

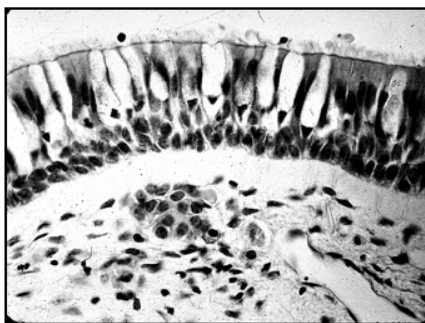
“Remodeling” en Rinosinusitis

Teolinda Mendoza de Morales y Myrian Adriana Pérez

El “*remodeling*” forma parte importante en la reparación de todos los órganos. Es un proceso dinámico que se observa en la mucosa respiratoria, en donde existe una producción y degradación de matriz extracelular como respuesta a una inflamación persistente, que conlleva a un proceso de reconstrucción normal y algunas veces patológica cuyo resultado tiene repercusiones tanto anatómicas como funcionales.

Este *remodelado* se lleva a cabo en la mucosa respiratoria, la cual representa el 95% de toda la vía aérea, el 5% restante es olfatorio. Estructuralmente la mucosa consta de: epitelio (participante activo de la inflamación y remodelación), membrana basal, la lámina propia, capa de vasos sanguíneos y tejido conectivo (Matriz Extracelular), éste último con un papel fundamental en la inflamación.

Figura 1. Mucosa respiratoria



La mucosa nasal tiene funciones tan importantes como la de ser barrera física protectora de la vía aérea como también la de acondicionar el aire que inhalamos, esto se lleva a cabo mediante su componente celular ubicado en su capa epitelial (epitelio cilíndrico pseudoestratificado) la cual produce el moco, lo transporta y forma nuevas células epiteliales.

Es bien aceptado que además de la clásica inflamación de las vías aéreas inferiores observado en los pacientes asmáticos, existen cambios estructurales o *remodelado* en la mucosa de éstos pacientes. En la rinitis alérgica existe pero es menos extenso que en los bronquios de los pacientes asmáticos. La cicatrización en la mucosa

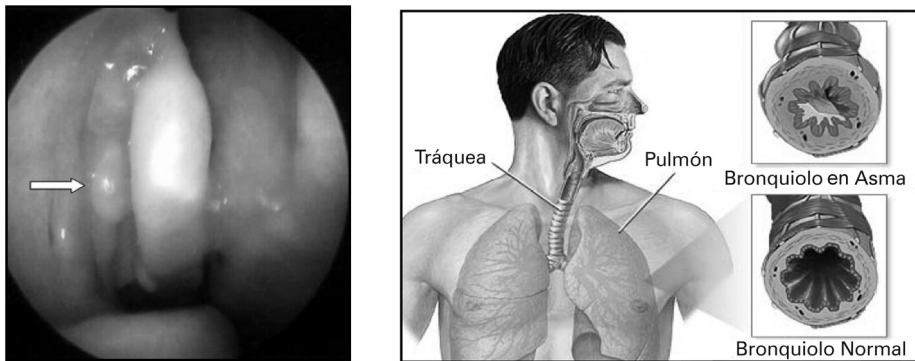
nasal y paranasal involucra procesos tales como: inflamación, proliferación celular, depósito de matriz extracelular y remodelado, regulado por factores de crecimiento y citoquinas (esencial para recuperar la función del órgano).

Las influencias genéticas, exposiciones fetales y eventos tempranos en la vida pueden contribuir a los cambios estructurales como fibrosis subepitelial desde una edad temprana. Otras alteraciones estructurales están relacionadas con la duración de la enfermedad y una inflamación incontrolada durante largo plazo. Los cambios estructurales puede incrementar la alteración de las funciones protectoras de las vías aéreas superiores, afectando el *clearance* mucociliar y el acondicionamiento del aire inspirado. Todos los cambios en estas estructuras son debidas a una inflamación mínima persistente en la vía respiratoria tanto superior como inferior.

La vía aérea inferior es de origen endodérmico y su *remodelado* se produce por: aumento de la musculatura lisa (**Figuras 2 A y B**), del grosor de los vasos sanguíneos y del número y tamaño de las glándulas mucosas, trayendo como consecuencia una disminución de la luz aérea bronquial.

La vía aérea superior es de origen ectodérmico y su *remodelado* a diferencia de la vía aérea inferior no involucra la musculatura lisa ya que no la posee. Pero igualmente se estrecha la luz aérea nasal como consecuencia del edema persistente y tejido fibrótico.

Figuras 2. A y B “Remodeling” vía aérea Superior – vía aérea Inferior



Tipos de “Remodelling” de la vía Aérea Superior

La fase de *remodelado* en un proceso inflamatorio normal se expresa como una disminución de la respuesta inflamatoria y de la angiogénesis, una disminución de la proliferación de fibroblastos, cambio en la composición de la matriz extracelular y un balance adecuado entre la síntesis y la lisis del colágeno. En condiciones patológicas dependiendo del factor desencadenante (inflamación o trauma) la vía aérea superior puede presentar diferentes tipos de remodelado:

1. Rinitis Alérgica: Inflamación y Edema Persistente.
2. Sinequia/Adhesiones Nasales: Tejido Fibrótico Persistente.
3. Rinosinusitis Crónica sin Pólipos: Edema y Fibrosis.
4. Rinosinusitis Crónica con Pólipos.

Rinitis Alérgica

La inflamación ocurre en la mucosa respiratoria como consecuencia de una reacción a un alérgeno ambiental. Elementos celulares como el mastocito y los eosinófilos liberan gran cantidad de mediadores químicos como la histamina, leucotrienos, enzimas proteolíticas, proteasas e interleuquinas.

Este *remodelado* puede coexistir con el bronquial, es influenciado por factores genéticos. La exposición prolongada a los alérgenos resulta en una gran hiperactividad nasal. Se produce gran hiperplasia epitelial, exudación vascular y de la mucosa, extravasación de albumina, aumento de la angiogénesis, fibrosis sub-epitelial, aumenta el depósito de matriz extracelular nasosinusal con presencia de proteínas plasmáticas y degradación proteica en el mismo, aumenta el metabolismo de fibroblastos, hiperplasia de células caliciformes, aumenta el depósito de colágeno tipo I y III.

Adhesión Nasal o Sinequia

Se presenta como resultado de un trauma nasal por lo general quirúrgico, se forman puentes fibróticos de tejido conectivo que obstruyen el *clearance* mucociliar y aumentan el riesgo de infección recurrente y prolongada. Se observa una gran cantidad de fibroblastos separados por depósitos masivos de matriz extracelular.

Rinosinusitis Crónica sin Pólipos

El componente inflamatorio es muy importante, se presenta un engrosamiento y edema de la membrana basal, hiperplasia de las células caliciformes, edema sub-epitelial, gran fibrosis (depósito de colágeno) e infiltrado de células mononucleares.

Rinosinusitis Crónica con Pólipos

Presenta una severa inflamación subepitelial con mayor daño del epitelio, edema masivo, fibrosis de la lamina propia, disminución de vasos y glándulas, infiltración de eosinófilos y fibroblastos. Se ha determinado la *mammaglobulin* como contribuyente en la proliferación epitelial en la formación de los pólipos. Además se han encontrado eosinófilos EG2+ activados alrededor de los vasos y glándulas en un 80% de los pacientes con pólipos nasales.

Elemento Celular: El Fibroblasto

Es el elemento principal del “*remodeling*”. Es un derivado de progenitores mesenquimales y modulador de la respuesta inmune. Su activación (paso de fibroblasto a miofibroblasto) mediado por factores de crecimiento es un evento importante que desencadena las alteraciones de la matriz extracelular. Producen componentes de la matriz extracelular como lo son los proteoglicanos y las glicoproteínas. Además tienen la capacidad de amplificar y mantener la inflamación.

En los pacientes con asma los fibroblastos mantienen la inflamación inicial, la respuesta antiviral y promueven la liberación de factores de crecimiento vascular endotelial bajo condiciones de hipoxia. En los pacientes con Rinosinusitis crónica sin pólipos, proteasas endógenas y exógenas promueven la maduración, producción y proliferación de colágeno.

Aumentan la actividad de IL6, IL8, quemoquinas, y Factor de necrosis tumoral. En los pólipos nasales se evidencia un aumento de los miofibroblastos, acúmulo

de matriz extracelular que llevan a la formación de los pólipos y su recurrencia, podemos observar el aumento de colágeno tipo I, II y V.

La secuencia de los cambios en el tejido durante la reparación de la herida de la mucosa de la vía aérea superior luego de cirugía es imagen de la complejidad del *remodelado* tisular y puede ser considerado como una importante fuente de información para un mejor conocimiento de la compleja relación entre reacción inflamatoria de los tejidos subsecuentemente dañados y el metabolismo de los fibroblastos de la vía aérea superior.

Lecturas recomendadas

1. Watelet J, Van Zele T et al. Tissue remodeling in upper airways: where is the link with lower airway remodeling? *Allergy* 2006;61: 1249-1258.
2. Lim, Yune S.; Won, Tae-Bin, et al. Induction of airway remodeling of nasal mucosa by repetitive allergen challenge in a murine model of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 8(1):22-31.
3. Bousquet J, Jacquot W. Allergic Rhinitis. A disease remodeling the upper airways?. *J Allergy Clin Immunol* 2004 113(1):43-49.
4. Montero P, González A, Guidos G. La remodelación en el asma: Revisión de la literatura. *Rev Alerg Mex* 2003;L (1):22-24.
5. M.Silvestri, F.Sabatini, L. Scarso. Fluticasone Propionate Downregulates Nasal Fibroblast Functions Involved in Airway Inflammation and Remodeling. *Int Arch Allergy Immunol* 2002 .128(1):51-58.