

Fibrose quística: Relação entre rinossinusite crónica e doença pulmonar

Cystic fibrosis: Relationship between sinus and lower airway disease

David Rodrigues Dias • Ana Nóbrega Pinto • Pedro Santos • Sandra Sousa Castro • Miguel Bebiano Coutinho • Cecília Almeida Sousa

RESUMO

Objetivos: Avaliar a relação entre a Rinossinusite Crónica (RSC) e a Doença Pulmonar (DP) nos doentes com Fibrose Quística (FQ).

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de doentes com FQ observados entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2019 na Consulta de ORL. Analisados parâmetros das provas de função respiratória, tomografia computadorizada do tórax, necessidade de transplante pulmonar, colonização pulmonar e internamentos por agudização da doença respiratória e avaliada a sua associação com a presença e gravidade de RSC. **Resultados:** Analisaram-se 44 doentes com idade média de 14.7 ± 1.23 anos. 59.1% apresentavam RSC, com um score de Lund-Mackay médio de $8.38 (\pm 6.4)$. A presença de RSC associou-se a maior necessidade de transplantação pulmonar ($p=0.04$), sendo que estes doentes apresentavam um score de Lund-Mackay mais elevado (14.9 ± 5.8 vs. 7.8 ± 5.1 , $p=0.012$). A RSC não influenciou os resultados das provas de função respiratória.

Conclusões: A RSC pode influenciar a evolução da DP em doentes com FQ.

Palavras-chave: Fibrose Quística; Rinossinusite Crónica

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the relationship between Chronic Rhinosinusitis (CRS) and lower airway disease (LAD) in cystic fibrosis (CF) patients.

Material and Methods: Retrospective study of CF patients observed between January 2010 and December 2019 in our department. Lung function tests parameters, image studies, need for lung transplantation, colonization and hospitalization rates were collected and its association with the presence and severity of CRS was assessed.

Results: 44 patients with mean aged 14.7 ± 1.23 years old were analyzed. 59.1% had CRS, presenting a mean Lund-Mackay score of $8.38 (\pm 6.4)$. CRS was associated with increased need for lung transplantation ($p=0.04$) and these patients presented a higher Lund-Mackay score (14.9 ± 5.8 vs. 7.8 ± 5.1 , $p=0.012$). CRS did not influence lung function tests results.

Conclusions: Sinus disease may influence lower airway disease prognosis in CF patients.

Keywords: Cystic Fibrosis; Chronic Rhinosinusitis

INTRODUÇÃO

A Fibrose Quística (FQ) apresenta uma prevalência estimada de 1:7045 recém-nascidos (RN) em Portugal, discretamente superior na região norte do país (1:8105 RN).¹ Trata-se de uma doença genética de transmissão autossómica recessiva causada por uma mutação no gene codificador da proteína reguladora do transporte de cloro na superfície do epitélio - CF *transmembrane regulator* (CFTR). Este gene localiza-se no cromossoma 7, estando identificadas mais de 2000 mutações associadas à FQ. A alteração do transporte de aniões devido à disfunção do CFTR leva a formação de muco 30 a 60 vezes mais viscoso do que em indivíduos sem FQ, promovendo a estase de secreções nos seios perinasais e hipoxia no seu interior, provocando edema, discinesia ciliar secundária e proliferação bacteriana.^{2,3}

A rinossinusite crónica (RSC) corresponde à manifestação otorrinolaringológica mais frequente da FQ, com uma prevalência estimada de 50% a 60% nesta população e é responsável por uma redução significativa na qualidade de vida destes doentes.³ A RSC no doente com FQ frequentemente é de difícil controlo com tratamento médico e, mesmo após tratamento cirúrgico com cirurgia funcional endoscópica nasossinusal (FESS) tem um comportamento recidivante.^{4,5} Apesar de avanços

David Rodrigues Dias

Centro Hospitalar Universitário do Porto EPE Porto, Portugal

Ana Nóbrega Pinto

Centro Hospitalar Universitário do Porto EPE Porto, Portugal

Pedro Santos

Centro Hospitalar Universitário do Porto EPE Porto, Portugal

Sandra Sousa Castro

Centro Hospitalar Universitário do Porto EPE Porto, Portugal

Miguel Bebiano Coutinho

Centro Hospitalar Universitário do Porto EPE Porto, Portugal

Cecília Almeida Sousa

Centro Hospitalar Universitário do Porto EPE Porto, Portugal

Correspondência

David Rodrigues Dias
daviddias.med@gmail.com

Artigo recebido a 27 de Maio de 2020. Aceite para publicação a 10 de Janeiro de 2021.

significativos no tratamento desta patologia, a disfunção pulmonar progressiva continua a ser a principal causa de morbilidade e mortalidade destes doentes.^{2,6} Seguindo o conceito da via aérea unificada, o controlo da infeção e inflamação dos seios perinasais pode ter efeitos benéficos no controlo da doença pulmonar e indirectamente na sobrevida destes doentes.² Assim este estudo tem como propósito avaliar a relação entre a RSC e a DP nesta população.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizado estudo retrospectivo com consulta dos processos clínicos de doentes com FQ observados na Consulta de Otorrinolaringologia no Centro Hospitalar Universitário do Porto entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2019. Foram analisadas variáveis demográficas como idade, sexo, idade de diagnóstico e duração de seguimento, bem como o genótipo da FQ. A duração do seguimento foi contabilizada a partir da primeira observação na Consulta de Otorrinolaringologia. A presença e gravidade da RSC foram documentadas com recurso a critérios clínicos e imagiológicos. Clinicamente, definiu-se RSC com base nos critérios propostos pelo

European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS 2012)⁸, presentes na Tabela 1 Foi utilizado o *score* Lund-Mackay para classificação imagiológica da RSC (Tabela 2). Foi também documentada a necessidade de realizar tratamento cirúrgico (FESS).

A DP foi avaliada através de espirometria (de acordo com as *guidelines* da *American Thoracic Society*⁹ nos seis meses prévios à avaliação clínica e/ou imagiológica da RSC. Os parâmetros estudados para este efeito foram: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e índice de Tiffeneau (VEF1/CVF) expressos como percentagem do valor expectável para um indivíduo da mesma idade e sexo sem patologia (i.e., CVF%, VEF1% e VEF1/CVF%). Incluiu-se ainda, no ano em que foram realizadas as provas respiratórias, a presença de bronquiectasias ou alterações em vidro despolido na tomografia computadorizada do tórax), a presença de colonização por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* no lavado broncoalveolar (LAB) bem como a ocorrência de hospitalizações por agudização da DP. Registou-se também a ocorrência de transplantação pulmonar, bem como a taxa de mortalidade durante o *follow-up*. Foi

TABELA 1

Critérios para diagnóstico de Rinosinusite Crónica (RSC) (adaptado de EPOS 2012)⁷

População adulta	População pediátrica
Dois ou mais sintomas nasais, um dos quais deve ser obstrução/congestão nasal ou rinorreia (anterior ou posterior) ± algia facial ± hiposmia ou anosmia	Dois ou mais sintomas nasais, um dos quais deve ser obstrução/congestão nasal ou rinorreia (anterior ou posterior) ± algia facial ± tosse
Critérios da anamnese devem ser complementados por: Presença no exame objetivo de Pólipos nasais ou Rinorreia mucopurulenta no meato médio ou Edema no meato OU Alterações na TC de SPN sugestivas de processo inflamatório nos SPN ou no complexo osteomeatal	Critérios da anamnese devem ser complementados por: Presença no exame objetivo de Pólipos nasais ou Rinorreia mucopurulenta no meato médio ou Edema no meato OU Alterações na TC de SPN sugestivas de processo inflamatório nos SPN ou no complexo osteomeatal

*TC: tomografia computadorizada; SPN: seios perinasais

TABELA 2

Avaliação do score de Lund-Mackay.⁸

Seio Perinasal	Fossa Nasal Direita	Fossa Nasal Esquerda
Frontal	0-2	0-2
Etmóide Anterior	0-2	0-2
Etmóide Posterior	0-2	0-2
Maxilar	0-2	0-2
Esfenóide	0-2	0-2
Complexo Osteomeatal	0 ou 2	0 ou 2

0: sem sinais inflamatórios; 1: parcialmente preenchido; 2: 100% preenchido por conteúdo inflamatório; no complexo osteomeatal 0 representa sem qualquer obstrução e 2 representa presença de obstrução.

TABELA 3

Caracterização demográfica e da doença pulmonar de doentes com FQ, de acordo com a presença de critérios clínicos de Rinossinusite Crónica (RSC)

	RSC (n=26)	Sem RSC (n=18)	P
Idade (média, DP)	13.9 (2.2)	11.5 (0.9)	0.8
Sexo n, (% sexo masculino)	13 (50%)	7 (38.9%)	0.47
Genótipo (% delF508/delF508)	62.3%	54.5%	0.33
CVF% (média, DP)	91.6 (5.7)	83.3 (0.8)	0.75
VEF1% (média, DP)	88.7 (7.4)	79.2 (8.9)	0.67
VEF1/CVF% (média, DP)	92 (3)	90.4 (3.5)	0.49
Necessidade de internamento por intercorrência respiratória (%)	46.2	33.3	0.4
Necessidade de transplante (%)	30.8%	5.6%	0.04
Colonização <i>P. aeruginosa</i> (%)	30%	41.7%	0.5
Colonização <i>S. aureus</i> (%)	66.7%	70%	0.84
Presença de Bronquiectasias em TC Tórax (%)	83.3%	50%	0.02
Presença de infiltrado com padrão em vidro despolido em TC Tórax (%)	23.1%	0%	0.03

* DP: Desvio-padrão; IIQ: Intervalo Interquartil; CVF1%: Capacidade Vital Forçada no primeiro segundo (em percentagem do expectável para doente da mesma idade e sexo); VEF1%: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (em percentagem do expectável para doente da mesma idade e sexo); VEF1/CVF%: Índice de Tiffeneau (em percentagem do expectável para doente da mesma idade e sexo).

posteriormente realizada uma comparação entre estes parâmetros em doentes com e sem RSC associada ao diagnóstico de FQ.

A análise estatística (descritiva e analítica) foi realizada com recurso ao *software* SPSS® (versão 24, IBM Corp., Armonk, NY). O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para averiguar a correlação entre o *score* de Lund-Mckay e os parâmetros utilizados para avaliar a DP, nos doentes com RSC. Um valor prova (*p*) inferior a 0.05 foi determinado como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Obtiveram-se 44 doentes com FQ com idade média de 14.7 (± 1.23) anos, 45.5% dos quais do sexo masculino. O genótipo mais frequentemente documentado foi o F508 del/F508 del (64.3%) na totalidade da amostra. O tempo médio de seguimento global foi de 4.8 anos (mínimo de 1 ano, máximo de 10 anos), registando-se o falecimento de dois doentes durante o *follow-up*.

Seguindo os critérios diagnósticos do EPOS, 59.1% (26 doentes) foram diagnosticados com RSC, dos quais 34.6% (9 doentes) com pólipos nasais e 19.2% (5 doentes) com necessidade de tratamento cirúrgico. O *score* Lund-Mackay nestes doentes foi de 8.38 (± 6.4). Em 18 casos não se obteve o diagnóstico de RSC. Os grupos comparados (doentes com RSC Vs. doentes sem RSC) apresentavam características demográficas semelhantes

As variáveis utilizadas para caracterizar a doença pulmonar, comparando doentes com ou sem RSC, são apresentados na Tabela 3. Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos nos

parâmetros das provas de função respiratória (CVF%, VEF1% e VEF1/CVF%), nas taxas de colonização com *S. aureus* e *P. aeruginosa* nem nas taxas de internamento hospitalar por intercorrência respiratória. Por outro lado, em doentes com RSC verificou-se uma maior necessidade de transplante pulmonar durante o seguimento ($p < 0.05$), bem como uma maior prevalência de bronquiectasias e infiltrado pulmonar com padrão em vidro despolido na TC pulmonar ($p < 0.05$).

Apesar do *score* de Lund-Mackay não apresentar correlação estatisticamente significativa com os parâmetros de avaliação da função pulmonar CVF% ($p = 0.96$), VEF1% ($p = 0.94$) ou VEF1/CVF% ($p = 0.78$), verificou-se que este *score* foi mais elevado nos doentes que necessitaram de internamento por intercorrência respiratória (12 ± 5.4 vs. 7.5 ± 5.8 , $p = 0.045$), bem como nos doentes que necessitaram de ser submetidos a transplante pulmonar durante o seguimento (14.9 ± 5.8 vs. 7.8 ± 5.1 , $p = 0.012$).

DISCUSSÃO

Os resultados desta série de casos, em relação à prevalência na amostra de RSC (59.1%), vão de encontro aos já publicados na literatura.^{3,9,10} Entre um a dois terços dos doentes com FQ apresentam sintomatologia sugestiva de RSC, apesar de ser possível observar alterações imagiológicas a nível sinusal em até 90% dos doentes.^{3,9,10} Além disso, a polipose nasossinusal pode estar presente em até metade dos doentes com FQ.¹¹ Na presente série de casos, 34.6% dos doentes apresentavam RSC com pólipos. A polipose nasal encontrada nestes doentes é provocada por inflamação

neutrofílica mediada por uma resposta inflamatória Th1, ao contrário da inflamação eosinofílica mediada por resposta inflamatória Th2 tipicamente encontrada na RSC de etiologia atópica.¹² A infecção multibacteriana dos SPN (incluindo nomeadamente *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*) parece ter um contributo importante na fisiopatologia da RSC dos doentes com FQ.¹²

A literatura científica é unânime no que respeita à relação entre a RSC e a patologia respiratória inferior, sendo um dos mecanismos propostos para esta relação a infecção da via aérea inferior pelos microorganismos presentes nos SPN. Walter *et al.* propôs que os SPN sejam responsáveis pela infecção da via aérea inferior nos doentes com FQ, após ter documentado que os pulmões de doentes com FQ submetidos a transplante pulmonar apresentavam infecção por espécimes da bactéria *P. aeruginosa* com o mesmo genótipo das encontradas nos pulmões previamente removidos, sugerindo a existência de um reservatório que permite a reinfeção da via aérea inferior.¹³

De facto, Mainz *et al.* e Dasenbrook *et al.* documentaram a coexistência de *S. aureus* resistente à metilina e *P. aeruginosa* com o genótipos idênticos nos SPN e no lavado broncoalveolar.^{14,15} Finalmente, Luparello *et al.* documentou uma associação entre valores elevados de SNOT-22 e a presença de *P. aeruginosa* na via aérea inferior em doentes com FQ e RSC.⁴

Ao contrário do reportado na literatura, nesta série de casos com FQ não foi demonstrada uma diferença significativa na colonização da via aérea inferior por *P. aeruginosa* ou *S. Aureus* em secreções colhidas através de lavado broncoalveolar (o presente estudo não incluiu o estudo microbiológico das secreções dos SPN) entre os doentes com e sem RSC.

Não se verificou também uma associação estatisticamente significativa entre a presença de RSC e os parâmetros avaliados nas provas de função respiratória. Além disso, nos doentes com RSC não foi observada uma correlação entre estes parâmetros e a gravidade imagiológica da RSC. Vital *et al.* e Morlachi *et al.* também não demonstraram uma relação entre a presença de RSC com pólipos nasais e o *status* da doença pulmonar (FEV1%).^{3,16}

No entanto, quando avaliada a evolução da doença pulmonar, os doentes com RSC apresentaram maior prevalência de realização de transplante pulmonar e de alterações imagiológicas (bronquiectasias e infiltrado em padrão em vidro). Além disso, entre os doentes com RSC, o *score* de Lund-Mackay foi mais elevado naqueles que necessitaram de transplante pulmonar ou internamentos por intercorrência respiratória. Por seu lado, Zemke *et al.* e Umetsu *et al.* descreveram uma associação significativa entre agudizações da doença sinusal e da doença pulmonar, tendendo a primeira a anteceder a segunda.^{17,18}

A associação entre genótipo da FQ e doença sinusal

não é clara, contudo estudos sugerem que homozigotia para a deleção F508 (F508/F508) aumenta a frequência e severidade da doença sinusal.^{21,22} Porém, tal como descrito na literatura, este foi o genótipo mais frequentemente documentado na nossa população (64.3%) e a sua prevalência foi semelhante nos doentes com RSC (62.3%) e sem RSC (54.5%).

Uma vez que a RSC pode contribuir para a infecção das vias aéreas inferiores e conseqüentemente para o agravamento da DP, tem interesse verificar se o tratamento da doença sinusal (FESS) pode influenciar a DP.

Cheng *et al.*, Rosbe *et al.* e Liang *et al.* documentaram que o tratamento cirúrgico da RSC nos doentes com FQ está associado a uma redução nos internamentos por DP bem como na frequência de administração de antibióticos orais por patologia deste foro. Porém, nenhum destes investigadores conseguiu demonstrar uma relação entre o tratamento da RSC e ganhos nos parâmetros nas provas de função respiratória.^{2,19,20}

Por outro lado, Rosbe *et al.* sugeriu que em doentes com doença pulmonar avançada, (definidos como doentes com VEF1 <80%), a FESS pode contribuir para estabilizar a doença e impedir agravamento adicional dos parâmetros da função respiratória.¹⁹

Nesta série de casos, não foi possível avaliar o efeito do tratamento cirúrgico da RSC na DP uma vez que apenas 5 doentes foram submetidos a este tratamento. O tamanho da população e o desenho retrospectivo do estudo representaram, por isso, a principal limitação dos resultados apresentados.

CONCLUSÕES

Este estudo contribui para a evidência científica da relação importante entre a doença sinusal e doença pulmonar nos doentes com FQ. A partir dos resultados obtidos, é possível concluir que doentes com FQ com RSC têm um maior risco de necessitarem de transplante pulmonar durante o seguimento bem como maior prevalência de alteração pulmonares, nomeadamente bronquiectasias.

Conclui-se assim que uma abordagem multidisciplinar, onde se inclui a avaliação e acompanhamento em consulta ORL, é fundamental para o tratamento de doentes com FQ.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos

pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

- Lopes Lurdes, Marcão Ana, Carvalho Ivone, Sousa Cármen. et al. PREVALÊNCIA DA FIBROSE QUIÍSTICA EM PORTUGAL: COMPARAÇÃO COM OUTROS PAÍSES DA EUROPA NASCER E CRESCER. Revista de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto. 2016; 25 suppl 1: p.07
- Cheng TZ, Choi KJ, Honeybrook AL, Zakare-Fagbamila RT. et al. Decreased Antibiotic Utilization After Sinus Surgery in Cystic Fibrosis Patients With Lung Transplantation. Am J Rhinol Allergy. 2019 Jul;33(4):354-358. doi: 10.1177/1945892419830624.
- Morlacchi LC, Greer M, Tudorache I, Blasi F. et al. The burden of sinus disease in cystic fibrosis lung transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2018 Oct;20(5):e12924. doi: 10.1111/tid.12924
- Luparello P, Lazio MS, Voltolini L, Borchi B, Taccetti G, Maggiore G. Outcomes of endoscopic sinus surgery in adult lung transplant patients with cystic fibrosis. Eur Arch Otorhinolaryngol . 2019 May;276(5):1341-1347. doi: 10.1007/s00405-019-05308-9.
- Becker SS, De Alarcon A, Bomeli SR, Han JK. et al. Risk factors for recurrent sinus surgery in cystic fibrosis: review of a decade of experience. Am J Rhinol. Jul-Aug 2007;21(4):478-82. doi: 10.2500/ajr.2007.21.3056.
- Choi KJ, Cheng TZ, Honeybrook AL, Gray AL, Snyder LD, Palmer SM. et al. Correlation between sinus and lung cultures in lung transplant patients with cystic fibrosis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018 Mar;8(3):389-393. doi: 10.1002/alr.22067.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2012 Mar;50(1):1-12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
- Brooks SG, Trope M, Blasetti M, Doghramji L, Parasher A, Glicksman JT. et al. Preoperative Lund-Mackay computed tomography score is associated with preoperative symptom severity and predicts quality-of-life outcome trajectories after sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol. 2018 Jun;8(6):668-675. doi: 10.1002/alr.22109.
- Casserly P, Harrison M, O'Connell O, O'Donovan N, Plant B, O'Sullivan P. Nasal endoscopy and paranasal sinus computerised tomography (CT) findings in an Irish cystic fibrosis adult patient group. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Nov;272(11):3353-9. doi: 10.1007/s00405-014-3446-z.
- Orlandi RR, Wiggins RH 3rd. Radiological sinonasal findings in adults with cystic fibrosis. Am J Rhinol Allergy. May-Jun 2009;23(3):307-11. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3324.
- Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2008 Sep;9(3):213-9. doi: 10.1016/j.prrv.2008.04.003.
- Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. Am J Rhinol Allergy. Sep-Oct 2013;27(5):387-95. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3919.
- Walter S, Gudowius P, Bosshammer J, Römling U, Weissbrodt H, Schürmann W. et al. Epidemiology of chronic Pseudomonas aeruginosa infections in the airways of lung transplant recipients with cystic fibrosis. Thorax. 1997 Apr;52(4):318-21. doi: 10.1136/thx.52.4.318.
- ainz JG, Naehrlich L, Schien M, Käding M, Schiller I, Mayr S. et al. Concordant genotype of upper and lower airways P aeruginosa and S aureus isolates in cystic fibrosis. Thorax. 2009 Jun;64(6):535-40. doi: 10.1136/thx.2008.104711.
- Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant Staphylococcus aureus and survival in cystic fibrosis. JAMA. 2010 Jun 16;303(23):2386-92. doi: 10.1001/jama.2010.791.

- Vital D, Holzmann D, Boehler A, Hofer M. Nasal polyposis in lung transplant recipients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2013 May;12(3):266-70. doi: 10.1016/j.jcf.2012.08.013.
- Zemke AC, Nouraie SM, Moore J, Gaston JR, Rowan NR, Pilewski JM. et al. Clinical predictors of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis severity. Int Forum Allergy Rhinol. 2019 Jul;9(7):759-765. doi: 10.1002/alr.22332.
- Umetsu DT, Moss RB, King VV, Lewiston NJ. Sinus disease in patients with severe cystic fibrosis: relation to pulmonary exacerbation. Lancet. 1990 May 5;335(8697):1077-8. doi: 10.1016/0140-6736(90)92642-u.
- Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2001 Nov 1;61(2):113-9. doi: 10.1016/s0165-5876(01)00556-0.
- Liang J, Higgins TS, Ishman SL, Boss EF, Benke JR, Lin SY. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. Int Forum Allergy Rhinol. 2013 Oct;3(10):814-22. doi: 10.1002/alr.21190.
- Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1999 May;159(5 Pt 1):1412-6. doi: 10.1164/ajrccm.159.5.9712056.
- Woodworth BA, Ahn C, Flume PA, Schlosser RJ. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. Am J Rhinol. Jan-Feb 2007;21(1):122-7. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2905.