

Rinosinusitis crónica: Una revisión de su etiopatogenia

Chronic rhinosinusitis: A review of its etiopathogenesis

Andrés Alvo V¹, Luis Barahona A², Héctor Aranibar L², Romina Gianini V¹.

RESUMEN

La rinosinusitis crónica (RSC) se define como una inflamación sintomática de las cavidades nasales y paranasales. Es una enfermedad altamente prevalente, que conlleva una gran carga económica asociada y cuyo tratamiento médico actual consigue un alivio sintomático en aproximadamente 50% de los pacientes. Tradicionalmente se ha clasificado de acuerdo a la presencia o ausencia de pólipos nasales, sin embargo, no se conoce con total claridad los mecanismos que llevan a la diferenciación de ambos fenotipos. Se estima que existirían tanto factores exógenos como endógenos involucrados que configurarían un origen multifactorial de la enfermedad. La RSC es motivo de intensa investigación científica actual dado su impacto y prevalencia, de manera de determinar con mejor precisión los objetivos de un eventual tratamiento de mayor efectividad. Es por ello que presentamos una revisión actualizada en relación a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en RSC.

Palabras clave: Sinusitis, rinosinusitis crónica, pólipos nasales, alergia e inmunología, etiología, fisiopatología.

ABSTRACT

Chronic rhinosinusitis (CRS) is defined as a symptomatic inflammation of the nasal and paranasal cavities. It is a highly prevalent disease carrying a large associated economic burden, and its current medical treatment achieves symptomatic relief in approximately 50% of patients. Traditionally, it has been classified according to the presence or absence of nasal polyps. However, the mechanisms that lead to the differentiation of both phenotypes are not fully understood. It has been estimated that there are both exogenous and endogenous factors involved that would configure a multifactorial origin of the disease. Given its impact and prevalence, CRS is currently a subject of intense scientific research, in order to accurately determine the targets for a more effective treatment. For this reason, we present an updated review in relation to the underlying pathophysiological mechanisms in CRS.

Key words: Sinusitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, allergy and immunology, etiology, pathophysiology.

¹ Médico, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.

² Interno de Medicina, Universidad de Chile.

INTRODUCCIÓN

La rinosinusitis crónica (RSC) es una inflamación sintomática de las cavidades nasales y paranasales de más de 12 semanas de duración¹. De acuerdo al consenso europeo sobre rinosinusitis y pólipos nasales (EPOS 2012), la RSC en adultos se define clínicamente por la presencia de dos o más de los siguientes síntomas por más de 12 semanas, de los cuales al menos uno de los primeros dos debe estar presente: obstrucción nasal, rinorrea, algia/presión facial, hiposmia², asociado a hallazgos endoscópicos o tomográficos de inflamación rinosinusal. Según encuestas, la prevalencia varía desde 7% a 27% en Europa³, 2% a 16% en EE.UU., 1,01% a 6,95% en Corea, 5,5% en Brasil, y 9,3% en el caribe, sin embargo, estas diferencias se atribuirían de manera importante a la metodología y criterios diagnósticos utilizados⁴. La enfermedad tiene un impacto considerable en la calidad de vida y gastos en el sistema de salud, reportando en EE.UU. una carga económica de 22 mil millones de dólares anuales en costos directos e indirectos⁵.

La RSC se puede clasificar en dos tipos según la presencia o ausencia de pólipos nasales (PN): RSC con PN (RSCcPN) y RSC sin PN (RSCsPN). Estos dos tipos de RSC se diferenciarían aparentemente en los mecanismos fisiopatológicos y en la respuesta a las distintas opciones de tratamiento⁶. Sin embargo, aproximadamente el 50% de los pacientes persiste sintomático aun siendo tratados con la terapia médica óptima^{7,8}. En este contexto, para el desarrollo de terapias específicas, se hace necesario ahondar en los mecanismos fisiopatológicos que subyacen la RSC. En esta revisión se resumirán los principales mecanismos que se han involucrado en el desarrollo de la RSC, dividiéndolos según la participación de microorganismos o el huésped, como se ha realizado en revisiones previas^{9,10}. No se profundizará en la etiopatogenia de subtipos específicos de RSC, como rinosinusitis fúngica alérgica (RSFA) y RSC en el contexto de enfermedad respiratoria exacerbada con aspirina (EREA).

ROL DE LOS MICROORGANISMOS

Se ha propuesto que los microorganismos, principalmente bacterias y hongos, tendrían un rol en la patogenia de la RSC.

I. Hipótesis fúngica

El rol de los hongos como responsables de la etiopatogenia de la RSC se postuló en el año 1999 por Ponikau y cols¹¹. En este estudio se objetivó la presencia de hongos en el 96% de 210 pacientes con RSC y se concluyó que el 93% de los casos sometidos a cirugía en realidad presentaban RSFA. Otro estudio que expuso distintos hongos del medio ambiente a eosinófilos humanos observó que productos proteicos de *Alternaria* inducirían la activación de dichos eosinófilos mediante un receptor acoplado a proteína G, cuya degranulación y daño colateral en tejidos podrían jugar un rol en estados inflamatorios¹². Más específicamente, se ha reportado en pacientes con RSC que productos fúngicos como proteasas inducirían la producción de citoquinas en el epitelio respiratorio, lo que estaría mediado por receptores PAR^{13,14}. Por otra parte, estudios *in vitro* han reportado que las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con RSC muestran una respuesta humoral y celular exagerada, demostrado por un significativo aumento de producción de interleuquina (IL) 5, IL-13 e IFN- γ cuando son expuestos a *Alternaria*, proceso que ocurriría de manera independiente de la alergia mediada por IgE, además de un aumento de IgG plasmática contra *Alternaria* y *Cladosporium*, lo que podría relacionar a los antígenos fúngicos con la inflamación crónica de la vía aérea de pacientes con RSC¹⁵.

A pesar de lo anterior, la hipótesis fúngica ha perdido fuerza debido a que se ha objetivado que las PBMC producen IL-5 ante la exposición a *Alternaria*, tanto en pacientes como en controles, sin existir alguna correlación con la presencia RSC¹⁶, y, además, la producción de IL-13, principal quimiotáctico de eosinófilos, no difiere entre RSC y controles al ser expuestos a *Alternaria*¹⁷. Otro argumento en contra de esta hipótesis se muestra en un estudio reciente en que se obtuvieron muestras de meato medio de pacientes con RSC, detectándose en el 14,3% de las RSC alguna especie de

hongo, por lo que solo podrían tener algún rol en la patogenia de un pequeño grupo de pacientes¹⁸. Sumado a lo anterior, un metaanálisis que incluyó cinco ensayos clínicos randomizados, doble ciego, que evaluaban la efectividad de antifúngicos tópicos, y uno de antifúngico sistémico en RSC, evidenció que no existían beneficios significativos de la terapia antifúngica tópica o sistémica en relación al placebo, en ninguno de los resultados evaluados¹⁹.

Dado lo anteriormente expuesto, se ha planteado que los hongos podrían tener un rol modificador de enfermedad al modular la respuesta inmune, sin embargo aún es poco clara su participación incluso en subtipos específicos como la RSFA¹⁷.

II. Hipótesis relacionadas a bacterias

Además de los hongos, las bacterias también colonizan el tracto sinonasal tanto en individuos sanos como con RSC⁹. Se han propuesto varias teorías en relación a su participación, a destacar las hipótesis del microbioma sinonasal, biofilms y superantígenos.

a) Hipótesis del microbioma sinonasal

De acuerdo a estudios longitudinales, *S. aureus* es un colonizador frecuente de la cavidad nasal, con promedio de colonización persistente de 20% e intermitente de 30% de la población general²⁰. Se cree que cambios en el microbioma local podrían generar un desbalance que resulte en inflamación crónica²¹. En este sentido, en estudios del tracto gastrointestinal se ha visto que al restaurar los microorganismos comensales, se podrían resolver estados inflamatorios crónicos⁹. Es por ello que se han realizado estudios que comparan el microbioma de pacientes con RSC en relación a controles, identificándose microorganismos similares en ambos grupos, tales como *S. aureus*, *S. epidermidis* y *P. acnes*, pero aparentemente habría una diferencia en su abundancia²²⁻²⁴. En una publicación reciente que estudió muestras de meato medio de pacientes con RSCcPN, RSCsPN y controles, se identificó un aumento significativo de *Citrobacter* en RSCcPN en relación a los otros dos grupos. Además, dentro del grupo de pacientes con RSCcPN se observó un aumento significativo en la frecuencia de *S. aureus* de pacientes con

alto porcentaje de eosinófilos, mientras que en pacientes con un porcentaje normal de eosinófilos existía mayor frecuencia de *S. epidermidis*²⁵. Es también probable que el microbioma varíe dentro de los sitios anatómicos de la nariz y senos²⁶, por lo que resultaría aún más compleja la resolución de una eventual disbiosis bacteriana.

b) Hipótesis de biofilms bacterianos

Los biofilms son agregados bacterianos altamente organizados rodeados de una matriz protectora, que otorga un mecanismo tanto de reducción metabólica bacteriana, como también de protección ante antibióticos y el sistema inmune del huésped⁹. Se han propuesto como características importantes de las bacterias sinonasales endógenas como *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, y *S. aureus*, tanto de pacientes con o sin PN, que pudieran explicar a las RSC que no responden a terapia médica o quirúrgica tradicional⁹. En cuanto a la modulación de la respuesta inmune, se ha asociado a la presencia de biofilms, un aumento en la producción de IL-5, IL-6 y proteína catiónica eosinófila, lo que podría generar inflamación de la mucosa y osteítis del hueso subyacente²⁷. La modulación de la respuesta de linfocitos T-helper es controversial, dado que se ha demostrado en distintos estudios, tanto la asociación con respuesta T-helper 1 (Th1) como T helper 2 (Th2)²⁷. Sin embargo, se ha detectado la presencia de biofilms en pacientes sanos, así como su ausencia en pacientes con RSC²⁷, por lo que resulta complejo establecer una relación causal entre la presencia de biofilms bacterianos y el desarrollo de la RSC.

c) Hipótesis de superantígenos bacterianos

Se ha descrito que *S. aureus* secreta enterotoxinas (SAEs), que son proteínas con propiedades de superantígenos, capaces de montar una reacción inflamatoria masiva. En una respuesta normal, los antígenos (Ag) son capturados por las células presentadoras de antígenos, siendo procesados y posteriormente expresados en la superficie celular en contexto del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HLA II) y siendo reconocido por un receptor Ag-específico de una célula T, activando a menos de 0,1% de la población local de estas células²⁸. En el caso de los superantígenos como las SAEs, en lugar

de realizarse el procesamiento, el Ag interactúa directamente con los receptores de las células T, lo que puede llegar a activar hasta el 20% de las células T locales²⁸. Además, las SAEs pueden activar otros grupos celulares como las células B^{9,28}, generando una respuesta local policlonal que favorece la síntesis de IgE en los PN. Se ha relacionado a SAE específicas como la SAE-B a la degranulación de mastocitos y activación de células y perfil de citoquinas de tipo Th2, y a la SAE-A a la estimulación de la producción de IgE²⁸. Todo lo anterior tendría relevancia en los pacientes con RSCcPN, puesto que se ha demostrado tanto la presencia de enterotoxinas como SAE-B y TSST-1 como de IgE específica contra SAE (SAE-IgE) hasta en el 50% de estos pacientes, con porcentajes mucho menores en RSCsPN²⁹. A pesar de lo anterior, no está precisado el rol de los superantígenos, pudiendo ser causantes, pero también limitarse a solo acentuar la respuesta inflamatoria ya presente⁹.

Considerando la probable participación de las bacterias en la fisiopatología de la RSC, se han realizado varios estudios evaluando el uso de antibióticos. Una revisión Cochrane que incluyó 5 ensayos randomizados controlados concluyó que existe muy escasa evidencia que los antibióticos sistémicos sean efectivos en pacientes con RSC, resultando en una mejoría modesta en calidad de vida³⁰. Sin embargo, este estudio no pudo incluir trabajos con antibióticos tópicos al no cumplir los criterios de inclusión, requiriéndose mayor investigación.

ROL DEL HUÉSPED

1. Participación del sistema inmune

Con objeto de proteger al individuo de diversas noxas externas, se requiere de la respuesta inmune que permita su erradicación o control. Para ello, se ha dividido didácticamente la respuesta inmune en innata y adquirida. La respuesta innata se constituye de barreras mucocutáneas, células epiteliales, sistema mucociliar, fagocitos, células dendríticas, células linfoides, *natural killers*, péptidos antimicrobianos, entre otros, y, por otra parte, la respuesta adquirida considera la respuesta

humoral y celular con proliferación altamente específica de células T y B. Se cree que defectos en el sistema inmune del huésped podrían jugar un rol prominente en la patogénesis de la RSC.

a) Rol de sistema inmune innato

Las células del epitelio respiratorio, unidas entre sí mediante proteínas como uniones estrechas y desmosomas, junto al mucus de la vía aérea, constituyen la primera línea de defensa del individuo que forma una barrera física semipermeable, por lo que su alteración podría relacionarse con la patogénesis de la RSC. En pacientes con RSCcPN se han observado niveles disminuidos de desmosomas y uniones estrechas como ocludinas, claudinas y zonula ocludens-1 en células epiteliales, comparado con controles sanos²¹, asociándose en ocasiones esta reducción a la acción de virus y bacterias³¹. La estimulación de oncostatina M, cuyos niveles se han reportado aumentados en PN, también generaría disrupción de la barrera epitelial³². Este hecho fue evaluado en un estudio que describió los cambios de resistencia eléctrica transepitelial y el flujo transepitelial de dextrano asociado a isotiocianato de fluoresceína frente a la estimulación por oncostatina M, demostrando una reducción de la resistencia y aumento del flujo, además de existir correlación entre los niveles de esta citoquina con niveles de α 2-macroglobulina en secreciones nasales, correspondiente a un marcador de fuga epitelial³². Además, se ha visto una reducción de la impedancia transepitelial en relación a productos de *S. aureus*³³.

Por otra parte, el epitelio respiratorio participa del *clearance* mucociliar de la vía aérea. La importancia del defecto de su funcionamiento queda claramente establecida en enfermedades como fibrosis quística y discinesia ciliar primaria, existiendo también varios patógenos que producirían una alteración ciliar adquirida, incluyendo: *H. influenzae*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *A. fumigatus*²¹. Por otra parte, se ha visto que existe hipersecreción de componentes del mucus como Muc5AC, lo que disminuiría el *clearance* mucociliar en pacientes con RSCcPN comparado con pacientes con RSCsPN y sanos³⁴.

Además de su rol como barrera física y en el *clearance* mucociliar, ante la estimulación de los receptores de reconocimiento de patrones, el

epitelio respiratorio puede aumentar la producción basal de péptidos antimicrobianos, destacando entre ellos las defensinas, lisozimas, proteínas S100, lactoferrinas, colectinas y PLUNC, presentando este último características antibiofilm, cuyos niveles han sido reportados como disminuidos en RSC⁹. Es importante considerar que los niveles de proteínas antimicrobianas pueden diferir no solo entre pacientes sanos y enfermos, sino también de acuerdo a la localización dentro de la cavidad sinonasal²¹.

Por otra parte, se ha descrito tradicionalmente que existe un predominio de mediadores inflamatorios tipo 2 en pacientes caucásicos con RSCcPN, destacando las citoquinas IL-4, IL-5, IL-13²¹. En efecto, en un metaanálisis reciente se constató una reducción del puntaje de PN usando terapia anti-IL-5 en pacientes con RSCcPN³⁵. En cuanto a las citoquinas IL-4 e IL13, su rol en RSCcPN fue evaluado en un estudio randomizado, doble ciego, que demostró que el dupilumab, un anticuerpo monoclonal contra la subunidad α del receptor de IL-4/IL-13, disminuye el tamaño de los PN de forma significativa en relación a placebo³⁶. Se ha observado también que la glicoproteína-P (Gp), una proteína de membrana implicada en la regulación de la secreción de citoquinas, podría tener un papel en la patogenia de la RSCcPN puesto que se ha encontrado elevada en pacientes con RSCcPN en relación a RSCsPN^{37,38}. En un estudio reciente también se observó que la exposición a SAE-B aumentaba la expresión de IL-5 y TSLP (linfopoyetina estromal tímica) en RSCcPN pero no en RSCsPN, en cambio la inhibición de Gp reducía la expresión de dichas citoquinas a niveles basales, por lo tanto se cree que la Gp contribuiría a la expresión de una respuesta Th2 en paciente con RSCcPN³⁸. Sin embargo, en contraste con lo que sucede en pacientes caucásicos, estudios realizados en asiáticos con RSCcPN evidencian que existen niveles reducidos de IL-5 y elevados de IFN- γ ³⁹.

En cuanto a las células del sistema inmune innato, tradicionalmente se ha asociado la RSCcPN a infiltrados prominentemente eosinofílicos en pacientes occidentales, sin embargo, en asiáticos se han encontrado infiltrados neutrofílicos²¹, por lo que la inflamación eosinofílica no sería esencial en la formación de PN. En pacientes con RSCcPN se ha reportado también un aumento de células

linfoides innatas tipo 2 (ILC2), que carecen de marcadores de superficie para células T, B o NK, caracterizadas por producir grandes cantidades de citoquinas tipo 2 al ser inducidas por mediadores como leucotrienos, IL-33 o TSLP⁴⁰. Se ha visto que el número de estas células en los PN eosinofílicos duplica a los no eosinofílicos, y que el tratamiento sistémico con corticoides reduciría en 50% las ILC2⁴⁰.

Las células dendríticas (CD) también cumplirían un rol en la patogenia de la RSCcPN. Estas células se pueden clasificar en dos grandes grupos: CD plasmocitoides (CDP) y CD mieloides (CDM). Ambos subtipos están aumentados en PN en relación a mucosa nasal de pacientes sanos⁴¹, y se ha visto que al cocultivar linfocitos T *naive* con CD extraídas de la mucosa nasal de RSCcPN, las CDM de RSCcPN eosinofílica inducían una mayor respuesta Th2 que las CDM de RSCcPN no eosinofílica⁴², lo que implicaría a las CD en la generación de la respuesta Th2 que existe en la RSCcPN eosinofílica. Además, se ha visto que las CD influyen en la severidad de la enfermedad, existiendo en las formas más severas de RSCcPN una disminución de las CDP en relación a las formas leves. Las CDP también se encuentran disminuidas en RSCcPN con IgE elevada⁴¹. Sumado a lo anterior, se ha evidenciado en modelos animales que el aumento de CDP se relaciona con inhibición de respuesta Th2, y su disminución con restablecimiento de esta respuesta⁴³. Por lo tanto, la influencia de las CDP en la severidad de la enfermedad podría estar dada por su regulación de la respuesta Th2.

Otras células del sistema innato que están elevadas en RSCcPN comparado con controles corresponden a basófilos y mastocitos, pudiendo estos últimos funcionar como un reservorio de *S. aureus*, además de existir un subtipo especial asociado a la sobreproducción de mucus observada con frecuencia en estos pacientes²¹.

Respecto a la RSCsPN, se pensaba tradicionalmente que exhibía una respuesta inflamatoria Th1 con mayor expresión de IFN- γ y menor de IL-5 que en RSCcPN, sin embargo, los resultados respecto a IFN- γ son controversiales, lo que podría ser explicado por diferencias regionales, como sucede con los péptidos antimicrobianos²¹. Dado lo anterior, es necesario seguir caracterizando más extensamente el patrón de inflamación en ambos tipos de RSC.

b) Rol del sistema inmune adaptativo

Las células T representan un componente importante de la inmunidad adaptativa, las cuales se encuentran en mayor número en PN de pacientes con RSCcPN en comparación con RSCsPN y tejido sinonasal sano⁴⁴. De acuerdo a un estudio con citometría de flujo de población de células T CD3+, si bien no se reportaron diferencias en el número de células T CD4+ o CD8+ entre los subtipos de RSC, la relación de CD4+/CD8+ fue significativamente mayor en RSCcPN, además de evidenciar que el perfil de células T de RSCsPN era similar a los controles⁴⁴. Este hecho podría ser relevante dada la participación que tienen los linfocitos T CD4+ en el cambio de clase de inmunoglobulina. En este sentido se ha evidenciado que el recuento de linfocitos T *helper* foliculares (IL-4+) se correlaciona con los niveles locales de IgE *in vivo* y que el recuento de estas células solo está elevado en PN eosinofílicos en comparación a PN no eosinofílicos. Por lo tanto, estas células podrían estar involucradas en la producción local de IgE en PN eosinofílicos⁴⁵. En este contexto, un metaanálisis reciente estudió el efecto de anticuerpos anti-IgE en RSCcPN, demostrando una reducción del puntaje de PN en pacientes con asma severo concomitante³⁵.

Se ha planteado también que la disminución de las células T reguladoras se relacionaría con la imposibilidad de suprimir el estado inflamatorio, sin embargo, los resultados de los estudios son controversiales, no existiendo actualmente una explicación satisfactoria de las diferencias en los hallazgos⁴⁶.

Por otra parte, tanto células B *naive* como células plasmáticas activadas se encontraron elevadas en PN de RSCcPN en comparación con RSCsPN o controles sanos, además de mayores concentraciones de inmunoglobulinas en PN sin elevación concomitante en sangre periférica, lo que sugiere que dicha producción de anticuerpos sería secundaria a una respuesta local²¹. Como se mencionó previamente, se ha encontrado que pacientes con RSCcPN colonizados por *S. aureus* pueden desarrollar anticuerpos IgE específicos dirigidos contra enterotoxinas de esta bacteria dentro de los PN (SAE-IgE)^{28,29}. Adicionalmente, se han reportado niveles aumentados autoanticuerpos IgG e IgA contra antígenos nucleares en los PN²¹.

En relación a RSCsPN, no se ha encontrado diferencias respecto a controles en las cantidades de células B *naive*, células plasmáticas, autoanticuerpos IgA o IgG, anticuerpos IgG, IgA, IgM, IgE o IgE específica contra *S. aureus*, solo habiendo un aumento local de IgD²¹, por lo que la participación de la inmunidad humoral en RSCsPN pareciera ser limitada.

II. Participación de la remodelación tisular

La remodelación es un proceso dinámico consistente en un balance entre producción y degradación de matriz extracelular (MEC). La RSCsPN es caracterizada por fibrosis, engrosamiento de membrana basal e hiperplasia de células calciformes⁴⁷. Existen mediadores en el proceso de remodelación, entre ellos TGF- β (factor de crecimiento transformante beta), que es clave la proliferación de fibroblastos y aumento de síntesis de matriz extracelular²⁹. En RSCsPN se han encontrado niveles aumentados de TGF- β y sus receptores, lo que se traduce en un depósito excesivo de colágeno en relación a controles⁴⁸. Además, en etapas precoces de RSCsPN, se ha constatado un aumento de TGF- β en los senos paranasales, lo que podría iniciar el proceso de remodelación incluso en ausencia de signos inflamatorios, destacando además variaciones regionales de TGF- β , pudiendo ser hasta 3 veces mayores en cavidades paranasales que en cornetes nasales⁴⁹. Sumado a lo anterior, se han reportado niveles aumentados de inhibidor del activador del plasminógeno-1 en pacientes con RSCsPN y que se correlaciona con niveles de TGF- β , sugiriendo que puede haber un aumento de componentes de inhibición de fibrinolíticos en estos pacientes⁴⁷.

En contraste, tradicionalmente se ha descrito que en RSCcPN habría una disminución de TGF- β 1, inhibidores de metaloproteinasas 1 y 4, y reducción de los depósitos de colágeno³¹. Sin embargo, existen hallazgos contradictorios en relación a los niveles de TGF- β ²¹. También llama la atención que en un estudio se haya demostrado, mediante citometría de flujo, que en pacientes con RSCcPN exista una mayor cantidad de fibroblastos en relación a controles y pacientes con RSCsPN, correlacionándose además su aumento con una mayor severidad de la enfermedad⁵⁰. Además, un

estudio reciente encontró niveles aumentados de EREG (ligando de receptor de factor de crecimiento epidérmico) y MMP-1 (metaloproteinas de matriz 1) en PN y procesos uncinados en pacientes con RSCcPN, lo que podría estar relacionado con la formación de PN, y la colonización con *S. aureus* podría potenciar este proceso⁵¹. Se ha visto, además, niveles reducidos de t-PA (activador tisular de plasminógeno) mediados por citoquinas Th2 y aumentados de factor XIIIa producidos por macrófagos M2, lo que explicaría el depósito excesivo de fibrina en la submucosa de PN, que podría generar una malla que atrape proteínas plasmáticas en contexto de fuga vascular y barrera epitelial disfuncional, pudiendo generar aumento del edema tisular. De esta manera, los hallazgos previos sugieren que el depósito aumentado de fibrina y la disminución de su degradación, podrían contribuir al crecimiento de pólipos²¹. Todos estos hallazgos sugieren que la remodelación en RSCcPN ocurriría en un proceso paralelo más que secundario a la inflamación como se creía tradicionalmente. Es decir, sería un proceso similar al que sucede en el caso de RSCsPN³¹.

III. Participación del metabolismo eicosanoide

Los eicosanoides son moléculas derivadas del metabolismo del ácido araquidónico, destacándose entre ellas las prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y leucotrienos (LT). Se han encontrado niveles aumentados de LT proinflamatorios y disminuidos de PG antiinflamatorias en pacientes con PN tanto tolerantes como intolerantes a aspirina⁹. Se ha encontrado además una mayor colonización de *S. aureus* y SAE-IgE en pacientes con PN e intolerancia a aspirina en relación a PN tolerantes a aspirina²⁹. Adicionalmente, se ha visto un aumento de síntesis de LT C4 sintetasa, 5-lipoxigenasa y cisteinil leucotrienos tanto en pacientes con RSCsPN como en RSCcPN tolerantes e intolerantes a aspirina, con disminución de COX-2 y PGE2²⁹. Se ha observado que la estimulación con SAE-B disminuiría significativamente la expresión de PGE2, COX-2 (inhibidor de ciclooxigenasa 2) y EP2 (receptor E de prostanoides 2), sugiriendo que los superantígenos bacterianos podrían tener un rol en regular los mecanismos inflamatorios y de remodelación de la vía aérea superior⁵². Por otra parte, otros estudios

sugieren que los eicosanoides como PGE2 inhiben los efectos proinflamación eosinofílica mediados por SAE-B a través de la vía mediada por EP2 en pacientes con RSCcPN⁵³. Además, como se mencionó previamente, LT como LTD₄ y PG como PGD₂ estimularían la producción de citoquinas tipo 2 en células ILC2, las que están aumentadas en PN⁴⁰. Existen estudios que sugieren que antagonistas de receptores de LT como montelukast mejoran los síntomas nasales en pacientes con RSCcPN, pudiendo existir un beneficio adicional si son combinados con corticoides tópicos⁵⁴. Sin embargo, no existen estudios de estos fármacos en RSCsPN y su recomendación en PN se limita a ser una alternativa en caso de intolerancia a corticoides tópicos, dado su beneficio discreto⁵⁴.

IV. Factores genéticos

Se ha propuesto la presencia de una susceptibilidad genética a desarrollar RSC en familiares de pacientes afectados⁵⁵. Las formas de estudiar la relación entre variantes genéticas y el desarrollo de RSC, han sido principalmente dos: estudios de genes candidatos y estudios de asociación del genoma completo (*genome-wide association study*; GWAS)⁵⁶. Los primeros comparan la frecuencia de variaciones genéticas sospechosas de estar involucradas en la patogenia de RSC entre pacientes con RSC y controles, mientras que los GWAS analizan todo el genoma para detectar asociaciones entre variaciones genéticas y RSC, de manera que no requieren un conocimiento previo de eventuales genes candidatos.

La mayoría de la investigación en RSC se ha realizado mediante estudios de genes candidatos que relacionan polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) al desarrollo de RSC⁵⁶. Los SNPs son variaciones del genoma, en la cual la secuencia nucleotídica difiere en solo un nucleótido respecto al resto de la población⁵⁷. Un estudio publicado el año 2014 evaluó los 53 SNPs que hasta la fecha se habían relacionado con el desarrollo de RSC, mediante estudios de genes candidatos⁵⁸. Se comparó la frecuencia de los alelos de estos SNPs en 613 pacientes con RSC tanto con o sin PN, en relación a 1.588 controles, y solo se pudo reproducir la asociación en 7 de estos SNPs asociados a los siguientes genes: PARS2, TGFB1, NOS1, NOS1AP,

IL22RA1, DCBLD2 y ALOX5AP. El gen PARS2 fue el que más significativamente se asoció a RSC. Este gen codifica para una enzima que interviene en la síntesis de proteínas al catalizar la unión de prolina a las moléculas de ARN de transferencia. Su asociación con RSC ha sido confirmada en un estudio posterior⁵⁹, sin embargo, se desconoce el mecanismo mediante el cual influiría en el desarrollo de RSC. El gen TGF β 1 codifica para la proteína TGF- β 1, cuyo rol fue discutido en la sección de remodelación tisular. Los genes NOS1 y NOS1AP codifican proteínas relacionadas con la síntesis de óxido nítrico, un reactivo proinflamatorio que se ha implicado en la patogenia de enfermedades alérgicas⁵⁶. El gen IL22RA1 codifica para una proteína que junto al receptor de IL-10, conforman el receptor de IL-22. La estimulación de este receptor se ha asociado con la producción de defensinas, IL-6, IL-8 e IL-11, por lo que tendría un rol en la respuesta inmune⁶⁰. La proteína codificada por el gen DCBLD2 se propone como un regulador de la proliferación celular y se ha asociado a EREA, síndrome caracterizado por RSCcPN e hipersensibilidad a la aspirina⁶¹. Finalmente, el gen ALOX5AP se relaciona con el metabolismo del ácido araquidónico, tema discutido anteriormente en el metabolismo eicosanoide.

Una revisión sistemática reciente⁶² evaluó los genes candidatos para RSCcPN. Esta revisión concluyó que los genes MMP-9 y MMP-2 que codifican para metaloproteinasas, y genes asociados al metabolismo eicosanoide y de óxido nítrico se asocian a RSCcPN.

Respecto a los GWAS se han realizado 4 estudios⁶³⁻⁶⁶ que han asociado una gran cantidad de genes al desarrollo de RSC. El primer GWAS⁶⁴ evidenció asociación entre una región del cromosoma 7 y RSC. Esta región contiene al gen CFTR, responsable de la fibrosis quística y asociado previamente a la presencia de RSC⁶⁷, sin embargo, no se pudo asociar directamente a CFTR con RSC en este estudio. Otros genes que se han asociado a RSC a través de estos estudios están relacionados con la respuesta inmune^{63,66} (AOAH, HLA-DRA), la formación de la membrana basal⁶⁶ (LAMA2, LAMB1) y genes supresores de tumores⁶⁵ (TP73).

En conclusión, una gran cantidad de genes se han asociado al desarrollo de RSC, algunos de ellos relacionados a mecanismos fisiopatológicos

conocidos, mientras que el rol de otros se desconoce. Se hace necesario, entonces, profundizar en el estudio de estos últimos para evaluar su influencia en mecanismos conocidos o eventualmente descubrir mediante ellos nuevas alteraciones implicadas en la etiopatogenia de la RSC.

ROL DEL FOCO ODONTOGÉNICO

Se ha implicado un foco odontogénico en 10%-40% de las sinusitis maxilares, y hasta 75% de los casos unilaterales⁶⁸. Si bien se desconoce la fisiopatología con claridad, se cree que la solución de continuidad de la membrana sinusal favorecería el desarrollo de una RSC, considerando la proximidad entre el piso del seno maxilar con las raíces de los molares maxilares 1-3 y 14-16, además de los premolares 4, 5, 12 y 13⁶⁹. En efecto, en una revisión se identificó a los primeros molares como los principales relacionados (35,6%), seguido por los segundos molares (22%), terceros molares (17,4%) y segundos premolares (14,4%)⁷⁰. La causa es mayoritariamente iatrogénica (65% de los casos), destacando los implantes artificiales, dientes impactados, cirugías de elevación de seno maxilar, amalgamas en senos maxilares y fistulas oroantrales, pudiendo implicarse en 25% las patologías periodontales apicales^{70,71}. La microbiología de pacientes con sinusitis maxilar es eminentemente polimicrobiana con predominio de anaerobios, existiendo resultados disímiles en relación a si existen diferencias significativas en la carga bacteriana en sinusitis odontogénicas versus no odontogénicas^{71,72}. La clínica no difiere significativamente del resto de las RSC, siendo la odontalgia e hipersensibilidad dental poco específicos y presentándose sólo en un tercio de los pacientes⁶⁸. Su sospecha se basa en evidencia clínica y/o imagenológica habitualmente unilateral, con historia reciente de procedimientos dentales o larga data de problemas dentales. La identificación de este tipo de RSC es importante, dado que al no presentar, necesariamente, los factores etiológicos expuestos anteriormente, su manejo difiere del habitual para RSC^{69,72}. El tratamiento quirúrgico, sea dental y/o del seno maxilar, en combinación con antibióticos de amplio espectro, es el que logra mayores tasas de éxito, relacionándose este

hecho a la capacidad de los microorganismos de formar biofilms en raíces dentales, amalgamas o implantes⁶⁸.

CONCLUSIONES

La RSC es una enfermedad heterogénea cuya fisiopatología aún no ha podido ser esclarecida, siendo un área de intensa investigación. Por un lado, se ha estudiado la participación de microorganismos como hongos y bacterias, existiendo una gran cantidad de hallazgos en este ámbito. Por otro lado, existe evidencia creciente en relación a los factores propios del huésped, principalmente referidos al rol del sistema inmune. En este sentido, se podría interpretar a la luz de la evidencia actual que la fisiopatología sería

multifactorial, en la que participan de manera interrelacionada los factores exógenos que influirían en la respuesta que monta el huésped contra ellos, la cual tendría ciertas particularidades dependiendo de la presencia o no de PN. Si bien se ha podido reconocer ciertos patrones asociados a determinados subtipos, éstos no han sido siempre consistentes, pudiendo existir variaciones regionales, tanto geográficas como anatómicas, que dificultan el entendimiento de cómo dichos hallazgos se relacionarían con la fisiopatología, pudiendo existir incluso dos respuestas inflamatorias distintas que podrían traducirse en un mismo fenotipo clínico. Por lo tanto, el entendimiento de la fisiopatología de la RSC es aún un asunto pendiente, siendo un gran desafío para los investigadores con objeto de lograr tratamientos más específicos y efectivos.

BIBLIOGRAFÍA

- ROSENFELD R, PICCIRILLO J, CHANDRASEKHAR S, ET AL. Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: 1-S39.
- FOKKENS WJ, LUND VJ, MULLOL J, ET AL. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50: 1-12.
- HASTAN D, FOKKENS WJ, BACHERT C, ET AL. Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy* 2011; 66: 1216-23.
- HALAWI, AM, SMITH SS, CHANDRA RK. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and cost. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 328-34.
- SMITH KA, ORLANDI RR, RUDMIK L. Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Laryngoscope* 2015; 125: 1547-56.
- ORLANDI RR, KINGDOM TT, HWANG PH. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6: 3-21.
- BAGULEY C, BROWNLOW A, YEUNG K, PRATT E, SACKS R, HARVEY R. The fate of chronic rhinosinusitis sufferers after maximal medical therapy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4: 525-32.
- LAL D, SCIANNA J, STANKIEWICZ J. Efficacy of targeted medical therapy in chronic rhinosinusitis, and predictors of failure. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23: 396-400.
- LAM K, SCHLEIMER R, KERN RC. The etiology and pathogenesis of chronic rhinosinusitis: a review of current hypotheses. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 41.
- HSU J, PETERS AT. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyp. *Am J Rhinol Allergy* 2011; 25: 285-90.
- PONIKAU JU, SHERRIS DA, KERN EB, ET AL. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 877-84.
- INOUE Y, MATSUWAKI Y, SHIN SH, PONIKAU JU, KITA H. Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol* 2005; 175: 5439-47.
- SHIN SH, LEE YH, JEON CH. Protease-dependent activation of nasal polyp epithelial cells by airborne fungi leads to migration of eosinophils and neutrophils. *Acta Otolaryngol* 2006; 126: 1286-94.
- MATSUWAKI Y, WADA K, WHITE T, ET AL. *Alternaria* fungus induces the production of GM-CSF, interleukin-6 and interleukin-8 and calcium signaling in human airway epithelium through protease-activated receptor 2. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 19-29.

15. SHIN SH, PONIKAU JU, SHERRIS DA, ET AL. Chronic rhinosinusitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1369-75.
16. ORLANDI RR, MARPLE BF, GEORGELAS A, DURTSCHI D, BARR L. Immunologic response to fungus is not universally associated with rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 750-56.
17. FOKKENS WJ, VAN DRUNEN C, GEORGALAS C, EBBENS F. Role of fungi in pathogenesis of chronic rhinosinusitis: the hypothesis rejected. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20: 19-23.
18. ZHAO YC, BASSIOUNI A, TANJARARAK K, VREUGDE S, WORMALD PJ, PSALTIS AJ. Role of fungi in chronic rhinosinusitis through ITS sequencing. *Laryngoscope* 2018; 128: 16-22.
19. SACKS PL, HARVEY RJ, RIMMER J, GALLAGHER RM, SACKS R. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 8: CD008263.
20. WERTHEIM HF, MELLES DC, VOS MC, ET AL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 751-62.
21. STEVENS WW, LEE RJ, SCHLEIMER RP, COHEN NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1442-53.
22. RAMAKRISHNAN VR, FEAZEL LM, ABRASS LJ, FRANK DN. Prevalence and abundance of *Staphylococcus aureus* in the middle meatus of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyps, and asthma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3: 267-71.
23. RAMAKRISHNAN VR, FEAZEL LM, GITOMER SA, IR D, ROBERTSON CE, FRANK DN. The microbiome of the middle meatus in healthy adults. *PLoS One* 2013; 8: e85507.
24. BOASE S, FOREMAN A, CLELAND E, ET AL. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 210.
25. WEI HZ, LI YC, WANG XD, ET AL. The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275: 1439-47.
26. YAN M, PAMP SJ, FUKUYAMA J, ET AL. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 631-40.
27. FASTENBERG JH, HSUEH WD, MUSTAFA A, AKBAR NA, ABUZEID WM. Biofilms in chronic rhinosinusitis: Pathophysiology and therapeutic strategies. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2016; 2: 219-29.
28. BACHERT C, HOLTAPPELS G. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis, pharmaceutical therapy options. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2015; 14: 9.
29. TOMASSEN P, ZELE TV, ZHANG N, ET AL. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis. *Ann Am Thorac Soc* 2011; 8: 115-20.
30. HEAD K, CHONG LY, PIROMCHAI P, ET AL. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD011994.
31. MENG J, ZHOU P, LIU Y, ET AL. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling. *PLoS One* 2013; 8: e82373.
32. POTHOVEN KL, NORTON JE, HULSE KE, ET AL. Oncostatin M promotes mucosal epithelial barrier dysfunction, and its expression is increased in patients with eosinophilic mucosal disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 737-46.
33. MALIK Z, ROSCIOLI E, MURPHY J, ET AL. *Staphylococcus aureus* impairs the airway epithelial barrier in vitro. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5: 551-6.
34. SESHADRI S, LU X, PURKEY MR, ET AL. Increased expression of the epithelial anion transporter pendrin/SLC26A4 in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1548-58.
35. RIVERO A, LIANG J. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017; 126: 739-47.
36. BACHERT C, MANNENT L, NACLERIO RM. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 469-79.
37. BLEIER BS. Regional expression of epithelial MDR1/P-glycoprotein in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012; 2: 122-5.
38. BLEIER BS, SINGLETON A, NOCERA AL, KOCHARYA A, PETKOVA V, HAN X. P-glycoprotein regulates *Staphylococcus aureus* enterotoxin B-stimulated interleukin-5 and thymic stromal lymphopoietin

- secretion in organotypic mucosal explants. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6: 169-77.
39. ZHANG N, VAN ZELE T, PEREZ-NOVO C, ET AL. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 961-8.
 40. WALFORD HH, LUND SJ, BAUM RE, ET AL. Increased ILC2s in the eosinophilic nasal polyp endotype are associated with corticosteroid responsiveness. *Clin Immunol* 2014; 155: 126-35.
 41. PEZATO R, PÉREZ-NOVO CA, HOLTAPPELS G, ET AL. The expression of dendritic cell subsets in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps is altered. *Immunobiology* 2014; 219: 729-36.
 42. SHI LL, SONG J, XIONG P, ET AL. Disease-specific T-helper cell polarizing function of lesional dendritic cells in different types of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 628-38.
 43. KOOL M, VAN NIMWEGEN M, WILLART MA, ET AL. An anti-inflammatory role for plasmacytoid dendritic cells in allergic airway inflammation. *J Immunol* 2009; 183: 1074-82.
 44. DERYCKE L, EYERICH S, VAN CROMBRUGGEN K, ET AL. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps. *PLoS One* 2014; 9: e97581.
 45. ZHANG YN, SONG J, WANG H, ET AL. Nasal IL-4(+) CXCR5(+)CD4(+) T follicular helper cell counts correlate with local IgE production in eosinophilic nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 462-73.
 46. PALMER C, MULLIGAN JK, SMITH SE, ATKINSON C. The role of regulatory T cells in the regulation of upper airway inflammation. *Am J Rhinol Allergy* 2017; 31: 345-51.
 47. CHO SH, KIM DW, GEVAERT P. Chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 575-82.
 48. VAN BRUAENE N, DERYCKE L, PEREZ-NOVO CA, ET AL. TGF-beta signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 253-9.
 49. VAN BRUAENE N, VAN CROMBRUGGEN K, DE RUYCK N, ET AL. Inflammation and remodelling patterns in early stage chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 883-90.
 50. CARROLL WW, O'CONNEL BP, SCHLOSSER RJ, ET AL. Fibroblast levels are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and are associated with worse subjective disease severity. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6: 162-8.
 51. HOMMA T, KATO A, SAKASHITA M, ET AL. Potential involvement of the epidermal growth factor receptor ligand epiregulin and matrix metalloproteinase-1 in pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2017; 57: 334-45.
 52. PÉREZ-NOVO CA, WAERTENS A, CLAEYS C, CAUWENBERGE PV, BACHERT C. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B regulates prostaglandin E2 synthesis, growth, and migration in nasal tissue fibroblasts. *J Infect Dis* 2008; 197: 1036-43.
 53. OKANO M, FUJIWARA T, HARUNA T, ET AL. Prostaglandin E2 suppresses *staphylococcal* enterotoxin-induced eosinophilia-associated cellular responses dominantly through an E-prostanoid 2-mediated pathway in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 868-74.
 54. GHOGOMU N, KERN R. Chronic rhinosinusitis: the rationale for current treatments. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 259-70.
 55. OAKLEY GM, CURTIN K, ORB Q, SCHAEFER C, ORLANDI RR, ALT JA. Familial risk of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: genetics or environment. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5: 276-82.
 56. HSU J, AVILA PC, KERN RC, HAYES MG, SCHLEIMER RP, PINTO JM. Genetics of Chronic Rhinosinusitis: State of the Field and Directions Forward. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 977-93.
 57. COLLINS FS, BROOKS LD, CHAKRAVARTI A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Res* 1998; 8: 1229-31.
 58. HENMYR V, VANDEPLAS G, HALLDÉN C, ET AL. Replication study of genetic variants associated with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 273-5.
 59. HENMYR V, LIND-HALLDÉN C, HALLDÉN C, ET AL. Chronic Rhinosinusitis Patients Show Accumulation of Genetic Variants in PARS2. *PLoS One* 2016; 11: e0158202.
 60. ENDAM LM, BOSSÉ Y, FILALI-MOUHIM A. Polymorphisms in the interleukin-22 receptor alpha-1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140, 741-7.

61. PARK T-J, KIM J-H, PARK B-L, ET AL. Potential Association of DCBLD2 Polymorphisms with Fall Rates of FEV1 by Aspirin Provocation in Korean Asthmatics. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 343-9.
62. DINARTE, VRP, SANTOS ARD, ARAÚJO LFD, ET AL. Polymorphisms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps-a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol* 2017; 83: 705-11.
63. BOHMAN A, JUODAKIS J, OSCARSSON M, ET AL. A family-based genome-wide association study of chronic rhinosinusitis with nasal polyps implicates several genes in the disease pathogenesis. *PLoS One* 2017; 12: e0185244.
64. PINTO JM, HAYES MG, SCHNEIDER D, NACLERIO RM, OBER C. A genomewide screen for chronic rhinosinusitis genes identifies a locus on chromosome 7q. *Laryngoscope* 2008; 118: 2067-72.
65. TOURNAS A, MFUNA L, BOSSÉ Y. A pooling-based genome-wide association study implicates the p73 gene in chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 39: 188-95.
66. BOSSÉ Y, BACOT F, MONTPETIT A, ET AL. Identification of susceptibility genes for complex diseases using pooling-based genome-wide association scans. *Hum Genet* 2009; 125: 305-18.
67. WANG X, MOYLAN B, LEOPOLD DA, ET AL. Mutation in the Gene Responsible for Cystic Fibrosis and Predisposition to Chronic Rhinosinusitis in the General Population. *JAMA* 2000; 284: 1814-9.
68. WORKMAN AD, GRANQUIST EJ, ADAPPA ND. Odontogenic sinusitis: developments in diagnosis, microbiology, and treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 26: 27-33.
69. KUAN EC, SUH JD. Systemic and odontogenic etiologies in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2017; 50: 95-111.
70. LECHIEN JR, FILLEUL O, COSTA DE ARAUJO P, HSIEH JW, CHANTRAIN G, SAUSSEZ S. Chronic maxillary rhinosinusitis of dental origin: a systematic review of 674 patient cases. *Int J Otolaryngol* 2014; 2014: 465173.
71. PUGLISI S, PRIVITERA S, MAIOLINO L. Bacteriological findings and antimicrobial resistance in odontogenic and non-odontogenic chronic maxillary sinusitis. *J Med Microbiol* 2011; 60: 1353-9.
72. SAIBENE AM, VASSENA C, PIPOLO C. Odontogenic and rhinogenic chronic sinusitis: a modern microbiological comparison. *In Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6: 41-5.