EOSINÓFILOS COMO BIOMARCADORES CITOLÓGICOS EN EL ASMA BRONQUIAL

Autores:

Dra. María Rodríguez Rodríguez[1], Dr CM. Pedro Manuel Rodríguez Sánchez[2]
Dra. Ileana Brocard Arencibia[3], Dra. Lourdes Menéndez Porto[4]

[1] Especialista de Segundo Grado en Histología. Máster en Ciencias. Profesora Auxiliar, Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Granma. Cuba

[2] Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Ciencias. Especialista de Segundo Grado en Fisiología. Profesor Titular, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Granma.

[3,4] Especialista de Primer Grado en Alergología. Profesora Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Celia Sánchez Manduley.

Universidad de Ciencias Médicas de Granma

Granma, Cuba.

e-mail: maria@ucm.grm.sld.cu mariarodriguezr@infomed.sld.cu

Resumen

En el asma bronquial cada vez se le da mayor importancia a la relación entre las vías aéreas superiores e inferiores, que ha llevado en los últimos años al concepto de rinobronquitis alérgica: unidad clínica, funcional, patogénica e inmunológica del tracto respiratorio superior e inferior, sin embargo, son pobres las referencias a la relevancia del estudio de eosinófilos en la citología nasal y en el esputo para el diagnóstico y seguimiento de pacientes asmáticos, se identifica como un problema científico el insuficiente conocimiento acerca del valor de biomarcadores citológicos como complemento del diagnóstico y seguimiento de la evolución del asma bronquial, por lo que se realizó una caracterización del papel de los eosinófilos como biomarcadores citológicos en el asma bronquial. Se han realizado diversas investigaciones que avalan la correlación entre eosinofilia en sangre periférica y nasal, lo que corrobora la naturaleza alérgica de la afección de las vías aéreas, así como existe alta prevalencia

de rinitis alérgica en asmáticos, confirmada mediante pruebas de laboratorio que evidencian una respuesta inflamatoria mediada por IgE. Otro biomarcador poco invasivo y de importancia en el asma bronquial es el esputo inducido, que puede proporcionar información acerca de procesos celulares y moleculares involucrados, la eosinofilia en el esputo está asociada tanto con la severidad como con el grado de control de la enfermedad. Con el presente trabajo se evidencia la importancia de los eosinófilos como biomarcadores citológicos nasales y del esputo, que constituyen auxiliares importantes en el diagnóstico y la evolución del asma bronquial.

Introducción

El asma bronquial es una enfermedad crónica, inflamatoria de las vías aéreas que afecta a personas de todas las edades, puede ser severa y algunas veces fatal. Datos provenientes de varios países sugieren que tanto la morbilidad como la mortalidad están creciendo, aunque las mayores causas aún no son claras. (1)

La prevalencia de esta enfermedad ha aumentado significativamente en todo el mundo y determina gran impacto económico en los pacientes, en los sistemas sanitarios y en la sociedad, produce deterioro de la calidad de vida con limitación de las actividades diarias, interfiere con el sueño, el rendimiento académico y lleva al ausentismo escolar y laboral. (2,3)

En Cuba el asma bronquial ocupa un lugar importante. Las cifras de prevalencia del asma en el país oscilan entre 8,3 y el 10 % en la población general. (4)

Esta entidad es considerada como un síndrome obstructivo crónico reversible multietiológico, producido por una hiperreactividad bronquial, que ante la estimulación por diversos agentes, ocasiona la triada fisiopatológica caracterizada por broncoconstricción, edema de la mucosa bronquial e hipersecresión de moco con un aumento exagerado de su volumen, lo que conduce a diversos grados de insuficiencia respiratoria.(1)

En este trastorno aparece una inflamación del tracto respiratorio como causa de episodios recurrentes sintomáticos, en cuyo cortejo se representan básicamente: disnea, sibilancia, jadeo, dificultad respiratoria, opresión del pecho y tos, particularmente nocturna y en las primeras horas de la mañana, que aparece ante

variados estímulos y es reversible de forma espontánea o como consecuencia del tratamiento medicamentoso. (2)

Existe una estrecha relación entre las vías aéreas superiores e inferiores que ha llevado en los últimos años al concepto de rinobronquitis alérgica, la unidad clínica, funcional, patogénica e inmunológica del tracto respiratorio superior e inferior ha sido confirmada en diversas investigaciones, lo que posibilita estudiar los mecanismos inmunológicos involucrados, y, por otra parte, contribuye a darle su justo valor para el diagnóstico y seguimiento de pacientes asmáticos a exámenes no invasivos y sencillos de realizar, como son la citología nasal y del esputo, en los que los esosinófilos pueden ser utilizados como biomarcadores que permiten complementar el diagnóstico del asma bronquial, así como, la evolución de la enfermedad.

En los muchos textos de medicina que abordan el asma bronquial no hacen referencia a la importancia de la realización de estos sencillos exámenes de laboratorio, (5) por otra parte, se considera el diagnóstico de rinitis alérgica como el primer criterio menor a considerar en el índice predictivo de asma,(6,7) aunque en ninguno de ellos se aborda el valor del empleo la citología nasal en el seguimiento evolutivo de la enfermedad.

Considerando todo lo anterior se identifica como un problema científico el insuficiente conocimiento acerca del valor de biomarcadores citológicos como complemento del diagnóstico y seguimiento de la evolución del asma bronquial.

Objetivo General.

Caracterizar el valor de los eosinófilos como biomarcadores citológicos en el asma bronquial.

Objetivos específicos:

1. Describir las relaciones entre la rinitis alérgica y el asma bronquial.
2. Describir el papel de los eosinófilos en citología nasal y del esputo como biomarcadores de valor en el diagnóstico y evolución del asma bronquial.

Método

Para la realización de este trabajo se hizo un estudio descriptivo para el cual se emplearon los diferentes libros de textos y se utilizaron diferentes buscadores especializados en internet.

1. Se hizo una comparación entre los diferentes textos.
2. Se revisaron las publicaciones seriadas más actualizadas sobre el tema.

3. Se realizó un análisis crítico de las diferentes tendencias.

Desarrollo

Rinitis y asma bronquial

El concepto de que las vías respiratorias superiores e inferiores pueden ser vistas como una unidad ha sido estudiado desde el punto de vista epidemiológico al profundizar en entidades como el asma y la rinitis, las que están estrechamente entrelazadas, se ha visto que más del 50 % de pacientes con rinitis tienen asma y, por otra parte, la rinitis se presenta en más del 80 % de los pacientes con asma, se ha visto que la rinitis habitualmente precede y es un factor de riesgo para el asma.

Se han enunciado diversas teorías acerca de la patogenia de la relación entre la rinitis y el asma. (figura 1)(6)

El tracto respiratorio es una entidad única morfofuncional, con epitelio ciliado y glándulas mucosas, la estimulación de la mucosa nasal puede resultar en respuesta contráctil de los bronquios e hiperresponsividad bronquial

Se ha demostrado que pacientes con rinitis alérgica perenne mostraban hiperreactividad bronquial con afectación demostrada en espirometría y esto generalmente correlaciona bien con inflamación bronquial. (7,8)

La prevalencia de rinitis alérgica es elevada y ha sido evaluada en numerosos estudios. En un estudio europeo en el que participaron 6 países, entre ellos España, la prevalencia de rinitis en Europa fue del 22,7%, existiendo diferencias entre diferentes países, desde el 16,9% de Italia hasta el 28,5% de Bélgica. En España se obtuvo una prevalencia del 21,5%.(9)

El diagnóstico de la rinitis es clínico, la historia familiar de alergia, la estacionalidad de los síntomas, la coincidencia de síntomas oculares y nasales y la relación con la exposición a epitelios, pólenes y polvo son datos clínicos con alto valor predictivo en el diagnóstico de sospecha de la rinitis alérgica (RA). (10)

En el diagnóstico etiológico de rinitis alérgica las pruebas más efectivas son las pruebas cutáneas de punción epidérmica o prick y/o test in vitro para IgE específica sérica, al igual que en el asma bronquial alérgica.(10)

Con frecuencia la rinitis precede a la aparición del asma. Por este motivo, la presencia de rinitis se considera un factor de riesgo para padecer asma. Además, la intensidad de la rinitis se ha asociado a la gravedad del asma. El tratamiento óptimo de la rinitis puede mejorarlos síntomas del asma. La inflamación de la mucosa bronquial no difiere entre pacientes con rinitis y con asma en el conteo de eosinófilos ni en la formación de interleucina 5 o 10. (9)

Es muy probable que exista una conexión humoral entre la nariz y los bronquios, dada por las citosinas u otros mediadores. Esta relación a través de mediadores solubles y la respuesta de la médula ósea es un posible mecanismo de enlace, esta última responde a un desafío nasal rápida y específicamente con un incremento de la producción y maduración de los precursores de eosinófilos, por la alta afinidad de los receptores de la interleucina 5. Figura 2. (6,11,12)

Cada vez se realizan más investigaciones dirigidas a desentrañar los mecanismos que interactúan en la inflamación de la mucosa nasal (13,14), así como la influencia del empleo de medicamentos para el asma en la integridad de la mucosa(15) o la acción de virus y bacterias. (16)

Se han demostrado cambios inflamatorios en la mucosa bronquial de los pacientes no asmáticos con RA, al igual que inflamación eosinofílica nasal en los pacientes asmáticos sin clínica nasal. El tratamiento de la RA puede mejorar algunos aspectos del asma.

En términos fisiopatológicos, la rinitis alérgica es el resultado de una alergia mediada por inmunoglobulina E (IgE) asociada con inflamación nasal de intensidad variable. En estos pacientes, la inmunoglobulina E alergeno-específica sintetizada en respuesta a alergenos en el ambiente, se fija al receptor de alta afinidad (FC_RI) en las membranas de los mastocitos y basófilos. La agregación de moléculas de IgE unidas al receptor en exposición a alergenos específicos resulta en la producción de mediadores (histamina, leucotrienos y otros) que produce la respuesta alérgica inmediata que, en el caso de la nariz, se manifiesta típicamente en prurito, estornudos, rinorrea y obstrucción. Además, en la fisiopatología de la rinitis también se han implicado mecanismos no dependientes de IgE, como la actividad enzimática proteolítica de los mismos alergenos que pueden activar directamente células epiteliales y conllevar una respuesta inmunitaria Th2, con liberación de citocinas y quimiocinas, con potencial de inducir inflamación de la vía aérea.(17,18,19)

Biomarcadores citológicos

Aunque modernamente se han descrito varios biomarcadores en el asma y la alergia, como son, el óxido nítrico exhalado, el condensado del aire exhalado, pruebas de broncoprovocación y el leucotrieno E4 urinario, (20) la citología nasal es un examen sencillo que permite evaluar la celularidad que predomina en la mucosa nasal.

La citología nasal surgió en 1889 gracias a H. Gollash, quien encontró numerosos eosinófilos en las secreciones nasales de un paciente asmático y posteriormente en 1927 Eyermann encontró eosinófilos en las secreciones nasales de pacientes alérgicos. (21)

La citología es el estudio microscópico de células obtenidas de las superficies de revestimiento epitelial, cavidades del cuerpo o conductos, que se desprenden hacia los contenidos normales o patológicos (líquido peritoneal o exudado) que se encuentra en estos. Los estudios citológicos son de gran importancia y amplia aplicación para el diagnóstico precoz de enfermedades, el diagnóstico de enfermedades ya establecidas, evaluación del funcionamiento de algunos órganos y valoración de la terapéutica empleada.

Ayuda a identificar la presencia de problemas inflamatorios que afectan a la mucosa nasal, incluyendo procesos infecciosos (bacterianos y virales), alérgicos y de otra índole. Es útil no solo para establecer el diagnóstico, sino también para evaluar la respuesta al tratamiento en los pacientes con rinitis. Es relativamente fácil, de bajo costo y de alto rendimiento.

Esta práctica permite distinguir varios elementos celulares presentes en la mucosa nasal. Se identifican el tipo de células inflamatorias ya sean eosinófilos, basófilos, polimorfonucleares, y mastocitos, que muchos autores recomiendan evaluar en cruces de acuerdo a la cantidad de células presentes por campo a gran aumento (40x). También se examinan las células caliciformes, las células epiteliales cilíndricas ciliadas y las bacterias. Con esto podremos distinguir rápidamente entre un proceso inflamatorio alérgico de uno no alérgico.

Puede también ser útil para distinguir entre una rinitis eosinofílica y no eosinofílica. La presencia de gran número de polimorfonucleares y bacterias intracelulares nos sugiere un proceso infeccioso, ayudará además a clasificar la respuesta celular a la infección, seguir el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Se han realizado diversas investigaciones que avalan la correlación entre eosinofilia en sangre periférica y nasal, lo que corrobora la naturaleza alérgica de la afección de las vías aéreas, en estudios en curso en la Facultad de Ciencias Médicas de Granma se han encontrado elevadas proporciones de eosinófilos en la citología nasal de pacientes con asma bronquial extrínseca. (Figura 3) En una investigación realizada en el estado de Zulia, Venezuela, en pacientes asmáticos, se determinó la existencia de eosinofilia en sangre periférica, citología en moco nasal y las concentraciones séricas de IgE total en la población de estudio. Pudo apreciarse que existió alta prevalencia de rinitis alérgica en asmáticos, confirmada mediante pruebas de laboratorio que evidencian una respuesta inflamatoria mediada por IgE.(22) Estos estudios citológicos pueden contribuir a mejorar el seguimiento en pacientes asmáticos que tienen dificultades con su control. (23,24)

Otro biomarcador poco invasivo y de importancia en el asma bronquial es el esputo inducido, que puede proporcionar información acerca de procesos celulares y moleculares involucrados, la eosinofilia en el esputo está asociada tanto con la severidad como con el grado de control de la enfermedad, por lo que resulta muy útil para el seguimiento de los pacientes, incluso se ha encontrado que, al medir la efectividad del tratamiento impuesto a los pacientes teniendo en cuenta el control de la eosinofilia del esputo, se logra que hayan menos exacerbaciones de la enfermedad, que cuando el control de la evolución se realiza tomando en cuenta solo los síntomas y la función pulmonar.(25)

Se ha demostrado que la inflamación de la mucosa bronquial no muestra diferencias entre asmáticos y riníticos, al menos desde el punto de vista morfológico, lo que se ha visto en pruebas provocadas, donde el fluido del lavado broncoalveolar no mostró diferencias en el conteo de eosinófilos ni la generación de interleucina 5 o 10, aunque la dosis de alérgeno requerida fue mayor en riníticos que en asmáticos.(6)

También el efecto de los medicamentos corrobora las relaciones entre ambos compartimientos, como el tratamiento de la rinitis con corticoesteroides nasales, incluso el efecto de los antihistamínicos empleados para el alivio de la rinitis tienen un efecto beneficioso en pacientes asmáticos, posiblemente derivado de la mejoría nasal.(6)

Todo lo anterior lleva a plantear que el conteo celular de eosinófilos en la citología nasal y en la citología del esputo inducido, es un parámetro a considerar en la rutina de estudios complementarios en asmáticos, pues permite tener una medida diagnóstica o evolutiva en los pacientes asmáticos, lo que posibilitaría una visión más completa de su estado de salud.

Conclusiones

1. Se evidenció la estrecha relación morfofuncional existente entre la rinitis y el asma bronquial desde el punto de vista clínico, epidemiológico, diagnóstico y terapéutico.
2. Se mostró la importancia del empleo del conteo de los eosinófilos presentes en la citología nasal y del esputo como biomarcadores al constituir auxiliares importantes en el diagnóstico y la evolución del asma bronquial.

Referencias bibliográficas

1. Jiménez L, Fernández L, Sarmiento G, González V, Martín L. Comportamiento del asma bronquial en la edad pediátrica. Rev Cubana Med Gen Integr. 2001;17(1):43-9.
2. Negrin Villavicencio J. Asma Bronquial. Aspectos básicos para un tratamiento integral según la etapa clínica. La Habana, Cuba: Ciencias Médicas, 2004.
3. Páez I, Rodríguez JC, Pino PP, Gassiot C, Placeres A. Características clinicoepidemiológicas de pacientes asmáticos de una consulta especializada. Rev Cubana Med. 1998;37(4):212-6.
4. Prieto ME, Queipo AJ. Caracterización del asma bronquial en un área de salud. Rev Cubana Med Gen Integr. 2000;16(4):356-59.
5. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia. Consenso de Asma Bronquial. 2007. 2ª parte. Arch Argent Pediatr 2008;106(2):162-175.

6. Passalacqua G, Ciprandi G, Pasquali M, et al. An Update on the Asthma-Rhinitis Link. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004; 4(3):177-183.

7. Vandeplas G, Khan A, Thao HTM, et al. The'GA²LEN Sinusitis Cohort': an introduction. Clinical and Translational Allergy. 2015,5(S 4):O1 http://www.ctajournal.com/content/5/S4/O1 doi:10.1186/2045-7022-5-S4-O1

8. Larsson O, engroth L, Xu Y, et al. A role for neuropeptides in innate immune inflammation of the nose. Clinical and Translational Allergy. 2015,5(S4):O2 http://www.ctajournal.com/content/5/S4/O2 doi:10.1186/2045-7022-5-S4-O2

9. Álvarez G FJ, Barchilón CV, Casas MF, et al. Documento de consenso sobre asma bronquial en Andalucía. Revista Española de Patología Torácica 2009; 21 (4): 201-235.

10. GEMA (Guía española del manejo del asma) Arch Bronconeumol. 2009;45(Supl 7):2-35.

11. Cornet M, Kristina K, Bas R, et al. Expression profiling of nasal polyp epithelial cells identifies two distinct phenotypes and suggests a role for neurogenic inflammation. Clinical and Translational Allergy. 2015,5(Suppl 4):O5 http://www.ctajournal.com/content/5/S4/O5 doi:10.1186/2045-7022-5-S4-O5

12. Arebro J, Tengroth L, Georén SK, et al. Antigen presenting epithelial cells play a pivotal role in airway allergy. Clinical and Translational Allergy. 2015,5(Suppl 4):O8 http://www.ctajournal.com/content/5/S4/O8 doi:10.1186/2045-7022-5-S4-O8

13. Denburg J, Hui C, Neighbour H, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) promotes human eosinophil-basophil in situ hemopoieisis, and its secretion from human nasal epithelium is a function of TSLP genotype. Clinical and Translational Allergy. 2015,5(Suppl 4):O3. http://www.ctajournal.com/content/5/S4/O3 doi:10.1186/2045-7022-5-S4-O3

14. Kosaket T, Silar M, Kernal I, et al.Uncontrolled chronic rhinosinusitis with and without polyps is predicted by T cell subtype.Clinical and Translational Allergy. 2015,5(Suppl 4):O9. http://www.ctajournal.com/content/5/S4/O9 doi:10.1186/2045-7022-5-S4-O9

15. Sintobin I, Vennera M, Mullol J, et al. Influence of the diagnosis chronic rhinosinusitis on asthma response to omalizumab in severe, uncontrolled asthmatics. Clinical and Translational Allergy. 2015,5(Suppl 4):O11.

http://www.ctajournal.com/content/5/S4/O11 doi:10.1186/2045-7022-5-S4-O11

16. Golebski K, Van Egmond D, de Groot E, et al. Breaking nasal epithelial cell tolerance lipopolysaccharide exposure by CD16 mediated co-stimulation with human serum immunoglobulin G.Clinical and Translational Allergy. 2015, 5(Suppl 4):P4. http://www.ctajournal.com/content/5/S4/P4 doi:10.1186/2045-7022-5-S4-P4

17. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). Allergy 2008;63:8-160.

18. Bleier B.Converging evidence for the pro-inflammatory role of p-glycoprotein in Th2 polarized chronic rhinosinusitis endotypes. Clinical and Translational Allergy. 2015, 5(Suppl 4):P7. http://www.ctajournal.com/content/5/S4/P7 doi:10.1186/2045-7022-5-S4-P7

19. Roca-Ferrer J, Pujols L, Pérez-Gonzalez M, et al. MP29-02* reduces eosinophil survival induced by epithelial cell secretions from nasal mucosa. Clinical and Translational Allergy. 2015, 5(Suppl 4):P9. http://www.ctajournal.com/content/5/S4/P9 doi:10.1186/2045-7022-5-S4-P9

20. Macchi A, Terranova P, Montrasio G, et al. Nasal citology: a new diagnostic approach in Rhinology. Clinical and Translational Allergy. 2015,5(Suppl 4):P5 http://www.ctajournal.com/content/5/S4/P5 doi:10.1186/2045-7022-5-S4-P5.

21. Cano G A, Carvajal U I, Díaz V CA, et al. Control del asma en niños: validez del cuestionario CAN y su relación con la función pulmonar y el óxido nítrico exhalado. Bol Pediatr 2011; 51: 39-46.

22. Reyes P, Larreal Y, Arias J, Rincón E, Valero N. Rinitis alérgica en pacientes asmáticos. Rev Alergia Mex 2014;61:317-326.

23. Carroll WD, Wildhaber J, Brand PL. Parent misperception of control in childhood/adolescent asthma: the Room to Breathe survey. Eur Respir J. 2012;39:90-6. D.O.I.: 10.1183/09031936.00048911.

24. Davis KJ, Disantostefano R, Peden DB. Is Johnny wheezing? Parent-child agreement in the Childhood Asthma in America survey. Pediatr Allergy Immunol. 2011;22(1 Pt 1):31-5.

25. Spahn JD. Asthma biomarkers in sputum. Biomarkers in Allergy and Asthma. 2012. 387-401.

Anexos:

Anexo 1:

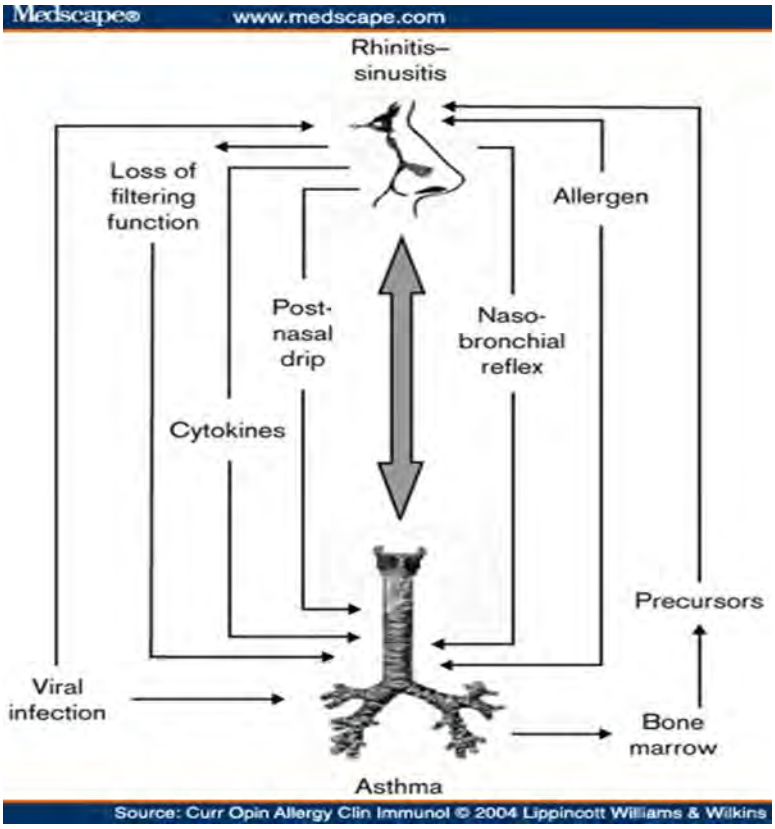


Figura 1: Resumen de las hipótesis explicativas de la relación entre rinitis y asma.

Tomado de: Passalacqua G, Ciprandi G, Pasquali M, et al. An Update on the Asthma-Rhinitis Link. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004; 4(3):177-183.

Anexo 2:

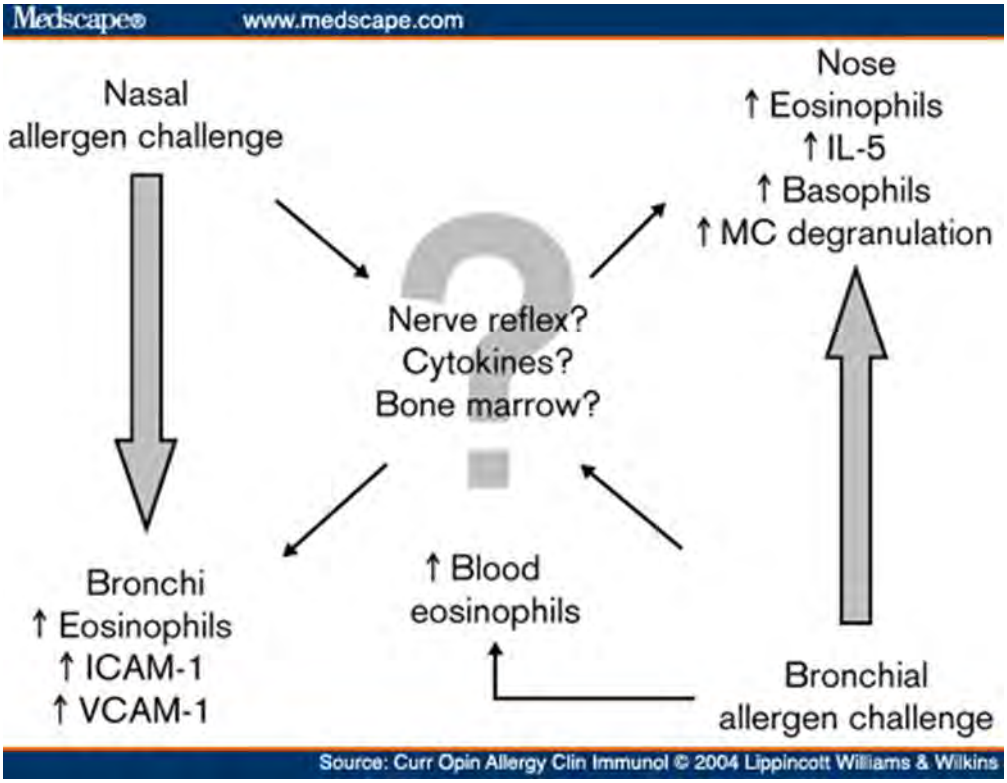
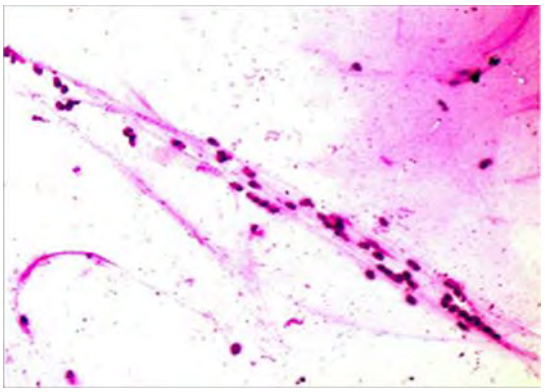


Figura 2. Relación bidireccional funcional entre la nariz y los bronquios en las alergias.
Tomado de: Passalacqua G, Ciprandi G, Pasquali M, et al. An Update on the Asthma-Rhinitis Link. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004; 4(3):177-183.

Anexo 3:


A

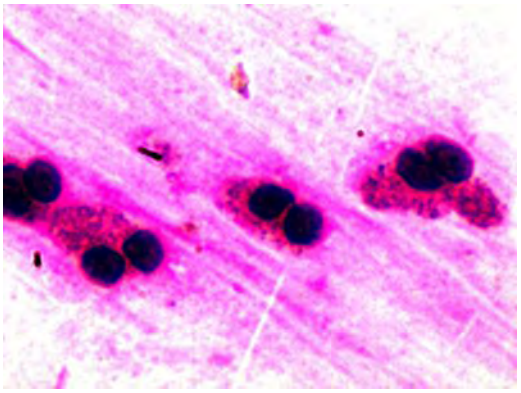

B

Figura 3: Eosinófilos en citología nasal de paciente con asma bronquial extrínseca severa. Coloración: Giemsa. A: 40X B: 100X