

AN-Mik 2 - De lymfoide væv og organers histologi (Kap 16 s. 435-458, Geneser)
Den histologiske opbygning gennemgås af de lymfoide væv og organer samt thymus' embryologi.
Herefter mikroskoperes præparater af

- **Thymus**
- **lymfeknude**
- **milt**

Kap 16 Immunsystemet og de lymfoide væv og organer

Brisselen

Brisselen, thymus, er et primært lymfoidt organ, der er sæde for modningen af immature T-lymfocytter til mature, immunkompetente naive T-lymfocytter. Den vejer ca. 50 g (omkring puberteten) og er beliggende i den øverste del af brysthulen bag brystbenet. I og efter puberteten undergår den involuotion (tilbage dannelse). Med tiltagende involuotion erstattes parenthymet med fedtvæv, men forbliver funktionsdygtig med evne til at producere nye T-lymfocytter. Den består af en højre og en venstre halvdel, som er forbundet med bindevæv i midtlinjen.

Den anlægges i slutningen af 6. uge som parrede udvækster en på hver side af midtlinjen, fra 3. brachielfure. Fra den endodermale epithelbeklædning af 3. indre brachielfure og den ektodermale epithelbeklædning af den tilgrænsende ydre brachielfure. Bindevævsdelen dannes fra den mellemliggende mesoderm.

De 2 thymuslapper er omgivet af en tynd bindevævs kapsel som afgiver talrige septa, der strækker sig ind i organet fra kapslen og opdeler hver af de 2 lapper i mange lobuli. Lobuli er polyhedrale og ca. 0,5 til 2,0 mm i diameter. Hver lobulus er opdelt i en perifer, meget cellerig mørkere zone, cortex, og en lysere mindre cellerig centralzone, medulla. Septa når kun ind til den cortico-medullære grænse. Det betyder at det medullære væv er sammenhængende fra den ene lobulus til den anden inden for hver lap.

Både cortex og medulla er gennemvævet af et løst stroma bestående af varierende udseende epitheliale retikulumceller med eosinofilt cytoplasma og en stor oval lys kerne med 1-2 nucleoli og talrige spinkle og forgrenede udløbere, der er forbundet og danner cellulært retikulum. Der forekommer dels lymfocytter, der er langt mest tætpakkede i cortex (de er store i den subkapsulære cortex og små i resten af cortex samt medulla), dels makrofager (fleste i medulla og kan indeholde rester af fagocyterede lymfocytter) og dendritiske celler (overvejende i medulla og cortico-medullære grænse og har kontakt med lymfocytter). Det epitheliale lag af retikulumceller ud mod bindevævet er beklædt med basallamina, og det adskiller fuldstændig parenchymet fra bindevævet i kapslen, septa og omkring karrene.

I medulla er der størst forekomst af epitheliale retikulumceller, hvor de ud over at indgå i det cellulære retikulum danner såkaldte Hassalske legemer. Disse er afrundede eller ovale struktur, der består af koncentriske lag af affaldede epitheliale celler (20 um til 100 um i diameter og bliver større med alderen).

De epitheliale retikulumceller udtrykker både klasse I og klasse II MHC molekyler på deres overflade og har kontakt med lymfocytter. Det gælder især celler i subkapsulær cortex, hvor de betegnes nurse-celler.

Makrofager forekommer i større antal i medulla. Dendritiske celler forekommer i stort antal i den cortico-medullære grænse, men ses desuden i medulla. De er også lejret i maskerne ligesom makrofager og lange forgrenede udløbere der er i kontakt med et stort antal lymfocytter. Både dendritiske celler og makrofager udtrykker MHC klasse II molekyler og er involveret i modningen af T-celler ligesom epitheliale celler.

Arterierne passerer ind i thymus via bindevævet i kapslen og septa. Herved når arterioler til den cortico-medullære grænse uden at passere igennem barkens parachym, men afgiver kapillærer der løber ud i cortex.

Medulla modtager talrige arterioler som danner kapillæret, der igen tømmer sig i tyndvæggede venoler i medulla. Venolerne løber langs cortico-medullære grænse over i bindevævsseptas. Her dannes interlobulære vener, hvoraf de fleste tømmer sig i en enkelt fraførende thymusvene.

Kapillærernes endothel er omgivet af en tyk basallamina. Cortex forsynes udelukkende af kapillærer mens medulla indeholder talrige arterioler og venoler. Makromolekyler har vanskeligere ved at passere fra kapillærerne til parenchymet i cortex. De har zonulae okkludentes mellem endothelcellerne og danner derfor grundlaget for blod-thymus-barrieren. Den cortikale blod-thymusbarriere menes at beskytte de prolifererende og modne lymfocytter i cortex mod påvirkninger fra cirkulerende antigen substanser.

I føtallivet begynder lymfocytter og de øvrige celler at invadere epithelanlægget i 9 føtaluge. T-lymfocytstamcellerne differentierer i immature T-lymfocytter (T-lymfoblaster eller thymocytter). Thymocytterne er på det stadie dobbelt-negative, idet de hverken udtrykker CD4 eller CD8. Cellerne begynder herefter at rearrangere TCR-generne og kommer efterhånden til at udtrykke TCR på deres overflader. Nu udtrykker cellerne både CD4 og CD8 dvs. de er dobbelt-positive. De dobbelt-positive celler begynder herefter at undergå meget livlig proliferation og de dannede celler undergår nu positiv selektion ved kontakt mellem TCR-receptoren og MHC på de cortikale epitheliale reticulumceller, inkl. nurse-celler, der tidligere beskrevet udtrykker klasse I og klasse II MHC molekyler på deres overflader. Ved positiv selektion selekteres de thymocytter der er i stand til at genkende selv-MHC til overlevelse, mens thymocytter, der er ikke i stand til dette, elimineres ved apoptose. De thymocytter, der overlever den positiv selektion, udvikler til enkelt-positive, enten CD4 eller CD8 immature T-lymfocytter. Under selektionsprocesserne bliver CD4 T-celler MHC klasse II restriktive, mens CD8 T-celler bliver MHC klasse I restriktive. De mature T-celler forlader herefter thymusmarven og begynder at recirkulere i de sekundære lymfoide væv og organer. Hvis de recirkulerende naive T-lymfocytter ikke møder deres tilsvarende antigen og hermed ikke aktiveres, kan de dø efter 6 uger (programmeret celledød ved apoptose).

Hver enkelt af de dannede mature naive T-lymfocytter har udelukkende TCR med samme antigenspecificitet på deres overflade, men under modningsprocessen med positiv og negativ selektion opstår der ved proliferation et antal kloner af T-lymfocytter, hvor hver enkelt klons lymfocytter har samme antigenspecificitet af deres receptortype på overfladen, hvorimod klonerne er indbyrdes forskellige med hver sin antigenspecificitet.

Rearrangeringen af generne for TCR giver mulighed for dannelse af 10^{15} receptorer med forskellige specificitet, men antallet af forskellige kloner mindskes i forbindelse med selektionsprocesserne under modningen i thymus.

De epitheiale reticulumceller producerer hormoner der muligvis har betydning for modningen af thymocytter og som muligvis også har virkninger på T-lymfocytter i periferen. Hormoner udgøres af α 1-thymosin, β 4-thymosin, thymopoietin og thymolin. Cellerne producerer også cytokiner der indvirker på thymocytmodningen bl.a. en række interleukiner, IL-1, IL-6, IL-7 og IL-15, der er vist at stimulere væksten af thymocytter.

Hos mennesket forekommer der en medfødt defekt i udviklingen af thymus, betegnet DiGeorge's Syndrom, hvor der tilsvarende ses fravær af cirkulerende T-lymfocytter og manglende evne til et cellulært immunrespons, førende øget hyppighed af infektioner.

Thymus udgør en fundamental del af immunapparatet. Den er nødvendig for udviklingen af T-lymfocytter, der er grundlaget for den cellulære immunitet og tillige medvirker ved den humorale immunrespons.

Lymfeknuder

Lymfeknuder er sekundære små bønneformede organer, der forekommer indskudt i lymfekarsystemet. De findes især i halsen, armhulerne og lyskereioner samt langs mediastinum og abdomen. Lymfeknuder bliver patruljeret og overvåges af recirkulerende lymfocytter og er stedet hvor disse møder fremmede antigener og aktiveres til et immunrespons.

En lymfeknude er omgivet af en kapsel af tæt kollagent bindevæv. På den ene kant ses en indkærvning, hilum, hvor kapslen er fortykket, hvor blodkar træder ind. Talrige afferente lymfekar gennemborer kapslen forskellige steder på den konvekse overflade, mens nogle få efferente lymfekar forlader lymfeknuden ved hilum. Fra kapslen indre overflade strækker sig forgrenede trabekler i det lymfoide væv.

Medulla i lymfeknude er sammenhængende med bindevævet, og er lysere og mere eosinofilt end den omgivende cortex. Cortex er mere domineret af de tætpakkede basofile lymfocytter. Cortex kan deles i ydre og indre cortex. I ydre cortex danner lymfocytterne follikler (noduli), adskilt af diffust interfollikulært lymfoide væv, mens den dybe cortex består af diffust lymfoide væv.

Makrofager forekommer i både cortex og medulla, mens de dendritiske celler findes overvejende i den dybe cortex. Begge celler udtrykker klasse II MHC molekylerne på deres overflade, da de er antigen præsenterende celler.

De dendritiske celler menes at være Langerhans celler fra huden eller interstitielle dendritiske celler f.eks. mavearmkanalen, der efter at have opfanget antigen og optaget det i sig er nået til de regionale lymfeknuder via de tilførende lymfekar. De follikulære dendritiske celler forekommer udelukkende i folliklerne i cortex og

er specielle ved ikke at være antigen-præsenterende celler idet ikke udtrykker MHC klasse II molekyler. De er imidlertid specialiserede til at fastholde antigen-antistof komplekser på deres overflader over meget lange tidsrum, i måneder eller endog år, idet de udtrykker et stort antal Fc-receptorer på deres overflade.

Lymfepoliklerne er kugleformede ansamlinger af lymfoide væv. De kan have karakter af primære follikler, der består af en ensartet masse af tætpakkede små lymfocytter lejrede i tæt relation til et netværk af udløbere fra de follikulære dendritiske celler. Lymfocytter i primære follikler er naive B-lymfocytter, men også hukommelses-B-lymfocytter forekommer. Ved antigenstimulation vokser den primære follikel i størrelse og omdannes til en sekundær follikel, der har en central lysere opklaring, germinalcentret, der er omgivet af mørkere lymfoide væv, der danner kalot omkring en af germinalcentrets poler. Germinalcentrets lyse zone går gradvis over i en mere mørk zone, der er opfyldt af tætpakkede store aktiverende B-lymfoblaster og undergår livlig proliferation som nu kaldes centroblaster. Den lyse zone indeholder overvejende follikulære dendritiske celler, mens der er færre små B-lymfocytter, centrocytter. Dannelse af germinalcentre med omdannelse af primære follikler til sekundære follikler forekommer kun efter antigen-stimulation, derfor ses de ikke umiddelbart efter fødslen.

Lymfepoliklerne udgør den knoglemarv-afhængige zone, dvs. opholdsstedet for B-lymfocytter, men der kan godt forekomme få T-lymfocytter. Den dybe cortex udgør den thymus-afhængige zone, der er opholdsstedet for T-lymfocytter i lymfeknuden.

Arterierne træder ind gennem hilum og afgiver arterioleforgreninger, der løber i trabeklerne. De forlader hurtigt disse og går over i marvstrengene, som forsynes med kapillærer. Nogle af arterierne fortsætter i strengene til cortex, hvor de danner kapillærnet. Herfra løber postkapillære venoler tilbage igennem den dybe cortex til marvstrengene, hvor de løber sammen i lidt større venoler. Disse ledsager arterioleforgreningerne ud i lymfeknuden.

Venolerne har et kubisk til cylindrisk endothel og de små lymfocytter kan passere fra blodet over i lymfeknudens parachym gennem væggen af disse høj-endotheliale postkapillære venoler. T-lymfocytter ender i den mørke zone, mens B-lymfocytter vandrer til de primære follikler i den ydre cortex. Hvis lymfocytten møder sit specifikke antigen, forbliver lymfocytten i lymfeknuden, idet der indledes et immunrespons. Hvis lymfocytter ikke møder sit antigen, forlader både B- og T-lymfocytter lymfeknuden med de efferente lymfekar efter et ophold på ca. 12 timer.

Lymfeknuder har en filtrerende virkning på den gennemstrømmende lymfe. De er ved filtration i stand til at tilbageholde mere end 90 % af ethvert antigen, der tilføres med de afferente lymfekar. Lymfestrømmen går altid gennem de afferente kar i en stor subkapsulær sinus. Fra den subkapsulære sinus forløber cortikale sinus imellem lymfepoliklerne langs med trabeklerne. I medulla fortsætter de i medullære sinus, der adskiller marvstrengene. Ved hilum går de medullære sinus over i de efferente lymfekar, der forlader hilum.

Ved en akut infektion optræder der dilatation af sinus i de drænende lymfeknuder og indvandring af neutrofile granulocytter fra blodkarrene, specielt i medulla. Disse fagocytter særdeles effektivt bakterier i lymfen og forøger lymfeknudens evne til at hæmme spredning af infektion til blodbanen. Antallet af makrofager øges også. Ved infektionen vil det altid føre til at lymfeknuder øges i størrelse og evt. er ømme.

Hvis antigenet tilføres med lymfen til lymfeknuden, vil det udløse primær respons. Antigenet vil blive fastholdt i lymfeknuden af dendritiske celler og makrofager samt ved binding til overfladen af de follikulære dendritiske celler og ved mødet med naive lymfocytter, hvis de har receptorer for dette antigen, vil de blive aktiverede med igangsætning af immunrespons til følge. Dette indledes altid med aktivering af T-lymfocytter i den dybe cortex, der efter 2 døgn vokser i størrelsen og udvikler sig til lymfoblaster, der undergår en række delinger. Efter 5 døgn differentieres T-lymfocytter i effektor T-celler og hukommelses T-celler.

Samtidigt med aktivering af T-lymfocytter, sker der også aktivering af B-lymfocytter og hermed udløsning af en humoral immunrespons. Den indledende fase også i den dybe cortex, hvor de naive B-lymfocytter rekrutteres ved at vandre fra primære follikler i cortex ned i den dybe cortex. De optager efter binding af antigenet dette i sig og præsenterer det for aktiverede T-lymfocytter, som herved aktiveres ved antigenpræsentation. De følgende døgn undergår B-lymfocytter også proliferation. Til sidst differentieres de til hukommelses B-celler og plasmaceller. Efter fuld aktivering af B-lymfocytter, omdannes de til lymfoblaster, der begynder at undergå meget livlig proliferation i den central del af den primære follikel. Disse lymfoblaster betegnes også centroblaster og deres proliferation bevirker dannelse af et germinalcenter i follikel der herved omdannes til en sekundær follikel. De ikke-aktiverede B-lymfocytter skubbes ud i periferen, hvor de danner den perifere fortætning, inkl. kalotten.

Efterkommere af proliferation, betegnet centrocytter, vandrer til den lyse zone, og de får forskellige affinitet til det indtrængende antigen. Herved foregår der selektion idet centrocytterne reagerer med antigenet, og alle de centrocytter, som enten slet ikke er i stand til at binde sig til antigenet eller som har lav affinitet til dette, selekteres fra og undergår celledød ved apoptose, hvorefter de fagocytteres af makrofager.

Efter centrocytterne er blevet selekteret, undergår de classeskift, hvorved den tunge kæde ændres fra en isotype til en anden, mens den variable del forbliver uændret, dvs. specificiteten af antistofmolekylet ændres ikke.

Ved ophør med infektion tilbagedannes germinalcentrene, idet B-lymfocytterne i disse undergå programmeret celledød.

Milten

Den er et sekundært lymfoidt organ, der er lokaliseret helt opadtil i bughulen under venstre diaphragmakuppel. Den måler sig 4 x 8 x 12 hhv. tykkelse, bredde og længde og vejer ca. 150-200 g.

Den er indskudt i blodbanen og tilhører det lymfatiske system og kan opfattes som blodets regionale lymfeknude med en filterfunktion over for bakterier, andre mikroorganismer og hendøende blodlegemer.

Antigener opfanges af antigen præsenterende celler samt bindes til overfladen af follikulære dendritiske celler hvorved de tilbageholdes.

Milten er omgivet af en kapsel af tæt kollagent bindevæv. Fra kapslen strækker der sig talrige trabekler af tæt bindevæv ind i parenchymet, som de afstiver som herved opdeles i en mængde kommunikerende afsnit. Der forekommer en aflang spalte, hilum, hvor kapslen er stærkt fortykket. Igennem hilum kommer blodkar, lymfekar og nerver ind i organet.

Parenchymet kaldes for pulpa, og milten har rød og hvid pulpa. I den røde pulpa ses miltsinusoider der adskilles af miltstrengene og farven skyldes antallet af erythrocytter i sinusoider og miltstrengene samt makrofager og plasmaceller. Den hvide pulpa består af diffust lymfoide væv og omgiver de arterielle kar i form af periarterielle skeder. De periarterielle skeder består af et net af retikulumceller og retikulære fibre, hvori der ligger lymfocytter, makrofager og dendritiske celler. Lymfocytterne er overvejende T-lymfocytter. I forbindelse med de periarterielle skeder ses der primære og sekundære lymfefollikler indeholdende overvejende B-lymfocytter.

Den hvide pulpa afgrænses fra den røde pulpa af marginalzonen, hvor cellerne er mindre tæt pakkede og indeholder mange B-lymfocytter og dendritiske celler.

Milten modtager arterielt blod med a. splenica, der løber ind i hilum, der bagefter deler sig i flere rami splenicae, der forgrener sig i trabeklerne i form af trabekelararterier. Disse fortsætter over i den hvide pulpa og betegnes nu centralarterier, der ligger i de periarterielle skeder (udgøres af thymus-afhængige zone) i den hvide pulpa. Inden de forlader hvide pulpa i marginalzonen deler de sig i pencilararterier, penicilli, før de træder ind i den røde pulpa. Pencilararterier deler sig i hylsterkapillærer, der er omgivet af skeder af makrofager og retikulære fibre i den røde pulpa. De fleste hylsterkapillærer tømmer sig i strengene i den røde pulpa – åben cirkulation. Enkelte hylsterkapillærer fortsætter over i de sinusoider – lukket cirkulation. De tømmer sig i pulpavener, der går over i trabeklerne som trabekelvener. Disse dannes ved hilum v. splenica, der forlader milten.

Erythrocytter, der er på det sidste af deres livsløb eller er beskadigede, tilbageholdes i miltstrengene i den røde pulpa og fagocyteres af makrofagerne. Makrofagerne er også i stand til at fjerne bakterierne i det cirkulerende blod ved fagocytose. Infektioner med visse bakterier kan være livstruende der især optræder efter fjernelse af milten, hvis det er foregået i barnealderen da bakterier ellers vil kunne formere sig voldsomt uden at udløse et immunrespons.

MALT, GALT og SALT

MALT er samlebetegnelse for en meget betydelig del af immunsystemet, der er knyttet til slimhinderne i fordøjelseskanalen, luftvejene og urogenitalsystemet i form af lymfocytter og lymfoide væv. Disse slimhinder er i konstant kontakt med fremmede antigener, specielt mavetarmkanalen og luftvejene. Strukturelt varierer MALT betydeligt fra lymfocytter liggende imellem cellerne i epithelial celler over diffuse og follikulære ansamlinger i slimhindernes lamina propria til mere organiserede strukturer i fordøjelseskanalen i form af tonsiller, Peyerske plaques og appendix.

GALT er tarm-associeret lymfoidt væv i tarmkanalen, hvor ud mod lumen findes intraepitheliale lymfocytter der er CTLs, der udgør et fronlinjeforsvar mod infektiøse patogener. Lamina propria indeholder diffuse områder med plasmaceller, aktiverede T-lymfocytter og makrofager, mens B-lymfocytter forekommer i solitære follikler og i de mere organiserede Peyerske plaques, både i form af primære follikler og sekundære follikler med germinalcentre.

Svarende til de follikulære områder forekommer der imidlertid i det overliggende epithel celler, M-celler, der er specialiserede med hensyn til at transportere fremmede antigener fra lumen i fordøjelseskanalen, luftvejene eller gangsystemer i urogenitalsystemet til det underliggende slimhindeassocierede lymfoidt væv. M-celler optager antigener ved endocytose og transporterer disse i vesikler til den basolaterale membran, hvori klynger af B- og T-lymfocytter er lejret.

Som følge af antallet af plasmacellerne i lamina propria i det slimhinde-associerede lymfoide væv er mængden af dagligt secerneret IgA i de forskellige slimhindesekretorer meget stor. Der secernerer også lidt IgG og IgM, der menes at have lokale forsvarsfunktioner i lamina propria. Desuden secernerer IgE, der formidler frigivelse af histamin fra mastcellerne.

SALT er skin-associeret lymfoidt væv, hvor der forekommer intraepidermale lymfocytter med T-lymfocytter og dendritiske celler i form af Langerhans-celler. Keratinocytterne induceres til at udtrykke MHC klasse II molekyler, hvorfor de muligvis kan fungere som antigen præsenterende celler. Hovedparten af de lymfocytter er enten aktiverede lymfocytter eller hukommelses-lymfocytter.