

ASPECTE IMUNOLOGICE ÎN AFECȚIUNILE ADENOAMIGDALIENE PEDIATRICE

A. Zamfir-Chiru-Anton¹, D.C. Gheorghe²

¹Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București

²Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie“,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Mecanismele fiziopatologice ale hipertrofiei adenoizilor și amigdalelor rămân incomplet elucidate, dar numeroasele studii clinice au demonstrat că procesele proliferative din cadrul amigdalitelor hipertrofice obstructive comparativ cu cele din amigdalitele cu recurențe infecțioase sunt reglate diferit, sugerând procese fiziopatogenice diferite.

Studierea aspectelor imunologice ne permite deslușirea etiopatogeniei și, implicit, abordarea prin intermediul unor căi terapeutice specifice a afecțiunilor acestor organe limfoide cu impact important atât asupra funcțiilor cardiovasculare și neurologice, cât și asupra comportamentului copilului.

Cuvinte cheie: amigdalita la copii, răspuns imun

În cadrul afecțiunilor respiratorii la copii ce țin de sfera otorinolaringologiei, o frecvență relativ mare, în procent de 1-3, este reprezentată de apneea obstructivă în somn (1). Apneea obstructivă în somn reprezintă o afecțiune caracterizată prin episoade repetate de oprire a respirației în timpul somnului, cu hipoventilație, hipoxemie și hipercapnie decelabile (2). Cauzele pot fi reprezentate de obezitate, pe de o parte, și de efectul obstructiv exercitat de hipertrofia adenoamigdaliană, pe de altă parte (3). Amigdalele palatine reprezintă un organ de primă linie în apărarea gazdei fiind efectori ai sistemului umoral, dar și ai imunității celulare, dar pot reprezenta și un focar pentru procesele inflamatorii recurente.

Referitor la severitatea și prognosticul episoadelor de apnee în somn demonstrate prin polisomnografie, trebuie să amintim de clasificarea lui Michael Friedman (4). Aceasta cuprinde o stadializare clinică luând în considerare poziția palatului, gradul de hipertrofie a amigdalelor și indexul de masă corporală. Totodată, scorul Friedman are și o valoare predictivă a severității sindromului de apnee în somn. Astfel:

- Stadiul I – este reprezentat de poziția palatului I (la bucofaringoscopie permite vizualizarea uvulei și amigdalelor) sau II (la bucofa-

ringoscopie se vizualizează doar uvula) combinată cu o hipertrofie amigdaliană de tip III (amigdale extinse în afara pilierilor, dar care nu ating linia mediană) sau IV (amigdalele se unesc la nivelul liniei mediane);

- Stadiul II – este definit prin poziția palatului III (la bucofaringoscopie se vizualizează doar palatul moale, dar fără observarea luei și a palatului dur) sau IV (la bucofaringoscopie se vizualizează doar palatul dur) combinată cu hipertrofia amigdaliană de tip III sau IV;
- Stadiul III – palatul este în poziție I, II sau III asociat cu hipertrofie amigdaliană de tip 0, I (amigdale intravelice) sau II (amigdalele se extind puțin dincolo de marginea pilierilor).

Se consideră că toți pacienții cu indice corporal mai mare de 40 se încadrează în stadiul III.

Numeroase studii clinice realizate pe culturi celulare prelevate de la nivelul vegetațiilor adenoide și amigdalelor hipertrofice, culturi celulare care mimează fidel condițiile din vivo (5), subliniază rolul inflamației în etiopatogenia hipertrofiei adenoamigdalienne din apneea în somn, dar și din recurențele infecțioase ale amigdalelor hipertrofice. Astfel, s-a demonstrat existența unor expresii diferite ale răspunsului imun la copiii cu hipertrofie limfoidă obstructivă, manifestate prin concentrații ale recep-

Adresa de corespondență:

A. Zamfir-Chiru-Anton, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, Bd. Iancu de Hunedoara, nr. 30-32, Sector 1, București

E-mail: zamfiradina@yahoo.com

torilor pentru leucotriene (CysLTR1 și CysLTR2) mai mari decât la pacienții cu recurențe infecțioase (6). Acest fapt a explicat eficiența clinică a terapiei cu antagoniști ai receptorilor pentru leucotriene (precum Montelukast-ul) în hipertrofiile amigdaliene, cu ameliorări semnificative ale episoadelor de apnee în somn (7).

Totodată, s-au studiat receptorii pentru glucocorticoizi la nivel tonsilar atât la copiii cu boală obstructivă a amigdalelor, cât și la cei cu recurențe infecțioase amigdaliene (8). S-au remarcat concentrații mult mai crescute la copiii din prima categorie, explicând astfel eficiența administrării cortizolului local (intranazal) la pacienții cu apnee în somn (9).

Alte cercetări au urmărit bazele moleculare implicate în răspunsul imunitar al amigdalelor palatine față de antigeni, evidențiind rolul MIF în procesul inflamației. Aceasta este o protează, asociată axului hipofizo-hipotalamo-adrenalian care ar putea constitui o țintă medicamentoasă, în scopul scăderii răspunsului imunitar la antigene, în țesuturile amigdalian și adenoidian (10). Aceeași substanță inhibă efectele glucocorticoizilor. Alți autori au raportat concentrații ridicate de MIF la pacienții cu apnee obstructivă în somn, asociind nivelele sale cu severitatea clinică a bolii (11).

Reacțiile alergice pot contribui la apariția hipertrofiei adenoidiene și/sau amigdaliene. Unele studii au inclus pacienți cu alergii alimentare dovedite, în căutarea unei posibile asocieri a hiperreactivității la caseină, alfa-lactalbumină, beta-lactoglobulină (12, 13) sau ovalbumină cu răspunsul alergic al mucoaselor respiratorii. Epitopii alergenilor sunt legați specific de către imunoglobulinele de tip IgE, IgG4 și IgA. Reacția inflamatorie consecutivă legării specifice a IgE se corelează cu tipul alergenului. Toleranța față de un antigen specific poate apărea și poate duce la o scădere a reacției inflamatorii, în timp. Din contră, IgG4 își menține specificitatea legării la epitopi neschimbată, de-a lungul timpului. Din acest motiv, ele pot oferi toleranță alergică față de unele antigene, prin legarea lor competitivă la aceleași fracțiuni peptidice ca și IgE (14). Aceste informații ar putea duce la obținerea unor markeri de prognostic sau la dezvoltarea unor protocoale terapeutice noi, prin creșterea nivelului de IgG4 specifice, protectoare, la anumiți pacienți (15).

Alte studii au dozat IFN α , IFN γ , IgA, IgG, IgE în saliva pacienților cu amigdalită cronică și au identificat subpopulațiile de limfocite în țesutul obținut prin biopsie prelevat din amigdale prezentând infecții cu EBV, HPV, CMV diagnosticate și confirmate prin PCR (16). Formele de amigdalită compli-

cată cu reacții toxico-alergice au dovedit insuficiența factorilor de protecție IgG și o creștere a IgE. Pentru managementul amigdalitelor cronice s-au imaginat terapii de substituție care utilizează anticorpi (imunoglobuline pentru administrare intravenoasă). S-a mai discutat posibilitatea corectării imunității prin administrarea de IFN α , IFN γ și preparate bazate pe lizate bacteriene. Deja există studii publicate despre o asociere directă între nivelurile de IFN-gamma și celulele Th2 implicate în reacțiile inflamatorii (17, 18).

Studiul molecular al dermatitei atopice s-a concentrat pe enzimele implicate în dezintegrarea barierei epiteliale (19). Au fost descriși receptori activați de proteinaze (PAR 1 și PAR2), cu roluri critice în răspunsul pro/antiinflamator al mucoaselor respiratorii (20). Activarea lor determină secreția de IL1 și IL8, urmată de o permeabilitate vasculară crescută și un răspuns leucocitar local. Celulele T prezentatoare de antigen inițiază reacția inflamatorie și activează celulele Th2. Urmează rapid secreția de IFN-gamma, IL3, IL4, IL9 și IL13 și activarea mastocitelor, eozinofilelor și bazofilelor. Celulele dendritice epidermice produc IL1, IL6 și TNF-alfa. În evoluție, inflamația poate trece într-o formă cronică dacă IL12 și IL18 sunt secretate, urmate de un răspuns imun prin celule Th1 (21).

Răspunsul imun mediat prin celulele Th1 este intens și inițial generat de concentrații mari de IFN-gamma și TNF-alfa. Ulterior apare o reacție imună cu formare de anticorpi (mediată prin Th2), mai puțin intensă și ca o consecință a acumulării de IL6 și IL4. IL6 prezintă nivele mari în țesuturile amigdaliene, iar IL4 predomină în sânge (22).

Alte aspecte ale procesului inflamator au fost cercetate. Th1 și IFN-gamma pot inhiba producția de Th2 (23). Aceeași acțiune o are și IL18 (24). Levamisolul, un antihelmintic, poate ameliora simptomele de rinită alergică la șoareci prin creșterea nivelurilor de IL18 (25).

TNF-alfa este o citokină proinflamatorie și o chemokină pentru granulocite. Secreția sa poate fi stimulată administrând peptide de tip ovalbumină recombinată (sau alergeni similari). Rolul său poate fi demonstrat prin terapia cu anticorpi monoclonali (Infliximab, care scade producerea de TNF-alfa și răspunsul alergic mediat de Th2 (26).

SHP-1 este un regulator proteic al căilor Th2 dependente (18). Este un modulator important la nivelul căilor aeriene inferioare și superioare. Se leagă la receptorii IL4 și îi inactivează, modificând astfel răspunsul imun mediat Th2. Luând în considerație și celelalte funcții ale IL4 (stimularea eozinofilelor, mastocitelor, diferențierea celulelor Th2,

creșterea abilității macrofagelor de a prezenta antigenul, diferențierea celulelor B) se poate deduce importanța rolului reglator al proteinei SHP-1 în reacția inflamatorie.

Din punct de vedere histopatologic, în amigdalele hipertrofice epiteliul este îngustat, nu există granițe bine delimitate cu țesutul limfoid de sub epiteliul de suprafață. Foliculii limfoizi sunt măriți, cu centri germinativi hiperplazici care prezintă o zonă marginală subțire. Țesutul interfolicular este redus. În tonsilitele cu infecții recurente, epiteliul de suprafață este subțiat prezentând câmpuri de keratină. Subepitelial, foliculii limfoizi sunt mici, cu centri germinativi bine delimitați și zona marginală distinctă. În zona extrafoliculară există fibroză, iar la nivelul criptelor amigdaliene există detritusuri celulare.

În amigdalita de tip obstructiv sunt descrise creșteri în dimensiuni ale foliculilor, ce implică un număr mare de celule limfoide existente la nivelul centrilor germinativi. Astfel, în cazul copiilor cu apnee în somn s-a evidențiat proliferarea masivă a limfocitelor de tip T și totodată niveluri scăzute ale celulelor limfocitare de tip B, în timp ce în cazul recurențelor infecțioase adenoamigdaliene predomină răspunsul celular cu limfocite de tip B. Concentrația receptorilor celulelor B și T (cysteinyl LT) la acești pacienți este foarte variată. S-a discutat despre posibilitatea folosirii acestor receptori ca ținte medicamentoase în cazurile de hipertrofii amigdaliene obstructive (7).

Mastocitele sunt distribuite în regiunile interfoliculare și perivasculare. Sunt mai des întâlnite în țesutul amigdalian al pacienților alergici, în raport cu subiecții sănătoși. Activarea lor pare să fie mediata de CD4+ (celule Th2) (27).

Unele studii au dozat concentrația citokinelor în sângele periferic și s-a constatat că nu există diferențe majore între cele două tipuri de amigdalite (hipertrofice obstructive *versus* amigdale cu recurențe infecțioase). În timpul răspunsului inflamator, la nivel tonsilar, IFN γ este prezent într-o concentrație de 3-5 ori mai mare decât în cazul hipertrofiei obstructive. Aceasta sugerează un deficit în activarea sistemului imun mediat prin limfocitele T-helper (alterarea populației de limfocite T circulante, cu creșterea concentrației citokinelor proinflamatorii IL6, IFN γ , TNF α , concomitent cu scăderea citokinelor antiinflamatorii – IL10). Totuși, în ambele tipuri de afecțiuni amigdaliene, producția de citokine mediate prin limfocitele Th1 (TNF α și IFN γ) este mai mare decât cea mediata prin intermediul limfocitelor Th2 (IL6 și IL4) rezultând predominanța răspunsului imun celular față de cel umoral

(22). Recent, s-a descoperit o subgrupă de celule T helper denumite Th17 care produc citokine de tip IL17 (proinflamatorii) și care se dezvoltă diferit de limfocitele Th1 și Th2, având rol în imunitatea antimicrobiană (28).

Streptococul grup A (GAS) a fost multă vreme indicat drept cauza principală a amigdalitelor recurente. Unele studii au cercetat procesul de imunizare împotriva acestei bacterii, folosind ovalbumin-GAS (bacterii prezentând un epitop proteic similar ovalbuminei pe suprafața lor) (27). Celulele CD4+ (celule T) au mediat reacția imună. Activarea lor a fost observată în mucoasa nazală, sau în ganglionii limfatici și splină, în funcție de calea utilizată la administrarea antigenului. Când prezentarea antigenului a fost nazală, au fost înregistrate niveluri mari de CD4+, IL17 și IFN-gamma local. Sistemul imun nu dezvoltă o protecție de durată contra streptococului grup A după o primă/unică infecție. Reacția imună este de scurtă durată, mediata Th17(29). Pentru a induce un răspuns imun durabil, este necesară o producție prelungită și repetată de Th17 de către celulele CD4+ (30). Implicațiile acestui fenomen rămân a fi descoperite.

Afinitatea streptococului pentru țesutul amigdalian poate fi consecința nivelurilor ridicate de TGF-beta și IL6, la unii pacienți.

Terapia imunologică specifică ar trebui să adreseze 2 mecanisme:

- Blocarea celulelor care prezintă antigen T;
- Stimularea producției de IgG4 și inhibarea mastocitelor, eozinofilelor și IgE.

Mecanismele necesare pentru a obține aceste deziderate și desensibilizarea sunt creșterea nivelurilor de IL10 și TGF-beta. De asemenea, terapia specifică cu imunoglobuline pentru celule T ar trebui să influențeze activitatea Th2 și producția de IgE și să influențeze crească valorile IgG4 (31).

Există și studii care au cercetat concentrațiile de IL6 și IL8, în ambele tipuri de amigdalite. IL8 a fost crescută în boala recurentă, iar IL6 (împreună cu IFN-alfa) în formele de boală hipertrofică (5). Studii genetice au demonstrat o asociere între polimorfismul genei pentru IL6 și prezența unor amigdale palatine obstructive (32).

Comparativ cu hipertrofia amigdaliană de tip obstructiv, în tonsilitele recurente, la suprafața epiteliului tonsilar s-a evidențiat un grad mare de fibroză și o densitate mare a limfocitelor cu memorie (CD45R0+), limfocitelor B (CD20+), limfocitelor T citotoxice (CD8+) (33). De asemenea, densitatea imunoglobulinelor IgG, IgA, IgM și TNF- α la nivelul criptelor a fost semnificativ mai mare, fapt explicat printr-o reacție inflamatorie puternică ge-

nerată de persistența antigenelor bacteriene. Răspunsul imun mediat de limfocitele T helper (Th1) este bazat pe diferențele dintre concentrațiile locale ale TNF α și IL4. Se justifică leziunile la distanță de focarul amigdalian prin răspunsul imun anormal manifestat prin supraexpresia limfocitelor T (CD8+) combinată cu expresia scăzută a PD-1 (programmed cell death-1) și FOXP3 (fork head box protein-3) (34).

CONCLUZII

Cunoașterea mecanismelor răspunsului imun care apare diferențiat în funcție de factorul trigger

ne permite dezvoltarea unor terapii noi, țintite atât pentru boala cercetată, cât și pentru prevenirea recidivelor. Deși departe de o înțelegere perfectă, mecanismele moleculare complexe implicate în hipertrofia limfoidă și infecția amigdaliană cronică ar putea permite rezolvarea mai eficientă a unei patologii orl pediatrice foarte vechi.