

Medical sciences (2019) 1–8



Tonsillectomy and immune system

Nora Šiupšinskienė^{1,2}, Vytautas Junčys³, Deimantė Pociūtė⁴

*¹The Hospital of Lithuanian University of Health Sciences
Department of otorhinolaryngology.*

²Klaipeda University Faculty of Health Sciences Department

³Republican Hospital in Klaipeda.

⁴Lithuanian University of Health Sciences Medical Academy

ABSTRACT

The article presents a literature review about tonsils function and tonsillectomy (TE) impact to the immune system. Research assess whether TE could be a treatment option for psoriasis or immunoglobulin A nephropathy. In most articles analyzed conclusions were that tonsillectomy did not have a significant effect on immune system, both systemically and locally. When assessing the influence of TE on chronic diseases, authors point out the benefits of surgery, when chronic infection is eliminated. The notion that tonsils are a significant functional unit of the immune system was not substantiated.

Keywords: tonsillectomy, local immune system, immunoglobulin A nephropathy, psoriasis

Tonzilektomija ir imunitetas

Nora Šiupšinskienė^{1,2}, Vytautas Junčys³, Deimantė Pociūtė⁴

¹*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė. Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika*

²*Klaipėdos universiteto Sveikatos mokslų fakultetas*

³*Respublikinė Klaipėdos ligoninė*

⁴*Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas Medicinos Akademija*

Santrauka

Straipsnyje pateikiama literatūros analizė apie gomurinių tonzilių bei tonzilektomijos (TE) reikšmę žmogaus organizmui. Apžvelgiama operacijos galima įtaka žvynelinės ir imunoglobulino A nefropatijos gydyme. Daugumoje analizuotų straipsnių pateikta išvada, kad tonzilektomija neturėjo reikšmingos įtakos imunitetui ir sisteminiu, ir vietiniu atžvilgiais. Vertinant TE įtaką lėtinėms ligoms, autoriai nurodo operacijos naudą, kai pašalinamas pastovus lėtinės infekcijos šaltinis. Nuomonė, kad gomurinės tonzilės yra reikšmingas imuninės sistemos funkcinis vienetas nebuvo pagrįsta.

Reikšminiai žodžiai: tonzilektomija, vietinis imunitetas, imunoglobulino A nefropatija, žvynelinė

Ižanga

Tonzilektomija (TE), tai viena iš dažniausių operacijų atliekamų vaikams pasaulyje [1]. 2011m. - 2017m. vertinant Lietuvos statistikos duomenis, galima aiškiai stebėti didėjančią TE atvejų skaičių nuo 4145 iki 4669 [2].

Šios operacijos metu pašalinamos gomurinės tonzilės kartu su kapsule nuo užpakalinių minkštojo gomurio raumenų. Neretai šalinant gomurio tonziles, kartu šalinama ir ryklinė tonzilė. Didėjant TE skaičiui auga ir dėmesys šiai operacijai, todėl būtina išsami operacijos poveikio žmogaus organizmui analizė.

Gomurinės tonzilės yra dalis Waldeyer'io žiedo ir atlieka pirmosios gynybinės linijos vaidmenį, saugant nuo patogenų, tokių kaip bakterijos ar virusai. Tonzilės atlieka svarbų vaidmenį ir pirminio, ir antrinio imuninio atsako metu, todėl būtina žinoti jų reikšmę imuninei sistemai.

Šio straipsnio tikslas apžvelgti TE poveikį vietiniam ir sisteminiam imunitetui bei atskirų ligų patogenezę.

Metodika

Duomenų buvo ieškoma PubMed duomenų bazėje. Visateksčiai straipsniai atrinkti tuo atveju, jei pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, jog tyrimas tinkamas šiai apžvalgai. Pasirinktos tik anglų kalba skelbtos publikacijos. Naudoti reikšminiai žodžiai ir jų deriniai buvo: tonzilektomija, vietinis ir sisteminis imunitetai, tonzilektomija ir IgA nefropatija, tonzilektomija ir žvynelinė. Atrinkus apibendrinti 32 straipsniai.

Tonzilektomijos poveikis vietiniam imunitetui

Gomurinės tonzilės anatomiškai randamos virškinamojo bei kvėpavimo sistemų igeose, siekiant, jog pirmosios kontaktuočių su patogenais patenkančiais oru ar maistu į žmogaus organizmą. Jos atlieka svarbų vaidmenį ne tik vietinio imuniteto, bet ir sisteminio atžvilgiu. Pastarasis skirstomas į 2 tipus: humoralinį, priklausantį nuo B limfocitų, plazmocitų ir antikūnų, ir ląstelinį, labiau priklausantį nuo T limfocitų ir citokinų [2-5].

vyrauja apie 100 bln [10] bakterijų [3]. Nuolatiniam sveikos aplinkos palaikymui burnos ertmėje būtinas mechaninis valymas seilėmis bei jų sudėtyje esantys imuniniai faktoriai [4]. Gomurinėms tonzilėms sąveikaujant su antigenais, suaktyvinamos M bei dendritinės ląstelės, esančios kriptų epitelyje, dėl šios priežasties paleidžiama pirminio atsako kaskada. Suaktyvinamas ir ląstelinis, ir humoralinis imunitetai. Reaguojant specifiniams T limfocitų receptoriams, T limfocitai virsta aktyviosiomis T ląstelėmis, B limfocitai - plazmocitais, kurie sintetina antikūnus tiek vietiniu, tiek sisteminiu atžvilgiu. Gomurinės tonzilės aktyviausios ir didžiausios vaikystėje, tuomet jų dydis tiesiogiai parodo padidėjusį B ir T limfocitų kiekį [5].

Nepaisant šių veiksnių, imuniniai faktoriai į seiles patenka ne vien tik gomurinių tonzilių dėka. Juos taipogi sintetina seilių liaukos (sekrecinis IgA, seilių peroksidazė). Dalis jų patenka ir iš kraujo, tai IgM, lizocimas bei laktoferinas [6]

Mokslo bazėse rasti 9 tyrimai atitikę apžvalgos atrankos kriterijus. Tyrimuose vertinti 585 asmenų duomenys. **(Lentelė**

Nr.1) Pacientų seilėse vertinti pagrindiniai imuniniai faktoriai: IgM, IgA, IgG. Daugumoje (84,3 proc.) tyrimų nustatyta, kad TE IgA kiekiui seilėse poveikio neturėjo [7]. Tik Cantani ir bendr. paskelbtame tyrime pastebėtas reikšmingai sumažėjęs IgA lygis. Tačiau atliekant studiją nebuvo pasitelkta kontrolinė tiriamųjų grupė [8]. Ostergaard ir bendr. atliktame tyrime jau pradžioje IgA kiekis buvo ne normos ribose, todėl šią studiją sunku vertinti objektyviai [9]. Apibendrinus literatūros duomenis pastebėta, kad TE reikšmingos įtakos vietiniam imunitetui neturėjo.

TE ilgalaikis poveikis sisteminiam imunitetui

Gomurinės tonzilės reikšmingos ir sisteminiam imunitetui atsakui. Pirminio imuninio atsako metu, aktyvius B limfocitus bei jiems virtus į plazmocitus, pradedama antikūnų sintezė ir vietiniu, ir sisteminiu imuniniu atžvilgiu [10]. Taipogi gomurinės tonzilės yra įtrauktos į MALT (angl. „Mucosa-associated lymphoid tissue“) sudėtyje – tai limfinės sistemos tipas, kurios struktūros gausiai sutelktos gleivinėje ir suformuotos iš smulkių limfoidinio audinio vienetų. Didžiąją dalį sistemos galima rasti virškinamajame trakte [11]. Apžvelgiant literatūros duomenis vertinga paminėti 2015m. Bitar ir bendr. paskelbtą 35 straipsnių metaanalizę [12]. Ištirti 1997 pacientų duomenys, analizuotų duomenų laikotarpis apima 1971 – 2014 metus. Pateikti rezultatai atskleidė, jog net 32 tyrimuose tonzilektomija poveikio sisteminiam imunitetui neturėjo. Tik 3 studijose tonzilektomijos poveikis imuninei sistemai pastebėtas reikšmingas. Visi 3 tyrimai atlikti iki 1992 metų.

1977 metais P. Ostergaard ir bendr. 27 pacientams nustatė IgG, IgA ir IgM prieš atliekant tonzilektomiją ir 2,5 metai po operacijos. Gauti rezultatai parodė jog neigiamai kito IgG ir IgM, jų kiekiai kliniškai reikšmingai sumažėjo [13].

1986m. Cantani ir bendr. tyrė 46 vaikus, kurių amžius buvo nuo 2 iki 10 metų. Nustatytas IgA kiekis kraujo serume prieš TE, 1 ir 4 mėn. po operacijos. Gauti rezultatai atskleidė, kad prieš TE buvę normos ribose IgA kiekiai 1 ir 4 mėn. po operacijos reikšmingai sumažėjo [14].

1992m. Friday ir bendr. 268 pacientams nustatė IgA, IgM ir IgG kiekius prieš ir 2,5 metai po TE. Rezultatai parodė, kad tik IgG kiekis reikšmingai pakito tiriamųjų tarpe [15].

Subjektyviai vertinant viršutinių kvėpavimo takų infekcijų dažnį tarp tiriamųjų po operacijos ir kontrolinės grupės, reikšmingų pokyčių nebuvo gauta. Tyrėjų prieita bendros išvados, kad imunoglobulinų kiekis galimai kito dėl pastovaus antigeno pašalinimo iš organizmo, lėtinės infekcijos šaltinio eliminacijos [12].

Tonzilektomija ir IgA nefropatija

IgA nefropatija (IgAN), tai imunokompleksinė liga, kai polimerinis IgA kaupiasi inkstų mezangiume ir ilgainiui sutrikto funkciją [16][Pav.1]. Pagrindinis IgA nefropatijos gydymas susideda iš vaistų blokuojančių angiotenzino II sistemą, kortikosteroidų, bei kartu ar atskirai naudojant citotoksinius vaistus. Tačiau esant sunkiai IgA nefropatijos eigai vėlesniame laikotarpyje įprastas gydymas tampa nepakankamas. Pradėta ieškoti alternatyvių gydymo metodų. IgA nefropatijos atsiradimo patogenezę bandyta sieti su lėtine infekcija tonzilėse [17,18]. Literatūroje teigta, kad lėtinis tonzilitas - dažniausia ekstrarenalinės IgA sankaupos

priežastis [19,20]. IgA nefropatija sergantiems gomurinėse tonzilėse nustatyta padidėjęs polimerinių IgA1 kiekis, lyginant su kontroline grupe. Bandyta pagrįsti TE įtaką IgA nefropatijos gydyme [19].

2014 metais Kawamura ir bendr. atliko pirmąją atsitiktinę atrankos studiją, kurios metu nagrinėjo kombinuotą TE ir steroidinių hormonų poveikį IgAN [21]. Pastebėta, kad tiriamųjų grupėje statistiškai reikšmingai sumažėjo paros proteinurija, tačiau žymesnio statistinio reikšmingumo tarp abiejų grupių nebuvo. Netgi vertinant 1 metų laikotarpį tarp grupių klinikinės remisijos skaičius reikšmingai nesiskyrė.

2015 metais paskelbta publikacija "VALIGA" ("European Validation Study of the Oxford Classification of IgA Nephropathy") daugiacentrė (55 centrų, 13 valstybių)

Tonzilektomija ir žvynelinė

Žvynelinė apibrėžiama kaip T ląstelių inicijuojama autoimuninė liga. Sergančiųjų imuninės T ląstelės specifiskai jautrios streptokokų M proteinams bei žmogaus epidermio keratinui, todėl puolant abi vienodai pasireiškia žvynelinės simptomų išraiška [25]. 2000 metais Rasmussen JE ir bendr. nustatė sąsają tarp žvynelinės paūmėjimų ir alfa hemolitinio streptokoko [26]. Tyrimais pastebėtas reikšmingas ryšys tarp dažnų tonzilitų ir žvynelinės paūmėjimų. Sergantys 10 kartų dažniau skundėsi gerklės skausmu, lyginant su kontroline grupe [27].

Thorleifsdottir ir bendr. 2012 metais tyrė 29 pacientus sergančius plokšteline žvyneline. Tiriamųjų grupę sudarė 15 11m. berniukai ir 5 metų mergaitė, sergantiems recidyvine lašeline psoriaze. Iki 1,5 metų simptomatika nesikartojė [29].

2005 metais Takahara ir bendr. 47 pacientams atliko TE norėdami nustatyti operacijos įtaką pustulinio tipo žvynelinei. Po 1 metų 87 proc. pacientų išreiškė reikšmingą pagerėjimą [30]. Taipogi tyrėjai 2011 metais paskelbė prospektyvinio

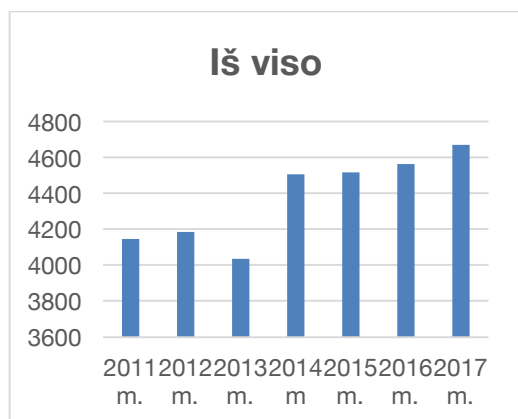
kohortinė studija. Pacientai sergantys IgAN buvo sekami 4,7 metus laiko. Tiriamųjų surinkta 1147. Tiriamųjų ir kontrolinė grupė atitinkamai sugretintos. Atrinkti pacientai labiausiai panašūs tarp tiriamųjų ir kontrolinės grupės amžiumi, lytimi, ligos progresavimu, vidutiniu arteriniu kraujo spaudimu, vartojamais medikamentais. Atitikę reikalavimus: 41 tiriamasis po TE ir 41 kontrolinė grupė. Tyrimo tikslas buvo nustatyti koks TE poveikis IgAN, ar TE įtakoja metinį glomerulofiltracijos greitį, proteinurijos kiekį bei ligos progresavimą. Gauti tyrimo rezultatai atskleidė, kad reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių nebuvo [22]. Išvadose, autorių teigimu, TE bendro IgA kiekio organizme neįtakojo, nes iš organizmo pašalinama tik maža dalis limfoidinio audinio sintetinančio IgA, kompensacinio mechanizmo dėka IgA kiekis ilgainiui atstatomas [21-24].

pacientų po TE ir 14 kontrolinė grupė. Gauti rezultatai atskleidė, kad net 86 procentai tiriamųjų po TE simptomatika pagal "PASI" (angl. "Psoriasis Area and Severity Index") pagerėjo nuo 30 iki 90 procentų. Kontrolinėje grupėje pokyčių nebuvo nustatyta. Dauguma tiriamųjų po TE (60proc.) pasiekė 50 procentų odos pažeidimų sumažėjimą, kurie išliko 2 metus [25].

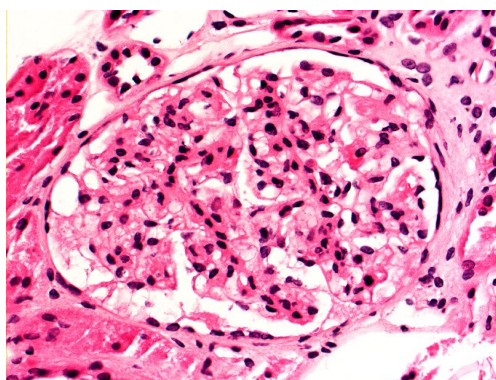
Mokslinėje literatūroje grindžiama, kad stipriausias ryšys tarp streptokokinės infekcijos ir žvynelinės atskleistas lašeliniam tipui [28]. Nepaisant šio aspekto tėra tik kelios publikacijos tiriančios sąsają tarp žvynelinės lašelinio tipo ir TE. 1999 metais McMillin ir bendr. paskelbė 2 atvejus. Po operacijos stebėtas visiškai 100 proc. klinikinių simptomų nebuvimas

tyrimo rezultatus (n=59 pac.). 88 proc. tiriamųjų nustatytas reikšmingas pagerėjimas pagal "PPPASI" indeksą (angl. "Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index") [31]. Mokslinėje literatūroje pateikti atvejai rodo, kad TE veiksmingai mažina žvynelinės simptomatiką, tačiau reikalingi tolimesni išsamesni tyrimai įvertinti, kuriam žvynelinės tipui pasireiškia reikšmingiausias poveikis.

Atvejai



*Lietuvos Sveikatos Apsaugos ministerijos higienos instituto Sveikatos informacijos centro pateikiami duomenys 2011-2015m.



Pav. 1. Histologija.

Studija	n	Kontrolė	Priešoperacinis lygis	Pooperacinis lygis	Tyrimo laikas po operacijos (mėn.)
Veltri ir bendr.	17	-	Norma	Norma	12
Ostergaard ir bendr.	27	Taip	Ne norma	Ne norma	30
D'Amelio ir bendr.	274	Taip	-	Norma	Nėra duomenų
Cantani ir bendr.	65	-	Norma	Ne norma	1
Lenander-Lumikari ir bendr.	53	Taip	-	Norma	48
Del Rio-Navarro ir bendr.	33	-	Neminima	Norma	3
Kirstila ir bendr.	25	-	Neminima	Norma	6
Jung ir bendr.	66	Taip	Neminima	Norma	1
Childers ir bendr.	25	Taip	-	Norma	14

Lentelė Nr. 1 Seilių imunoglobulino A (SIgA) lygio meta-analizė

Aptarimas

Tonzilektomijos reikšmė žmogaus imuninei sistemai ilgą laiką tapusi svarbia diskusijų tema tarp gydytojų ir tėvų. Atliktomis studijomis stengiasi pagrįsti klinikinę tonzilektomijos reikšmę imuninei sistemai ir jos komponentams ir ilgalaikiu, ir trumpalaikiu laikotarpiu. Ilgainiui susikaupė gausybė informacijos kratinys neretai sukeliantis sumaištį ieškant atsakymų. Mokslinėje literatūroje pateikiama, jog gomurinės tonzilės aktyviausios bei reikšmingiausios imuninei sistemai iki 8-10 metų amžiaus vaikams [32]. Daugumoje analizuotų studijų pacientų grupės nebuvo homogeniškos, amžius kito nuo vaikų iki suaugusiųjų. Tolimesniuose tyrimuose tikslinga

analizuoti vaikų grupes iki 10 metų amžiaus, kuomet gomurinių tonzilių veikla organizmui yra reikšmingiausia.

Vertinant lėtinės ligas, pastebėta jog TE įtakos IgA nefropatijos gydymui neturėjo, tačiau žvynelinės gydymui poveikis nustatytas. Tyrėjų nuomone, IgA nefropatijos atveju pašalinama tik menka dalis limfinės sistemos, organizme išlieka daug imunoglobuliną sintetinančių struktūrų ir sisteminiam IgA kiekiui kraujo serume įtakos nebuvo. Būtent dėl šios priežasties operacija reikšmingo poveikio nefropatijai neturėjo. Tačiau priešingai, pacientui sergančiam žvyneline, atlikus TE pašalinama viena pagrindinių lėtinės infekcijos

židinių, todėl po operacijos tikėtinas reikšmingas žvynelinės simptomų sumažėjimas.

Išvados

1. Apibendrinti mokslinės literatūros duomenys parodo, jog operacija reikšmingo poveikio vietiniam ir

sisteminiam imunitetui, atliekant tonzilektomiją pagal pagrindines indikacijas, neturėjo.

2. Ilgalaikiai tyrimai patvirtina, kad tonzilektomija reikšmingai neveikė IgA nefropatijos eigos, nes neturėjo įtakos sisteminio IgA kiekiui kraujo serume.
3. Tonzilektomija yra tinkamas pagalbinis gydymo būdas žvynelinei gydyti, tačiau reikalingos tolesnės išsamesnės studijos, siekiant nustatyti, kuriam žvynelinės tipui tonzilektomijos poveikis yra reikšmingiausias.

Literatūros šaltiniai

1. K.Y. Jung, H.H. Lim, G. Choi, J.O. Choi, Age-related changes of IgA immunocytes and serum and salivary IgA after tonsillectomy, *Acta Otolaryngol.* 523 (1996) 115–119
2. <http://www.hi.lt/sveikatos-informacijos-centras.html>
3. Loesche WJ (1988) Ecology of the oral flora in *Oral Microbiology and Immunology*. MG Newman, R Nisengard eds. Philadelphia: WB Saunders Co 351-66
4. Tenovuo J (1989) Non-immunoglobulin defense factors in human saliva, in *Human Saliva: Clinical Chemistry and Microbiology*, Vol II, J Tenovuo ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc 55-91
5. Nave H, Gebert A, Pabst R (2001) Morphology and immunology of the human palatine tonsil. *Anat Embryol (Berl)* 204:367-373
6. Tenovuo J (1989) Non-immunoglobulin defense factors in human saliva, in *Human Saliva: Clinical Chemistry and Microbiology*, Vol II, J Tenovuo ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc 55-91.
7. Bitar MA (2015) The Effect of Tonsillectomy on the Salivary Immune Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Otolaryngology* 5: 187
8. Cantani A, Bellioni P, Salvinelli F, Businco L (1986) Serum immunoglobulins and secretory IgA deficiency in tonsillectomized children. *Ann Allergy* 57: 413- 416.
9. Ostergaard, PA (1977) IgA levels and carrier rate of pathogenic bacteria in 27 children previously tonsillectomized. *Acta pathol. microbiol. scand., C, Immunol* 85: 178-186
10. C. Simark-Mattsson, U. Dahlgren, K. Roos, CD4+ CD25+ T lymphocytes in human tonsils suppress the proliferation of CD4+ CD25. Tonsil cells, *Scand. J. Immunol.* 55 (2002) 606— 611.
11. The Waldeyer's ring. Hellings P1, Jorissen M, Ceuppens JL. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):237-41
12. The effect of tonsillectomy on the immune system: A systematic review and meta-analysis. Bitar, Mohamad A. et al. *Int Jour of Pediatric Otorhinolaryngol*, Aug 2015;Vol 79;8;1184-1191
13. P.A. Ostergaard. IgA levels and carrier rate of pathogenic bacteria in 27 children previously tonsillectomized. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. C*, 85 (1977), pp. 178–186
14. A. Cantani, P. Bellioni, F. Salvinelli, L. Businco. Serum immunoglobulins and secretory IgA deficiency in tonsillectomized children. *Ann. Allergy*, 57 (6) (1986), pp. 413–416
15. G.A. Friday Jr., J.L. Paradise, B.S. Rabin, D.K. Colborn, F.H. Taylor. Serum immunoglobulin changes in relation to tonsil and adenoid surgery. *Ann. Allergy*, 69 (3) (1992), pp. 225–230
16. Rifai A, Chen A, Imai H et al. IgA molecular form—pathophysiology correlates: immune complex formation and glomerular deposition. *Adv Exp Med Biol* 1987; 216B: 1515–1522
17. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1578–1583
18. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157–163
19. Kusakari C, Nose M, Takasaka T et al. Immunopathological features of palatine tonsil characteristic of IgA nephropathy: IgA1 localization in follicular dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 42–48
20. Tomino Y, Sakai H, Endoh M et al. Cross-reactivity of IgA antibodies between renal mesangial areas and nuclei of tonsillar cells in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1983; 51: 605–610
21. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1546–1553
22. Coppo R, Bellur S, Roberts I et al. Tonsillectomy in a pan-European Cohort of 1147 patients with IgA nephropathy. *ASN kidney week 2013 abstracts* 2013: 818A
23. Loiacono E, Vergano L, Camilla R et al. Innate and adaptive immunity in patients with IgA nephropathy who underwent tonsillectomy. *ASN kidney week 2013 abstracts*: 318A
24. Miura N, Imai H, Kikuchi S et al. Tonsillectomy and steroid pulse (TSP) therapy for patients with IgA nephropathy: a nationwide survey of TSP therapy in Japan and an analysis of the predictive factors for resistance to TSP therapy. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 460–466

25. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Sigurdsson MI, Petersen H, et al. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol.* 2012;188(10):5160–5. doi: 10.4049/jimmunol.1102834. Epub 2012/04/12.
26. Rasmussen JE. The relationship between infection with group A beta hemolytic streptococci and the development of psoriasis. *Pediatr Infect Dis J*2000; 19:153–4.
27. Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B et al. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol*2003; 149:530–4.
28. Wiggins Wu, Maya Debbaneh, Homayoun Moslehi, John Koo, Wilson Liao. Tonsillectomy as a Treatment for Psoriasis: A Review. *J Dermatolog Treat.* 2014 Dec; 25(6): 482–486.
29. McMillin BD, Maddern BR, Graham WR. A role for tonsillectomy in the treatment of psoriasis? *Ear, nose, & throat journal.* 1999;78(3):155–8. Epub 1999/04/03.
30. Takahara M, Kishibe K, Nozawa H, Harabuchi Y. Increase of activated T-cells and up-regulation of Smad7 without elevation of TGF-beta expression in tonsils from patients with pustulosis palmaris et plantaris. *Clin Immunol.* 2005;115(2):192–9. doi: 10.1016/j.clim.2005.01.001. Epub 2005/05/12.
31. Takahara M. Clinical outcome of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and etiological relationship between palmoplantar pustulosis and tonsils. *Advances in oto-rhino-laryngology.* 2011;72:86–8. doi: 10.1159/000324618. Epub 2011/08/26.
32. B. Zielnik-Jurkiewicz, D. Jurkiewicz. Implication of immunological abnormalities after adenotonsillotomy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 64 (2002) 127–1