



Przerost tkanki limfatycznej nosogardła u dzieci – miejsce spotkania pediatry, laryngologa i immunologa

dr hab. n. med. Jarosław Paśnik

Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Klinicznej Uniwersytet Medyczny w Łodzi

W skład układu oddechowego wchodzi drogi oddechowe i płuca. Z anatomicznego punktu widzenia drogi oddechowe dzieli się na: górne drogi oddechowe, w ich skład wchodzi jama nosowa i gardło oraz dolne drogi oddechowe, do których należą: krtań, tchawica i oskrzela. Końcową część dolnych dróg oddechowych stanowią oskrzeliki łączące się bezpośrednio z pęcherzykami płucnymi. Ze względu na niedojrzałość morfologiczną i czynnościową drogi oddechowe są najczęstszą lokalizacją chorób infekcyjnych u dzieci. W artykule omówione zostały etapy dojrzewania układu oddechowego, mechanizmy chroniące go przed patogenami a także najważniejsze problemy kliniczne będące przedmiotem troski wielospecjalistycznej.

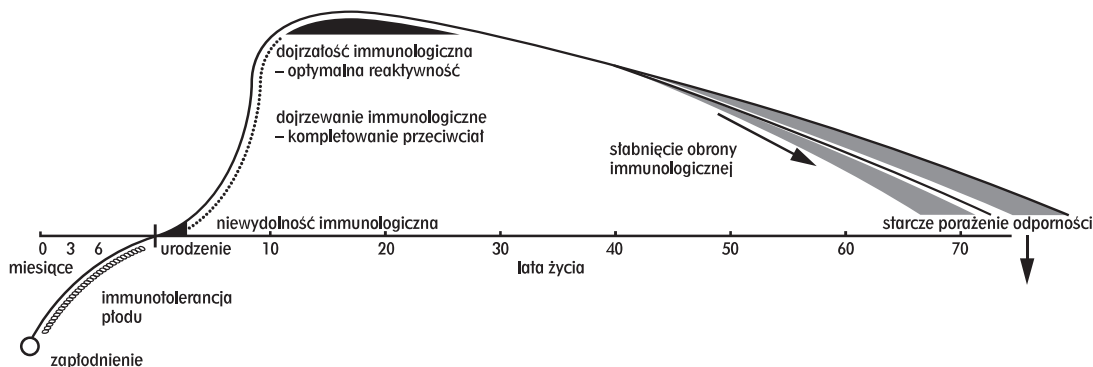
Zalążki dolnego odcinka układu oddechowego pojawiają się w czwartym tygodniu życia płodowego. Od piątego tygodnia rozpoczyna się podział pączka płucnego na dwa pączki oskrzelowe. Przez kolejne 20 tygodni dochodzi do 17 podziałów drzewa oskrzelowego i oskrzelikowego. Bezpośrednio po urodzeniu u noworodka dochodzi do dodatkowych siedmiu podziałów dychotomicznych, po których ten fragment dróg oddechowych uzyskuje ostateczny kształt. Bardzo istotne dla prawidłowego funkcjonowania układu oddechowego po urodzeniu jest czas od

24 tygodnia do rozwiązania ciąży. W tym okresie powstają woreczki końcowe wyścielone pneumocytami typu I i typu II wydzielające surfaktant. Podczas pierwszego wdechu dziecka po porodzie woreczek rozpręża się i przekształca w pęcherzyk płucny. Od pierwszego dnia życia noworodka rozpoczyna się powolny proces dojrzewania układu oddechowego. W kolejnych miesiącach przybywa pęcherzyków płucnych (noworodek ma ich około 50 mln, a już u dziecka w wieku przedszkolnym nalicza się około 300 mln). Dojrzałość morfologiczną i czynnościową układ oddechowy osiąga dopiero w wieku dorosłym. Istotne odrębności tego układu u dzieci w porównaniu do dorosłych predysponują do częstego występowania infekcji u pacjentów pediatrycznych. Górne i dolne drogi oddechowe u małych dzieci są wąskie, wiotkie i krótkie. Bardzo małe jest światło tchawicy u dzieci, do dorosłości powiększa się dziesięciokrotnie i trzykrotnie wydłuża. Słabo rozwinięty jest układ chłonny otaczający drogi oddechowe u małych dzieci. Płuca są gorzej upowietrznione, ograniczona jest rezerwa oddechowa. Dopiero około 20 roku życia stabilizuje się pojemność życiowa płuc [1].

Obok układu pokarmowego i skóry drogi oddechowe są głównym miejscem, w którym dochodzi do kontaktu z antygenami. W ciągu doby u dorosłego człowieka przez drogi

Ryc. 1

Profil immunobiologiczny w ciągu życia człowieka



oddechowe przepływa około 20 000 litrów powietrza. Błony śluzowe układu oddechowego są główną drogą penetracji czynników zakaźnych. Dlatego bardzo ważne są mechanizmy obronne obecne w błonach śluzowych. W toku ewolucji organizm wytworzył nieswoiste i swoiste mechanizmy chroniące błony śluzowe przed zagrożeniami pochodzącymi z zewnątrz.

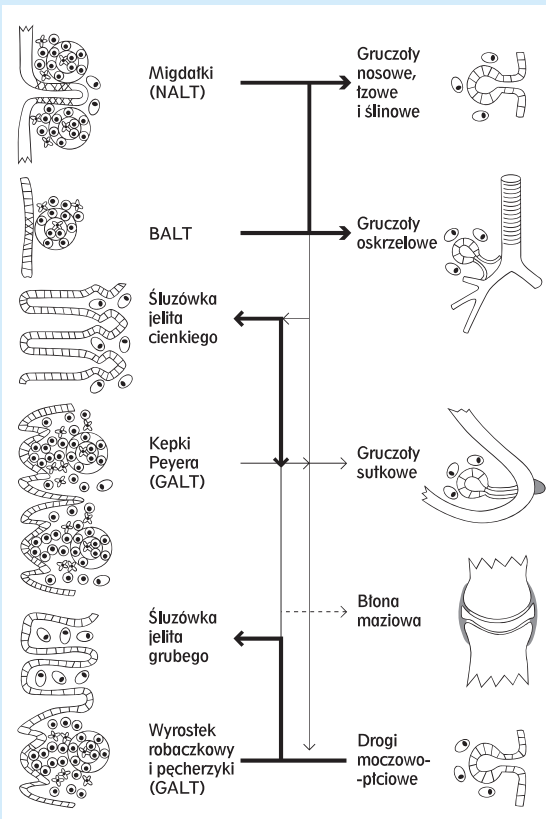
■ Odporność swoista w układzie oddechowym

Najważniejsze znaczenie ma układ odpornościowy związany z błonami śluzowymi. Składa się on z rozproszonych w błonach śluzowych i podśluzowych zorganizowanych skupisk grudek limfatycznych i grudek limfatycznych samotnych, objętych wspólną nazwą jako **tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi** (ang. mucosa-associated lymphoid tissue – MALT). W skład MALT wchodzi: tkanka limfatyczna błony podśluzowej i śluzowej jelit (ang. gut-associated lymphoid tissue – GALT), skupiska tkanki limfatycznej na poziomie oskrzeli nieobejmujące oskrzelików i pęcherzyków płucnych (ang. bronchus-associated lymphoid tissue – BALT), tkanka limfatyczna gruczołów sutkowych, łzowych, ślinianek, szyjki macicy [2, 3]. Zalicza się do niego także tkankę limfatyczną nosa i gardła, szczególnie dobrze rozwiniętą u człowieka i od niedawna nazwaną NALT (ang. nose-associated lymphoid tissue). Zdaniem niektórych autorów dodatkowo do MALT dodaje się także pierścień Waldeyera, który obejmuje migdałek gardłowy, migdałek językowy, migdałki podniebienne i trąbkowe. Morfologiczna jedność układu odpornościowego błon śluzowych opisana została w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku przez Bienenstocka i wsp. [1]. Badacze wykazali, że zetknięcie limfocytów z antygenem w błonie śluzowej jelita zapewniało ogólnoustrojową odporność w błonach śluzowych innych narządów. Jak dowiedli autorzy krytyczną rolę dla funkcjonowania wspólnego układu odpornościowego błon śluzowych odgrywają limfocyty dzięki swoim zdolnościom lokomocyjnym [4].

Głównym zadaniem układu limfatycznego błon śluzowych związanych z błonami śluzowymi jest miejscowa produkcja **wydzielniczych immunoglobulin s-IgA**. Białka te przedostają się do wydzielin takich jak sok jelitowy, ślina i łzy, aby tam pełnić funkcję ochronną. Wydzielnicze IgA wytwarzane miejscowo przez komórki plazmatyczne błon śluzowych stanowią dwie trzecie wytwarzanych w ustroju przeciwciał klasy IgA. Ich podstawową zdolnością mającą znaczenie w ochronie przed zakażeniami wirusowymi i bakteryjnymi jest neutralizowanie cząsteczek wirusów i aglutynacja bakterii. Dodatkowo s-IgA w sposób nieswoisty chronią błony

Ryc. 2

MALT tkanka limfoidalna błon śluzowych



śluzowe przed zakażeniami bakteryjnymi. Dzięki przyłączonym do ich łańcuchów ciężkich cukrowcom blokują receptory bakteryjne i zmniejszają ich adhezję do komórek nabłonka. W nowszych badaniach podkreślana jest także rola sIgA w ochronie przeciwwirusowej. Podczas transcytozy w komórkach nabłonka zakażonych uprzednio wirusem, immunoglobuliny te wewnątrzkomórkowo neutralizują cząstki wirusa i hamują jego uwalnianie. Dimery IgA wytwarzane w błonie śluzowej mogą uczestniczyć w eliminowaniu antygenów, które przedostały się do błony śluzowej ze światła jelita [3, 5].

Największą ilość sIgA w ustroju człowieka wytwarzana jest w błonach śluzowych przewodu pokarmowego. Codzienna synteza sIgA w przewodzie pokarmowym przez limfocyty B zdrowego dorosłego człowieka sięga do 5 g, ilość tej immunoglobuliny wytwarzanej w układzie oddechowym dochodzi natomiast do 1 g. Z niską produkcją sIgA w okresie dziecięcym wiąże się dużo większa niż w dorosłości skłonność do infekcji. Od momentu urodzenia stale, lecz bardzo powoli rośnie produkcja IgA przez dojrzewający układ odpornościowy [3, 4]. Dopiero około 12 roku życia wykształ-



ca się zdolność do syntezy takiej ilości sIgA jak u osoby dorosłej. U części dzieci jednak notuje się wrodzony niedobór IgA, jest to obecnie najczęściej występujący pierwotny niedobór odporności. **Dojrzewanie układu odporności, a zwłaszcza jego rosnąca zdolność do syntezy przeciwciał wydzielniczych mogą być w kolejnych latach zaburzane poprzez nieuzasadnione działania lecznicze.** Szczególnego znaczenia w kontekście wydzielniczych IgA nabiera ordynowana często w pierwszych miesiącach i latach życia doustna antybiotykoterapia. Włączanie tego typu leczenia może przynieść efekt supresyjny dla dojrzewania czynnościowego limfocytów B i opóźnić osiągnięcie dojrzałości układu odpornościowego [6, 7].

Tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi stanowi pierwszą linię obrony, co wiąże się z koniecznością inicjowania miejscowej odpowiedzi przeciwzapalnej. Jej zadanie główne polega na zwalczaniu i degradacji tego, co obce, lub jest sygnałem niebezpieczeństwa dla organizmu. Z tego względu tkanka MALT stanowi pewną miniaturę całego układu odporności. Można w niej wyróżnić część indukcyjną, zawierającą pierwotne i wtórne grudki limfocytów B i międzygrudkowe regiony z limfocytami T oraz część efektorową, obejmującą limfocyty śród błonka i błony właściwej [7, 8]. Część indukcyjna MALT jest odpowiedzialna za nabywanie kompetencji komórek efektorowych lub pamięci przez dziewicze komórki układu odpornościowego [7]. Tutaj odbywa się także transport antygenów z warstwy nabłonkowej do grudek chłonnych zlokalizowanych poniżej tej warstwy, gdzie są „przekazywane” komórkom prezentującym antygen (ang. antigen presenting cells - APC), by te przedstawiły je limfocytom, które ulegają aktywacji [2, 8]. Zaktywowane limfocyty, migrując do lokalnych węzłów chłonnych, mogą być dodatkowo aktywatorami w zakresie odpowiedzi immunologicznej przeciwko tym antygenom [6]. Spotkanie komórek układu limfatycznego z antygenem powoduje powstanie miejscowej odpowiedzi immunologicznej i efektorowych komórek plazmatycznych, które produkują specyficzne przeciwciała. Wiadomość o antygenie „lotem błyskawicy” jest rozprowadzana drogą naczyń limfatycznych i krwionośnych do wszystkich miejsc skupisk tkanki limfatycznej niezależnie od miejsca rozpoczęcia procesu [9].

W części efektorowej MALT powstają komórki pamięci oraz komórki efektorowe, które krążą we krwi, by później powrócić do błon śluzowych m.in. jako komórki plazmatyczne, syntetyzujące immunoglobuliny [8]. Spośród składników MALT stosunkowo najsłabiej została opisana

tkanka limfatyczna nosa i gardła NALT. Występuje ona w początkowym odcinku układu oddechowego. Mianem NALT pierwotnie określano tkankę limfatyczną zlokalizowaną u wejścia do kanału gardłowego u gryzoni i naczelników (z wyjątkiem człowieka) [10]. Zwierzęce tkanki NALT są dotąd dobrym modelem do badań nad analogiczną tkanką u ludzi. Obecnie według ustaleń Towarzystwa Immunologii Błon Śluzowych [11] do tkanki NALT u ludzi należą: pierścień Waldeyera, obejmujący migdałek gardłowy i językowy oraz migdałki trąbkowe i podniebienne, jak również grudki chłonne rozproszone w błonie śluzowej gardła oraz boczne pasma tkanki chłonnej, umiejscowione na tylnej ścianie gardła [12]. U małych dzieci opisano dodatkowe struktury tkanki NALT, w postaci grudek chłonnych oraz pojedynczych limfocytów umiejscowionych w nabłonku, przeważnie w górnej ścianie jamy nosowej i środkowej małżowinie nosowej [1, 12]. Pierwsze struktury tkanki NALT u myszy pojawiają około siódmego dnia życia. Do inicjacji organogenezy NALT u myszy niezbędne są komórki o fenotypie CD3-CD4+CD45+, a proces jej dojrzewania zachodzi pod wpływem antygenów środowiska zewnętrznego [13]. Tkanka ta jest wysoce zorganizowana i składa się z agregatów pierwotnych i wtórnych grudek chłonnych, oddzielonych przestrzeniami międzygrudkowymi [14]. Grudki te zawierają przeważnie limfocyty B, podczas gdy w międzygrudkowych obszarach tkanki dominują limfocyty T [13, 14]. Analiza komórek tkanki NALT na podstawie profilu cytokin wykazała, że obecne są w niej dziewicze komórki T, kompetentne do przejścia w efektorowe komórki Th1, Th2, Treg, CTL czy Th17 [13]. Ponadto blisko 50% komórek w NALT stanowią limfocyty B, wśród których są komórki produkujące s-IgA [13]. Zubożenie tkanki o niektóre składowe, na przykład wycięcie migdałka gardłowego i migdałków podniebnych zmniejsza stężenie s-IgA w wydzielinie z nosa i gardła [13].

Drugą ważną częścią MALT jest tkanka limfatyczna związana z oskrzelami **BALT.** Tym mianem określa się obecnie grudki tkanki limfatycznej umiejscowionej w błonie właściwej oskrzeli, nabłonek pokrywający grudki oraz pojedyncze limfocyty przechodzące przez ten nabłonek [45]. Tkanka ta występuje u większości ssaków, u ludzi obecna jest jedynie w dzieciństwie. Istnieją jednak pewne czynniki takie jak przewlekłe choroby układu oddechowego, palenie papierosów, które sprzyjają utrzymywaniu się tej tkanki także w okresie dorosłości [15]. Wydaje się, że elementy BALT obecne u dzieci i młodzieży oraz u osób dorosłych mogą być indukowane w czasie procesów zapalnych, w których czynnikami indukującymi są chemokiny

CXCL13, CCL19 i CCL21 [16]. Rozwój tkanki BALT związany jest prawdopodobnie z ekspozycją na alergeny wziewne [17]. Możliwe znaczenie w rozwoju tej tkanki przypisuje się limfocytom T regulatorowym [2]. W skład tkanki BALT zalicza się izolowane grudki chłonne, a także większe agregaty zbudowane z grudkowatej tkanki chłonnej, umiejscowione głównie przy rozwidleniu drzewa oskrzelowego [17]. Wykazano, że izolowane grudki chłonne tkanki BALT położone są w nabłonku (nad błoną właściwą) i są otoczone nabłonkiem towarzyszącym grudkom [17]. Skupiska komórek (agregaty tkanki limfatycznej), podobnie jak w tkance NALT, zbudowane są głównie z limfocytów B, natomiast limfocyty T umiejscowione są w obszarach międzygrudkowych [15]. W tkance BALT limfocyty B stanowią około 60%, zaś limfocyty T – około 40% [2, 3]. Na modelu zwierzęcym dowiedziono, że większość komórek B w BALT wykazuje ekspresję powierzchniową immunoglobuliny A oraz M [2]. Dodatkowo w tej tkance występują komórki dendrytyczne, a także fibroblasty, retikulocyty oraz makrofagi [18]. W BALT występuje nieznaczna przewaga liczby limfocytów B; komórek o tym fenotypie wytwarzających IgA jest mniej niż w GALT.

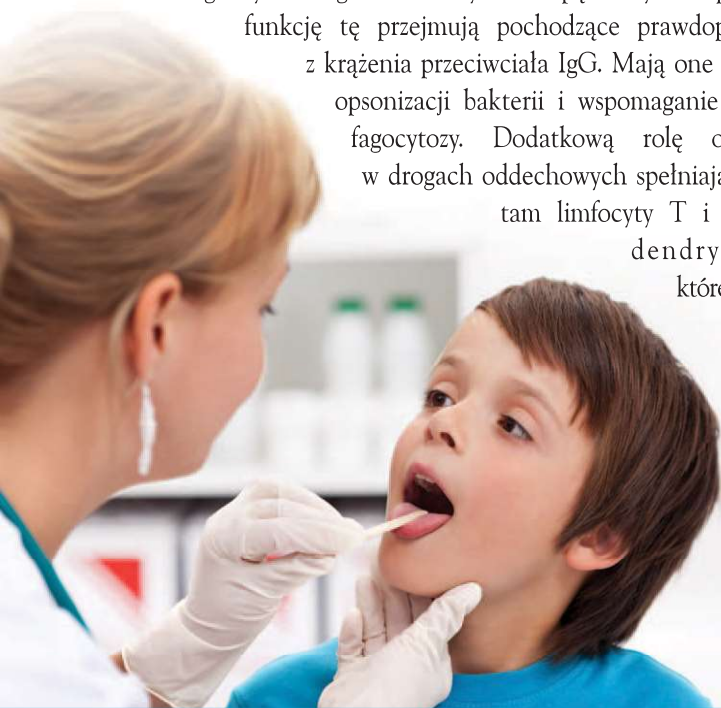
Rolą tkanki limfatycznej układu oddechowego, analogicznie jak GALT, jest generowanie miejscowej odpowiedzi układu odpornościowego prowadzącej do wytwarzania IgA. Ważna rola protekcyjna s-IgA polega na opłaszczaniu i aglutynacji drobnoustrojów, ich działaniu bakteriostatycznym i neutralizacji toksyn. Znaczenie ochronne tych immunoglobulin wydaje się być ograniczone jedynie do górnych dróg oddechowych. W pęcherzykach płucnych funkcję tę przejmują pochodzące prawdopodobnie z krążenia przeciwciała IgG. Mają one zdolność opsonizacji bakterii i wspomaganie procesu fagocytozy. Dodatkową rolę ochronną w drogach oddechowych spełniają obecne tam limfocyty T i komórki dendrytyczne, które regulują

rozpoznanie i odpowiedź na antygeny, które wniknęły do dróg oddechowych [2, 4].

■ Odporność nieswoista w układzie oddechowym

Wśród nieswoistych mechanizmów obronnych układu oddechowego obok bariery anatomicznej błony śluzowej należy wymienić barierę fizykochemiczną. W jej skład wchodzi: wydzielany śluz, transport śluzowo-rzęskowy, filtracja powietrza, odruch kichania, odruch kaszlu, odruch nagłośni i drenaż chłonny. Bardzo istotny dla właściwego funkcjonowania obrony przeciwniekcyjnej dróg oddechowych jest **transport rzęskowo-śluzowy**, który ułatwia usuwanie cząstek na zewnątrz. Wielowarstwowy nabłonek migawkowy jest obecny w silnie unaczynionej błonie śluzowej jamy nosowej. Jego urzęsione komórki wyposażone są w wici i rzęski, które ułatwiają transport substancji po powierzchni nabłonka [5, 8]. Na powierzchni każdej komórki nabłonka rzęskowego obecnych jest około 40 rzęsek, które z obecnymi tam także mniejszymi rzęskami poprzez ruch zapewniają przesuwanie się śluzu pokrywającego nabłonek w kierunku gardła. Tutaj odbywa się odrzucenie lub połknięcie wydzieliny. Swobodny ruch falowania i wymiatań rzęsek uwarunkowany jest od właściwej gęstości śluzu [3, 4]. Zaburzenia mechanizmów oczyszczania rzęskowo-śluzowego, skrzywiona przegroda nosa czy obrzęk alergiczny błony śluzowej ograniczają lub upośledzają funkcję nosa. Nawet niewielkie uszkodzenie bariery śluzowo-rzęskowej zwiększa liczbę alergenów, wirusów, cząstek toksycznych i kurzu, które osadzają się na błonie śluzowej. Czynniki sprzyjającymi takim sytuacjom są: przebywanie w suchych pomieszczeniach i oddychanie suchym powietrzem, obecność pyłów, kurzu i dymu tytoniowego, a także czynników chemicznych [3, 4]. Nagromadzenie się śluzu w drogach oddechowych obserwuje się także przy nieprawidłowej ruchomości rzęsek lub jej całkowitym braku. Takie stany obserwuje się w przewlekłych zapaleniach błony śluzowej dróg oddechowych, a także chorobach uwarunkowanych genetycznie: mukowiscydozie lub zespo- le Kartagenera [4].

W obronie dróg oddechowych przed zakażeniami mikroorganizmami duże znaczenie ma ich zabijanie przez białka o szerokim spektrum działania bakteriobójczego, a także mobilizacja obecnych w układzie oddechowym komórek żernych: granulocytów obojętnochłonnych i makrofagów. Obok nich wśród elementów odporności naturalnej (wrodzonej, nieswoistej) mającej swój udział w ochronie przed patogenami w układzie oddechowym wyróżnić należy: lak-





toferynę, lizozym, α -antytrypsynę, defensyny, katelicydyny, opsoniny, interferony, fibronektynę, kolektyny (białka surfaktantu A i D) i tlenek azotu. Zadaniem neutrofilów i makrofagów jest fagocytoza bakterii i grzybów. Makrofagi dodatkowo mają zdolność prezentacji antygenów limfocytom T przy udziale antygenów głównego układu zgodności tkankowej (ang. major histocompatibility complex – MHC) klasy II [5].

Nabłonek dróg oddechowych pokryty jest dwuwarstwową wydzieliną. W niej stale poruszają się rzęski. Lepka zawierająca śluz górna warstwa wydzieliny spełnia dwie role: zlepia większe cząstki o charakterze pyłów i blokuje receptory mikroorganizmów, a także pokrywa drogi oddechowe gęstą, nieprzepuszczalną dla cząstek większych niż 100 nm siatką. Warstwa dolna śluzu zawiera duży arsenał białek bakteriobójczych, takich jak: lizozym, laktoferyna, wydzielniczy inhibitor proteazy leukocytarnej (ang. secretory leukocyte proteinase inhibitor – SLPI), defensyny β , wydzielnicza fosfolipaza. Znaczenie ochronne tych białek wzmocnione jest największą ich kumulacją u wrót dróg oddechowych, w wydzielinie nosa stężenie lizozymu wynosi 250-500 mg/ml, a laktoferyny 80-200 mg/ml. Dwa typy β -defensyn obecne w układzie oddechowym człowieka: HBD-1 (wytwarzana konstytutywnie) i HBD-2 (wydzielana pod wpływem stymulacji cytokinowej lub bakteryjnej) wykazują działanie antybiotykopodobne, działają chemoaktywnie na komórki dendrytyczne i limfocyty T, aktywują układ dopełniacza, trypsynę, elastazę i proteazy uwalniane przez komórki żerne podczas zapalenia. [5, 19].

Jakie są szanse na wygraną z mikroorganizmami, kiedy te przekroczą pierwszą linię obrony układu oddechowego? Decydujące znaczenie mają wtedy mechanizmy odporności wrodzonej zależne od obecności na komórkach receptorów rozpoznających wzorce (ang. pattern recognition receptors – PPR), w tym receptorów Toll-podobnych. Receptory te obecne są na komórkach układu odporności, komórkach śródbłonna i nabłonkowych. W zależności od rodzaju sygnałów niebezpieczeństwa i rodzaju komórek je odbierających następuje koordynacja i ukierunkowanie odpowiedzi immunologicznej. Na przykład receptorami PPR w pęcherzykach płucnych są białka A i D surfaktantu. Po ich aktywacji przez sygnały niebezpieczeństwa dochodzi do nasilenia miejscowej odpowiedzi przeciw drobnoustrojom, zwiększa się ich aglutynacja, co ułatwia eliminację mikroorganizmów przez transport rzęskowy [20]. Białko A surfaktantu posiada zdolność wiązania oligosacharydów różnych drobnoustrojów i indukowania fagocy-

tozy przez receptory wspólne z C1q układu dopełniacza.

Przerost tkanki chłonnej w okolicy nosogardła

Najważniejsze znaczenie dla przerostu układu chłonnego w okolicy nosogardła odgrywają czynniki zewnętrzne, wśród których wymienić należy nawracające infekcje wirusowe i bakteryjne. Są one silnymi sygnałami niebezpieczeństwa stymulującymi wszystkie elementy układu odpornościowego okolic gardła. Proces zapalny spowodowany infekcją może dotyczyć migdałków lub przenosić się także na migdałki z jamy nosowej, błon śluzowych jamy ustnej i zębów, a u pacjentów starszych z zatok. Powiększenie masy tkanki limfatycznej gardła notuje się u dzieci, które stykają się pierwszy raz z dużą grupą rówieśniczą w żłobku lub przedszkolu.

Do najczęstszych stanów zapalnych górnych dróg oddechowych związanych z zaburzeniem miejscowej odpowiedzi przeciwzapalnej w obrębie nosogardła należy przewlekłe zapalenie tkanki chłonnej gardła. Jest to choroba będąca najczęstszą przyczyną konsultacji lekarskiej u pacjentów pediatrycznych, a nieleczona może być zapalnikiem wielu powikłań i zakażeń. Tak duża częstość zachorowań spowodowana jest dużym narażeniem gardła na ekspozycję na czynniki patogenne. Dodatkowo **duża ilość tkanki łącznej nagromadzona w obrębie gardła sprawia, że proces zapalny jest bardzo dynamiczny**. Zapalenia gardła mimo najczęściej łagodnego i szybko mijającego nieżyty stanowią problem diagnostyczny, który nie może być traktowany schematycznie i uniwersalnie. Ostre zapalenia pierścienia chłonnego częściej występują u dzieci starszych i młodzieży, rzadziej w okresie zanikania tkanki chłonnej [21, 22].

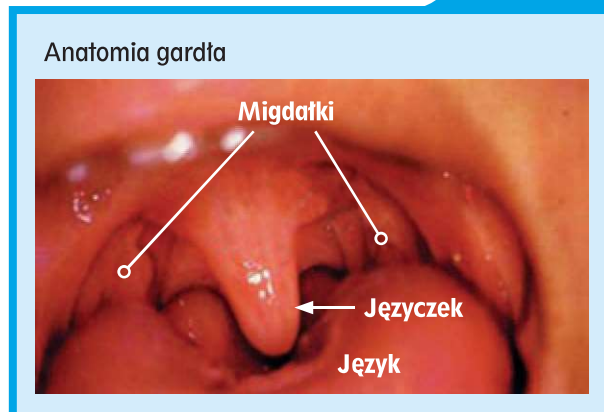
Bardzo ważne z punktu widzenia odpowiedzi tkanki limfoidalnej na zakażenie u dzieci jest czy kontakt z patogenem ma charakter pierwotny czy wtórny. Pierwotny kontakt uruchamia w układzie odpornościowym kaskadę zjawisk, w jej skład wchodzi fagocytoza, prezentacja antygenów przez komórki prezentujące antygen, stymulacja dziewięciu limfocytów T i B, generowanie odpowiedzi z udziałem limfocytów Th1 i Th2, powstawanie odpowiedzi cytotoksycznej (limfocyty Tc), synteza przeciwciał i powstawanie pamięci immunologicznej limfocytów T i B. Ponowny kontakt ze znanym patogenem powoduje pobudzenie komórek pamięci, co klinicznie odbywa się w sposób bardziej dynamiczny – odpowiedź jest szybka i silna [5, 21]. W przypadku zakażeń przewlekłych powstaje niekiedy trudny do opanowania **mechanizm błędnego koła**. Zwykle nie dochodzi wtedy do całkowitej eliminacji bakterii patogen-

nych [22]. Układ odpornościowy rozpoznaje je jako sygnały niebezpieczeństwa i jest stale mobilizowany do nie w pełni wydolnej i efektywnej odpowiedzi przeciwbakteryjnej. Przedłużająca się stymulacja i nadmierna proliferacja poszczególnych populacji komórek układu odpornościowego prowadzi do zwiększenia masy migdałków. Przewlekły stan zapalny może być dodatkowo podsycany przez alergiczną odpowiedź przeciwko antygenom bakteryjnym [22]. Bardzo podatny grunt, na jaki trafia ten przewlekły proces w przypadku dzieci młodszych, u których mechanizmy obronne są niedostatecznie dojrzałe sprawia, że **w tej grupie wiekowej przerost układu limfatycznego gardła jest szczególnie trudny do opanowania.**

Czynnikami patogenetycznymi ostrego zapalenia migdałków są czynniki wirusowe, które zwykle poprzedzają zakażenia bakteryjne. Adenowirusy, wirus grypy typu A, wirus paragrypy, *Herpes simplex*, enterowirusy, rinowirusy są przyczyną 80-85% wszystkich infekcji w okresie jesiennym [23]. W przypadku zakażeń bakteryjnych najczęściej z wymazów hodowane są paciorkowce β -hemolizujące grupy A, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis* [24]. Tuż po porodzie kolonizacja bakteryjna migdałków odbywa się bakteriami pochodzącymi głównie ze skóry matki. Flora bakteryjna gardła jest różna w kolejnych latach naszego życia. Najczęściej izoluje się *Streptococcus viridans* i *Neisseria*. Flora fizjologiczna chroni przed kolonizacją szczepami patogenymi poprzez blokowanie kompetycyjne, a także przez tworzenie niekorzystnego dla rozwoju innych bakterii mikrośrodowiska. Bakterie fizjologiczne stymulują układ odpornościowy migdałków i utrzymują jego mobilizację na zagrażające patogeny [24, 25].

W wymazie z gardła u pacjentów z przerostem układu chłonnego najczęściej stwierdzana jest obecność *Haemophilus influenzae* oraz β -hemolizującego paciorkowca grupy A [26]. Tym bakteriom przypisuje się dominującą rolę w przeroście tkanki limfatycznej indukowanej nadkażeniem bakteryjnym. Zakażenie paciorkowcem β -hemolizującym grupy A, może być ponadto przyczyną silnych reakcji autoimmunizacyjnych. Przewlekłe zapalenie migdałków podniebiennych może swoim zasięgiem obejmować nie tylko krypty migdałkowe, ale także zęb i tkanki okołomigdałkowe. Innym powodem przerostu i przewlekłego zakażenia migdałków podniebiennych jest też zmniejszenie liczby komensali bakteryjnych, co powoduje wzrost liczby potencjalnych patogenów. Nabłonek krypt migdałkowych ulega metaplastyce do płaskiej, obserwuje się też stopniowy rozwój tkanki włóknistej zrębu migdałków [27].

Fot. 1



Poznanie mechanizmów odporności miejscowej w górnych drogach oddechowych, zarówno gałęzi swoistej, jak i nieswoistej doprowadziło do bardziej ostrożnego podejmowania decyzji w sprawie kwalifikacji do tonsilektomii. Ze względu na wymagający kilku lat proces dojrzewania układu odporności **tylko wyjątkowo usuwa się migdałki przed ukończeniem czwartego roku życia.** Przerośnięte migdałki podniebienne mogą zmniejszać drożność dróg oddechowych i prowadzić do wystąpienia zespołu bezdechu obturacyjnego podczas snu. Dlatego też, w takim przypadku należy rozważyć wykonanie tonsilotomii, jako zabiegu redukującego dolegliwości i oszczędzającego bardzo ważną dla odporności i aktywną tkankę. Dopiero u dzieci starszych, a także przypadku wystąpienia chorób odogniskowych, po wykluczeniu innych ognisk siejących należy podjąć decyzję o usunięciu migdałków.

Dzięki coraz liczniej pojawiającym się artykułom o mechanizmach odporności miejscowej w układzie oddechowym wzbogaca się wiedza na temat obronności błon śluzowych. Wciąż jednak jest ona niewystarczająca dla wypracowania strategii postępowania z nadmiernym przerostem układu chłonnego nosogardła. Algorytm postępowania w przypadku pacjentów pediatrycznych musi uwzględniać racje zarówno laryngologa, pediatry i immunologa.





■ Piśmiennictwo

1. Bienenstock J., Pery DY.: Immune mechanisms of mucosal resistance. *Med Clin North Am.* 1972, 56 (2): 391-402
2. Lasek W.: Układ odpornościowy związany z błonami śluzowymi. w: Gołąb J., Jakóbsiak M. Lasek W., Stokłosa T.: Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN 2007, 263-276
3. Chapel H., Haeney M., Misbah S., Snowden N.: Immunologia kliniczna. Wyd. Czelej, Wyd. 1, Lublin 2009
4. Zeman K.: Mechanizmy obronne układu oddechowego. w: Zasady stosowania doustnych preparatów immunomodulujących pochodzenia bakteryjnego w profilaktyce zakażeń dróg oddechowych, red. D. Jurkiewicz, Wyd. Med. Prakt., Warszawa 2012, 15-22
5. Suzuki T., Chow C.W., Downey G.P.: Role of innate immune cells and their products in lung immunopathology. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008; 40: 1348-1361
6. Bienenstock J.: Mucosal immunological protection mechanisms in the airways. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986; 147: 62-71
7. Bull P.D.: Wyrośla adenoidalne. Wykłady z otolaryngologii, Via Medica, Gdańsk 1999, 133-135
8. Jónsdóttir I.: Maturation of mucosal immune responses and influence of maternal antibodies. *J Comp Path* 2007; 137: 20-26
9. Richmond I., Pritchard G.E., Ashcroft T. i wsp.: Bronchus associated lymphoid tissue (BALT) in human lung: its distribution in smokers and non-smokers. *Thorax* 1993; 48:1130-1134
10. Cesta M.F.: Normal structure, function, and histology of mucosa associated lymphoid tissue. *Toxicol Pathol* 2006; 34: 599-608
11. Brandtzaeg P., Kiyono H., Pabst R. i wsp.: Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunol* 2008; 1: 31-37
12. Debertin A.S., Tschernig T., Tonjes H. i wsp.: Nasal-associated lymphoid tissue (NALT): frequency and localization in young children. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 503-507
13. Kunisawa J., Nochi T., Kiyono H.: Immunological commonalities and distinctions between airway and digestive immunity. *Trends Immunol* 2008; 29: 505-514
14. Carragher D.M., Rangel-Moreno J., Randall T.D.: Ectopic lymphoid tissues and local immunity *Sem Immunol* 2008; 20: 26-42
15. Kocks J.R., Davalos-Misslitz A.C.M., Hintzen G. i wsp.: Regulatory T cells interfere with the development of bronchus-associated lymphoid tissue. *J Exp Med* 2007; 204: 723-734
16. Tschernig T., Pabst R.: Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult but in different diseases. *Pathobiology* 2000; 68: 1-8
17. Bienenstock J., McDermott M.R.: Bronchus- and nasal-associated lymphoid tissues. *Immunol Rev* 2005; 206: 22-31
18. Elmore S.A.: Enhanced histopathology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicol Pathol* 2006; 34: 687-696
19. Cole A.M., Waring A.J.: The role of defensins in lung biology and therapy. *Am J Resp Med* 2002; 1: 249-259
20. Torrelles J.B., Azad A.K., Henning L.N. i wsp.: Role of C-type lectins in mycobacterial infections. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 102-112
21. van Kempen M.J.P., Rijkers G.T., Van Cauwenberge P.B.: The immune response in adenoids and tonsils. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122: 8-19
22. Modrzyński M.: Rola alergii w patologii układu chłonnego gardła. *Nowa Medycyna – Rynolergologia II*, 2000, 7, 29-31
23. Richardson M.A.: Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Med Clin North Am* 1999, 83: 75-83
24. Brook I.: Effects of antimicrobial therapy on the microbial flora of the adenoids. *J Antimicrob Chemother* 2003; 5: 1331-1337
25. Brodsky L., Koch J.: Bacteriology and immunology of normal and diseased adenoids in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993, 119, 821-829
26. Kuhn J.J., Brook I., Waters C.L. i wsp.: Quantitative bacteriology of tonsils removed from children with tonsillitis hypertrophy and recurrent tonsillitis with and without hypertrophy. *Ann Otol Rhinol. Laryngol* 1995; 104: 646-652
27. Woodland D.L., Randall T.D.: Anatomical features of anti-viral immunity in the respiratory tract. *Sem Immunol* 2004; 16: 163-170