

Citologia nasale: ruolo nella diagnosi delle rinosinusiti croniche

Giulia Gramellini

La rinosinusite cronica (RSC) è un processo infiammatorio iperplastico che coinvolge i seni paranasali e le cavità nasali. Si stima che circa il 12,8%¹ della popolazione ne sia affetto, percentuale che sale al 57%² nei pazienti asmatici, arrivando a essere la co-patologia più frequente in quelli affetti da asma grave. Si registra una netta correlazione fra asma con profilo infiammatorio di tipo T2 e maggior ricorrenza di poliposi nasale, come a indicare una medesima patogenesi dei due processi infiammatori.

Fino a poco tempo fa la RSC veniva, in maniera molto semplicistica, suddivisa in RSC con polipi (CRSwNP) e RSC senza polipi (CRSsNP). Nel 2020 è stato pubblicato il nuovo *European Position Paper In Rhinosinusitis And Nasal Polyps* (EPOS)³ che ha focalizzato l'attenzione proprio sull'importanza dell'endotipizzazione (intesa come insieme dei meccanismi cellulari e molecolari alla base dell'infiammazione) e della fenotipizzazione (manifestazione

clinica della patologia) per una corretta diagnosi e un appropriato percorso terapeutico (Figure 1-2).

Le RSC vengono dunque divise in primarie e secondarie; parliamo invece di RSC localizzate o diffuse in base al coinvolgimento dei vari seni paranasali da parte dei processi sinusitici. Sicuramente quelle di maggior interesse rinoallergologico sono le "primarie diffuse" perché sono i quadri patologici che si presentano con maggior gravità, minor risposta alle terapie standard e maggior tasso di recidiva.

Dal punto di vista patogenetico osserviamo fattori dell'ospite che interagiscono con fattori ambientali determinando un danno alla barriera della mucosa nasale con successiva sua permeabilizzazione. Questo determina il passaggio di antigeni esterni che innescano i processi infiammatori che possono essere di tre tipi: T1, T2, T3.

L'endotipo più importante nelle RSC è sicuramente quello determinato dall'infiammazione di tipo T2 che ha come protagonista l'eosinofilo dalla cui attivazione deriva la cascata infiammatoria che porta alla formazione del tessuto iperplastico rinosinusale.

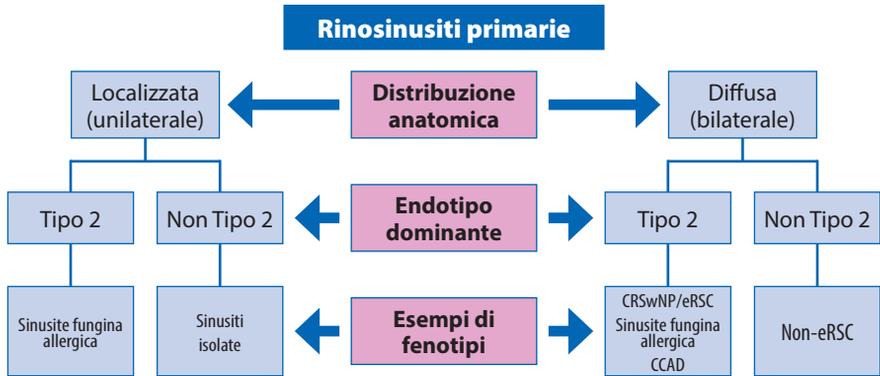


Figura 1. Classificazione delle rinosinusiti primarie (mod. da Fokkens WJ et al.)³. CRSwNP= rinosinusite cronica con polipi nasali; CCAD = *central compartment allergic disease*; eCRS = rinosinusite cronica eosinofila.

I pazienti con questo endotipo sono quelli che presentano quadri più estesi, nella maggior parte delle volte pansinusali, che degenerano spesso in poliposi nasosinusali massive.

Sono quadri che mostrano una peggior risposta alle terapie mediche e chirurgiche e che si associano più frequentemente a copatologie come l'asma.

Ne deriva l'importanza di determinare la presenza degli eosinofili a livello nasale per poter fare una diagnosi più precisa di infiammazione T2 locale.

In passato l'eosinofilia nasale veniva ricercata mediante studio istologico della mucosa nasale prelevata mediante biopsia. Questa metodica presenta alcuni punti critici. Innanzitutto, il prelievo deve essere fatto sotto guida endoscopica, richiede dunque una strumentazione della quale non tutti gli ambulatori di Otorinolaringoiatria (ORL) dispongono. È necessaria, inoltre, un'anestesia locale che può determinare vasocostrizione a livello sottomucoso e successiva alterazione della cellularità mucosale. È una procedura che può portare a sanguinamento locale ed è difficilmente effettuabile in pazienti pediatrici o adulti poco complianti.

Per tutti questi motivi negli ultimi 15 anni sono stati numerosi gli studi volti alla

ricerca di una metodica più semplice che potesse studiare dal punto di vista cellulare la funzionalità nasale.

La citologia nasale ha risposto a questa necessità andando a standardizzare lo studio della componente cellulare (e non prettamente istologica) dell'epitelio mucosale.

È una metodica semplice, non invasiva, economica, non dolorosa e applicabile a tutti i pazienti, anche pediatrici.

Il prelievo citologico consiste nella raccolta di cellule superficiali della mucosa nasale. Sono state descritte in letteratura diverse metodiche: *scraping*, soffiato, lavaggio, *brushing*. Sono tutte tecniche che non prevedono anestesia, effettuabili in regime ambulatoriale e che non richiedono l'utilizzo di strumentazione endoscopica. Il prelievo viene effettuato a livello del terzo medio del turbinato inferiore o a livello del meato medio.

Presso la nostra struttura abbiamo messo a punto un metodo di prelievo innovativo che consiste nell'effettuare *in primis* un'instillazione di soluzione isotonica a livello delle fosse nasali al fine di fluidificare il muco più denso. Successivamente viene effettuato il prelievo in entrambe le fosse nasali mediante *brushing* a setole morbide, con un movimento rotatorio, a livello del meato me-

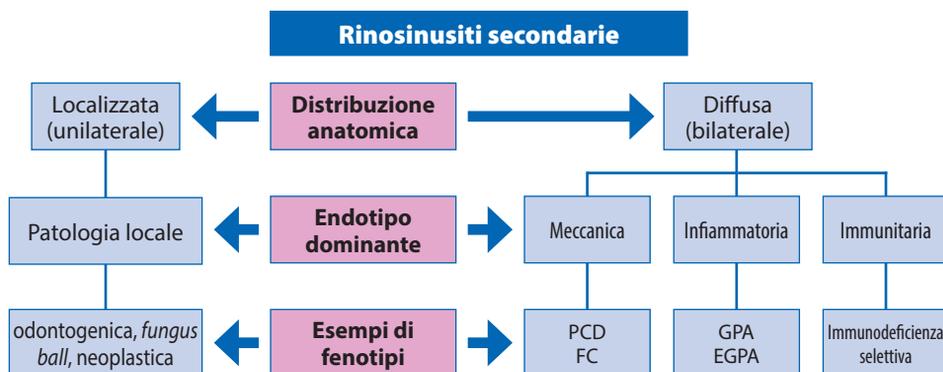


Figura 2. Classificazione delle RSC secondarie (mod. da Fokkens WJ et al.)³. PCD = discinesia ciliare primitiva; FC = fibrosi cistica; GPA = granulomatosi con poliangioite; EGPA = granulomatosi eosinofila con poliangioite.

dio. Questa metodica previene la formazione di artefatti dovuti all'eccessiva densità del muco, soprattutto nei pazienti con poliposi nasale a componente eosinofila che presentano la cosiddetta mucina eosinofila ad alta vischiosità.

Il materiale raccolto viene disteso su un vetrino portaoggetti e fissato con asciugatura all'aria.

Per la colorazione viene utilizzato principalmente il metodo di May Grunwald-Giemsa.

La lettura del vetrino viene effettuata al microscopio ottico a ingrandimento 1000x con studio di almeno 50 campi. Viene effettuata una lettura semi-quantitativa con ricerca delle cellule dell'immunoflogosi (eosinofili, mastociti, neutrofili, linfociti), di componenti microbiologiche (batteri, miceti, spore, *biofilm*) e la valutazione numerica-morfologica delle normali cellule mucosali (ciliate, mucipare, striate, basali e sporadici neutrofili).

La diagnostica citologica si basa su questo assioma fondamentale: la mucosa nasale sana è costituita da un epitelio pseudostratificato ciliato composto da cellule ciliate, mucipare, striate, basali e sporadici neutrofili.

Il riscontro, nel rinocitogramma, di eosinofili, mastocellule, batteri, spore e ife micoti-

che sarà un chiaro segno di patologia nasale⁴.

Nei pazienti affetti da RSC è fondamentale conoscere il profilo citologico per poter comprendere meglio la patogenesi dell'infiammazione e poter approntare così una terapia più specifica.

La presenza di neutrofili associati a batteri è segno di un'infezione che può essere trattata con terapia antibiotica sistemica o locale. Frequentemente è associato anche il *biofilm* (matrice polisaccaridica al cui interno si trovano batteri) (Figura 3) che può determinare una resistenza alle convenzionali terapie e un aggravamento del quadro infiammatorio. In questi casi è importante utilizzare, oltre alle convenzionali terapie antibiotiche, dispositivi che permettano di rimuovere in maniera

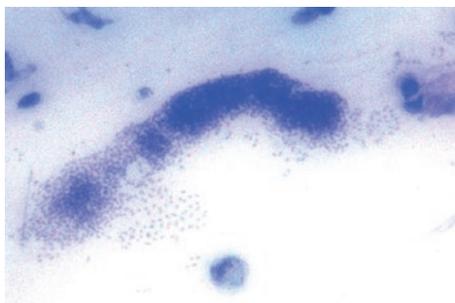


Figura 3. *Biofilm* e batteri, microscopio ottico 1000x, colorazione MMG modificato.

meccanica la componente vischiosa, come per esempio lavaggi nasali ad alta pressione.

Importante è la ricerca di eosinofili al rinocitogramma (Figura 4). L'eosinofilo gioca un ruolo importante nella genesi della poliposi nasale; la maggior parte dei pazienti con poliposi nasale mostra infatti un profilo infiammatorio T2.

È stato dimostrato che i pazienti con maggior numero di eosinofili a livello nasale sono quelli con patologia più aggressiva, peggior qualità di vita (QoL), maggior tendenza alla recidiva dopo chirurgia, maggiore presenza di co-patologie come asma e intolleranza ad acido acetilsalicilico. Questi quadri patologici richiedono terapie corticosteroidi nasali per lunghi periodi (minimo 12 settimane) associate a cicli per via sistemica. Spesso questi pazienti vengono sottoposti a numerosi interventi di chirurgia endoscopica endonasale funzionale per rimuovere le masse polipoidi ostruenti, per correggere anomalie anatomiche alteranti la normale *clearance* muco-ciliare, per riventilare i seni paranasali.

Negli ultimi anni sono stati effettuati numerosi studi sull'utilizzo di anticorpi monoclonali in pazienti con poliposi nasale grave. Questi farmaci vengono utilizzati da anni in pazienti con asma grave e si è assistito (sia in *real life* sia in studi clinici) a risultati sorprendenti

in quei casi che presentavano un'associazione con poliposi nasale con una diminuzione della componente polipoide, un netto miglioramento della QoL e una netta diminuzione delle recidive. Questi anticorpi agiscono su interleuchine o recettori tipici dell'infiammazione di tipo T2 (anti IL-5R, anti IL-5, anti IgE, anti IL-4R) andando ad arrestare il processo infiammatorio. Attualmente è già prescrivibile in Italia l'anti-IL-4R con indicazione specifica per poliposi nasale grave; in un futuro molto prossimo saranno disponibili probabilmente anche gli altri farmaci sopra menzionati. Da qui l'importanza di sapere esattamente a quale endotipo appartiene ciascun paziente con poliposi nasale per poter proporre la terapia più idonea al caso specifico.

Fino a qualche anno fa la RSC veniva diagnosticata e classificata solamente in base ai sintomi e alla presenza o meno della poliposi nasale, mancando una conoscenza dei meccanismi patogenetici e cellulari alla base della malattia stessa. La citologia nasale è una metodica diagnostica non cruenta, semplice ed economica che ci permette di guardare la fisiopatologia nasale dal punto di vista cellulare-immunologico permettendo la suddivisione dei quadri patologici in base all'endotipo dominante e guidare così le varie terapie disponibili secondo una Medicina di precisione.

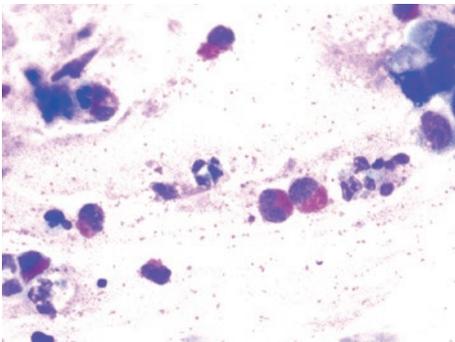


Figura 4. Numerosi eosinofili, microscopio ottico 1000x, colorazione MMG modificato.

Bibliografia

- 1) DIETZ DE LOOS D, LOURIJSEN ES, WILDEMAN MAM, ET AL. *Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology.* J Allergy Clin Immunol 2019;143:1207-14.
- 2) OSTOVAR A, FOKKENS WJ, VAHDAT K, RAEISI A, ET AL. *Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study.* Rhinology 2019;57:43-8.
- 3) FOKKENS WJ, LUND VJ, HELLENGS PW, ET AL. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020.* Rhinology 2020;58:1-464.
- 4) GELARDI M, LANDI M. *La citologia nasale nell'approccio diagnostico-terapeutico delle riniti vasomotorie in età pediatrica.* RIAP 2011; 28-34.