

Boca e Laringe

Imunologia do Anel Linfático de Waldeyer

Alberto Cicerán

Introdução

O Anel Linfático de Waldeyer (A.L. de W.), localizado no cruzamento aero-digestivo, é um conglomerado de estruturas linfóides que compreende as tonsilas palatinas (TP), as tonsilas faríngeas (TF) ou adenóides, estruturas linguais e peri-tubárias, bem como o tecido linfóide na parede posterior da faringe. Constitui um anel quase completo de proteção para o organismo, sendo as duas primeiras estruturas, (TP e adenóide) as mais ativas e de maior tamanho, representando uma área estratégica, pois encontram-se expostas a uma grande variedade de antígenos exógenos do ar e alimentos que se apresentam de forma contínua, com contato estreito, direto.

Aspectos estruturais

A TP está constituída por um epitélio pavimentoso estratificado (escamoso), que forma de 20 a 30 criptas ou escavações tubulares, as quais, penetram profundamente no parênquima, aumentando desta forma em 30 vezes a superfície de contato com os antígenos.¹

Abaixo do epitélio se encontra o córion ou lâmina própria onde estão situados um grande número de formações circulares chamadas folículos linfóides.

A adenóide é também um órgão linfoepitelial como a TP, da qual se diferencia quanto ao aspecto morfológico, por ter uma estrutura mais difusa, mais pregas do que criptas, e porque em algumas zonas do epitélio escamoso, encontra-se substituído por um epitélio do tipo respiratório secretor cilíndrico ciliado pseudoestratificado com glândulas caliciformes. Como a TP, carece de linfáticos aferentes.²

No momento do nascimento a TP possui epitélio escamoso em praticamente toda sua extensão, sendo esta característica independente do peso do recém nascido.³ Em função da constante estimulação antigênica, dá-se início, ao nascimento, a um processo chamado “reticulização da cripta”, que transforma o epitélio escamoso das criptas com escassa ou nula infiltração leucocitária, em epitélio reticular, o qual contém células reticulares, células M e numerosas células imunocompetentes infiltradas.

Entre as células que infiltram o epitélio desde o córion, encontram-se principalmente os linfócitos, células dendríticas, macrófagos e granulócitos. A integridade deste complexo é um aspecto fundamental para a função imunológica na defesa contra infecções.⁴⁻⁶

O epitélio reticular tem uma membrana basal descontínua com numerosos e pequenos poros (1-50 milimicrons), que permitem a circulação celular e molecular, estabelecendo-se uma estreita inter-relação, tanto em morfologia como em função, entre os linfócitos e o epitélio (simbiose linfoepitelial), fato este que possibilita a transferência do antígeno ao interior da tonsila, com rápida indução da resposta imune a nível folicular.

As células M, são células especializadas, que estão no epitélio, e se caracterizam por possuir micro-vilosidades e sobretudo, uma grande flexibilidade, pois a camada linfóide subjacente chega até perto da luz e só é separada da mesma por uma pequena borda citoplasmática, tendo sido encontradas tanto na TP quanto na adenóide, as quais são áreas imunologicamente muito ativas.⁷⁻¹⁰ Sua função consiste em captar e transportar partículas de antígenos e de microorganismos, desde o exterior até o estroma folicular, embora ultimamente tem-se formulado a possibilidade de que, sob certas condições, poderiam atuar como células apresentadoras do antígeno (*antigen presenting cell* -APC).¹¹

Estudos de Karchev¹² referem que as células M da mucosa constituem o sistema fundamental de autoproteção geral do organismo e reforçando que o papel protetor específico do complexo Ig A secretora – célula M, não é menos importante que o complexo não específico muco – célula ciliada.

Do ponto de vista estrutural, junto ao epitélio, temos que agregar os folículos linfóides, que no recém nascido são do tipo primário (sem centro germinativo), pouco desenvolvidos, porém, ao serem estimulados pelos antígenos do meio ambiente, transformam-se em folículos secundários (com centro germinativos), os quais possuem uma função imunológica ativa.

Relação entre estrutura e função

Ao relacionarmos a estrutura com a função, podemos identificar em ambas tonsilas⁴ compartimentos linfóides.¹³

- 1) Epitélio reticular da cripta, já descrito, onde os linfócitos T predominam sobre os B
- 2) Área Extrafolicular (entre os folículos), onde se encontra também um predomínio de linfócitos T sobre os B, além de macrófagos e células dendríticas interdigitais (CDI)
- 3) Zona do Manto Folicular (contorna o Centro Germinativo) com pequenos linfócitos, principalmente B e CDI.
- 4) Centro Germinativo (CG), o qual possui 2 zonas: A (escura), localizada mais próxima da cripta e constituída por pequenos linfócitos do tipo B (centroblastos), imaturos e proliferativos; B (clara), mais central e contendo grandes linfócitos também do tipo B (centrócitos), maduros e não proliferativos. No CG encontram-se além das células dendríticas foliculares (CDF), que constituem um esqueleto onde se localizam os linfócitos B, alguns macrófagos e escassos linfócitos T.

Nos 4 compartimentos linfóides, ao valorizar os linfócitos T, a sub-população TCD4⁺ Th (Th: helper ou auxiliar) constitui sempre a maioria em relação ao CD8⁺ Tc (Tc: citotóxico).

Tanto as células dendríticas quanto as intraepiteliais como as CDI e as CDF, comportam-se como APC, igual aos macrófagos e talvez as células M.

Os folículos primários só contêm linfócitos B não ativos de recirculação, localizados no esqueleto das CDF. Esquemáticamente pode-se referir que ao chegar os antígenos, a cripta reticular capta os mesmos, e as CDI da área extrafolicular os processam e apresentam aos linfócitos TCD4⁺, com os quais estão em estreita relação. Estes sofrem uma expansão local. Os linfócitos B são inicialmente estimulados nesta área e finalmente interagem com as CDF, colonizando o folículo primário e formando o CG (expansão clonal dos linfócitos B).¹⁴⁻¹⁶

O Anel Linfático de Waldeyer, diante da contínua presença de antígenos, produz uma resposta linfocitária de células B, a qual inicia no CG, quando os linfócitos B sofrem um crescimento exponencial (aumenta o número), uma hipermutação somática (distintas classes de Ig), uma indução da expressão de cadeia J própria dos anticorpos secretores e uma seleção através do mecanismo de apoptose, no qual substituem aquelas células capazes de receber sinais antigênicos específicos de alta afinidade. Os linfócitos B assim selecionados interagem com os linfócitos TCD4⁺ e se transformam em plasmócitos e células B de memória.¹⁶

Os plasmócitos podem terminar sua diferenciação em células plasmáticas formadoras de anticorpos na própria tonsila (área extrafolicular), porém como possuem o potencial de disseminação (*homing*) aos locais secretores como a mucosa nasal, podem realizar também a diferenciação em locais não tonsilares.¹⁶⁻¹⁸

As células B de memória, ao contrário, não se diferenciam em células plasmáticas, mantendo-se em repouso por anos nos folículos tonsilares, à espera da chegada do mesmo antígeno. Neste momento, é produzida uma expansão clonal com mais células B, tanto efetoras como de memória, sendo, então, a resposta imune mais rápida e efetiva (resposta imune secundária).

Os imunócitos (plasmócitos e células plasmáticas), são células formadoras de anticorpos, tanto na TP (tonsila palatina) quanto na adenóide. Produzem principalmente IgG (90%) e pouca quantidade de IgA e IgM, o que constitui uma diferença imunológica importante com os tecidos secretores como as placas de Peyer intestinais e a mucosa nasal, onde a imunoglobulina predominante é a IgA do tipo secretor (SIgA), de estrutura dimérica com cadeia J e componente secretor.^{16,19}

Como o epitélio da TP não produz Componente Secretor (CS), a escassa quantidade de IgA que aparece nas secreções das criptas é do tipo monomérica não secretora (sem cadeia J), a qual é difundida através do epitélio em forma passiva igual a IgG predominante.

Nas secreções provenientes da adenóide, a maior parte da escassa IgA presente, é do tipo não secretor como na TP. Porém como na adenóide, contém zonas de epitélio respiratório secretor, capazes de formar CS em mínima proporção, condição que lhe permite transportar SIgA ao exterior.²⁰

Portanto, os linfócitos do tipo B formam anticorpos, enquanto que, os linfócitos T e em menor proporção os monócitos participam na imunidade inespecífica através da produção de citocinas, tendo-se inclusive comprovado um grande número das mesmas (citocinas) em tonsilas humanas, tanto em processos imunes fisiológicos quanto em patologias, com uma estreita compartimentalização com relação a suas principais funções.

Assim as citocinas provenientes de monócitos como IL1 e IL8 se situam sobretudo no epitélio da cripta, possivelmente em relação com a função de APC. Por outro lado, as citocinas com funções imuno-reguladoras como IL 2 – 4 – 5 – 6 – 10, TNF alfa e IFN gama, entre outras, estão situadas exclusivamente na área extrafolicular e são produzidas pelos CD4⁺ que constituem a população linfocitária quase exclusiva daquela área.^{21,22}

Tem-se estabelecido uma localização a nível desta área entre as células produtoras de anticorpos - linfócitos B e células produtoras de citocinas, linfócitos TCD4 que permitiria relacionar as citocinas imuno-reguladoras antes mencionadas com a principal função do Th a qual consiste em dar sinais necessários para ativação, proliferação e diferenciação dos linfócitos B.¹³

A manutenção da saúde da criança frente à constante estimulação antigênica, requer que órgãos como as tonsilas, apresentem uma intensa e contínua ativação linfóide, que conduza a uma elevada produção espontânea de citocinas como acontece por exemplo com o IFN gama²³ e as citocinas que, ao incrementar a permeabilidade epitelial, favorecem a captação do antígeno.

As tonsilas expressam a constituição das citocinas, mas em diferentes frequências e localizações, constituindo a resposta imune normal frente ao antígeno, um complexo padrão tonsilar de citocinas que indica a existência de um adequado equilíbrio entre as 2 sub-populações funcionais de Th: Th1 e Th2.²¹⁻²⁷

Funções imunológicas

Imunologicamente, o Anel Linfático de Waldeyer é um grupo de órgãos linfóides do tipo secundário ou periférico, nos quais é gerado um ambiente propício para que, por um lado se produza a interação dos linfócitos entre si com outras células imunocompetentes e com os antígenos e, por outro lado, representa lugar de início da disseminação da resposta imune a todo o sistema.²⁸

O Anel Linfático de Waldeyer forma parte do Tecido Linfóide Associado às Mucosas (MALT dos autores anglo-saxões) que constituem um sistema comum que compreende as mucosas com semelhanças morfológicas e funcionais pertencentes aos aparelhos respiratório, digestivo e urogenital, constituindo o 50%do tecido linfóide do organismo.

O MALT apresenta 3 características fundamentais:

- IgA secretora exclusiva das mucosas
- linfócitos efetores específicos de mucosas
- sistema de tráfego ou circulação linfocitária seletiva (“*homing*”)

O primeiro aspecto é cumprido pela adenóide de forma parcial.

Com relação ao segundo, os linfócitos se localizam no epitélio (linfócitos intraepiteliais) com predomínio de CD8+ sobre TCD4+ sendo escassos os da classe B e na lâmina própria (linfócitos da lâmina própria), com a presença de T extrafolicular (TCD4+ >CD8+) e B folicular.

A terceira característica advém da capacidade deste sistema de autoconduzir linfócitos com uma orientação seletiva (a partir de e para as mucosas). Existe uma grande recirculação calculando-se que por hora recirculam 1-2% dos linfócitos. Estas células foram ativadas pelo antígeno nos folículos linfóides e através dos linfáticos aferentes chegam à circulação geral e migram para os tecidos linfóides da submucosa dos diferentes tecidos incluindo as tonsilas.²⁸

Como estas estruturas carecem de linfáticos aferentes, os linfócitos se extravasam da circulação sangüínea das veias pós capilares do endotélio alto (em inglês HEV) cujas células endoteliais planas ao ativar-se se transformam em células cúbicas capazes de expressar moléculas de adesão (MAD). Nas tonsilas, as HEV encontram-se na área extrafolicular sendo a afinidade de extravasamento maior para T em relação a B.²⁹

A migração linfocitária através das HEV é um processo eficiente que depende da interação entre as MAD expressadas especificamente tanto pelos linfócitos quanto pelas vênulas. Assim o endotélio das HEV expressa MADCAM 1 que só interage com a alfa 4 beta 7 integrina do linfócito, e ambas constituem moléculas de adesão próprias da mucosa.¹¹

A recirculação facilita uma adequada resposta imunológica pois representa um

mecanismo de controle na busca, identificação e reconhecimento do antígeno e assegura uma maior probabilidade de contato com o antígeno específico decorrente do fato que só existe uma pequena percentagem de células de memória com capacidade de reconhecer a cada antígeno.^{28,30}

Ao contrário do GALT (tecido linfóide associado ao intestino) que é um órgão B dominante, o Anel Linfático de Waldeyer contém percentagens similares de linfócitos B e T pois é considerado um órgão B=T, com capacidade de dar uma resposta de B dependente de T.³⁰⁻³²

As tonsilas são órgãos que podem comportar-se como efetores e indutores da resposta imune. Para executar a resposta (órgão efetor), possui, por um lado, um grande número de HEV, que permite a colonização de células especializadas e, por outro lado, muitos linfócitos T e B encarregados das respostas celular e humoral respectivamente. Para transmitir ou disseminar a informação imune para outros órgãos (órgão indutor) apresenta um sistema que contém todas as células imunocompetentes necessárias e um CG com capacidade de produzir linfócitos B precursores ou de memória, os quais, através da recirculação seletiva, migram aos tecidos secretores como mucosa nasal, onde se diferenciam em células plasmáticas encarregadas na produção principalmente de SIgA. Em conseqüência, as tonsilas representam lugares de expressão de anticorpos induzidos localmente, de desenvolvimento da memória imunológica e de indução de resposta imune em outros órgãos.³³

Em condições normais a mucosa respiratória tanto nasal como brônquica é abastecida de células B de memória produtoras de anticorpos quase exclusivamente pelo A de W. o que corresponde a principal função imunológica do MALT que consiste na geração e disseminação de B sensibilizados pelo antígeno para os tecidos efetores onde cumprirão a função de defesa da mucosa.^{34,35}

Inflamação tonsilar

Por sua localização anatômica, o A. L. de W. permite uma contínua presença antigênica nas criptas. Sua estrutura linfóide leva a uma contínua ativação e é formado por órgãos que se inflamam facilmente, existindo sempre uma inflamação de baixo nível que pode ser considerada como fisiológica (“órgãos fisiologicamente inflamados”).³⁵

Quando a tonsila é estimulada antígenicamente observam-se as seguintes mudanças:

- a) criptas: aumenta a superfície facilitando a captação do antígeno e seu posterior contato com o tecido linfóide.
- b) área extrafolicular: expansão clonal de T com aumento das citocinas.
- c) folículo linfóideo (área de células B): expansão clonal das células de memória e diferenciação das células plasmáticas que formam anticorpos.

Durante a inflamação tonsilar produz-se uma maior passagem por difusão passiva através do epitélio dos anticorpos tendo-se encontrado o predomínio de IgG sobre IgA. Trabalho de Hata e cols.³⁶ refere que ao incubar linfócitos de origem tonsilar com mitógenos como LPS e Conavalina A durante 6 dias, observou-se aumento na produção de IgA significativamente maior que o aumento de IgG na adenóide e aumento semelhante de ambas em tonsilas palatinas. Às vezes, a excessiva presença de antígenos em uma grande estimulação por citocinas provoca o aumento da capacidade dos órgãos tonsilares em se diferenciar em células produtoras de

IgA, processo que ocorre em escassa proporção em um processo inflamatório de baixo nível.

A elevação da atividade imunológica é significativa nos tecidos da mucosa respiratória e paralelamente se incrementa a migração de células B de memória para os tecidos secretores.

Diante da presença bacteriana aumentam as células dendríticas na área extrafolicular principalmente no epitélio da cripta o que é outra forte evidência do importante papel imunológico do mesmo.³⁷

Muitos autores^{22,26,38} assinalam um concomitante aumento das citocinas presentes no contato com o antígeno. Tem-se encontrado na tonsilite recorrente bacteriana um padrão Th2 de citocinas (IL4,5,10,13) e nos processos virais como mononucleose infecciosa um padrão Th 1 de citocinas (IL2, IFN gama-TNF alfa)²¹. Isto tem relação com a ação de TH 2 contra os principais patógenos extracelulares da via aérea que são as bactérias e com a ação de Th1 sobre os patógenos intracelulares que são os vírus.

Entidades clínicas

O Anel Linfático de Waldeyer pode ser considerado a maior porta de entrada antigênica do organismo. Nos primeiros anos de vida está freqüentemente exposto às infecções da via aérea e à contaminação bucal. As repetidas estimulações lenta e progressivamente levam à completa maturação, podendo levar à hipertrofia tonsilar (HT), quadro caracterizado pelo aumento de tamanho, persistente, do tecido linfóide sem infecção e, por isso, em alguns casos podemos aceitá-lo como “fisiológico”.³⁹

Este aumento no tamanho e na função é maior entre 4–10 anos^{39,40}, mantendo-se, no caso da tonsila palatina, até os 20 -30 anos quando se inicia, de forma lenta e progressiva, o declino imunológico (involução tonsilar) com diminuição principalmente da função de B.⁴¹⁻⁴³ Na adenóide a involução é semelhante, porém muito mais rápida.⁴²

Como toda área linfóide ativa, as tonsilas são muito dependentes do antígeno aumentando na presença do mesmo (hiperplasia) e diminuindo nos estados livres de microorganismos.

A infecção bacteriana estimula todo o sistema imunológico tonsilar, tendo estes órgãos uma dupla característica: são órgãos imunes e infecciosos.

Deve existir um equilíbrio entre ambas características, pois quando se estabelece um desequilíbrio por comprometimento da imunidade da mucosa, aparece a doença que se traduz por diferentes mudanças morfológicas e funcionais. Esse quadro, caracterizado pelas infecções agudas repetidas denomina-se tonsilite recorrente ou recidivante (TR).

Bussi e cols.⁴⁴ utilizando anticorpos monoclonais analisaram a expressão antigênica nos linfócitos de tonsilas extirpadas (tonsilectomia) com marcadores de superfície, comprovando no adulto uma ampla expressão na etapa crônica e uma baixa nas etapas intermediária e aguda. Entretanto, nas crianças, existe uma alta expressão antigênica relacionada com a repetição das infecções agudas. Estes autores consideram duas entidades diferentes: no adulto é uma tonsilite crônica, com uma resposta imune insuficiente por alterações funcionais crônicas e, na criança, uma tonsilite recorrente resultante do fracasso para atingir a imunocompetência.

Temos, por conseguinte, nas crianças, duas situações ou entidades clínicas bem diferenciadas que podem ser consideradas ambas do tipo benigno 1:

- a) Hiperplasia tonsilar e/ou vegetações adenoideanas (HTVA)
- b) Tonsilite Recorrente (TR)

À medida que o processo inflamatório vai progredindo e persistindo, ocorrem mudanças mais intensas, tanto na estrutura quanto na função tonsilar:

- a) criptas: usualmente dilatadas com retenção de secreções, apresenta um processo de transformação de seu epitélio reticular em escamoso com menor número de células M, menor captação e transporte de antígeno ⁴⁵ e disjunção da membrana basal.
- b) área extrafolicular: diminui a interação entre o antígeno e TCD4+ e entre este e o linfócito B.
- c) folículo linfóide: por diminuição do CG apresenta um tamanho menor (diminui a expansão clonal de B e a expressão de cadeia J).
- d) fibrose do parênquima

Em resumo, existe uma menor captação do antígeno e menor ativação linfocitária, o que significa uma menor resposta imune por parte do Anel Linfático de Waldeyer, situação que se mantém e pode até agravar-se no tempo: tonsilite crônica.

No entanto, nos processos agudos da tonsilite recorrente, se estabelece um mecanismo imunológico normal de defesa que é a inflamação seguida geralmente pela recuperação intercrises. Na tonsilite crônica, esse mecanismo encontra-se alterado, manifestando-se um desequilíbrio com prevalência e, principalmente, persistência do processo inflamatório (cronicidade). É nesse momento onde se pensa na possível solução cirúrgica: tonsilectomia.

Cirurgia e imunidade

Os diferentes trabalhos pré e pós-operatórios feitos no campo imunológico, alguns dos quais muito significativos, demonstram que estamos frente a doenças inflamatórias benignas, salvo casos extremos e, principalmente, pela maior valorização do importante papel imunológico que cumprem as TP e adenóide, têm levado à uma diminuição na indicação da adenotonsilectomia.

Na opinião de Reilly ¹, a maioria das crianças imunocompetentes deve ser tratada mais de forma conservadora, por exemplo, com uma tonsilectomia limitada (tonsilotomia), pois se conseguem resultados semelhantes às técnicas tradicionais e se dá chance de restabelecer a função imunológica do tecido remanescente. De acordo com a sua experiência, são limitados os casos nos quais a infecção chega ao centro ou coração tonsilar, inflamando todo o tecido e requerendo uma remoção total. Na maior parte está afetada a porção interna tonsilar, com as criptas cheias de bactérias e imunologicamente incompetentes, ou seja, com incapacidade de captação e transporte antigênico e subsequente ativação linfocitária. Por isso, esta porção pode ser removida sem alteração da função imunológica, devido ao ótimo funcionamento da porção externa..

O mesmo autor refere também que na hipertrofia tonsilar efetua uma técnica conservadora (tonsilotomia), mantendo grande parte do tecido tonsilar, imunologicamente funcionante, e que a remoção do “rosto interno” da tonsila palatina, direcionado à úvula (a parte da tonsila que sai para fora dos pilares tonsilares anterior e posterior, indo em direção à úvula), é suficiente para solucionar a obstrução.

Conclusões

Da análise do exposto conclui-se que:

- 1) o Anel Linfático de Waldeyer comporta-se principalmente como um órgão imune indutor que abastece de linfócitos B produtores de anticorpos as áreas secretoras como a mucosa brônquica e nasal.^{16-18,33,35}
- 2) tanto a HA como a AR constituem nas crianças entidades clínicas benignas que representam somente um fracasso temporal para conseguir a imunocompetência.^{1,44}
- 3) ainda que exista um quadro de AR, a diminuição da capacidade de captação do antígeno por parte de epitélio da cripta é geralmente de grau parcial.
- 4) a tonsilectomia tem uma pequena influência na história natural das infecções das vias aéreas.^{35, 47}
- 5) diversos trabalhos pós-cirúrgicos enfatizam a diminuição de IgA tanto a nível sérico como salivar e nasofaríngeo.⁴⁸⁻⁵⁰
- 6) a curta duração que a hipertrofia do Anel Linfático de Waldeyer tem na criança representa uma grande plasticidade dos sistemas defensivos específicos e inespecíficos que permitem a recuperação do equilíbrio perdido.⁵¹
- 7) Salvo casos extremos de cronicidade, a inflamação do tecido tonsilar consiste em um eficiente mecanismo fisiológico através do qual o organismo se defende dos agentes patógenos que o atacam.³⁹⁻⁵²

Valorizando estes conceitos que enfatizam o importante papel defensivo do Anel Linfático de Waldeyer é importante um conselho: é prudente uma atitude criteriosa e cuidadosa, no que diz respeito à tonsilectomia, devido à evidências imunológicas, ao menos nas crianças.

Referências 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, Albini 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. Passàli 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.