

*Boca, Faringe y Laringe*

# *Inmunología del Anillo de Waldeyer*

Alberto Ciceran

## **Introducción**

El Anillo de Waldeyer (A. de W.) ubicado en el entrecruzamiento aero-digestivo es un conglomerado de estructuras linfoides que comprende las Amígdalas Palatina (AP) o Tonsila, Faringea (AF) o Adenoides, Lingual y Tubárica, como así también el tejido linfoideo de la pared posterior faríngea.

Constituye un anillo casi completo de protección para el organismo siendo las dos primeras las más activas y de mayor tamaño representando un área estratégica pues se hallan expuestas a una gran variedad de antígenos exógenos del aire y alimentos que se presentan en forma continua, íntima.

## **Aspectos estructurales**

La AP tiene un epitelio pavimentoso estratificado (escamoso) que forma de 20 a 30 criptas o excavaciones tubulares las cuales penetran profundamente en el parénquima, aumentado de esta manera en 30 veces la superficie de contacto con los antígenos <sup>1</sup>.

Por debajo del epitelio se encuentra el corión o lámina propia donde están situados un gran número de formaciones redondeadas llamadas folículos linfoides.

La AF (adenóide) es también un órgano linfoepitelial como la AP de la cual se diferencia en cuanto al aspecto morfológico por tener una estructura más difusa, pliegues más bien que criptas y porque en algunas zonas el epitelio escamoso se halla reemplazado por un epitelio de tipo respiratorio secretor: cilíndrico ciliado pseudoestratificado con glándulas caliciformes. Al igual que la AP carece de linfáticos aferentes <sup>2</sup>.

En el momento del nacimiento la AP posee epitelio escamoso en prácticamente toda su extensión siendo esta característica independiente del peso del recién nacido <sup>3</sup>. En función de la constante estimulación antigénica se da inicio, ya al nacer, a un proceso llamado Reticulización Criptal que transforma el epitelio escamoso de las criptas con escasa o nula infiltración leucocitaria en un epitelio reticular que contiene células reticulares, células M y numerosas células inmunocompetentes infiltrantes.

Entre las células que han infiltrado el epitelio desde el corión ocupan el primer lugar los linfocitos, aunque también se encuentran células dendríticas, macrófagos y granulocitos, constituyendo la integridad de este complejo criptal un aspecto fundamental para la función inmunológica en la defensa contra las infecciones <sup>4-6</sup>.

El epitelio reticular tiene una membrana basal discontinua con numerosos y pequeños poros (1-50 milimicrones) que permiten el tránsito celular y molecular, estableciéndose una estrecha inter-relación, tanto en morfología como en función, entre los linfocitos y el epitelio (Simbiosis Linfoepitelial) que posibilita la

transferencia del antígeno hacia el interior y la rápida inducción de la respuesta inmune a nivel folicular.

Las células M son células especializadas, que están en el epitelio, y que se caracterizan por poseer micropliegues y sobre todo una gran flexibilidad por lo que la capa linfoidea subyacente llega hasta muy cerca de la luz sólo separada de la misma por un fino borde citoplasmático, habiéndose las hallado tanto en la AP como en la AF las cuales son áreas inmunológicamente muy activas<sup>7-10</sup>. Su función consiste en captar y transportar antígenos particulados (microorganismos) desde el exterior hacia el estroma folicular, aunque últimamente se ha planteado la posibilidad de que bajo determinadas condiciones podrían actuar como células presentadoras del antígeno (*antigen presenting cell* - APC)<sup>11</sup>.

Karchev<sup>12</sup> señala enfáticamente que las células M de las mucosas constituirían un sistema fundamental de autoprotección general del cuerpo y refiere que el rol protector específico del par IgA secretora - célula M no es menos significativo que el par no específico mucus - célula ciliada.

Desde el punto de vista estructural junto al epitelio debemos agregar los folículos linfoides que en el recién nacido son de tipo primario (sin centro germinativo) poco desarrollados, pero estimulados por los antígenos del medio ambiente rápidamente se transforman en folículos secundarios (con centro germinativo) que tienen una activa función inmunológica.

### Relación entre estructura y función

Si se relaciona la estructura con la función se pueden ubicar en ambas amígdalas 4 compartimientos linfoides<sup>13</sup>:

- 1) Epitelio reticular de la cripta ya descrito donde los linfocitos T predominan sobre los B.
- 2) Área Extrafolicular (entre los folículos) donde se encuentra también un predominio de linfocitos T sobre B además de macrófagos y células dendríticas interdigitantes (CDI).
- 3) Zona del Manto Folicular (rodea al Centro Germinativo) con pequeños linfocitos sobre todo B y CDI.
- 4) Centro Germinativo (CG) el cual posee 2 zonas: A (oscura) ubicada más cerca de la cripta y constituida por pequeños linfocitos de tipo B (centroblastos) inmaduros y proliferantes y B (clara) más central y conteniendo grandes linfocitos también de tipo B (centrocitos) maduros y no proliferantes. En el CG se hallan además células dendríticas foliculares (CDF) que constituyen un almacén donde se localizan los señalados linfocitos B, algunos macrófagos y muy escasos linfocitos T.

En los 4 compartimientos linfoides al valorar los linfocitos T, la subpoblación TCD4<sup>+</sup> (Th: helper o colaborador) constituye siempre la mayoría con respecto a CD8<sup>+</sup> (Tc: citotóxico).

Asimismo las células dendríticas tanto las intraepiteliales como las CDI y las CDF se comportan como APC, al igual que los macrófagos y tal vez las células M. Los folículos primarios sólo contienen linfocitos B no activos de recirculación ubicados en el almacén de las CDF. Muy esquemáticamente se puede referir que al llegar los antígenos la cripta reticular capta los mismos, las CDI del área extrafolicular los procesan y presentan a los linfocitos TCD4<sup>+</sup> con quienes están en estrecha relación y éstos sufren una expansión clonal. Los linfocitos B son inicialmente estimulados en esta área y finalmente interactúan con las CDF

colonizando el folículo primario y formando el CG (expansión clonal de los linfocitos B) <sup>14-16</sup>.

El A. de W. ante la continua presencia de antígenos produce una respuesta linfocitaria de B la cual comienza en el CG cuando los linfocitos B sufren un crecimiento exponencial (aumentan el número), una hipermutación somática (distintas clases de Ig), una inducción de la expresión de cadena J propia de los anticuerpos secretores y una selección a través del mecanismo de la apoptosis de la cual subsisten aquellas células capaces de recibir señales antigénicas específicas de alta afinidad. Los linfocitos B así seleccionados interactúan con los linfocitos TCD4<sup>+</sup> y se transforman en plasmoblastos y células B de memoria <sup>16</sup>.

Los plasmoblastos pueden terminar su diferenciación a células plasmáticas formadoras de anticuerpos en la propia amígdala (área extrafolicular) pero como además tienen el potencial de diseminarse («Homing») a los sitios secretores como la mucosa nasal, pueden realizar también la diferenciación en sitios no amigdalinos <sup>16-18</sup>.

Las células B de memoria en cambio no se diferencian a células plasmáticas sino que se mantienen en reposo por años en los folículos amigdalinos a la espera de la llegada del mismo antígeno y en ese momento se produce una expansión clonal con más células B tanto efectoras como de memoria siendo la respuesta inmune más rápida y efectiva (respuesta inmune secundaria).

Los inmunocitos (plasmoblastos y células plasmáticas) son células formadoras de anticuerpos que tanto en AP como en AF producen principalmente IgG (90 %) y pocas cantidades de IgA e IgM lo cual constituye una diferencia inmunológica importante con los tejidos secretores como las Placas de Peyer intestinales y la mucosa nasal donde la Ig predominante es la IgA de tipo secretor (SIgA) de estructura dimerica con cadena J, y con componente secretor <sup>16,19</sup>.

Como el epitelio de la AP no produce Componente Secretor (CS), la escasa cantidad de IgA que aparece en las secreciones de las criptas es de tipo monomérica no secretora (sin cadena J) la cual ha difundido a través del epitelio en forma pasiva igual que la IgG mayoritaria.

En las secreciones provenientes de la AF la mayor parte de la escasa IgA presente es de tipo no secretor como en la AP, pero como la adenoides contiene zonas de epitelio respiratorio secretor es capaz, aunque sea en mínima proporción, de formar CS condición que le permite transportar al exterior SIgA <sup>20</sup>.

Mientras los linfocitos de tipo B forman anticuerpos, los linfocitos T y en menor medida los monocitos participan en la inmunidad inespecífica a través de la producción de citoquinas habiéndose comprobado un gran número de las mismas en amígdalas humanas tanto en procesos inmunes fisiológicos como patológicos con una estricta compartimentalización en relación a sus principales funciones.

Así las citoquinas provenientes de monocitos como IL1 e IL8 se sitúan sobre todo en el epitelio criptal posiblemente en relación con la función de APC. En cambio las citoquinas con funciones inmune-reguladoras como IL 2 - 4 - 5 - 6 - 10 , TNF alfa e IFN gamma entre otras están ubicadas casi exclusivamente en el área extrafolicular y son producidas por los CD4<sup>+</sup> que constituyen la población linfocitaria casi exclusiva de dicha área <sup>21,22</sup>.

Se ha establecido asimismo una colocalización a nivel de esta área entre las células productoras de anticuerpos: linfocitos B y las células productoras de citoquinas: linfocitos TCD4<sup>+</sup>, que posibilitaría relacionar a las citoquinas inmunoreguladoras antes citadas con la principal función del Th la cual consiste en dar las señales

necesarias para la activación, proliferación y diferenciación de B<sup>13</sup>.

El mantenimiento de la salud ante la constante estimulación antigénica requiere que órganos como las amígdalas presenten una intensa y continua activación linfoidea que conduce a una elevada producción espontánea de citoquinas como ocurre por ejemplo con el IFN gamma<sup>23</sup>, citoquina que al incrementar la permeabilidad epitelial favorece la captación del antígeno.

Las amígdalas expresan las citoquinas constitucionalmente pero en distintas frecuencias y localizaciones, constituyendo la respuesta inmune normal frente al antígeno un complejo patrón amigdalino de citoquinas que indica la existencia de un adecuado balance entre las 2 subpoblaciones funcionales de Th: Th 1 y Th 2<sup>221-27</sup>.

### Funciones inmunológicas

Inmunológicamente el A. de W. es un grupo de órganos linfoides de tipo secundario o periférico en los cuales se genera un ambiente propicio para que por un lado se produzca la interacción de los linfocitos entre sí, con otras células inmunocompetentes y con los antígenos y por otro lado representen sitios de inicio de la diseminación de la respuesta inmune a todo el sistema<sup>28</sup>.

Forman parte del Tejido Linfoideo Asociado a las Mucosas (MALT de los autores anglosajones) que constituye un sistema común que comprende mucosas con similitudes morfológicas y funcionales pertenecientes a los aparatos respiratorio, digestivo y urogenital, conformando el 50 % del tejido linfoideo del organismo.

El MALT presenta 3 características fundamentales:

- IgA secretora exclusiva de mucosas
- Linfocitos efectores específicos de mucosas
- Sistema de tráfico o circulación linfocitaria selectiva («Homing»)

El primer aspecto solamente es cumplido por la AF (adenóide) y en forma parcial. Los linfocitos se ubican en el epitelio (Linfocitos Intraepiteliales) con predominio de CD8+ sobre TCD4+ siendo escasos los de tipo B y en la lámina propia (Linfocitos de Lámina Propia) con la presencia de T extrafolicular (TCD4+ > CD8+) y B folicular.

La tercer característica parte de la capacidad de este sistema de autodirigir linfocitos con una orientación selectiva desde y hacia las mucosas. Existe una gran recirculación calculándose que por hora recircula del 1-2 % de los linfocitos. Estas células fueron activadas por el antígeno en los folículos linfoides y a través de los linfáticos eferentes alcanzan la circulación general y migran hacia los tejidos linfoides de la submucosa de los distintos tejidos incluido las amígdalas<sup>28</sup>.

Como estas estructuras carecen de linfáticos aferentes los linfocitos se extravasan de la circulación sanguínea en las venas post-capilares de endotelio alto (en inglés HEV) cuyas células endoteliales planas al activarse se transforman en células cúbicas capaces de expresar moléculas de adhesión (MAD). A nivel amigdalino las HEV se encuentran en el área extrafolicular siendo la afinidad de extravasación mayor para T con respecto a B<sup>29</sup>.

La migración linfocitaria a través de las HEV es un eficiente proceso que depende de la interacción entre las MAD expresadas específicamente tanto por los linfocitos como por las vénulas. Así el endotelio de las HEV expresa MAdCAM 1 que sólo interacciona con la alfa 4 beta 7 integrina del linfocito, y ambas constituyen por ende moléculas de adhesión propias de mucosa<sup>11</sup>.

La recirculación facilita una adecuada respuesta inmunológica debido a que

representa un mecanismo de patrulla en la búsqueda, identificación y reconocimiento del antígeno y además asegura una mayor probabilidad de contacto con el antígeno del linfocito específico pues solamente existe un pequeño porcentaje de células de memoria con capacidad de reconocer a cada antígeno <sup>28,30</sup>.

A diferencia del GALT (Tejido linfoideo asociado al intestino) que es un órgano B dominante, el A. de W. contiene porcentajes similares de linfocitos B y T por lo que se lo considera un órgano B = T, capaz de dar una respuesta de B dependiente de T <sup>30-32</sup>.

Ambas amígdalas principales son órganos que pueden comportarse como efectores e inductores de la respuesta inmune. Para ejecutar la respuesta (órgano efector) posee por una parte un gran número de HEV, que permiten la colonización de células especializadas y por otra parte numerosos linfocitos T y B encargados de las respuestas celular y humoral respectivamente. Para transmitir o diseminar la información inmune a otros órganos (órgano inductor) presenta un sistema que contiene todas las células inmunocompetentes necesarias y un CG con capacidad de producir linfocitos B precursores o de memoria que a través de la recirculación selectiva migran a los tejidos secretores como la mucosa nasal donde se diferencian en células plasmáticas encargadas de producir anticuerpos sobre todo SIgA. En consecuencia las amígdalas representan sitios de expresión de anticuerpos inducidos localmente, de desarrollo de memoria inmunológica y de inducción de respuesta inmune en otros órganos <sup>33</sup>.

En condiciones normales la mucosa respiratoria tanto nasal como bronquial es abastecida de células B de memoria productoras de anticuerpos casi exclusivamente por el A. de W. lo cual se corresponde con la principal función inmunológica del MALT que consiste en la generación y diseminación de B sensibilizados por el antígeno hacia los tejidos efectores donde cumplirán la función defensiva mucosal <sup>34,35</sup>.

### **Inflamación amigdalina**

Debido a su ubicación anatómica que permite una continua presencia antigénica en las criptas y a su estructura linfoidea que conduce a una también continua activación, el A. de W. está conformado por órganos que fácilmente se inflaman y prácticamente siempre existe una inflamación de bajo nivel que puede considerársela como fisiológica («órganos fisiológicamente inflamatorios») <sup>35</sup>.

Cuando la amígdala es estimulada antigénicamente se observan entre otros los siguientes cambios:

- a) Criptas: aumenta la superficie facilitando la captación del antígeno y su posterior contacto con el tejido linfoideo.
- b) Área extrafolicular: expansión clonal de T con incremento de las citoquinas.
- c) Folículo linfoideo (área de células B): expansión clonal de las células de memoria y diferenciación a células plasmáticas formadoras de anticuerpos.

Durante la inflamación tonsilar se produce un mayor pasaje por difusión pasiva a través del epitelio de los anticuerpos habiéndose ya señalado el predominio de IgG sobre IgA. Sin embargo en un reciente trabajo Hata y cols. <sup>36</sup> refieren que al incubar linfocitos de origen amigdalino con mitógenos como LPS y/o Concanavalina A durante 6 días, se observa un aumento en la producción de IgA significativamente mayor que el aumento de IgG en AF y aumentos semejantes de ambas en AP. Tal vez la excesiva presencia de antígenos y una gran estimulación por citoquinas

provoquen que los órganos amigdalinos acentúen en grado sumo su capacidad de diferenciación terminal de células productoras de IgA, proceso que ocurre en escasa proporción en un estado inflamatorio de bajo nivel.

La elevación de la actividad inmunológica se hace asimismo significativa en los tejidos de la mucosa respiratoria pues paralelamente se incrementa la migración de células B de memoria hacia los tejidos secretores.

Ante la presencia bacteriana también aumentan las células dendríticas en el área extrafolicular pero sobre todo en el epitelio criptal lo cual es otra fuerte evidencia del importante rol inmunológico del mismo <sup>37</sup>.

Diversos autores <sup>22-26, 38</sup> han señalado un concomitante mayor número de citoquinas presentes ante la llegada antigénica. Se ha encontrado en la amigdalitis recurrente bacteriana un patrón Th 2 de citoquinas (IL 4 - 5 - 10 - 13) y en los procesos virales como la mononucleosis infecciosa un patrón Th 1 de citoquinas (IL 2 - IFN gamma - TNF alfa) <sup>21</sup>. Esto se correlacionaría adecuadamente con la acción de Th 2 contra patógenos extracelulares como son las principales bacterias de la vía aérea y con la acción de Th 1 sobre los patógenos intracelulares como son los virus.

### Entidades clínicas

El A. de W. puede ser considerado la mayor puerta de entrada antigénica del organismo y en los primeros años de vida está frecuentemente expuesto a las infecciones de la vía aérea y a la contaminación bucal, constituyendo estas repetidas estimulaciones el camino que en forma lenta y progresiva lleva a la completa maduración, aunque al mismo tiempo se produce la Hipertrofia Amigdalina (HA), cuadro caracterizado por un aumento de tamaño del tejido linfoideo sin infección persistente y por lo tanto, salvo casos extremos, podemos aceptarlo como «fisiológico» <sup>39</sup>.

Este aumento en el tamaño y en la función es mayor entre los 4-10 años (39,40), manteniéndose en el caso de la AP hasta los 20-30 años en que comienza aun más en forma lenta y progresiva la declinación inmunológica (involución amigdalina) con descenso principalmente de la función de B <sup>41-43</sup>, mientras en la AF la involución es semejante pero mucho más rápida <sup>42</sup>.

Como toda activa área linfoidea las amígdalas son muy dependientes del antígeno aumentando en presencia del mismo (hiperplasia) y disminuyendo en los estados libres de gérmenes.

La infección bacteriana estimula todo el sistema inmunocompetente amigdalino teniendo estos órganos una característica dual: son órganos al mismo tiempo inmunes e infecciosos.

Debe existir un balance entre ambas características pues cuando se establece un desbalance por compromiso de la inmunidad de mucosas aparece la enfermedad que se traduce por distintos cambios morfológicos y funcionales. Estamos en presencia de la Amigdalitis Recurrente o Recidivante (AR) cuadro consistente en infecciones agudas repetidas.

Bussi y cols. <sup>44</sup> utilizando anticuerpos monoclonales valoran en linfocitos de amígdalas extirpadas la expresión antigénica (marcadores de superficie) comprobando en el adulto una alta expresión en la etapa crónica y una baja expresión en las etapas intermedia y aguda mientras que en el niño existe una alta expresión antigénica correlacionada con las repetidas etapas agudas. Estos autores

consideran que serían 2 entidades distintas: en el adulto es una amigdalitis crónica con una respuesta inmune insuficiente por alteraciones funcionales crónicas y en el niño una amigdalitis recurrente resultado del fracaso para alcanzar la inmunocompetencia.

Tenemos en consecuencia en los niños 2 situaciones o entidades clínicas bien diferenciadas que pueden sin embargo ser consideradas ambas de tipo benigno <sup>1</sup>:

- a) Hiperplasia amigdalina y/o vegetaciones adenoideas (HAVA)
- b) Amigdalitis Recurrente (AR)

A medida que el proceso inflamatorio se hace más extenso y sobre todo persistente se producen cambios más intensos tanto en la estructura como en la función amigdalina:

- a) Criptas: usualmente dilatadas con retención de secreciones presenta un proceso de transformación de su epitelio reticular en escamoso con menor número de células M, menor captación y transporte del antígeno <sup>45</sup> y disrupción de la membrana basal.
- b) Área extrafolicular: disminuye la interacción entre el antígeno y TCD4+ y entre éste y el linfocito B.
- c) Folículo linfoideo: por disminución del CG presenta un tamaño más pequeño( disminuye la expansión clonal de B y la expresión de cadena J).
- d) Fibrosis del parénquima.

En resumen existe una menor captación del antígeno y menor activación linfocitaria, lo cual significa una menor respuesta inmune por parte del A. de W. situación que se mantiene e incluso puede agravarse en el tiempo: Amigdalitis Crónica (AC). Mientras en los procesos agudos de la AR se establece el mecanismo inmunológico normal de defensa que es la inflamación seguido en general por la recuperación intercrisis, en la AC ese mecanismo se encuentra alterado manifestándose un desbalance con prevalencia y fundamentalmente persistencia del estado inflamatorio (cronicidad) y es ante esta entidad clínica donde comienza a valorarse la posibilidad quirúrgica.

### **Cirugía e Inmunidad**

Los distintos trabajos pre y post-operatorios hechos en el campo inmunológico, algunos de ellos muy significativos, la comprensión de que, salvo casos extremos, estamos en general en presencia de enfermedades inflamatorias benignas, y principalmente por la mayor valoración del importante papel inmunológico que cumplen las AP y AF, han llevado a una disminución en la realización de la adeno-amigdalectomía e incluso estas tradicionales técnicas quirúrgicas están sufriendo una reevaluación en sí mismas.

En opinión de Reilly <sup>1</sup> la mayoría de los niños inmunocompetentes deben ser tratados más conservadoramente, por ejemplo con una amigdalotomía limitada pues se obtienen resultados semejantes a las técnicas tradicionales y se les dá además la chance de restablecer la función inmunológica del tejido remanente. De acuerdo a su experiencia son contados los casos en los cuales la infección llega al centro o corazón amigdalino inflamando todo el tejido y requiriendo una extirpación total. En la mayor parte está afectada la porción interna amigdalina con las criptas llenas de bacterias e inmunológicamente incompetentes es decir con incapacidad de captación y transporte antigénico y subsecuente activación linfocitaria por lo que esta porción puede ser removida sin alteración de la función inmunológica



puesto que la porción externa se encuentra en adecuado funcionamiento. El mismo autor refiere también que en la HA efectúa una técnica conservadora manteniendo gran parte del tejido amigdalino inmunológicamente funcional y que con la remoción de la cara interna amigdalina (direccionada a uvula), es suficiente para solucionar la obstrucción.

### Conclusiones

Del análisis de lo expuesto se concluye que:

- 1) El Anillo de Waldeyer se comporta principalmente como un órgano inmune inductor que abastece de linfocitos B productores de anticuerpos a los sitios secretores como las mucosas bronquial y nasal<sup>16-18,33-35</sup>.
  - 2) Tanto la HA como la AR constituyen en los niños entidades clínicas benignas que representan tan sólo un fracaso temporal para alcanzar la inmunocompetencia<sup>1,44</sup>.
  - 3) Aunque exista un cuadro de AR la disminución de la capacidad de captación del antígeno por parte del epitelio de la cripta es en general de grado parcial<sup>45,46</sup>.
  - 4) La extirpación amigdalina tiene una pequeña influencia en la historia natural de las infecciones de la vía aérea<sup>35,47</sup>.
  - 5) Diversos trabajos post-quirúrgicos resaltan el descenso de IgA tanto a nivel sérico como salival y nasofaríngeo<sup>48-50</sup>.
  - 6) La corta duración que la hipertrofia del Anillo de Waldeyer tiene en el niño representa una gran plasticidad de los sistemas defensivos específicos e inespecíficos que permiten la recuperación del balance perdido<sup>51</sup>.
  - 7) Salvo casos extremos de cronicidad, la inflamación del tejido amigdalino consiste en un eficiente mecanismo fisiológico a través del cual el organismo se defiende de los agentes patógenos que lo atacan<sup>39,52</sup>.
- Valorando estos conceptos vertidos que puntualizan el importante papel defensivo del Anillo de Waldeyer una actitud conservadora respecto a la adenoamigdalectomía surge en forma evidente como inmunológicamente muy conveniente al menos en los niños.

### Referencias bibliográficas

1. Reilly JS. Tratamiento quirúrgico de las enfermedades amigdalinas: Amigdalectomía versus Amigdalotomía. En: Chinski A., ed. II Manual de Otorrinolaringología Pediátrica de la IAPO. Buenos Aires, 1999: 147-153.
2. Perry ME, Kirkpatrick WNA, Happerfield LC, Gleeson MJ. Expression of adhesion molecules on the microvasculature of the pharyngeal tonsil (adenoid). *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 47-51.
3. Altemani A, Endo LH, Chone C, Idagawa E. Histopathological concept of chronic tonsillitis in children. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 14-16.
4. Oláh I, Takács L, Törö I. Formation of lymphoepithelial tissue in the sheep's palatine tonsils. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; Suppl 454: 7-17.
5. Perry ME, Jones MM, Mustafa Y. Structure of the crypt epithelium in human palatine tonsils. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; Suppl 454: 53-59.
6. Choi G, Suh Y-L, Lee HM, Jung KY, Hwang SJ. Prenatal and postnatal changes

of the human tonsillar crypt epithelium. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 28-33.

7. Karchev T, Kabakchiev P. M-cells in the epithelium of the nasopharyngeal tonsil. *Rhinology* 1984; 22: 201-210.

8. Howie AJ. Scanning and transmission electron microscopy on the epithelium of human palatine tonsils. *J Pathol* 1980; 130: 91-98.

9. Winther B, Innes DJ. The human adenoid: morphological study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 144-149.

10. Claeys S, Cuvelier C, Van Cauwenberge P. Immunohistochemical analyses of the lymphoepithelium in human nasopharyngeal associated lymphoid tissue (NALT). *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 38-39.

11. Kagnoff MF. Mucosal immunology: new frontiers. *Immunology Today* 1996; 17: 57-59.

12. Karchev T. Significance of M-cells in the panautoprotection of the body. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 43-46.

13. Hoeffakker S, Van T Erve EHM, Deen C, Van Den Eertwegh AJM, Boersma WJA, Notten WRF, Claassen E. Immunohistochemical detection of co-localizing cytokine and antibody producing cells in the extrafollicular area of human palatine tonsils. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 223-228.

14. Liu Y-J, Johnson GD, Gordon J, MacLennan ICM. Germinal centres in T-cells-dependent antibody responses. *Immunology Today* 1992; 13: 17-21.

15. Kelsoe G. The germinal center reaction. *Immunology Today* 1995; 16: 324-326.

16. Brandtzaeg P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 55-59.

17. Brandtzaeg P. The role of humoral mucosal immunity in the induction and maintenance of chronic airway infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2081-2087.

18. Brandtzaeg P, Jahnsen FL, Farstad IN. Immune functions and immunopathology of the mucosa of the upper respiratory pathways. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116: 149-159.

19. Korsrud FR, Brandtzaeg P. Immune systems of human nasopharyngeal and palatine tonsils: histomorphometry of lymphoid components and quantification of immunoglobulin-producing cells in health and disease. *Clin Exp Immunol* 1980; 39: 361-370.

20. Mogi G. IgA immunocytes in tonsils. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1977; 83: 505-513.

21. Andersson J, Abrams J, Björk L, Funa K, Litton M, Agren K. Concomitant in vivo production of 19 different cytokines in human tonsils. *Immunology* 1994; 83: 16-24.

22. Agren K, Andersson U, Litton M, Funa K, Nordlander B, Andersson J. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116: 477-485

23. Quiding M, Granström G, Nordström I, Ferrua B, Holmgren J, Czerkinsky C. High frequency of spontaneous interferon-gamma-producing cells in human tonsils: role of local accessory cells and soluble factors. *Clin Exp Immunol* 1993; 91: 157-163.

24. Harabuchi Y, Wakashima J, Murakata H, Yoshioka I, Yokohama Y, Kataura A. Cytokine expression and production by tonsillar lymphocytes. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 75-77.

25. Deutsch E, Kaufman M, Nisman B, Barak V. Cytokine evaluation in throat infections. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 713-716.
26. Agren K, Andersson U, Nordlander B, Nord C-E, Linde A, Ernberg I, Andersson J. Upregulated local cytokine production in recurrent tonsillitis compared with tonsillar hypertrophy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; 115: 689-696.
27. Von Gaudecker B, Sticherling M, Sterry W. Immunohistochemical localization of cytokines and receptor-associated molecules in human tonsils and skin. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 71-74.
28. Roitt I, Brostoff J, Male D. Sistema Linfoideo. *Tratado de Inmunología*. 4ta. Edición. Barcelona. Harcourt Brace. 1997: 3.1-3.11.
29. Pals ST, Kraal G, Horst E, de Groot A, Scheper RJ, Meijer C. Human lymphocyte-high endothelial venule interaction: organ-selective binding of T and B lymphocyte populations to high endothelium. *J Immunol* 1986; 137: 760-763.
30. Strober W, James SP. Sistema inmunitario de las mucosas. En : Stites DP, Terr AI., ed. *Tratado de Inmunología Básica y Clínica*. 7ma. Edición. México DF. Ed. Manual Moderno. 1993: 191-203.
31. Hirao M, Harabuchi Y, Kataura A, Imai S, Osato T. Immunological role of human palatine tonsil in Epstein-Barr virus persistence. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 158-160.
32. Forsgren J, Rynnel-Dagöö B, Christensson B. In situ analysis of the immune microenvironment of the adenoid in children with and without secretory otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 189-196.
33. Asakura K, Saito H, Hata M, Kataura A. Antigen-specific IgA response of NALT and cervical lymph node cells in antigen-primed rats. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998; 118: 859-863.
34. Nadal D, Albin B, Chen C, Schläper E, Bernstein JM, Ogra PL. Distribution and engraftment of human tonsillar mononuclear cells and immunoglobulin-secreting cells in mice with severe combined immunodeficiency: rol of the Epstein-Barr virus. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 95: 341-351.
35. Scadding GK. Immunology of the tonsil: a review. *J Roy Soc Med* 1990; 83: 104-107.
36. Hata M, Asakura K, Saito H, Morimoto K, Kataura A. Profile of immunoglobulin production in adenoid and tonsil lymphocytes. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 84-86.
37. Brodsky L, Frankel S, Gorfien J, Rossman J, Noble B. The role of dendritic cells in the development of chronic tonsillar disease in children. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 98-100.
38. Kerakawauchi H, Kurono Y, Mogi G. Immune responses against *Streptococcus pyogenes* in human palatine tonsils. *Laryngoscope* 1997; 107: 634-639.
39. Scharf FS. Faringoamigdalitis. En: Sih T. ed. *Manual de Otorrinolaringología Pediátrica de la IAPO*. San Pablo. 1997: 107-114.
40. Jung K-L, Lim HH, Choi G, Choi JO. Age related changes of IgA immunocytes and serum and salivary IgA after tonsillectomy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996 ;Suppl 523: 115-119.
41. Yamanaka N, Matsuyama H, Harabuchi Y, Kataura A. Distribution of lymphoid cells in tonsillar compartments in relation to infection and age. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992; 112: 128-137.

42. Mattila PS, Tarkkanen J. Age-associated changes in the cellular composition of the human adenoid. *Scand J Immunol* 1997; 45: 423-427.
43. Bergler W, Adam S, Gross HJ, Hörmann K, Schwartz-Albiez R. Age-dependent altered proportions in subpopulations of tonsillar lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 9-18
44. Bussi M, Carlevato MT, Panizzut B, Omedé P, Cortesina G. Are recurrent and chronic tonsillitis different entities? An immunological study with specific markers of inflammatory stages. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 112-114.
45. Surjan L Jr. Tonsils and lymphoepithelial structures in the pharynx as immunobarriers. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1987; 103: 369-372.
46. Sato Y, Hotta O, Taguma Y, Takasaka T, Nose M. Reduced reticulization of palatine tonsils with IgA Nephropathy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 189-192.
47. Paradise JL, Bluestone CD, Bachmann RN, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and non-randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1984; 310: 674-683.
48. Ogra PL. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody responses to poliovirus. *N Engl J Med* 1971; 284: 59-64.
49. Cantani A, Bellioni P, Salvinelli F, Businco L. Serum immunoglobulins and secretory IgA deficiency in tonsillectomized children. *Ann Allergy* 1986; 57: 413-416.
50. Kuper CF, Koornstra PJ, Hameleers DMH, et al. The role of nasopharyngeal lymphoid tissue. *Immunology Today* 1992; 13: 219-224.
51. Passali D, Bellussi L, Lauretis A. Relapsing infective-phlogistic pathology of Waldeyer's ring and its relationship with secretory otitis media. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 138-141.
52. Bastien Y, Toledano B, Mehio N, et al. Detection of functional Platelet-Activating Factor receptors on human tonsillar B lymphocytes. *J Immunology* 1999; 162: 5498-5505.