



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea

RINOSINUSITE CRONICA ODONTOGENA: EVIDENZE ISTOPATOLOGICHE STRUTTURALI

Relatore

Prof. Gino Marioni

Correlatore

Dr. Giuseppe Brescia

Laureando

Arianna Calcavecchia

Matricola

1115186

Anno Accademico 2021/2022

Indice

1	INTRODUZIONE	6
1.1	ANATOMIA DELLE CAVITA' NASALI E DEI SENI PARANASALI	6
1.1.1	VESTIBOLO DEL NASO	6
1.1.2	CAVITA' NASALI PROPRIAMENTE DETTE	7
1.1.3	CAVITA' PARANASALI	11
1.1.4	COMPLESSO OSTIO-MEATALE.....	16
1.1.5	STRUTTURA DELLA TONACA MUCOSA.....	16
2	LA RINOSINUSITE CRONICA (CRS)	18
2.1	EPIDEMIOLOGIA.....	19
2.2	IMPORTANZA DELL'ANALISI ISTOLOGICA	19
2.3	RIMODELLAMENTO TISSUTALE.....	23
2.3.1	IL RUOLO DELLA MATRICE EXTRACELLULARE NEL RIMODELLAMENTO ...	24
2.3.2	IL RUOLO DELLE CITOCHINE NEL RIMODELLAMENTO	25
2.3.3	IL RUOLO DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE NEL RIMODELLAMENTO	28
2.3.4	IMPLICAZIONI CLINICHE DEL RIMODELLAMENTO TISSUTALE NELLA CRS	29
3	SCOPO DELLO STUDIO.....	30
4	MATERIALI E METODI.....	32
4.1	PAZIENTI.....	32
4.2	TRATTAMENTO	34
4.2.1	APPROCCIO TRANSORALE	34
4.2.2	APPROCCIO ENDOSCOPICO TRANSNASALE	35
4.3	ANALISI ISTOPATOLOGICA	35
4.4	ANALISI STATISTICA.....	36
5	RISULTATI	38
5.1	ISTOPATOLOGIA STRUTTURALE E SUB-COORTI DI oCRS STRATIFICATE SU BASE PATOGENETICA	40
6	DISCUSSIONE.....	46
7	CONCLUSIONI.....	49
8	REFERENCES.....	50

Sommario

Recentemente è stato registrato un aumento dell'incidenza della rinosinusite cronica odontogena (odontogenic chronic rhinosinusitis – oCRS), probabilmente a causa dell'intensificazione dell'applicazione della chirurgia dentaria conservativa e dell'implantologia.

Lo scopo di questo studio è stato quello di riportare per la prima volta le caratteristiche istopatologiche strutturali di campioni chirurgici ottenuti da pazienti affetti da oCRS. Sono inoltre state valutate delle possibili associazioni tra le caratteristiche istopatologiche della oCRS ed i meccanismi patofisiologici alla base della stessa (cisti radicolare, impianto dentale o altra patologia dentale).

Metodi: sono stati analizzati 42 casi consecutivi di oCRS, valutando istopatologicamente: il grado di infiammazione, la conta degli eosinofili, la presenza di aggregati eosinofili, l'infiltrato neutrofilo, la predominanza cellulare, lo spessore della membrane basale, la presenza di edema subepiteliale, i cambiamenti iperplastici/papillari, l'ulcerazione mucosa, la presenza di metaplasia squamosa, fibrosi, elementi fungini, cristalli di Charcot-Leyden e l'iperplasia delle goblet cells (cellule mucipare caliciformi).

Risultati: la conta media degli eosinofili tissutali era significativamente differente tra i campioni istologici di oCRS da cisti radicolare, da impianto dentale o da altra patologia dentale ($p=0.0118$): la conta media degli eosinofili era significativamente maggiore nei pazienti con impianto dentale. L'edema subepiteliale e la presenza di metaplasia squamosa erano significativamente diverse nelle sub-coorti di oCRS sopracitate (rispettivamente $p=0.0099$ e $p=0.0258$). In particolare, la metaplasia squamosa era presente in misura maggiore nei casi di oCRS con cisti radicolare rispetto a quelli con impianto dentale ($p=0.0423$). Anche la presenza di fibrosi differiva significativamente nelle tre diverse sub-coorti ($p=0.0408$).

Conclusioni. Queste evidenze preliminari supportano l'ipotesi che: (1) l'analisi istopatologica strutturale può diventare uno strumento utile nella pratica clinico-patologica in termini diagnostici, terapeutici e prognostici; (2) la oCRS, e in generale la rinosinusite cronica (CRS), è una patologia eterogenea dal punto di vista isto-patologico; (3) la oCRS causata da impianto dentale è frequentemente caratterizzata da una ricca componente eosinofila tissutale.

1 INTRODUZIONE

1.1 ANATOMIA DELLE CAVITÀ NASALI E DEI SENI PARANASALI

Il naso è la prima porzione delle vie aeree e ha la funzione di riscaldare, umidificare e, in una certa misura, filtrare l'aria inspirata. All'interno del naso si trova anche l'epitelio olfattivo, che contiene i neuroni olfattivi responsabili dell'identificazione delle molecole odoranti presenti nell'aria.^{1,2}

Le cavità nasali sono due condotti sostanzialmente simmetrici, separati dal setto nasale, allungati sul piano sagittale, contenuti nel naso esterno e nella parte superiore e media dello scheletro della faccia. Dalle loro aperture esterne, le narici, esse si portano indietro per aprirsi nella parte superiore della faringe (rinofaringe) tramite due aperture denominate coane. Ognuna delle cavità è divisibile in una parte anteroinferiore, più piccola, contenuta nella porzione cartilaginea del naso esterno, il vestibolo del naso, e in una parte più ampia, la cavità nasale propriamente detta, nella quale sboccano le cavità paranasali.^{1,2}

1.1.1 VESTIBOLO DEL NASO

Il vestibolo del naso è una fessura allungata sagittalmente; presenta un orifizio inferiore, la narice, e uno superiore, in continuità con la cavità nasale propriamente detta, e due pareti, laterale e mediale. La parete mediale è formata superiormente dalla cartilagine del setto e, inferiormente, dal ramo mediale della cartilagine alare. L'orifizio superiore del vestibolo ha la forma di una fenditura triangolare molto allungata. È delimitato da un margine mediale rettilineo e da un margine laterale che descrive una curva a concavità inferiore. All'unione dei due terzi anteriori con il terzo posteriore di questo margine, si osserva il limen nasi, una sporgenza determinata dal ramo laterale della cartilagine alare.^{1,2}

1.1.2 CAVITA' NASALI PROPRIAMENTE DETTE

Le cavità nasali propriamente dette si collocano tra il tetto della cavità orale e la base del cranio e sono delimitate da ossa sia del neurocranio sia dello splancnocranio, quali le ossa nasali, il processo frontale e il margine anteriore del processo palatino dell'osso mascellare. Le cavità nasali comunicano anteriormente con il vestibolo del naso; posteriormente si aprono nella rinofaringe mediante le coane.^{1,2}

All'interno delle cavità nasali drenano i seni paranasali, cavità scavate nelle ossa craniofacciali e rivestite internamente da mucosa respiratoria, in continuità con quella delle cavità nasali.^{1,2}

Complessivamente, la forma delle cavità nasali è quella di due fessure strette e orientate sul piano sagittale. Vi si descrivono un pavimento più largo, una volta più ristretta e due pareti, mediale e laterale. La parete mediale o settale è liscia, mentre quella laterale ha una superficie irregolare per la presenza di diversi rilievi e depressioni.^{1,2} La volta delle cavità nasali è formata, in direzione postero-anteriore, dal corpo dello sfenoide, dalla lamina cribrosa dell'etmoide (tale lamina contiene numerosi forellini che permettono il passaggio dei nervi olfattivi), dalle parti laterali della spina nasale dell'osso frontale, dalla faccia profonda delle ossa nasali e, infine, dall'angolo diedro formato dalle cartilagini del naso con la cartilagine del setto. Nella regione posteriore della volta, si trova l'apertura del seno sfenoidale.^{1,2}

Il pavimento delle cavità nasali è formato dai processi palatini del mascellare e dai processi orizzontali delle ossa palatine.^{1,2} La parete mediale è rappresentata dal setto nasale (osseo posteriormente, cartilagineo anteriormente) che separa fra loro le due cavità nasali; essa è costituita dalla lamina perpendicolare dell'etmoide, dal vomere, e, in avanti, dalla cartilagine del setto. A volte è asimmetrica, perché il setto può essere deviato verso uno dei due lati fino a mettersi in contatto con la parete laterale della cavità.^{1,2}

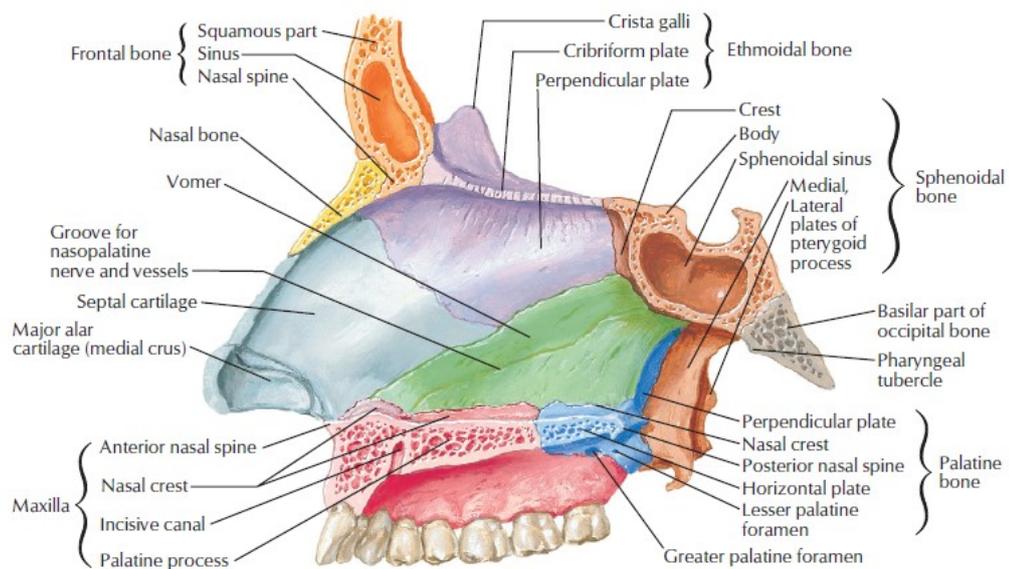


Figura 1. Parete mediale della cavità nasale.³

La parete laterale presenta, dall'alto in basso, la sporgenza delle tre conche (o turbinati nasali), superiore, media e inferiore, che costituiscono il tetto dei rispettivi meati. Occasionalmente, al di sopra della conca superiore si può notare il rilievo dato dalla conca suprema, residuo di una primitiva conca superiore. I turbinati sono essenziali anche per la filtrazione, il riscaldamento e l'umidificazione dell'aria inspirata. Dirigono inoltre il flusso dell'aria alla fessura olfattiva e alcune aree ricevono innervazione diretta dal bulbo olfattivo.^{1,2}

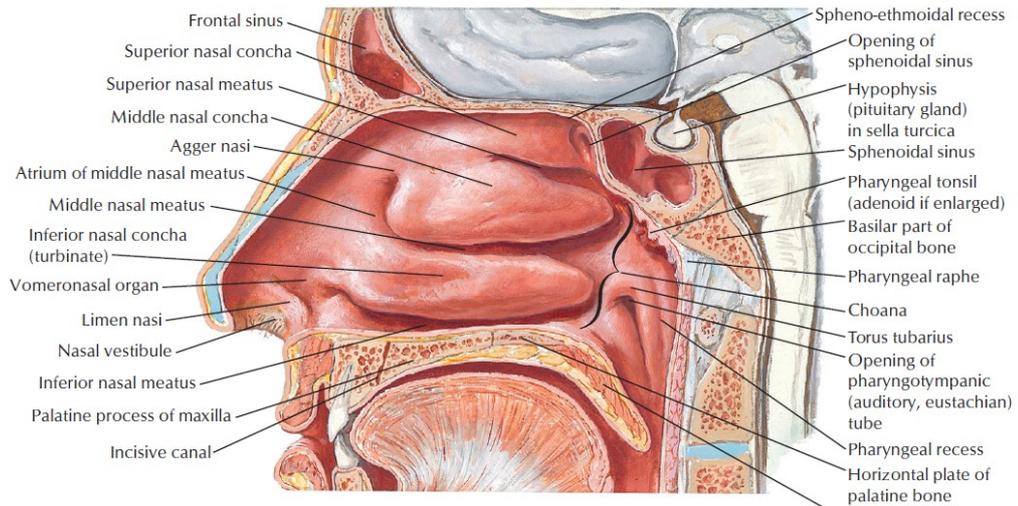


Figura 2. Parete laterale della cavità nasale.³

Nel meato superiore si aprono gli orifizi delle cellule etmoidali superiori; nel meato medio si aprono l'orifizio del seno mascellare e l'infundibolo e nel meato inferiore il canale nasolacrimale che scarica continuamente il liquido lacrimale.^{1,2} L'orifizio del seno mascellare presenta invece una notevole variabilità; esso è infatti suddiviso obliquamente dal processo uncinato dell'etmoide (il processo uncinato è un osso sottile a forma di uncino che si diparte dalla faccia inferiore dell'etmoide e si dirige verso il cornetto nasale inferiore, protrudendo nella conca nasale media).^{1,2}

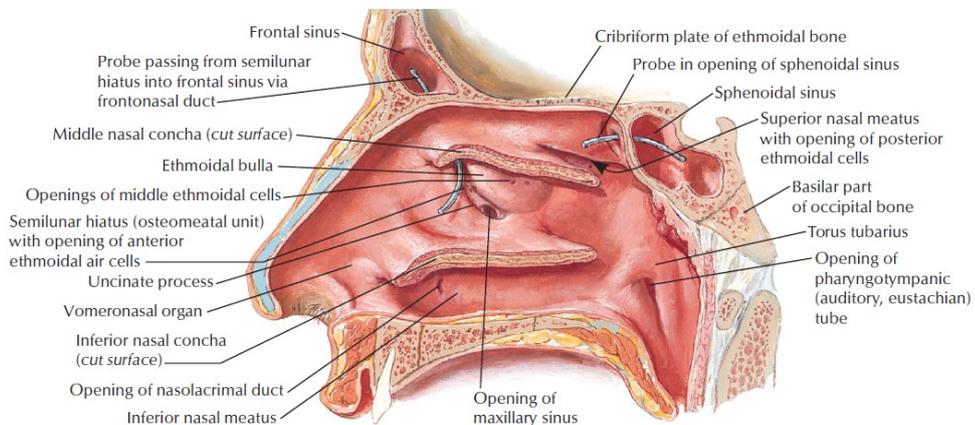


Figura 3. Parete laterale della cavità nasale. Dettaglio 1.³

Nella parete nasale laterale sono presenti anche un rilievo arrotondato (bulla etmoidale, una gibbosità della faccia mediale dell'etmoide, dovuta ad una celletta espansa) e lo iato semilunare, una fessura ricurva formata dal margine posteriore del processo uncinato dell'etmoide e dalla faccia anteriore della bolla etmoidale. Lo iato semilunare costituisce il margine mediale dell'infundibolo etmoidale.^{1,2}

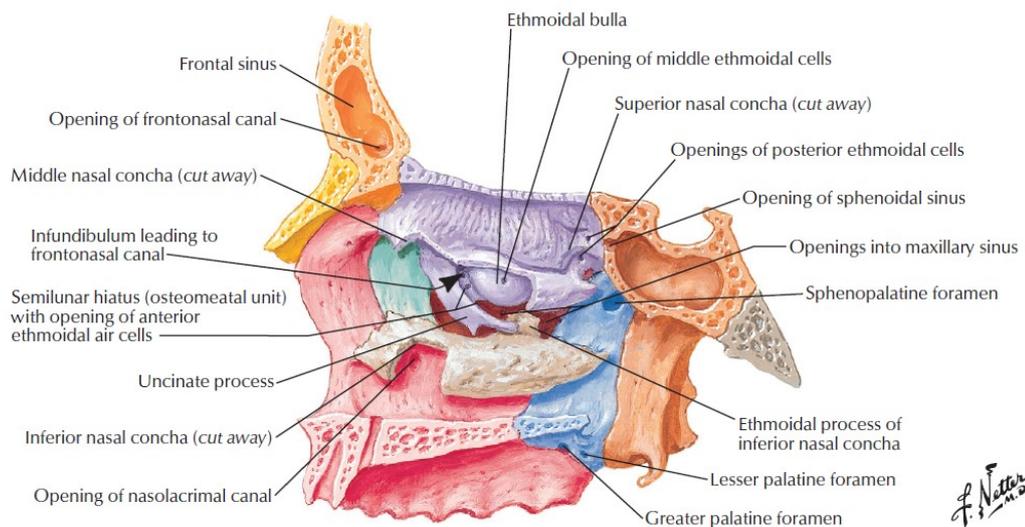


Figura 4. Parete laterale della cavità nasale. Dettaglio 2.³

L'infundibolo è una fessura a forma di imbuto tra il processo uncinato e la parete laterale del naso, un condotto che continua in alto con il seno frontale e con le cellule etmoidali anteriori; scendendo dal seno frontale, si porta in basso e in dietro delimitando una doccia con concavità superiore al di sopra della quale sporge la bolla etmoidale.^{1,2}

Le coane mettono in comunicazione le cavità nasali con la rinofaringe, segnando il confine tra le due regioni. Sono due aperture a contorno quadrangolare delimitate superiormente dal corpo dello sfenoide, lateralmente dalle lamine mediali dei processi pterigoidei dello sfenoide, medialmente dal margine posteriore del vomere e inferiormente dal margine posteriore della parte orizzontale dell'osso palatino.^{1,2}

1.1.3 CAVITA' PARANASALI

I seni paranasali drenano nelle cavità nasali attraverso delle aperture presenti nelle pareti laterali delle cavità nasali stesse; essendo in continuità con queste ultime, sono pneumatizzati.^{1,2}

Le cavità paranasali sono scavate nelle seguenti ossa: sfenoide, frontale, etmoide e mascellare. Si formano nello sviluppo post-natale, per un processo di pneumatizzazione delle ossa del massiccio facciale, conseguente al disporsi della mucosa sulla superficie di zone che vengono erose durante i processi di ossificazione. Spesso, oltre alle cavità principali, si trovano cavità secondarie.^{1,2}

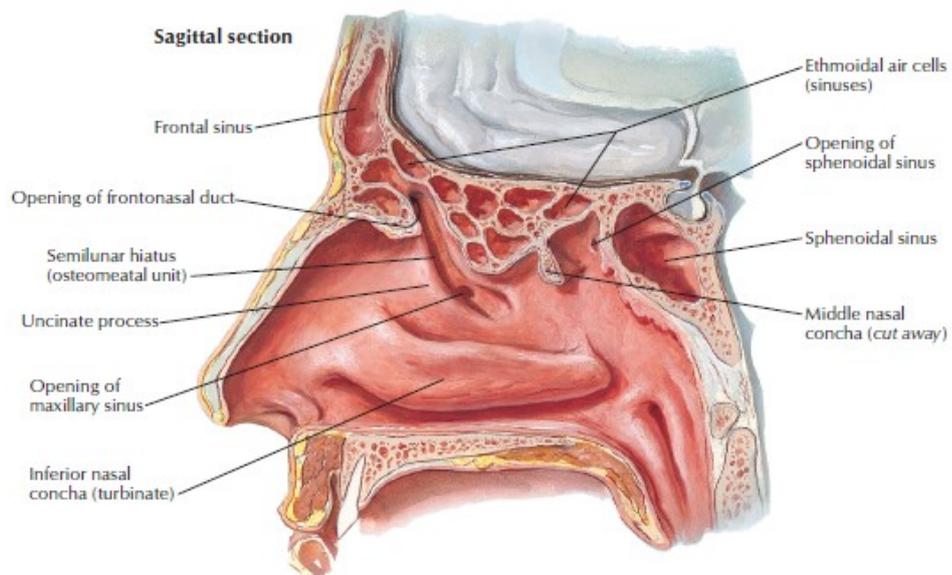


Figura 5. Seni paranasali.³

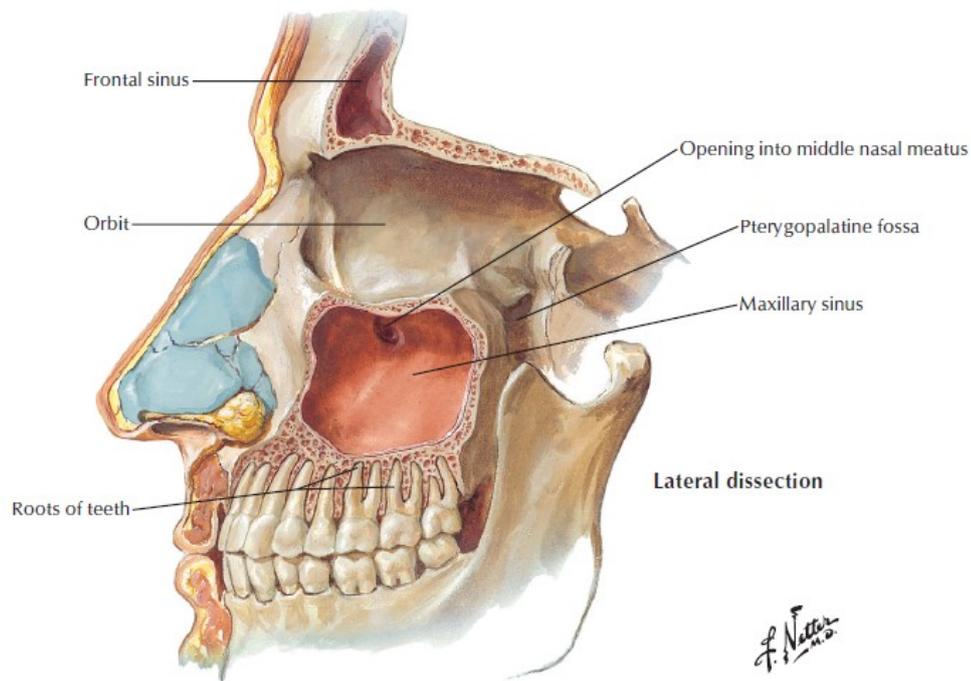


Figura 6. Seno mascellare.³

Si ritiene che le cavità paranasali modifichino le caratteristiche dell'aria ispirate, rendano più leggero il massiccio facciale e partecipino ai fenomeni di risonanza legati all'emissione vocale.^{1,2}

1.1.3.1 SENI FRONTALI

I seni frontali sono scavati nell'osso frontale subito al di sopra del tetto dell'orbita. Hanno la forma di piramidi triangolari con l'apice superiore e la base inferiore. La parete ossea anteriore corrisponde alla regione sopraccigliare (in genere l'incisura sopraorbitale segna il limite laterale del seno). La parete ossea posteriore o cerebrale è più sottile di quella anteriore e si pone in rapporto con le meningi. La parete mediale è il setto che separa tra loro i seni frontali dei due lati; frequentemente il setto non si dispone esattamente sul piano sagittale mediano, per cui i due seni frontali risultano asimmetrici e di ampiezza differente. L'apice del seno è dato dall'unione delle pareti anteriore e posteriore. La base del seno frontale viene distinta in una regione laterale od orbitaria e in una mediale o

etmoidale. In corrispondenza di quest'ultima regione, alcune cellule etmoidali anteriori possono fare sporgenza nel seno frontale, sollevandone il pavimento. Dalla regione mediale del pavimento del seno ha origine il canale frontale attraverso il quale il seno omonimo si apre nella volta del meato medio con l'infundibolo.^{1,2}

1.1.3.2 SENI MASCELLARI

Il seno mascellare è contenuto nel corpo dell'osso mascellare e si apre nel meato medio a livello della doccia semilunare. Ha la forma di una piramide triangolare con la base mediale e l'apice diretto lateralmente. Esso corrisponde in avanti e in basso al vestibolo della bocca, al di sopra dell'arcata alveolo-dentale superiore, in alto al pavimento dell'orbita, medialmente al meato medio e inferiore, in dietro alla fossa pterigopalatina.^{1,2}

Il seno mascellare è la più ampia delle cavità paranasali e può variare, nella forma e nelle dimensioni, in rapporto a variazioni dell'osso mascellare e può essere diviso in cavità più piccole da setti incompleti. Vi si distinguono tre pareti, anteriore, posteriore e superiore, e una base. La parete anteriore corrisponde alla guancia e alla fossa canina e giunge in alto sino al margine orbitario inferiore. La parete posteriore corrisponde alla parete anteriore della fossa pterigopalatina. La parete superiore od orbitaria è sottile e forma gran parte del pavimento della cavità orbitaria. La base corrisponde alla parete laterale delle cavità nasali ed è divisa in due parti dall'inserzione della conca inferiore; in tal modo la parte inferiore della base corrisponde al meato inferiore, mentre la parte superiore è quella in cui si trova l'apertura del seno mascellare. Posteriormente al processo uncinato dell'etmoide, può essere talvolta presente un orifizio accessorio del mascellare. Tutte le aperture sono più vicine al tetto che al pavimento e questo vuol dire che per il drenaggio dei seni mascellari è essenziale il corretto funzionamento della clearance mucociliare.^{1,2}

La cavità del seno mascellare è separata dalle cavità degli alveoli dentali solo da una sottile lamina ossea. Un'estrazione dentaria o un processo infiammatorio dell'apice radicolare del dente possono ledere tale lamina ossea e creare una soluzione di continuità con la cavità del seno mascellare verso il quale può potenzialmente diffondere un processo infettivo. In alcuni casi tale processo può arrivare a coinvolgere anche l'orbita. Il drenaggio di eventuali raccolte di pus nel seno mascellare risulta difficoltoso, in quanto il foro di comunicazione con le fosse nasali si apre nella parte superiore del seno stesso.^{1,2}

1.1.3.3 SENI SFENOIDALI

Sono due cavità pari e simmetriche scavate nel corpo dello sfenoide e sono anch'essi separati da un setto non sempre corrispondente al piano di simmetria. Hanno, nel complesso, una forma cuboide e corrispondono in avanti alla volta delle cavità nasali e in parte alla volta della faringe, in dietro alla sella turcica e alla lamina quadrilatera (o dorso della sella), lateralmente e in avanti all'etmoide e alla radice delle grandi ali. L'apertura di comunicazione con la cavità nasale è in alto, nella parte posteriore della volta. Anche questi seni, come gli altri, possono presentare estese variazioni.^{1,2}

La loro parete mediale continua in genere la direzione del setto nasale. La parete laterale corrisponde al seno cavernoso della dura madre encefalica e alle formazioni vascolari (carotide interna) e nervosa (nervi cranici) in questo contenute. La parete superiore corrisponde alla sella turcica e all'ipofisi. La parete posteriore, quando il seno è molto esteso, può contrarre rapporti con il processo basilare dell'osso occipitale. La parete inferiore è in rapporto con la parte anteriore della volta della faringe e con la parte posteriore della volta delle cavità nasali.^{1,2}

1.1.3.4 CELLULE ETMOIDALI

Sono numerose cellette, di dimensioni e numero variabili, comprese prevalentemente nelle masse laterali dell'etmoide. Sono separate le une dalle altre per mezzo di sottili setti ossei. Si aprono per la maggior parte nel meato medio (cellule anteriori e medie); alcune comunicano con il meato superiore (cellule posteriori e postreme). Nell'insieme, le cellule etmoidali sono situate lateralmente alle cavità nasali, medialmente alle cavità orbitarie, inferiormente alle ossa frontali, anteriormente allo sfenoide e al di sopra dei mascellari.¹

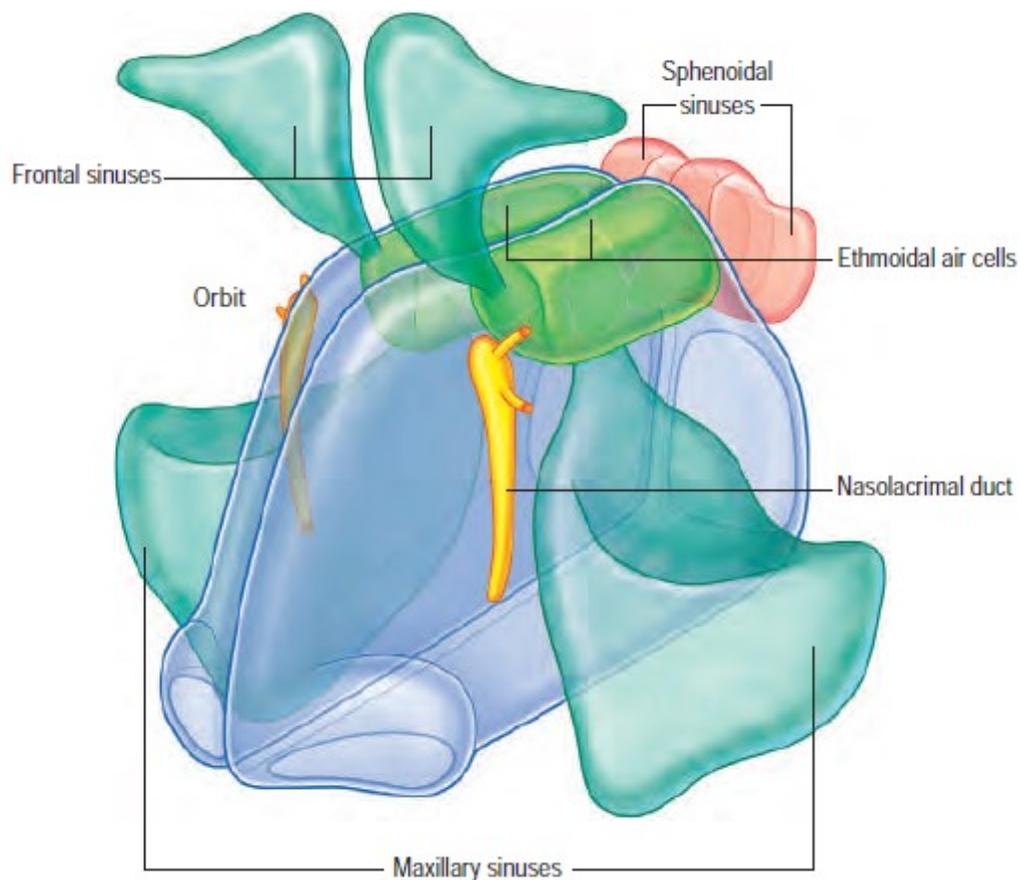


Figura 7. Rapporti spaziali tra le cavità nasali e i seni paranasali.²

1.1.4 COMPLESSO OSTIO-MEATALE

Il complesso ostio-meatale è l'area che include l'ostio del seno mascellare, l'infundibolo dell'etmoide e lo iato semilunare. Si tratta di un complesso funzionale, più che di una struttura anatomica definita. Il complesso è la via comune per il drenaggio delle secrezioni dal seno mascellare e dal gruppo anteriore dei seni etmoidali. Il complesso drena anche il seno frontale, a livello dell'inserzione del processo uncinato alla parete nasale laterale.^{1,2}

1.1.5 STRUTTURA DELLA TONACA MUCOSA

Il vestibolo del naso è rivestito da cute sottile, da cui sporgono peli grossi e rigidi (vibrisse) che rappresentano la prima difesa contro l'ingresso di materiale corpuscolato di grosse dimensioni nelle vie respiratorie. La cute continua in alto e posteriormente con la mucosa nasale, che tappezza la cavità nasale propriamente detta, attraverso una zona di transizione.¹

La superficie delle ossa e delle cartilagini che delimitano le cavità nasali è rivestita da periostio o da pericondrio, al di sopra del quale si distende la mucosa nasale. In particolare, le pareti delle cavità nasali propriamente dette sono tappezzate da due tipi di tonaca mucosa: la mucosa respiratoria, che occupa la maggior parte della superficie con la funzione di umidificare, depurare e riscaldare l'aria, e la mucosa olfattiva, che contiene i recettori dell'olfatto ed è limitata alla volta delle cavità nasali.¹

La mucosa respiratoria è costituita da una lamina propria e da un epitelio di rivestimento cilindrico, pseudostratificato e dotato di ciglia vibratili. Tra le cellule cigliate, che sono la maggioranza, si trovano numerose cellule caliciformi o goblet cells.¹

Nel connettivo, subito sotto l'epitelio, si trovano numerose ghiandole tubulo-acinose ramificate. Il secreto, in parte sieroso e in parte mucoso, ha la funzione di trattenere eventuali particelle corpuscolari, depurando l'aria inspirata; possiede inoltre

un'azione antibatterica, grazie al suo contenuto di lisozima e immunoglobuline (soprattutto IgA).¹

Le conche sono rivestite da uno strato di tessuto spesso, vascolare e ghiandolare ricoperto da un epitelio respiratorio. Contengono un plesso venoso superficiale che conferisce alla lamina propria l'aspetto di un tessuto cavernoso, in quanto si osservano ampie caverne venose separate tra loro da esili setti fibrosi. Tale plesso è collegato all'innervazione trigeminale ed è in grado di percepire il flusso d'aria e la sua temperatura; la congestione e decongestione dei sinusoidi venosi regola la resistenza nasale. L'ipertrofia dei turbinati nasali è comune nelle allergie o nelle irritazioni e causa ostruzione nasale: si verificano infatti edema della mucosa e la dilatazione delle vene.^{1,2}

La mucosa respiratoria, attraverso gli orifizi di comunicazione, tappezza anche le cavità paranasali, a livello delle quali diventa però più sottile rispetto a quella delle cavità nasali; essa aderisce strettamente al periostio del piano osseo che delimita la cavità.¹

L'infiammazione della mucosa che riveste i seni (sinusite) si accompagna a edema che può ostruire i condotti o i fori di comunicazione con le fosse nasali. Viene così impedito lo scarico dei secreti prodotti dalle ghiandole della mucosa stessa, che tendono pertanto a ristagnare e a favorire lo sviluppo dei batteri.¹

2 LA RINOSINUSITE CRONICA (CRS)

La rinosinusite cronica (CRS) è una condizione infiammatoria cronica della mucosa nasale e dei seni paranasali.⁴⁻⁶ Si tratta di una patologia complessa ed eterogenea costituita da diverse varianti, con differenti patofisiologie sottostanti.⁷⁻¹⁰

Si parla di rinosinusite perché la sinusite in assenza di rinite si verifica raramente e il naso e le cavità paranasali sono strutture contigue, che condividono percorsi vascolari, neuronali e anatomici.⁷

La definizione di rinosinusite è stata proposta in documenti di consenso da gruppi di esperti in tutto il mondo.^{7,11-13} Essa è definita come un'inflammazione del naso e dei seni paranasali caratterizzata da 2 o più sintomi, uno dei quali dovrebbe essere l'ostruzione nasale o la secrezione nasale (gocciolamento nasale anteriore/posteriore).^{10,11} Altri sintomi comprendono dolore/pressione facciale, riduzione o perdita dell'olfatto o entrambi.^{7,10}

Sulla base della durata dei sintomi la rinosinusite viene classificata in acuta (ARS, Acute RhinoSinusitis) o cronica (CRS, Chronic RhinoSinusitis).⁷ La ARS è clinicamente definita come sintomi che durano meno di 12 settimane con risoluzione completa.^{7,11} La CRS è definita come sintomi che si presentano nella maggior parte dei giorni per almeno 12 settimane, senza una risoluzione completa.⁷ Infatti, un insulto tissutale ripetuto può risultare in un cambiamento persistente della risposta immunitaria della mucosa nasosinusale, che dà origine ad un processo infiammatorio cronico. L'inflammazione cronica si traduce successivamente in un rimodellamento della mucosa.¹⁴

2.1 EPIDEMIOLOGIA

La rinosinusite cronica (CRS) è una delle patologie più comuni, che colpisce circa il 10% della popolazione, influenzando negativamente la qualità della vita dei pazienti e costituendo una problematica socioeconomica significativa.^{4-7,10,14}

In particolare, è stato rilevato un aumento dell'incidenza della rinosinusite cronica odontogena (oCRS), perciò, diviene importante analizzare lo stato della cavità orale e della dentatura in quei pazienti che sviluppano rinosinusite, soprattutto se monolaterale.¹⁵

2.2 IMPORTANZA DELL'ANALISI ISTOLOGICA

Storicamente la CRS è stata suddivisa in due fenotipi in base alla presenza o assenza di polipi nasali, rilevata tramite endoscopia e/o TC: CRS con polipi nasali (CRSwNP) e CRS senza polipi nasali (CRSsNP).^{5,8,10}

La CRS è stata anche classificata come CRS eosinofila (o di tipo 2) e CRS non eosinofila (o non di tipo 2), a seconda del tipo di infiammazione presente.⁵

Nella CRS eosinofila l'infiammazione è sostenuta prevalentemente da cellule T helper di tipo 2 (Th2), che inducono infiammazione di tipo 2. L'infiammazione della CRS non eosinofila è sostenuta principalmente da cellule T helper di tipo 1 (Th1), che inducono un'infiammazione di tipo 1, e T helper di tipo 17 (Th17), le quali inducono un'infiammazione di tipo 3.^{5,14,16,17} Esse hanno caratteristiche cliniche diverse e differenti pattern di rimodellamento tissutale.^{14,18,19}

	T helper cells Innate lymphocytes	Typical cytokines	Typical cells involved
Type 1	Th1, ILC1	IFN-gamma, TNF	Neutrophils, NK cells
Type 2	Th2, ILC2	IL-4, -5, -10, -13	IgE-producing B cells, eosinophils
Type 3	Th17, ILC3	IL-17, -22	Neutrophils

Figura 8. Tipi di infiammazione e rispettivi pattern cellulari e citochinici.¹⁴

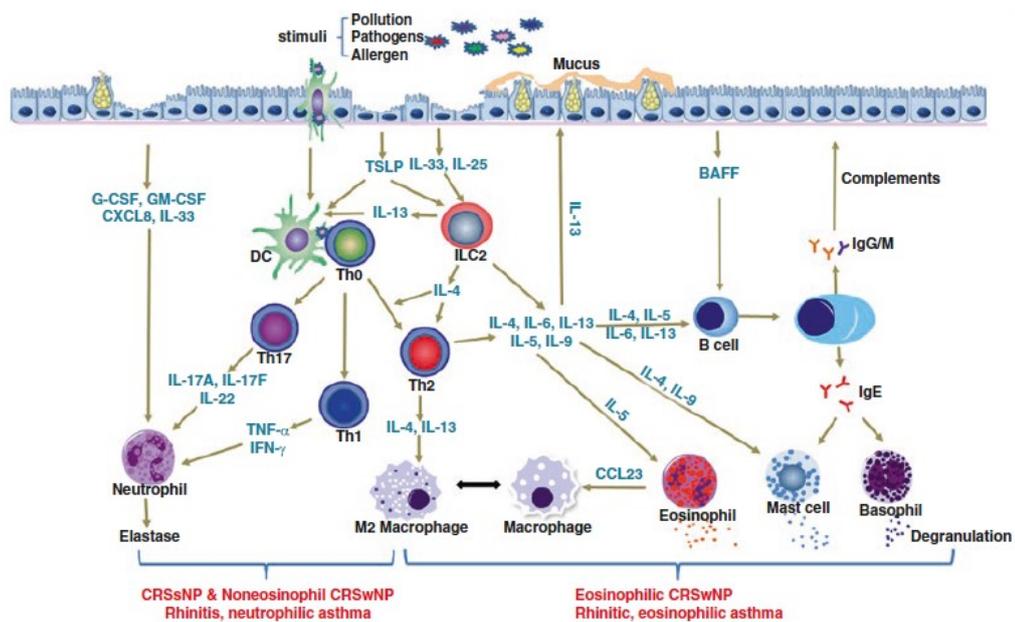


Figura 9. Cellule immunitarie e mediatori coinvolti nell'infiammazione.²⁰

Le cellule dendritiche (DCs) mieloidi presentano l'antigene e segnali co-stimolatori, facendo così differenziare le cellule T helper naïve (Th0) in cellule effettrici Th2 o Th1 o Th17.⁵

La CRS di tipo 2 è caratterizzata da un'inflammatione mediata dagli eosinofili e sostenuta dalle cellule Th2 effettrici, che secernono citochine tipiche dell'inflammatione di tipo 2 tra cui IL-4, IL-5 e IL-13, che sono il tratto distintivo di questa inflammatione.²¹ In particolare IL-5 è nota per essere un fattore chiave nel reclutamento e nell'attivazione degli eosinofili e nella produzione delle extracellular traps (un complesso reticolo prodotto dagli eosinofili formato da proteine granulari e filamenti di DNA).²² IL-5 stimola anche gli eosinofili a produrre il Chemokine Ligand 23 (CCL-23), che recluta i macrofagi e ne stimola il differenziamento in macrofagi M2, i quali rilasciano eotassina e CCL18 per reclutare altri eosinofili, cellule Th2 e cellule dendritiche mieloidi.^{23,24} Inoltre, IL-4, le cellule dendritiche e ILC2s innescano lo switching di classe anticorpale ad IgE.²⁵

La CRS non tipo 2 è invece caratterizzata da un'inflammatione neutrofila della mucosa sino nasale, solitamente scatenata da infezioni o irritanti esterni, come inquinanti atmosferici. Tale inflammatione è sostenuta dalle cellule Th1 e dalle cellule Th17, che, tramite interleuchine quali IL-17A, IL-22 (Th17) e TNF- α , IFN- γ (Th1), reclutano i neutrofili; perciò, in questo tipo di CRS coesistono l'inflammatione di tipo 1 e l'inflammatione di tipo 3.⁵

La CRSwNP è nota per avere tendenzialmente una predominanza eosinofila ed una risposta infiammatoria di tipo 2, mentre la CRSsNP è nota per avere una predominanza neutrofila e una risposta infiammatoria di tipo 1 o 3.^{26,27} In realtà è stato evidenziato che esistono numerose eccezioni a tale concetto, con un overlap considerevole tra le due forme, sia dal punto di vista istologico sia dal punto di vista clinico.²⁸⁻³² La CRS è una patologia complessa con diverse varianti, ed il fenotipo clinico non fornisce una visione completa dei meccanismi patofisiologici cellulari e molecolari sottostanti. Ed è proprio la limitata conoscenza di tali meccanismi nei vari sottogruppi ad essere uno degli ostacoli più grandi per comprendere a fondo il legame tra patogenesi e clinica e, quindi, l'impostazione del trattamento più appropriato. Il riconoscimento

dell'eterogeneità della CRS ha promosso l'idea che la CRS consiste in diversi sottotipi biologici o endotipi, definiti da differenti meccanismi patofisiologici sottostanti, che si traducono in pattern infiammatori e caratteristiche istologiche differenti⁵ e che possono essere caratterizzati da differenze nella risposta a diversi trattamenti. Un approccio utile per classificare con maggiore accuratezza la CRS consiste nel valutare il tessuto sino-nasale.³³ Si stanno infatti accumulando numerose prove scientifiche proprio a sostegno del fatto che la definizione di endotipi diversi è mandatoria per una migliore comprensione dei meccanismi patofisiologici della CRS e per guidare l'approccio terapeutico.⁴ Alla luce di ciò, una migliore identificazione degli endotipi permetterebbe non solo una diagnosi più accurata ma anche l'individualizzazione della terapia, che può essere mirata allo specifico meccanismo patofisiologico che caratterizza l'endotipo di un determinato paziente, migliorandone l'efficacia e permettendo un outcome migliore, anche per le forme recalcitranti.^{7,8,16,34,35} Studi recenti hanno mostrato che diversi endotipi potrebbero essere presenti in uno stesso paziente.^{33,36,37} Inoltre, studiare l'endotipo potrebbe permettere di predire il rischio di comorbidità⁶, di progressione e/o di ricorrenza della patologia.³⁸ Entrambi i fenotipi dovrebbero essere ulteriormente classificati in base agli endotipi.^{7,38} Sulla base di ciò, si stanno investigando ulteriori endotipi, o fenotipi istologici, tramite lo studio dei tessuti sino-nasali interessati dalla patologia, analizzando i pattern infiammatori (basandosi sulla presenza o assenza di eosinofili e di determinate citochine) e di rimodellamento.³⁹⁻⁴¹

La oCRS è anch'essa una patologia eterogenea: si tratta di una CRS che può svilupparsi nel contesto di malattie a carico dei denti e del parodonto. Le caratteristiche istopatologiche devono ancora essere determinate e, alla luce di quanto esposto finora, potrebbero avere importanti implicazioni nella gestione e nel trattamento della patologia.⁴²

2.3 RIMODELLAMENTO TISSUTALE

Il rimodellamento tissutale è un processo complesso e dinamico. Nella CRS coinvolge diversi strati dei tessuti sino nasali, compresi l'epitelio, il sub epitelio, e l'osso sottostante. Ha caratteristiche diverse, a seconda del pattern infiammatorio della patologia, e coinvolge differenti cellule immunitarie e mediatori infiammatori.⁵ Il rimodellamento tissutale è un elemento chiave nei cambiamenti istopatologici della mucosa sino nasale. Esso è parte integrante della risposta tissutale al danno o all'infiammazione in generale. Il rimodellamento tissutale fisiologicamente conduce al ripristino della normalità; tuttavia, un'aberrazione nel processo risulta in uno stato patologico.⁴³

Storicamente, il rimodellamento tissutale era ritenuto essere un fenomeno secondario che compariva in una fase più tardiva della malattia, come conseguenza della persistenza dell'infiammazione.⁴⁴ Di recente si è constatato che il rimodellamento non è semplicemente una conseguenza di lunghi periodi di infiammazione cronica ma è anche un processo parallelo che avviene continuamente durante l'infiammazione stessa⁵ e comincia già nelle fasi precoci della malattia.⁴⁵⁻⁴⁷ Al momento non c'è un consenso sulla definizione del rimodellamento ma l'approccio più comune è quello di identificare la metaplasia squamosa, la fibrosi sub-epiteliale, l'ispessimento della membrana basale e l'iperplasia delle goblet cells.⁴⁸ Questo implica che il rimodellamento tissutale nella mucosa nasosinusale coinvolge sia l'epitelio che l'interstizio (sub epitelio o lamina propria).

Le differenze del rimodellamento tissutale sembrano essere dovute al fenotipo clinico e all'endotipo. La fibrosi è prominente nella CRSsNP, mentre i cambiamenti edematosi si verificano in CRSwNP, specialmente nel tipo eosinofilo.⁵ In particolare, la CRSwNP eosinofila è nota per un grado maggiore di edema e una minore presenza di fibrosi rispetto alla CRSwNP non eosinofila.^{18,49} Istologicamente, quindi, la CRSwNP mostra

tendenzialmente una predominanza di edema interstiziale, mentre il rimodellamento fibrotico della lamina propria è solitamente il tratto distintivo della CRSsNP¹⁰ ma, proprio in virtù di quanto esposto precedentemente, esiste una sovrapposizione considerevole sia nelle caratteristiche cliniche che nella presentazione istologica della patologia.

La letteratura disponibile suggerisce che lo studio delle diverse caratteristiche istologiche può essere utilizzato per differenziare ulteriormente i fenotipi di CRS in endotipi.⁵⁰ Questo potrebbe anche contribuire ad identificare i pazienti a più alto rischio di malattia ricorrente o persistente.⁴⁸

2.3.1 IL RUOLO DELLA MATRICE EXTRACELLULARE NEL RIMODELLAMENTO

La matrice extracellulare (MEC) è essenziale per mantenere la funzione tissutale in presenza di un trauma minore o di una infiammazione.⁵¹ Essa è composta da diverse centinaia di proteine, incorporate in una sostanza amorfa gelatinosa formata da proteoglicani.⁵²

La MEC dei tessuti nasosinusalali, in particolare, è composta principalmente da una componente di tessuto connettivo interstiziale e dalla membrana basale. Il tessuto connettivo interstiziale contiene collagene (tipo I-III, V e XI), una proteina strutturale che funge da impalcatura per la sottomucosa nasosinusale. La membrana basale invece contiene collagene più denso (tipo IV), assieme a laminine, nidogeno e proteoglicani tipo eparan solfato.⁵³ I proteoglicani sono macromolecole intercalate alle fibrille di collagene e hanno una carica negativa dovuta alla presenza di glicosamminoglicani (GAG) solforilati.⁵⁴ Essi occupano un volume relativamente grande all'interno del tessuto e interagiscono con molecole cariche positivamente, come le citochine e i fattori di crescita, causandone il conseguente accumulo a livello locale.⁵⁵

È noto che la MEC influenza il comportamento delle cellule immunitarie nei tessuti infiammati e può modulare la funzione immunitaria. Nei tessuti cronicamente infiammati,

le irregolarità della MEC alterata dal processo di rimodellamento tissutale possono contribuire all'alterato stato immunologico dei tessuti stessi.⁵⁶

2.3.2 IL RUOLO DELLE CITOCHINE NEL RIMODELLAMENTO

L'espressione e la regolazione delle citochine sono considerate fattori critici nella patogenesi della CRS.⁵⁷ È stato infatti osservato un pattern di produzione di citochine distintivo durante il rimodellamento del tessuto infiammato.⁵⁸

Nella mucosa dei pazienti affetti da CRS possono essere rilevati aumentati livelli di TGF- β -1 e un accumulo di eosinofili. Quest'ultimo potrebbe danneggiare il tessuto e potrebbe essere un motore essenziale del rimodellamento tissutale. Tale aumento di eosinofili stimola la produzione e la deposizione di collagene nella MEC^{43,59} tramite la secrezione di TGF- β -1, il quale porta all'attivazione dei fibroblasti e delle metalloproteasi (MMPs), con conseguente aumentata produzione di proteine della MEC, deposizione di collagene di tipo I, III e V, fibrosi interstiziale e ispessimento della membrana basale (MB).^{60,61} Le MMPs sono una famiglia di endopeptidasi zinco e calcio-dipendenti⁶² prodotte dall'epitelio respiratorio, dai mastociti, dai neutrofili e dai fibroblasti.⁶³ Le MMPs hanno un ruolo cruciale nella degradazione della membrana basale e delle proteine della MEC, compresi i tipi di collagene IV, V, VII, X, XIV, ed elastina, contribuendo così alla fibrosi, all'edema ed al rimodellamento.⁶³

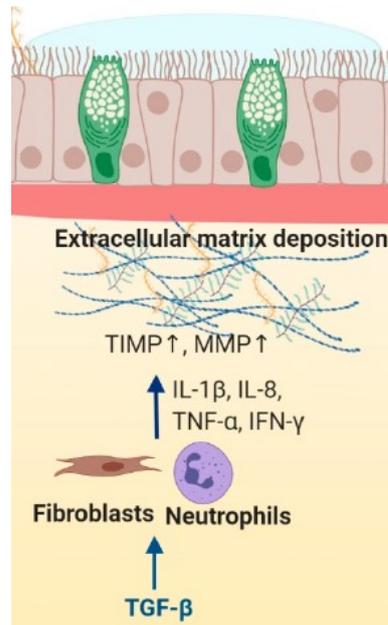


Figura 10. Rimodellamento della matrice extracellulare.⁵

Le MMPs inoltre reclutano le cellule del sistema immunitario e alterano la comunicazione intercellulare, così come la risposta immunitaria, tramite l'azione proteolitica su citochine, chemochine e componenti del complemento e i loro recettori. La funzione delle MMPs è regolata dagli inibitori tissutali delle MMPs (TIMPs), e l'equilibrio tra MMPs e TIMPs riveste un ruolo fondamentale nella produzione e nella degradazione dei singoli componenti della MEC, influenzando quindi la patogenesi dell'infiammazione.⁶⁴ Un'aumentata espressione di MMP-9 e dei loro regolatori (TIMPs), è stata riscontrata nei pazienti con CRS ricorrente.⁶¹ Nella CRS, dunque, l'espressione del TGF- β risulta aumentata (per cui tale citochina tende ad accumularsi nella MEC e nello stroma⁶⁵) e sregolata.⁶⁶ Questo altera il normale equilibrio fisiologico e si associa ad un'aumentata differenziazione di fibroblasti (le cellule stromali più abbondanti⁶⁷) in miofibroblasti, i quali depositano e modulano le diverse componenti della MEC.^{66,68}

Da studi recenti è emerso che l'infiammazione cronica potrebbe essere indotta anche dalle cellule stromali stesse, che attivano le cellule immunitarie in seguito al danno,

innescando un circolo vizioso infiammatorio.⁶⁹ Il coinvolgimento di TGF- β nel rimodellamento e nell'infiammazione rende le citochine un potenziale target terapeutico.^{62,66} Oltre al TGF- β , anche il fibroblast growth factor (FGF) e le bone morphogenetic proteins (BMPs) sono noti regolatori del rimodellamento tissutale che promuovono la fibrosi.⁵⁷ Il vascular endothelial growth factor (VEGF) è un'altra citochina che riveste un ruolo importante nel rimodellamento vascolare, causando alterazione della permeabilità vascolare e accumulo di proteine della MEC.⁴⁰ Le cellule endoteliali dei vasi, i fibroblasti, le cellule muscolari lisce, i macrofagi e i leucociti secernono VEGF contribuendo alla formazione di edema.⁷⁰ Anche la prostaglandina D2 (PGD2) promuove il rilascio di VEGF dai fibroblasti tramite il recettore D-prostanoide e promuove ulteriormente la formazione di edema e l'angiogenesi.⁷¹ Il TGF- α potrebbe anch'esso avere un ruolo nell'angiogenesi, nel reclutamento di cellule infiammatorie e negli effetti a valle, come l'aumentata proliferazione epiteliale e la metaplasia squamosa.⁵⁰

Le citochine hanno un ruolo nell'iperplasia delle cellule mucipare caliciformi e nella produzione eccessiva di mucina, che sono caratteristiche importanti della CRS. L'espressione della Mucina 5AC (MUC5AC) e della Mucina 5B (MUC5B) sono infatti significativamente upregolate nella mucosa sino-nasale dei pazienti affetti da CRS, rispetto alla mucosa normale.⁷² In particolare, l'interleuchina 17A (prodotta dalle cellule Th17) induce l'espressione di MUC5AC e iperplasia delle goblet cells.⁷³ Anche i neutrofili inducono un'eccessiva secrezione di mucina attraverso pathways come quella del TNF- α , del TGF- β , e dell'epidermal growth factor receptor. Inoltre, l'elastasi neutrofila, una serin-proteasi rilasciata dai neutrofili, è nota per avere un effetto sull'iperplasia delle cellule mucipare caliciformi e sulla secrezione eccessiva di mucina nei pazienti con CRS.^{74,75} Anche l'ipertrofia delle ghiandole sub-mucose contribuisce alla iperproduzione di mucina.⁷⁶ L'iperproduzione e l'escrezione del muco dalle ghiandole sottomucose e dalle goblet cells

causa un rallentamento della velocità di movimento del muco, portando ad una clearance muco ciliare alterata.⁵

2.3.3 IL RUOLO DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE NEL RIMODELLAMENTO

La coagulazione e la formazione della fibrina avvengono in una fase precoce della risposta al danno; tali processi, in cui il principale attore è rappresentato dalla trombina, contribuiscono e influenzano il rimodellamento tissutale.⁷⁷

L'infiammazione delle vie aeree aumenta la permeabilità vascolare, ed i fattori della coagulazione che si trovano nel plasma essudano nello spazio extracellulare.⁷⁸ Durante l'attivazione del sistema di coagulazione, la trombina promuove il rimodellamento stimolando la secrezione di VEGF da parte delle cellule dell'epitelio respiratorio.⁴⁰ La trombina può inoltre stimolare ulteriormente il rilascio di citochine come IL-6, PGE2, PGDF e MUC5, che favoriscono la migrazione degli eosinofili e la permeabilità vascolare stessa, alimentando così il meccanismo.⁵⁰

Un altro meccanismo tramite cui l'attivazione della trombina influenza il rimodellamento è la riduzione dei livelli di tissue plasminogen activator (tPA, serin proteasi responsabile della fibrinolisi attraverso l'attivazione del plasminogeno) e l'aumento dei livelli del fattore XIIIa (FXIIIa), prodotto dai macrofagi M2.^{77,79} Questo promuove la deposizione di fibrina, la ritenzione delle proteine del plasma (la fibrina funge da "rete") e l'angiogenesi.⁸⁰

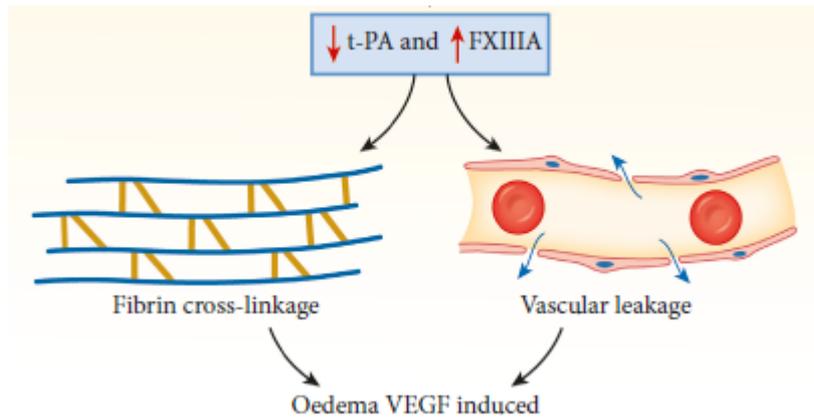


Figura 11. Sistema della coagulazione ed edema.⁵⁰

L'aumentata espressione dei fattori di coagulazione e la riduzione dell'attività fibrinolitica, inducono accumulo di fibrina, la quale poi intrappola le proteine plasmatiche, che alimentano l'edema. L'edema tissutale, dunque, è associato anche ad un disequilibrio tra i fattori correlati alla coagulazione.⁷⁷ Anche le citochine coinvolte nell'infiammazione, soprattutto nell'infiammazione di tipo 2, sopprimono il t-PA nelle cellule epiteliali nasali, contribuendo al meccanismo e all'edema.⁸⁰

2.3.4 IMPLICAZIONI CLINICHE DEL RIMODELLAMENTO TISSUTALE NELLA CRS

Vari processi infiammatori contribuiscono al rimodellamento tissutale persistente nella CRS. Rimane poco chiaro se tale rimodellamento sia reversibile o meno senza intervento chirurgico, o se un eventuale buon outcome clinico dopo il trattamento si rifletta a livello tissutale.^{50,81} Il rimodellamento sicuramente influenza la severità dei sintomi, la prognosi della patologia, la cronicità, la risposta al trattamento e il rischio di ricorrenza.^{5,44} Si è potuto constatare infatti che un rimodellamento tissutale aberrante influenza negativamente la funzione muco ciliare, risultando così in un prolungamento della durata dei sintomi della malattia.⁶⁰

3 SCOPO DELLO STUDIO

La rinosinusite cronica (CRS) è una patologia infiammatoria multifattoriale delle cavità nasali e dei seni paranasali. La oCRS fu descritta per la prima volta come un'entità a sé stante nel 1943.⁸² Recentemente è stato riportato un aumento dell'incidenza della oCRS, probabilmente dovuto all'intensificazione dell'impiego della chirurgia dentale conservativa e dell'implantologia.⁸³⁻⁸⁵ In circa il 10-40% dei casi di sinusite mascellare e fino al 75% dei casi di sinusite mascellare unilaterale viene rilevato un processo odontogeno ma, nonostante questa prevalenza, le origini odontogene della sinusite sono ancora poco comprese.

Dal punto di vista fisiopatologico, l'oCRS si sviluppa a partire da un'infezione dentale che si diffonde ai seni mascellari attraverso il mucoperiostio (o membrane di Schneider). Queste infezioni possono evolvere a rinosinusite cronica essudativa (CRSsNP) o a rinosinusite cronica polipoide (CRSwNP), che, oltre ai seni mascellari, può arrivare a coinvolgere altri seni paranasali adiacenti. Le cause principali di oCRS includono: (1) carie dentali che portano a pulpite e necrosi della polpa dentale, (2) ascessi dentali, (3) patologie parodontali che possono risultare in un'infezione secondaria della polpa dentale.^{42,86} L'infiammazione peri-apicale, combinata con il rilascio di fattori batterici, promuove la degradazione del tessuto e la perforazione della membrana di Schneider.⁴² La necrosi della polpa dentale e la perdita della barriera biologica, che segue lesioni cariose o trauma dentali, può portare alla formazione di un granuloma e, conseguentemente, ad una cisti radicolare (RC) infiammatoria.⁸⁷ Le cause iatrogene includono: (1) terapia canalare (migrazione del cemento endodontico o di materiali come la guttaperca all'interno del seno mascellare, o, ancora, strumenti rotti lasciati nel canale radicolare); (2) estrazione dentale; (3) enucleazione di cisti e granulomi; (4) osteotomie mascellari; (5) procedure di impianto dentale;^{42,84-86,88} (6) infezioni ossee conseguenti ad interventi di sollevamento del pavimento del seno mascellare (nella riabilitazione degli

impianti o, più raramente, durante procedure di grafting o di debridement del parodonto)⁸⁹⁻⁹¹; (7) dislocazione di impianti dentali nei seni paranasali.^{84,85}

Al giorno d'oggi, nella pratica di routine, un approccio istopatologico convenzionale sui campioni chirurgici offre informazioni limitate sugli eterogenei meccanismi patogenetici sottostanti la CRS, ma un potenziale ruolo della profilazione istopatologica strutturale ha cominciato ad attrarre l'attenzione.⁹²⁻⁹⁵ L'analisi istopatologica strutturale della CRS potrebbe essere un passaggio necessario per stabilirne la patogenesi.

Lo scopo principale di questo studio è stato quello di riportare nel dettaglio per la prima volta le caratteristiche istopatologiche strutturali di campioni chirurgici di pazienti affetti da oCRS che sono stati sottoposti a chirurgia dei seni paranasali. Sono inoltre state valutate possibili associazioni tra le caratteristiche istopatologiche considerate ed i meccanismi fisiopatologici della oCRS.

4 MATERIALI E METODI

4.1 PAZIENTI

Lo studio è stato condotto in conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti hanno firmato un dettagliato consenso informato riguardo l'elaborazione dei loro dati clinici. I dati sono stati esaminati in accordo alle leggi italiane per la privacy e il trattamento dei dati sensibili.

Lo studio ha analizzato retrospettivamente 42 pazienti adulti consecutivi affetti da oCRS e trattati chirurgicamente per questa patologia dal 2014 al 2020: 24 pazienti erano maschi (57.1%). L'età media alla chirurgia era di 54.0 ± 12.1 anni (mediana 55 anni). Due dei pazienti erano asmatici, due allergici e 3 erano sia allergici sia asmatici. La **Tabella 1** riporta le principali caratteristiche demografiche e cliniche della casistica. Sono stati raccolti anche altri dati, compresi: comorbidità, trattamenti farmacologici cronici, la durata dei sintomi della oCRS e il dente coinvolto nella patologia.

Caratteristiche principali	No. di casi (%)
Sesso	
Maschio	24 (57.1)
Femmina	18 (42.9)
Età al momento della chirurgia (anni)	
Media (SD)	54.0 (12.1)
Mediana (Range)	55.0 (27.0 – 75.0)
Allergie / asma	
Nessuna	35 (83.3)
Allergie	02 (4.8)
Asma	02 (4.8)
Allergie ed asma	03 (7.1)
Fenotipo polipoide	
No	21 (50.0)
Sì	21 (50.0)

Tabella 1. Pazienti con oCRS (42 casi): Caratteristiche demografiche e cliniche principali.

Preoperatoriamente tutti i pazienti sono stati sottoposti ad endoscopia nasale con endoscopio rigido (4mm, 0° e 30°) in anestesia locale. Inoltre, è stata eseguita anche una valutazione radiologica (mediante ortopantomografia e tomografia computerizzata [TC]) al fine di valutare la presenza di infiammazione a carico dei seni paranasali e delle cavità nasali e/o di alterazioni anatomiche, come, per esempio, deviazione del setto nasale o alterazioni del complesso ostio-meatale (OMC). La TC è stata importante anche per rilevare la concomitante presenza di cisti odontogene (o altri disordini odontogenici) e fistole ossee subcliniche.

I pazienti sono stati classificati in tre gruppi, in base alla patogenesi della oCRS: (1) cisti radicolare, (2) impianti dentali, (3) altre patologie dentali (come lesioni cariose e

parodontite) che hanno causato pulpite, ascessi dentali e cause iatrogene (pregresse terapie canalari o estrazioni dentali).

4.2 TRATTAMENTO

Sulla base dei dati clinici e radiologici preoperatori, ogni caso è stato discusso in un ambiente multidisciplinare, per decidere l'approccio chirurgico più appropriato per trattare la oCRS. Sedici pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per via transorale; cinque pazienti hanno subito un approccio endoscopico transnasale; con ventuno pazienti è stato adottato un approccio combinato transorale/transnasale.

4.2.1 APPROCCIO TRANSORALE

La sedazione cosciente è stata indotta inizialmente tramite la somministrazione di clordemetildiazepam, 30-60 minuti prima del trattamento programmato e della somministrazione intraoperatoria del bolo di diazepam o midazolam.⁹⁶ È stata eseguita inoltre anche una anestesia locale della mascella interessata tramite blocco del nervo mascellare lungo il canale palatino maggiore e una anestesia vestibolare del nervo alveolare superiore medio e/o posteriore. È stato quindi preparato un lembo mucoperiostale a tutto spessore con incisioni di rilascio mediali e distali rispetto alla comunicazione oro-antrale (già presente o indotta da estrazione dentaria, impianti, o radice residua all'interno dell'antro) e al difetto osseo. Si è proceduto con scheletrizzazione, osteotomia e osteoplastica. È stata eseguita una toilette del seno mascellare grazie all'impiego della suzione a pressione negativa e della visione diretta del seno stesso.

Con un'incisione orizzontale del periostio, è stata favorita l'erniazione del cuscinetto adiposo buccale, in modo da farlo avanzare e poterlo conseguentemente isolare. Tramite un movimento di trazione, il cuscinetto adiposo è stato posizionato in

modo da occupare la comunicazione oro-antrale ed è stato fissato con punti riassorbibili. Successivamente il flap muco-periostale è stato riposizionato.

4.2.2 APPROCCIO ENDOSCOPICO TRANSNASALE

La procedura è stata condotta in anestesia generale, utilizzando un endoscopio rigido (0° o 45°). È stato eseguito un intervento per rimuovere i polipi nasali, effettuare una toilette dei seni paranasali e/o correggere alterazioni anatomiche come la deviazione del setto nasale (presente in 9 pazienti) o la presenza di concha bullosa (7 casi). Quando il OMC era chiaramente accessibile, sono state eseguite una uncinectomia ed una antrostomia media. Successivamente, con l'aiuto di un endoscopio angolato, la cavità mascellare è stata bonificata attraverso il meato medio ed eventuali corpi estranei sono stati rimossi.^{84,85}

Dopo la chirurgia, per controllare il sanguinamento, nella cavità nasale trattata è stato posizionato un tampone, rivestito di gel, di dimensioni di 8x1cm (Rapid Rhino™). Il tampone è stato rimosso in prima o seconda giornata post-operatoria.

Nei casi in cui un singolo approccio non si fosse rivelato sufficiente al fine di assicurare un'adeguata gestione dell'infiammazione, è stato raccomandato il trattamento contemporaneo della patologia nasosinusale e del coinvolgimento dell'osso alveolare, tramite un approccio oronasale combinato. Il materiale chirurgico ottenuto dal seno mascellare durante la chirurgia è stato inviato all'analisi istopatologica.

4.3 ANALISI ISTOPATOLOGICA

Gli specimens chirurgici sono stati fissati in formaldeide, inclusi in paraffina, sezionati con spessore di 4 µm e regolarmente colorati con ematossilina e eosina (H&E).

Tutte le sezioni sono state analizzate in cieco da un patologo specializzato in patologie della testa e del collo e da un secondo patologo, mediante microscopia ottica a basso

ingrandimento per identificare i campi più rappresentativi per ogni parametro analizzato. Le aree così selezionate sono quindi state analizzate ad alto ingrandimento (100x o 400x) e valutate come descritte di seguito.

Secondo l'approccio impiegato in precedenza dal nostro gruppo⁹⁴ e da altri⁹³, la presenza o l'assenza delle seguenti caratteristiche istopatologiche è stata valutata semi-quantitativamente (presenza =1; assenza =0) in un sistema a due livelli: grado di infiammazione, aggregati di eosinofili, infiltrato neutrofilo, fibrosi, alterazioni iperplastiche/papillari, ulcerazione della mucosa, metaplasia squamosa. È stata riportata anche la presenza di elementi fungini o di cristalli di Charcot-Leyden, ogni qualvolta venivano evidenziati. Inoltre, è stato inizialmente assegnato uno score a quattro livelli, in base al grado di infiammazione visibile, all'ispessimento della membrana basale, all'edema sub-epiteliale, come segue: 0, nessuno; 1, lieve; 2, moderato o 3, severo. L'iperplasia delle goblet cells è stata classificata in base al numero di cellule calciformi identificabili in un campo ad ingrandimento 400x, come segue: 0, <3 cellule; 1, 3–10 cellule; 2, 11–20 cellule; or 3, >20 cellule. Per l'analisi dei risultati, le quattro variabili precedenti sono state infine dicotomizzate utilizzando una scala a due livelli: 0-1 vs 2-3. È stata anche registrata la predominanza cellulare (plasmacellule, linfociti, istiociti o neutrofili) nel tessuto connettivo infiammato. Per ogni specimen chirurgico sono stati analizzati cinque campi ad alto ingrandimento (400x), al fine di contare gli eosinofili presenti nel tessuto connettivo sub-epiteliale, ed è poi stata riportata la media dei cinque conteggi. Gli eosinofili intraepiteliali e intravascolari sono stati esclusi dal conteggio.

4.4 ANALISI STATISTICA

Le analisi statistiche sono state eseguite mediante SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) per Windows.

Le variabili categoriche sono state riassunte con la numerosità dei casi e la loro percentuale dei casi in ciascuna categoria; le variabili quantitative invece sono state riassunte attraverso media, deviazione standard (SD), mediana e range.

Il confronto delle caratteristiche istopatologiche nelle sub-coorti di pazienti affetti da oCRS è stato eseguito con il Fisher's exact test nel caso di variabili categoriche e con il test di Kruskal-Wallis per quelle quantitative. In caso di significatività statistica, sono stati condotti confronti a coppie con il Fisher's exact test e il Wilcoxon rank sum test, rispettivamente per variabili categoriche e quantitative. I valori di p ottenuti sono stati corretti con il metodo Bonferroni.

La significatività statistica è stata dichiarata per valori di $p < 0.05$.

5 RISULTATI

È stata analizzata l'istopatologia strutturale in 42 casi di oCRS.

La **tabella 2** riassume le caratteristiche isto-patologiche esaminate: grado di infiammazione, aggregati eosinofili, infiltrato neutrofilo, cellule predominanti, ispessimento della membrana basale, edema sub-epiteliale, cambiamenti iperplastici – papillari, ulcerazioni della mucosa, metaplasia squamosa, fibrosi, elementi fungini, cristalli di Charcot-Leyden, iperplasia delle cellule mucipare caliciformi.

La conta media degli eosinofili nei campioni di oCRS era di 7.2 ± 13.3 cellule/5HPF (mediana 2.0; intervallo 0.0 – 75.0).

Variabili istopatologiche strutturali	No. di casi (%)
Grado di infiammazione	
0 o 1	10 (23.8)
2 o 3	32 (76.2)
Aggregati eosinofili	
No	41 (97.6)
Sì	01 (2.4)
Infiltrato neutrofilo	
No	16 (38.1)
Sì	26 (61.9)
Cellule predominanti*	
plasmacellule	19 (46.3)
Linfociti	17 (41.5)
Istiociti	04 (9.8)
Neutrofili	01 (2.4)
Ispessimento della membrana basale	
0 o 1	37 (88.1)
2 o 3	05 (11.9)
Edema subepiteliale	
0 o 1	36 (85.7)
2 o 3	06 (14.3)
Cambiamenti iperplastici - papillari	
No	33 (78.6)
Sì	09 (21.4)
Ulcerazioni della mucosa	
No	32 (76.2)
Sì	10 (23.8)
Metaplasia squamosa	
No	30 (71.4)
Sì	12 (28.6)
Fibrosi	
No	22 (52.4)

Variabili istopatologiche strutturali	No. di casi (%)
Si	20 (47.6)
Elementi fungini	
No	39 (92.9)
Si	03 (7.1)
Cristalli di Charcot-Leyden	
No	42 (100.0)
Yes	0 (0.0)
Iperplasia delle cellule mucipare calciformi	
0 o 1	30 (71.4)
2 o 3	12 (28.6)

Tabella 2. Caratteristiche istopatologiche strutturali della coorte di oCRS (42 casi).

*41 casi considerati dal momento che in uno non sono state riscontrate cellule infiammatorie.

5.1 ISTOPATOLOGIA STRUTTURALE E SUB-COORTI DI oCRS STRATIFICATE SU BASE PATOGENETICA

Sulla base della patogenesi sono state identificate tre sub-coorti di oCRS: 11 pazienti (26.2%) presentavano una cisti radicolare, 9 pazienti (21.4%) erano portatori di impianti dentali, e 22 (52.4%) erano affetti da altre patologie dentali. La **Tabella 3** riporta le caratteristiche istopatologiche strutturali stratificate secondo le suddette sub-coorti di oCRS.

	Numero di casi (%)	Cisti radicolare (1) N = 11	Impianti dentali (2) N = 9	Altre patologie dentali (3) N = 22	Overall p-value	2 vs 1 p-value (Bonferroni's adjusted p-value)	3 vs 1 P-Value (Bonferroni's adjusted p-value)	2 vs 3 P-Value (Bonferroni's adjusted p-value)
Grado di infiammazione								
0 o 1	10 (23.8)	3 (27.3)	1 (11.1)	6 (27.3)	0.7106			
2 o 3	32 (76.2)	8 (72.7)	8 (88.9)	16 (72.7)				
Conteggio degli eosinofili (cellule/5HPF)								
Media (SD)	7.2 (13.3)	4.2 (5.3)	14.7 (10.7)	5.6 (16.0)	0.0118	0.0288 (0.0863)	0.3688 (1.0000)	0.0056 (0.0168)
Mediana (Range)	2.0 (0.0 – 75.0)	2.0 (0.0 – 17.0)	18.0 (0.0 – 26.0)	1.0 (0.0 – 75.0)				
Aggregati eosinofili								
No	41 (97.6)	11 (100.0)	9 (100.0)	21 (95.5)	1.0000			
Sì	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)				
Infiltrato neutrofilo								
No	16 (38.1)	5 (45.5)	2 (22.2)	9 (40.9)	0.5873			
Sì	26 (61.9)	6 (54.5)	7 (77.8)	13 (59.1)				
Cellule predominanti*								
Plasmacellule	19 (46.3)	6 (60.0)	5 (55.6)	8 (36.4)	0.1975			
Linfociti	17 (41.5)	2 (20.0)	3 (33.3)	12 (54.5)				
Istiociti	4 (9.8)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (9.1)				
Neutrofili	1 (2.4%)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)				
Ispessimento della membrana basale								
0 o 1	37 (88.1)	8 (72.7)	9 (100.0)	20 (90.9)	0.1909			
2 o 3	5 (11.9)	3 (27.3)	0 (0.0)	2 (9.1)				

	Numero di casi (%)	Cisti radicolare (1) N = 11	Impianti dentali (2) N = 9	Altre patologie dentali (3) N = 22	Overall p-value	2 vs 1 p-value (Bonferroni's adjusted p-value)	3 vs 1 P-Value (Bonferroni's adjusted p-value)	2 vs 3 P-Value (Bonferroni's adjusted p-value)
Edema subepiteliale								
0 o 1	36 (85.7)	8 (72.7)	6 (66.7)	22 (100.0)	0.0099	1.0000 (1.0000)	0.0302 (0.0907)	0.0187 (0.0561)
2 o 3	6 (14.3)	3 (27.3)	3 (33.3)	0 (0.0)				
Cambiamenti iperplastici - papillari								
No	33 (78.6)	9 (81.8)	6 (66.7)	18 (81.8)	0.6151			
Sì	9 (21.4)	2 (18.2)	3 (33.3)	4 (18.2)				
Ulcerazioni della mucosa								
No	32 (76.2)	6 (54.5)	7 (77.8)	19 (86.4)	0.1327			
Sì	10 (23.8)	5 (45.5)	2 (22.2)	3 (13.6)				
Metaplasia squamosa								
No	30 (71.4)	5 (45.5)	9 (100.0)	16 (72.7)	0.0258	0.0141 (0.0423)	0.1490 (0.4470)	0.1447 (0.4342)
Sì	12 (28.6)	6 (54.5)	0 (0.0)	6 (27.3)				
Fibrosi								
No	22 (52.4)	4 (36.4)	8 (88.9)	10 (45.5)	0.0408	0.0281 (0.0843)	0.7193 (1.0000)	0.0448 (0.1345)
Sì	20 (47.6)	7 (63.6)	1 (11.1)	12 (54.5)				
Elementi fungini								
No	39 (92.9)	10 (90.9)	9 (100.0)	20 (90.9)	1.0000			
Sì	3 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (9.1)				
Cristalli di Charcot-Leyden								
No	42 (100.0)	11 (100.0)	9 (100.0)	22 (100.0)	-			
Sì	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)					

	Numero di casi (%)	Cisti radicolare (1) N = 11	Impianti dentali (2) N = 9	Altre patologie dentali (3) N = 22	Overall p-value	2 vs 1 p-value (Bonferroni's adjusted p-value)	3 vs 1 P-Value (Bonferroni's adjusted p-value)	2 vs 3 P-Value (Bonferroni's adjusted p-value)
Iperplasia delle cellule mucipare caliciformi								
0 o 1	30 (71.4)	7 (63.6)	5 (55.6)	18 (81.8)	0.2875			
2 o 3	12 (28.6)	4 (36.4)	4 (44.4)	4 (18.2)				

Tabella 3. Caratteristiche istopatologiche strutturali stratificate secondo le sotto-coorti di oCRS identificate su base patogenetica; i valori di p significativi sono evidenziati in grassetto.

La conta media degli eosinofili nei tessuti era significativamente diversa tra le tre sotto-coorti ($p=0.0118$). In particolare, la conta media degli eosinofili era maggiore nei pazienti con oCRS da impianti dentari rispetto a quelli con oCRS da cisti radicolari (trend towards significance, adjusted $p=0.0863$) o a quelli con altre patologie dentali (adjusted $p=0.0168$) (**Fig. 11A**).

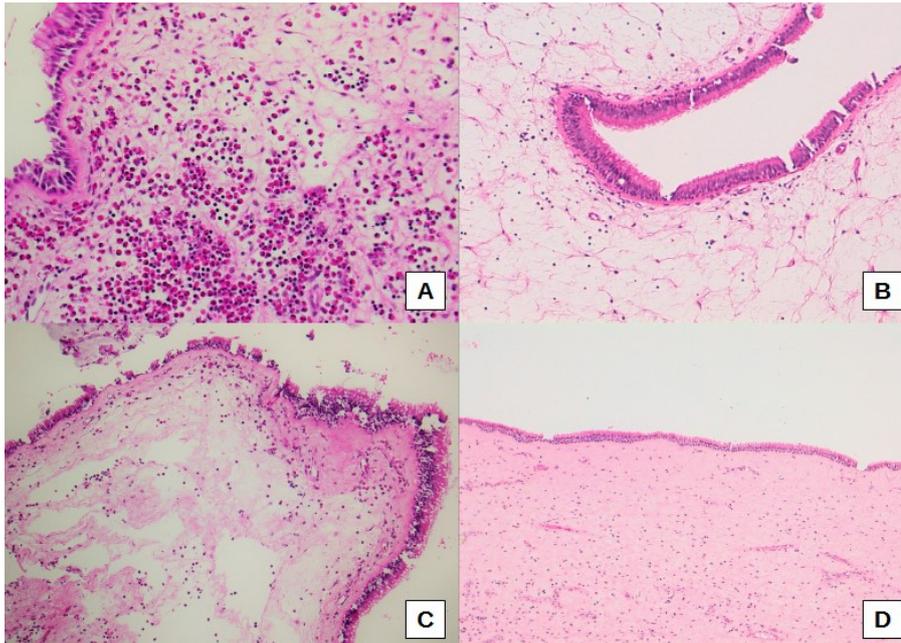


Figura 12. Immagine istologica rappresentativa di un elevato conteggio degli eosinofili, con aggregati eosinofili nel tessuto connettivo subepiteliale, in un paziente portatore di impianto dentale (A); edema subepiteliale marcato (B) e moderato (C), quest'ultimo associato ad un'elevata conta eosinofila, in un caso con cisti radicolare. È presente anche l'immagine di una mucosa normale per il confronto (D). Ingrandimento: 200x (A), 100x (B, C), 50x (D).

L'edema sub-epiteliale era significativamente differente quando si comparavano le tre sotto-coorti di oCRS ($p=0.0099$). L'edema sub-epiteliale era minore nei casi di oCRS con altre patologie dentali rispetto ai casi di oCRS con cisti radicolare (trend towards significance, adjusted $p=0.0907$) o impianti dentari (trend towards significance, adjusted $p=0.0561$) (**Fig. 11B, C**).

La presenza di metaplasia squamosa si è dimostrata significativamente diversa nelle tre sub-coorti ($p=0.0258$). In particolare, la metaplasia squamosa è risultata

maggiormente presente nei casi di oCRS con cisti radicolare rispetto a quelli con impianti dentali (adjusted $p=0.0423$) (Fig. 12A, B).

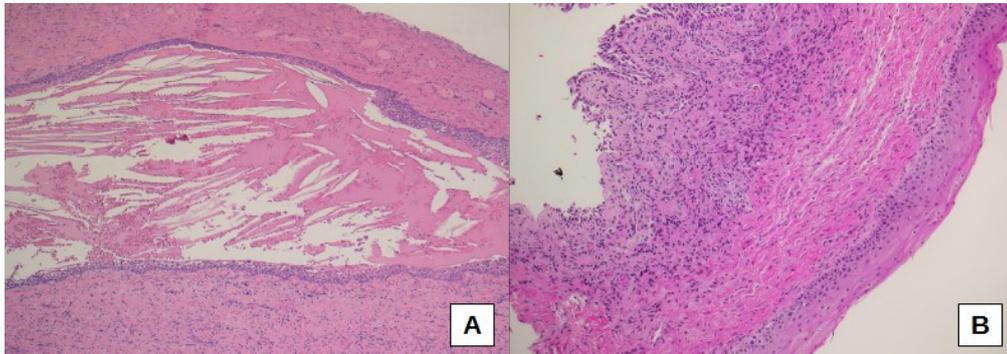


Figura 13. Confronto tra metaplasia squamosa ed epitelio normale. La metaplasia squamosa è evidente in un caso di oCRS con cisti radicolare (A, B); in alto a sinistra si può osservare un epitelio normale (B). Ingrandimento: 50x (A), 100x (B).

La presenza di fibrosi è risultata significativamente diversa nelle tre sub-coorti di oCRS ($p=0.0408$). La fibrosi era meno presente nei pazienti con oCRS da impianto dentale rispetto ai pazienti con cisti radicolare (trend towards significance, adjusted $p=0.0843$) (Fig. 13A, B).

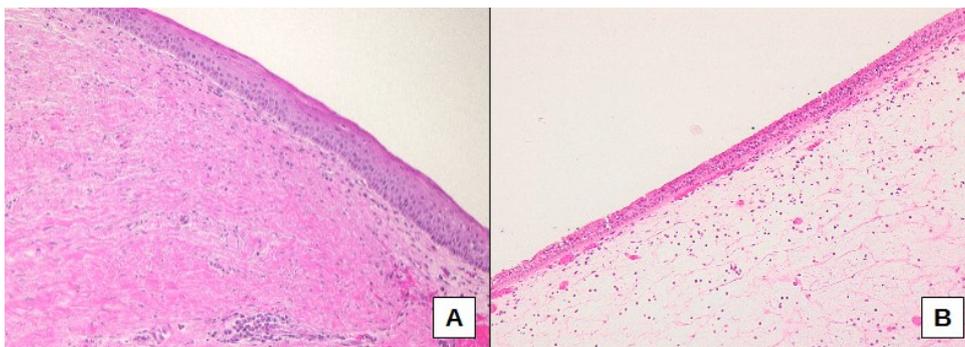


Figura 14. Confronto tra pazienti con cisti radicolare e pazienti con impianti dentali. La fibrosi del tessuto connettivo, così come la metaplasia squamosa, era presenti con maggior frequenza nei casi di oCRS con cisti radicolare (A), mentre i casi di oCRS associate ad impianti dentali mostravano edema sub-epiteliale e un normale epitelio colonnare ciliato pseudo-stratificato (B). Ingrandimento: 100 x (A), 100x (B).

6 DISCUSSIONE

L'epitelio funge da prima barriera per gli stimoli fisici, chimici e immunologici. Nelle vie respiratorie, l'epitelio danneggiato gioca un ruolo fondamentale nel guidare il rimodellamento tissutale. Il rimodellamento tissutale nella CRS è un processo dinamico che coinvolge diversi cambiamenti, temporanei o permanenti.^{5,49}

Vi è una certa scarsità di informazioni riguardo le dettagliate caratteristiche istopatologiche della mucosa sinonasale dei pazienti affetti da oCRS. Il presente studio preliminare, per la prima volta, indaga l'istopatologia strutturale sinonasale, in termini di grado di infiammazione, conta eosinofila, aggregati eosinofili, infiltrato neutrofilo, predominanza cellulare, spessore della membrana basale, edema sub-epiteliale, modifiche iperplastiche/papillari, ulcerazioni mucose, metaplasia squamosa, fibrosi, presenza di elementi fungini, cristalli di Charcot-Leyden, iperplasia delle goblet cells nella mucosa sinonasale dei pazienti con oCRS. Sono inoltre state analizzate possibili associazioni tra queste caratteristiche istopatologiche e i meccanismi patogenetici della oCRS.

L'istopatologia strutturale può fornire informazioni rilevanti al fine di comprendere l'oCRS, perché considera non solo il tipo di cellule infiammatorie ma anche la loro tendenza a formare aggregati e la loro distribuzione nello stroma. Il punto di forza di questo studio è il contesto multidisciplinare in cui tutti i pazienti hanno ricevuto la diagnosi sono stati trattati, incluse le procedure chirurgiche e l'analisi istopatologica valutata dagli stessi patologi. Inoltre, queste analisi non sono state eseguite su piccoli campioni biotici ma solo su campioni chirurgici di dimensioni maggiori, permettendo così un'accurata analisi dei diversi infiltrati cellulari e la loro distribuzione all'interno dei tessuti.⁹⁷ D'altro canto, i punti di debolezza di questo studio sono certamente il setting retrospettivo e il numero limitato di pazienti considerati. Nonostante inizialmente l'analisi istopatologica strutturale sembrasse un processo lungo, una volta completata la

formazione del patologo, il metodo proposto non ha aumentato notevolmente il tempo necessario per la realizzazione del report di patologia.⁹⁴

L'analisi istopatologica strutturale della oCRS ha evidenziato la presenza di un alto grado di infiammazione (76.2%), composta prevalentemente da plasmacellule e linfociti, con una leggera predominanza delle prime. La fibrosi è stata riscontrata in quasi la metà dei casi, mentre l'ispessimento della membrana basale, l'edema sub-epiteliale, cambiamenti iperplastici/papillari, l'ulcerazione mucosa, la metaplasia squamosa e l'iperplasia delle cellule caliciformi erano assenti nella maggior parte dei casi. Solo raramente è stata riscontrata la presenza di ife o spore fungine.

Stratificando su base patogenetica la casistica di oCRS in tre gruppi (cisti radicolare, impianti dentari o altre patologie dentali), si è notato che la conta degli eosinofili differiva significativamente. È interessante notare che la conta degli eosinofili era maggiore nei pazienti oCRS con impianti dentari rispetto ai casi di oCRS con cisti radicolare o altre patologie dentali. Gli eosinofili svolgono un ruolo cruciale nell'omeostasi del sistema immunitario, sia come cellule immunitarie effettrici coinvolte nella difesa dell'ospite, sia come modulatori della risposta immunitaria innata e adattativa. Per garantire la protezione dell'organismo da infezioni parassitarie, fungine, batteriche e virali, tramite l'azione di stimoli infiammatori differenti, viene attivata un'intricata rete di signaling centrata sugli eosinofili, che include i linfociti Th2, le cellule B e i mastociti, così come le piastrine e le cellule circolanti che si trovano nei siti di infiammazione. Tuttavia, lo stesso meccanismo spiega lo sviluppo del danno tissutale durante i processi infettivi, malattie da eosinofili e/o sottogruppi cellulari correlate agli eosinofili, nonché nelle reazioni da ipersensibilità e nelle patologie autoimmuni.⁹⁸ Solamente pochi studi hanno analizzato l'istopatologia della mucosite peri-implantare. L'infiltrato infiammatorio occupava un'ampia area di superficie, con un elevato numero di leucociti e densità microvascolare.⁹⁹ Zitzmann et al.¹⁰⁰ hanno sperimentalmente indotto una mucosite peri-

implantare, riscontrando un aumento significativo della densità delle cellule T nei tessuti peri-implantari. Due studi hanno riportato l'esistenza predominante di linfociti T nell'infiltrato all'interno del tessuto connettivo nelle lesioni di mucosite peri-implantare.^{100,101} Obřadan et al.¹⁰² hanno riscontrato un elevato numero di linfociti B nella mucosite peri-implantare, i quali erano predominanti in alcune zone della lamina propria. Nella sotto-coorte di pazienti con oCRS e impianti dentali, è emersa significativamente la presenza di edema della mucosa rispetto ai casi di oCRS con cisti radicolari o altre patologie dentali. È stato riportato che la CRS eosinofila è caratterizzata da più edema e meno fibrosi rispetto alla CRS non eosinofila.⁵ Considerando i casi di oCRS con impianti dentali, il grado di fibrosi era minore rispetto ai casi con cisti radicolare; complessivamente, la presenza di fibrosi era significativamente differente nelle tre sotto-coorti di oCRS, in quanto potrebbe essere considerata una risposta a lungo termine del tessuto connettivo al danno.^{94,95}

La metaplasia squamosa era più presente nei casi di oCRS con cisti radicolare rispetto a quelli con impianti dentali. In uno studio clinico-patologico della metaplasia squamosa nella CRS, Mynatt et al.¹⁰³ hanno riscontrato che la metaplasia era presente in approssimativamente il 18% dei campioni di CRS prelevati di routine. La metaplasia squamosa aveva un'associazione positiva con la severità dell'infiammazione osservata istologicamente, ma non era clinicamente correlate con la severità o la cronicità della patologia.

7 CONCLUSIONI

Queste evidenze preliminari supportano le ipotesi che: (1) l'istopatologia strutturale possa diventare uno strumento utile per la pratica clinico-patologica in termini diagnostici, terapeutici e prognostici nella rinosinusite cronica; (2) la oCRS, come le rinosinusiti croniche in generale, sia una malattia istopatologicamente eterogenea; (3) la oCRS causata da disordini di impianti dentali sia frequentemente caratterizzata da una ricca componente eosinofila tissutale.

8 REFERENCES

1. Anastasi G. TRATTATO DI ANATOMIA UMANA – Volume secondo di Autori vari. In: ; 2010:228-241.
2. Susan Standring. GRAY’S Anatomy - The anatomical basis for clinical practice. In: 41° edizione. Elsevier; 2016:556-565.
3. Netter FH. Atlas of Human Anatomy . In: *Atlas of Human Anatomy* . Elsevier; 2014:40-48.
4. Kim DH, Han K, Kim SW. Effect of chronic rhinosinusitis with or without nasal polyp on quality of life in South Korea: 5th Korea national health and nutrition examination survey Korean. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2016;9(2):150-156. doi:10.21053/CEO.2015.01053
5. Lee K, Tai J, Lee SH, Kim TH. Advances in the knowledge of the underlying airway remodeling mechanisms in chronic rhinosinusitis based on the endotypes: A review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(2):1-16. doi:10.3390/IJMS22020910
6. Kim DW, Cho SH. Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 2017;9(4):299-306. doi:10.4168/AAIR.2017.9.4.299
7. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: A PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(6):1479-1490. doi:10.1016/J.JACI.2013.02.036
8. Cho SH, Hamilos DL, Han DH, Laidlaw TM. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(5):1505-1511. doi:10.1016/J.JAIP.2019.12.021
9. Cao XP, Xmd X, Wang XC, et al. Pathophysiologic mechanisms of chronic rhinosinusitis and their roles in emerging disease endotypes. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019;122(1):33-40. doi:10.1016/J.ANAI.2018.10.014
10. Pawankar R, Nonaka M. Inflammatory mechanisms and remodeling in chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2007;7(3):202-208. doi:10.1007/S11882-007-0073-4
11. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464. doi:10.4193/RHIN20.600
12. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(6 Suppl):155-212. doi:10.1016/J.JACI.2004.09.029
13. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(6 Suppl). doi:10.1016/J.JACI.2005.09.048

14. Bachert C. ZL. Introduction. In: Zhang L., Bachert C., eds. *Chronic Rhinosinusitis - The Mucosal Concept*. Springer; 2022:1-2.
15. Hoskison E, Daniel M, Rowson JE, Jones NS. Evidence of an increase in the incidence of odontogenic sinusitis over the last decade in the UK. *Journal of Laryngology and Otology*. 2012;126(1):43-46. doi:10.1017/S0022215111002568
16. McCormick JP, Thompson HM, Cho DY, Woodworth BA, Grayson JW. Phenotypes in Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2020;20(7). doi:10.1007/S11882-020-00916-6
17. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2004;131(6_suppl):1-62. doi:10.1016/J.OTOHNS.2004.09.067
18. Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2017;12:331-357. doi:10.1146/ANNUREV-PATHOL-052016-100401
19. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(8):2812-2820.e3. doi:10.1016/J.JAIP.2019.05.009
20. Wang W, Sun Y. Involvement of the Immune System in Airways Disease. *Chronic Rhinosinusitis*. Published online 2022:31-36. doi:10.1007/978-981-16-0784-4_5
21. Omori M, Ziegler S. Induction of IL-4 Expression in CD4 + T Cells by Thymic Stromal Lymphopoietin . *The Journal of Immunology*. 2007;178(3):1396-1404. doi:10.4049/JIMMUNOL.178.3.1396
22. Hamilos DL, Leung DYM, Wood R, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1995;96(4):537-544. doi:10.1016/S0091-6749(95)70298-9
23. Peterson S, Poposki JA, Nagarkar DR, et al. Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(1). doi:10.1016/J.JACI.2011.08.021
24. Poposki JA, Uzzaman A, Nagarkar DR, et al. Increased expression of the chemokine CCL23 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(1):73-81.e4. doi:10.1016/J.JACI.2011.03.017
25. Punnonen J, Yssel H, de Vries JE. The relative contribution of IL-4 and IL-13 to human IgE synthesis induced by activated CD4+ or CD8+ T cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1997;100(6 I):792-801. doi:10.1016/S0091-6749(97)70276-8
26. Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(5):1344-1353. doi:10.1016/J.JACI.2016.05.041

27. van Zele T, Claeys S, Gevaert P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;61(11):1280-1289. doi:10.1111/J.1398-9995.2006.01225.X
28. Brescia G, Zanotti C, Parrino D, Barion U, Marioni G. Nasal polyposis pathophysiology: Endotype and phenotype open issues. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2018;39(4):441-444. doi:10.1016/J.AMJOTO.2018.03.020
29. Cao PP, Li H bin, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(3). doi:10.1016/J.JACI.2009.05.017
30. Cho SW, Kim DW, Kim JW, Lee CH, Rhee CS. Classification of chronic rhinosinusitis according to a nasal polyp and tissue eosinophilia: limitation of current classification system for Asian population. *Asia Pacific Allergy*. 2017;7(3):121. doi:10.5415/APALLERGY.2017.7.3.121
31. Delemarre T, Holtappels G, de Ruyck N, et al. Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: Another relevant endotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(2):337-343.e6. doi:10.1016/J.JACI.2020.04.040
32. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(6):1442-1453. doi:10.1016/J.JACI.2015.10.009
33. Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, et al. Heterogeneous inflammatory patterns in chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chicago, Illinois. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(2):699-703.e7. doi:10.1016/J.JACI.2016.06.063
34. Yip J, Monteiro E, Chan Y. Endotypes of chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2019;27(1):14-19. doi:10.1097/MOO.0000000000000503
35. Grayson JW, Hopkins C, Mori E, Senior B, Harvey RJ. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis beyond Polyps vs No Polyps: A Review. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2020;146(9):831-838. doi:10.1001/JAMAOTO.2020.1453
36. Tomassen P, Vandeplass G, van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(5):1449-1456.e4. doi:10.1016/J.JACI.2015.12.1324
37. Turner JH, Chandra RK, Li P, Bonnet K, Schlundt DG. Identification of clinically relevant chronic rhinosinusitis endotypes using cluster analysis of mucus cytokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(5):1895-1897.e7. doi:10.1016/J.JACI.2018.02.002

38. Bachert C, Akdis CA. Phenotypes and Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016;4(4):621-628. doi:10.1016/J.JAIP.2016.05.004
39. Grayson JW, Cavada M, Harvey RJ. Clinically relevant phenotypes in chronic rhinosinusitis. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2019;48(1). doi:10.1186/S40463-019-0350-Y
40. Shimizu S, Gabazza EC, Ogawa T, et al. Role of thrombin in chronic rhinosinusitis-associated tissue remodeling. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2011;25(1):7-11. doi:10.2500/AJRA.2011.25.3535
41. Wen W, Liu W, Zhang L, et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(6):1522-1528.e5. doi:10.1016/J.JACI.2012.01.079
42. Raman A, Papagiannopoulos P, Kuhar HN, Gattuso P, Batra PS, Tajudeen BA. Histopathologic Features of Chronic Sinusitis Precipitated by Odontogenic Infection. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2019;33(2):113-120. doi:10.1177/1945892418811210
43. Radajewski K, Wierzchowska M, Grzanka D, Antosik P, Zdrenka M, Burduk P. Tissue remodelling in chronic rhinosinusitis - review of literature. *Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology*. 2019;73(5):1-4. doi:10.5604/01.3001.0013.4121
44. Bassiouni A, Chen PG, Wormald PJ. Mucosal remodeling and reversibility in chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2013;13(1):4-12. doi:10.1097/ACI.0B013E32835AD09E
45. Watelet JB, Dogne JM, Mullier F. Remodeling and Repair in Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015;15(6). doi:10.1007/S11882-015-0531-3
46. 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(12). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0082373
47. van Bruaene N, Perez-Novo C, van Crombruggen K, et al. Inflammation and remodelling patterns in early stage chronic rhinosinusitis. *Clinical and Experimental Allergy*. 2012;42(6):883-890. doi:10.1111/J.1365-2222.2011.03898.X
48. Do TQ, Barham HP, Earls P, et al. Clinical implications of mucosal remodeling from chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2016;6(8):835-840. doi:10.1002/ALR.21754
49. Shi LL, Xiong P, Zhang L, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;68(1):101-109. doi:10.1111/ALL.12064
50. Amirapu S, Biswas K, Radcliff FJ, Wagner Mackenzie B, Ball S, Douglas RG. Sinonasal Tissue Remodelling during Chronic Rhinosinusitis. *International Journal of Otolaryngology*. 2021;2021:1-9. doi:10.1155/2021/7428955

51. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15(12):786-801. doi:10.1038/NRM3904
52. Cowin SC. Tissue growth and remodeling. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2004;6:77-107. doi:10.1146/ANNUREV.BIOENG.6.040803.140250
53. Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: A dynamic niche in cancer progression. *Journal of Cell Biology*. 2012;196(4):395-406. doi:10.1083/JCB.201102147
54. Hynes RO. The extracellular matrix: Not just pretty fibrils. *Science*. 2009;326(5957):1216-1219. doi:10.1126/SCIENCE.1176009
55. Hohenester E, Engel J. Domain structure and organisation in extracellular matrix proteins. *Matrix Biology*. 2002;21(2):115-128. doi:10.1016/S0945-053X(01)00191-3
56. Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(10):712-723. doi:10.1038/NRI2852
57. Sautter NB, Delaney KL, Hausman FA, Trune DR. Tissue remodeling gene expression in a murine model of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122(4):711-717. doi:10.1002/LARY.22148
58. Nakayama T, Hirahara K, Onodera A, et al. Th2 cells in health and disease. *Annual Review of Immunology*. 2017;35:53-84. doi:10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-051116-052350
59. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;73(5):993-1002. doi:10.1111/ALL.13373
60. Rehl RM, Balla AA, Cabay RJ, Hearp ML, Pytynia KB, Joe SA. Mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2007;21(6):651-657. doi:10.2500/AJR.2007.21.3096
61. Lee YM, Kim SS, Kim HA, et al. Eosinophil Inflammation of Nasal Polyp Tissue: Relationships with Matrix Metalloproteinases, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1, and Transforming Growth Factor- β 1. *Journal of Korean Medical Science*. 2003;18(1):97-102. doi:10.3346/JKMS.2003.18.1.97
62. van Bruaene N, Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2011;11(1):8-11. doi:10.1097/ACI.0B013E32834233EF
63. Huang CC, Wang CH, Wu PW, et al. Increased nasal matrix metalloproteinase-1 and -9 expression in smokers with chronic rhinosinusitis and asthma. *Scientific Reports*. 2019;9(1). doi:10.1038/S41598-019-51813-6
64. Shapiro SD, Senior RM. Matrix metalloproteinases: Matrix degradation and more. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1999;20(6):1100-1102. doi:10.1165/AJRCMB.20.6.F151

65. Nemati S, Keihanian F, Saeidinia A, Bakhshaei M. Effect of bevacizumab on growth of human nasal polyposis in vitro; an off-label use of anti-angiogenic agent for nasal polyposis treatment. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019;13:3383-3389. doi:10.2147/DDDT.S219724
66. Kou W, Hu GH, Yao HB, et al. Regulation of transforming growth factor- β 1 activation and expression in the tissue remodeling involved in chronic rhinosinusitis. *ORL*. 2012;74(3):172-178. doi:10.1159/000338799
67. Filer A, Pitzalis C, Buckley CD. Targeting the stromal microenvironment in chronic inflammation. *Current Opinion in Pharmacology*. 2006;6(4):393-400. doi:10.1016/J.COPH.2006.03.007
68. Klingberg F, Hinz B, White ES. The myofibroblast matrix: Implications for tissue repair and fibrosis. *Journal of Pathology*. 2013;229(2):298-309. doi:10.1002/PATH.4104
69. Suwara MI, Green NJ, Borthwick LA, et al. IL-1 α released from damaged epithelial cells is sufficient and essential to trigger inflammatory responses in human lung fibroblasts. *Mucosal Immunology*. 2014;7(3):684-693. doi:10.1038/MI.2013.87
70. Gosepath J, Brieger J, Lehr HA, Mann WJ. Expression, localization, and significance of vascular permeability/vascular endothelial growth factor in nasal polyps. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(1):7-13. doi:10.1177/194589240501900102
71. Kanai K, Okano M, Fujiwara T, et al. Effect of prostaglandin D₂ on VEGF release by nasal polyp fibroblasts. *Allergology International*. 2016;65(4):414-419. doi:10.1016/J.ALIT.2016.03.003
72. Kim DH, Chu HS, Lee JY, Hwang SJ, Lee SH, Lee HM. Up-regulation of MUC5AC and MUC5B mucin genes in chronic rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2004;130(6):747-752. doi:10.1001/ARCHOTOL.130.6.747
73. Xia W, Bai J, Wu X, et al. Interleukin-17A promotes MUC5AC expression and goblet cell hyperplasia in nasal polyps via the act1-mediated pathway. *PLoS ONE*. 2014;9(6). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0098915
74. Yan D, Ye Y, Zhang J, Zhao J, Yu J, Luo Q. Human Neutrophil Elastase Induces MUC5AC Overexpression in Chronic Rhinosinusitis Through miR-146a. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2020;34(1):59-69. doi:10.1177/1945892419871798
75. Luo Q, Zhang Z, Liu D, Feng K, Jin X, Zhang J. Human neutrophil elastase induces MUC5AC overexpression in chronic rhinosinusitis through tumour necrosis factor- α converting enzyme. *Acta Oto-Laryngologica*. 2016;136(6):641-648. doi:10.3109/00016489.2016.1144145
76. Tos M, Mogensen C. Mucus production in chronic maxillary sinusitis: A quantitative histopathological study. *Acta Oto-Laryngologica*. 1984;97(1-2):151-159. doi:10.3109/00016488409130975

77. Kim DY, Cho SH, Takabayashi T, Schleimer RP. Chronic rhinosinusitis and the coagulation system. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 2015;7(5):421-430. doi:10.4168/AAIR.2015.7.5.421
78. van der Poll T. Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung. *Critical Care*. 2008;12(SUPPL. 6). doi:10.1186/CC7026
79. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(3). doi:10.1016/J.JACI.2013.02.003
80. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(1):49-57. doi:10.1164/RCCM.201207-1292OC
81. Barham HP, Osborn JL, Snidvongs K, Mrad N, Sacks R, Harvey RJ. Remodeling changes of the upper airway with chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2015;5(7):565-572. doi:10.1002/ALR.21546
82. Bauer WH. Maxillary sinusitis of dental origin. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery*. 1943;29(3):B133-B151. doi:10.1016/S0096-6347(43)90011-0
83. Aukštakalnis R, Simonavičiūtė R, Simuntis R. Treatment options for odontogenic maxillary sinusitis: a review. *Stomatologija*. 2018;20(1):22-26.
84. Brescia G, Saia G, Apolloni F, Marioni G. A novel nasal endoscopic approach for removing displaced dental implants from the maxillary sinus. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2017;38(1):92-95. doi:10.1016/J.AMJOTO.2016.09.005
85. Brescia G, Fusetti S, Apolloni F, Marioni G, Saia G. Displaced Dental Materials in the Maxillary Sinus: An Original Series. Analysis and Definition of a Surgical Decision-Making Process. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 2019;128(3):177-183. doi:10.1177/0003489418812898
86. Little RE, Long CM, Loehrl TA, Poetker DM. Odontogenic sinusitis: A review of the current literature. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2018;3(2):110-114. doi:10.1002/LIO2.147
87. Menditti D, Laino L, di Domenico M, et al. Cysts and pseudocysts of the oral cavity: Revision of the literature and a new proposed classification. *In Vivo*. 2018;32(5):999-1007. doi:10.21873/INVIVO.11340
88. Goyal VK, Ahmad A, Turfe Z, Peterson EI, Craig JR. Predicting Odontogenic Sinusitis in Unilateral Sinus Disease: A Prospective, Multivariate Analysis. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2021;35(2):164-171. doi:10.1177/1945892420941702
89. Brook I. Sinusitis of odontogenic origin. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2006;135(3):349-355. doi:10.1016/J.OTOHNS.2005.10.059
90. Eggmann F, Connert T, Bühler J, Dagassan-Berndt D, Weiger R, Walter C. Do periapical and periodontal pathologies affect Schneiderian membrane

- appearance? Systematic review of studies using cone-beam computed tomography. *Clinical Oral Investigations*. 2017;21(5):1611-1630. doi:10.1007/S00784-016-1944-7
91. Vidal F, Coutinho TM, Carvalho Ferreira D de, Souza RC de, Gonçalves LS. Odontogenic sinusitis: a comprehensive review. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2017;75(8):623-633. doi:10.1080/00016357.2017.1372803
 92. Snidvongs K, Lam M, Sacks R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2012;2(5):376-385. doi:10.1002/ALR.21032
 93. Kuhar HN, Tajudeen BA, Mahdavinia M, Gattuso P, Ghai R, Batra PS. Inflammatory infiltrate and mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with and without polyps: structured histopathologic analysis. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2017;7(7):679-689. doi:10.1002/ALR.21943
 94. Brescia G, Alessandrini L, Giacomelli L, et al. A classification of chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on structured histopathology. *Histopathology*. 2020;76(2):296-307. doi:10.1111/HIS.13969
 95. Brescia G, Alessandrini L, Marioni G. Structured histopathology for endotyping and planning rational treatment in chronic rhinosinusitis. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2021;42(1). doi:10.1016/J.AMJOTO.2020.102795
 96. Manani G BCZGFE. Stato attuale della sedazione cosciente in odontoiatria/Contemporary state of sedation in dentistry. . *Dental Cadoms* . Published online 2012.
 97. Contro G, Brescia G, Alessandrini L, et al. Neutrophil infiltrates and eosinophil aggregates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and EGPA. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(5):1949-1957. doi:10.1007/S10067-020-05474-W
 98. Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, et al. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *BioMed Research International*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/9095275
 99. Shafizadeh M, Amid R, Mahmoum M, Kadkhodazadeh M. Histopathological characterization of peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Oral Biology*. 2021;132. doi:10.1016/J.ARCHORALBIO.2021.105288
 100. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *Journal of Clinical Periodontology*. 2001;28(6):517-523. doi:10.1034/J.1600-051X.2001.028006517.X
 101. Gualini F, Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *Journal of Clinical Periodontology*. 2003;30(1):14-18. doi:10.1034/J.1600-051X.2003.300103.X
 102. Obădan F, Crăițoiu Ș, Manolea HO, Hîncu MC, Iacov-Crăițoiu MM. The evaluation of the morphological evolution of the tissue integration of dental implants through conventional histology and immunohistochemistry techniques. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018;59(3):851-859.

103. Mynatt RG, Do J, Janney C, Sindwani R. Squamous metaplasia and chronic rhinosinusitis: A clinicopathological study. *American Journal of Rhinology*. 2008;22(6):602-605. doi:10.2500/AJR.2008.22.3236

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il mio Relatore, il Prof. Gino Marioni, e il correlatore, il Dr Giuseppe Brescia, per avermi dato l'opportunità di partecipare alla stesura dell'articolo "Odontogenic chronic rhinosinusitis: Structured histopathology evidence" e per la disponibilità dimostratami.

Ringrazio l'Istituto di Anatomia Patologica, la Clinica Odontoiatrica, la Chirurgia Maxillofacciale e l'Università degli Studi di Padova per il contributo alla realizzazione di questo studio.