



Órganos linfoides terciarios



Los órganos linfoides son estructuras especializadas en donde se llevan a cabo procesos fundamentales para el sistema inmunitario; si bien pueden ser clasificados a partir de diferentes criterios, una de las maneras más comunes es de acuerdo con las funciones que desempeñan:

- Primarios o centrales: Son los sitios en donde se generan y maduran las diferentes estirpes celulares. A partir del nacimiento, estos órganos son fundamentalmente la médula ósea y el timo.
- Secundarios o periféricos: Son los sitios donde se da la activación, diferenciación y proliferación de las células del sistema inmune. Dentro de estos tenemos al bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfoide asociado a piel (SALT) y mucosas (MALT).

Recientemente se ha descrito una nueva clasificación de órganos linfoides en donde están contemplados los órganos linfoides terciarios (OLT), también conocidos como tejidos ectópicos linfoides. Estos órganos se desarrollan después del nacimiento en un sitio en donde existe una respuesta inflamatoria no resuelta y se caracterizan por un infiltrado persistente de células inmunitarias, neoformación de vasos linfáticos y de vénulas de endotelio alto.

Para poder clasificar a un órgano linfoide como terciario es necesario ver microscópicamente el tejido y que cumpla con los siguientes criterios (**Figura 1**):

1. El infiltrado debe estar organizado y tener una zona de linfocitos T y una de linfocitos B.
2. La zona de linfocitos T debe tener células reticulares fibroblásticas.
3. La zona de linfocitos T debe tener vénulas de endotelio alto, cuyo papel es importante para el tránsito linfocitario hacia el órgano.
4. Existe evidencia de cambio de isotipo de inmunoglobulinas y reacción de centro germinal en los folículos secundarios.
5. Está presente la enzima desaminasa inducida por activación (AID), que participa en los procesos de maduración de las inmunoglobulinas.
6. Se encuentran células dendríticas foliculares en la zona de linfocitos B.
7. Estas estructuras no se encuentran encapsuladas.
8. No cuentan con vasos linfáticos aferentes.

Cabe señalar que no todos los procesos de infiltración por células inmunitarias derivan en la formación de OLT, ya que estos procesos de infiltración de células del sistema inmune pueden derivar en formación de granulomas cuya función es limitar un foco inflamatorio mediante la formación de una cápsula alrededor del sitio de inflamación o persistir como un infiltrado inflamatorio crónico. En el caso de los OLT, el infiltrado celular adquiere una arquitectura definida que comparte ciertas similitudes con un órgano linfoide secundario, cuya función está enfocada en generar una respuesta inmune contra un estímulo a partir de la diferenciación de células plasmáticas productoras de anticuerpos y linfocitos T efectores.

El desarrollo de OLT se relaciona mucho con enfermedades en las cuales existe una estimulación perpetua del sistema inmunológico. Algunos estímulos que pueden desencadenar la formación de órganos linfoides terciarios son:

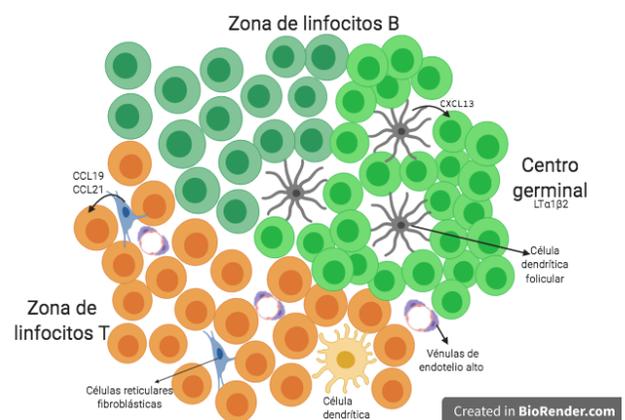


Figura 1. Organización de un órgano linfoide terciario

- Infecciones crónicas o persistentes: En infecciones causadas por el virus de la influenza o bacterias como *H. pylori* se puede inducir la formación de estas estructuras. En el primer caso, se pueden formar OLT para mantener y reactivar una respuesta de células T CD8⁺ de memoria y la formación de anticuerpos contra las partículas virales.
- Autoinmunidad: En pacientes con artritis reumatoide hay formación de OLT cerca de las articulaciones, también en los riñones de personas con lupus eritematoso sistémico, en el hígado de pacientes con cirrosis biliar primaria, en la glándula tiroides de pacientes con tiroiditis de Hashimoto, en los plexos coroideos de pacientes con esclerosis múltiple, y en el timo de pacientes con miastenia gravis. En algunos estudios se ha propuesto que la presencia de estos OLT puede llevar a la propagación de la respuesta autoinmune y a la formación de inmunocomplejos.
- Cáncer: Existe evidencia de formación de órganos linfoides terciarios en tumores como melanoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas, carcinoma de mama, linfoma MALT, entre otros. En pacientes con carcinoma colorrectal, se ha observado que la presencia de OLT se correlaciona con la presencia de linfocitos infiltrantes del tumor, que lleva a los pacientes a tener un mejor pronóstico.
- Injertos: La formación de OLT se observa en pacientes que reciben trasplantes de corazón, hígado y riñón como respuesta al constante estímulo generado por el órgano trasplantado. También en los pacientes que requieren el uso de prótesis invasivas, como un clavo intramedular con fijadores externos, tras sufrir alguna fractura ósea.
- Causas ambientales: Hay formación de estos órganos en fumadores de larga evolución, trabajadores que padecen neumonitis laborales por inspiración constante de materiales como textiles, polvos o metales como el asbesto.
- Estímulo inflamatorio crónico persistente: En algunos modelos de aterosclerosis, se ha visto que la formación de estas estructuras puede llevar a la formación de células reguladoras para la limitación del daño.

Para la formación de un OLT deben estar presentes señales derivadas de citocinas como linfotoxina $\alpha_1\beta_2$ (LT $\alpha_1\beta_2$), RANK-L e IL-7. La formación de vénulas de endotelio alto y la presencia de quimiocinas como CCL19, CCL21 y CXCL13 permiten el reclutamiento celular por zonas, como en los órganos linfoides secundarios.

Referencias

1. Jones GW, Hill DG, Jones SA. Understanding immune cells in tertiary lymphoid organ development: it is all starting to come together. *Front Immunol* 2016; 7:401
2. Lin L, Hu X, Zhang H, Hu H. Tertiary Lymphoid Organs in Cancer Immunology: Mechanisms and the New Strategy for Immunotherapy. *Front. Immunol.* 2019 10: 1398.
3. Next K, Perros F, GeurtsvanKessel CH, Hammad H, Lambrecht BN. Tertiary lymphoid organs in infection and autoimmunity. *Cell* 2012; 33(6): 297-305.
4. Pabst R. Plasticity and heterogeneity of lymphoid organs What are the criteria to call a lymphoid organ primary, secondary or tertiary? *Immunology Letters* 2007; 11(2) 1–8.
5. Weiss JM, Cufi P, Le Panse R, Berrih-Aknin S. The thymus in autoimmune Myasthenia Gravis: Paradigm for a tertiary lymphoid organ. *Revue Neurologique.* 2013; 16(9): 640–64.
6. Shipman WD, Dasoveanu DC, Lu TT. Tertiary lymphoid organs in systemic autoimmune diseases: pathogenic or protective? *F1000Res.* 2017 Feb 28;6:196.

Última revisión: Marzo de 2020