

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ**



## **TEZĂ DE DOCTORAT**

**ACTUALITĂȚI CLINICE, HISTOLOGICE ȘI  
IMUNOHISTOCHIMICE ÎN RINOSINUZITA CRONICĂ**

**REZUMAT**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:  
PROF. UNIV. DR. ELENA IONIȚĂ**

**STUDENT- DOCTORAND:  
DR. ALINA NICOLETA CĂPITĂNESCU**

**Craiova 2014**

## CUPRINS

I. IMPORTANȚA PROBLEMEI. MOTIVAȚIA LUCRĂRII .....	3
II. MATERIAL ȘI METODĂ.....	4
II.1. SCOPUL LUCRĂRII.....	4
II.2. MATERIAL ȘI METODĂ.....	4
III. SINTEZA REZULTATELOR PRINCIPALE.....	8
IV. CONCLUZII.....	14
V. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	16

**Cuvinte cheie:** rinosinuzită cronică, polipoză nazală, endoscopie nazală, imunohistochimie, citokeratine, infiltratul limfoplasmocitar.

## I.IMPORTANȚA PROBLEMEI. MOTIVAȚIA LUCRĂRII

Rinosinuzita cronică reprezintă cea mai frecventă cauză de morbiditate, ea având o prevalență de 14, 2% (29, 2 milioane persoane) în populația adultă din Statele Unite, fiind deci mai frecventă ca artritele (12, 47%) și hipertensiunea arterială (11, 44%), conform datelor publicate de National Center for Health Statistics în 2004. Efectul economic al rinosinuzitei cronice este uriaș; în SUA, costul direct al tratamentului acestei afecțiuni a fost aproximat la 70 miliarde dolari în 1996 iar costurile indirecte, legate de pierderea zilelor de lucru, la 70 milioane dolari (Baraniuk, 1996). Această afecțiune afectează calitatea vieții pacienților mai mult decât insuficiența cardiacă (Gliklich, 1995).

În Europa, nu există date statistice legate de costurile uriașe ale rinosinuzitei cronice dar, conform părerii lui Stammberger, situația nu poate fi mult diferită.

Cauzele ce determină persistența inflamației mucoasei rinosinuzale determinând ulterior modificări histologice ireversibile ale acesteia nu sunt pe deplin elucidate.

Studiul meu abordează o temă de mare actualitate, încercându-se astfel alinierea și integrarea totodată a cercetării românești în ampla cercetare științifică europeană.

Ideea în jurul căreia se structurează proiectul se referă la descifrarea mecanismelor ce determină persistența unei inflamații cronice la nivelul mucoasei rinosinuzale ce se însoțește de o infiltrație eozinofilică, inflamație ce se poate exacerba în prezența unei agresiuni bacteriene dar care nu cedează în totalitate odată cu distrugerea germenilor microbieni. Stabilirea factorilor ce determină și întrețin această inflamație va permite realizarea unui tratament mult mai eficient, țintit, ce ar putea, în final, vindeca pacientul.

Lucrarea de față, structurată în două părți, și-a propus în partea generală un studiu aprofundat asupra anatomiei nasului și sinusurilor paranazale, fiziologiei acestora, etiopatogeniei rinosinuzitei cronice, elementelor de diagnostic clinic și paraclinic al rinosinuzitei cronice, la final trecând în revistă principalele metode terapeutice folosite în protocoalele de tratament ale acesteia.

Partea specială cuprinde un studiu clinic al cazurilor cu rinosinuzită cronică, diagnosticate și tratate în Clinica ORL Craiova, urmat de un studiu histologic și imunohistochimic la cazurile supuse intervențiilor chirurgicale.

Studiile histologice și imunohistochimice au fost facilitate de obținerea și finalizarea unui grant al Academiei Române (2007-2008 ), din al cărui colectiv de cercetare am făcut parte.

## II.MATERIAL ȘI METODĂ

### II.1. Scopul lucrării

Etiopatogenia rinosinuzitei cronice nu este încă deplin elucidată, în ciuda numeroaselor cercetări care s-au efectuat pe această temă. Conform documentelor finale publicate de AACI (Academy of Allergology and Clinical Immunology) în ianuarie 2005, documente ce se constituie într-un „state-of-art” pentru medicii ce au conexiuni cu această temă, rinosinuzita cronică reprezintă o „importantă problemă de sănătate, a cărei frecvență este în continuă creștere, paralel cu creșterea frecvenței rinosinuzitei alergice, ceea ce duce la costuri uriașe pentru societate”.

Studiul meu urmărește aprofundarea unei probleme de mare importanță națională și internațională, nu atât prin gravitatea ei, cât mai ales prin costurile ridicate, directe și indirecte pe care rinosinuzita cronică le implică.

Prin această teză îmi propun să analizez pacienții cu rinosinuzită cronică din punct de vedere clinic, histopatologic și imunohistochimic, urmând în final să efectuez analiza statistică și să evidențiez posibilele corelații între modificările histopatologice, modificările distribuției populațiilor și subpopulațiilor limfocitare și profilul celulelor epiteliale ale mucoasei pituitare.

Prin stabilirea pattern-ului imunoexpresiei epiteliului respirator de la nivelul mucoasei nazale și mai ales, prin corelarea acestuia cu profilul imunohistochimic al subpopulațiilor limfocitare din mucoasa nazală, vom stabili dacă se poate identifica o predispoziție a unor persoane, caracterizate printr-un anumit profil al epiteliului respirator, de a declanșa o inflamație cronică rinosinuzală, în condițiile expunerii la factorii de mediu implicați în etiopatogenia rinosinuzitei cronice.

Documentarea asupra situației actuale a cercetărilor pe plan național și internațional în domeniul rinosinuzitei cronice- referitor la etiologia sa, factori ce favorizează cronicizarea inflamației rinosinuzale, date noi despre patogenia acestei afecțiuni, a modificărilor histopatologice și imunohistochimice( citokeratine, populații și subpopulații limfocitare) ce caracterizează mucoasa rinosinuzală, s-a efectuat prin studiul literaturii de specialitate citată în bibliografia atașată lucrării.

**Obiectivele studiului** au constat în următoarele:

1. Studiul clinic și endoscopic al pacienților cu rinosinuzită cronică incluși în lotul de studiu: vor fi stabilite criteriile de includere în lotul de studiu și protocolul de investigare clinică și endoscopică, analiza statistică a lotului de studiu;
2. Studiul histopatologic al mucoasei nazo-sinuzale și al formațiunilor polipoide prezente la nivelul foselor nazale;
3. Studiul imunohistochimic al epiteliului și al limfocitelor din mucoasa nazo-sinuzală.

### II.2. Material și metodă

Lucrarea este structurată în două studii:

1. Studiul clinic – analizează un lot compus din 1685 pacienți diagnosticați cu rinosinuzită cronică și tratați în perioada 2007- 2011 în Clinica ORL a Spitalului Clinic Județean De Urgență Craiova.
2. Studiul histologic și imunohistochimic- acest studiu a fost inclus în grantul de cercetare din al cărui colectiv de cercetare am făcut parte - ”Studiul patternului

imunohistochimic al celulelor epiteliale și subpopulațiilor limfocitare de la nivelul mucoasei rino-sinuzale în corelație cu determinările microbiologice locale în rinosinuzita cronică.”- desfășurat sub egida Academiei Române. S-au studiat fragmente de mucoasă nazală, sinuzală precum și de fragmente din polipii nazali de la 106 pacienți care au fost diagnosticați cu rinosinuzită cronică cu sau fără polipoză nazală și care au fost supuși unor intervenții chirurgicale clasice sau endoscopice. Pacienții au fost internați în Clinica ORL a Spitalului Clinic de Urgență din Craiova, în perioada 2007 –2008.

Bolnavii au fost informați că vor face parte dintr-un studiu de cercetare, li s-a prezentat planul detaliat al studiului și s-a obținut acordul informat al acestora. Materialul pe baza căruia am efectuat lucrarea a inclus foile de observație clinică ale pacienților, rezultatele imagistice, protocoalele operatorii și buletinele histopatologice în cazul pacienților operați, la care s-au recoltat fragmente de mucoasă și polipi ce s-au trimis la examen histopatologic.

Criteriile de includere în lotul de studiu au fost criteriile EPOS de definire a rinosinuzitei la adult [Epos 2010]: inflamația nasului și a sinusurilor paranazale cu durată mai mare sau egală de douăsprezece săptămâni, caracterizată prin două sau mai multe simptome, dintre care unul trebuie să fie obstrucția nazală/congestia nazală sau rinoreea (anterioară sau posterioară) însoțită sau nu de cefalee/senzație de tensiune la nivel facial și hipo-/anosmie; modificări endoscopice la nivelul foselor nazale: polipi nazali, rinoree mucopurulentă cu punct de plecare meatul mijlociu sau superior, edem la nivelul meatului mijlociu, hipertrofia bulei etmoidale, hipertrofie de cornete nazale.

Lotul de bolnavi a fost împărțit în două grupuri pe baza modificărilor observate prin endoscopie nazală:

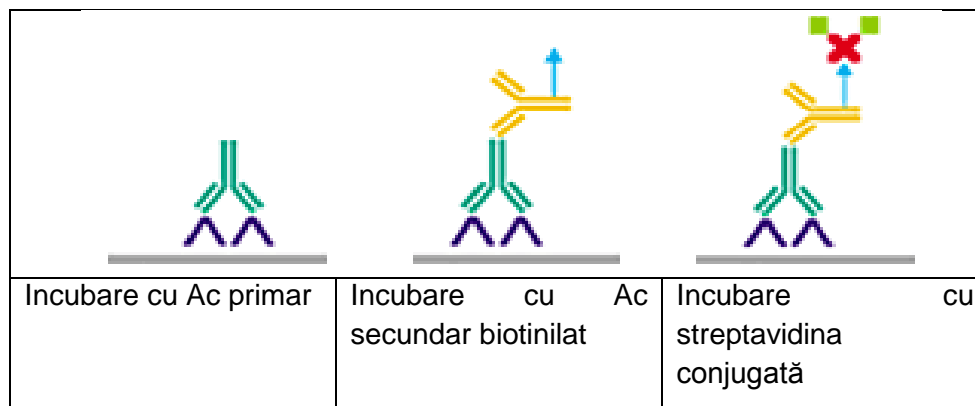
- pacienți cu rinosinuzită cronică și polipoză nazală
- pacienți cu rinosinuzită cronică fără polipoză nazală.

Examinarea pacienților s-a făcut conform unui protocol standard ce a inclus: anamneza, examen clinic general, examen clinic ORL, endoscopie nazală și sinuzală, examen radiologic, examen histopatologic, examen imunohistochimic.

În vederea studiului histopatologic, fragmentele de polipi și mucoasă nazală recoltate au fost fixate în formol 10%, ulterior au fost fixate în blocuri de parafină, secționate și colorate cu hematoxilina-eozină.

Metoda imunohistochimică utilizată a fost una dintre metodele bazate pe complexe imunoenzimice solubile, numită LSAB/HRP (labelled streptavidin biotin). Chitul utilizat a fost DAKO LSAB 2 System HRP (Universal DAKO Labeled Streptavidin Biotin 2 System Horseradish Peroxidase).

Metoda LSAB (cu streptavidină-biotină) este una din metodele numite ABC (avidin-biotin complex), în care se substituie avidina cu streptavidina și are la bază conjugarea directă a streptavidinei cu moleculele enzimice.



Prezentarea schematică a procedurii de lucru pentru metoda LSAB

În studiul imunohistochimic am utilizat anticorpi concentrați produși de firma DAKOCytomation, Danemarca și ZYMED Laboratories Inc., San Francisco, ale căror diluții și pretratamente efectuate sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Anticorpul	Clona	Diluția	Pretratament	Timp de incubare
CK 7	OV-TL	1:50	5 cicli EDTA	30 min TA
CK 20	K 20.8	1:20	5 cicli EDTA	30 min TA
CD 20	L 26	1:100	3 cicli citrat	30 min TA
CD 45.RO	UCHL1	1:100	3 cicli citrat	30 min TA
CD 4		1:50	-	30 min TA

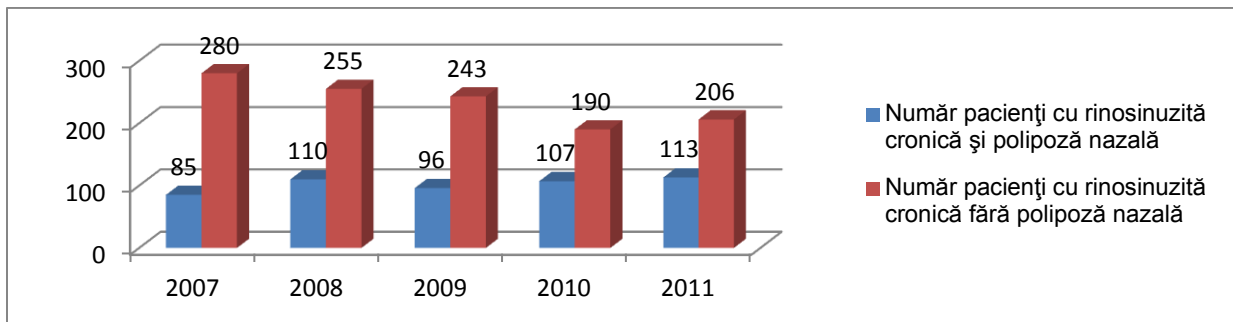
### III.SINTEZA REZULTATELOR PRINCIPALE

#### III.1. Rezultate și discuții studiu clinic

1. **Incidența rinosinuzitei cronice în perioada 2007- 2011, raportat la numărul total al internărilor** în Clinica ORL a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova în cei 5 ani de studiu: din totalul de 17790 pacienți internați în această perioadă, au fost diagnosticate 1685 cazuri de rinosinuzită cronică, din care 1174 cazuri de rinosinuzită cronică fără polipoză nazală și 511 cazuri de rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală. Prin urmare rinosinuzita cronică a avut o incidență de 9,4% .

2. **Repartiția pe ani de studiu a cazurilor de rinosinuzită cronică cu/ fără polipoză nazală:**

An de studiu	2007	2008	2009	2010	2011
Număr pacienți cu rinosinuzită cronică și polipoză nazală	85	110	96	107	113
Număr pacienți cu rinosinuzită cronică fără polipoză nazală	280	255	243	190	206



Studiind *repartiția pe ani de studiu* a cazurilor de rinosinuzită cronică am constatat o tendință de scădere a numărului de cazuri internate cu rinosinuzită cronică fără polipoză nazală, ce ar putea fi justificată prin progresul tot mai mare al antibioterapiei și prin posibilitatea de a trata rinosinuzita cronică în ambulator, prin tratament medical iar când acesta nu da rezultate corespunzătoare, prin intervenții chirurgicale endoscopice, minim invazive, ce nu necesită spitalizare.

În schimb se constată o creștere a numărului de cazuri de rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală diagnosticate și operate în clinica noastră, ceea ce m-a orientat spre cercetarea mai amănunțită a acestor cazuri. Aceste rezultate se înscriu în linia studiilor internaționale, care arată frecvente recăderi și reintervenții la pacienții cu rinosinuzită cronică și polipoză nazală, în ciuda numeroaselor studii care încearcă să elucideze mecanismele implicate în etiopatogenia acestei afecțiuni și a progreselor endoscopiei făcute în ultimii ani.

3. **Repartiția pe sexe a pacienților cu rinosinuzită cronică**

	Rinosinuzită cronică cu polipoză nazală	Rinosinuzită cronică fără polipoză nazală
Femei (nr. cazuri)	181	667
Bărbați ( nr cazuri)	330	507

*Repartiția pe sexe a pacienților cu rinosinuzită cronică* arată o predominanță a femeilor cu rinosinuzită cronică neînsoțită de polipoză nazală, ce ar putea fi explicată printr-o expunere mai frecventă la condiții de mediu nefavorabile, din motive estetice și la frecvente infecții de tract respirator superior, prin contact mai des cu copii mici, care frecventează colectivități mari (grădinițe, școli). În cazul rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală raportul a fost inversat în favoarea sexului masculin, această proporție regăsimu-se și în alte studii din literatură, inclusiv în EPOS, fiind corelată cu frecvența mare a fumatului în rândul bărbaților.

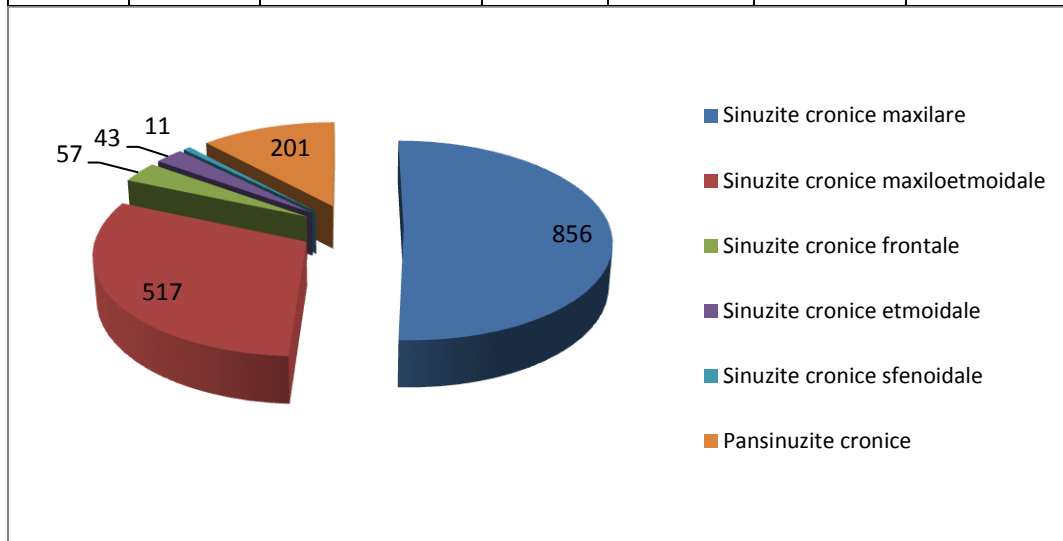
**4. Repartiția cazurilor de rinosinuzită cronică în funcție de mediul de proveniență:**

	Mediul urban	Mediu rural
% din nr. pacienți cu rinosinuzită cronică și polipoză nazală	56,75%	43,24%
% din nr. pacienți cu rinosinuzită cronică fără polipoză nazală	57,92%	42,08%

Diferența din această repartiție poate fi explicată prin iritarea permanentă a mucoasei pituitare datorită gazelor de eșapament, fumului și prin faptul că aglomerările urbane reprezintă un factor favorizant al infecțiilor repetate de căi respiratorii superioare prin transmiterea cu ușurință a agenților patogeni, ce favorizează infecțiile cronice rinosinuzale.

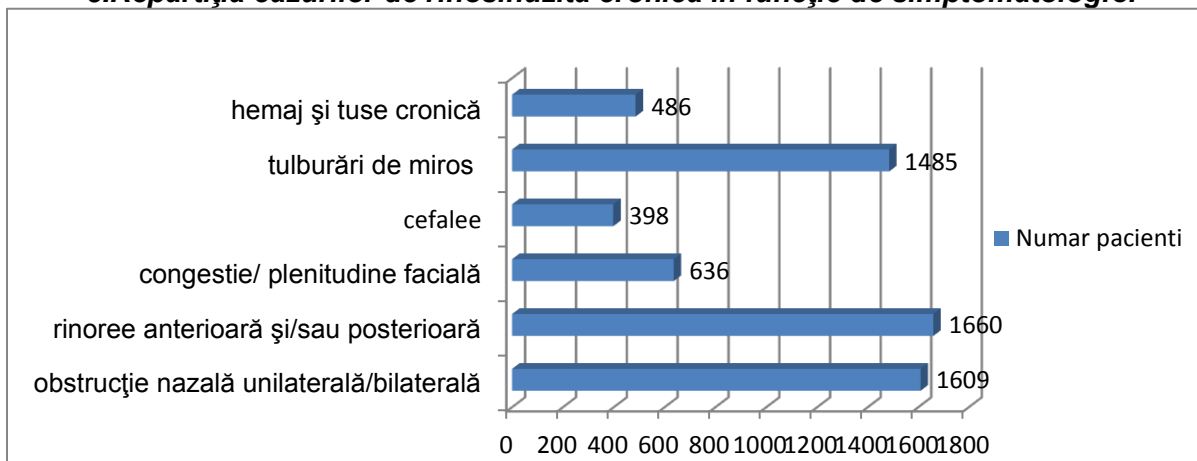
**5. Repartiția cazurilor de rinosinuzită cronică în funcție de sinusul afectat**

	Sinuzite cronice maxilare	Sinuzite cronice maxiloetmoidale	Sinuzite cronice frontale	Sinuzite cronice etmoidale	Sinuzite cronice sfenoidale	Pansinuzite cronice
Număr cazuri	856	517	57	43	11	201
Procent	50,70	30,68	3,38	2,55	0,65	11,92





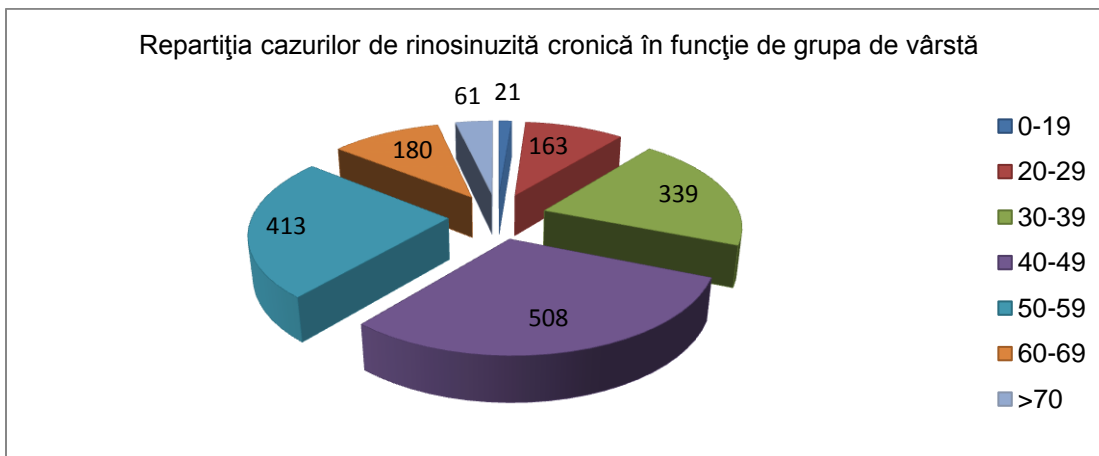
### 6.Repartiția cazurilor de rinosinuzită cronică în funcție de simptomatologie:



Se remarcă frecvența scăzută a hemajului și tusei cronice, a congestiei/ plenitudinii faciale și a cefaleei. Este important de menționat că cefaleea nu este caracteristică rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală, lucru care trebuie menționat în informarea preoperatorie a pacientului.

### 7.Repartiția cazurilor de rinosinuzită cronică în funcție de grupa de vârstă:

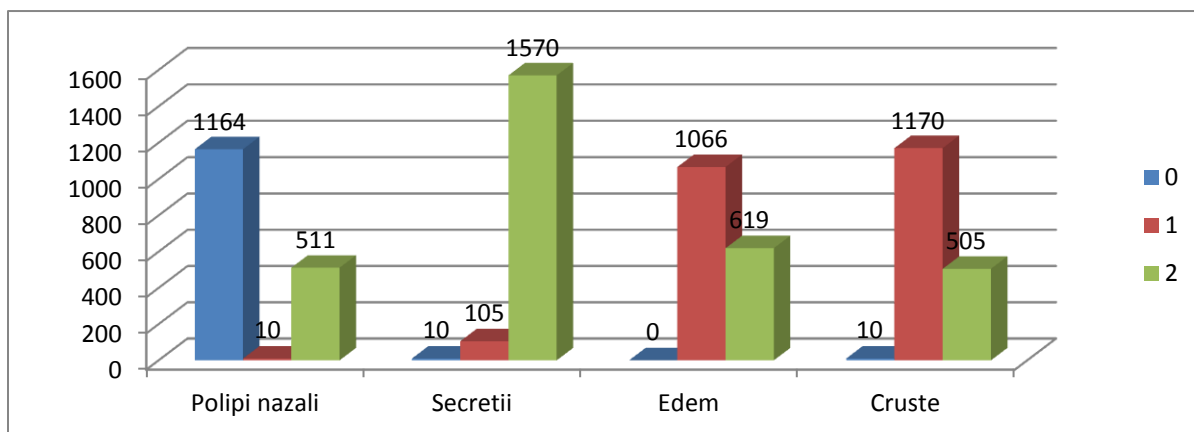
Grupe de vârstă(ani)	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
Număr cazuri	21	163	339	508	413	180	61
Procent	1,24%	9,67%	20,11%	30,14%	24,51%	10,68%	3,62%



Analiza repartiției pacienților cu rinosinuzită cronică după grupe de vârstă constată că rinosinuzita cronică afectează predominant vârsta adultă, cu un maxim în decada 40-49 de ani. Aceasta este populația adultă și prin urmare mai expusă la condiții de viață și de muncă nefavorabile, ce determină infecții repetate ale tractului respirator superior și implicit obstrucții prelungite ale complexului ostiomeatal. Faptul că incidența sinuzitei cronice se menține mare și la populația vârstnică poate fi explicată prin scăderea imunității acestora pe fondul degradării

fiziologice și a patologiei cronice supraadăugate, ce scad reactivitatea organismului la agresiunile din mediul exterior.

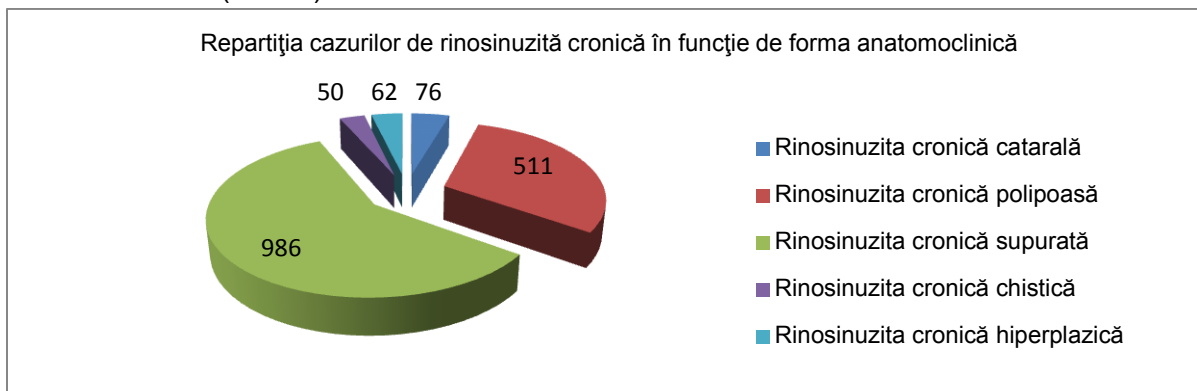
### **8.Repartiția cazurilor de rinosinuzită cronică în funcție de scala Lund-Kennedy**



Am constatat faptul că din cele 1685 cazuri incluse în studiul clinico-statistic cea mai mare pondere au avut-o cazurile de rinosinuzită cronică cu scor 6 -695 cazuri. Această repartiție a cazurilor, cu predominanța celor cu scor 6 vine în sprijinul ideii susținute anterior, referitor la complexitatea mare a cazurilor internate. Cazurile cu scor mic au fost tratate în ambulatoriul de specialitate.

### **9. Distribuția cazurilor de rinosinuzită cronică în funcție de forma anatomoclinică:**

am constatat că cea mai frecventă este rinosinuzita cronică supurată cu 986 cazuri (58.51 %), urmată de rinosinuzita cronică polipoasă cu 511 cazuri (30.32%), rinosinuzita cronică catarală-76 cazuri (4.5%), rinosinuzita cronică hiperplazică – 62 cazuri (3.67%), rinosinuzita cronică chistică 50 cazuri (2.96%).



*Rinosinuzita cronică supurată* presupune multe dificultăți din punct de vedere al evoluției și tratamentului, datorită numeroaselor complicații ce pot apărea în evoluția ei, ce pot pune în pericol viața pacientului și îl pot invalida definitiv( complicații oculo-orbitare, venoase sau meningo-encefalice). Cu o singură excepție, toate cazurile de rinosinuzită cronică supurată au avut o evoluție favorabilă, sub un tratament antibiotic, decongestionant nazal, antiinflamator și chirurgical bine condus.

*Rinosinuzita cronică polipoasă* a avut o incidență mai scăzută decât cea supurată. Toate cazurile de rinosinuzită cronică polipoasă au fost rezolvate favorabil în momentul internării, dar

am constatat o rată a recidivelor de 18%, fără diferențe semnificative legat de tehnica operatorie folosită (clasică sau endoscopică) și în pofida tratamentului cortizonic topic. Această caracteristică de recidivă frecventă a rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală, în pofida unui tratament corect condus, m-a orientat spre un studiu mai detaliat al modificărilor histologice și imunohistochimice ale mucoasei rinosinuzale la pacienții cu această patologie, în dorința de a încerca să stabilesc dacă există modificări caracteristice ale profilului epitelial ce pot explica recidivele frecvente la anumiți pacienți.

### III.1. Rezultate și discuții studiu histologic

În general, examenul histopatologic al mucoasei cornetelor inferioare a remarcat o structură microscopică de epiteliu de tip respirator, uneori, pe alocuri metaplaziat scuamos, subjacent stromă colagenă cu zone de hialinizare subepitelial, hiperplazia glandelor de tip mucos prezența uneori a infiltratelor hemoragic sau limfoplasmocitar. Alte modificări la acest nivel au constat din prezența vaselor ectaziate, unele trombozate. Aceste modificări pot fi datorate numeroaselor agresiuni aspra mucoasei nazale, fie datorate agenților patogeni, fie datorate expunerii la factori de mediu necorespuzători: fumat, noxe respiratorii, frig, umezeală.

Deși au existat unele mici variații, examenul histopatologic al cornetelor inferioare a relevat prezența, în toate cazurile, a unor modificări de tip inflamator cronic.

În cazul mucoasei cornetelor mijlocii, spre deosebire de modificările de la nivelul mucoasei cornetelor inferioare am remarcat, în plus, prezența, uneori, a infiltratului eozinofilic.

Studiul histologic al mucoasei sinuzale ne-a permis să remarcăm următoarele modificări: existența unei structuri microscopice de epiteliu de tip respirator, subjacent stromă colagenă densă cu zone mixoide singure sau asociate cu zone de hialinizare; de asemenea s-a remarcat prezența unui infiltrat limfoplasmocitar difuz, subepitelial sau focal, periglandular. Prezența infiltratului limfoplasmocitar demonstrează existența inflamației cronice a mucoasei sinuzale. Nici în cazul examinării histologice a mucoasei sinuzale nu am remarcat diferențe semnificative între sinusul drept și respectiv, cel stâng, ale aceluiași pacient.

Din punct de vedere al examenului histopatologic, pe colorație uzuală, polipii nazali s-au dovedit a fi extrem de variați. Astfel, cei 106 polipi incluși în studiu au fost încadrați în:

- polipi alergici, cu prezența unui infiltrat eozinofilic: 59 cazuri (55,6%);
- polipi fibro-inflamatori 39 cazuri (36,8%);
- polipi cu hiperplazia marcată a glandelor sero-mucoase 8 cazuri (7,6%).

*Polipii alergici* s-au caracterizat microscopic prin prezența unei strome edematoase, hiperplazie marcată a celulelor caliciforme, îngroșarea membranei bazale și un intens infiltrat inflamator leucocitar, în care au predominat eozinofilele. Pe alocuri au fost prezente arii mici de metaplazie scuamoasă a epiteliului de tip respirator.

*Polipi fibro-inflamatori* din punct de vedere microscopic au prezentat un intens infiltrat inflamator cronic (predominant limfocitar) și o serie de modificări de tip metaplazic, atât la nivelul epiteliului de acoperire cât și al stromei fibroase. Astfel, s-au întâlnit zone de metaplazie ale epiteliului respirator, precum și zone de metaplazie osoasă la nivelul stromei fibroase.

*Polipi cu hiperplazie marcată a glandelor sero-mucoase* au fost similari din punct de vedere histologic cu polipii de tip alergic, prezentând în plus numeroase glande sero-mucoase.

În studiul nostru nu am întâlnit polipi cu atipii stromale sau fibrotici. De asemenea, procentul polipilor alergici (eozinofilici) nu a fost la fel de mare ca în literatura de specialitate,

posibil datorită administrării, în ultimii ani, pe scară largă, a corticosteroizilor topici (folosiți în tratamentul rinosinuzitelor acute și a rinosinuzitelor cronice acutizate nu numai a rinitelor alergice, ca în trecut).

Prezența rară a infiltratului eozinofilic este atipică și contrazice studiile realizate de alți autori, aceștia considerând că markerul histologic al rinosinuzitei cronice este prezența infiltratului inflamator eozinofilic la nivelul mucoasei pituitare indiferent de existența terenului atopic.

### **III.1. Rezultate și discuții studiu imunohistochimic**

Analizele imunohistochimice le-am efectuat pentru citokeratinele 7 și 20 și pentru limfocitele B (CD20), limfocitele T totale (CD45RO) și limfocitele helper (CD4).

#### ***Analiza imunomarcajului la Citokeratina 7***

*Polipii alergici* au exprimat CK 7 intens și cu distribuție difuză, atât la nivelul epitelului de tip respirator cât și al glandelor sero-mucoase stromale. Marcajul a fost citoplasmatic, interesând celulele intermediare și superficiale ale epitelului pseudostratificat de tip respirator și celulele lumenale glandulare. Celulele de tip bazal nu au exprimat CK7.

*Polipii fibro-inflamatori* au prezentat marcaj difuz cu intensitate moderată a epitelului de tip respirator și glandular. Marcajul a fost întâlnit la nivelul aceluiași tipuri de celule ca și în cazul polipilor alergici, dar intensitatea a fost mai redusă. Se remarcă o scădere a intensității expresiei CK 7 în polipii fibro-inflamatori comparativ cu cei alergici. Astfel, se pare că CK specifice celulelor suprabazale scad gradat odată cu evoluția procesului inflamator, fiind mai slab exprimate în polipii cu inflamație cronică.

La unul din cazuri, CK 7 a marcat focal doar celulele de la suprafața epitelului de acoperire. Aceste celule aminteau de celulele "umbeliforme" întâlnite în epitelul tranzițional. Ca urmare am considerat aceste arii ca fiind posibile zone de metaplazie de tip tranzițional a epitelului respirator de acoperire.

*În polipii cu hiperplazie de glande sero-mucoase*, expresia CK 7 fost intensă la nivelul acinilor seroși și moderată la nivelul celor de tip mucos.

#### ***Analiza imunomarcajului la CK 20***

Prin analiza imunohistochimică a CK 20 în *polipii alergici* s-a observat un marcaj citoplasmatic cu intensitate slabă, focal, la nivelul epitelului glandular. La nivelul epitelului respirator a fost absentă, atât în zonele cu epiteliu normal cât și în zonele cu metaplazie .

În schimb, *polipii fibro-inflamatori* au prezentat marcaj focal cu intensitate slabă și moderată pentru CK 20 la nivelul epitelului glandular. Se remarcă astfel o creștere a intensității marcajului la citokeratina 20 în epitelul glandular al polipilor fibro-inflamatori comparativ cu cei alergici, posibil în relație cu același aspect al evoluției procesului inflamator.

*În polipii cu hiperplazie de glande sero-mucoase* CK20 a marcat doar epitelul glandular într-o manieră similară cu cea întâlnită în polipii alergici.

#### ***Analiza imunomarcajului la CD45RO***

*În polipii alergici* CD45RO a evidențiat limfocitele de tip T dispuse difuz în stroma polipilor analizați. Marcajul a fost de tip membranar continuu.

*În polipii fibro-inflamatori* CD45RO a evidențiat limfocitele de tip T printr-un marcaj membranar de tip continuu. Pe lângă dipoziția difuză a limfocitelor T s-a remarcat o dispoziție de tip nodular subepitelial și periglandular. Pe alocuri infiltratul cu celule limfoide de tip T

prezenta tendință la formarea de folculi limfoizi. Per ansamblu celulele limfoide T au fost mult mai numeroase în polipii fibro-inflamatori comparativ cu cei alergici.

*În polipii cu hiperplazie de glande sero-mucoase* aspectul marcajului la CD45RO a fost similar cu cel din polipii alergici.

#### **Analiza imunomarcajului la CD4**

Anticorpul monoclonal anti-CD4 a permis detectarea limfocitelor de tip T helper printr-un marcaj membranar continuu la nivelul acestor celule fără a putea diferenția subpopulațiile de celule T helper. Proportia de celule T helper a fost similară în toate tipurile de polipi analizați.

#### **Analiza imunomarcajului la CD20**

Anticorpul monoclonal anti-CD20 a pus în evidență prezența limfocitelor B care au fost marcate continuu la nivel membranar.

În toate tipurile de polipi studiați, populația de limfocite B a fost mult mai slab reprezentată comparativ cu populația de limfocite de tip T, aceste celule fiind dispuse difuz în stromă. S-a remarcat o ușoară creștere a populației de limfocite B în polipii fibro-inflamatori comparativ cu celelalte tipuri de polipi.

## IV.CONCLUZII

1. Rinosinuzita cronică este o afecțiune cu o etiopatogenie încă neelucidată, în ciuda numeroaselor studii efectuate de-a lungul anilor. Conform studiilor publicate, incidența și prevalența acestei afecțiuni sunt în continuă creștere, corelate cu creșterea incidenței și prevalenței rinitei alergice.
2. În studiul meu, incidența rinosinuzitei cronice a fost de 9,4% (1685 cazuri) din totalul de 17790 pacienți internați în anii studiați (2007-2011), cu o scădere progresivă anuală a cazurilor de rinosinuzită cronică fără polipoză nazală. Am constatat o creștere a numărului de cazuri de rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală diagnosticate și operate în clinica noastră, corelate cu creșterea incidenței fumatului, care este implicat în etiopatogenia polipozei nazale.
3. Rinosinuzita cronică a afectat predominant vârsta adultă, incidența ei fiind în creștere continuă, cu un maxim în decada 40-49 de ani.
4. Sexul afectat cel mai frecvent este cel feminin ( 56,81%), în cazul rinosinuzitei cronice fără polipoză nazală, iar în cazul rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală cei mai frecvent afectați au fost bărbații, asociat cu frecvența mai mare a fumatului în rândul lor.
5. În ceea ce privește repartitia cazurilor de rinosinuzită cronică în funcție de mediul de proveniență, se constată predominanța afecțiunii la pacienții din mediul urban -56, 75%.
6. Repartitia procentuală cazurilor de rinosinuzită cronică în funcție de sinusul afectat relevă o afectare mai frecventă a sinusului maxilar, urmat de asocierea sinus maxilar și etmoid, apoi sinusul frontal , sinusul etmoid și ultimul ca frecvență fiind incriminat sinusul sfenoid.
7. Anamneza pacienților incluși în lotul de studiu a evidențiat o frecvență crescută a următoarelor simptome și semne: rinoree anterioară și/sau posterioară (1660 cazuri), obstrucție nazală unilaterală sau bilaterală (1609 cazuri), tulburări de miros (1485 cazuri). Se remarcă frecvența scăzută a hemajului și tusei cronice (486 cazuri), a congestiei/ plenitudinii faciale( 636 cazuri) și a cefaleei( 398 cazuri).
8. Studiul clinico-statistic a evidențiat următoarele forme anatomo-clinice de rinosinuzita cronică: rinosinuzita cronică supurată- cea mai frecventă formă cu 986 cazuri (58.51 %), urmată de rinosinuzita cronică polipoasă cu 511 cazuri ( 30.32%), rinosinuzita cronică catarală- 76 cazuri ( 4,5%), %, rinosinuzita cronică hiperplazică-62(3,67%), rinosinuzita cronică chistică 50 (2,96%).
9. Analizând repartitia cazurilor de rinosinuzită în funcție de modificările întâlnite la examenul endoscopic am constatat că cele mai multe cazuri au avut scor Lund-Kennedy 6, ce semnifică modificări importante la examenul endoscopic, ceea ce vine în sprijinul

ideii că introducând în studiu pacienți internați am studiat rinosinuzite cronice cu un nivel crescut de complexitate.

10. Studiul histologic a urmărit modificările histopatologice ce interesează mucoasa nazală, mucoasa sinuzală cât și cele ce caracterizează polipii nazali. Studiul histologic a fost efectuat pe fragmente de mucoasă și polipi prelevați de la pacienții cu rinosinuzită cronică ce au suferit intervenții chirurgicale în clinica noastră.
11. La nivelul mucoasei cornetelor nazale, am regăsit structură histopatologică de epiteliu respirator, cu zone de metaplazie scuamoasă, subjacent stromă colagenă cu zone de hialinizare subepitelial, hiperplazia glandelor de tip mucos prezența uneori a infiltratelor hemoragic sau limfoplasmocitar. Alte modificări la acest nivel au constat din prezența vaselor ectaziate, unele trombozate. Aceste modificări pot fi datorate numeroaselor agresiuni asupra mucoasei nazale, fie datorate agenților patogeni, fie datorate expunerii la factori de mediu necorespunzători: fumat, noxe respiratorii, frig, umezeală.
12. Studiul histologic al mucoasei sinuzale mi-a permis să remarc prezența unui infiltrat limfoplasmocitar difuz, subepitelial sau focal, periglandular, ce ne indică o inflamație cronică sinuzală.
13. Din punct de vedere histopatologic cei mai frecvenți au fost polipii alergici, caracterizați prin prezența unui infiltrat eozinofilic: 59 cazuri (55,6%); urmează, ca frecvență polipii fibro-inflamatori 39 cazuri (36,8%) și polipii cu hiperplazia marcată a glandelor sero-mucoase 8 cazuri (7,6%).
14. Prezența rară a infiltratului eozinofilic este atipică și contrazice studiile realizate de alți autori, aceștia considerând că markerul histologic al rinosinuzitei cronice este prezența infiltratului inflamator eozinofilic la nivelul mucoasei pituitare indiferent de existența terenului atopic.
15. Expresia CK 7 în epiteliul respirator și glandular din polipii nazali scade, în timp ce expresia focală a CK 20 în epiteliul glandular se intensifică odată cu evoluția procesului inflamator asociat.
16. Infiltratul inflamator limfocitar este alcătuit predominant din celule de tip T (comparativ cu cele de tip B) în toate tipurile de polipi nazali, având o distribuție difuză în cei alergici și cu hiperplazie de glande sero-mucoase și o dispoziție predominant nodulară cu tendință la formare de foliculi limfoizi în cei de tip fibro-inflamator.

## V.BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Berger, G., Katta, A., Bernheim, J., Ophir, D.: Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study, *Laryngoscope*, 2002 Febr; 112: 738-745.
2. Bhattacharyya, N.: *Chronic rhinosinusitis: is the nose really involved?* , *Am J Rhinol* 2001;15:169-173.
3. Braun, H., Buzina, W., Freudenschuss, K., Beham, A., Stammberger, H. : *Eosinophilic fungal rhinosinusitis: a common disorder in Europe?*, *Laryngoscope*, Febr.2003;113: 264-269.
4. Bryson, J.M., Tasca, R.A., Rowe-Jones, J.M.: Local and systemic eosinophilia in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with or without polyposis, *Clin Otolaryngol* 2003; 28:55-58.
5. Cao PP, Li HB, Wang BF, Wang SB, You XJ, Cui YH, et al (2009): Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *The Journal of allergy and clinical immunology*. Jun 19.
6. Carney, A.S., Tan, L.W., Adams, D., Varelias, A., Ooi, E.H., Wormald, P.J.: Th2 immunological inflammation in allergic fungal sinusitis, nonallergic eosinophilic fungal sinusitis and chronic rhinosinusitis, *Am J Rhinol* 2006 Mar-Apr; 20(2):145-9.
7. Cheng W, Zheng C, Tian J et al: *T helper cell population and eosinophilia in nasal polyps*, *J Invest Allergol Clin Immunol* 17 (5): 297-301, 2007.
8. Conley, D.B., Tripathi, A., Seiberling, K., Suh, L.A., Harris, K.E., Paniagua, M.C., Grammer, L.C., Kern, R.C. : *Superantigens and chronic rhinosinusitis II: analysis of T-cell receptor V beta domains in nasal polyps*, *Am J Rhinol*, 2006 Jul-Aug; 20(4):451-5.
9. Couto, L.G.F., Fernandes, A.M. : *Histological aspects of rhinosinuzal polyps*, *Rev Bras Otorrinlaringol*, 2008; 74 no2: 451-460.
10. Gârbea Ștefan - Ionel Moga : *Rinologie-patologia nasului și a sinusurilor paranazale*, Editura Științifică și Enciclopedică, București 1985.
11. Hammad H, Lambrecht BN (2011): Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy*. May;66(5):579-87.



12. Hicks W Jr, Ward R, Edelstein D et al: *Cytokeratin expression in human respiratory epithelium of nasal polyps and turbinates*, Cell Biol Int 1995;19(4): 301-306
13. Ioniță E, Obreja S., Mitroi M., Ioniță I.: *Lexicon al diagnosticului în otorinolaringologie*, Editura Didactică și Pedagogică, București 1998.
14. Ioniță E., Obreja S., Mitroi M., Ioniță I.: *Îndreptar terapeutic ORL*, Editura Sitech,2010.
15. Itzhak Brook: *Sinusitis From Microbiology to Management*, 2006, Taylor & Francis Group, ISBN-10: 0-8247-2948-X .
16. Jiang, Nancy; Kern, Robert C.; Altman, Kenneth W.: *Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis: A critical review*. Am J Rhinol Allergy 27(5), 2013, pp. 396-402 (7).
17. Kato A, Peters A, Suh L, et al.: *Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps*. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121: 1385–1392.
18. Kern RC, Conley DB, Walsh W, et al.: *Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: An immune barrier hypothesis*. Am J Rhinol 22:549–559, 2008.
19. Lane AP: *The role of innate immunity in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis*. Curr Allergy Asthma Rep. 2009; 9: 205–212.
20. Ooi EH, Psaltis AJ, Witterick IJ, Wormald PJ (2010): *Innate immunity*. Otolaryngologic clinics of North America. Jun;43(3):473-87, vii.
21. Schleimer RP, Lane AP, Kim J (2007): *Innate and acquired immunity and epithelial cell function in chronic rhinosinusitis*. Clin Allergy Immunol.; 20:51-78.
22. Wytke J, Fokkens, Valerie J, Lund, Joachim Mullol, Claus Bachert et al : *European Position Paper o Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012*, Rhinology supplement 23 : 1-298, 2012
23. Zhang, N., Van Zele, T., Perez-Novo, C., Van Bruaene, N., Holtappels, G., DeRuyck, N. et al.: *Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease*. J Allergy Clin Immunol. 2008; 122: 961–968
24. Zhuo M, Yang J, Yang F et al: *Cytokeratin expression in the epithelial cells of nasal polyp*, Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 16(8): 397-398, 2002