



# External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2015	Thorax	8,29	Tratamiento	Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH, et al	70(2):115-20

## Texto en inglés

### **BACKGROUND:**

Monitoring sputum eosinophils in asthma predicts exacerbations and improves management of asthma. Thus far, blood eosinophils and FE<sub>NO</sub> show contradictory results in predicting eosinophilic airway inflammation. More recently, serum periostin was proposed as a novel biomarker for eosinophilic inflammation.

### **OBJECTIVES:**

Quantifying the mutual relationships of blood eosinophils, FE<sub>NO</sub>, and serum periostin with sputum eosinophils by external validation in two independent cohorts across various severities of asthma.

### **METHODS:**

The first cohort consisted of 110 patients with mild to moderate asthma (external validation cohort). The replication cohort consisted of 37 patients with moderate to severe asthma. Both cohorts were evaluated cross-sectionally. Sputum was induced for the assessment of eosinophils. In parallel, blood eosinophil counts, serum periostin concentrations and FE<sub>NO</sub> were assessed. The diagnostic accuracy of these markers to identify eosinophilic asthma (sputum eosinophils  $\geq 3\%$ ) was calculated using receiver operating characteristics area under the curve (ROC AUC).

### **RESULTS:**

In the external validation cohort, ROC AUC for blood eosinophils was 89% ( $p < 0.001$ ) and for FE<sub>NO</sub> level 78% ( $p < 0.001$ ) to detect sputum eosinophilia  $\geq 3\%$ . Serum periostin was not able to distinguish eosinophilic from non-eosinophilic airway inflammation (ROC AUC=55%,  $p = 0.44$ ). When combining these three variables, no improvement was seen. The diagnostic value of blood eosinophils was confirmed in the replication cohort (ROC AUC 85%,  $p < 0.001$ ).

### **CONCLUSIONS:**

In patients with mild to moderate asthma, as well as patients with more severe asthma, blood eosinophils had the highest accuracy in the identification of sputum eosinophilia in asthma. The use of blood eosinophils can facilitate individualised treatment and management of asthma.

# Validación externa de los eosinófilos en sangre, FENO y de la periostina en el suero como sustitutos de los eosinófilos en el esputo en el asma

**ANTECEDENTES:** la monitorización de los eosinófilos en el esputo en paciente con asma predice las exacerbaciones y mejora el manejo de la enfermedad. Hasta el momento, los eosinófilos en sangre y los niveles de la FE<sub>NO</sub> muestran resultados contradictorios en la predicción de inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Recientemente, la periostina en suero se propone como un nuevo biomarcador de inflamación eosinofílica.

**OBJETIVOS:** cuantificar las correlaciones entre los eosinófilos en sangre, FE<sub>NO</sub> y periostina en suero con los eosinófilos en el esputo. Validar estas correlaciones a través de dos cohortes independientes y según los niveles de gravedad del asma.

**MÉTODO:** la primera cohorte consistió en 110 pacientes con asma leve (cohorte de validación externa) a moderada. La otra cohorte (cohorte de replicación) consistió en 37 pacientes con asma moderada a grave. Ambas cohortes fueron evaluadas transversalmente. El esputo inducido se utilizó para la evaluación de los eosinófilos. En paralelo, se evaluaron los recuentos de eosinófilos en sangre, las concentraciones séricas de periostina y FE<sub>NO</sub>. La precisión diagnóstica de estos marcadores para identificar el asma eosinofílica (eosinófilos en el esputo  $\geq 3$  %) se calculó utilizando el área bajo la curva ROC (AUCROC).

**RESULTADOS:** el AUC ROC para eosinófilos en sangre fue del 89 % ( $p < 0,001$ ) y para el nivel de la FE<sub>NO</sub> fue de 78 % ( $p < 0,001$ ) para detectar eosinofilia en el esputo  $\geq 3$  %. La periostina en el suero no fue capaz de distinguir la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias de la inflamación no eosinofílica (ROC AUC = 55 %,  $p = 0,44$ ). Cuando se combinaron estas tres variables, no se observó mejoría. El valor diagnóstico de eosinófilos en sangre fue confirmado en la otra cohorte de replicación (AUC ROC 85 %,  $p < 0,001$ ).

**CONCLUSIONES:** en pacientes con asma leve a moderada, así como en los pacientes con asma más grave, los eosinófilos en sangre tenían la más alta precisión en la identificación de eosinofilia en el esputo en el asma. El uso de eosinófilos en sangre puede facilitar el tratamiento y manejo del asma individualizada.

## Comentario del autor (Dra. Astrid Crespo Lessmann)

Actualmente se sabe que el asma cursa con características clínicas, inflamatorias y funcionales diferentes: esto ha hecho surgir el concepto de diversidad de fenotipos en el asma. Si bien algunos pacientes con asma grave comparten ciertas características comunes, existen marcadores biológicos que los diferencian entre asmáticos con perfil de tipo Th-2 "alto" y Th-2 "bajo. La eosinofilia en el esputo y en la sangre periférica ha demostrado utilidad como marcador de medición de respuesta Th2 y de respuesta clínica a los corticosteroides. Sin embargo, aún no existe suficiente conocimiento sobre el asma no eosinofílica y sobre qué marcadores pudiesen ser utilizados para la monitorización de estos pacientes.

Este artículo apoya a otros estudios realizados previamente sobre que la eosinofilia en sangre es el mejor marcador para correlacionar una eosinofilia en el esputo de pacientes con asma leve a grave. La  $FE_{NO}$ , a pesar de que también se correlaciona con la eosinofilia en el esputo, tiene una menor sensibilidad para predecir el perfil fenotípico eosinofílico que la eosinofilia en sangre. A diferencia de estos resultados, los niveles de periostina en suero no fueron capaces de distinguir los diferentes fenotipos inflamatorios (eosinofílico vs. no eosinofílico). Este punto es de interés, puesto que la periostina (proteína extracelular utilizada como un marcador sustituto de la actividad de IL-13) se ha planteado como una herramienta para la monitorización de un tratamiento biológico para el asma grave no controlada (lebrikizumab: anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra la IL-13) y a pesar que los ensayos clínicos de este fármaco sugieren que una concentración sérica elevada de periostina permite predecir qué pacientes se beneficiarán con más probabilidad de este tratamiento, este marcador no es capaz de diferenciar entre un fenotipo inflamatorio eosinofílico de uno no eosinofílico.