

Alteraciones histopatológicas del epitelio nasal en pacientes respiratorios crónicos

Br. Lorena Viettro*, Dra. M. Mónica Brauer†

Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Resumen

El revestimiento epitelial de las vías respiratorias, conjuntamente con el transporte mucociliar, forman parte de la primera línea de defensa del aparato respiratorio. Las condiciones que alteran la integridad epitelial o afectan la eficiencia del transporte mucociliar conducen o favorecen la recurrencia de la enfermedad respiratoria. En el presente trabajo reportamos los resultados obtenidos del estudio por histología de alta resolución y microscopía electrónica de barrido del epitelio nasal de 33 pacientes respiratorios crónicos. Todas las biopsias de cornete inferior analizadas presentaron algún tipo de anomalía epitelial, no detectándose en ningún caso el epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado que normalmente reviste las vías respiratorias. En 17 de los 33 pacientes se reconocieron epitelios ciliados con distintos grados de atipia, mientras que en los 16 restantes se observó la sustitución total de las células ciliadas por tipos celulares no ciliados, tales como células basales, células caliciformes y células escamosas. En 27% de los casos las alteraciones epiteliales del cornete inferior se presentaron en pacientes que portaban afecciones ciliares primarias, mientras que en 52% se presentaron en pacientes que mostraban alteraciones ciliares inespecíficas o ausencia de cilias. En 21% de los casos se detectaron afecciones epiteliales en pacientes que tenían una ultraestructura ciliar normal. Los datos obtenidos confirman el concepto de que las alteraciones epiteliales pueden presentarse a consecuencia de los desórdenes ciliares primarios o secundarios, y resultar también de la injuria prolongada provocada por diversas enfermedades respiratorias crónicas, tales como neumonías, bronquitis, rinitis, sinusitis y asma. Dado que la inflamación e infección respiratoria recurrente retrasa la regeneración del epitelio normal, la detección precoz de estas alteraciones histopatológicas epiteliales y sus afecciones ciliares asociadas es clave para evitar la instalación de formas epiteliales no ciliadas irreversibles.

Palabras clave: MUCOSA NASAL - patología
MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE RASTREO
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ENFERMEDAD CRÓNICA

* Becaria del Laboratorio de Biología Celular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE)

† PhD. Jefe del Laboratorio de Biología Celular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE)

Correspondencia: Dra. M. M. Brauer

Laboratorio de Biología Celular, IIBCE

Avenida Italia 3318, CP 11600, Montevideo, Uruguay

E-mail: brauer@iibce.edu.uy

Recibido: 28/5/04.

Aceptado: 7/3/05.

Introducción

Las vías respiratorias están revestidas por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado constituido por células ciliadas, células caliciformes secretoras de moco y células basales (stem)^(1,2). En condiciones normales las células ciliadas constituyen el tipo celular predominante, aunque se detectan variaciones en las distintas regiones de la vía respiratoria, así como cambios asociados con la edad^(3,4).

El revestimiento epitelial de las vías respiratorias, conjuntamente con el transporte mucociliar, forman parte de la primera línea de defensa del aparato respiratorio. Las condiciones que alteran la integridad epitelial o afectan la eficiencia del transporte mucociliar conducen o favorecen la recurrencia de la enfermedad respiratoria. Los desórdenes del transporte mucociliar pueden deberse a defectos congénitos o adquiridos de la cilias (disquinesia ciliar primaria y secundaria) o a alteraciones en la viscosidad de las secreciones bronquiales (fibrosis quística)^(5,6). Por su parte, las alteraciones histopatológicas del epitelio se asocian con una amplia variedad de enfermedades respiratorias⁽⁷⁻¹¹⁾ y resultan también de la exposición a agentes ambientales irritantes⁽¹²⁻¹⁴⁾. Las repercusiones clínicas de las afecciones epiteliales han sido subestimadas, pero actualmente se acepta que las mismas generan un círculo vicioso que favorece la cronicidad de muchas afecciones respiratorias⁽¹¹⁾.

En una investigación previa⁽¹⁵⁾ reportamos los resultados obtenidos del estudio por microscopía electrónica de transmisión de las cilias del epitelio respiratorio del cornete inferior o bronquio, o ambos, de 33 pacientes sospechosos de ser portadores del síndrome de disquinesia ciliar. Con el fin de valorar la incidencia de las alteraciones histopatológicas epiteliales en esta población y analizar su correlación con las alteraciones ciliares detectadas, en el presente trabajo reevaluamos las biopsias de cornete inferior ya disponibles utilizando ahora histología de alta resolución y microscopía electrónica de barrido. Esta metodología permite evaluar zonas amplias de la superficie epitelial y brinda una visión complementaria a la aportada por la histología. En el presente estudio se incorporó un nuevo paciente diagnosticado en fecha reciente y se removió al paciente identificado en nuestro trabajo anterior con el número 15, por carecerse de biopsia de cornete. No se realizaron estudios histológicos sobre biopsias de bronquio por no contarse con material suficiente.

Material y método

El presente estudio fue realizado sobre 33 biopsias de cornete inferior que fueran remitidas al Laboratorio de Biología Celular del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable para la realización de estudios de ultraes-

tructura ciliar. Las consideraciones éticas, maniobras quirúrgicas y manejo de las biopsias se encuentran descriptas en detalle en nuestro estudio previo⁽¹⁵⁾.

Para los estudios histológicos se usaron biopsias fijadas en glutaraldehído a 2,5%, posfijadas en tetróxido de osmio a 1% e incluidas Durcupan ACM (Fluka). Se obtuvieron cortes semifinos (0,25-0,5 µm de espesor) a distintas profundidades de las tomas biopsias utilizando un ultramicrotomo Porte Bloom MT1. Estos cortes fueron montados sobre portaobjetos, teñidos con azul de toluidina borácico a 1% y examinados bajo un microscopio de luz Nikon Eclipse 800. Las imágenes microscópicas fueron capturadas utilizando una cámara digital CoolSNAP asociada al programa Image-Pro Express de Media Cybernetics (Estados Unidos).

Los estudios de microscopía electrónica de barrido se realizaron sobre fragmentos de biopsias que habían sido reservadas como respaldo en glutaraldehído a 2,5% y mantenidas a 4°C. Por limitaciones en la cantidad de tejido disponible y por carecerse de biopsias con histología completamente normal (ver Resultados), se utilizaron biopsias de mucosa respiratoria de rata para los desarrollos metodológicos (figura 2a). Los tejidos fueron lavados en tampón fosfato, deshidratados en soluciones acuosas de acetona de graduación creciente (25%, 50%, 70% y 100%), secadas en acetona a 100% en un aparato de secado de punto crítico de CO₂ Dentum Vacuum y recubiertas con oro en un Sputter Coater (Dentum Vacuum). Los tejidos fueron examinados con un microscopio electrónico de barrido JEOL JSM-5900LV asociado a una cámara digital.

Resultados y discusión

Todos los pacientes estudiados presentaron algún tipo de anomalía epitelial en la mucosa del cornete inferior, no detectándose en ningún caso el epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado que normalmente reviste las vías respiratorias. De acuerdo con su morfología, los epitelios fueron clasificados en cinco categorías (tabla 1, figuras 1a-1j): 1) estratificado ciliado; 2) atípico maduro; 3) atípico inmaduro; 4) metaplásico secretorio; y 5) metaplásico escamoso. La frecuencia con que se presentaron estas morfologías epiteliales en la población de biopsias estudiada se muestra en la figura 2. La relación entre la presencia de estas alteraciones epiteliales, su patología ciliar asociada y la presentación clínica de los pacientes se muestran en la tabla 2.

En 16 de los pacientes fue posible reconocer epitelios estratificados en los que se reconocieron abundantes células ciliadas. De acuerdo con su grado de atipia estos epitelios fueron clasificados como estratificados ciliados (ocho pacientes) y atípicos maduros (ocho pacientes). El epitelio estratificado ciliado (tabla 1, figura 1a) está forma-

do por varias capas de células. La estratificación constituye un mecanismo inespecífico de defensa del epitelio⁽¹⁶⁾, pero se observa también en sujetos normales jóvenes no fumadores y aumenta progresivamente con la edad^(3,4). Tres de estos pacientes eran portadores de afecciones ciliares primarias (N^{os} 1, 2, 6) y dos de ellos tenían *situs inversus*. De los cinco restantes, uno presentó lesiones ciliares inespecíficas (N^o 13), mientras que los otros cuatro (N^{os} 27, 30, 32, 33) presentaron una ultraestructura ciliar normal a nivel del cornete inferior (tabla 2). Las enfermedades predominantes en estos pacientes fueron neumonías recidivantes y asma (tabla 2).

El epitelio atípico maduro es también estratificado, pero muestra un aspecto más alterado que el anterior y se caracteriza por presentar espacios intercelulares hipertrofiados (tabla 1). Esta alteración afecta la integridad epitelial y disminuye su capacidad de actuar como una barrera efi-

ciente contra los agentes patógenos. En algunos casos, esta morfología epitelial se acompañó de ciliopenia (reducción en el número de células ciliadas o de cilias por célula, o ambas). Todos los pacientes que presentaron este tipo de epitelio eran portadores de lesiones ciliares primarias o secundarias, o ambas (tabla 2). Bajo el microscopio electrónico de barrido se detectó que, a diferencia de lo que se observa en la mucosa respiratoria normal (figura 1f), las cilias de algunos de estos pacientes presentaban un aspecto atónico y desorientado (figura 1g), indicador de un batido ciliar disquinético e ineficiente^(17,18). Las enfermedades predominantes en estos pacientes fueron neumonías recidivantes, bronquitis, bronquiectasias, otitis y asma (tabla 2).

En 52% de los pacientes (17/33) se observó la sustitución total o parcial de las células ciliadas por otro tipo celular no ciliado que normalmente forma parte del epite-

Tabla 1. Clasificación de las alteraciones epiteliales

<i>Tipo de epitelio</i>	<i>Rasgos morfológicos relevantes</i>
Estratificado ciliado	<ul style="list-style-type: none"> - Compuesto por varias capas de células epiteliales columnares o cuboidales, o ambas. - Predominio de células ciliadas, con presencia de células caliciformes y células basales. - Espacios intercelulares pequeños. - Ocasional ciliopenia. - Lámina basal de espesor normal o ligeramente hipertrófica.
Atípico maduro	<ul style="list-style-type: none"> - Compuesto por varias capas de células epiteliales columnares o cuboidales, o ambas. - Superficie libre irregular, con reducción de elementos ciliados. - Espacios intercelulares grandes. - Lámina basal generalmente hipertrófica.
Atípico inmaduro	<ul style="list-style-type: none"> - Compuesto por una o más capas de células basales. - Carencia total de células ciliadas y secretorias. - Grandes espacios intercelulares. - Desprendimiento celular con exposición de lámina basal. - Lámina basal generalmente hipertrófica. - Ocasionalmente infiltrado por células blancas.
Metaplásico secretorio	<ul style="list-style-type: none"> - Sustitución total o parcial de las células ciliadas por células caliciformes portadoras de microvellosidades. - Lámina basal generalmente hipertrófica. - Ocasionalmente infiltrado por células blancas.
Metaplásico escamoso	<ul style="list-style-type: none"> - Sustitución total del epitelio seudoestratificado ciliado por un epitelio estratificado plano carente de elementos ciliados y secretorios. - Lámina basal generalmente hipertrófica. - Ocasionalmente infiltrado por células blancas.

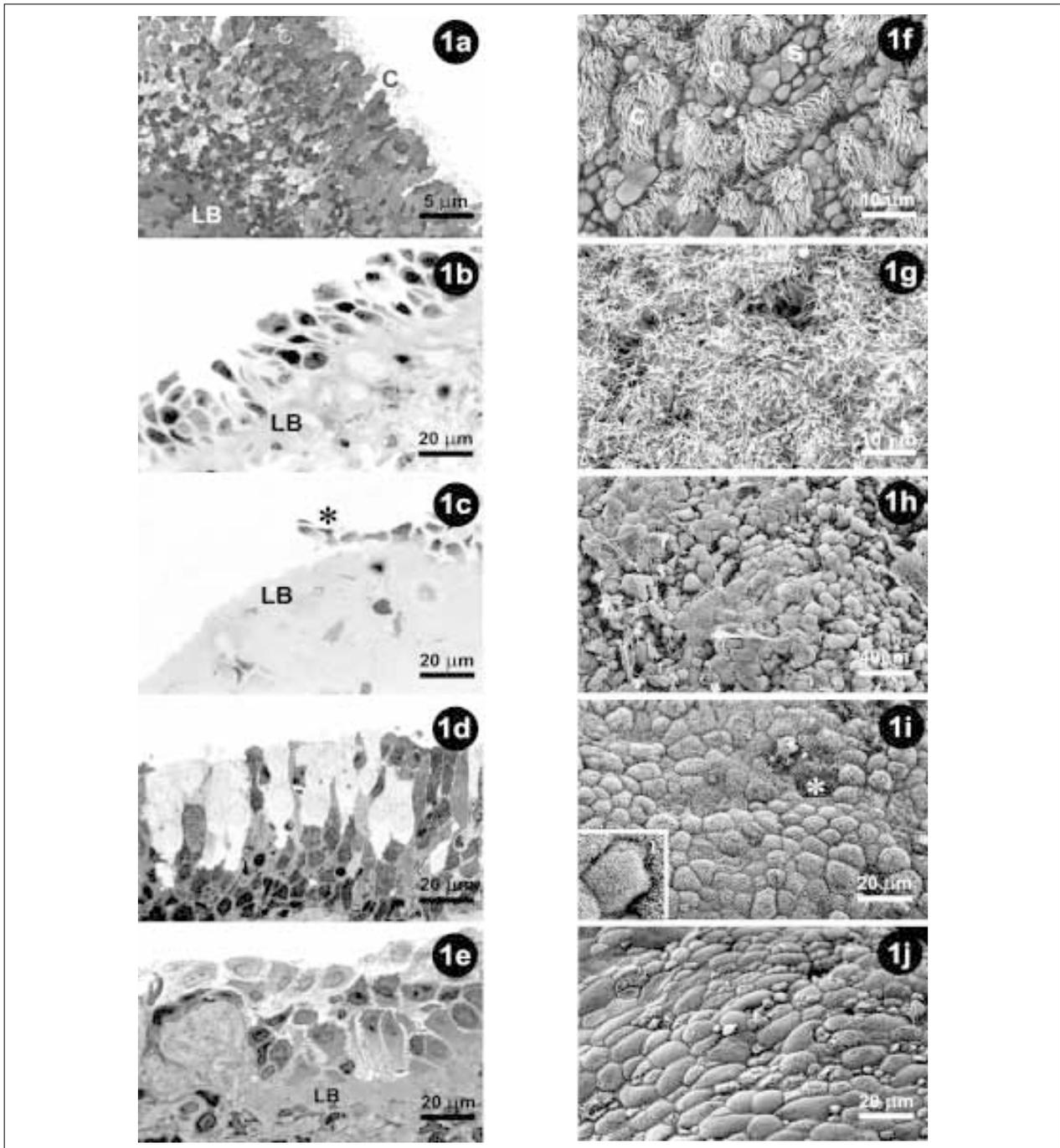


Figura 1. Las figuras 1a a 1e ilustran cortes histológicos semifinos teñidos con azul de toluidina borácico y examinados bajo el microscopio de luz. 1a, epitelio estratificado ciliado (C). 1b, epitelio atípico inmaduro formado por células basales; 1c, epitelio atípico inmaduro con desprendimiento celular (*) y exposición de la lámina basal (LB); 1d, epitelio metaplásico secretorio formado por células caliciformes (claras) y células epiteliales no ciliadas (oscuras). 1e, metaplasia escamosa inmadura. Las figuras 1f a 1j muestran imágenes de microscopía electrónica de barrido. La figura 1f ilustra la apariencia del epitelio respiratorio de la rata. Su morfología es indistinguible de la mucosa respiratoria humana normal. (C) células ciliadas; (S) células caliciformes portadoras de microvellosidades. Nótese que las cilias de cada célula y de células adyacentes presentan una orientación similar, indicadora de un batido ciliar metacrónico y eficiente. La figura 1g ilustra un epitelio atípico maduro asociado a una disquinesia ciliar tipo I (paciente N° 11). Nótese que si bien las cilias ocupan la mayor parte del campo, éstas presentan un aspecto desorientado, indicador de un batido ciliar disquinético e ineficiente. Figura 1h, epitelio atípico inmaduro formado por células basales. Figura 3d, epitelio metaplásico secretorio compuesto exclusivamente por células portadoras de microvellosidades (i, inset). Asterisco: zona de exposición de la lámina basal. Figura 3e, epitelio metaplásico escamoso formado por células epiteliales planas carentes de cilias.

Tabla 2. Muestra las alteraciones histopatológicas epiteliales detectadas en las biopsias de mucosa respiratoria de los 33 pacientes y su relación con las afecciones ciliares y presentación clínica

Epitelio del cornete nasal	ME cilias cornete	ME cilias bronquio	Diagnóstico compatible con	Género	Edad biopsia	Datos clínicos	Paciente
EC	Tipo I		DCP I	M	2 m	SI	1
EC	Tipo I	Tipo VI	DCP I	M	17 a	SI, NR	2
EC	Tipo III		DCP III	F	11 a	NR	6
EC	Tipo V		DCS V	M	14 a	AS	13
EC	Normal		Normal	F	9 a	NR	27
EC	Normal	Normal	Normal	F	17 a	NR, BT	30
EC	Normal		Normal	F	17 a	NR, BT, AS, DPT	32
EC - CP	Normal		Normal	M	62 a	SN, AS	33
AM	Tipo I		DCP I	F	20 a	NR, RC, BQ	3
AM	Tipo I		DCP I	F	8 a	NR, BT, AS, DPT	4
AM	Tipo I		DCP I	F	2 a	NR, BQ, OT	5
AM (CP)	Tipo III		DCP III	M	1 a	NR, BT	8
AM (CP)	Tipo IV/V		DCP IV/V	M	1 a	SI, BQ, OT, AT	9
AM	Tipo V		DCS V	M	6 a	NR, BT, OT	10
AM	Tipo V		DCS V	F	6 a	NR, BT, AS	11
AM	Tipo V		DCS V	F	13 a	RC	12
AI	Tipo VI	Tipo IV/V	DCP IV/V	F	9 a	BT	7
AI	Tipo VI		DCS VI	M	4 a	NR, BQ, RC	16
AI	Tipo VI		DCS VI	M	8 a	NR, AS	19
AI	Tipo VI		DCS VI	F	32 a	PN	20
AI	Tipo VI		DCS VI	F	31 a	RC	21
AI	Tipo VI		DCS VI	M	5 a	SI, BQ, OT, AT	24
AI	Tipo VI		DCS VI	F	5 a	NR	26
AI	Tipo VI	Normal	Normal	M	4 a	RC	28
AI	Tipo VI		Tipo VI	F	50 a	RC	----
MS C	Normal		Normal	F	10 a	NR, BT, AS	31
MS NC	Tipo VI		DCS VI	M	6 a	NR, BT	17
MS NC	Tipo VI		DCS VI	F	35 a	RC	22
MS NC	Tipo VI		DCS VI	F	2 a	NR	25
ME	Tipo VI	Tipo V	DCP V	M	4 a	NR, BT	14
ME	Tipo VI		DCS VI	F	29 a	BT, SN, RC	18
ME	Tipo VI		DCS VI	F	12 a	NR, BQ, OT	23
ME	Tipo VI	Normal	Normal	M	5 a	----	29

Abreviaturas de los signos y síntomas: AS: asma; AT: atelectasias; BQ: bronquitis; BT: bronquiectasias; DPT, dedos en palillo de tambor; NR: neumonías recidivantes; OT: otitis; RC: rinitis crónica; SI: situs inversus; SC: sinusitis crónica.

Abreviaturas de los tipos de epitelio: EC: estratificado; AM: atípico maduro; AI: atípico inmaduro; MS-C: metaplásico secretorio ciliado; MS-NC: metaplásico secretorio no ciliado; ME: metaplásico escamoso; CP: ciliopenia.

Definición de las alteraciones ciliares (Brauer y Viettro, 2003).

Tipo I – Deficiencias en el número de brazos de dineína; Tipo II – Alteraciones en los brazos radiales; Tipo III - Alteraciones en los microtúbulos; Tipo IV - Ausencia de axonema en la vaina ciliar; Tipo V – Alteraciones ciliares inespecíficas; Tipo VI – Ausencia de cilias y corpúsculos basales en las células epiteliales

lio. Así, en nueve de los 33 pacientes se detectó a nivel del cornete inferior la presencia de un epitelio compuesto exclusivamente por células basales (atípico inmaduro, tabla 1, figuras 1b, 1h). Estas células, caracterizadas por su tamaño pequeño, superficie irregular y aspecto indiferenciado, normalmente ocupan las profundidades del epitelio y constituyen un reservorio celular capaz de diferenciarse

para sustituir a las células ciliadas y caliciformes que han sufrido daño o se han desprendido. En la mayoría de nuestros pacientes las células basales aparecieron separadas por grandes espacios intercelulares y, en algunas áreas, dejaban expuesta la lámina basal (figura 1c). La sustitución del epitelio diferenciado por células basales y la presencia de áreas “desnudas” se observa con frecuencia en

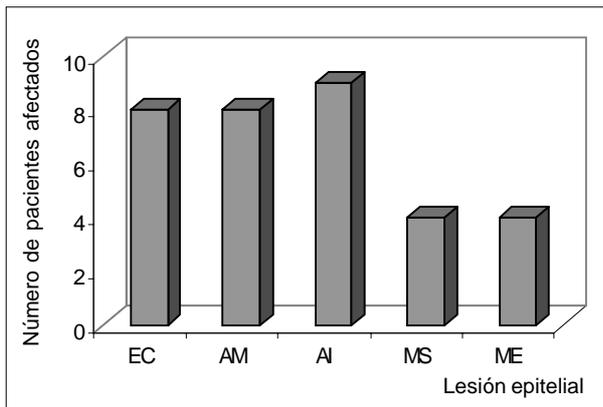


Figura 2. Muestra la frecuencia con que se presentan las distintas alteraciones epiteliales en las biopsias de mucosa respiratoria de cornete inferior en la población de pacientes estudiada. EC: epitelio estratificado; AM: atípico maduro; AI: atípico inmaduro; MS: metaplásico secretorio; MS-NC: metaplásico secretorio no ciliado; ME: metaplásico escamoso

los pacientes portadores de rinosinusitis crónica^(9,11,19). En nuestra población, 45% de los pacientes que presentan epitelios atípicos inmaduros padecían rinitis crónica. Cabe señalar que en uno de los pacientes (Nº 28) la evaluación ultraestructural de la mucosa bronquial mostró la presencia de cilias normales, mientras que en el caso del paciente Nº 7 la ultraestructura de la mucosa bronquial mostró la presencia de cilias con alteraciones primarias de tipo IV, sumada a lesiones secundarias de tipo V. Estos resultados indican que por lo menos en estos dos casos las lesiones histopatológicas observadas a nivel del epitelio del cornete inferior representan un fenómeno local.

En cuatro de los pacientes se observó la sustitución parcial (Nº 31) o total (Nºs 17, 22, 25) de las células ciliadas por células portadoras de microvellosidades (metaplasia secretoria, figuras 1d, 1i). Si bien se considera que las células que portan microvellosidades son células caliciformes, algunos autores han sugerido que en las formas metaplásicas, algunas de estas células representan células ciliadas que han perdido sus cilias, dejando expuestas sus microvellosidades⁽¹⁶⁾. La metaplasia secretoria sería el primer paso en el proceso que conduce al fenotipo metaplásico escamoso⁽¹⁶⁾. Distintos estudios han mostrado que esta alteración epitelial se presenta frecuentemente en los pacientes que sufren bronquitis crónica^(8,10,20), asma⁽²¹⁾ y rinitis medicamentosa⁽²²⁾. También se observa en los fumadores⁽¹⁴⁾ y en sujetos expuestos a agentes ambientales inhalados nocivos^(13,21). En nuestra población, tres de los cuatro pacientes que presentaron esta morfología epitelial al nivel del cornete inferior, padecían neumonías recidivantes y dos de ellos presentaban bronquiectasias.

Finalmente, cuatro de los pacientes presentaron la sustitución del epitelio ciliado por un epitelio estratificado de

superficie plana (metaplasia escamosa, tabla 1, figuras 1e, 1j). Si bien se ha observado que la metaplasia escamosa aumenta con la edad en sujetos normales no fumadores^(3,4), se sabe que en respuesta a la inflamación persistente la mucosa respiratoria se vuelve escamosa⁽²³⁾. A diferencia de las alteraciones histopatológicas anteriormente descritas, la metaplasia escamosa se considera irreversible⁽¹⁶⁾, aun luego del tratamiento con agentes mucoactivos⁽²³⁾. Cabe mencionar que en dos de los pacientes (Nºs 14 y 29), la sustitución del epitelio normal por un epitelio metaplásico plano representó un fenómeno local a nivel del cornete inferior, ya que a nivel del bronquio se observaron epitelios portadores de cilias normales (paciente Nº 29) o con alteraciones secundarias (paciente Nº 14).

Los estudios morfológicos incluidos en este trabajo muestran la muy elevada incidencia con que se presentan las alteraciones histopatológicas en el epitelio que reviste los cornetes nasales de los pacientes respiratorios crónicos. Es interesante mencionar que la mayoría de los pacientes portadores de lesiones ciliares compatibles con el diagnóstico de disquinesia ciliar primaria (tipos I a IV, Brauer y Viettro, 2003) presentaron las alteraciones epiteliales más leves, lo que sugiere que las alteraciones ciliares primarias no conllevan necesariamente a un daño epitelial profundo. Se debe notar, sin embargo, que 16 de los 33 pacientes estudiados presentaron una completa sustitución de las células ciliadas del cornete por otros tipos celulares carentes de cilias, la cual, en la mayoría de los casos, impidió descartar una patología ciliar primaria como causa de la enfermedad respiratoria y de las alteraciones epiteliales observadas en el cornete. Sólo en cuatro de estos 16 pacientes el estudio ultraestructural de la mucosa bronquial permitió revelar la naturaleza focal de ausencia de cilias observada a nivel del cornete inferior. Esta observación refuerza la relevancia diagnóstica de evaluar más de un sector de la vía respiratoria y, de ser posible, en más de una etapa de la vida del paciente. Finalmente, algunos de los pacientes presentaron una ultraestructura ciliar normal asociada a alteraciones epiteliales de diferente magnitud a nivel del cornete inferior. Esto sugiere que una morfología ciliar normal no garantiza un transporte ciliar eficiente ni una buena preservación epitelial.

Tomados en su conjunto, nuestros datos apoyan la idea de que las alteraciones epiteliales pueden ser una consecuencia de los desórdenes ciliares primarios o secundarios y resultar también de la injuria prolongada provocada por diversas enfermedades respiratorias crónicas, tales como neumonías, bronquitis, rinitis, sinusitis y asma. Estas alteraciones en la integridad epitelial afectan profundamente la eficiencia local del transporte mucociliar, generando un círculo vicioso que dificulta la regeneración del epitelio normal y favorece la cronicidad de las enfermedades respiratorias. La detección precoz de las alteracio-

nes histopatológicas epiteliales y sus afecciones ciliares asociadas permiten evitar la instalación de formas epiteliales patológicas irreversibles, como la metaplasia escamosa.

Agradecimientos

Se agradece a Paola Bianchimano, Diego Bianchimano y Analía Richeri por el apoyo brindado con las imágenes digitales.

Summary

The epithelial lining of the respiratory airways and mucociliary transport play an important role in the primary defense mechanism of the respiratory system. Conditions that disrupt epithelium integrity or impair mucociliary clearance lead or favor chronic respiratory disease. In the present study we analyzed the nasal epithelium of 33 chronic respiratory patients using high-resolution histology and scanning electron microscopy. All the biopsies analyzed showed some degree of epithelial abnormality, and in no case the normal ciliated columnar pseudostratified epithelium was observed. In 17 patients, ciliated epithelia showing different types of alterations were recognized, whereas in the remaining 16 cases, ciliated cells were completely substituted by non-ciliated cell types, such as basal, goblet and squamous cells. In 27% of patients, epithelial alterations were seen in patients diagnosed of primary ciliary dyskinesia, whereas in 52% of the cases, they appeared associated with secondary ciliary alterations or lack of cilia. In the remaining 21% of cases, disrupted epithelia were observed in patients with normal ciliary ultrastructure. These observations indicate that epithelial alterations may be the consequence of primary ciliary disorders or result from the sustained injury provoked by several chronic respiratory diseases, such as pneumonia, bronchitis, rhinitis, sinusitis and asthma. Considering that chronic inflammation and infection delay regeneration of the normal epithelium, early diagnosis is recommended to avoid installation of irreversible non-ciliated epithelial morphologies.

Résumé

La couche épithéliale des voies respiratoires, avec le transport mucociliaire, font partie de la première ligne de défense de l'appareil respiratoire. Dans ce travail, on analyse l'épithélium nasal de 33 patients à troubles respiratoires chroniques, au moyen d'histologie à haute résolution et scanner microscopique. Toutes les biopsies analysées, montrent un certain degré d'anomalie épithéliale. Chez 17 patients, l'épithélium ciliaire montre de différentes altérations tandis que chez les 16 restant,

on observe la substitution totale des cellules ciliées par des types cellulaires pas ciliées, tels que cellules basales, cellules calciformes et cellules scameuses. À 27% des cas, les troubles épithéliaux du cornet inférieur sont repérés chez des patients qui subissaient des affections ciliaires primaires, tandis que 52% sont repérés chez des patients qui subissaient des troubles ciliaires pas spécifiques ou absence de cils. À 21% des cas, on a constaté des affections épithéliales chez des patients qui avaient une structure ciliaire normale. Les données obtenues confirment la conception que les troubles épithéliaux peuvent se présenter par suite de troubles ciliaires primaires ou secondaires, et être le résultat des anomalies prolongées par suite de maladies respiratoires chroniques, telles que pneumonies, bronchite, rhinite, sinusite et asthme. Étant donné que l'inflammation et l'infection respiratoire répétée retarde la régénération de l'épithélium normal, la détection précoce de ces troubles histopathologiques épithéliaux et leurs affections ciliaires associées, est primordiale afin d'éviter l'installation de morphologies épithéliales pas ciliées irréversibles.

Bibliografía

1. **Breeze RG, Wheeldon EB.** The cells of the pulmonary airways. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116(4): 705-77.
2. **Mygind N, Pedersen N, Nielsen MH.** Morphology of the upper airway epithelium. In: Proctor DF, Andersen I, eds. *The nose: upper airway physiology and atmospheric environment.* New York: Elsevier; 1982: 71-97.
3. **Boysen M.** The surface structure of the human nasal mucosa. I. Ciliated and metaplastic epithelium in normal individuals. A correlated study by scanning/transmission electron and light microscopy. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1982; 40(3): 279-94.
4. **Schrodter S, Biermann E, Halata Z.** Histological evaluation of age-related changes in human respiratory mucosa of the middle turbinate. *Anat Embryol (Berl)* 2003; 207(1): 19-27.
5. **Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH.** Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci* 2001; 321(1): 3-110.
6. **Afzelius BA.** Genetics and pulmonary medicine. Immobile cilia syndrome: past, present and prospects future. *Thorax* 1998; 53(10): 894-7.
7. **Jorgensen F, Petruson B, Hansson HA.** Extensive variations in nasal mucosa in infants with and without recurrent acute otitis media. A scanning electron-microscopic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115(5): 571-80.
8. **Gaillard D, Jouet JB, EgretEAU L, Plotkowski L, Zahm JM, Benali R, et al.** Airway epithelial damage and inflammation in children with recurrent bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(3): 810-7.
9. **Chapelin C, Coste A, Gilain L, Poron F, Verra F, Escudier E.** Modified epithelial cell distribution in chronic airways inflammation. *Eur Respir J* 1996; 9(12):2474-8.
10. **Muller KM, Schmitz I.** Chronic bronchitis – alterations of the bronchial mucosa. *Wiad Lek* 1997; 50(10-12): 252-66.
11. **Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RA.** Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngo-*

- scope 1998; 108(12): 1816-23.
12. **Boysen M, Reith A.** Surface structures in normal, metaplastic and dysplastic nasal mucosa of nickel workers. A SEM and post SEM histopathological study. *Scan Electron Microsc* 1980; 3: 35-41.
 13. **Gulisano M, Pacini P, Merceddu S, Orlandini GE.** Scanning electron microscopic evaluation of the alterations induced by polluted air in the rabbit bronchial epithelium. *Anat Anz* 1995; 177(2): 125-31.
 14. **Wright JL, Churg A.** Smoking cessation decreases the number of metaplastic secretory cells in the small airways of the Guinea pig. *Inhal Toxicol* 2002; 14(11): 1153-9.
 15. **Brauer MM, Vietro L.** Aportes de la microscopía electrónica de transmisión al diagnóstico de la disquinesia ciliar. *Rev Med Urug* 2003 ; 19(2): 140-8.
 16. **Gulisano M, Pacini S, Ruggiero M, Pacini A, Delrio AN, Pacini P.** In vitro effects of some differentiation inducers in metaplastic epithelium of human nasal cavity. *Cell Tissue Res* 1996; 285(1): 119-25.
 17. **Toskala E, Nuutinen J, Rautiainen M.** Scanning electron microscopy findings of human respiratory cilia in chronic sinusitis and in recurrent respiratory infections. *J Laryngol Otol* 1995; 109(6):5 09-14.
 18. **Joki S, Toskala E, Saano V, Nuutinen J.** Correlation between ciliary beat frequency and the structure of ciliated epithelia in pathological human nasal mucosa. *Laryngoscope* 1998; 108(3): 426-30.
 19. **Biedlingmaier JF, Trifillis A.** Comparison of CT scan and electron microscopic findings on endoscopically harvested middle turbinates. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118(2): 165-73.
 20. **Trevisani L, Sartori S, Bovolenta MR, Mazzoni M, Pazzi P, Putinati S, et al.** Structural characterization of the bronchial epithelium of subjects with chronic bronchitis and in asymptomatic smokers. *Respiration* 1992; 59(2): 136-44.
 21. **Harkema JR, Wagner JG.** Non-allergic models of mucous cell metaplasia and mucus hypersecretion in rat nasal and pulmonary airways. *Novartis Found Symp* 2002; 248:181-97.
 22. **Lin CY, Cheng PH, Fang SY.** Mucosal changes in rhinitis medicamentosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113(2): 147-51.
 23. **Pacini P, Gulisano M, Dallai S, Polli G, Gheri G.** The human nasal mucous membrane during chronic inflammation, before and after muco-active therapy: a study using scanning electron microscopy. *Ital J Anat Embryol* 1993; 98(4): 231-41.