

Diagnosi differenziale dei polipi nasali in età pediatrica

Differential diagnosis of nasal polyps in pediatric age

A cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP

Giuseppe Fabio Parisi¹, Cristiana Indolfi², Lucia Diaferio³,
Daniele Ghiglioni⁴, Giulia Brindisi⁵, Annamaria Zicari⁵,
Giuseppe Marchese⁶, Michele Miraglia del Giudice² (coordinatore)

¹ UOC Broncopneumologia Pediatrica, Ospedale "San Marco", Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania; ² Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; ³ UOC Pediatria Generale e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale-Policlinico", Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII, Bari"; ⁴ Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, UOSD Pediatria Alta Intensità di Cura, Ambulatorio Allergologia Pediatrica, Milano; ⁵ UOS Allergologia Pediatrica, Sapienza Università di Roma; ⁶ Pediatra di libera scelta, Valcamonica, ATS della Montagna, Brescia

RIASSUNTO

I polipi nasali sono neoformazioni infiammatorie e iperplastiche benigne della mucosa dei seni paranasali. Il loro riscontro non è usuale nei bambini ma essi sono inclusi tra le cause di ostruzione nasale, sintomo molto frequente in età pediatrica. La loro manifestazione più comune è nei pazienti con rinosinusite cronica, ma essi possono essere la spia di patologie sistemiche quali la fibrosi cistica, la discinesia ciliare primitiva o le immunodeficienze. Il crescente interesse nei confronti dei polipi nasali deriva non solo dagli aspetti eziologici ma anche dalle nuove possibilità terapeutiche, rappresentate dall'impiego dei farmaci biologici.

PAROLE CHIAVE: polipi, poliposi nasale, rinosinusite cronica, farmaci biologici, bambini

SUMMARY

Nasal polyps are benign inflammatory and hyperplastic outgrowths of the sinonasal mucosa. Their occurrence is not usual in children but they are included among the causes of nasal obstruction, a very common symptom in pediatric age. Their most common manifestation is in patients with chronic rhinosinusitis but they can be a telltale sign of systemic diseases such as cystic fibrosis, primitive ciliary dyskinesia, or immunodeficiencies. The growing interest in nasal polyps stems not only from etiologic aspects but also from new therapeutic possibilities, represented by the use of biologic drugs.

KEY WORDS: polyps, nasal polyposis, chronic rhinosinusitis, biologic drugs, children

INTRODUZIONE

L'ostruzione nasale è un sintomo molto frequente nei bambini e una causa usuale di consulto del pediatra o dello specialista. Mentre i ragazzini e gli adolescenti possono esprimere

Documenti dalle
nostre Commissioni

CORRISPONDENZA

Giuseppe F. Parisi
gf.parisi@policlinico.unict.it

Conflitto di interessi: Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Come citare questo articolo: Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP, a cura della. Parisi GF, Indolfi C, Diaferio L, et al. Diagnosi differenziale dei polipi nasali in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(03):28-33. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-13>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

re e descrivere il loro disagio, per i bambini più piccoli è la famiglia che nota la presenza di segni o sintomi; ciò cambia la prospettiva della sintomatologia. Le cause più frequenti di questa condizione clinica sono le riniti (infettive e non), l'ipertrofia adenoidea o la deviazione del setto. Tuttavia, benché certamente meno frequenti rispetto a tali patologie, anche i polipi nasali (PN) possono essere responsabili di ostruzione nasale¹. L'interesse clinico-scientifico nei confronti dei PN deriva non solo dalla possibile presenza di patologie sistemiche di cui essi sarebbero la spia ma anche dalle recenti opzioni terapeutiche rappresentate dall'impiego dei farmaci biologici.

DEFINIZIONE ED EZIOPATOGENESI DEI POLIPI NASALI

I PN sono neoformazioni infiammatorie e iperplastiche benigne della mucosa dei seni paranasali. La loro manifestazione più comune è nei pazienti con rinosinusite cronica (CRS), ma essi possono essere la spia di patologie sistemiche quali la fibrosi cistica (FC), la discinesia ciliare primitiva (DCP) o le immunodeficienze². La poliposi nasale associata a rinosinusite cronica (CRSwNP) rappresenta una entità clinica ben definita e distinta rispetto alla rinosinusite senza PN (CRSSNP), così come evidenziato nella recente *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) 2020^{3,4}.

I PN possono essere classificati in tre gruppi: localizzati, diffusi e sistemici (Tab. I).

I PN localizzati sono tipicamente reattivi a isolati processi infiammatori o neoplastici. Questi corrispondono ai primi due tipi della vecchia classificazione di Stammberger, ovvero i polipi antrocoanali, detti anche polipi di Killian (polipi unilaterali isolati che originano dal seno mascellare e passano nella cavità nasale e, attraverso la narice posteriore, al rinofaringe), e i grandi polipi coanali (grandi polipi nella cavità nasale, provenienti principalmente dal contatto delle due superfici mucose all'interno dei seni etmoidali o del recesso sfenoetmoidale)⁵.

La poliposi nasale diffusa è la conseguenza di processi infiammatori multipli di varia natura. Tale condizione è spesso osservata nei pazienti con CRSwNP che, a sua volta, ha molteplici eziologie. Nell'emisfero occidentale, i PN nel contesto della CRSwNP sono principalmente il risultato di eosinofilia guidata dalle cellule T-helper 2 (Th2) e mediata dalle immunoglobuline-E (IgE) e da elevati

livelli di interleuchina-5 (IL-5), spesso associata a fattori ambientali e/o fattori scatenanti allergici stagionali. Vi è anche la possibilità di una eziologia non guidata dagli eosinofili ma tali forme sono decisamente meno frequenti⁶.

La poliposi nasale sistemica è quella che si può manifestare in pazienti affetti da malattie sistemiche con manifestazioni nasali. In questa categoria troviamo la FC, la DCP, la granulomatosi eosinofila con poliangerite (EGPA), in precedenza nota come sindrome di Churg-Strauss⁷. Nei pazienti con FC e DCP la formazione dei polipi è principalmente imputabile a una infiammazione mediata dai neutrofilici che sono presenti in gran numero per la maggiore predisposizione nei confronti di colonizzazioni batteriche. Esistono comunque altre teorie che propongono come agenti causali anche le colonizzazioni da miceti, nonché una massiccia risposta infiammatoria innescata da esotossine prodotte da *Staphylococcus aureus*⁸. La fisiopatologia dei PN può essere varia. Con l'avanzare dell'età, si verificano una serie di cambiamenti anatomici e funzionali che portano alla stasi di muco denso e alla ridotta eliminazione di sostanze irritanti e agenti biologici (virus, batteri, funghi), rendendo i pazienti più inclini a sviluppare polipi. Ciò spiega perché in assenza di patologie predisponenti, la poliposi nasale non è una condizione frequente in pediatria. Questi cambiamenti includono una diminuzione della frequenza del battito ciliare con ridotta clearance mucociliare, l'atrofia della mucosa seno-nasale con ridotta vascolarizzazione e ridotta secrezione di muco. Tutti questi fattori provocano una maggiore permeabilità della membrana basale epiteliale e una distorsione nella normale regolazione osmotica tra le cellule con formazione di edema e innesco dei meccanismi della flogosi cronica, che portano a un aumento localizzato delle dimensioni delle cellule e dei tessuti².

L'istopatologia dei PN dipende principalmente dalla natura degli stessi. I polipi nei pazienti con CRSwNP tendono ad avere una maggiore eosinofilia tissutale, plasmacellule, macrofagi ed elevati livelli locali di IL-5 e IgE. Altri reperti caratteristici sono i cosiddetti cristalli di Charcot-Leyden, la cui presenza sembrerebbe tipicamente correlata a risultati endoscopici peggiori⁹.

EPIDEMIOLOGIA

Nei bambini, la poliposi nasale è una condizione rara, con una frequenza stimata dello 0,1%, ma con un impatto negativo sulla qualità

TABELLA I. Classificazione dei polipi nasali. *Classification of nasal polyps.*

Tipi di polipi nasali	Eziologia	Entità clinica associata
Localizzati	Isolati processi infiammatori	Polipi antrocoanali, grandi polipi coanali
Diffusi	Processi infiammatori multipli	Rinosinusite cronica con polipi nasali
Sistemici	Correlata alla patologia sistemica	Fibrosi cistica, discinesia ciliare primitiva, immunodeficienze, granulomatosi eosinofila con poliangerite

della vita significativo¹⁰. I dati epidemiologici sono scarsi e in età pediatrica la maggior parte degli studi pubblicati si riferisce a bambini con malattie sistemiche sottostanti. Larsen et al. hanno calcolato una incidenza media di PN sintomatici compresa tra lo 0,86 e 0,39 per mille all'anno rispettivamente per maschi e femmine, con tassi crescenti con l'avanzare dell'età. In questo studio, l'incidenza complessiva stimata di PN sintomatici era dello 0,627 per mille all'anno ma, in particolare, nessun paziente aveva meno di 10 anni di età¹¹. Più recentemente, Caimmi et al. hanno segnalato 56 pazienti pediatrici con PN con un'età media di 11,8 anni; il 50% dei pazienti presentava un polipo unilaterale e una diagnosi di polipo antrocoanale¹².

CLINICA

La poliposi nasale deve essere sospettata nei pazienti con ostruzione nasale progressiva, congestione nasale e/o facciale, rinorrea e diminuzione dell'olfatto. L'unilateralità dei sintomi, l'anamnesi positiva per eventi di epistassi, l'otite media cronica, la bronchite ricorrente e/o la polmonite devono essere sempre indagate in quanto possono orientare il medico verso un'etiologia di malattia sistemica¹⁰.

La poliposi nasale è una diagnosi clinica basata sulla rinoscopia anteriore o su un esame endoscopico nasale. Se sono presenti PN, l'esame endoscopico rivelerà masse unilaterali o bilaterali, mobili, lisce, grigie e semitraslucide originate dal meato medio o dal recesso sfenoetmoide (Fig. 1). I pazienti i cui sintomi non migliorano dopo un'adeguata terapia medica avranno bisogno di un'ulteriore valutazione con una tomografia computerizzata (TC)^{2,13}. Gli studi di *imaging*, come la TC dei seni paranasali (TC SPN) o la risonanza magnetica dei seni paranasali, sono talvolta necessari per valutare la gravità della malattia e possono aiutare nella pianificazione chirurgica, se indicata^{2,7}.

POLIPOSI NASALE E RINOSINUSITE CRONICA

La CRS è una patologia che colpisce il 3-5% dei bambini¹⁴.

Secondo l'EPOS 2020, la CRS nei bambini è definita come la presenza per più di 12 settimane di due o più sintomi, uno dei quali dovrebbe essere ostruzione/congestione nasale o secrezione nasale (gocciolamento nasale anteriore/posteriore) associate al dolore facciale o tosse. Tali reperti clinici devono essere associati a segni endoscopici (PN e/o secrezione mucopurulenta principalmente dal meato medio e/o edema/ostruzione della mucosa principalmente nel meato medio) e/o modifiche alla TC-SPN (alterazioni della mucosa all'interno del complesso ostiomeatale e/o seni)⁴.

In questi pazienti la tosse è causata dal *post-nasal-drip* e può essere secca o catarrale, manifestandosi in ogni momento della giornata, con peggioramento di notte e al risveglio mattutino. Tale sintomo è

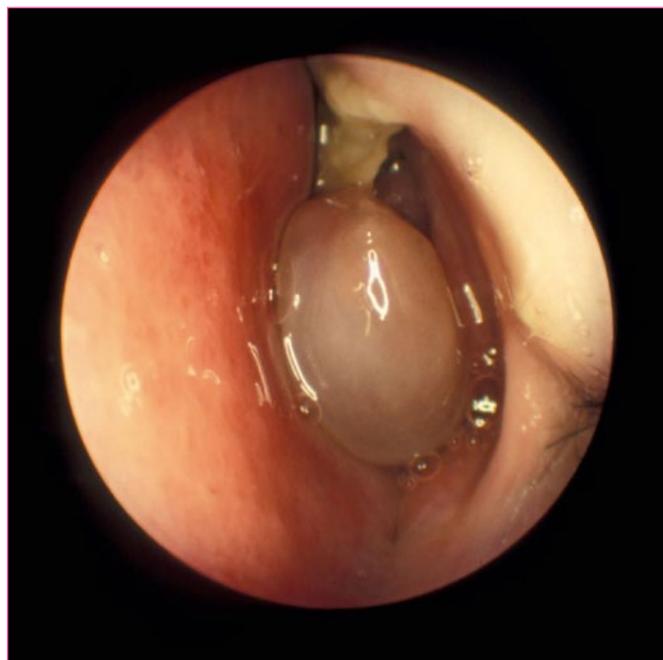


FIGURA 1. Immagine endoscopica di polipo nasale. *Endoscopic view of a nasal polyp.*

stato incluso nella definizione di CRS poiché rappresenta il sintomo più comune nei bambini con CRS (88%), mentre il sintomo più comune negli adulti è l'iposmia (79%)^{10,15}.

La minore prevalenza di CRS nei bambini è in parte causata dalla difficoltà nel valutare questa condizione principalmente a causa di: (1) sintomi che si sovrappongono ad altre comuni malattie delle vie respiratorie superiori; (2) esame clinico incompleto (l'endoscopia nasale e/o l'*imaging* non sono sempre disponibili o eseguibili durante l'infanzia); (3) scarsa considerazione di tale patologia da parte degli operatori sanitari¹⁰.

Sia negli adulti che nei bambini, la patogenesi della CRS è correlata a un'alterazione dell'omeostasi del drenaggio seno-nasale, che in condizioni normali è garantita dalla pervietà degli osti sinusali, dalla presenza di un'adeguata e attiva produzione di muco e da un'efficace funzione ciliare. Tuttavia, i bambini hanno fattori di rischio unici per CRS rispetto agli adulti, quali il minore e tardivo sviluppo dei seni paranasali e la facile ostruibilità del complesso osteo-meatale. Tali condizioni sono a loro volta favorite dall'infiammazione allergica, dalla ricorrenza delle infezioni delle vie respiratorie superiori e dall'ipertrofia adenoidea, che sono condizioni comuni nell'infanzia¹⁰. Quest'ultimo fattore è particolarmente importante se si considera che la prevalenza dell'ipertrofia adenoidea è del 34% nella popolazione pediatrica, essendo la causa più comune di ostruzione nasale nell'infanzia, soprattutto nei bambini più piccoli¹⁶, e ciò a causa delle minori dimensioni delle vie aeree superiori nei bambini e della vicinanza ai seni

paranasali. Infatti, un ingrossamento delle adenoidi può ostruire i loro osti o alterare il drenaggio delle secrezioni a livello del rinofaringe, causando ostruzione nasale posteriore con ritenzione di muco. In aggiunta, oltre a causare ostruzioni meccaniche, le adenoidi rappresentano un serbatoio per batteri patogeni, poiché la loro superficie è potenzialmente ricoperta da biofilm, che può essere responsabile della persistenza della malattia e della ridotta efficacia degli antibiotici¹⁰.

Per quanto riguarda l'associazione tra CRS e PN, la patogenesi è ancora solo parzialmente chiarita. Storicamente, la CRSwNP era considerata una manifestazione di allergia, che veniva trattata principalmente con corticosteroidi, mentre la CRSsNP era considerata il risultato di una malattia batterica acuta per la quale venivano somministrati antibiotici. Tuttavia, molti studi hanno dimostrato che la patogenesi di queste condizioni è più complessa. L'opinione emergente è che la CRS sia una sindrome eterogenea con un'eziologia multifattoriale risultante da un'interazione disfunzionale tra vari fattori ambientali e il sistema immunitario dell'ospite, che porta a un'infiammazione cronica, analogamente a quanto è stato dimostrato per l'asma e le basse vie aeree¹⁰.

L'infiammazione cronica porta al rimodellamento tissutale dei seni paranasali in modo simile a quanto descritto nell'asma: il rimodellamento della mucosa che porta alla formazione di polipi è caratterizzato da una riduzione di TGF- β e da un aumento delle metallo-proteinasi, mentre la CRSsNP è una malattia fibrotica, con un surplus di TGF- β e un'elevata deposizione di collagene¹⁷. Di conseguenza, gli eosinofili non sono essenziali per il rimodellamento e la formazione di PN.

POLIPOSI NASALE E PATOLOGIE ALLERGICHE

Nei pazienti con CRSwNP, l'incidenza riportata di asma può arrivare anche al 70%^{18,19}. In particolare, l'asma condivide con la CRS endotipi simili, vale a dire l'asma eosinofilo e l'asma neutrofilico o pauci-granulocitico²⁰. Asma e PN sono anche associati nella triade di Samter/Widal, che comprende asma, CRSwNP grave e allergia ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)²¹. La prevalenza della triade, attualmente nota come malattia respiratoria esacerbata da FANS (NERD), tra i pazienti adulti con CRSwNP è del 16%¹⁹, ma questa condizione non è una prerogativa dell'età adulta, poiché è stata segnalata in adolescenti e bambini di appena 7 anni. Quindi, la diagnosi di NERD dovrebbe essere sospettata anche in questa fascia di età in caso di gravi PN²².

Per quanto riguarda la rinite allergica, la sua associazione con la CRS è ancora controversa sia negli adulti che nei bambini, con alcuni studi che mostrano una sensibilizzazione per aeroallergeni in oltre il 50% dei bambini con CRS²³ e altri che invece hanno riscontrato una prevalenza di rinite allergica simile tra i bambini con CRS e la popolazione generale²⁴. Gli studi disponibili su questo argomento differiscono in termini di metodologia, ostacolando una valutazio-

ne globale; tuttavia, si ritiene attualmente che la sensibilizzazione allergica svolga un ruolo nello sviluppo della CRS, specialmente nei bambini più grandi e, in effetti, l'EPOS 2020 suggerisce di considerare i test allergologici in questi pazienti⁴.

POLIPOSI NASALE E PATOLOGIE CRONICHE

La FC è la causa più comune di PN nella popolazione pediatrica: quasi tutti i pazienti affetti da FC soffrono di CRS e i polipi iniziano a svilupparsi intorno ai 5 anni²⁵. Pertanto, la FC dovrebbe essere esclusa in qualsiasi bambino che si presenti con CRSwNP. Allo stesso modo, anche la DCP dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale di questi bambini. In modo simile alla FC, nella DCP, la CRS si sviluppa durante l'infanzia e dura fino all'età adulta, motivo per cui praticamente tutti i pazienti con DCP mostrano pansinusite alle scansioni TC e la poliposi nasale è riportata nel 10% dei bambini e nel 75% degli adulti²⁶. Questi pazienti presentano frequentemente anche aplasia o ipoplasia del seno frontale e/o sfenoidale²⁶. Per quanto riguarda le immunodeficienze, le condizioni più frequenti che causano la CRS sono l'immunodeficienza comune variabile (10% dei casi) e il deficit di IgA (6% dei casi)²⁷. Nei bambini e negli adolescenti con CRS cronica/ricorrente con o senza PN, devono essere valutati i livelli sierici di immunoglobuline: quando il sospetto è alto, può essere presa in considerazione anche una valutazione dei titoli anticorpali sierici specifici in risposta agli antigeni del vaccino, insieme al rinvio a un immunologo¹⁰.

Infine, non meno importanti, le vasculiti ANCA-associate, come la granulomatosi con poliangerite (GPA, precedentemente nota come granulomatosi di Wegener) e la granulomatosi eosinofila con poliangerite (EGPA, precedentemente nota come sindrome di Churg-Strauss), colpiscono frequentemente e gravemente le vie aeree superiori e i seni paranasali. Tali patologie dovrebbero quindi essere incluse nella diagnosi differenziale dei PN¹⁰.

TERAPIA DEI POLIPI NASALI

Gli steroidi nasali rappresentano il cardine del trattamento dei PN. La loro azione antinfiammatoria consente di ottenere sia negli adulti che nei bambini un miglioramento dei sintomi con riduzione delle dimensioni del polipo e la prevenzione delle recidive dopo l'intervento chirurgico, con effetti collaterali rari e minori (i più comuni sono l'epistassi e l'irritazione nasale)²⁸. Nei bambini più piccoli refrattari a un'appropriata terapia medica, l'adenoidectomia è considerata l'intervento chirurgico di prima scelta¹⁰, seguita dalla cosiddetta FESS (*Functional Endoscopic Sinus Surgery*), ovvero la chirurgia funzionale endoscopica dei seni paranasali che viene effettuata per risolvere i problemi di cattiva ventilazione e di drenaggio naso-sinusale alla base delle forme croniche o recidivanti di sinusite e delle forme acute complicate^{4,10}.

Il capitolo più interessante e innovativo sul trattamento dei PN è quello che riguarda i farmaci biologici.

Dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che inibisce le vie di segnalazione mediate da IL-4 e IL-13. Per tale motivo, trova già indicazione nei pazienti di età superiore ai 6 anni con dermatite atopica grave e nell'asma severo. Il ruolo di dupilumab nell'infiammazione delle alte vie aeree, quella responsabile della formazione dei PN, deriva dalle misure secondarie di *outcome* negli studi effettuati sull'asma. Tra i primi, Wenzel et al. hanno valutato dupilumab nei pazienti con asma grave misurandone gli effetti sulle esacerbazioni di malattia. Tra le misure secondarie di *outcome*, vi erano però pure le risposte al questionario *Sinonasal Outcome Test-22* (SNOT-22): nel gruppo dupilumab si è verificata una diminuzione statisticamente significativa di 8,26 punti di SNOT-22 rispetto a un aumento di 0,23 punti nel gruppo placebo²⁹. Tale studio antesignano ha aperto le porte a tutta una serie di *trial* clinici seguenti che hanno valutato, e dimostrato, l'efficacia di dupilumab anche nella CRSwNP. Oggi, dupilumab trova quindi indicazione come terapia aggiuntiva a corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP severa per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non fornisce un controllo adeguato della malattia.

Per quanto riguarda gli altri farmaci biologici, la terapia con anti-IgE (omalizumab) è stata proposta per la CRS con risultati contrastanti. Per tale motivo, non vi sono evidenze sufficienti per raccomandarne l'utilizzo nei pazienti con CRSwNP^{4,10,30}. Infine, per quanto riguarda mepolizumab (anti IL-5), c'è solo uno studio che ha mostrato una significativa riduzione della necessità di intervento chirurgico e un miglioramento dei sintomi nei pazienti con CRSwNP. Per questo motivo, EPOS 2020 ha accolto favorevolmente la possibilità di trattare i pazienti con CRSwNP con questo farmaco ma ulteriori studi sono necessari^{4,30}.

CONCLUSIONI

I PN non sono frequenti in età pediatrica ma la loro presenza deve sempre far sospettare una patologia infiammatoria locale oppure una malattia sistemica. Ulteriori studi sono necessari per chiarire meglio i meccanismi eziopatogenetici alla base della formazione dei polipi che consentirebbe di identificare al meglio i pazienti potenzialmente candidati alla terapia con farmaci biologici per i quali ancora vi sono evidenze limitate, sebbene incoraggianti, soprattutto in età pediatrica.

Bibliografia

- 1 Frank S, Schoem SR. Nasal obstruction in the infant. *Pediatr Clin North Am* 2022;69:287-300. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.12.002>
- 2 del Toro E, Portela J. Nasal polyps. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022.
- 3 Hopkins C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *N Engl J Med* 2019;381:55-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1800215>
- 4 Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020;58(Suppl. S29):1-464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
- 5 Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery. Philadelphia, PA: USA BC Decker 1991.
- 6 Bachert C, Akdis CA. Phenotypes and emerging endotypes of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:621-628. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.05.004>
- 7 Ta NH. Will we ever cure nasal polyps?. *Ann R Coll Surg Engl* 2019;101:35-39. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0149>
- 8 Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:605-612. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.013>
- 9 Snidvongs K, Lam M, Sacks R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2:376-385. <https://doi.org/10.1002/alf.21032>
- 10 Di Cicco ME, Bizzoco F, Morelli E, et al. Nasal polyps in children: the early origins of a challenging adulthood condition. *Children (Basel)* 2021;8:997. <https://doi.org/10.3390/children8110997>
- 11 Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2002;122:179-182.
- 12 Caimmi D, Matti E, Pelizzo G, et al. Nasal polyposis in children. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012;26(Suppl. 1):S77-S83.
- 13 Cingi C, Demirbas D, Ural A. Nasal polyposis: an overview of differential diagnosis and treatment. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2011;5:241-252. <https://doi.org/10.2174/187221311797264900>
- 14 Gilani S, Shin JJ. The burden and visit prevalence of pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157:1048-1052. <https://doi.org/10.1177/0194599817721177>
- 15 Snidvongs K, Sangubol M, Poachanukoon O. Pediatric versus adult chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:29. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00924-6>
- 16 Pereira L, Monyror J, Almeida FT, et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018;38:101-112. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.001>
- 17 Bachert C, Zhang N, van Zele T, et al. Chronic rhinosinusitis: from one disease to different phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(Suppl. 22):2-4. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2012.01318.x>
- 18 Bachert C, Zhang N, Holtappels G, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:962-968.e9686. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.007>
- 19 Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1431-1440. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.010>
- 20 Di Cicco M, D'Elios S, Peroni DG, et al. The role of atopy in asthma development and persistence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20:131-137. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000627>
- 21 Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2019;74:28-39. <https://doi.org/10.1111/all.13599>
- 22 Tuttle KL, Schneider TR, Henrickson SE, et al. Aspirin-exacerbated

- respiratory disease: not always "adult-onset". *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:756-758. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.05.016>
- ²³ Anamika A, Chakravarti A, Kumar R. Atopy and quality of life in pediatric chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2019;33:586-590. <https://doi.org/10.1177/1945892419854266>
- ²⁴ Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:343-347. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.12.006>
- ²⁵ Weber SA, Ferrari GF. Incidence and evolution of nasal polyps in children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74:16-20. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30745-x](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30745-x)
- ²⁶ Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia* 2015;4:2. <https://doi.org/10.1186/s13630-014-0011-8>
- ²⁷ Ocampo CJ, Peters AT. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:34-38. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3831>
- ²⁸ Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD011996.
- ²⁹ Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-2466. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304048>
- ³⁰ Geng B, Dilley M, Anterasian C. Biologic therapies for allergic rhinitis and nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021;21:36. <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01013-y>