

# Anatomija i imunologija tonzila

mr. sc. Davor Vagić

Klinika za otorinolaringologiju i cervikofacijalnu kirurgiju Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice", Zagreb

Anatomija Waldeyerova prstena bitna je za razumijevanje patologije tonzila. Tonzile su građene od limfnog tkiva pokrivenog tankim epitelom te ne posjeduju aferentnu limfnu drenažu već samo eferentnu. Značajnu ulogu tonzile imaju u imunološkoj reakciji, i to poglavito u humoralnoj imunosti. Poznavanje Th-1 i Th-2 puta imunog odgovora bitno je za razumijevanje uloge tonzila u imunološkoj reakciji

U četvrtom mjesecu fetalnog razvoja u udubini između drugog i trećeg brahijalnog luka stvara se duplikatura i invaginacija sluznice, iz čega se potkraj fetalnog života razvijaju palatinalne tonzile. Ostale tonzile se također razvijaju na mjestima gdje postoje škržni džepovi. Tako se u blizini ušća Eustahijeve tube stvara faringealna i tubarna tonzila, a iznad ulaza u grkljan lingvalna tonzila. Do nastanka tonzila dolazi uraštanjem epitela u vezivno tkivnu podlogu. Bitno je naglasiti da se tonzile ne mogu odvojeno promatrati svaka za sebe nego one čine jednu cjelinu – Waldeyerov prsten. On se sastoji od faringealne tonzile, dvije tubarne tonzile dvije palatinalne tonzile i lingvalne tonzile (SLIKA 1).

Palatinalne tonzile su smještene između prednjeg nepčanog luka (*m. palatoglossus*) i stražnjeg nepčanog luka (*m. palatopharyngeus*) te prema lateralno-faringealnoj fasciji iza koje se nalazi gornji striktor ždrijela. Prilikom kontrakcije mišića dolazi do pritiska na tonzilu te istiskivanja eventualnog sadržaja iz nje. Slobodna površina tonzile prekrivena je pločastim epitelom koji se proteže u dubinu kripte tonzila. Epitel u kriptama je vrlo tanak i polupropustan. Ukupno u svakoj palatinalnoj tonzili ima 8 do 10 kripta. U dubini ispod epitela nalazi se limfatično tkivo s germinativnim centrima te je pokazano da brojni limfociti infiltriraju epitel poglavito u dubljim slojevima kripta (SLIKA 2).

Faringealna tonzila (adenoidne vegetacije, tonzila Luschka) nalazi se na stražnjem i gornjem zidu epifarinksa. Opisuju je kao dvije polovice naranče s procjepom u sredini. Adenoidne vegetacije nemaju kripte i prekrivene su respiratornim epitelom. Sastoje se od limfatičkog tkiva u nježnom vezivnom tkivu te se ponašaju kao periferno smješten limfni čvor iz koga vode limfne žile u vratne limfne čvorove. Grupe limfocita koji se zovu folikuli ili germinativni centri (Goodsir) različitih su oblika, manje ili više okrugli ili ovalni sa svjetlijim centrom i tamnijim rubom. Tijekom života nakon šeste godine života adenoidne vegetacije se smanjuju, a oko 18. godine života za očekivati je da se mogu naći još samo ostaci adenoidnih vegetacija.

Lingvalna tonzila nalazi se na korijenu jezika od foramena cekuma do epiglotisa. Prekrivena je pločastim epitelom i ispod toga limfatičkim tkivom. Odvojena je od muskulature jezika slojem vezivnog tkiva.

Kao dijelovi Waldeyerova limfatičkog prstena nalaze se obostrano i nakupine limfnog tkiva u Rosenmuellerovoj udubini u blizini ušća Eustahijeve tube, koje se još zovu i Gerlahove tonzile.

Vaskularizacija svih tonzila ide preko art. carotis externe, dok se krv odvodi u venu jugularis internu preko tirolingvofacijalnog duktusa i njegovih pritoka. Vrlo je bitna limfna drenaža tonzila. Ako Waldeyerov prsten čini unutarnji prsten, onda vanjski prsten u koji vode limfni putovi iz tonzila tvore limfni čvorovi vrata. Važnost razumijevanja putova limfne drenaže naglašava i činjenica da se jedna trećina svih limfnih čvorova u tijelu nalazi na vratu.

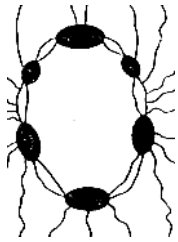
## Imunologija tonzila

Tonzile su, kao što je prije naglašeno, građene od limfnog tkiva pokrivenog prema površini tankim epitelom. Kada se uzme u obzir smještaj tonzila na ulasku u respiratorni i probavni trakt, istraživanje imunologije tonzila dodatno dobiva na važnosti. Odgovor imunološkog sustava na virus, bakteriju ili neki drugi antigen ide točno određenim putovima i time određuje dalji tijek događaja.

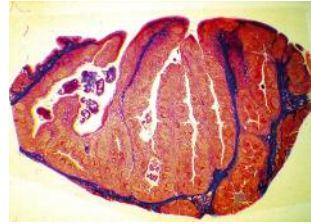
Proces specifičnog imunog odgovora počinje apsorpcijom i preradom antigena u antigen-prezentirajućim stanicama, koje se nalaze u epitelu respiratornog sustava. U respiratornom sustavu ulogu antigen-prezentirajućih stanica najčešće imaju dendritične stanice i makrofagi. Nakon prvog kontakta s antigenom, antigen-prezentirajuće stanice (APC) putuju u limfno tkivo povezano sa sluznicom, u ovom slučaju to je Waldeyerov prsten. Na ovom mjestu dolazi do prikazivanja antigena na površini antigen-prezentirajućih stanica, zajedno s glavnim kompleksima histokompatibilnosti (MHC) klase I i II. Ovakvo prepoznavanje zove se spregnuto prepoznavanje, a na taj se način aktiviraju T-limfociti. S MHC I spregnuto se aktiviraju citotoksični ili supresor limfociti staničnih biljega CD 8, dok se s MHC II spregnuto aktiviraju T-helper (Th) limfociti staničnog biljega CD 4. Aktivacija Th-limfocita odlučujuća je trenutak za dalju imunološku reakciju. Aktivacija Th-limfocita s antigen prezentirajućom stanicom, uz već navedeno spregnuto prepoznavanje, ide i preko pomoćnih molekula, i to na (APC) molekulu B 7, a na Th-limfocitu CD 28. Tijekom procesa aktivacije imunološke reakcije dolazi i do stvaranja raznih citokina, koji su jednako tako odgovorni za modulaciju imunološke reakcije. Nakon aktivacije Th-limfocita, oni se razvijaju u Th-1 ili Th-2 memorijske limfocite, te se time na neki način određuje dalji put imunološke reakcije. Po današnjim stajalištima, razvoj Th-1 memorijske stanice dovodi do normalne imunološke reakcije na taj antigen, dok u slučaju razvoja Th-2 puta dolazi do razvoja hiperaktivnosti u atopijskih osoba, te do pojačane proizvodnje IgE protutijela. Citokini koji moduliraju imunološku reakciju u smjeru Th-1 su IL-2, koji se stvara u makrofagima, te INF G, koji se stvara u *natural killerima* (NK). Za Th-2 put značajni su IL-4, IL-5 i IL-10, s tim da se IL-4 smatra najvažnijim za povećano stvaranje IgE (SLIKA 3).

Pri kroničnom tonzilitisu istraživani su odnosi limfocita *flow* citomerijom u tonzilama te je nađen odnos CD4+/CD8+ između 4,0 do 5,0 dok je u perifernoj krvi taj odnos 1,3. Odnos B/T limfocita u tonzilama je bio 1,6 prema 0,3 u perifernoj krvi, dok su citotoksični limfociti činili samo 8% limfocita prema 29% u perifernoj krvi. Iz toga se može zaključiti da su B-limfociti predominantni u upalno promijenjenim tonzilama (Lopez-Gonzales MA, 1998.).

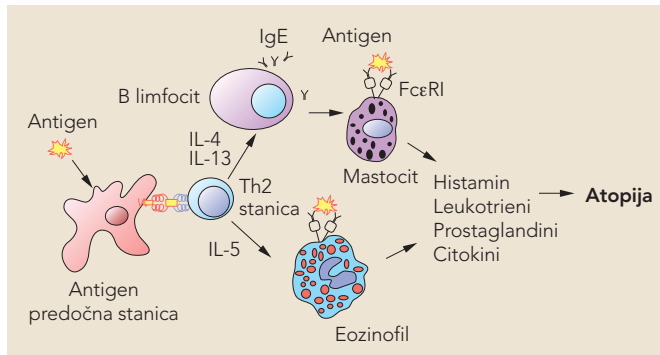
Mehanizam upravljanja migracijom limfocita B nije do kraja poznat. Smatra se da G-protein-coupled receptori i Stromal *cell-derived* faktor (SDF)-1 alfa imaju utjecaja na migraciju memorijskih B-limfocita (Bleul CC, 1997.).



Slika 1. Waldeyerov prsten sastoji se od faringealne tonzile, dvije tubarne tonzile, dvije palatinalne tonzile i lingvalne tonzile.



Slika 2. Ukupno u svakoj palatinalnoj tonzili ima 8 do 10 kripti. U dubini ispod epitela nalazi se limfatično tkivo s germinativnim centrima te je pokazano da brojni limfociti infiltriraju epitel poglavito u dubljim slojevima kripti.



Slika 3. Mehanizam nastanka alergije. Tijekom procesa aktivacije imunološke reakcije dolazi do stvaranja raznih citokina, koji su odgovorni za modulaciju imunološke reakcije.

B-limfociti, kao što je poznato, proizvode protutijela. Gledajući po vrsti protutijela, B-limfociti koji proizvode IgA protutijela nalaze se uz sluznicu IgA protutijela i većinom su sekrecijskog tipa jer sadrže antigen poznat kao sekrecijska komponenta. Ovaj gluko-protein olakšava transport imunoglobulina kroz epitel te ga čuva od proteolize i tako omogućuje IgA protutijelima djelovanje u imunološkim obrambenim mehanizmima sluznice. B-limfociti koji proizvode IgE, IgG i IgM nalaze se rasuti po cijelom limfatičkom tkivu tonzila, dok se limfociti koji proizvode IgD nalaze većinom oko germinativnih centara.

Proučavajući citokine pri stimulaciji tonzila *Streptococcus pyogenes* grupe A i *Haemophilus influenzae*, najviše su porasli IL-1 beta, IFN-gama i TNF-beta. Uspoređujući učinak navedenih bakterija na tonzile pri kroničnom tonzilitisu i hipertrofiji tonzila, pokazalo se da je porast citokina IFN-gama i TNF-beta veći kod kroničnog tonzilitisa te da se kod kroničnog tonzilitisa nalazi više MAC-387 pozitivnih makrofaga nego kod hipertrofije tonzila. Ovo istraživanje pokazuje odgovor citokina TH-1 puta pri stimulaciji bakterijama (Agren K, 1998.).

Pri bolesti tonzila moguće su i fokalozе, pod čime se podrazumijeva zadržavanje bakterija ili njegovih toksina u tonzilama te uzrokovanje bolesti u udaljenim organima (reumatska vrućica, dermatitis, monoartritis, alopecija areata). Djelovanje na udaljene organe moguće je djelovanjem toksina ili putem razvoja autoimune bolesti. Primjer autoimune bolesti je reumatska vrućica prilikom koje dolazi do nastajanja protutijela na streptokok grupe A koji se križno veže za antigene srca i subtalamičkog dijela središnjeg živčanog sustava, čime dovode do oštećenja tkiva. Pokazano je da kod reumatske vrućice dolazi do abnormalnog odgovora Th-limfocita. Ugljikohidrat iz stanične stijenke ima karakteristike antigena srčanog zaliska, dok antigen unutrašnje membrane streptokoka ima karakteristike antigena koji se nalazi kod sisavaca.

## Zaključak

Tonzile imaju značajnu ulogu u imunološkoj reakciji te je detaljnije poznavanje anatomije i imunologije neophodno za razumjevanje tonzilarnog problema. Utjecaj tonzila na regulaciju Th1 i Th2 puta humoralne imunosti danas je u centru istraživanja. Za očekivati je da će dalja istraživanja još više rasvijetliti ulogu tonzila. M

## LITERATURA

- Agren K, Brauner A, Andersson J. *Haemophilus influenzae* and streptococcus pyogenes group A challenge induce a Th1 type Of cytokine response in cells obtained from tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1998; 60(1):35-41.
- Ballenger JJ, Snow JB, editors. *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996.
- Bleul CC, Fuhlbrigge RC, Casasnovas JM, Aiuti A, Springer TA. A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) *J Exp Med* 1998; 187(5):753-62.
- Lopez-Gonzalez MA, Sanchez B, Mata F, Delgado F. Tonsillar lymphocyte subset in recurrent acute tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 43(1):33-9.
- Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Basic & Clinical Immunology*. 8th. Connecticut: Appleton & Lange, 1994.
- Šerčer A. *Otorinolaringologija*. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod, 1966.