

Revisión de tema

Fisiología del anillo de Waldeyer

Physiology of Waldeyer's ring

Dr. Juan Ignacio Barreras (1), Dr. Ignacio Esteban Mintz (2), Dra. Betina Beider (3)

Abstract

Waldeyer's ring is a lymphatic structure located in the pharynx. Its importance lies in local immunity, mainly through secretory immunoglobulins, and systemic immunity, through B memory lymphocytes and immunoglobulin secretion towards blood stream. We superficially reviewed the updated literature in this subject.

Key words: Waldeyer, NALT, immunity, pharynx, nasopharynx.

Resumen

El anillo de Waldeyer es una estructura linfática localizada en la faringe. Su importancia radica en la inmunidad local, principalmente a través de la secreción de inmunoglobulinas secretoras, y en la sistémica, a través de linfocitos B memoria y la secreción de inmunoglobulinas al torrente sanguíneo. Se revisa superficialmente la amplia literatura al día de la fecha.

Palabras clave: Waldeyer, NALT, inmunidad, faringe, nasofaringe.

El anillo de Waldeyer es una estructura circular de tejido linfóide localizado en las tres porciones de la faringe. Actualmente se lo considera un tejido con características inmunológicas únicas y se lo puede encontrar en la bibliografía como "tejido linfóide asociado a la nasofaringe" (nasopharynx-associated lymphoid tissue o NALT) (1). Su importancia radica no solo en la inmunidad local, sino también en la sistémica.

Si bien está presente en forma difusa en toda la pared faríngea, cuenta con cúmulos linfáticos anatómicamente notorios, llamados amígdalas o tonsilas (2). Estos cúmulos son las amígdalas linguales, palatinas, tubáricas y faríngeas o adenoides:

- Las amígdalas palatinas representan el mayor de estos cúmulos, rodeadas cada una por una cápsula definida hacia profundo y revestidas de epitelio estratificado hacia superficial. Se ubican en una cavidad o celda amigdalina conformada por los músculos palatogloso hacia anterior, palatofaríngeo hacia posterior y constrictor faríngeo superior hacia lateral, estando abierta hacia medial, frente a la contralateral. Poseen una forma irregular, con múltiples invaginaciones denominadas criptas, dentro de las cuales ocurren la mayoría de las reacciones inmunológicas locales.
- Las amígdalas faríngeas o adenoides se encuentran ubicadas en el techo de la nasofaringe o cavum y no poseen cápsula definida, siendo más bien un tejido difuso. El NALT se definió estrictamente referido a las amígdalas faríngeas, aunque su funcionalidad se extiende a todo el anillo de Waldeyer.
- Las amígdalas tubáricas son de menor tamaño y se encuentran rodeando el orificio de la trompa de Eustaquio, en forma de rodete, conocidas como rodetes de Gerlach.
- Las amígdalas linguales se encuentran ocupando las valéculas, a nivel de la base de la lengua, y su tamaño puede ser variable.

Conectando estos cúmulos se encuentra un tejido linfóide difuso, ubicado a nivel submucoso en el espesor de la pared faríngea, de una manera análoga a los tejidos MALT (mucosa asociada a tejido linfóide) de otras zonas del tubo digestivo. La forma y localización de este tejido permiten inferir su función protectora, contactando como primera línea de defensa a los patógenos extraños que pudiesen ingresar por vía aérea o digestiva (3).

Considerados tradicionalmente como órganos linfoides secundarios (4), la estructura y la función del NALT han replanteado esta posición. Además, dada la ubicación estratégica del mismo, la facili-

(1) Jefe de residentes.

(2) Médico de planta.

(3) Jefa de servicio.

dad de acceso ha permitido tomar como ejemplo a las amígdalas palatinas en el estudio del tejido linfoideo, ya sea primario, secundario o incluso terciario.

A nivel histológico, las amígdalas no difieren demasiado de la estructura de otros órganos linfoides. Se encuentran revestidas por un epitelio de tipo linforreticular, el cual consiste primordialmente en una mezcla de células epiteliales, mononucleares y dendríticas, además de otros macrófagos, llamados células de membrana o células M. Se comportan como células presentadoras de antígenos (CPA). Este epitelio se encuentra en los márgenes de las invaginaciones de las amígdalas (criptas) y en forma más difusa revistiendo la amígdala faríngea. Más en profundidad, la estructura morfológica consta de un folículo y un área extrafolicular alrededor de éste. Dentro del área folicular se pueden diferenciar un folículo primario y un secundario, siendo este último activo inmunológicamente, conformado por una zona más periférica, el manto, y otra más central, el centro germinativo. Así, podríamos decir que existen 4 áreas significativas de tejido especializado en las amígdalas: el epitelio linforreticular, el área extrafolicular, el manto y los centros germinales. La mayoría de los linfocitos presentes en las amígdalas son linfocitos B (LB) y linfocitos T helper CD4+ (LTh). Un 50-90% de estos son linfocitos B.

La función inmunológica de las amígdalas implica una serie de eventos en forma de cascada, tanto en forma local como en forma sistémica (5). La primera línea de defensa son las células M, las que reconocen al antígeno como extraño y los transportan hacia otras CPA, las células dendríticas y, en menor cuantía, los macrófagos. En ellas el antígeno debe ser interiorizado y mediante reacciones proteolíticas presentado en la membrana en forma de inmunocomplejo, con la particularidad de poder permanecer por tiempos relativamente prolongados en la misma. Este inmunocomplejo provocará, al interactuar con receptores de membrana, una activación en los linfocitos, inicialmente con los LTh, grandes productores de citoquinas tales como IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , TNF- β (actualmente llamado linfotóxina alfa o LT- α), INF- γ , TGF- β . A través de la secreción de estas moléculas y la interacción directa del inmunocomplejo se estimulan en los LB foliculares los siguientes sucesos:

- Expansión clonal.
- Hipermutación génica de las regiones Ig V (inmunoglobulina variable).

- Selección positiva de los LB capaces de interactuar con el antígeno, siendo conducidos los restantes hacia mecanismos apoptóticos.
- Regulación (downstream switching) de las regiones génicas de cadena constante de Ig (genes CH) cambiando a varios isotipos.
- Diferenciación en LB memoria y células plasmáticas (CP), capaces de producir los 5 tipos de inmunoglobulinas.
- Inducción del gen de la cadena J (J-chain gene), péptido capaz de interactuar con IgA e IgM secretorias (IgAs e IgMs), siendo crucial en la unión del antígeno a la superficie del epitelio.

Además de estos sucesos, se genera una migración de LB vírgenes o naive desde otros órganos linfoides hacia las amígdalas, los cuales llegan a través de vasos sanguíneos especializados, las vénulas de endotelio alto (HEVs; High endotelial venules).

Las inmunoglobulinas que producen las CP son principalmente IgG (65% aprox.) e IgA (20%), además de IgM, IgD e IgE. No solo son producidas y liberadas a la circulación, sino que también son secretadas al tubo digestivo. Las dos Ig con mayor importancia en tubo digestivo son la IgAs, de estructura di o trimérica, y la IgMs, de estructura pentamérica (6). Se encuentran presentes en el tapiz de moco tanto nasal como faríngeo. Su componente secretorio les permite resistir en mayor medida la proteólisis de los jugos gástricos, pudiendo estar presentes así en el resto del tubo digestivo. A tal punto que se postula que serían componentes principales de defensa sistémica y no solo a nivel local orofaríngea, permitiendo una unión veloz al antígeno que se presente y una pronta respuesta con los mecanismos descritos.

Con todo esto, podríamos resumir la función del anillo de Waldeyer o NALT en dos partes:

- **General:** Da lugar a la producción de inmunoglobulinas que luego pasarán al torrente circulatorio y al tubo digestivo. Para esto inicialmente el antígeno penetra en el fondo de las criptas amigdalinas o bien desde el torrente sanguíneo. Los linfocitos B a los cuales se presentan estos antígenos sufren una estimulación mediada por células T que los hace madurar, transformándose en LB memoria y en células plasmáticas productoras de Ig, desencadenando así una respuesta inmune sistémica.
- **Local:** A través de la producción de inmunoglobulinas secretorias, mediante un mecanismo deno-

minado simbiosis linfoepitelial. Éste es una respuesta inmunológica defensiva local, por el cual se ponen en contacto el antígeno con el tejido linfoide para que puedan -de tal modo- los linfocitos reconocer al antígeno. Debido a la emigración de linfocitos desde el interior de la amígdala, el epitelio de éstas se va dilacerando y así dejando zonas de epitelio quiescentes. El epitelio dilacerado formará una sustancia amorfa en la luz de las criptas que, eventualmente, se irá liberando hacia la luz faríngea, conocida como caseum. Luego de esto el epitelio sufrirá una regeneración y dará lugar al inicio de un nuevo ciclo. La presencia de abundante caseum en la luz de las criptas amigdalinas es indicativa de una intensa actividad funcional y su calcificación, conocida como tonsilolitos, favorecería la halitosis y la formación de abscesos periamigdalinos (7). Estos tonsilolitos son detectables mediante inspección clínica o mediante estudios radiográficos. Sin embargo estos últimos tendrían baja tasa de verdaderos positivos, probablemente debido a la variación en la calcificación, el tamaño y el número de los tonsilolitos (8).

La actividad inmunológica del anillo de Waldeyer es de mayor importancia durante la infancia, época en la que ocurren los primeros contactos con gérmenes. Previamente a esta edad la inmunidad inmadura se ve fortalecida por la ayuda materna a través de la transferencia placentaria y la lactancia posterior. Tradicionalmente se describe que, hacia la adultez, estos órganos se van atrofiando y perdiendo su relevancia inmunológica. Más allá de esto, se encuentran en constante estudio las aplicaciones que pudieran tener a nivel inmunológico estas estructuras, permitiendo o no inmunizaciones sistémicas por esta vía.

Es importante recordar la estructura difusa del NALT en toda la pared faríngea y no solo en los cúmulos descritos. Además, el NALT es parte de un sistema inmune sistémico, con todas las estructuras linfoides primarias, secundarias y terciarias que lo acompañan y que podrían compensar sus funciones en caso de ser requerido.

Como se ha dicho, la complejidad del anillo de Waldeyer se encuentra en constante estudio y justificaría más extensas y profundas descripciones a futuro.

Referencias

1. Brandtzaeg P. Potential of nasopharynx-associated lymphoid tissue for vaccine responses in the airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jun 15;183(12):1595-604.
2. Suárez C, Gil Carcedo L M, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J. Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Ed Panamericana, 2ed, cap160, p2369-2383.
3. Canessa C, Vierucci S, Azzari C, Vierucci A. The immunity of upper airways. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010 Jan-Mar;23(1 Suppl):8-12.
4. Pabst R. Plasticity and heterogeneity of lymphoid organs. What are the criteria to call a lymphoid organ primary, secondary or tertiary? *Immunol Lett.* 2007 Sep 15;112(1):1-8.
5. Nave H, Gebert A, Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil. *Anat Embryol (Berl).* 2001 Nov;204(5):367-73.
6. Brandtzaeg P. Secretory IgA: Designed for Anti-Microbial Defense. *Front Immunol.* 2013 Aug 6;4:222.
7. Rio AC, Franchi-Teixeira AR, Nicola EM: Relationship between the presence of tonsilloliths and halitosis in patients with chronic caseous tonsillitis. *Br Dent J* 2008, 204:E4.
8. M Oda et al. Prevalence and imaging characteristics of detectable tonsilloliths on 482 pairs of consecutive CT and panoramic radiographs. *BMC Oral Health* 2013, 13:54.