiacophrenica)
 - arcus aortae
- nefenestrované vlásečnice
- hematothymická bariéra
 - **v kůře**
 - endotel vlásečnic
 - bazální lamina vlásečnic (+ příp. pericyty)
 - vazivová vrstvička (+ makrofágy)
 - bazální lamina buněk retikulárního epitelu
 - buňky retikulárního epitelu
- **venuly s vysokým endotelem** – kortiko-medulární rozhraní



Brzlík – stavba

- obalen mediastinálním vazivem - pouzdro
 - obsahuje cévy
 - vrůstá do tkáně → nepravé lalůčky
 - septa corticalia → lobuli thymici
- kůra (*cortex thymī*)
 - temnější vzhled
- dřeň (*medulla thymī*)
 - světlejší vzhled

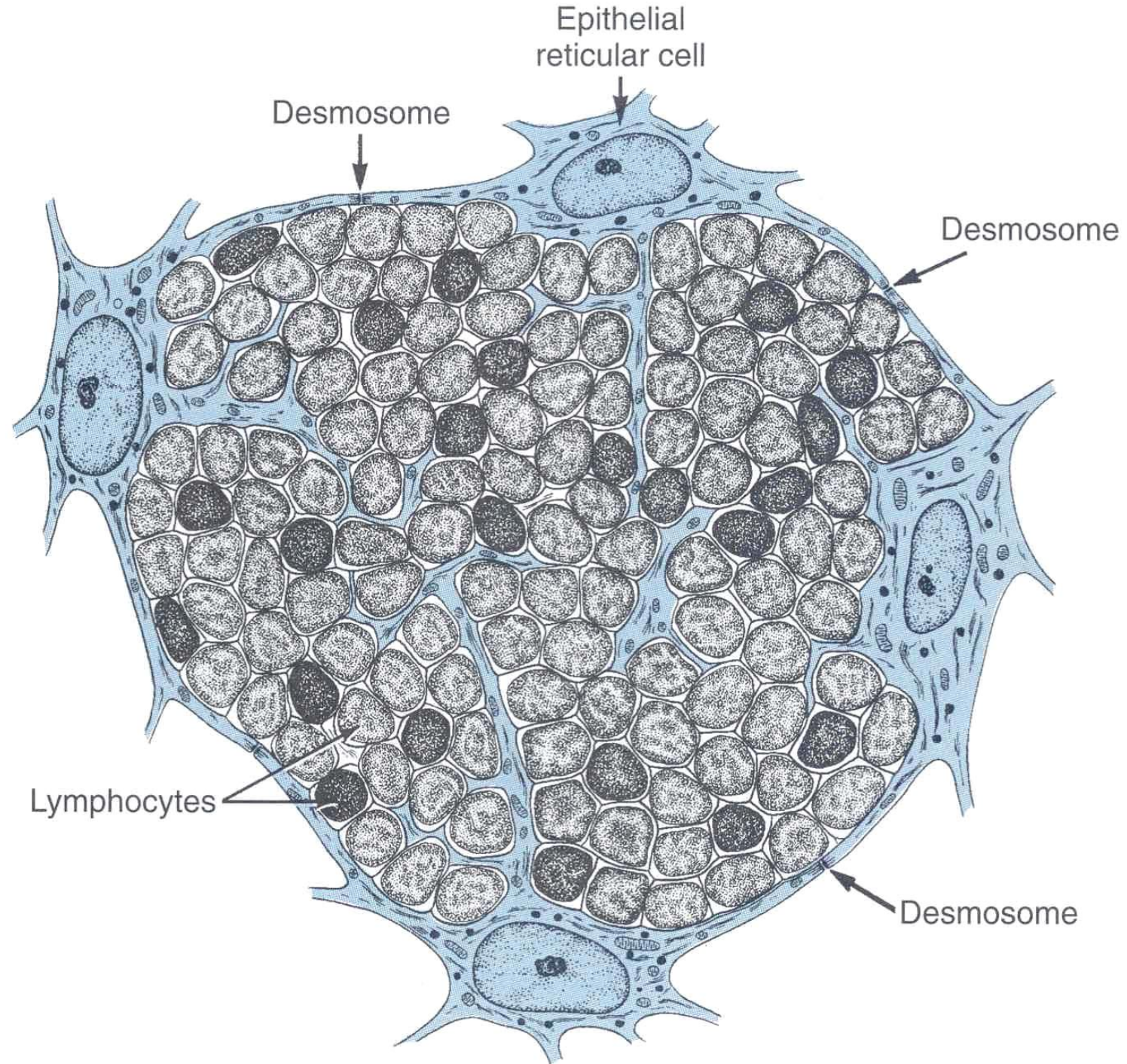


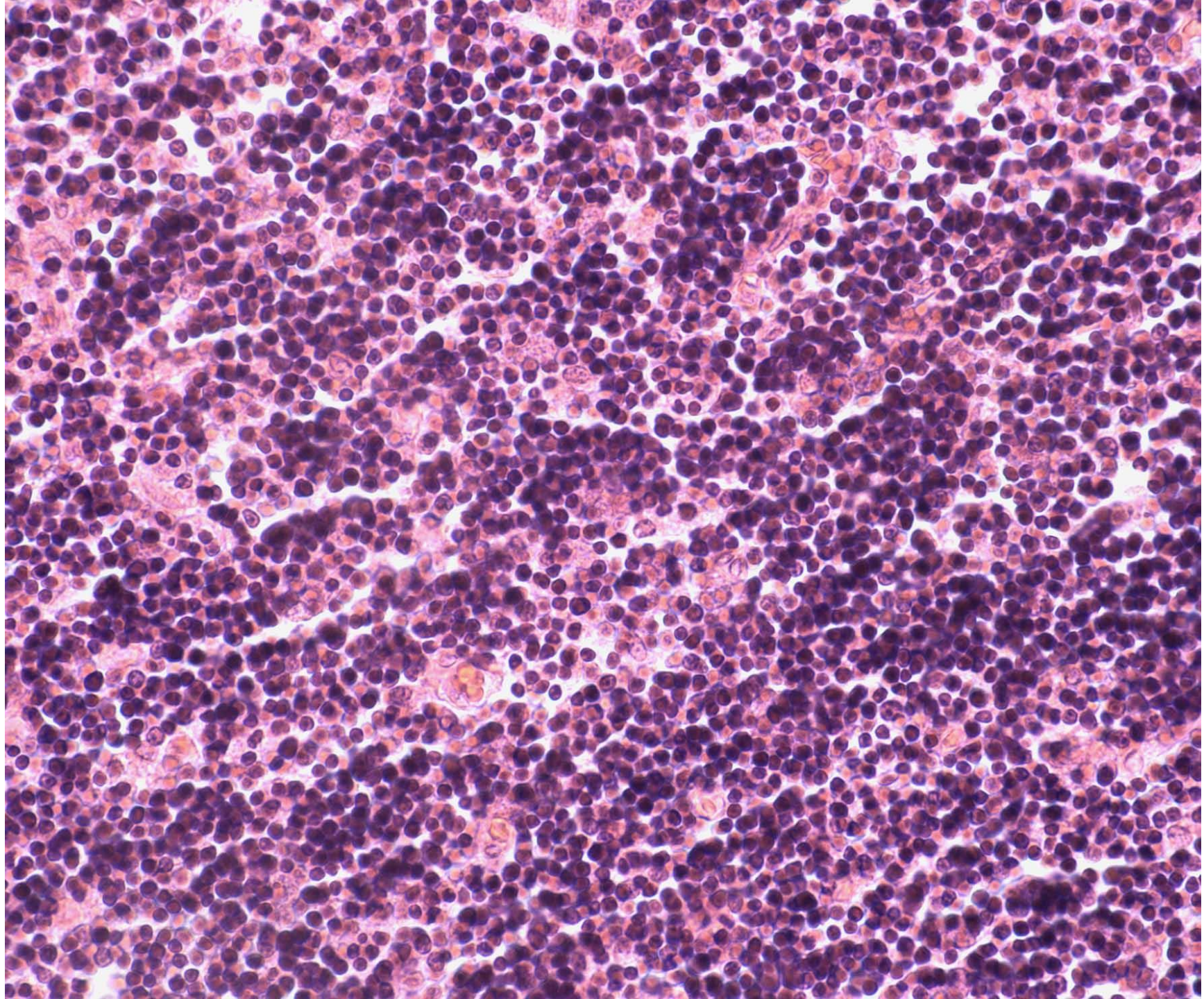


Brzlík - kůra

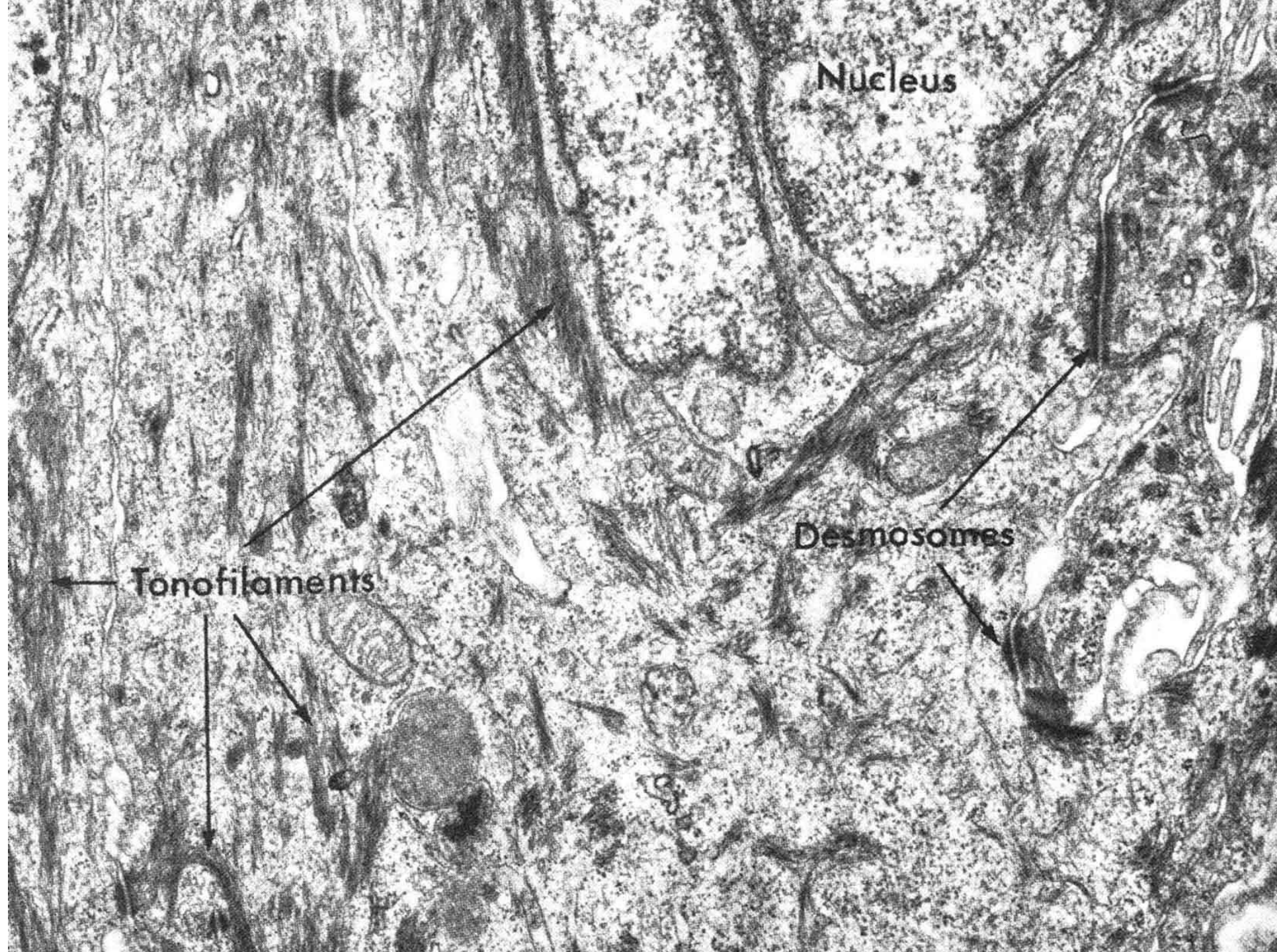
- retikulární **epitel** (*cytoreticulum corticale*)
 - retikulární epitelové buňky (*epitheliocyti reticulares*) - hvězdčité buňky spojené desmosomy – 3 typy (I-III)
 - vytvářejí prostorovou síť
- makrofágy
- množství malých lymfocytů (thymocytů)
 - jsou to především nezralé T lymfocyty
 - během vývoje se mohutně dělí

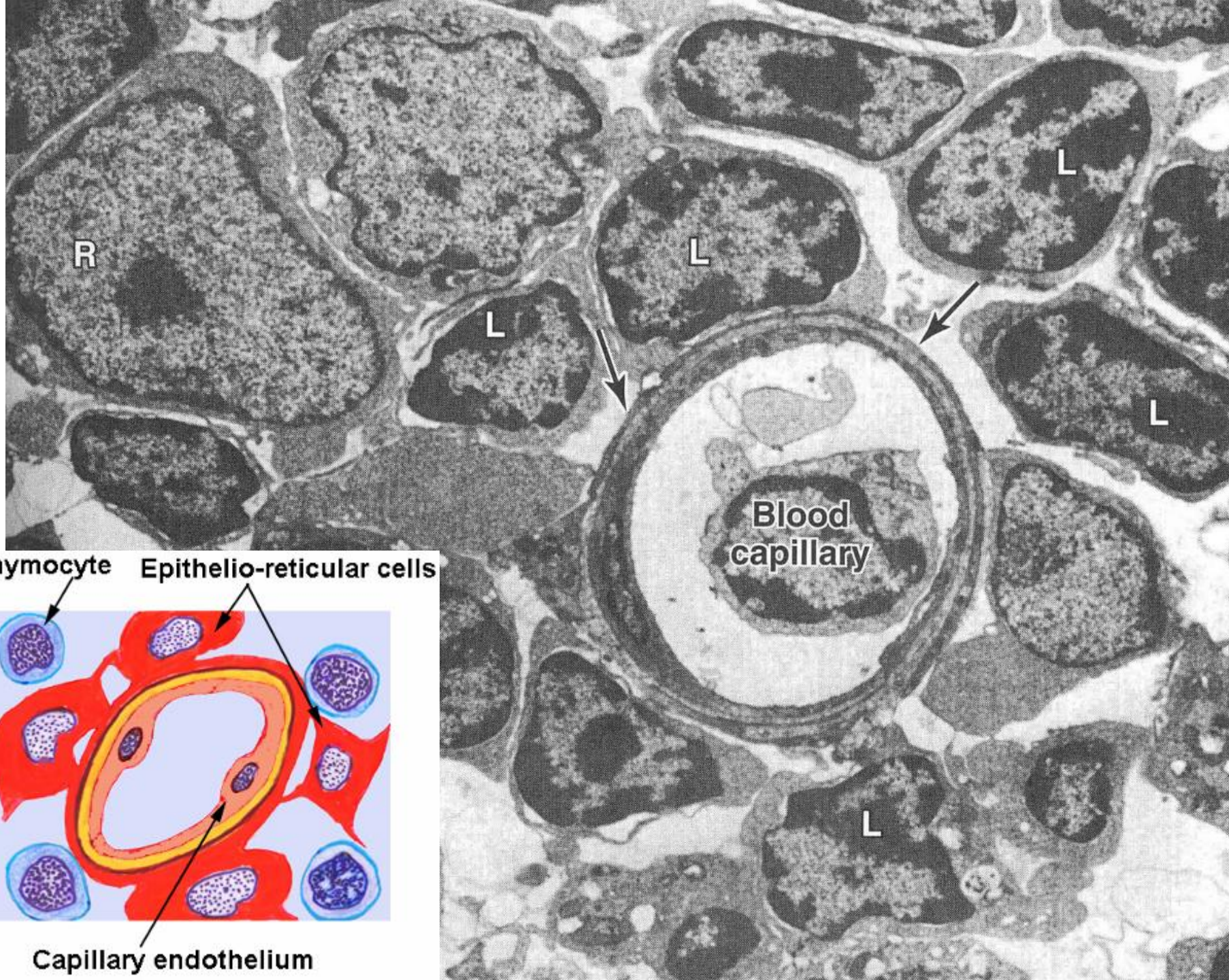




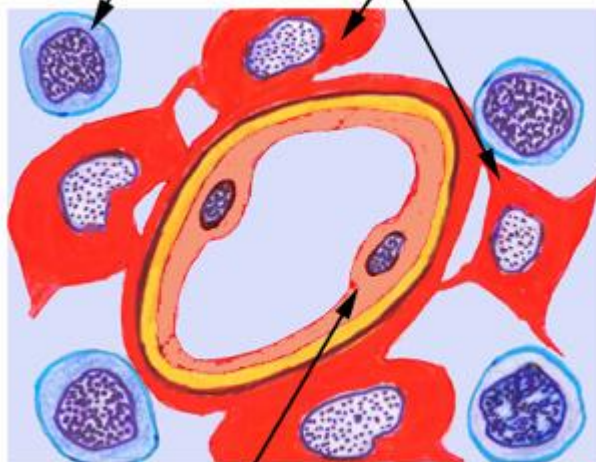






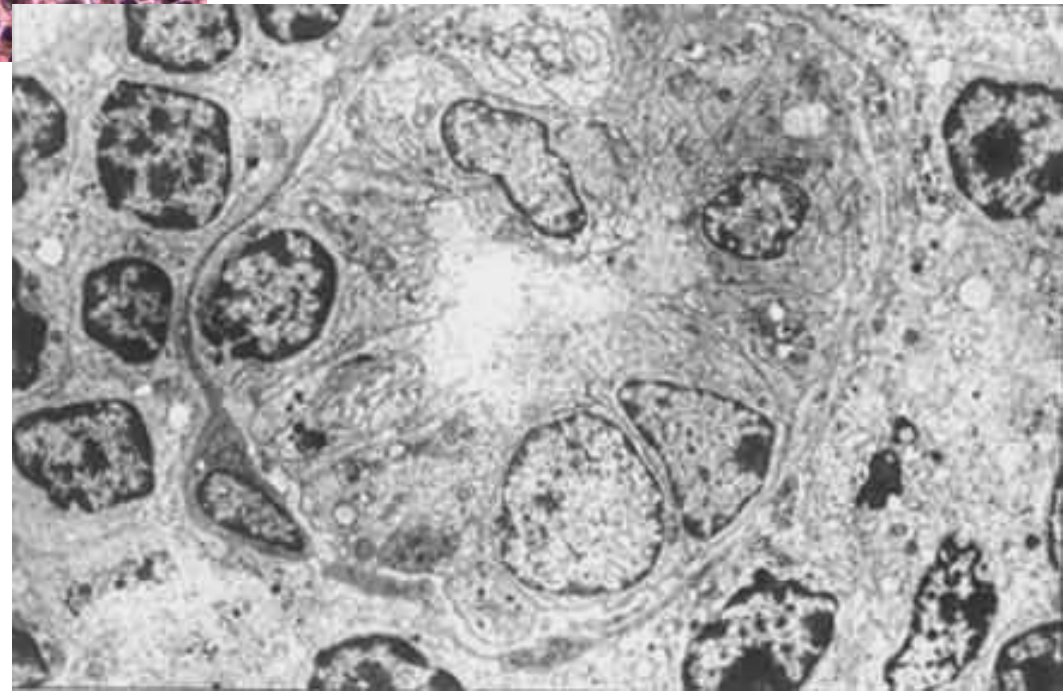
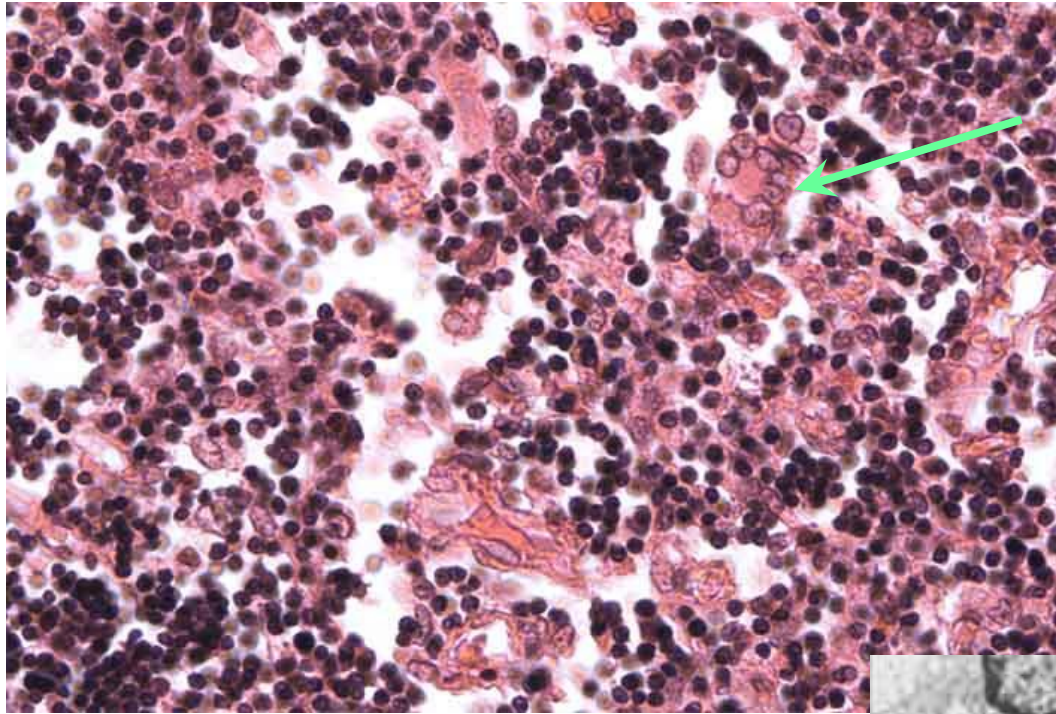


Thymocyte Epithelio-reticular cells



Capillary endothelium

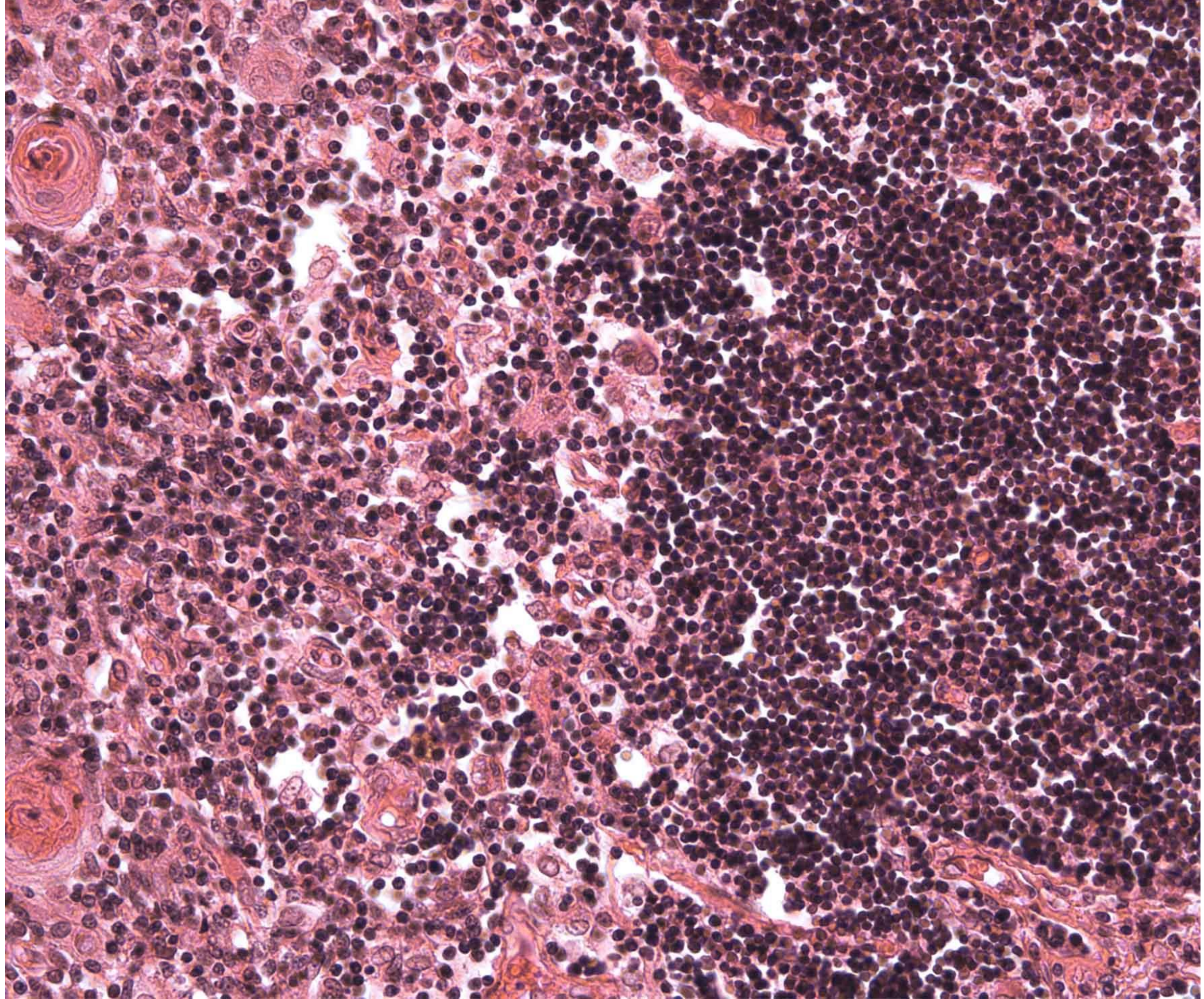
venuly s vysokým endotelem (HEV)



Brzlík - dřeň

- retikulární epitel (*cytoreticulum medullare*)
 - 3 jiné typy (IV-VI)
- *thymocyti medullares* (malé a střední)
 - nejsou již tak hustě
- *corpuscula thymica* (Hassalova tělíška)
 - 30-150 μm
 - koncentrické vrstvy oploštělých buněk retikulárního epitelu
 - keratinizace, dystrofická kalcifikace
- dendritické buňky
 - antigen-prezentující buňky
- myoidní buňky
 - maturace T CD4+ lymfocytů



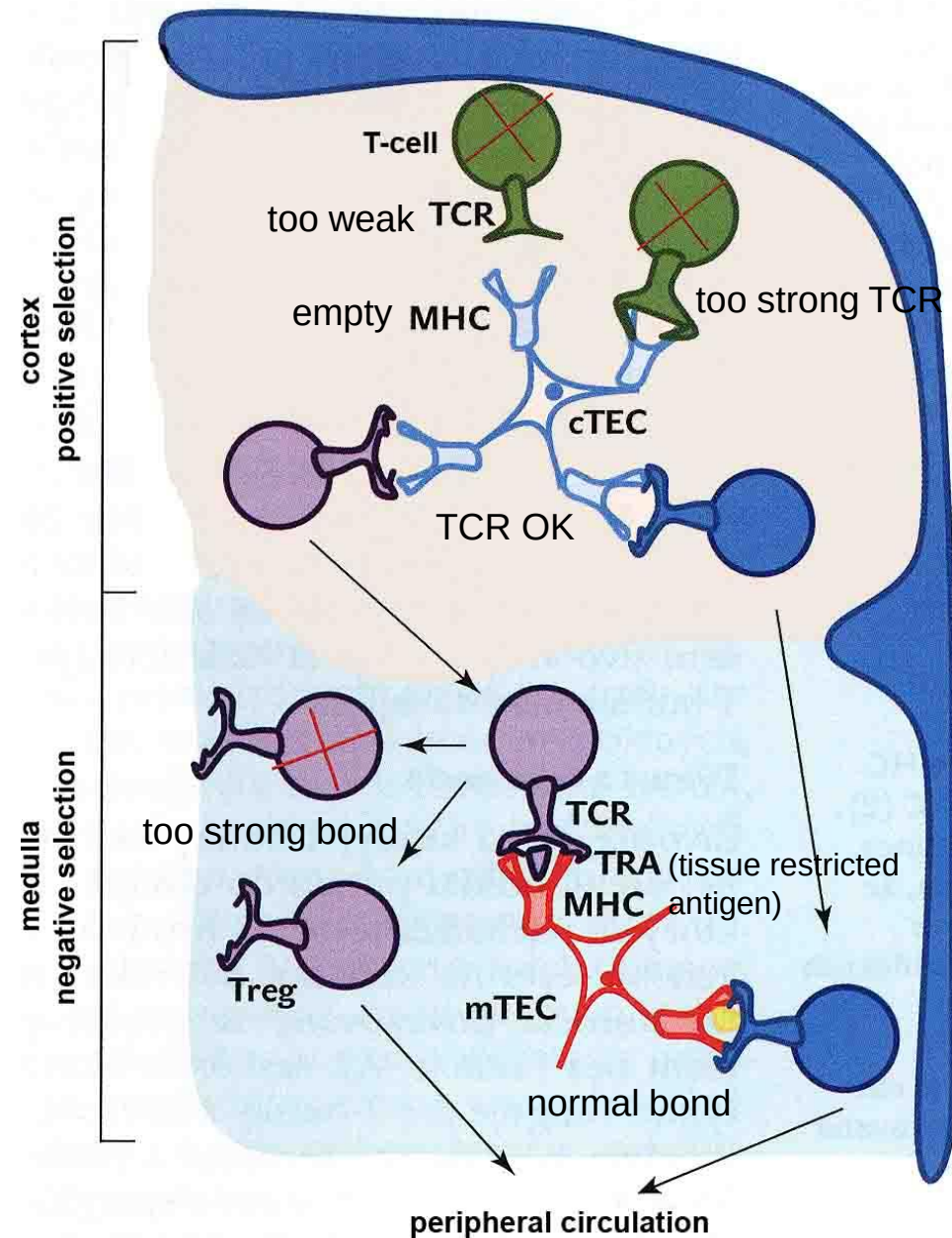


kůra:

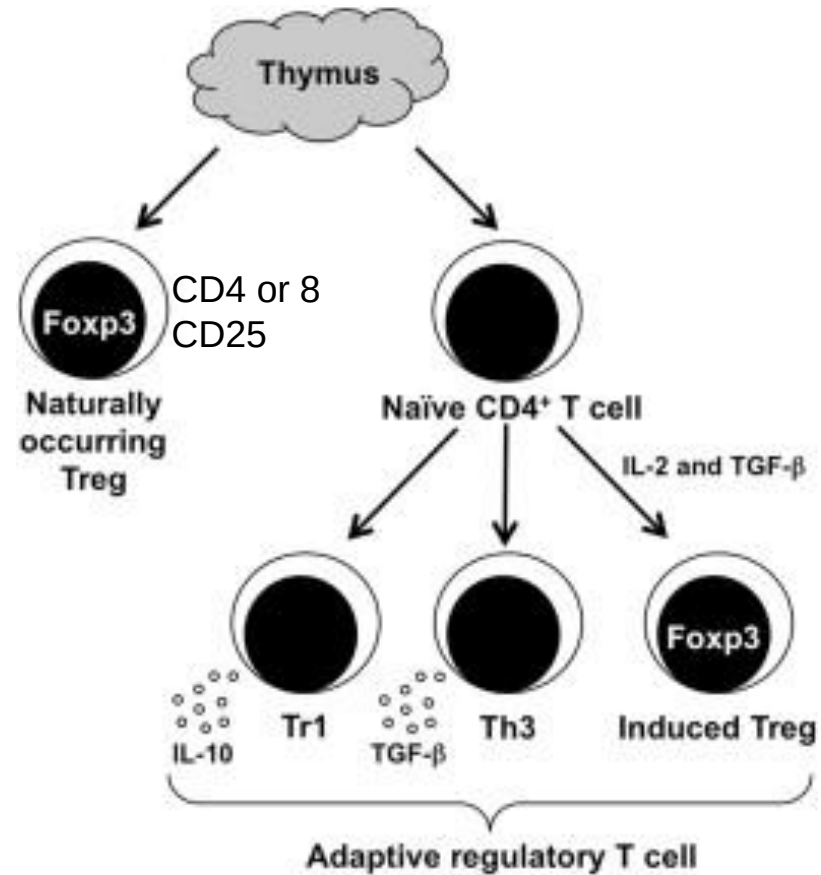
- T-lymfocyty
 - proliferují
 - TCR se váže na prázdné MHC
 - jestli se nenaváže → apoptóza (99%) = pozitivní selekce
- makrofágy

• dřeň:

- negativní selekce: T lymfocyty, které se silně vážou na vlastní antigeny (TRA), jejichž exprese na mTEC je řízena proteiny AIRE (autoimmunity regulators), podlehnou apoptóze → zabránění vzniku autoimunity

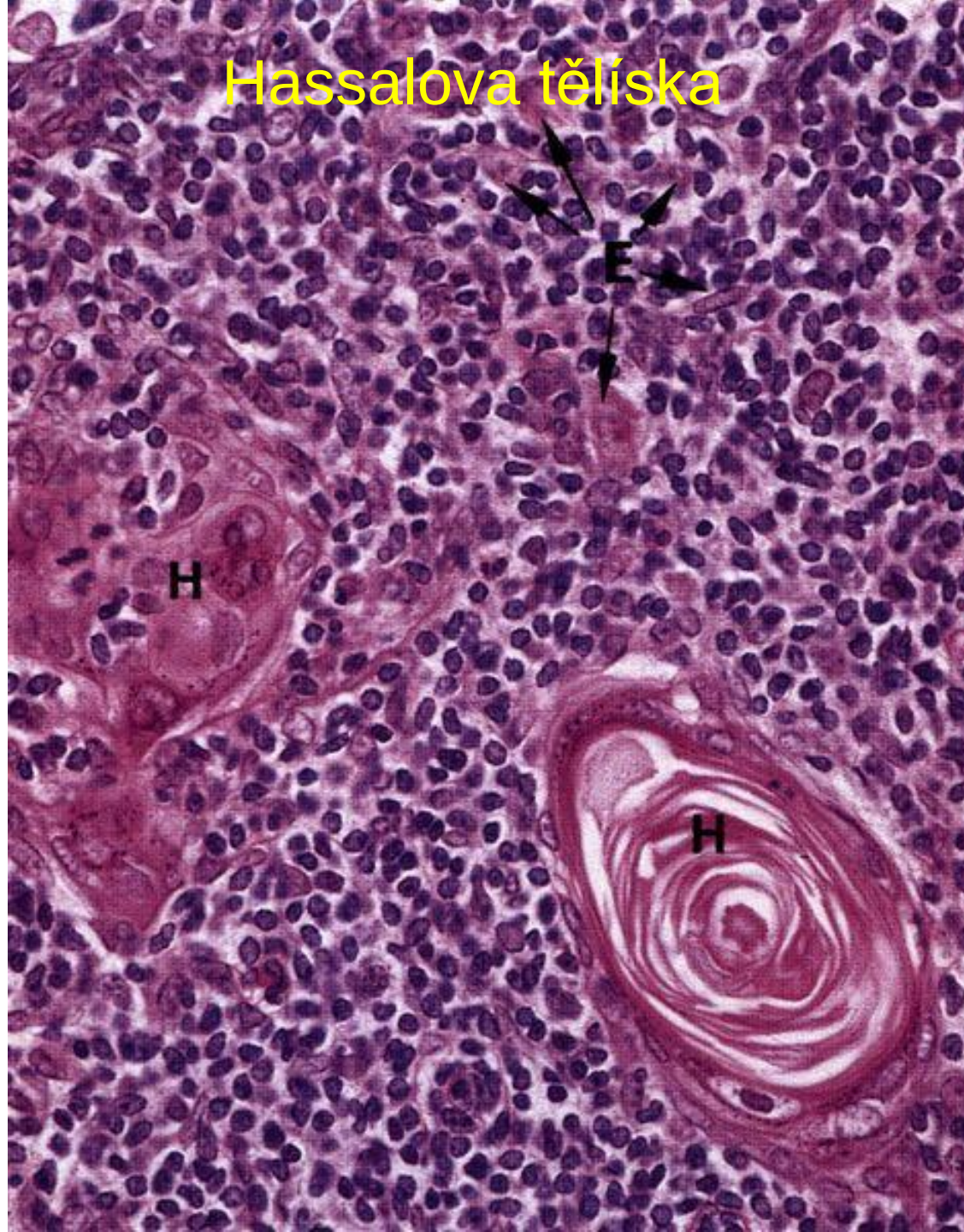


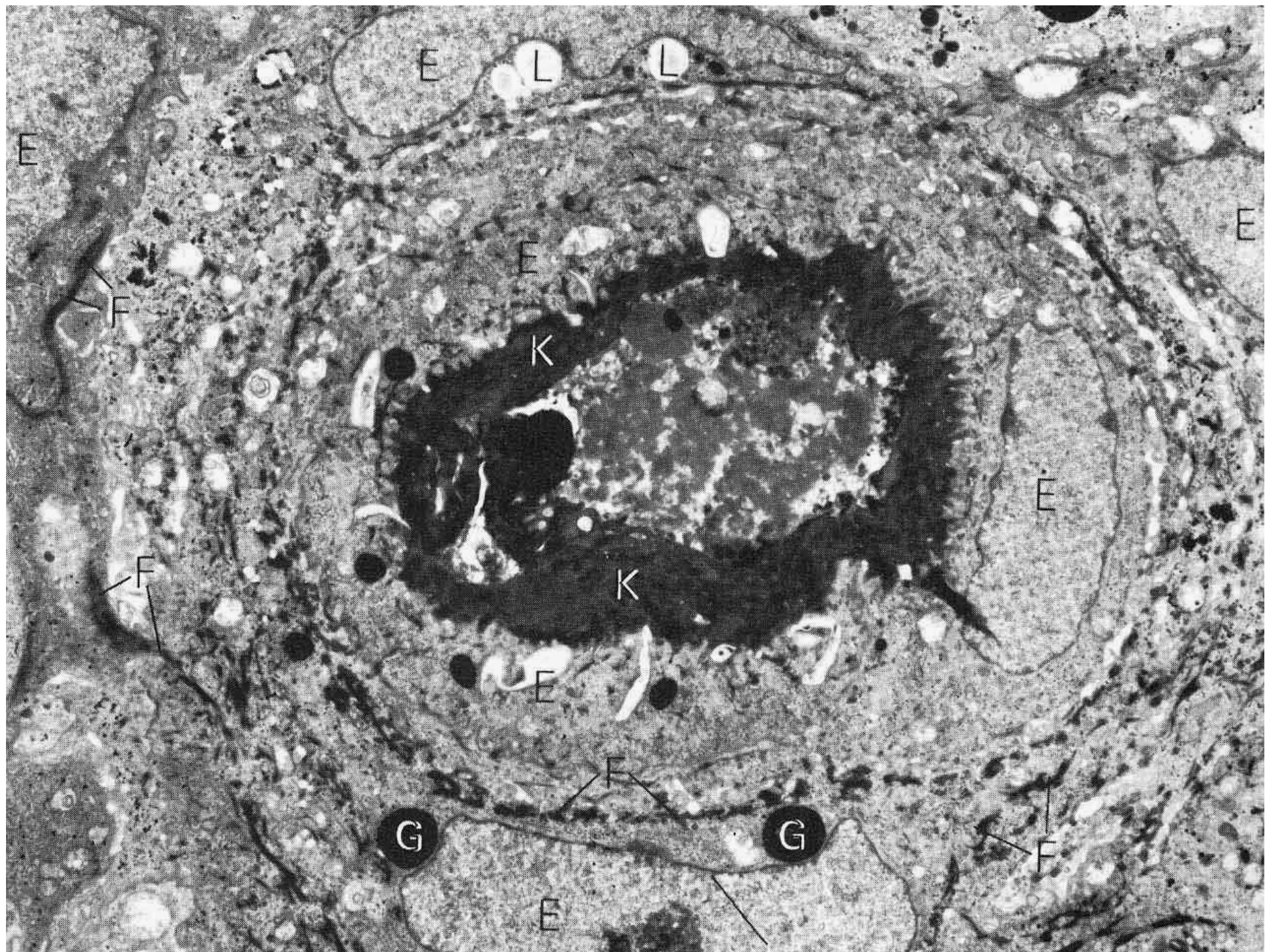
T_{reg}L



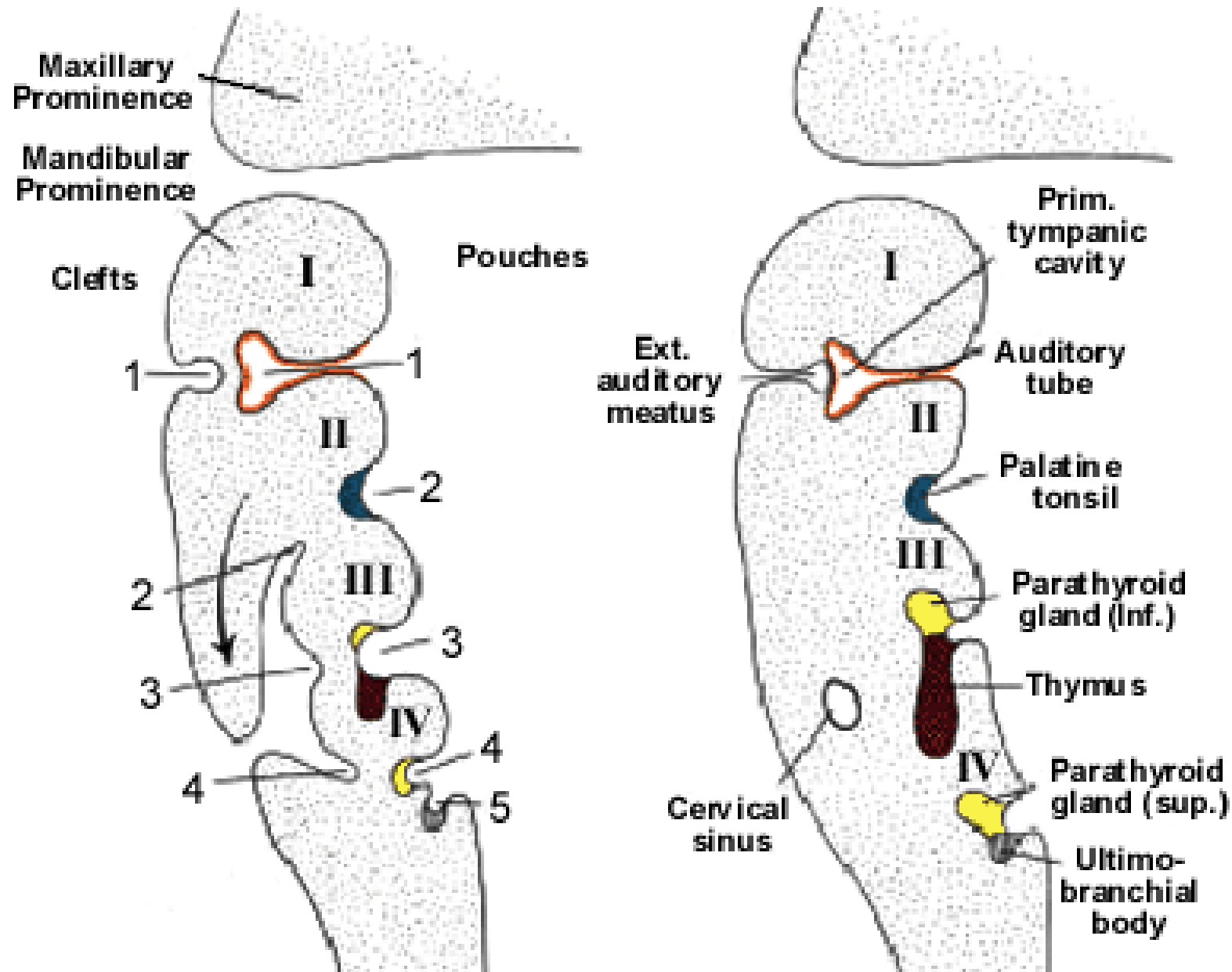
přirozené omezení aktivity autoreaktivních T lymfocytů (Th i Tc)
indukované tlumení přehnaných imunitních odpovědí

Hassalova tělíska





Brzlík - vývoj



Existují nádory brzlíku?

- Thymom/thymický karcinom
- Myasthenia Gravis
- Syndrom horní duté žíly
- Kašel
- Hornerův syndrom



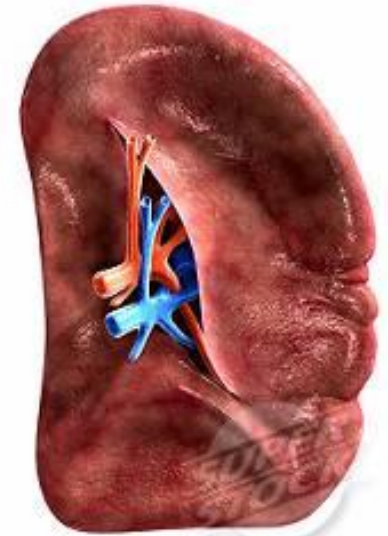
Slezina (splen, lien)

- největší lymfoidní orgán
- sekundární opouzdřený mízní orgán
- stroma – retikulární vazivo
- volné buňky – všechny krevní elementy, makrofágy, dendritické buňky
- uspořádání podle průběhu krevních cév

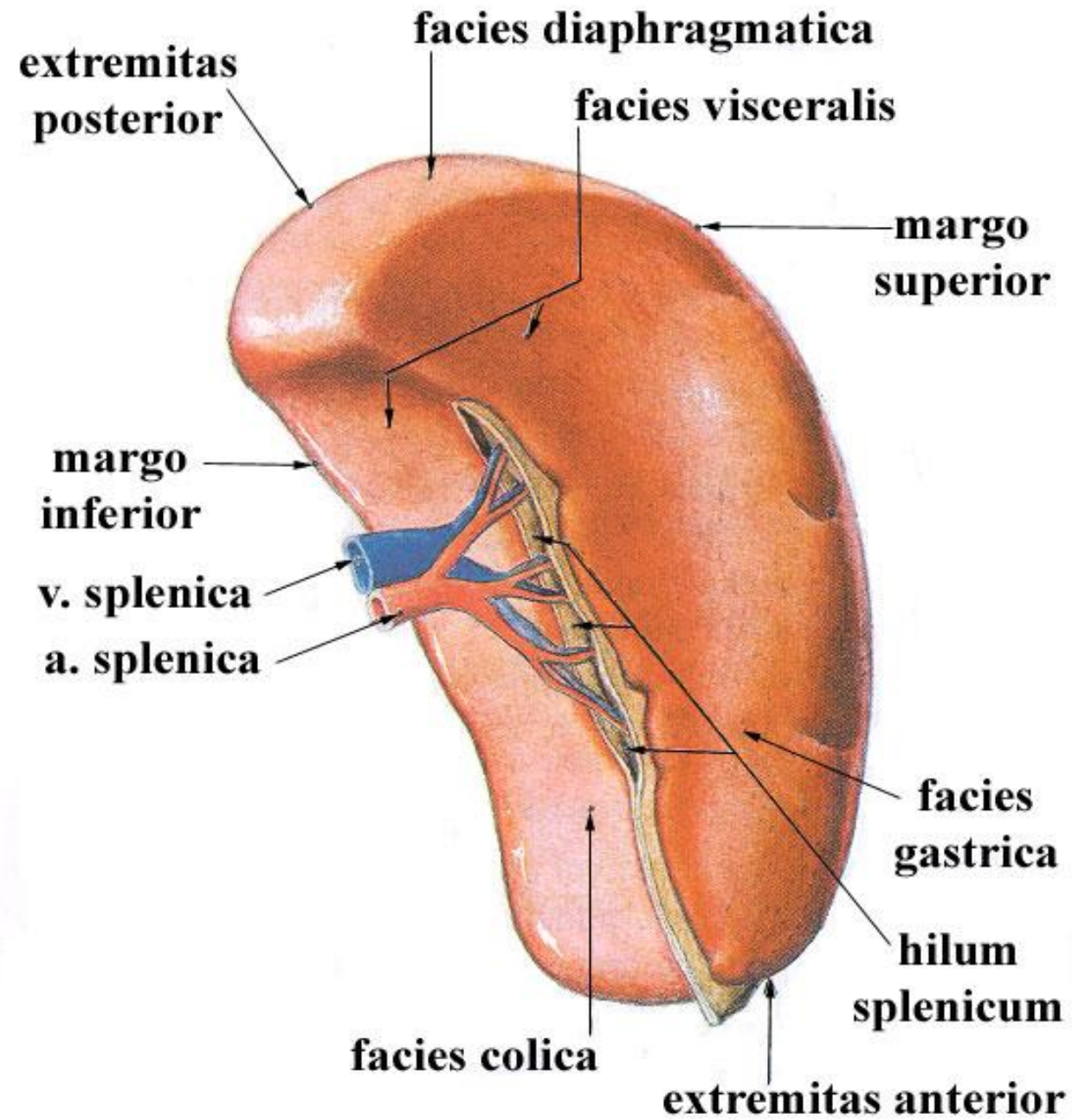


Slezina (splen, lien)

- tunica serosa (peritoneum)
- capsula (tunica fibrosa)
- facies
 - diaphragmatica
 - visceralis (renalis, gastrica, colica, pancreatica)
- extremitas anterior + posterior
- margo inferior + superior
- hilum splenicum (mediálně)
- sinus splenicus



SLEZINA - pohled zprava zepředu



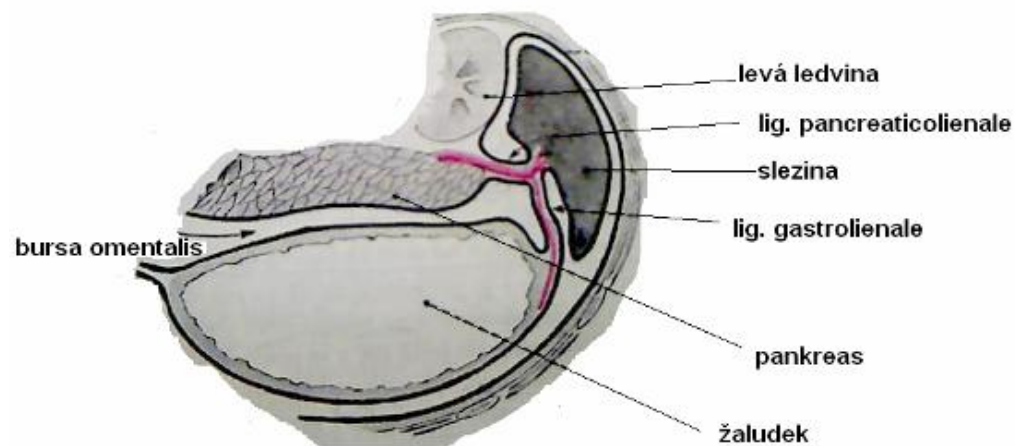
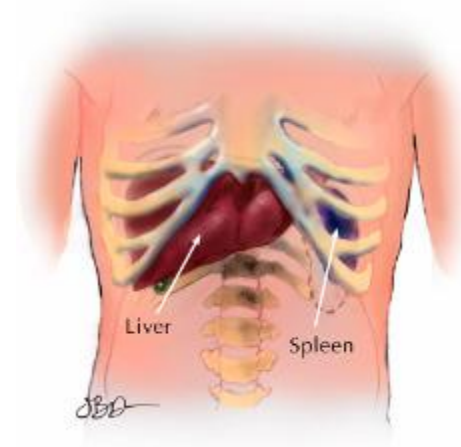
Slezina (splen, lien)

- délka 10-13 cm; šířka 6-8 cm; tloušťka 4 cm
- hmotnost závisí na stupni náplně krví
- ♂ 140-160 g / ♀ 120-150 g
- hmotnost 200 g ještě není patologická
- lig. splenorenale, gastrosplenicum, splenocolicum, phrenicosplenicum

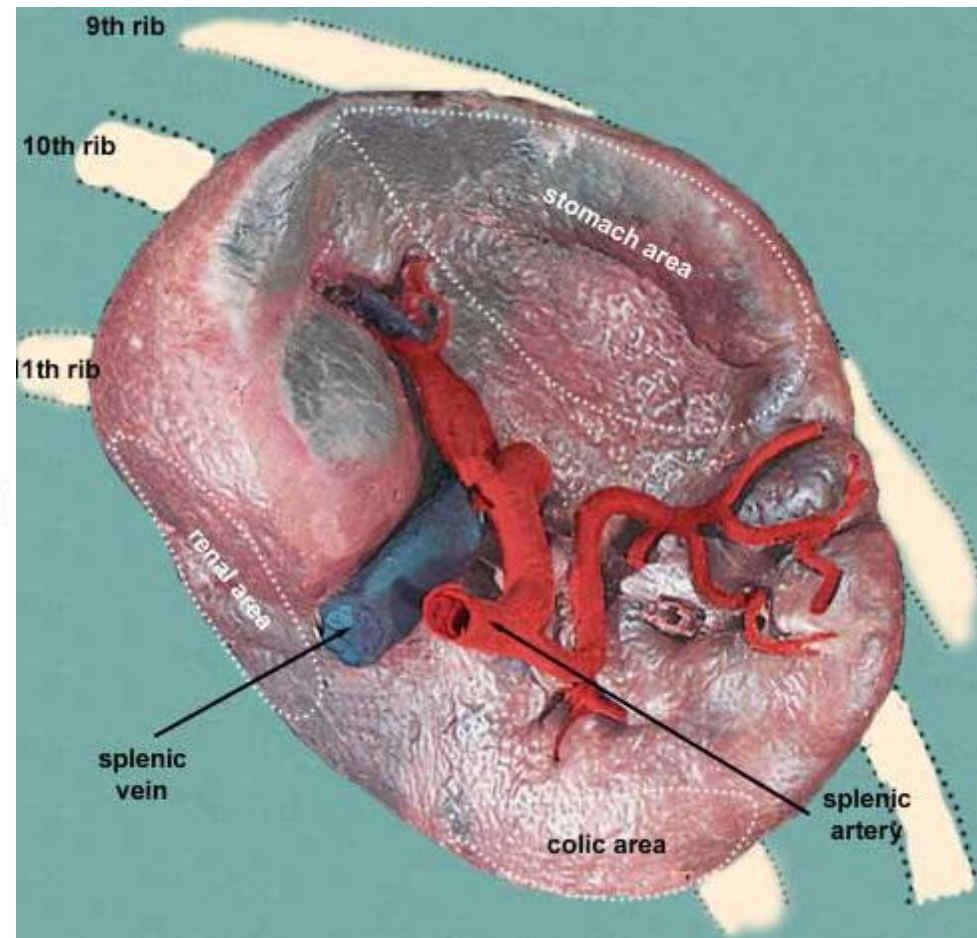
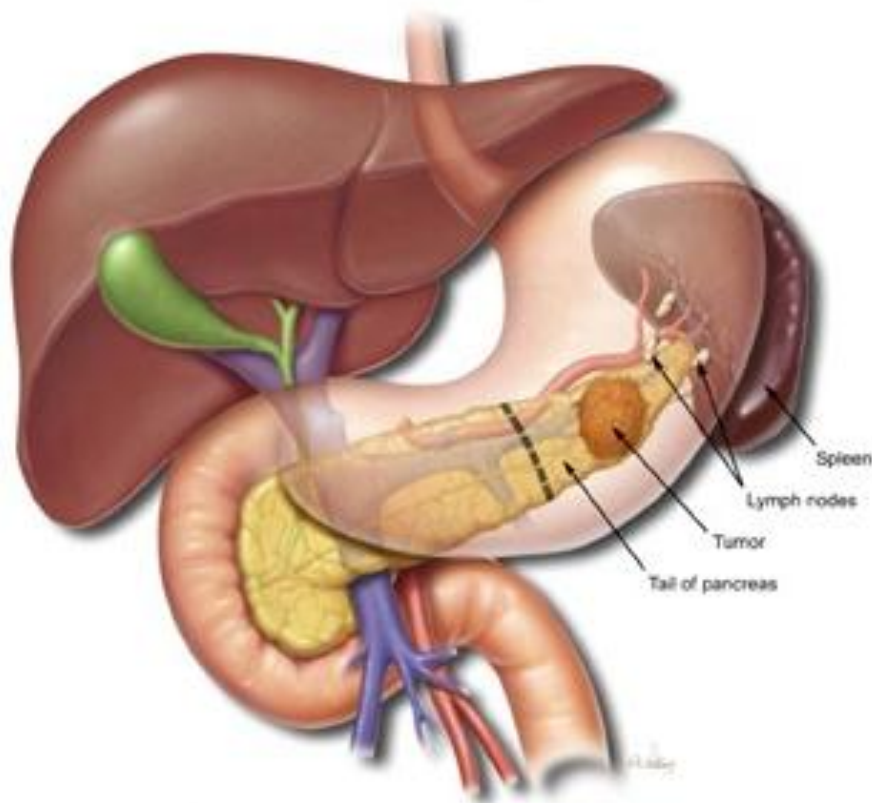


Slezina – poloha a syntopie

- intraperitoneální orgán
- levé hypochondrium
- 4 cm laterálně od medioklavikulární čáry
- 9.-11. žebro, osa podél 10. žebra
- normálně nehmatná

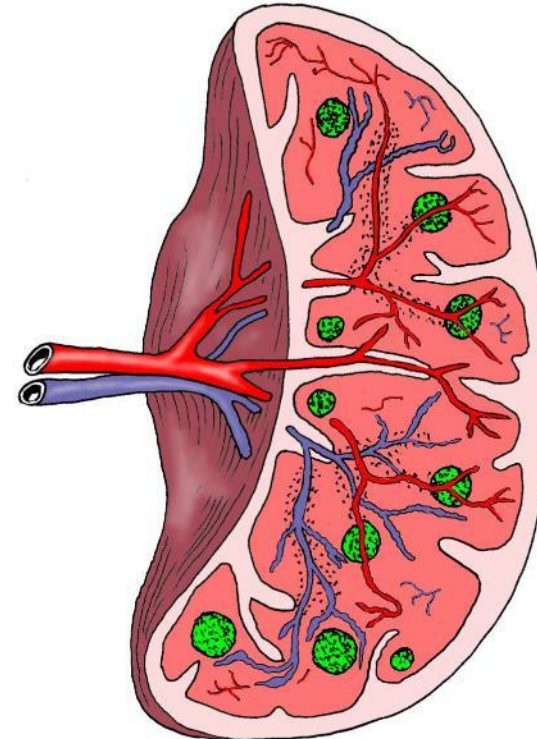


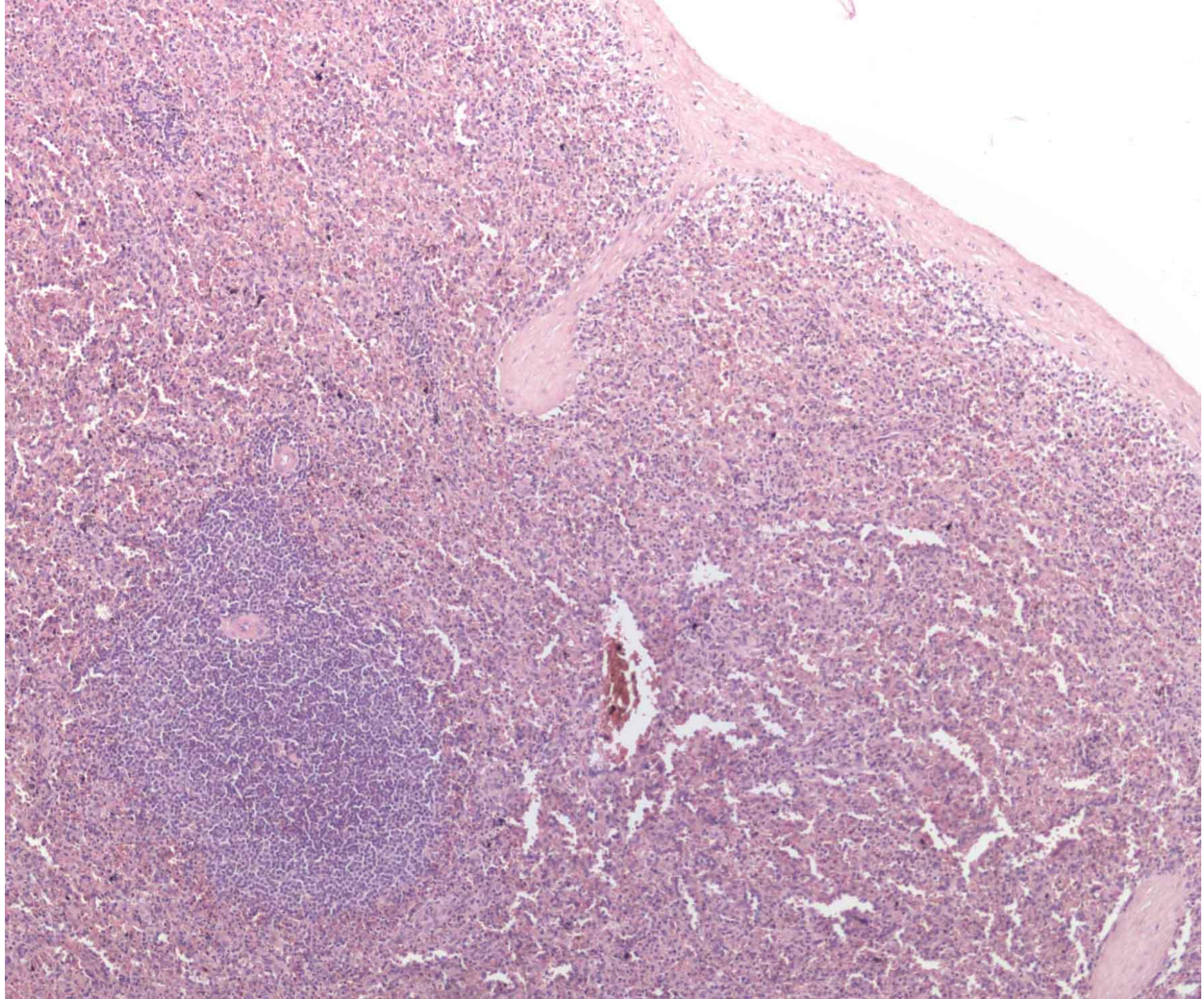
Slezina – poloha a syntopie

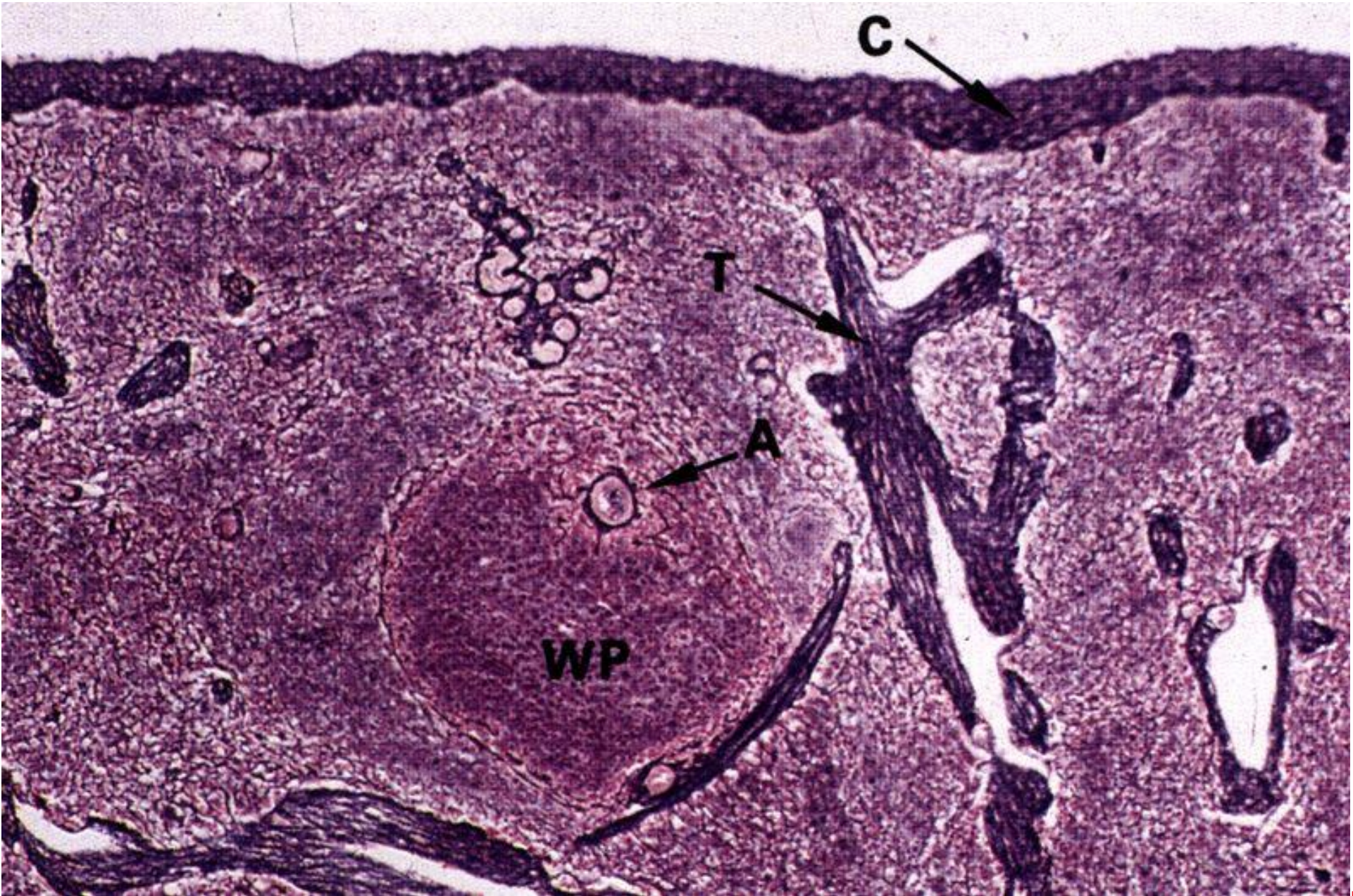


Slezina – stavba

- vazivové pouzdro (husté kolagenní vazivo)
 - hladké svalové buňky
 - překryto serózou (kromě hilu)
 - vysílá vazivové trávce (*trabeculae splenicae*)
- pulpa splenica
 - pulpa alba
 - zona marginalis
 - noduli lymphoidei splenici
 - pulpa rubra
 - Billrothovy provazce
- retikulární vazivo



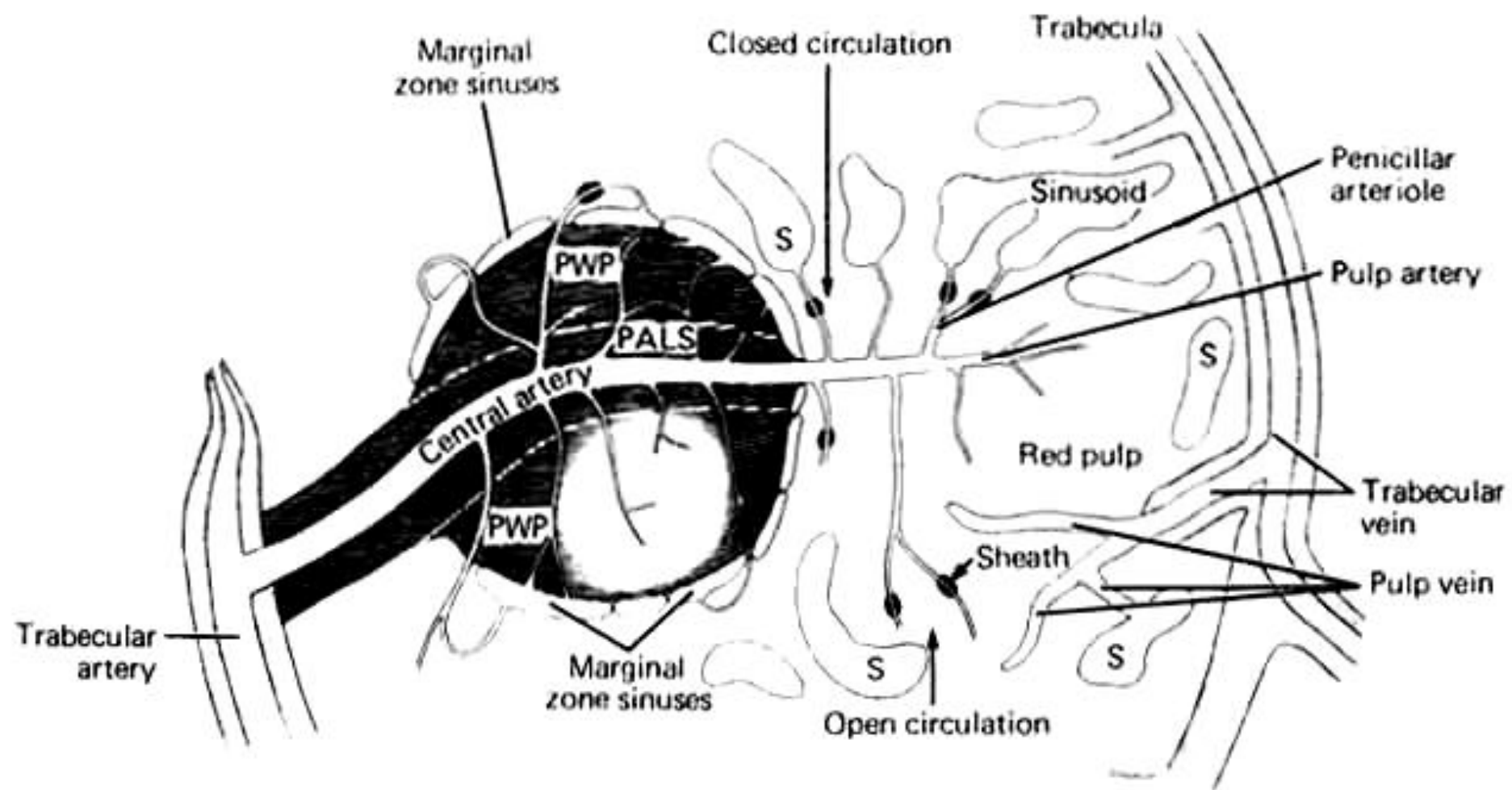




Slezina – cévní zásobení

- truncus coeliacus → a. splenica → rr. splenici → aa. trabeculares → arteriolae vaginatae pulpae albae (centrální arterie)
 - v periarteriální lymfatické pochvě (PALS; vagina lymphoidea periarteriolaris)
 - arteriolae centrales (nodulares) do noduli lymphoidei splenici
 - sinusy marginální zóny
- aa. pulpae rubrae → aa. penicillares → arteriolae penicillares
 - vagina perioarteriolaris macrophagocytica (Schweigger-Seidelovo pouzdro)
- vasa sinusoidea splenica (v červené pulpě)
 - otevřený x uzavřený oběh
 - protáhlé endotelové buňky, štěrbiny, přerušovaná bazální lamina
- vv. pulpae rubrae → vv. trabeculares → v. splenica → v. portae

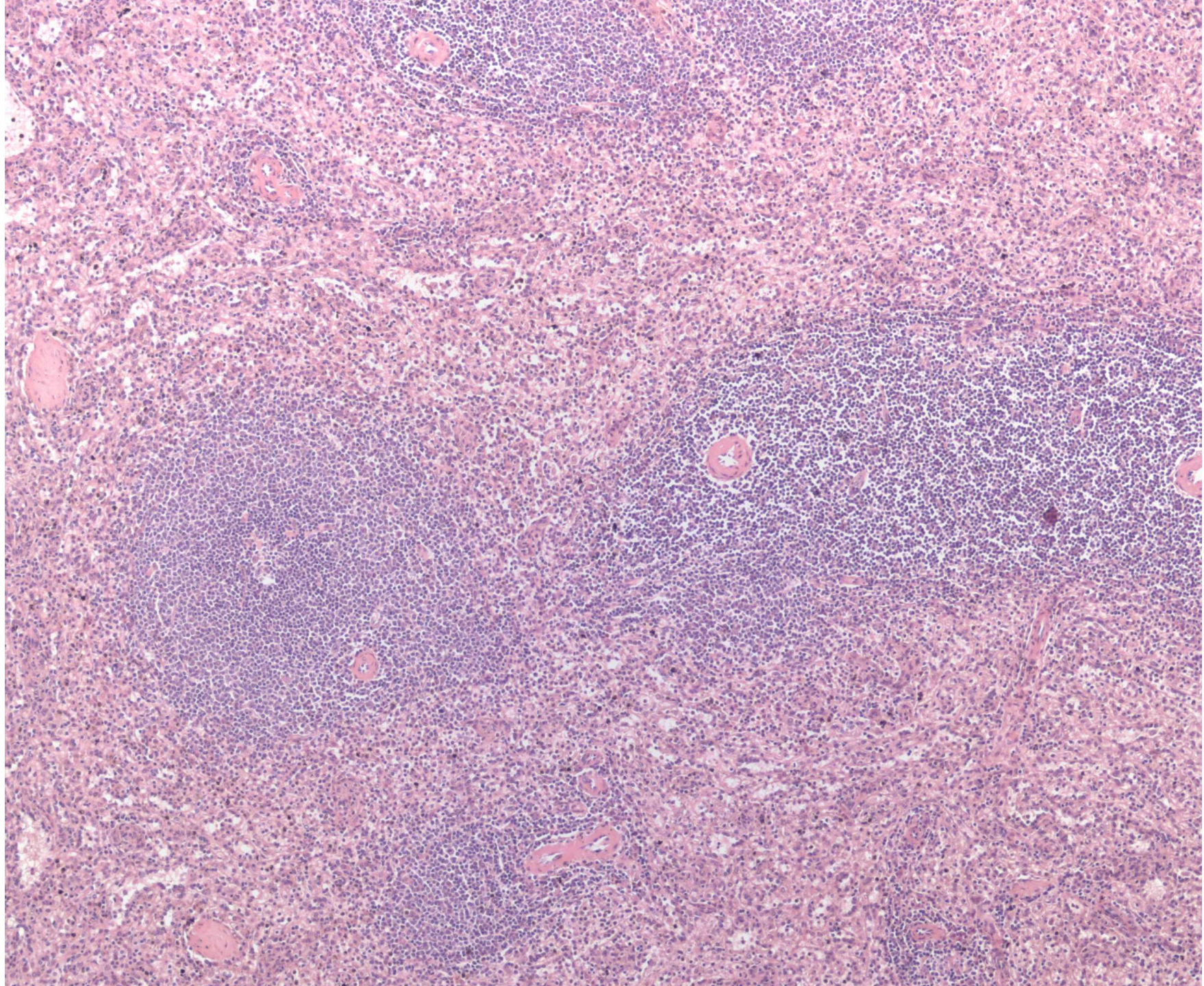


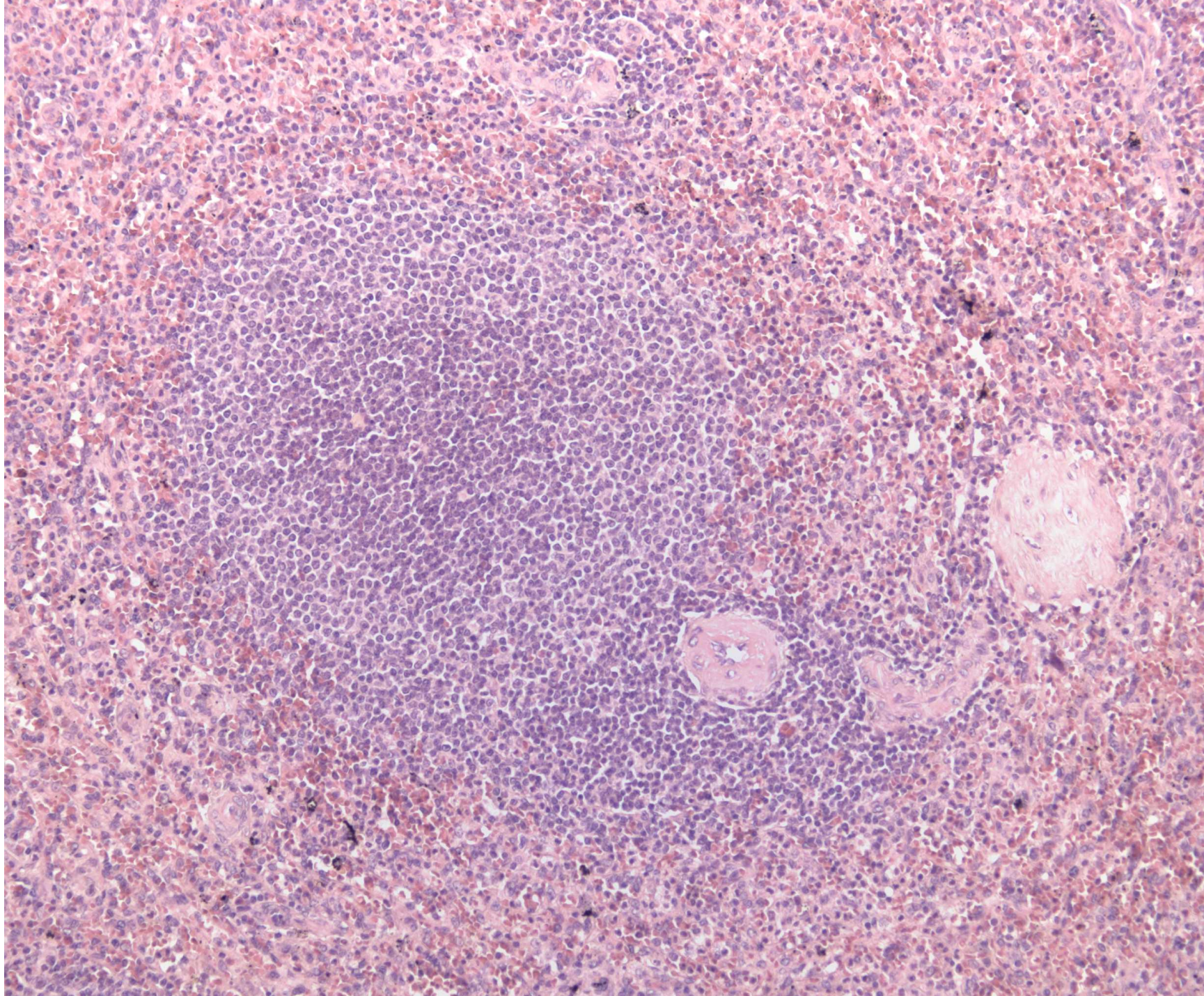


Slezina - bílá pulpa

- retikulární vazivo obsahuje lymfocyty
- PALS (vagina lymphoidea periartriolaris)
 - *T-lymfocyty*
- PWP (periferní bílá pulpa)
 - mízní uzlíky umístěné excentricky
 - Malpighiho tělíska
 - *B-lymfocyty*
 - marginální zóna - mezi bílou a červenou pulpou
 - sinusoidy a mízní tkáň
 - makrofágy (prezentace antigenu)



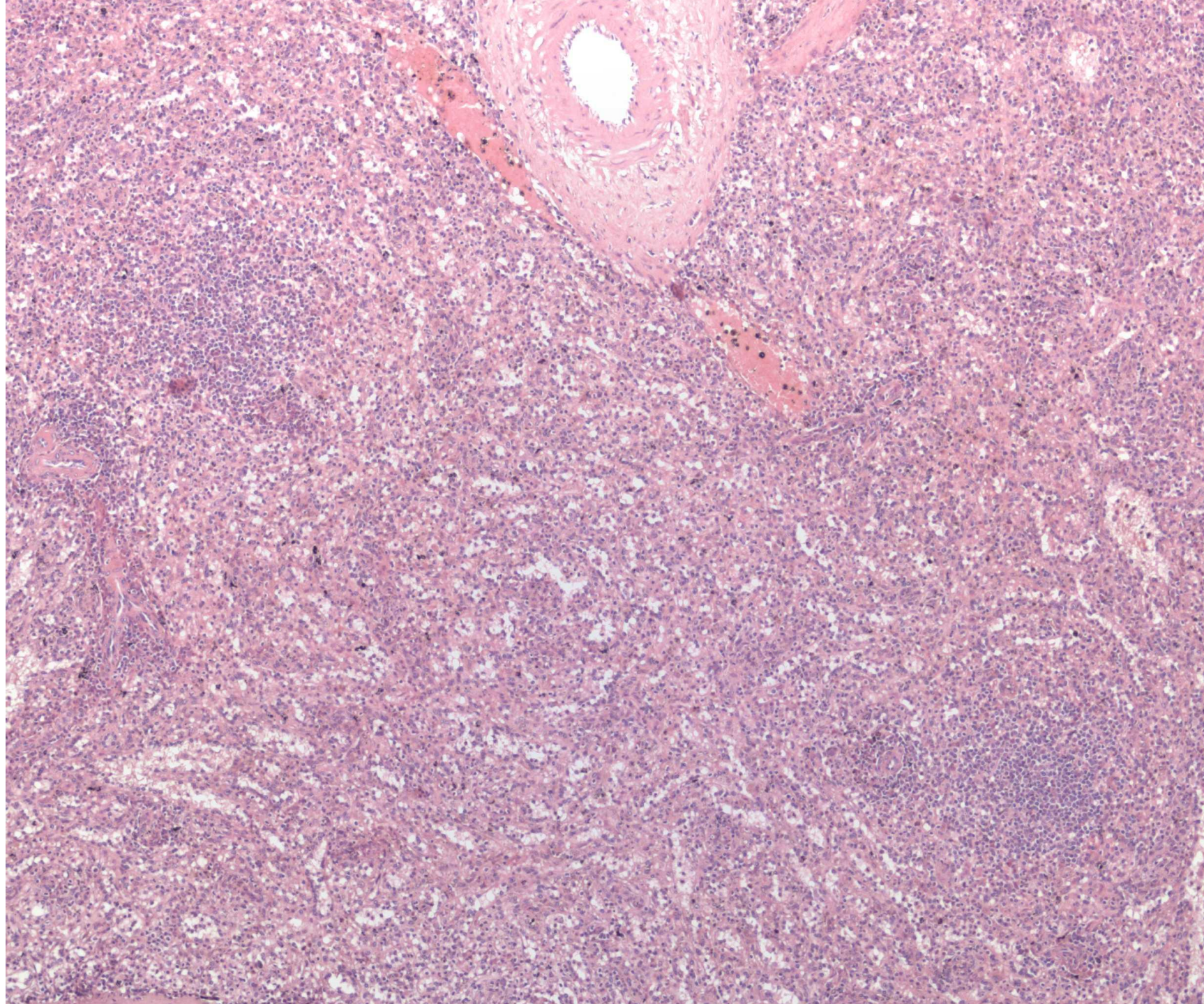


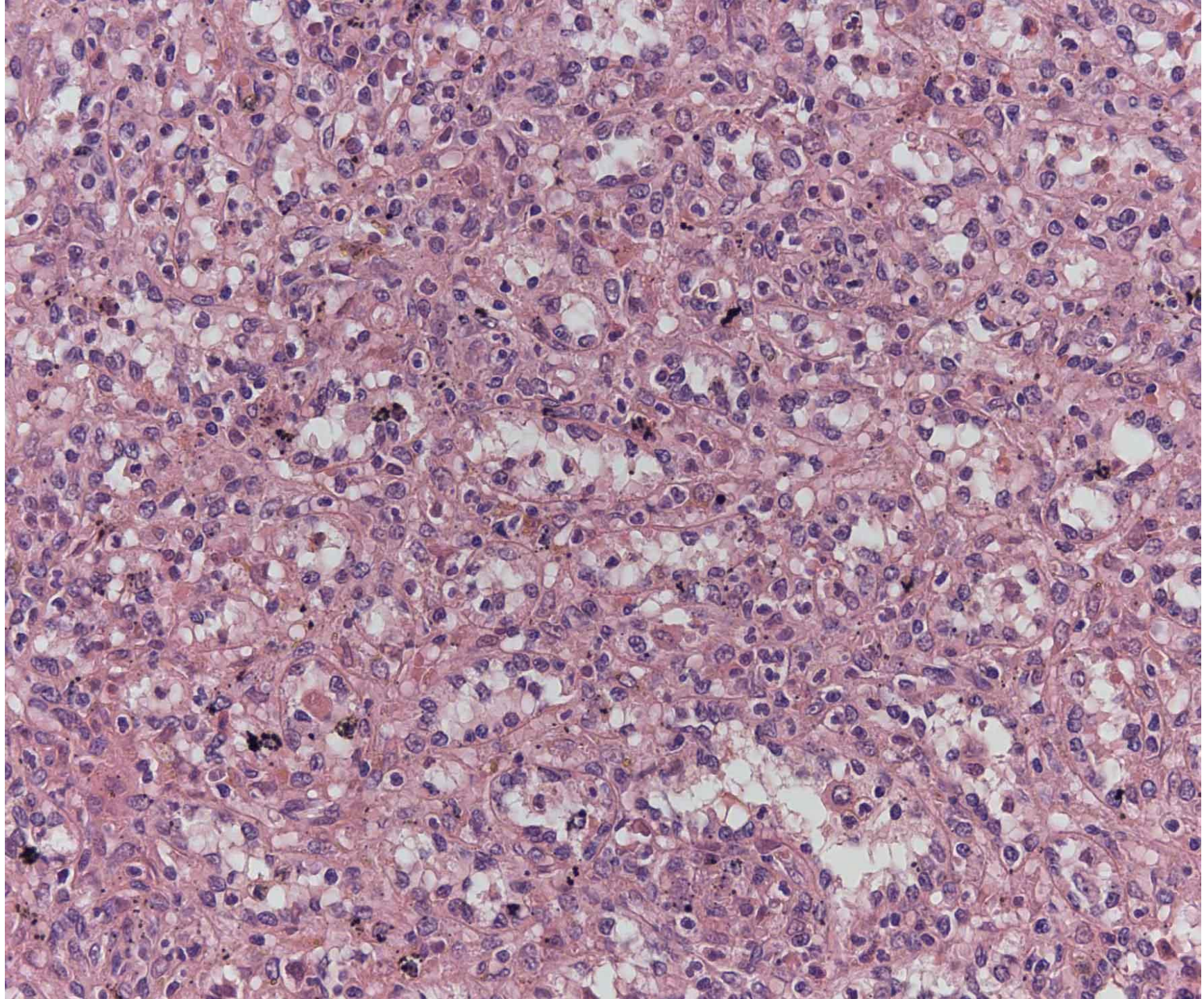


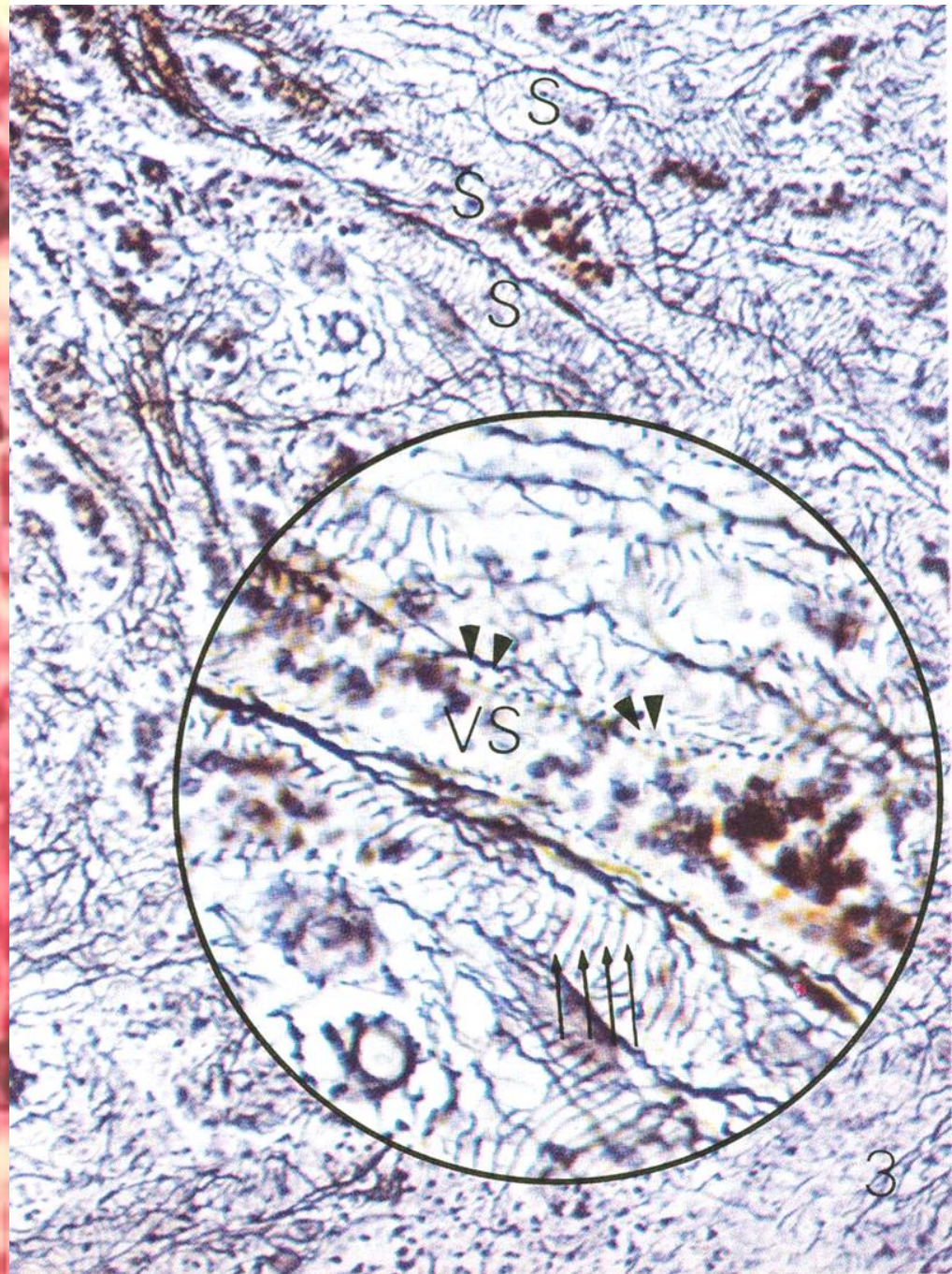
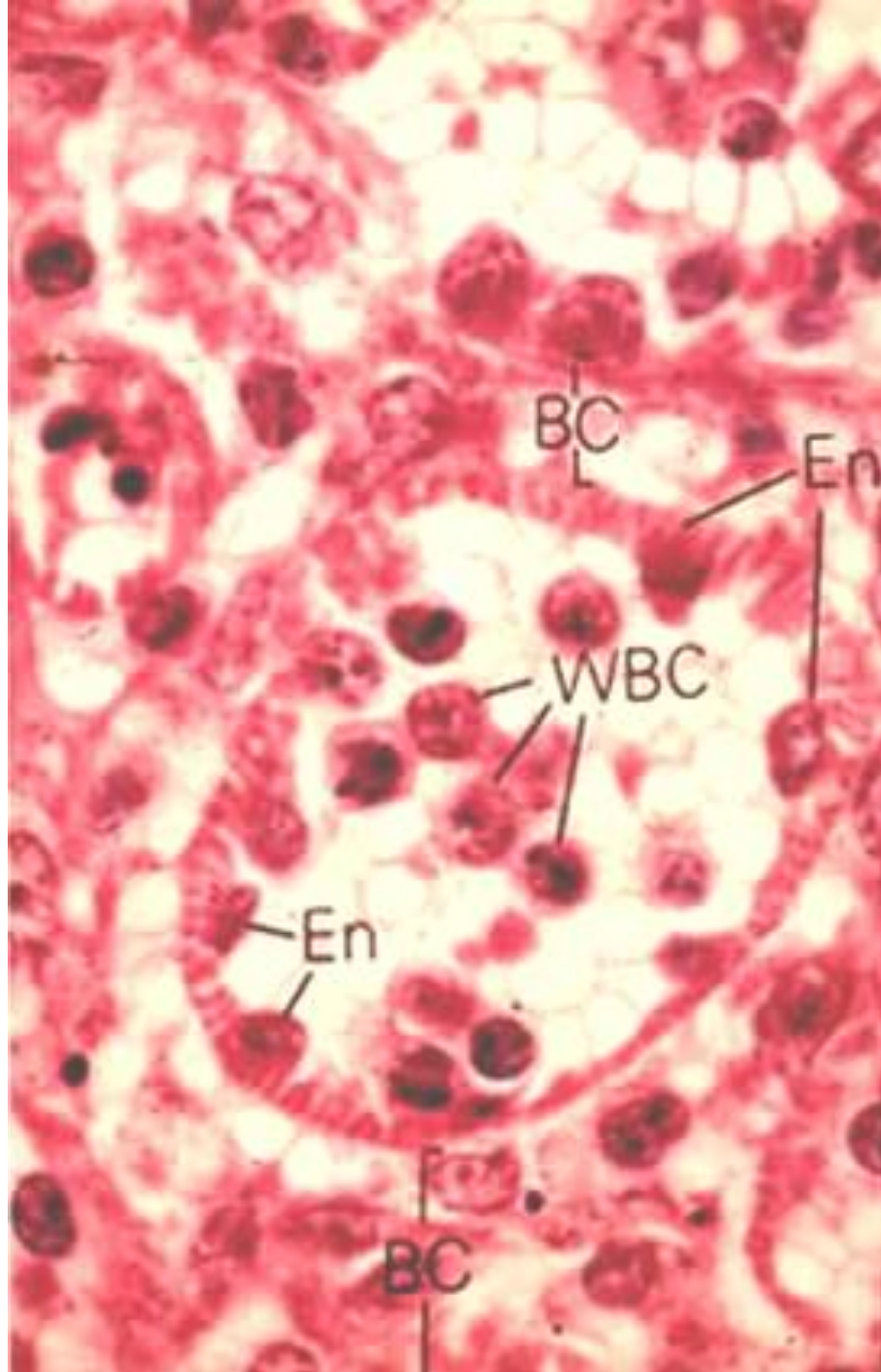
Slezina - červená pulpa

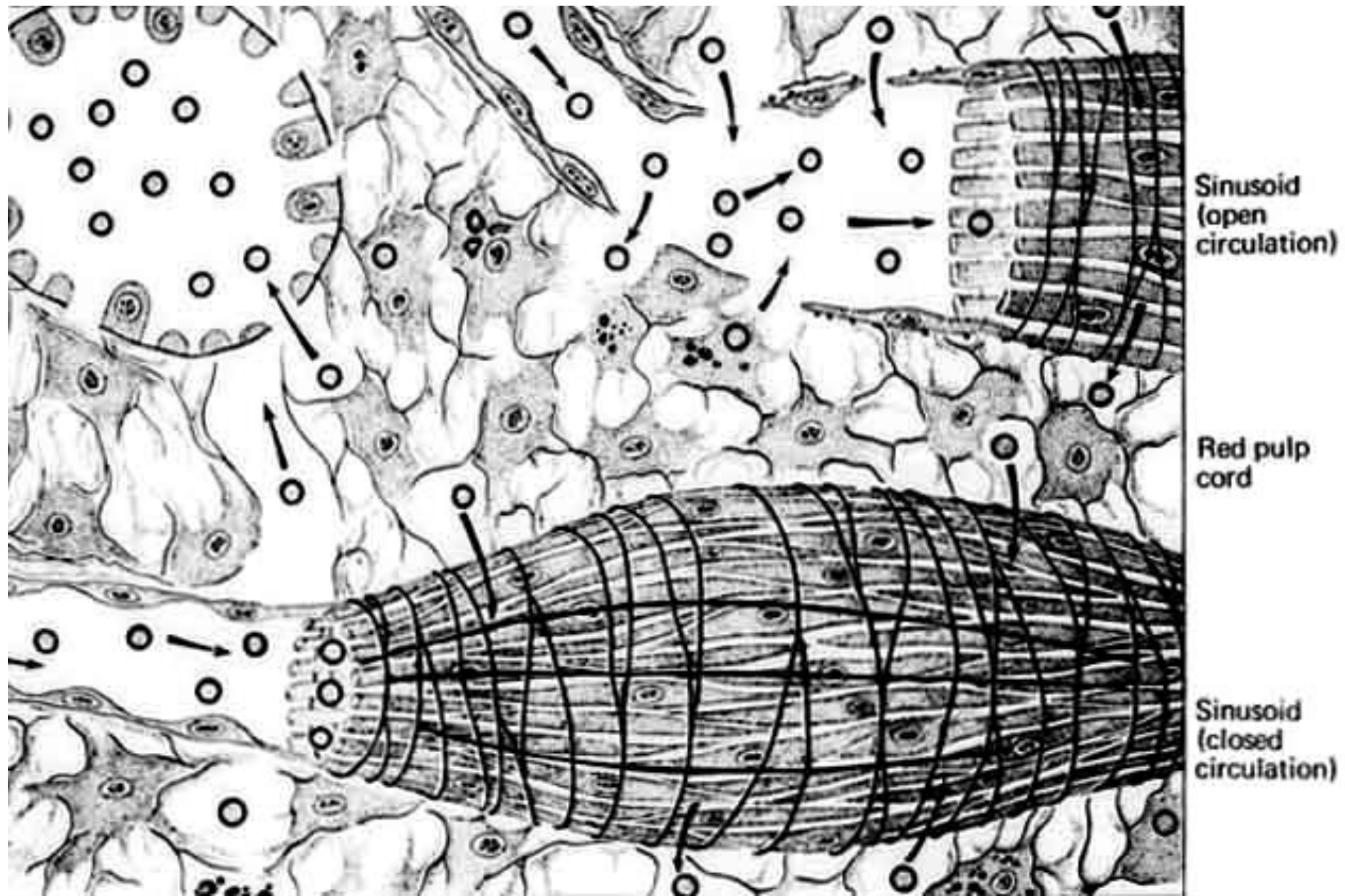
- Billrothovy provazce (*chordae splenicae*)
 - buňky mezi sinusoidami
 - lymfocyty, makrofágy, erytrocyty
 - retikulární vlákna (*fibrae reticulares anulares*) - obručovitě uspořádána
- krevní sinusoidy
 - endotelie protáhlé (*endotheliocyti fusiformes*), nesouvislé (*endothelium disjunctum*)
 - vázány na retikulární vlákna
 - spatium intersinusoideum splenicum

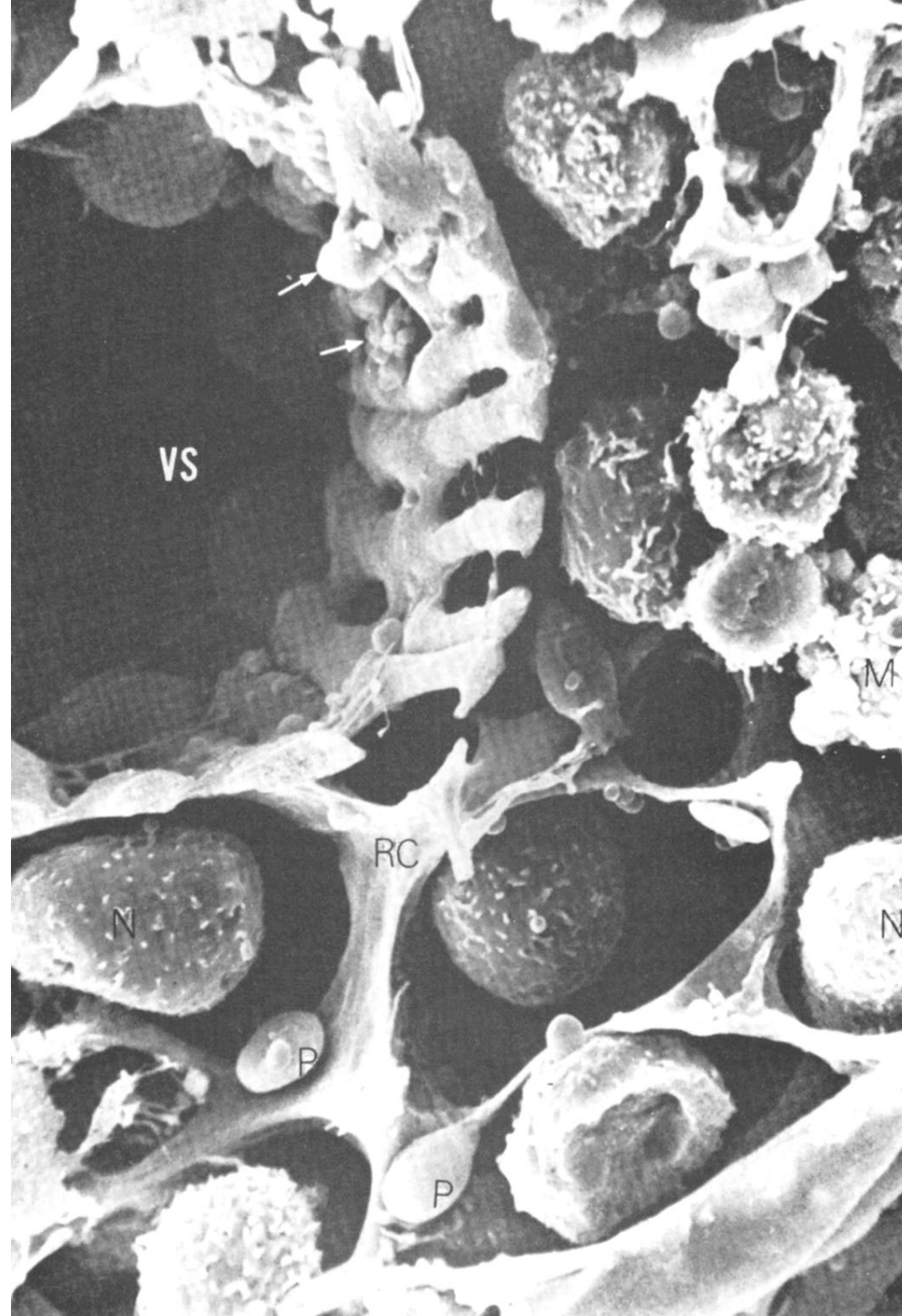














dužninové buňky (specializované endotelové buňky)

Slezina - histofyziologie

- **imunologický filtr krve**
 - odstraňování mikroorganismů
- **imunitní funkce lymfocytů**
 - aktivace B-lymfocytů (přežívají jako plazmatické buňky) - zdroj protilátek
 - výhoda při opakované infekci
- **destrukce erytrocytů**
 - krevní „hřbitov“ (červené krvinky žijí 120 dní)
- zásobárna krve (50 ml)
- za vývoje místo tvorby červených krvinek



Slezina – klinický význam

- splenomegalie
- hypersplenizmus
- dvojdobá ruptura sleziny
 - úrazy břicha
- splenektomie
 - vyšší náchylnost proti opouzdřeným bakteriím (*pneumokok, meningokok, hemofilus*)
 - nutnost očkování
- srpkovitá anémie
- trombocytopénie



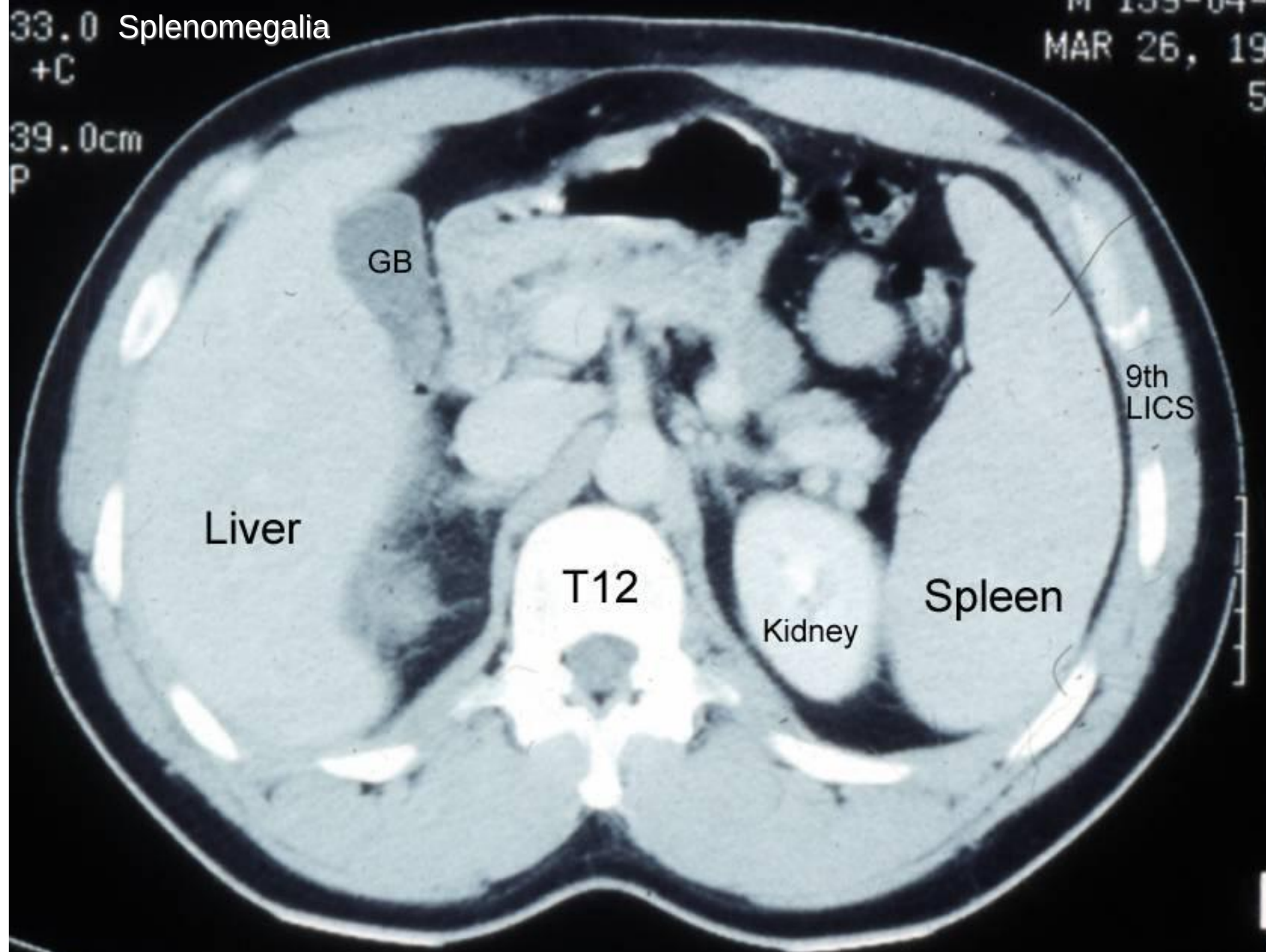
33.0 Splenomegalia

+C

M 133-04
MAR 26, 19
5

39.0cm

P

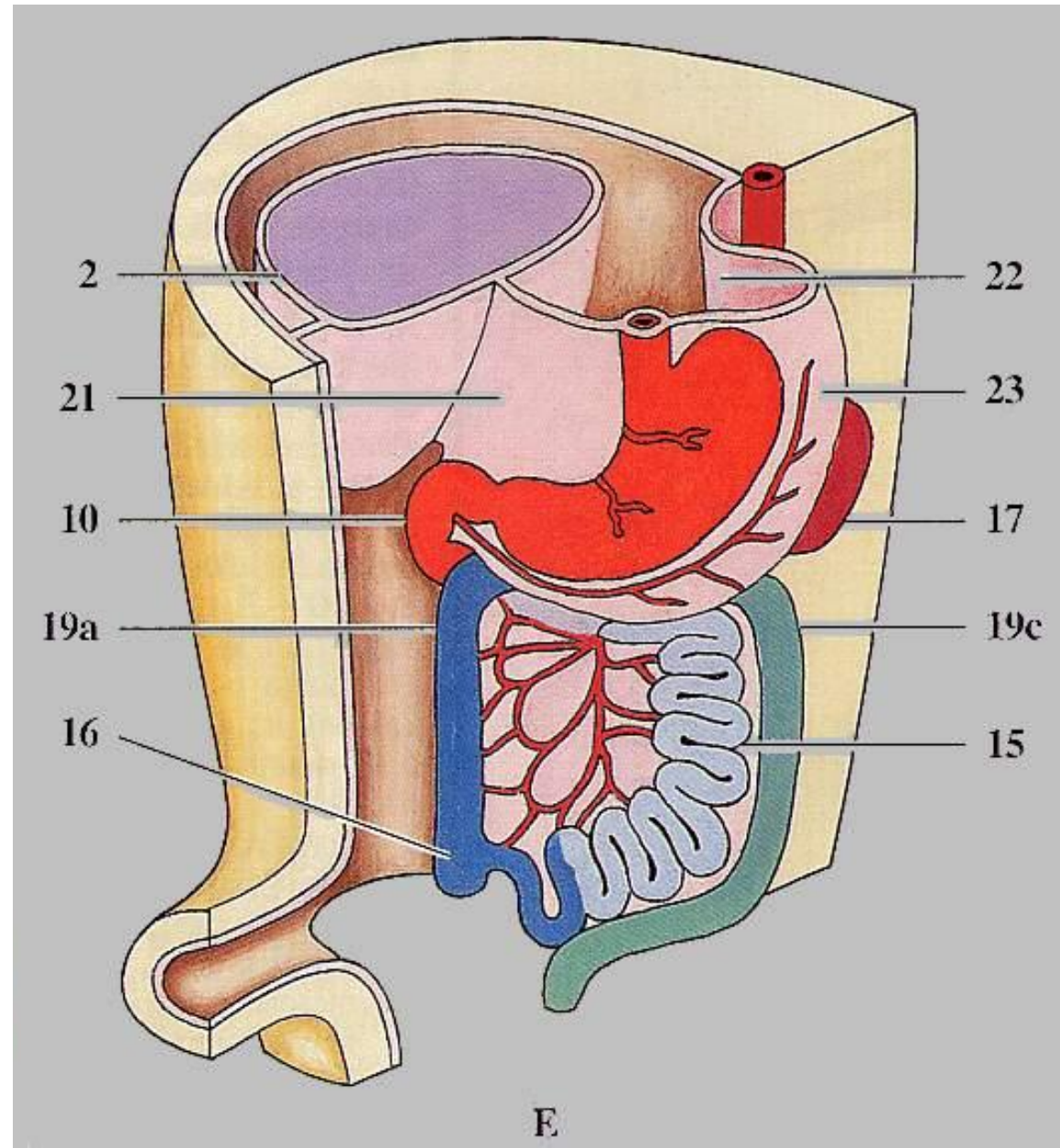


Slezina - vývoj

- derivát mezenchymu dorzálního mezogastria (*mesenchyma splanchnopleurale*)
- vývoj od 5. týdne
- mezenchymové buňky – diferenciacie ⇒
 - pouzdro
 - pojivová síť
 - parenchym
- ve 4. měsíci - hematopoéza
- od 2. měsíce - tvorba bílé složky



Slezina - vývoj



Splen accessorius (spleniculus) 10 %

