



# LA NARIZ COMO ESPEJO DE LOS BRONQUIOS

M. Jordana y J. Dolovich

Departments of Pathology and Pediatrics. McMaster University. Ontario. (Canadá).

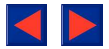
La idea de que la nariz está íntimamente relacionada con los bronquios no es nueva, sino que ha tenido sus grandes momentos desde la era cristiana. Así, Galeno proponía el purgar las cavidades nasales como un remedio para el asma. Desafortunadamente, su hipótesis incluía la propuesta de que el fluido nasal provenía del cerebro, de modo que la conexión nariz-bronquios sufrió un revés considerable al demostrarse que esto era imposible. Para el neumólogo contemporáneo, la nariz ha sido con frecuencia considerada como un órgano alienado de las vías aéreas inferiores y considerado inmerecedor de un esfuerzo científico serio. Sin embargo, este prejuicio está hoy día desvaneciéndose por razones tanto científicas como prácticas.

La diferencia más notable entre la nariz y los bronquios es anatómica. Mientras que una exhibe un diseño complejo, más bien estrambótico, los otros se ramifican siguiendo un patrón extremadamente sencillo. La organización anatómica confiere a la nariz funciones específicas en los procesos de calentamiento, humidificación y filtración del aire inhalado, con implicaciones significativas en cuanto al desarrollo de enfermedad. Por ejemplo, la naturaleza turbulenta del flujo aéreo que se genera en los pasajes nasales resulta en un mayor depósito, por área, de partículas alérgicas *grandes* en la nariz, en comparación con los bronquios. No es pues sorprendente que individuos alérgicos al polen desarrollen primordialmente rinitis mientras los sujetos alérgicos a esporas principalmente desarrollan asma.

Desde el punto de vista de estructura, la nariz y los bronquios contienen cantidades similares de fibras elásticas, células ciliadas y caliciformes, glándulas y cartílago. Mygind et al han revisado en detalle las características anatómicas y estructurales de la nariz y los bronquios<sup>1</sup>. Las dos diferencias más significativas se encuentran en la cantidad de músculo liso, virtualmente ausente en la nariz, y en la presencia de sinusoides venosos en esta última. Consecuentemente, mientras que la nariz y los bronquios son ambos capaces de reaccionar a las mismas agresiones, la respuesta se expresa de modo distinto. Así, la vasodilatación y el edema son los principales componentes de la respuesta nasal mientras que la contracción del músculo liso es el elemento principal de la respuesta bronquial.

Además del elemento estructural, la respuesta de un tejido a una agresión viene determinada por el contenido del compartimento de células inflamatorias y efectoras. La relación tanto en la proporción de células T:B como en la de células inductoras de respuesta: supresoras (*T-helper:T-suppressor*) es de 3:1 en la lámina propia de la mucosa nasal. La relación es similar en las vías aéreas inferiores, aunque los datos no son estrictamente comparables porque están basados en estudios usando lavado broncoalveolar (LBA)<sup>2,3</sup>. En contraste, mientras que los macrófagos representan el tipo celular prevalente en el LBA, la proporción de estas células en la mucosa nasal está relativamente pequeña. En un contexto patológico, es bien conocido que el número de mastocitos y eosinófilos es elevado en el LBA de pacientes con asma estable<sup>4</sup>. De modo similar, pacientes atópicos con rinitis sintomática tienen, en comparación con individuos no atópicos y sin rinitis, un mayor número de mastocitos en la mucosa nasal, el cual aumenta tras exposición natural de alérgenos<sup>5,6</sup>. Asimismo, el número de eosinófilos en la mucosa nasal y en la cavidad nasal, aumenta en individuos alérgicos durante la estación del polen<sup>7</sup>.

Ha sido reconocido desde hace años que la inhalación por un individuo sensibilizado del alérgeno apropiado causa una respuesta inicial (RI) en los bronquios, y que un cierto número de individuos desarrollan una respuesta tardía (RT). La ocurrencia de la RT es más prevalente en ciertos individuos, aunque estudios recientes sugieren que, de hecho, todos los individuos pueden experimentar una RT si la dosis del alérgeno es suficientemente elevada<sup>8</sup>. De modo similar, la nariz desarrolla una RI en respuesta al alérgeno apropiado así como una recurrencia de síntomas tras algunas horas y el perfil de mediadores químicos (histamina, TAME-esterasa, quininas y leucotrienos) liberados durante ambas respuestas tras la provocación nasal se ha documentado en detalle<sup>9</sup>. La RT en los bronquios conduce a un fenómeno denominado hiperrespuesta, cuyo equivalente en la nariz es conocido como *priming*<sup>10,11</sup>. Existe hoy un amplio consenso sobre el hecho de que la acumulación de células inflamatorias en la mucosa respiratoria representa un factor central en el desarrollo de la RT. En este sentido, la presencia de eosinófilos, neutrófilos y basófilos se ha documentado tanto en la mucosa nasal como en la LBA durante la RT<sup>12-15</sup>. Además, la RT nasal puede, igual que la



bronquial, prevenirse con tratamiento previo con corticosteroides<sup>9</sup>. Así que la nariz y los bronquios no sólo pueden ambos responder de manera similar (RI y RT) a estímulos apropiados, sino que la base bioquímica y celular de ambas respuestas es semejante y puede ser modulada de modo parecido.

Un aspecto fundamental en la patogenia tanto del asma como de la rinitis y de los pólipos nasales y, por extensión, en la mediación de la RT, es la acumulación en el tejido de células inflamatorias en un estado de activación. Los mecanismos subyacentes a este proceso están poco aclarados hasta la fecha. Nuestro laboratorio ha propuesto recientemente la hipótesis de "control de la inflamación por el microambiente" para indicar que señales, también conocidas como citoquinas (péptidos mensajeros), originada en el tejido afectado podrían contribuir directamente a este proceso<sup>16</sup>. No hay duda de que células estructurales como los fibroblastos, células epiteliales y endoteliales son capaces de producir citoquinas como las interleucinas 6 y 8 (IL-6 y IL-8), y los factores estimulantes de colonias (CSF's) que incluyen CSF de granulocitos (G-CSF), CSF-macrófago-granulocito (GM-CSF) y CSF-macrófago (M-CSF). Estas citoquinas participan en un amplio espectro de interacciones con las células tradicionalmente conocidas como inflamatorias y pueden modular su supervivencia, maduración, proliferación y activación en el tejido<sup>17-19</sup>. Nuestro laboratorio ha demostrado que fibroblastos y células epiteliales derivados de la mucosa nasal producen estas proteínas<sup>20,21</sup> y, recientemente, hemos observado que células epiteliales derivadas tanto de la mucosa nasal como de la bronquial también liberan IL-6, IL-8, G- y GM-CSF. La capacidad efectora de los fibroblastos y las células epiteliales puede ser estimulada, independientemente del tejido de origen, por citoquinas derivadas de macrófagos, como interleucina-1 (IL-1) y *tumor necrosis factor* (TNF), e inhibida con corticosteroides<sup>22</sup>. Es decir, el espectro de potentes moléculas efectoras que puede producirse en ambos tejidos, nasal y bronquial, es similar y similarmente regulado.

La cuestión central es de si hay suficientes semejanzas fundamentales para utilizar, en determinadas circunstancias, la nariz como modelo de los bronquios. Basándonos en la evidencia estructural comparativa, el contenido del compartimento celular, la capacidad de ambos tejidos de responder de modo similar a la exposición de estímulos naturales y experimentales y el perfil de mediadores químicos y citoquinas que las células de ambos tejidos producen, la nariz puede ser considerada, en nuestra opinión, como el espejo de los bronquios. Además, la nariz puede ser provocada y es accesible al muestreo (lavado o tejido) con mucha mayor facilidad, más frecuentemente, a un coste inferior y con menor morbilidad que los bronquios. De modo que parece apropiado concluir que la nariz debe ser seriamente considerada como modelo para ciertas condiciones inflamatorias bronquiales. Claramente, la

investigación de procesos nasales conducirá a un mayor conocimiento de la patogenia fundamental de enfermedades no sólo nasales sino también de aquellas que afectan las vías aéreas inferiores.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Mygind N, Rasmussen FV, Molgaard F. Cellular and neurogenic mechanisms in nose and bronchi. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (suppl 128):1-379.
2. Winther B, Innes DJ et al. Lymphocyte subsets in normal airway mucosa of the human nose. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113:59-62.
3. Mornex JF, Cordier G et al. Activated lung lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:719-728.
4. Wardlaw AJ, Cromwell O et al. Morphological and secretory properties of bronchoalveolar lavage mast cells in respiratory disease. *Clin Allergy* 1986; 16:163-173.
5. Gómez E, Corrado OJ et al. Direct *in vivo* evidence for mast cell degranulation during allergen induced reactions in man. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:637-645.
6. Viegas M, Homez E et al. Effect of the pollen season on nasal mast cells. *Br Med J* 1987; 294:414-417.
7. Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L. The cellular response of the human allergic mucosa to natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:172 (abstract).
8. Machado ML. Early and late phase allergen induced bronchial reactions. Thesis. *Acta Universitatis Upsaliensis* 504, 1984.
9. Bascom, Pipkorn U et al. The influx of inflammatory cells into nasal washings during the late response to antigen challenge: Effect of systemic corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:406-412.
10. O'Byrne P. Allergen-induced airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:119-124.
11. Connell JT. Quantitative intranasal pollen challenge III. The priming effect in allergic rhinitis. *J Allergy* 1969; 43:33-38.
12. De Monchy JGR, Kauffman HF et al. Broncho-alveolar lavage eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:373-376.
13. Metzger WJ, Richardson HB et al. Bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic patients following allergen bronchoprovocation. *Chest* 1986; 89:477-483.
14. Venge P, Dahl R, Olsson I. Variations of blood eosinophils and eosinophils cationic protein in serum in patients with bronchial asthma: Studies during inhalation challenge test. *Allergy* 1978; 33:211-215.
15. Durham SR, Kay AB. Eosinophils, bronchial hyperreactivity and late-phase asthmatic reactions. *Clin Allergy* 1985; 15:411-418.
16. Jordana M, Vancheri C et al. Hemopoietic function of the microenvironment in chronic airway inflammation. *Agents and Actions* 1989; 28:85-95.
17. Vancheri C, Gaudie J et al. Human lung fibroblast-derived granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) mediates eosinophil survival *in vitro*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989; 1:289-295.
18. Chen BDM, Mueller M et al. Role of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the regulation of murine alveolar macrophage proliferation and differentiation. *J Immunol* 1988; 141:139-144.
19. Strieter RM, Phan SH et al. Monokine-induced neutrophil chemotactic factor gene expression in human fibroblasts. *J Biol Chem* 1988; 264:10.621-10.626.
20. Vancheri C, Ohtoshi T et al. Neutrophilic differentiation induced by human upper airways fibroblast-derived GM-CSF. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991 (en prensa).
21. Ohtoshi T, Vancheri C et al. Monocyte-macrophage differentiation induced by human upper airway epithelial cell. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991 (en prensa).
22. Cox G, Ohtoshi T et al. Promotion of eosinophil survival by human bronchial epithelial cells and its modulation by steroids *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991 (en prensa).