

9 Kaldenbach T, Schafer D, Gosepath J, Bittinger F, Klimek L, Mann WJ: Significance of eosinophilic granulocytes in relation to allergy and aspirin intolerance in patients with sinusitis polyposa. *Laryngorhinootologie* 1999;78: 429–434.

10 Samter M, Zeitz HJ: The aspirin triad and the prostaglandins; in Samter M (ed): *Immunological Diseases*, ed 3, vol II. Boston, Brown, 1978, pp 900–927.

11 Weber R, Keerl R, Hosemann W, Schauss F, Leuwer R, Draf W: Complications with permanent damage in endonasal paranasal sinus operations – more frequent in experienced surgeons? *Laryngorhinootologie* 1998;77: 398–401.

12 Klimek L, Moll B, Amedee RG, Mann WJ: Olfactory function after microscopic endonasal surgery in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol* 1997;11:251–255.

13 Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ: The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: Management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *Am J Rhinol* 1999;13:261–265.

14 Jan Gosepath, Wolf J. Mann, New concepts in chronic rhinosinusitis, *ORL* 2005;67:125–136 DOI: 10.1159/000086075

## **RINOSINUSITĂ CRONICĂ POLIPOASĂ. ACTUALITĂȚI ÎN PATOGENEZA**

**Alexandru Sandul, Maria Tanurcova, Victoria Liuțcanova,  
Cezara Andreev, Viorica Chistruga**  
Catedra Otorinolaringologie USMF “Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### *Nasal polyposis. The contemporary diagnosis*

**Purpose of review:** Nasal polyps is a common ENT disease with high medical failure and recurrence rate, reflecting unknown pathogenesis. The present review is an update on the etiopathogenesis of nasal polyps.

**Recent finding:** Several mechanisms have been proposed for the formation of nasal polyps, including allergy, mucosal allergy, autonomic imbalance, nitric oxide, superantigens, infection, abnormal transepithelial ion transport, mucopolysaccharide abnormality, mechanical obstruction and epithelial rupture. Eosinophils comprises more than 60% of the cell population. Activated T cells, mast cells and plasma cells are also increased compared with the normal nasal mucosa. The stroma has numerous mediators, including cytokines, growth factors, adhesion molecules, and immunoglobulins. Both Th1 and Th2 types of cytokines are upregulated independent of the atopic status. An increased production of GM-CSF, IL5, RANTES and eotaxin can contribute to chronic eosinophilic inflammation by regulating the migration, survival and activation of eosinophils.

**Conclusion:** Nasal polyps is a multifactorial disease, with infectious, noninfectious, inflammation, anatomic and genetic abnormalities. Chronic inflammation remains the central major factor in nasal polyps.

**Keywords:** Nasal polyps, Etiology, Pathogenesis, Histology

### **Rezumat**

Sinuzita cronică polipoasă –reprezintă o patologie inflamatorie a mucoasei cavității nazale și sinusurilor paranasale, caracterizată prin formarea și dezvoltarea de polipi recidivanti, constând preponderant de țesut edematos infiltrat cu eozinofile[4, 9]. Odată cu creșterea polipului are loc coborîrea lui în cavitatea nazală cu apariția următoarelor simptome : congestie nazală, rinoree, hiposmie și senzație de presiune, ce afectează în mod semnificativ calitatea vieții pacienților.

Prevalența rinosinuzitelor polipoase este de 1- 4%, mai frecvent la vârsta de 30 - 60 de ani [7, 11, 15] .

### **Obiectivele lucrării**

Studierea și discutarea multiplelor teorii și a mecanismelor în patogeneza rinosinuzitelor polipoase.

### **Materiale și metode**

Studiile au fost efectuate în baza literaturii disponibile, tratatelor editate referitor la patologia studiată, cât și materialelor oferite de serviciul INTERNET MED- LINE.

### **Rezultate și discuții**

Rinosinuzita polipoasă(RSP)- este o afecțiune polietologică, cauzată de infecția cronică, inflamația neinfecțioasă (alergie), dereglări anatomice și genetice. Până în prezent, nu există o părere comună în privința că: de a considera polipii ca o formă nozologică independentă, adică o modificare caracteristică a mucoasei nazale și a sinusurilor paranazale, sau o manifestare a unei boli sistemice de etiologie alergică: astmul bronșic, intoleranța la aspirină, mucoviscidoza Kartagener sindrom [2,9,5] .

#### Teoriile patogenetice a rinosinuzitei polipoase:

##### *Teoria alergică .*

Această teorie este cercetată din cauza existenței următorilor factori:

- ca urmare a examenului histomorfologic a țesutului polipos modificat, se determină infiltrarea eozinofilică.
- deseori rinosinuzita polipoasă se asociază cu astmul bronșic.

În baza studiilor clinice efectuate de Settipane, s-a demonstrat că pacienții cu RSP probele alergice cutanate sunt pozitive în majoritatea cazurilor, în comparație cu populația generală [4, 2, 1].

##### *Teoria tulburărilor vasomotorii și decalajul epitelial.*

Din punct de vedere histologic un polip tipic constă dintr-un epiteliu deteriorat, metaplaziat, situat pe membrana bazală îngroșată, și stroma edemațiată, care conține un număr mic de glande și vase sangvine și practic lipsită de terminațiuni nervoase. Din cauza inervației vasoconstrictorii insuficiente are loc creșterea permeabilității vasculare, și ca urmare crește edemul tisular .

Ca urmare a creșterii presiunii intratisulare din partea mucoasei edemațiate și infiltrate a cavității nazale și sinusurilor paranazale are loc clivajul membranei bazale. Acest lucru duce la proeminența țesuturilor proprii prin defectul epitelial cu formarea unui polip. Destul de repede are loc epitelizarea țesutului prolabat [7, 11, 13].

##### *Teoria intoleranței la aspirină.*

Preparatele antiinflamatoare nespecifice(PAN), inhibând ciclooxigenaza, duc la activarea căilor alternative de metabolizare a acidului arahidonic, catalizat de 5 - lipooxigenaza. Produsele lipooxigenazei descompuneri acidului arahidonic – leucotrienele-reprezintă mediiatori proinflamatori puternici LTC-4, LTD-4, LTE-4. Leucotriene pot stimula migrarea eozinofilelor în mucoasa tractului respirator. Studiile clinice efectuate de J. Gosepath au arătat că la mai mult de 90% dintre pacienți cu RSP au fost depistate erori de metabolizare a acidului arahidonic. Ipoteza de bază susține în conformitate cu aceste studii, că majoritatea pacienților cu RSP au o intoleranță ascunsă la PAN. Ingestia continuă de pacient a diferitor doze de PAN cu alimente (fructe și legume), ce provoacă o inflamație recidivantă euzinofilică în mucoasa tractului respirator superior și conduce la o creștere a polipilor aspirin induși [2, 6, 17, 16] .

##### *Teoria superantigenică.*

Staphylococcus aureus a fost depistat pe mucoasa cavității nazale la pacienții cu RSP în 60-70% din cazuri. Aceste bacterii produc toxine Staphylococcus enterotoxins A (SEA),

Staphylococcus enterotoxins B (SEB) și sindromul de șoc toxic toxina-1 (TSST-1), care acționează ca superantigeni limfocitari a mucoasei. Aceste limfocite activate produc Th1 și Th2 citokine (IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5), ducând la inflamația cronică limfocito-eozinofilică a mucoasei. Anticorpii specifici IgE pentru SEA și SEB au fost detectate în 50% din cazuri cu RSP, SEB, TSST în 78% [14, 18, 25 ].

#### *Infecții fungice.*

Studii efectuate în Clinica Mayo (SUA) au arătat că elementele de miceliu ale ciupercilor au fost depistate la majoritatea pacienților cu rinosuzită cronică polipoasă. La 96% dintre pacienți cu rinosinuzite cronice polipoase în conținutul sinusurilor paranazale au fost identificate eozinofile, ce migrează din mucoasă cu formarea clastrelor în jurul elementelor fungice. Cercetările imunologice au că T- limfocitele la pacienți cu RSP, în prezența alergenului fungic pot elimina anumite citokine, care sunt capabile de a recruta (IL-13) și activa (eozinofile IL-5). Grupa de eozinofile înconjoară și distruge elementele fungice prin eliminarea din citoplasma lor de proteinele toxice MBP (major basic protein ), ECP (eosinophil cationic protein), peroxidaza eozinofilică și neurotoxin euzinofilic. Ca urmare în lumenul sinusurilor paranazale se formează o substanță densă-mucină, ce conține cantități marite de aceste proteine toxice, care au efect distructiv asupra mucoasei, provocând un proces inflamator cronic a ei și creșterea polipilor [3, 8, 25].

#### *Teoria genetică.*

Această teorie implică dezvoltarea de RSP pe baza predispoziției familiale. Fibroza chistica, însoțită de polipoză nazală, reprezintă o boală genetică autosomal- recesivă asociată cu mutația genei CFTR în regiunea q31 a brațului lung al cromozomului 7. Antigenul leucocitar uman DR (HLA-DR) este prezent pe suprafața celulelor inflamatorii din mucoasa nazală și țesutul polipos modificat. Persoanele cu haplotipuri HLA-DR7-DQA1O2O2 și HLA-DR7-DQB1O2O2 au o predispunere de 2-3 ori mai mare la apariția rinosinuzitei polipoase [12, 13, 17, 23 ].

### **Concluzii**

Rinosinuzita polipoasă – reprezintă o patologie polietiolologică, până în prezent nu există nici o teorie unică, mecanism, responsabil pentru dezvoltarea polipozei nazale. În patogeneza acestei boli există interacțiunea complexă semnificativă a diferitelor verigi, inclusiv celule-țesuturi restante (epiteliu), inflamatorii (eozinofile) și celule patogene (miofibroblași). Însă patogeneza polipozei nazale nu se limitează la interacțiunea dintre acești factori. Un studiu detaliat și de înțelegere a acestor interacțiuni complexe ar putea ajuta elaborarea unor metode mai noi și eficiente în tratamentul RSP.

### **Bibliografie**

1. Asero R, Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 283-5.
2. Asero R, Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 283-5.
3. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. Allergy. 2000 May; 55(5):501-504.
4. Bryson JM, Tasca RA, Rowe-Jones JM. Local and systemic eosinophilia in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with and without polyposis. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2003;28(1):55-58.
5. Cattoretti G, Becker MH, Key G, Duchrow M, Schulter C, Galle J, et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. JPathol 1992;168:357-63.
6. Cook PR. The role of aspirin sensitivity and nasal polyposis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 10: 213-6.

7. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123(6):687-691.
8. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31 :13-20.
9. Gosepath J, Mann WJ. Aspirin intolerance and nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 10: 3-7.
10. Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K, Simeonidis G, Demeroutis I, Tsioulos T. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2002 May- Jun; 23(3):169-174.
11. Gutman M, Torres A, Keen KJ, et al. Prevalence of allergy in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130(5):545-552.
12. Hassid S, Salmon I, Brugmans M, Dawance S, Kiss R, Gabius HJ, et al. Histochemical study of epithelia of nasal polyps by biotinylated lectins and neoglycoproteins. A comparison with the normal respiratory epithelium. *Eur J Morphol* 1997; 35:77-85.
13. Hamilos DL. Nasal polyps as immunoreactive tissue. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 293-6.
14. Kirtsreesakul V. Nasal polyps: the relationship to allergy, sinonasal infection and histopathological type. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 277-82.
15. Kountakis SE, Arango P, Bradley E, et al. Molecular and cellular staging for the severity of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2004; 114(11):1895-1905.
16. Jareoncharsri P, Bunnag C, Tunsuriyawrong P, Assanasen P, Muangsomboon S. Clinical and histopathological classification of nasal polyps in Thais. *Siriraj Hosp Gaz* 2002; 54: 689-97.
17. Mullol J, Fernandez-Morata JC, Roca-Ferrer J, Pujols L, Xaubet A, Benitez P, et al. Cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression is abnormally regulated in human nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 824-30.
18. Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133: 255-60.
19. Salmon I, Kiss R. Relationship between proliferative activity and ploidy level in a series of 530 human brain tumors including astrocytomas, meningiomas, schwannomas and metastases. *Hum Pathol* 1993; 24:329-35.
20. Szczyklik A, Nizankowska E, Sanak M, Swierczynska M. Aspirin-induced rhinitis and asthma. *Curr Opin Allergy Immunol* 2001; 1: 27-33.
21. Stierna PLE. Nasal polyps: relationship to infection and inflammation. In: Settupane GA, Lund VJ, Berstein JM, Tos M, eds. *Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment.* OceanSide Publications; Providence, RI; 1997: 119-26.
22. Taylor MJ, Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Gaffey TA, Kephart G, Kita H. Detection of fungal organisms in eosinophilic mucin using a fluorescein-labeled chitin-specific binding protein. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Nov; 127(5):377-383.
23. Turcios NL. Cystic fibrosis: an overview. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 307-17.
24. Voegels RL, Santoro P, Butugan O, Formigoni LG. Nasal polyposis and allergy: is there a correlation? *Am J Rhinol* 2001; 15: 9 - 14.
25. Zadeh MH, Banthia V, Anand VK, et al. Significance of eosinophilia in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2002; 16(6):313-317.