

Espressione dell'IL-17A nella dinamica patogenetica della Poliposi Nasale

La poliposi nasale, è un processo flogistico cronico a carico della mucosa di cavità nasali e seni paranasali, di frequente riscontro nella pratica otorinolaringoiatrica.

Numerosi studi sono stati condotti allo scopo di individuare l'eziopatogenesi di tale malattia, anche se allo stato attuale persistono molte ipotesi tra loro spesso discordanti.

Tali “incertezze” causali sono anche legate alla inefficacia nell'adozione di diversi provvedimenti terapeutici e talora riscontrabile l'alta incidenza di recidive¹.

La poliposi nasale oltre a rappresentare una problematica clinica, costituisce un importante problema sociale sia per la sua alta incidenza di riscontro (2-5 % della popolazione mondiale), sia per le ripercussioni economiche che può indurre.

La spesa sanitaria è infatti influenzata da tale patologia sia per la riduzione della qualità di vita che comporta, che per la conseguente alterazione della performance lavorativa², e per l'impiego di farmaci talora a terapia combinata.

La poliposi nasale può essere considerata come il risultato della degenerazione edematosa multifocale della mucosa³, come “risposta” di tipo flogistico ad “insulti eziologici” non ancora ben definiti⁴.

Nella maggior parte dei casi si manifesta come primitiva e si può riscontrare sia in modo isolato che nel contesto di altre patologie come ad esempio avviene nelle associazioni “*poliposi nasale-asma*”, “*poliposi nasale-asma-intolleranza all’aspirina*” *Triade di Fernand Vidal*.

Meno frequentemente la poliposi nasale si associa ad un interessamento specifico della mucosa respiratoria, come per esempio:

- nella *Fibrosi Cistica*, patologia delle ghiandole esocrine della mucosa nasale, nella quale la patologia rinosinusale passa spesso in secondo piano dopo la patologia polmonare e digestiva; la percentuale di casi di mucoviscidosi con poliposi naso sinusale è circa il 3% e si manifesta spesso sin dalla prima infanzia;
- nella *Sindrome di Young*, patologia del muco nella quale si riscontrano poliposi nasale e azoospermia;
- nella patologia ciliare, come la *Sindrome di kartagener* e la *Sindrome di Mounier-Kuhn*, ovvero patologie da discinesia

ciliare primitiva nelle quali la poliposi nasale rappresenta parte integrante.

Le formazioni polipoidi possono essere singole, ma più spesso si riscontrano multiple e bilaterali, e in base all'estensione della malattia si possono distinguere differenti forme di malattia: isolate, diffuse e massive⁵.

La poliposi nasale in quanto patologia cronica, presenta una sintomatologia persistente, e la gravità clinica è correlabile con l'ampiezza delle masse polipoidi, determinando quadri clinici molto variabili da paziente a paziente.

La sintomatologia prevalente nei pazienti affetti da tale patologia è legata alla presenza di un'ostruzione nasale, condizione che induce una insufficienza respiratoria con riduzione del passaggio di aria inspirata, ed eventuali possibili differenze respiratorie tra i due lati.

La dispnea nasale tende a peggiorare nel tempo e viene lamentata dal paziente come sensazione di naso chiuso persistente a carattere non periodico o talora a carattere stagionale.

Un sintomo che può spesso ricorrere nella poliposi nasale è l'ipo-anosmia⁶, diminuzione o scomparsa del senso dell'olfatto, legato alla difficoltà che l'aria inspirata incontra per raggiungere la mucosa

olfattiva; tale sintomo, riveste un ruolo molto importante nel contesto della patologia nasale, poiché compromette pesantemente la qualità di vita del paziente, anche se in alcuni casi viene riferito come poco rilevante per via dell'adattamento ad una condizione che si è instaurata gradualmente.

La presenza di tessuto polipoide, nel suo percorso di estensione locale determina l'ostruzione dell'ostio di drenaggio dei seni paranasali, meccanismo che ha come conseguenza un ristagno delle secrezioni, creando quindi un ambiente suscettibile all'instaurarsi di sovrainfezioni batteriche; i segni e sintomi che conseguono a questo quadro patologico sono quelli della flogosi rinosinusale, spesso a carattere recidivante.

In tali casi si possono aggiungere sintomi quali: sensazione di pressione in corrispondenza dei seni interessati, cefalea frontale e algie facciali. Altro sintomo spesso riferito è la rinorrea, in genere "acquosa", che si può eventualmente associare anche a scolo retrofaringeo, spesso mucopurulento.

Nei casi massivi si possono anche manifestare rinolalia chiusa, respirazione orale obbligata, disfunzioni tubariche con ripercussioni sull'orecchio medio.

In periodi successivi possono anche comparire sintomi legati al coinvolgimento delle strutture anatomiche adiacenti, come irritazione faringea, laringea e tracheale, disfonia, tosse.

Talvolta si può riscontrare anche un coinvolgimento delle vie aeree inferiori, con presenza di broncospasmo, fino all'instaurazione di una vera e propria condizione di asma bronchiale⁷.

In alcuni pazienti sono molto rilevanti anche sintomi sistemici quali malessere, sonnolenza, ansietà.

La diagnosi di poliposi nasale si fonda su alcuni elementi procedurali ben precisi:

- **Indagine Anamnestica:** indagando sulle caratteristiche della sintomatologia, sulla stagionalità, sulla eventuale familiarità per poliposi nasale, sulle patologie locali e sistemiche e sulla terapia farmacologica effettuata dal paziente;
- **Rinoscopia Anteriore:** metodica attraverso la quale è possibile essere osservare i polipi, che nelle forme iniziali sono individuabili a livello del meato medio o superiore, associati

eventualmente alla presenza di edema e secrezioni, mentre nelle forme molto avanzate possono talvolta occupare tutta la cavità nasale. Macroscopicamente alla visione rinoscopica, si presentano come vegetazioni lisce, traslucide e di colore biancastro, di consistenza molle in fasi iniziali e meno nelle fasi avanzate; la rinoscopia anteriore può essere di valido ausilio nel mettere in luce eventuali anomalie anatomiche quali la conca bullosa, la concavità invertita del turbinato medio, la deviazione del setto nasale.

- **Esame Rinofibroscopico:** che attraverso l'utilizzo di un endoscopio a fibre ottiche flessibile o rigido, consente di effettuare una osservazione diretta delle masse patologiche endonasali e la loro caratterizzazione macroscopica, anche se non consente di visualizzare la reale base di impianto dei polipi, nè di valutare l'effettiva estensione della malattia.

L'iter diagnostico viene completato con la TC del massiccio facciale, senza mezzo di contrasto, che attraverso proiezioni assiali e coronali consente sia di studiare la reale estensione locale del problema, ma anche di identificare eventuali varianti anatomiche delle strutture ossee e valutare gli usuali punti di repere chirurgici.

La poliposi nasale, già descritta da Ippocrate nel 3000 a.C., è ancora oggi oggetto di studio in quanto poco è stato scoperto sulle cause della malattia; è noto però che il polipo nasale non rappresenta la malattia, bensì il “sintomo” più evidente di essa.

Negli ultimi due decenni gli studi relativi alla poliposi nasale si sono notevolmente incrementati; in particolare sono state poste in rilievo le possibili correlazioni con le manifestazioni atopiche⁸, anche se a causa dei risultati poco coerenti e spesso contrastanti, tale associazione rimane dubbia.

Alla luce delle attuali conoscenze la poliposi nasale è considerata come una malattia multifattoriale, nella quale fattori allergici^{9,10}, infettivi, infiammatori, anatomici¹¹ e genetici^{12,13}, sembrano possano essere variamente coinvolti nell'insorgenza di un processo flogistico cronico della mucosa nasale e dei seni paranasali.²

I polipi nasosinusali non sono masse di tessuto neoformato, bensì estroflessioni focali della mucosa che si accrescono progressivamente in cavità nasale; all'inizio si presentano come piccoli, circoscritti e non oltrepassano il bordo del turbinato medio, ma nel tempo aumentano di numero e dimensioni, raggiungono il bordo superiore del turbinato

inferiore fino ad occludere le cavità nasali, costituendo un ostacolo al passaggio dell'aria e ostruendo il passaggio sinusale.

Sono state proposte numerose teorie relative al meccanismo di formazione dei polipi nasali, ma spesso sono risultate in notevole contrasto tra di loro.

Secondo alcuni autori, i polipi sarebbero l'espressione clinica di una flogosi locale persistente, che ha come conseguenza la degenerazione edematosa della mucosa dei seni paranasali: episodi ricorrenti di rinosinusite allergica¹⁴, ad esempio, determinano un'alterazione della permeabilità vascolare con formazione di un edema trasudatizio nel corion mucoso, che nei periodi intercritici, non viene riassorbito completamente, con conseguente accumulo e scollamento della mucosa sinusale.

La mucosa edematosa, per l'impossibilità ad accrescersi all'interno del seno, che ha pareti inestensibili, per la forza di gravità e per la presenza di una pressione negativa inspiratoria endonasale, va incontro ad erniazione attraverso l'ostio di drenaggio sinusale, formando dei "polipi" che protrudono in cavità nasale e che tendono ad ingrandirsi con il ripetersi delle crisi.

Alcune osservazioni microscopiche farebbero invece propendere per un meccanismo diverso, basato su una primitiva rottura epiteliale della mucosa nasale, soprattutto in corrispondenza delle zone maggiormente esposte al flusso aereo, attraverso le quali si verificherebbe il prolasso della lamina propria.

Tale lesione verrebbe riparata con uno strato epiteliale neoformato che per questo risulta diverso dalla mucosa circostante, con cellule cilindriche marcatamente ipertrofiche, e foci di metaplasia squamosa, e con ghiandole tubulari.

La poliposi naso sinusale è una malattia multifocale, ma il suo punto di partenza, nella maggior parte dei casi, è a livello dell'etmoide¹⁵ (soprattutto anteriore), fattore in genere riconducibile a due motivi: la mucosa è sottile e facilmente scollabile, a causa della presenza dell'edema che riempie rapidamente le piccole celle e ostruisce i fini ostii, determinando così un circolo vizioso (edema, occlusione e quindi peggioramento dell'edema); l'etmoide, presenta una posizione chiave nel meccanismo di drenaggio dell'intero sistema sinusale, permettendo l'estensione della lesione agli altri seni per ostruzione ostiale.

I fenomeni aerodinamici causati dalle correnti aeree all'interno delle fosse nasali e dei meati hanno un ruolo aggravante come dimostra la

maggior presenza di polipi attorno al turbinato medio e dal lato della concavità settale, quando esistono, zone in cui la pressione negativa è massima durante l'inspirazione.

Sedi altrettanto frequenti di provenienza dei polipi sono i seni mascellari, mentre meno frequentemente i polipi nascono dalle cellule etmoidali posteriori e ancora più raramente dai seni sfenoidali da dove penetrano portandosi nel meato superiore.

Non c'è totale accordo circa l'origine dai seni paranasali, alcuni autori ritengono infatti che i polipi non derivino dalla mucosa sinusale, ma nascono direttamente dalla mucosa nasale, per lo più dalla regione del meato medio¹⁶, a livello della parete laterale e in prossimità degli osti sinusali, senza però che le cellule etmoidali siano occupate.

Sicuramente un ruolo fondamentale è svolto dalla mucosa del meato medio, particolarmente esposta ad insulti infiammatori a partenza dal seno mascellare e dalle cellule etmoidali.

Dal punto di vista istologico¹⁷ si distinguono vari tipi di polipi:

- Edematoso (85-90%).
- Fibro-infiammatorio
- Iperplastico

I polipi strutturalmente hanno aspetto pseudocistico e sono formati da uno stroma connettivale edematoso lasso, a volte francamente fibrotico, e da un rivestimento mucoso di cellule epiteliali secernenti iperplastiche su una membrana basale ispessita, in presenza di un infiltrato infiammatorio con predominanza di eosinofili. La componente ghiandolare è in genere diminuita e irregolarmente distribuita.

Spesso nella parte anteriore del polipo, più sottoposta al flusso aereo, la mucosa può essere danneggiata o ulcerata, e vi si possono repertare aree di metaplasia squamosa da riparazione. Nei polipi più grandi, le cellule sono distese, con spazi cellulari dilatati (aspetto a selciato); la proliferazione delle cellule epiteliali dei polipi e della mucosa edematosa dei seni è sotto il controllo di vari fattori di crescita, soprattutto IGF1¹⁸.

Nel contesto del polipo si trova un infiltrato notevolmente polimorfo di cellule infiammatorie, soprattutto eosinofili¹⁹ ma spesso si riscontrano anche linfociti e mastociti.

Nella fase iniziale l'infiltrato è in sede sottoepiteliale, e successivamente con l'accrescersi del polipo si distribuisce a tutta la mucosa sia locale che circostante. La ricchezza in eosinofili è segno di una patologia infiammatoria cronica.

Nella poliposi nasale associata alla fibrosi cistica e alle discinesie ciliari, l'infiltrato infiammatorio è costituito prevalentemente da neutrofili²⁰, mentre nelle forme associate alla triade di Widal prevalgono gli eosinofili.

La classificazione “*polipi neutrofilici*” e “*polipi eosinofilici*” è molto schematica e non è sufficiente a descrivere la malattia e ad identificare i suoi meccanismi.

L'infiammazione cronica della mucosa nasosinusale è un fattore comune riscontrato in tutte le poliposi nasali, come dimostra la ricchezza di popolazioni cellulari infiammatorie riscontrata nei polipi e nella mucosa circostante.

La causa e il determinismo patogenetico di questa infiammazione cronica non sono del tutto definiti. Probabilmente sono molti i fattori implicati, differendo a seconda del tipo di poliposi nasale (poliposi nasale primitiva e poliposi nasale nella S.di Kartagener e nella mucoviscidosi), in quanto il polipo non è altro che espressione clinica di malattie infiammatorie croniche differenti.

L'infezione locale²¹, a lungo considerata come fattore primario, sembra invece essere nella maggior parte dei casi secondaria all'ostruzione e alla ritenzione sinusale.

Il ruolo dell'allergia nella poliposi nasale è molto controverso.

Tale patologia per molti anni è stata considerata all'origine della poliposi nasale primitiva, sia per analogia sintomatica tra rinite allergica e poliposi nasale sia per l'associazione frequente poliposi naso sinusale-asma-eosinofilia; molti studi hanno invece dimostrato il contrario, evidenziando che l'allergia IgE mediata non è maggiormente frequente nei soggetti colpiti da poliposi nasale rispetto alla popolazione generale e nei casi in cui l'allergia è effettivamente associata alla poliposi nasale, essa rappresenta un fattore prognostico negativo e predispone ad una maggiore probabilità di recidive.

Tale tipo di correlazione non è comunque completamente chiarita.

La *NARES (non-allergic rhinitis with eosinophile syndrome)* è stata descritta nel 1980 da Jacobs e Mullarkey²².

Benché i sintomi siano simili a quelli della rinite allergica, la valutazione allergologica è costantemente negativa, mentre di frequente riscontro è una condizione di ipereosinofilia²³.

Tale elevato numero di eosinofili, presente anche nell'80% di poliposi nasale, e il frequente riscontro di polipi all'endoscopia o TC di pazienti affetti da NARES, hanno fatto ipotizzare ad una possibile stretta

correlazione evolutiva tra NARES (ipereosinofilia secretoria) e poliposi naso sinusale (ipereosinofilia tissutale).

Il meccanismo patogenetico di tale associazione sembra legato ad una disautonomia neurovegetativa (ipersimpaticotonia a livello della mucosa nasale), dalla quale risulterebbe una vasocostrizione topica con anossia tissutale, fenomeno che favorirebbe la degranolazione dei mastociti locali, con liberazione dell'istamina. Oltre all'istamina i mastociti liberano l'ECF-A, fattore chemiotattico per gli eosinofili. Il risultato sarebbe un'inflammatione neurogena con il richiamo di eosinofili che liberano nuove sostanze tossiche.

La formazione di polipi nasali procede di pari passo con l'aumento della superficie dell'epitelio e quindi con un certo grado di proliferazione delle cellule epiteliali respiratorie.

I meccanismi artefici e regolatori di tale proliferazione potrebbero dipendere, almeno in parte, da uno o più fattori di crescita.

I fattori di crescita sono peptidi che possiedono origine ed azione di varia natura, e molti studi hanno messo in evidenza con tecnica immunoistochimica la presenza di concentrazioni elevate di "*Insulin like growth factor*" (*IGF-I*) all'interno dei polipi e della mucosa edematosa dei seni di pazienti portatori di poliposi nasale, mentre nei

soggetti sani sono state riscontrate basse concentrazioni, così come sui prelievi effettuati a livello dei turbinati inferiori dei soggetti con poliposi nasale.

Secondo alcune teorie eziopatogenetiche, a seguito di una reazione infiammatoria in cui la maggior parte delle popolazioni cellulari esprime un'attività in IGF-I, si avrebbe un accumulo di tale fattore di crescita.

Le condizioni anatomiche sinusali e in particolari quelle etmoidali favorirebbero l'aumento della concentrazione di IGF-I che sarebbe responsabile di una proliferazione cellulare anormale con ipertrofia tissutale.

In tutte le poliposi nasali è costantemente presente un'infiltrazione cellulare infiammatoria molto ricca all'interno dei polipi e della mucosa limitrofa.

Studi sono stati effettuati circa il ruolo dei *mastociti* che tuttora rimane controverso; alcuni autori li descrivono in notevole aumento nei pazienti con triade di Fernand-Widal (poliposi nasale, asma, intolleranza all'aspirina).

Il ruolo dell'infiltrazione eosinofila sembra invece essere la caratteristica istologica della poliposi nasale primitiva.

Queste cellule avrebbero un ruolo fondamentale nella cronicizzazione della reazione infiammatoria per la loro ricchezza di recettori di membrana e di mediatori attivi.

I *linfociti* sono cellule fondamentali nella risposta immunitaria assicurandone lo sviluppo e la regolazione.

Il ruolo dei linfociti non è stato molto studiato nel contesto della poliposi nasale anche se alcuni autori hanno rilevato la presenza di numerosi linfociti all'interno dei polipi e della mucosa circostante in pazienti con poliposi nasale.

Ricerche appositamente condotte, hanno rilevato in alcuni casi una predominanza di linfociti soppressori citotossici CD8⁺ rispetto ai linfociti T Helper CD4⁺, con diminuzione del rapporto CD4⁺/CD8⁺ nei polipi e nella mucosa del meato medio.

L'infiltrazione *neutrofila* è particolarmente importante nella poliposi nasale nei pazienti affetti da mucoviscidosi e da discinesie ciliari. Questa concentrazione cellulare probabilmente è dovuto all'importanza e alla quasi costanza di infezioni all'interno della mucosa respiratoria in queste patologie.

Secondo studi recenti, nella patogenesi della poliposi nasale giocherebbe un ruolo importante la proteina *HMGB1* (*High Mobility Group Box-1*)²⁴.

Essa stimolerebbe la produzione di citochine²⁵ (*IL1*, *IL2*, *IL4*, *IL5*, *IL8*, *TNF*) che sarebbero responsabili della flogosi e dell'edema dei tessuti.

Studi recenti sono stati condotti relativamente all'azione dell'*Interleukina-17A*²⁶, citochina infiammatoria chiave della linea cellulare Th-17, i cui livelli sembra siano stati riscontrati significativamente elevati in diverse patologie: malattia epatica acuta²⁷, artrite reumatoide²⁸, ed asma²⁹.

Elevati livelli di IL-17A sono risultati aumentati anche nel siero di pazienti con rinite allergica^{30,31}, e sembra possano essere correlati con la gravità della malattia³¹.

Alla luce di questa interessante e potenziale correlazione, specifici studi sono stati condotti e Zhao Y et al.³², che hanno rilevato nel plasma di pazienti con rinite allergica un'alta concentrazione di IL-17 rispetto al gruppo controllo normale.

Alti livelli di IL-17A sono anche stati trovati nella cute di pazienti affetti da dermatite allergica da contatto e psoriasi.

Sembra che l'IL-17A sia una citochina che regola l'espressione delle molecole di adesione e chemochine dei cheratinociti³³.

Tutte le patologie appena citate vengono comunemente correlate con un pattern atopico e, il riscontro di elevati livelli di l'IL-17 A può fare ipotizzare che tale citochina³⁴ possa rivestire un ruolo importante nel meccanismo flogistico atopico.

In letteratura vengono inoltre riportati numerosi studi in merito all'espressione dell'IL-17A³⁵ nei pazienti affetti da poliposi nasale, anche se allo stato attuale, l'esatto ruolo dell'IL-17 A nella patogenesi della poliposi nasale rimane ancora oscuro.

Allo scopo di individuare e valutare specificamente il ruolo esecutivo dell'IL-17A nel determinismo patogenetico della poliposi nasale, abbiamo effettuato uno studio finalizzato alla valutazione dell'espressione della citochina nei pazienti con poliposi nasale ed alle possibili differenze di espressione in pazienti atopici e non atopici.

Ulteriore fattore di studio è stato inoltre la ricerca di un'eventuale correlazione tra i livelli di IL-17A e la gravità della patologia.

Materiali e Metodi

Lo studio è stato effettuato su 30 pazienti (18 uomini e 12 donne) con età compresa tra i 23 e i 70 anni.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una accurata indagine anamnestica, personale e familiare. Sono state compilate apposite schede per ogni singolo paziente al fine di indicare dati specifici:

- Età
- Sesso
- Eventuale storia di allergia e di asma
- Comparsa e ricorrenza della patologia nasale.

Per la diagnosi di poliposi nasale sono stati seguiti i criteri della European EAACI Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps¹⁵ e “American Guidelines”².

Tutti i pazienti sono stati sottoposti uno studio endoscopico³⁶ preoperatorio, i cui risultati sono stati classificati secondo la *Classificazione di “Lanza and Kennedy”*³⁷, e successivamente è stato condotto anche uno studio TC del massiccio facciale preoperatorio, in proiezione assiale e coronale.

I risultati sono stati organizzati seguendo i criteri di classificazione stabiliti dal *Lund and Mackay*³⁸.

Dallo studio sono stati esclusi i pazienti affetti da polipi antrocoanali, fibrosi cistica, discinesia ciliare primitiva e patologie sistemiche.

Il gruppo controllo, è stato costituito da 10 pazienti con deviazione del setto nasale, che all'anamnesi non hanno riportato storie di malattie respiratorie o di malattie allergiche, e che sottoposti a prick test sono risultati negativi.

Tutti i pazienti prima di essere sottoposti all'intervento chirurgico hanno sospeso l'assunzione sia sistemica che topica di corticosteroidi o di antistaminici, ed hanno effettuato antibiotico terapia nei 2-3 giorni precedenti.

Il campione di polipo sul quale è stato effettuato lo studio, è stato prelevato mediante apposito intervento chirurgico, programmato ed effettuato solo dopo il reiterato fallimento della terapia farmacologica.

Prove allergometriche:

I pazienti reclutati sono stati sottoposti ad indagini diagnostiche per evidenziare una eventuale patologia allergica.

Lo studio ha previsto la effettuazione di prove allergiche cutanee in vivo, Prick Test, per studiare le reazioni IgE mediate a livello cutaneo.

In tale esame vengono considerati prick test positivi i pazienti che nella sede di inoculazione dell'allergene sviluppano un ponfo di diametro uguale o maggiore rispetto a quello formato dal controllo positivo, prodotto dall'inoculazione di istamina.

Sono state testate le responsabilità ad *allergeni inalanti*:

- *stagionali* (Graminacee, parietaria, composite, olivo)
- *perenni* (Dermatophagoides pteronyssinus e farinae, Epiteli di cane e gatto, Alternaria).

Per la valutazione e classificazione dei risultati si è fatto riferimento alla European Academy of allergy and clinical Immunology ⁹.

Preparazione del tessuto

I tessuti utilizzati per effettuare le indagini oggetto della nostra ricerca sono stati ricavati mediante intervento chirurgico; il tessuto polipoide durante l'intervento di FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery), mentre il tessuto del gruppo controllo è stato ricavato dalla mucosa del turbinato inferiore durante l'intervento di correzione della deviazione del setto nasale.

Ogni tessuto prelevato è stato suddiviso in due parti: una parte è stata fissata immediatamente in formalina al 10% per essere successivamente sottoposta ad analisi immunohistochimica, l'altra parte di tessuto è stata invece trattata con azoto liquido e conservata a -80°C per essere successivamente sottoposto ad ELISA, per la determinazione qualitativa di IL-17A.

Risultati

Clinici ed Istologici

Dei 30 pazienti affetti da poliposi nasale inclusi nello studio, 17 (56.67%) sono stati classificati come atopici, e 13 (43.33%) come non atopici.

Nello studio endoscopico e radiologico (TC) preoperatorio, in base ai risultati ottenuti, maggiore punteggio è stato attribuito al gruppo di pazienti atopici rispetto a quello di non atopici ($p < 0.05$).

Non sono invece state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi se messi in relazione con sintomi, età, sesso, durata della patologia e frequenza delle recidive ($p > 0.05$).

Nello studio istologico, un maggior numero di eosinofili è risultato significativamente aumentato nei pazienti con poliposi nasale atopici rispetto ai non atopici.

Non sono invece state trovate differenze significative relativamente a danni epiteliali, metaplasia squamosa e iperplasia delle cellule mucipare ($p > 0.05$).

Tabella 1: risultati clinici di pazienti con poliposi nasale atopici e non atopici

	Atopici con PN	Non atopici con PN	Valutazione p
Sesso(Uomini/Donne)	11:6	7:6	n.s.
Età (anni)	47(37.5-53.5)	46(36-55.5)	n.s.
Asma	2/17	0/13	n.s.
Durata della PN	5 (2-10)	5(2-9)	n.s.
Cassificazione	11(8.5-13.5)	13(11-16)	n.s.
Sintomi			
Scala immagini TC	11(8.5-17.5)	9(7-11.5)	0.011
Grado Endoscopia	8(5.5-10.5)	5 (3-7)	0.026
Ricorrenza	5/17	2/13	n.s.

I livelli di significatività (p) sono stati calcolati attraverso il Test del T di Student o il Test di Fisher. p=0.05; n.s. =non significativo

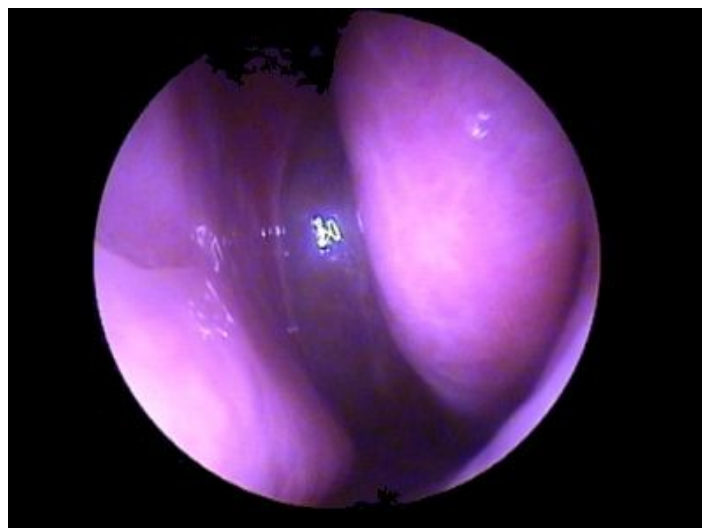


Tabella 2: Risultati Istologici di pazienti con poliposi nasale (PN) atopici e non atopici

	Atopici con PN	Non Atopici con PN	Valutazione p
Danno Epiteliale	15/17	10/13	n.s.
Metaplasia Squamosa	9/17	5/13	n.s.
Iperplasia cellule mucipare	10/17	4/13	n.s.
Eosinofili	35.2 (23.6-41.0)	19.8 (10.6-16.5)	< 0.01
Ispessimento membrana basale	15.3 (8.7-24.0)	7.7 (4.9-11.4)	0.016

Le differenze tra i due gruppi di pazienti sono state effettuate attraverso l'uso del Test del T di Student o il Test di Fisher. p=0.05; n.s.non significativo

IL-17A nel tessuto omogeneizzato

I livelli di IL-17A sono risultati significativamente aumentati sia nei soggetti atopici ($p < 0.01$) che nei soggetti non atopici ($p < 0.05$) rispetto al gruppo controllo.

Il confronto, tra pazienti atopici e non atopici, ha rilevato i livelli di IL-17A sono significativamente più elevati nel gruppo di pazienti atopici ($p < 0.05$)

Immunoistochimica

Attraverso la valutazione immunoistochimica è stato dimostrato che le cellule che esprimono l'IL-17A erano presenti nel tessuto nasale di entrambi i gruppi di pazienti, quindi sia in quelli con poliposi nasale che nella mucosa prelevata dai pazienti del gruppo controllo.

Però, coerentemente con i risultati ottenuti attraverso l'ELISA test, il numero di cellule positive per IL-17A è stato riscontrato significativamente maggiore nel tessuto polipoide di entrambi i gruppi

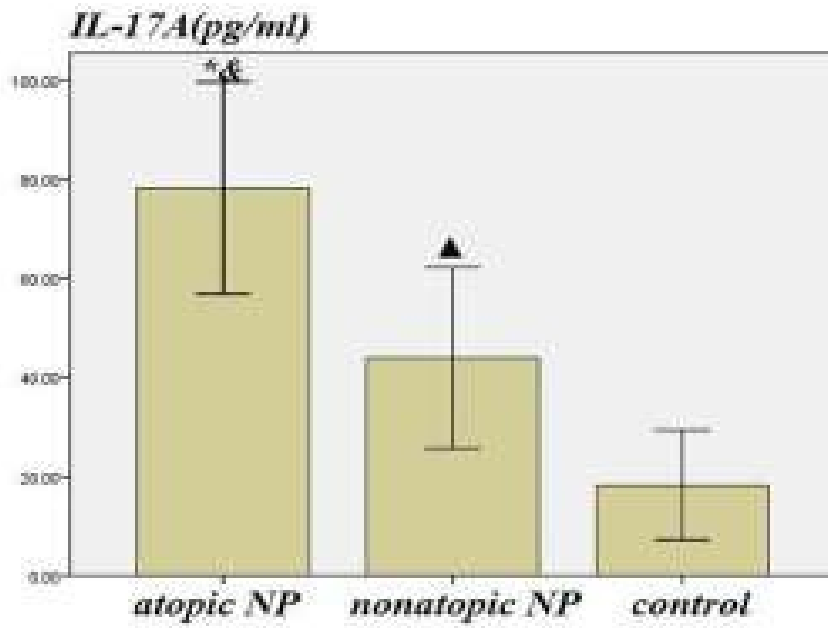
di atopici e non atopici se confrontato con quello ottenuto dalla mucosa del gruppo controllo (rispettivamente $p<0.01$ e $p<0.05$).

Un ulteriore confronto, ha consentito di osservare come il numero di cellule positive per IL-17A è risultato statisticamente più elevato nel gruppo di atopici rispetto a quello di non atopici ($p<0.05$).

Per studiare ulteriormente e poter meglio chiarire la possibile interazione tra l'IL-17A e la malattia polipoide nasale, abbiamo confrontato i risultati ottenuti dal dosaggio di IL-17A sia con le manifestazioni cliniche che con i rilievi istologici dei pazienti con poliposi nasale.

A tal proposito sono state riscontrate correlazioni significativamente positive tra i livelli di IL-17A e sia il TC score, che il numero di eosinofili e di alterazioni della membrana basale ($r=0.413$, $p=0.023$, $r=0.437$, $p=0.016$, $r=0.516$, $p<0.01$).

Invece non sono state trovate correlazioni significative con i livelli di IL-17A e con la sintomatologia ed i risultati endoscopici ($p>0.05$).



The levels of IL-17 in polyps were detected by ELISA. : $p < 0.01$, vs. control; ▲ : $p < 0.05$, vs. control; &: $P < 0.05$, vs. nonatopic NP.

Discussione

I risultati ottenuti dalle ricerche effettuate hanno rilevato alcuni aspetti significativi della eventuale dinamica patogenetica della malattia polipoide nasale.

I nostri dati hanno evidenziato un' aumentata espressione di IL-17A nei pazienti con poliposi nasale, nonché una correlazione positiva tra tale citochina e la severità clinica della patologia.

Questi risultati potrebbero ipotizzare un eventuale ruolo dell'IL-17A nello sviluppo della poliposi nasale.

Altro dato rilevante è rappresentato dagli elevati livelli di IL-17A riscontrati nel gruppo di pazienti atopici con più severe conseguenze cliniche e istologiche.

Alla luce di tali risultati l'atopia potrebbe quindi contribuire nel meccanismo di formazione dei polipi nasali mediante stimolazione di IL-17A.

L' IL-17A, importante citochina pro -infiammatoria appartenente alla famiglia dell' IL-17, è stata riscontrata in concentrazioni molto elevate in diverse patologie infiammatorie come: artrite reumatoide³⁹, polmonite batterica da gram-⁴⁰, asma⁴¹.

Il ruolo della IL-17 A nella regolazione della infiammazione polmonare sembra essere legato alla stimolazione di una flogosi neutrofila.

In questo studio abbiamo riscontrato più elevati livelli di IL-17A nel tessuto di pazienti con poliposi nasale rispetto al tessuto prelevato dalla mucosa nasale del gruppo controllo.

Questi risultati trovano riscontro in altri studi condotti in precedenza che mettevano in risalto un aumento di IL-17mRNA e/o proteine di espressione nella poliposi nasale.^{41,42}

Molto interessante è inoltre la correlazione significativa riscontrata in questo studio tra IL-17A e severità della patologia evidenziata dalle immagini TC, concentrazione di eosinofili e alterazioni della membrana basale; si potrebbe pertanto attribuire all'IL'17 A un ruolo importante non solo nel meccanismo di sviluppo dei polipi nasali ma anche nel notevole impatto, in base ai livelli, sulla severità clinica.

Negli ultimi anni numerosi studi sono invece stati condotti attenționando la relazione potenziale tra l'IL-17A e la stimolazione e concentrazione di eosinofili nello sviluppo delle patologie infiammatorie.

Gli eosinofili sono tra le più importanti cellule infiammatorie nel meccanismo flogistico di natura allergica.

E' noto che queste cellule sono deputate alla produzione e al rilascio di numerose citochine pro infiammatorie (TNF-a, IL-6, IL-8 e IL-1 b) e molecole citotossiche (ossidasi eosinofila e proteine cationiche eosinofile), che determinano a livello tissutale un danno cronico con conseguente rimodellamento, nel tempo, della mucosa delle vie aeree⁴³.

Circa il ruolo dell' IL-17 A nel meccanismo patologico interessante le vie aeree, recenti studi hanno riportato interessanti dati secondo i quali questa citochina indurrebbe il reclutamento non solo di neutrofili⁴⁴, ma anche di eosinofili nelle vie aeree di campioni murini affetti da asma⁴⁵.

Inoltre Saitoth et al.⁴⁶, ha evidenziato che l'IL-17A risultava espressa in maniera dominante sia nei Linfociti CD4+ che negli eosinofili di pazienti con poliposi nasale ed asma.

Risultati coerenti con quelli finora enunciati sono stati riportati in precedenti studi che hanno dimostrato come gli eosinofili umani esprimono recettori per l'IL-17A e che tale citochina potrebbe indurre il rilascio di chemochine GRO-/CXCL1, IL-8/CXCL8, MIP-1/CCL4 dagli eosinofili⁴³.

Nel nostro studio abbiamo riscontrato una significativa correlazione tra IL-17A e infiltrazione di eosinofili, e il risultato degli esami di

immunoistochimica hanno dimostrato che molte delle cellule IL-17A positive erano eosinofili.

I risultati della nostra ricerca e numerosi studi scientifici riportati in letteratura, possono indurre l'ipotesi che da un lato gli eosinofili potrebbero essere un'importante sede di partenza di IL-17A nella poliposi nasale, e che dall'altro l'aumento dei livelli di IL-17A possa stimolare il reclutamento e l'attivazione di eosinofili; si tratterebbe di un meccanismo di auto-amplificazione di eosinofili causa del rimodellamento della mucosa nella poliposi nasale.

Il ruolo dell'atopia nel processo fisiopatologico della poliposi nasale è stato oggetto di ricerca per molti anni e frutto di numerose controversie che tutt'oggi non ci consentono di avere un risultato univoco e chiaro.

Esistono svariati studi che non considerano l'atopia⁴⁷ influente nel contesto della poliposi nasale in relazione a mediatori infiammatori⁴⁸ e infiltrazione di eosinofili.⁴⁹

Tuttavia studi recenti hanno dimostrato che pazienti con poliposi nasale risultano spesso responsivi verso molti comuni allergeni ambientali ed hanno dimostrato una chiara correlazione con altri fattori allergici⁹.

Inoltre Alatas e al.⁵⁰ ha messo in evidenza delle differenze anche tra i polipi nasali mettendo a confronto quelli prelevati da pazienti allergici e

quelli di pazienti non allergici; i risultati ottenuti hanno dimostrato differenze nel tipo istologico, nonché nella risposta istologica alla terapia steroidea.

Cheng W.e al.⁵¹ hanno dimostrato inoltre che i polipi nasali di pazienti atopici presentavano maggior numero di cellule TH2 ed eosinofili rispetto ai polipi di pazienti non atopici e che queste potrebbero essere alcune delle diverse risposte immunitarie tra i due gruppi.

Nel nostro studio questi confronti sia clinici che immunologici hanno dimostrato che l'atopia potrebbe avere un ruolo aggravante sul quadro clinico della poliposi nasale, ma non determinante nella genesi.

Inoltre i nostri risultati hanno messo in evidenza un'aumentata produzione di IL-17A nel gruppo di pazienti atopici rispetto a quella nei soggetti non atopici e la correlazione significativamente positiva tra IL-17 A e le manifestazioni sia cliniche che istologiche.

Si può pertanto dedurre che l'atopia può rivestire un ruolo nell'insorgenza della poliposi nasale attraverso la stimolazione di IL-17 A.

Il letteratura sono stati riportati degli studi ⁵⁰ che hanno messo in rilievo una differenza in termini di danno epiteliale nel tessuto di polipi nasale di pazienti atopici e non atopici.

In accordo con alcuni autori reputiamo però che le differenze di risultato nei diversi studi in termini di danno epiteliale non possa considerarsi un dato del tutto attendibile poiché le alterazioni epiteliali si possono addebitare al trauma esercitato inevitabilmente durante l'intervento chirurgico; di norma non è semplice isolare completamente gli artefatti provocati dalla chirurgia.

Nonostante ciò i risultati del nostro studio sono parzialmente in conflitto con precedenti studi.

L'espressione dell'IL-17A è stata trovata non significativamente differente in termini di livelli di mRNA in casi di rinosinusite cronica senza polipi nasali, così come in casi di rinosinusite cronica con polipi nasali e nel gruppo controllo ⁵².

Shi e al. ⁵³ ha addirittura riportato che il numero di cellule positive per IL-17A nei polipi nasali era significativamente più bassa rispetto alla mucosa del gruppo controllo.

Conclusioni

Il lavoro effettuato su pazienti affetti da poliposi nasale e su un gruppo controllo ci ha permesso di mettere in evidenza che l'espressione dell'IL-17A risulta significativamente aumentata nei pazienti con malattia polipoide rispetto al gruppo controllo ed effettuando un'ulteriore confronto abbiamo osservato come più elevati livelli della citochina si riscontrano nei pazienti atopici.

Altro dato importante emerso dallo studio è stato il riscontro di una correlazione significativamente positiva tra i livelli di IL-17A e la severità delle manifestazioni cliniche e istologiche.

Tali dati potrebbero presupporre un importante ruolo dell'IL-17A nella patogenesi della poliposi nasale.

Quanto da noi dimostrato, peraltro, è sottoposto ad una continua integrazione di dati e ad un ampliamento della casistica di studio.

Nonostante ciò sono richiesti ancora molti approfonditi studi per chiarire i meccanismi cellulari che stanno alla base del processo flogistico cronico della poliposi nasale.

Allo stato attuale nella pratica clinica, solamente la combinazione integrata tra terapia medica ed approccio chirurgico è in grado di

controllare in modo adeguato tale patologia, ma non è escluso tuttavia che quando, grazie alle continue ricerche scientifiche, saranno chiariti i meccanismi biochimici e di disregolazione immunologica alla base della poliposi nasale, il trattamento di scelta sarà sempre più da ricercare in un'appropriata modulazione delle terapie mediche disponibili, scongiurando di giungere alle complicanze spesso severe della malattia e limitando l'approccio chirurgico a casi estremi.

Bibliografia

1. Wynn R, Har-El G.
Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis.
Laryngoscope. 2004;114:811-3
2. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al.
Rhinosinusitis. establishing definitions for clinical research and patient care.
J Allergy Clin Immunol.2004;114:155-212.
3. Goetz R.
Le traitement medico-chirurgical de la polypose naso-sinusienne. Criteres d'evaluation post-operatoire des resultats.
These. Montpellier.1991
4. Goetz R., Lallemand G., Jankowski R., Wayoff M., Moneret-Vautrin DA.
Polypose naso-sinusienne et asthma. Resultat de l'ethmoidectomie endonasalessur l'evolution de la maladie asthmatique.
J Fr ORL 1992; 41:107-112
5. Jonathan Ray Newton and Kim Wong Ah-See
A review of nasal polyposis
Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, Scotland, UK
Ther Clin Risk Manag. 2008 April; 4(2): 507–512.
Published online 2008 April.

6. Litvack JR, Fong K, Mace J, James KE, Smith TL.
Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis.
Laryngoscope. 2008 Dec;118(12):2225-30
Division of Rhinology and Sinus Surgery, Oregon Sinus Center,
Oregon Health and Science University, Portland, OR 97239, USA.

7. Staikūniene J, Vaitkus S, Japertiene LM, Ryskiene S.
Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers.
Medicina (Kaunas). 2008;44(4):257-65.

8. Wise SK, Ahn CN, Lathers DM, Mulligan RM, Schlosser RJ.
Antigen-specific IgE in sinus mucosa of allergic fungal rhinosinusitis patients.
Am J Rhinol. 2008 Sep-Oct;22(5):451-6.

9. Muñoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernández-Conde BL,
Soler R, Barasona MJ, Cantillo E, et al.
Allergenic profile of nasal polyposis.
J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19:110-6.

10. Alobid I, Benítez P, Valero A, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M,
Picado C, et al.
The impact of atopy, sinus opacification, and nasal patency on quality of life in patients with severe nasal polyposis.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;134:609-12

11. Peric A, Peric A.
Polyp inside the concha bullosa: unusual manifestation of chronic rhinosinusitis.
Mil Med. 2008 Sep;173(9):930-3.

12. Bürger J, Macek M Jr, Stuhmann M, Reis A, Krawczak M, Schmidtke J.
Genetic influences in the formation of nasal polyps.
Lancet. 1991; 337:974.
13. Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsari A.
HLA-DRB1, DQA1 and DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis.
Laryngoscope. 2000;110:422-5.
14. Di Capite J, Shirley A, Nelson C, Bates G, Parekh AB.
Intercellular Ca²⁺ wave propagation involving positive feedback between CRAC channels and cysteinyl leukotrienes.
FASEB J. 2008 Oct 31.
15. Fokkens W, Lund V, Mullon J,
European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group
Rhinol Suppl 2007; 20:1-136
16. Tos M.
The pathogenetic theories on formation of nasal polyps
Am J Rhinol 1990; 4:51-5
17. Garín L, Armengot M, Alba JR, Carda C.
Correlations between clinical and histological aspects in nasal polyposis
Acta Otorrinolaringol Esp. 2008 Aug-Sep;59(7):315-20.
18. Liu B, Wu J, Fan J, Peng Y.
Gene expression profiles in human nasal polyps studied by DNA microarray
Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2008 Jun;22(11):495-7.
19. Sun DI, Joo YH, Auo HJ, Kang JM.
Clinical significance of eosinophilic cationic protein levels in nasal secretions of patients with nasal polyposis.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008 Nov 26.

20. Woo HJ, Min JK, Bai CH, Song SY, Kang HJ, Lee HM, Kim YD.
Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in nasal polyps.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Nov;134(11):1182-6
21. Bachert C, Zhang N, Patou J, Van Zele T, Gevaert P,
Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease
Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008; 8 (1):34-8
22. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN
Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation.
J Allergy Clin Immunol 1981,67:253–262.
23. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Martinelli N, Rizzo M, Ditta V, Leto-Barone MS, D'Alcamo A, Politi D, Pepe I, Rotolo G, Di Fede G, Caruso C, Rini GB, Corrocher R.*Clinical importance of eosinophil count in nasal fluid in patients with allergic and non-allergic rhinitis.*
Int J Immunopathol Pharmacol. 2009 Oct-Dec;22(4):1077-87.
24. Otto BA, Wenzel SE. *The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.* Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Jun;16(3):270-4
25. Danielsen A, Tynning T, Brokstad KA, Olofsson J, Davidsson A.
Interleukin 5, IL6, IL12, IFN-gamma, RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006 Mar;263(3):282-9. Epub 2006 Feb 3

26. Du JT, Ba L, Shang TT, Liu YF, Wei DP, An HM.

The expression of interleukin-17 in blood and nasal tissue of patients with allergic rhinitis and nasal polyps

Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2010 Mar;41(2):235-8

27. Yasumi Y, Takikawa Y, Endo R, Suzuki K.

Interleukin-17 as a new marker of severity of acute hepatic injury.
Hepatol Res. 2007;37:248-54.

28. Hussein MR, Fathi NA, El-Din AM, Hassan HI, Abdullah F, Al-Hakeem E, et al.

Alterations of the CD4(+), CD8 (+) T cell subsets, interleukins-1beta, IL-10, IL-17, tumor necrosis factor-alpha and soluble intercellular adhesion molecule-1 in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: preliminary observations.

Pathol Oncol Res. 2008;14:321-8.

29. Bullens DM, Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Hellings PW, Dupont LJ, et al.

IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx?

Respir Res. 2006;7:135

30. Ciprandi G, Fenoglio D, De Amici M, Quaglini S, Negrini S, Filaci

G. Serum IL-17 levels in patients with allergic rhinitis.

J Allergy Clin Immunol. 2008; 122(3):650-1.

31. Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, Fenoglio D, Ricciardolo F, Marseglia G, et al.

Serum interleukin-17 levels are related to clinical severity in allergic rhinitis.

Allergy. 2009;64:1375-8.

32. Zhao Y, Yang J, Gao YD, Guo W.
Th17 immunity in patients with allergic asthma.
Int Arch Allergy Immunol. 2010;151:297-307.
33. Albanesi C, Scarponi C, Cavani A, Federici M, Nasorri F, Girolomoni G.
Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes.
J Invest Dermatol.2000;115:81-7.
34. Liu T, Song CH, Liu AM, Xie C, Zhao F, Chen X, Cheng L, Yang PC
Forkhead box P3+ T cells express interleukin-17 in nasal mucosa of patients with both allergic rhinitis and polyposis
Clin Exp Immunol. 2011 Jan;163(1):59-64. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04278.x. Epub 2010 Nov 22.
35. Shen Y, Tang XY, Yang YC, Ke X, Kou W, Pan CK, Hong SL
Impaired balance of Th17/Treg in patients with nasal polyposis
Scand J Immunol. 2011 Aug;74(2):176-85. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02546.x.
36. Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK.
Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis.
An objective assessment. J Laryngol Otol. 1991;105:832-5.
37. Lanza DC, Kennedy DW.
Adult rhinosinusitis defined.
Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;117:S1-7.
38. Lund VJ, Kennedy DW.
Staging for rhinosinusitis.
Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;117(3 Pt 2):S35-40.

39. Gaffen SL.
The role of interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.
Curr Rheumatol Rep. 2009;11:365-70.
40. Lo Re S, Dumoutier L, Couillin I, Van Vyve C, Yakoub Y, Uwambayinema F, et al.
IL-17A-producing gammadelta T and Th17 lymphocytes mediate lung inflammation but not fibrosis in experimental silicosis.
J Immunol. 2010;184:6367-77.
41. DeRuyck N, et al.
Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease.
J Allergy Clin Immunol. 2008;122:961-8.
42. Cao PP, Li HB, Wang BF, Wang SB, You XJ, Cui YH, Wang DY, et al.
Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese.
J Allergy Clin Immunol. 2009;124:478-84.
43. Cheung PF, Wong CK, Lam CW.
Molecular mechanisms of cytokine and chemokine release from eosinophils activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: implication for Th17 lymphocyte-mediated allergic inflammation.
J Immunol. 2008;180: 5625-35.
44. Wilson RH, Whitehead GS, Nakano H, Free ME, Kolls JK, Cook DN.
Allergic sensitization through the airway primes Th17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness.
Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:720-30.
45. Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, Kagami S, Suto A, Watanabe N, et al.
IL-23 and Th17 cells enhance Th2-cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice.
Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:1023–32.

46. Saitoh T, Kusunoki T, Yao T, Kawano K, Kojima Y, Miyahara K, et al.
Role of interleukin-17A in the eosinophil accumulation and mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma.
Int Arch Allergy Immunol. 2010;151:8-16.
47. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al.
Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators.
Allergy. 2006;61:1280-9.
48. Robinson S, Douglas R, Wormald PJ.
The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis.
Am J Rhinol. 2006;20:625-8.
49. Scavuzzo MC, Fattori B, Ruffoli R, Rocchi V, Carpi A, Berni R, et al.
Inflammatory mediators and eosinophilia in atopic and nonatopic patients with nasal polyposis.
Biomed Pharmacother. 2005; 59:323-9.
50. Alatas N, Baba F, San I, Kurcer Z.
Nasal polyp diseases in allergic and nonallergic patients and steroid therapy.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2006; 135:236-42.
51. Cheng W, Zheng C, Tian J, Shi G.
T helper cell population and eosinophilia in nasal polyps.
J Invest Allergol Clin Immunol. 2007;17:297-301
52. Van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, et al.
T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease.
J Allergy Clin Immunol. 2008; 121:1435-41, 1441.e1-3

53. Shi J, Fan Y, Xu R, Zuo K, Cheng L, Xu G, et al.
Characterizing Tcell phenotypes in nasal polyposis in Chinese patients.
J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19:276-82.