

HOSPITAL UNIVERSITARIO «MIGUEL SERVET», ZARAGOZA

CAMBIOS HISTOLÓGICOS EN EL PALADAR BLANDO EN PACIENTES CON APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Dres. E. M. LLORENTE ARENAS; E. A. VICENTE GONZÁLEZ;
J. M. MARÍN TRIGO* y M. J. NAYA GÁLVEZ

El Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) se caracteriza por la aparición repetida durante el sueño de episodios de ausencia (apneas) o disminución (hipoapneas) del flujo aéreo de más de 10 segundos de duración, con una frecuencia igual o superior a 10 episodios por hora. Frecuentemente estos episodios provocan una reducción de la saturación arterial de oxígeno. Las apneas o hipoapneas se deben a un colapso periódico de la vía aérea superior. Los mecanismos fisiopatológicos que ocasionan estos episodios se conocen mal. Se piensa actualmente que además de ciertos factores predisponentes (edad, sexo, obesidad, alcohol y tabaco), la relajación excesiva de los músculos de la faringe es el principal determinante del cierre de la vía aérea superior en pacientes con SAOS.

El punto más estrecho de la vía aérea superior en el individuo normal despierto, sobre todo en decúbito supino, se encuentra detrás del paladar blando. De forma similar, la mayoría de pacien-

* Servicio de Otorrinolaringología y Neumología.

tes con SAOS sufren una obstrucción a este nivel. Dado que la mayoría de pacientes con SAOS no muestra anomalías evidentes de la vía aérea superior, las razones finales de la presencia de una excesiva colapsabilidad de la faringe en pacientes con SAOS no está clara. Dado que no existen estudios sistemáticos sobre la morfología histológica de la faringe, en un intento de ayudar a esclarecer la patogenia del SAOS hemos realizado un estudio histológico comparativo de paladares de pacientes con SAOS y un grupo control.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes. Se estudiaron de forma consecutiva 45 pacientes sometidos a UPPP por presentar SAOS. Los pacientes fueron estudiados inicialmente en la Unidad de Sueño de nuestro centro mediante historia clínica y examen físico protocolizado. Se realizó en todos los casos un estudio de la vía aérea superior consistente en visión directa con rinofaringoscopia y maniobras de Müller y Valsalva, cefalometría con telerradiografía y resonancia nuclear magnética. El diagnóstico de SAOS se basó en la historia clínica (presencia de roncopatía con o sin somnolencia asociada) y en el estudio de sueño mediante polisomnografía nocturna. Para la inclusión en este estudio los pacientes debían carecer de antecedentes clínicos que pudieran suponer «per se» una causa independiente de patología de la vía aérea superior (p. e. intubación endotraqueal prolongada). El grupo control lo constituyeron los paladares blandos obtenidos mediante autopsia de 10 sujetos: 4 varones y 6 mujeres con una edad media de 55 años, que, en su historial médico, no presentaban antecedentes de: 1) SAOS; 2) cirugía o traumatismo de la vía aérea superior, ni neoplasia orofaríngea; 3) haber sido sometidos a intubación prolongada; 4) que su causa de muerte estuviera relacionada con patología respiratoria.

Estudio morfológico. Las piezas obtenidas en ambos grupos fueron procesadas de forma inmediata tras ser transferidas en formol al 10%. Se incluyeron a continuación en parafina y se tallaron según técnicas histológicas habituales. Se realizaron cortes finos transversales que se tiñeron con hematoxilina/eosina. La exploración anatomopatológica de todas las muestras fue realiza-

da por
100 au
todas la
mento e
propia:
bién int
linocito
inflama
vascula
aument
serosas
rotura c
culo es
seromu
geno in

Ma
obtenid

1. Hipe

ivel. Dado que la omalías evidentes a presencia de una ntes con SAOS no emáticos sobre la tento de ayudar a lizado un estudio ntes con SAOS y

utiva 45 pacientes pacientes fueron de nuestro centro ocolizado. Se rea- a superior consis- anioabras de Müller y resonancia nu- asó en la historia (tolencia asociada) hía nocturna. Para n carecer de ante- er se» una causa or (p. e. intubación constituyeron los a de 10 sujetos: 4 5 años, que, en su s de: 1) SAOS; 2) , ni neoplasia oro- prolongada; 4) que atología respirato-

s en ambos grupos er transferidas en a en parafina y se e realizaron cortes oxilina/eosina. La uestras fue realiza-

da por un mismo clínico, que empleó un microscopio Zeiss con 100 aumentos. Utilizando criterios morfológicos se estudiaron en todas las muestras los siguientes parámetros: 1) acantosis: aumento del estrato de Malpigi epidérmico; 2) edema de la lámina propia: exceso de líquido extracapilar y secundariamente también intracelular; 3) inflamación de la lámina propia: presencia de linocitos y de células plasmáticas que constituye un infiltrado inflamatorio crónico e inespecífico; 4) dilatación y congestión vascular capilar en la lámina propia; 5) hiperplasia glandular: aumento del número de células de las glándulas mucinosas y serosas; 6) dilatación metaplásica de los ductus glandulares; 7) la rotura o «disruption» muscular: separación de los haces de músculo estriado uvular por la infiltración de las glándulas seromucosas; 8) fibrosis intersticial: aumento del tejido de colágeno intersticial.

RESULTADOS

Macroscópicamente el grosor y la longitud de las úvulas obtenidas mediante UPPP eran considerablemente mayores en

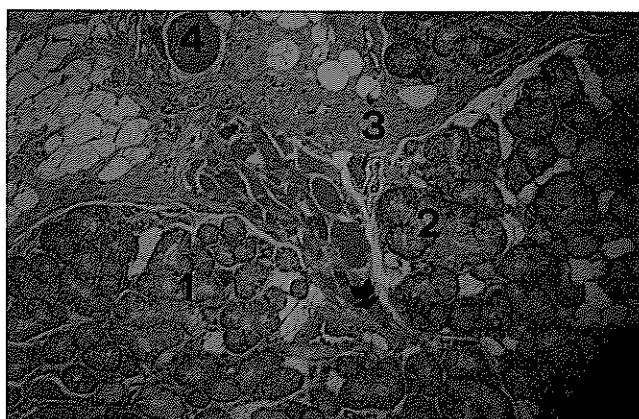


FIG. 1

1. Hiperplasia glandular. 2. Metaplasia ductal. 3. Aumento fibrosis intersticial. 4. Congestión vascular. Flecha: «Disruption» muscular.

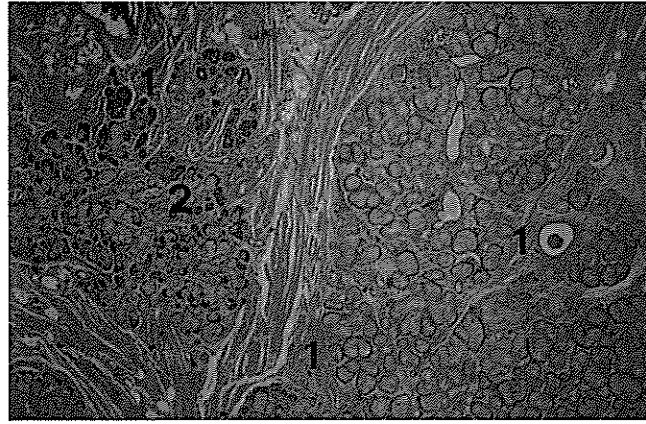


FIG. 2

1. «Disruption» muscular. 2. Hiperplasia glandular.

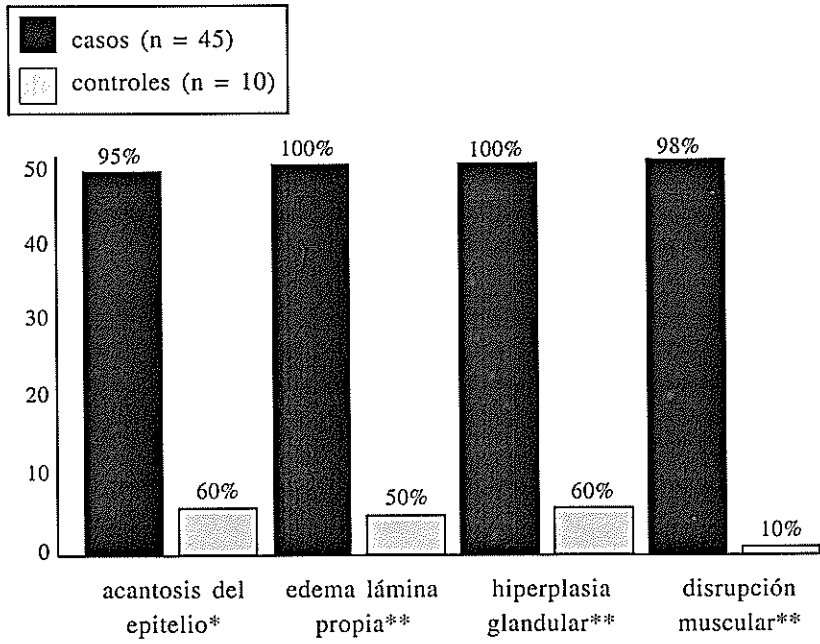
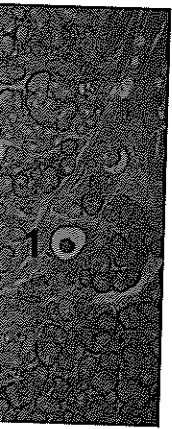


GRÁFICO 1

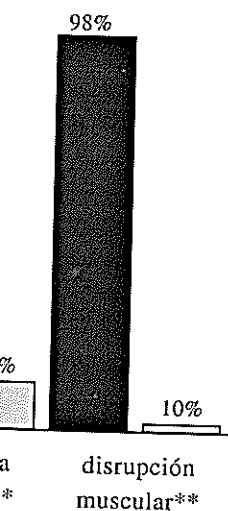
Comparación de hallazgos histológicos más significativos en grupo de pacientes y grupo control (*p<0.001 y ** p<0.001).

todos l
el tama
estadís
En
de paci
porcen
de los
sujetos
casos (l
los 43
edema
mientr
(p=0,0
era de
células
de los
dilatac
ba pre
(80%)
(86%)
que es
glandu
los cor
minio
leve-m
casos (l
La «di
(98%)
interst
(91%)

EL
2-4%
una re
ferenc
preval
2% pa



glandular.

a
*
disrupción
muscular**n grupo de pacientes y
().

todos los casos con respecto al grupo control. La correlación entre el tamaño de la úvula y los índices de severidad del SAOS no fue estadísticamente significativa.

En las fotografías 1 y 2 se representan típicos cortes de úvulas de pacientes con SAOS. En la figura 1 se reflejan las diferencias porcentuales más significativas de la composición morfológica de los tejidos velopalatinos de los pacientes con SAOS y de los sujetos control. Existió acantosis del epitelio en un 95,5% de los casos (43 pacientes) y en un 60% de los controles ($p=0,01$). De los 43 casos, en 23 era leve y en 20 moderada. La presencia de edema en la lámina propia se objetivó en todos los casos (100%), mientras que en los controles sólo se apreció en la mitad de ellos ($p=0,0001$). El infiltrado inflamatorio que había en ambos grupos era de tipo crónico e inespecífico (constituido por linfocitos y células plasmáticas). Se constató este tipo de inflamación en 36 de los casos (80%) y en 7 de los controles (70%) ($p>0,05$). La dilatación y congestión vascular capilar en la lámina propia estaba presente en todos los casos (100%) y en 8 de los controles (80%) ($p<0,05$); observamos no obstante que en 39 de los casos (86%) era una congestión vascular moderada-severa, mientras que esta sólo aparecía en el 20% de los controles. La hiperplasia glandular se apreció en el 100% de los casos y sólo en el 60% de los controles ($p<0,001$); mientras que en los casos era de predominio severa (32 casos), en todos los controles (6 controles) era leve-moderada. La metaplasia de los ductus, se objetivó en 35 casos (77%), sólo aparecía en 3 de los controles (30%) ($p<0,01$). La «disruption» o rotura muscular aparecía en 44 de los casos (98%) y sólo en 1 de los controles (10%) ($p<0,00001$). La fibrosis intersticial entre las glándulas se constató en 41 de los casos (91%) y en 7 de los controles (70%) ($p>0,05$).

DISCUSIÓN

El SAOS es un grave problema de salud pública que afecta al 2-4% de la población adulta en países industrializados (1) con una relación hombre/mujer de 10:1, aunque con la edad esta diferencia tiende a disminuir (2). En España se ha referido una prevalencia entre la población adulta masculina del 3 al 10% y del 2% para mujeres (3). La fisiopatología del SAOS no está todavía

bien definida, relacionándose factores anatómicos y/o de control neurológico, entre otros, como causantes del colapso de la vía aérea superior durante el sueño en estos pacientes (4, 5). Un amplio número de estudios experimentales han demostrado que en estos pacientes es el área velofaríngea el lugar donde se produce con mayor frecuencia la obstrucción durante el sueño (6-11). Con frecuencia las diferencias del paladar blando de los pacientes con SAOS con respecto a los no-SAOS, puede establecerse ya en la inspección orofaríngea, puesto que en los primeros, llama la atención desde un primer momento la mayor longitud y grosor de la úvula, así como una laxitud generalizada de la zona, que no apreciamos habitualmente en los individuos no-SAOS (12-15).

Nuestro estudio demuestra por primera vez que los pacientes con SAOS presentan cambios anatomopatológicos importantes y específicos en el paladar blando con respecto a los controles. Se comprueban alteraciones del epitelio donde se objetiva una mayor acantosis, signos inflamatorios como son la presencia de edema, vasodilatación y congestión vascular capilar de la lámina propia, alteraciones glandulares con hiperplasia glandular, metaplasia ductal y aumento de la fibrosis intersticial. Algunos de estos cambios ya habían sido identificados en estudios anteriores no controlados (16-22). Resulta llamativo el fenómeno de «disruption» o rotura muscular, descrito también por otros autores (13, 17), en el que se produce una infiltración de las glándulas seromucosas entre los haces musculares en los pacientes con SAOS, que no hemos apreciado más que en uno de los controles. Los mecanismos patogénicos que conducen a estos cambios no están aclarados; probablemente son causados por el traumatismo repetido del velo del paladar contra la pared faríngea en los pacientes con SAOS, determinado por el ronquido y las apneas. En este sentido, COHN et al. (22) y HOFFSTEIN et al. (23), defienden esta interpretación al comparar los cambios descritos en el paladar blando con los objetivados en los tejidos blandos de otros órganos inducidos y/o producidos por mecanismos de vibración (24, 25). En esta hipótesis, el traumatismo repetido del velo del paladar contra la pared faríngea posterior durante el sueño—cuando vibra y produce el ruido que denominamos ronquido—favorece el aumento de grosor del paladar blando, lo que a su vez, contribuye a la oclusión de la vía aérea superior en estos pacientes, perpetuándose así el problema.

icos y/o de control
colapso de la vía
cientes (4, 5). Un
n demostrado que
ugar donde se pro-
rante el sueño (6-
blando de los pa-
puede establecer-
los primeros, llama
longitud y grosor
de la zona, que no
o-SAOS (12-15).
z que los pacientes
cos importantes y
a los controles. Se
e objetiva una ma-
n la presencia de
apilar de la lámina
plasia glandular,
sticial. Algunos de
studios anteriores
el fenómeno de
én por otros auto-
n de las glándulas
los pacientes con
o de los controles.
estos cambios no
or el traumatismo
aríngea en los pa-
o y las apneas. En
l. (23), defienden
scritos en el pala-
blandos de otros
smos de vibración
repetido del velo
durante el sueño
amos ronquido—
do, lo que a su vez,
or en estos pacien-

La infiltración glandular de los haces musculares del paladar blando provoca una desestructuración de los mismos. Es conocido en este sentido el cambio porcentual del tipo de miofibrillas de estructuras similares cuando son sometidas a un trabajo continuado; de forma progresiva en el tiempo se produce hipertrofia de fibras de alta resistencia a la fatiga muscular y la desaparición progresiva de fibras de contracción rápida. El resultado final es el aumento global del tamaño de la úvula, la cual además, se vuelve menos elástica. La consecuencia de todo ello es el compromiso de su función de forma que con menor presión negativa inspiratoria se logra un similar efecto de succión y, por consiguiente, de colapso de la vía aérea superior; es decir, se acentúa el fenómeno obstructivo causante de las apneas e hipoapneas.

CONCLUSIONES

En el lugar de obstrucción más frecuente de la vía aérea superior en los individuos con SAOS —área velofaríngea— existen una serie de alteraciones histológicas específicas y diferenciadas respecto a los individuos sin SAOS. La dehiscencia («disruption») de las fibras musculares, la hiperplasia glandular, el edema de la lámina propia y la acantosis del epitelio son los principales cambios encontrados. Estas anomalías pueden jugar un importante papel en el desarrollo del SAOS

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer a Pilar Elena, anatomopatólogo del Hospital Miguel Servet, su colaboración a la hora de valorar la histología de las diferentes piezas.

BIBLIOGRAFÍA

1. YOUNG, T. M.; PALTA, J.; DEMPSEY, J.; SKATRUD, S. et al. — The occurrence of sleep-related breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 328: 1.230-1.235, 1993.
2. PARTINEN, M.; GUILLEMINAULT, C.; QUERA-SALVÁ, M. A.; JAMIESON, A. — Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 14: 51-54, 1992.
3. BARBÉ, F.; AMIBILIA, J.; CAPOTE, F.; DURÁN, J.; MANGADO, N. G. et al. — Diagnóstico del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. Informe del Consenso del Área de Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño. *Arch. Bronconeumol.* 31: 460-462, 1995.

4. BRADLEY, T. D.; PHILLIFSON, E. A. — Pathogenesis and pathophysiology of the obstructive sleep apnea syndrome. *Med. Clin. North. Am.* 69: 1.169-1.185, 1985.
5. STROLLO, P. J. JR.; ROGERS, R. M. — Obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 334: 99-104, 1996.
6. SHEPARD, J. W. JR.; THAWLEY, S. E. — Localization of upper airway collapse during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 141: 1.350-1.355, 1990.
7. HAPONIC, E. F.; SMITH, P. L.; BOHLMAN, et al. — Computerized morphology in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 127: 221-226, 1984.
8. SURATT, P. M.; DEE, P.; ATKINSON, R. L. et al. — Fluoroscopy and computed tomography features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 127: 487-492, 1983.
9. GLEADHILL, I. C.; SHWARTZ, A. R.; SCHUBERT, N. et al. — Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypoapnea and apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 143: 1.300-1.303, 1991.
10. BRADLEY, T. D.; BROWN, I. G.; GROSSMAN, R. E. et al. — Pharyngeal size in snorers, non-snorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 315: 1.327-1.331, 1986.
11. CHABAN, R.; COLE, P.; HOFFSTEIN, V. — Site of upper airway obstruction in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 98: 641-647, 1988.
12. RODESTEIN, D. O.; STANESCU, D. C. — The soft palate and breathing. *Am. Rev. Respir. Dis.* 134: 311-325, 1986.
13. STAUFFER, J. L.; BUICK, M. K.; BIXLER, E. O. et al. — Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 140: 724-728, 1989.
14. BAKER, S. A.; ROSS, J. — Apnea syndrome and supraglottic edema. *Arch. Otolaryngol.* 106: 486-491, 1980.
15. RODENSTEIN, D. O.; DOOMS, G.; THOMAS, Y. et al. — Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnea. *Thorax.* 45 (10): 722-727, 1990.
16. MARIN, M. D.; MOHAMED, M. D.; BARRY, L.; WENIG, et al. — Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 106: 1.018-1.020, 1996.
17. WOODSON, B. T.; GARANCIS, J. C.; TOOHILL, R. J. — Histopathologic changes in snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope.* 101: 1.318-1.322, 1991.
18. CIMINO, A.; SPECIALE, R.; GALLIN, S.; CIMINO, M. G. et al. — Morphologic and ultrastructural changes of soft palate in patients who underwent palatopharyngoplasty. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 15 (2 Suppl. 47): 18-23, 1995.
19. SERIES, F.; COTE, C.; SIMONEAU, J. A. et al. — Physiologic, metabolic, and muscle fiber type characteristic of musculus uvulae in sleep apnea hypoapnea syndrome and in snorers. *J. Clin. Invest.* 95: 20-25, 1995.
20. ETTEMA, S. L.; KUEHN, D. P. — A quantitative histologic study of the normal human adult soft palate. *J. Speech. Hear. Res.* 37 (2): 303-313, 1994.
21. KUEHN, D. P.; KAHANE, J. C. — Histologic study of the normal human adult soft palate. *Cleft. Palate. J.* 27 (1): 26-34, 1990.
22. COHN, M. A.; HELSA, P. E.; NAY, K. N. — Vibration frequency of snoring in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Chest.* 89: 295, 1986.
23. HOFFSTEIN, V.; RUBISTEIN, I.; MATEIKA, S. et al. — Determinants of blood pressure in snorers. *Lancet.* 2: 992-994, 1988.
24. TAKEUCHI, T.; FUTATSUKA, M.; IMANISHI, H. et al. — Pathological changes observed in the finger biopsy of patients with vibration-induced white finger. *Scand. J. Work Environ. Health.* 12: 280-283, 1986.
25. NOHARA, S.; OKAMOTO, K.; OKADA, A. — Peripheral circulatory and nervous response to various of focal vibration exposure. *Scand. J. Work Environ. Health.* 12: 382-384, 1986.

Physiology of the obstructive
1.185, 1985.

nea. *N. Engl. J. Med.* 334:

er airway collapse during
pir. Dis. 141: 1.350-1.355,

morphology in obstructive

and computed tomography
nea. *Am. Rev. Respir. Dis.*

pper airway collapsibility
nea. *Am. Rev. Respir. Dis.*

yngeal size in snores, non-
J. Med. 315: 1.327-1.331,

ay obstruction in patients
3: 641-647, 1988.

reathing. *Am. Rev. Respir.*

prphology of the uvula in
28, 1989.

dema. *Arch. Otolaryngol.*

real shape and dimensions
ep apnea. *Thorax.* 45 (10):

Inflammation in the uvula
scope. 106: 1.018-1.020,

ologic changes in snoring
: 1.318-1.322, 1991.

al. — Morphologic and
ent palatopharyngoplasty.

5.
etabolic, and muscle fiber
oapnea syndrome and in

udy of the normal human
94.

l human adult soft palate.

of snoring in obstructive

ants of blood pressure in

ical changes observed in
finger. *Scand. J. Work.*

ry and nervous response
on. *Health.* 12: 382-384,

RÉSUMÉ

CHANGES HISTOLOGIQUES DU PALAIS MOU CHEZ DES MALADES ATTEINTS D'APNÉES
OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL.

Chez les malades atteints du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAS) les traumatismes répétés sur les structures molles de la paroi pharyngienne entraînent changements macro-et microscopiques tout à fait différents que aux sujets normaux (sans SAS).

Dans l'article on expose une étude histologique comparative sur 45 palais appartenant à affectés du SAS et opérés d'uvulo-palato-pharyngoplastie face à face d'autres 10 palais en provenance d'autopsies de décédés autrement. La recherche quantitative s'est portée sur 8 paramètres anatomopathologiques et on décrit les différences constatées entre les deux groupes.

Mots-clés: SAS. Palais mou. Histologie.

SUMMARY

HISTOLOGICAL CHANGES IN SOFT PALATE OF PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP
APNEA.

In patients suffering from obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) the reiterate injuries against the soft structures of the pharyngeal wall causes macro- and microscopic damages, which differ basically from the alterations verified in subjects without OSAS.

We present a comparative histological study of 45 patients with OSAS operated on uvulopalatopharyngoplasties to face up 10 palates coming from normal post-mortem human among which a comparative anatomopathological study of 8 parameters was realized and the differences between the two groups signaled.

Keywords: OSAS. Soft palate. Histology.

ZUSAMMENFASSUNG

HISTOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN AM WEICHEN GAUMEN BEI PATIENTEN MIT
OBSTRUKTIVER SCHLAFAPNOE.

Bei Patienten mit dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) ruft der sich wiederholende Druck gegen die Pharynxwände dieser weichen Struktur makro- und mikroskopische histologische Änderungen hervor, die bedeutend von den Personen ohne OSAS abweichen.

Wir stellen eine histologische vergleichende Studie an, und zwar 45 Gaumen von Patienten mit OSAS, erhalten mittels Uvulo-

Pharyngoplastik, im Vergleich zu 10 Gaumen, erhalten aus Nekropsien von normalen Subjekten, bei denen eine quantitative Studie mit 8 anatomopathologischen Parametern vorgenommen wurde, mit Beschreibung der Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Schlüsselwörter: OSAS. Weicher Gaumen. Histologie.

Dra. Eva María Llorente Arenas
Cañón de Añisclo, 19 bajos
50015 Zaragoza