

ISSN: 2340-3438

Edita: Sociedad Gallega de
Otorrinolaringología.

Periodicidad: continuada.

Web: [www: sgorl.org/revista](http://www.sgorl.org/revista)

Correo electrónico:

actaorlgallega@gmail.com

SGORL PCF
Sociedad Gallega de Otorrinolaringología
y Patología Cervicofacial



Acta Otorrinolaringológica Gallega

Artículo Original

Fibrose quística em adultos – Experiência do Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Cistic fibrosis in adult patients – Experience of ENT Department of Coimbra University Hospital Center

Anita Cunha¹, Ana Margarida Amorim¹, Sandra Augusto¹, Fernanda Gamboa², Paulo Gonçalves¹, António Paiva¹

¹Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

²Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Recibido: 20/7/2016 Aceptado: 25/9/2016

Resumo

Introdução: A Fibrose Quística (FQ) é a doença autossómica recessiva mais frequente entre caucasianos. Esta patologia compromete o transporte transepitelial de sódio e cloro principalmente no trato aerodigestivo e glândulas exócrinas, condicionando hiperviscosidade dos fluídos. A principal manifestação otorrinolaringológica é rinosinusite. **Objectivo:** Caracterização de uma população de adultos com FQ e estudo de possíveis associações entre manifestações nasosinusais e parâmetros demográficos, genéticos, manifestações clínicas e imagiológicas. **Material/Métodos:** Estudo analítico, observacional e transversal de 20 adultos com FQ por meio de uma entrevista clínica estruturada.

Correspondencia: Anita Virgínia Moreira da Cunha

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Correo electrónico: anita.cunha.85@gmail.com

da, exame físico e imagiológico, sob o ponto de vista nasosinusal. Resultados/Discussão: Neste estudo 55% dos doentes são mulheres, com idade média de 33 anos. Noventa e cinco por cento dos doentes apresentaram sinusopatia na tomografia computadorizada dos seios perinasais (TC-SPN), mas 55 % negaram qualquer queixa nasosinusal nos 12 meses anteriores à avaliação, o que mostra uma alta frequência de falsos negativos. A prevalência de polipose nasosinusal (PNS) neste estudo foi de 25%, na literatura varia entre 6 a 48%. Esta discrepância de valores pode ser explicada pelo aumento da sobrevida, seleção e tamanho das amostras, e pelo uso rotineiro da endoscopia nasal que aumentou a eficácia do diagnóstico. Tal como noutros estudo, não se encontrou correlação entre sintomatologia nasal e idade ou genótipo. Conclusões: O comprometimento nasosinusal diminui a qualidade de vida e pode agravar o quadro pulmonar nos doentes com FQ. O tratamento é muitas vezes extrapolado de estudos realizados na população geral sendo necessários estudos mais específicos para melhoria do arsenal terapêutico.

Palavras chave: fibrose quística, rinosinusite, adultos.

Abstract

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is the most common inherited autosomal recessive disease in the Caucasian population. CF affects the transepithelial transport of sodium and chloride mainly in the digestive tract and exocrine glands. This dysfunction leads to hyperviscosity of fluids. The most frequent ENT manifestation is rhinosinusitis. The aim is to characterize an adult population with CF and verify possible associations between nasal and paranasal sinuses (PNS) manifestations and demographic, genetic and clinical parameters and abnormalities in the CT-scan of paranasal sinuses (CT-PNS). Material/Methods: This is an analytical and observational study. A total of 20 patients with CF were subjected to a structured clinical interview, ear-nose-throat examination and CT-PNS. Results/ Discussion: Fifty-five percent of patients are female, with an average age of 33 years. Fifty-five percent of patients refused nasal and PNS symptoms in the last 12 months, but 95% had at least a change in the CT-PNS, which shows a high frequency of false negative cases. Twenty-five percent of patients had nasal polyposis. According to the literature, the prevalence of nasal polyposis in CF patients is between 6 to 48%. This discrepancy of values could be explained by an increase of survival, selection and size of samples, and by the use of nasal endoscopy. In this study there was no statistically difference between nasal symptoms and age or genotype. Conclusions: Nasal and PNS disease in patients with CF reduces their quality of life and can also decrease their lung function. Specific studies are needed to improve the therapeutic management.

Keywords: cystic fibrosis, rhinosinusitis, adults.

Introducción

A Fibrose Quística (FQ) é a doença hereditária autossómica recessiva mais frequente na população caucasiana¹. Estima-se que a sua frequência varie entre 1:6000 a 1:2000 nados-vivos caucasianos de origem europeia e norte-americana¹. A FQ é rara na população africana (1:30 000) e na população asiática (1:90 000)¹. Em Portugal a prevalência estimada é 1:8000 nados-vivos². A FQ é causada por mutações do gene da CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), que se localiza na região q31 do braço longo do cromossoma 7³. Este gene, descrito em 1989, codifica uma proteína que funciona como um canal de cloro^{4,5}. A CFTR encontra-se na membrana apical de células epiteliais do trato respiratório, de glândulas submucosas, pâncreas exócrino, fígado, ductos sudoríparos e trato reprodutivo. A disfunção deste canal resulta num transporte anormal de sódio, cloro e água através da membrana apical^{3,6,7,8}. Embora o problema básico seja o mesmo, o impacto desta alteração é diferente de um órgão para outro.^{1,8}. A nível nasosinusal os fluxos anormais de NaCl e água alteram as propriedades viscoelásticas das mucinas, conduzindo à hiperviscosidade dos fluídos e à disfunção mucociliar^{7,8}. Desta situação resulta a obstrução dos óstios de drenagem dos seios perinasais (SPN), que predispõe ao desenvolvimento de inflamação local e colonização bacteriana particularmente por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*^{1,8,9,10}. O acometimento das vias aéreas superiores, principalmente por alterações patológicas dos seios perinasais, é prevalente nos doentes com FQ, embora muitos apresentem poucos sintomas¹⁰. Apesar dos avanços tecnológicos nos últimos anos, em termos de abordagem diagnóstica e terapêutica, que permitiram o aumento da sobrevida, a FQ continua a ser uma doença crónica, progressiva e letal². Este estudo tem como objetivo a caracterização de uma população de adultos portugueses com FQ e a deteção de eventuais associações entre manifestações nasosinusais e parâmetros demográficos e genéticos, achados imagiológicos dos SPN e agravamento do quadro pulmonar.

Material y Métodos

Estudo analítico, observacional e transversal realizado através de uma entrevista clínica estruturada, exame físico e exame imagiológico com TC-SPN. Foi realizada uma caracterização global da amostra - 20 doentes com FQ seguidos em Consulta de FQ no Serviço de Pneumologia e ORL do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Para as variáveis qualitativas foram determinadas frequências absolutas e frequências relativas. Para caracterizar as variáveis quantitativas foram utilizadas a média amostral, a mediana, o desvio padrão, e os valores mínimos e máximos. Nas diversas comparações realizadas, as caracterizações dos grupos foram feitas utilizando as mesmas estatísticas descritivas. A comparação das características qualitativas binárias entre dois grupos foi feita pelo teste Exacto de Fisher. Todos os testes foram realizados com nível de significância de 5%. O software utilizado foi SPSS Versão 21 (Statistical Package for the Social Sciences). Foi ainda realizada uma revisão da literatura através do motor de busca da PubMed para artigos em língua inglesa com as palavras “cystic fibrosis”, “chronic rhinosinusitis”, “cystic fibrosis class mutation”; “CT sinuses”.

Resultados

A amostra é constituída por 11 mulheres (55 %) e 9 homens (45%). A idade varia entre os 20 e os 52 anos, com mediana de 31.5 anos, média de 33 anos (desvio padrão +/- 9 anos). Em 8 doentes (40%), o diagnóstico foi realizado já na idade adulta (depois dos 18 anos). Em 6 casos (30%), foi realizado antes do ano de idade e nos restantes 6 casos (30%) entre o 1 e os 18 anos. A mutação mais frequentemente encontrado foi a F508del (14 casos, 70%), seguida da R334W (3 casos, 15%). Foram ainda detectadas as mutações P205S, del516E e 3272-26A>G (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência genotípica

Genótipo	<i>n</i>	%
F508del/F508del	7	35
F508del/R334W	3	15
F508del/P205S	2	10
F508del/del516E	1	5
F508del/3272-26A>G	1	5
Outras heterozigotias	6	30
Total	20	100

Mais de metade dos doentes apresentava patologia pulmonar exuberante (10 casos, 56%). Foram considerados doentes com patologia pulmonar exuberante aqueles que tiveram mais de 2 internamentos por descompensação pulmonar no último ano e/ou um volume expiratório forçado inferior a 70. De notar que na avaliação deste parâmetro foram excluídos os 2 doentes transplantados pulmonares. As manifestações nasosinusais mais frequentes foram obstrução nasal crónica (8 casos, 40%), perturbações do sono/ hipersonolência diurna (8 casos, 40%) e cefaleias (6 casos, 30%). De notar, que para a avaliação das perturbações do sono/ hipersonolência diurna foi utilizada a versão portuguesa da escala de Epworth. Consideraram-se doentes com perturbações do sono/ hipersonolência diurna, todos os casos em que o somatório dos valores das respostas foi igual ou superior a 10. Cinquenta e cinco por cento dos doentes negaram qualquer sintoma nasosinusal (Tabela 2). O exame objectivo nasal foi normal em 50% dos doentes (10 casos). A rinorreia mucopurulenta foi encontrada em 45% dos casos e a PNS em 25% (Tabela 3). Apenas um doente não apresentou alterações na TC-SPN, as principais alterações detectadas foram opacificação dos SPN (90% dos casos) e obstrução dos óstios de drenagem dos SPN (75% dos casos). A Tabela 4 sintetiza todos os achados imagiológicos. Atendendo à subjectividade da avaliação quer clínica quer imagiológica das conchas nasais e à impossibilidade de realização de testes dinâmicos da permeabilidade nasal, optou-se pela não valorização neste estudo da patologia dos cornetos inferiores. De ressaltar, no entanto que não se verificaram casos de concha bolhosa, concha paradoxal ou hipertrofia obstrutiva dos cornetos inferiores.

Tabela 2. Manifestações clínicas nasosinusais

Manifestações nasosinusais	<i>n</i>	%
Nenhuma	11	55
Obstrução nasal crónica	8	40
Perturbações do sono/ Hipersonolência diurna	8	40
Cefaleias	6	30
Hipósmia/Anósmia	5	25

Tabela 3. Exame objectivo nasosinusal

Exame objectivo nasosinusal	<i>n</i>	%
Normal	10	50
Rinorreia Mucopurulenta	9	45
Polipose Sinonasal	5	25
Dor à palpação facial	4	20

Tabela 4. Achados imagiológicos nasosinusais

TC - SPN	<i>n</i>	%
Normal	1	5
Opacificação SPN	18	90
Obstrução dos óstios	15	75
Mucocelo/Pseudomucocelo	6	30
Erosão e moldagem óssea	4	20

Na segunda parte do estudo foi realizada uma divisão da população de acordo com as queixas. No grupo 1 foram incluídos os 9 doentes que apresentavam queixas nasosinusais, e no grupo 2 os doentes assintomáticos. Para cada grupo foram avaliadas as seguintes variáveis: género, idade de diagnóstico,

genótipo, patologia pulmonar exuberante, alterações ao exame objectivo nasosinusal e alterações da TC-SPN (Tabela 5). No entanto não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos para nenhuma das variáveis testadas.

Tabela 5. Análise unifactorial nos grupos 1 (doentes com queixas nasosinusais) e 2 (doentes assintomáticos)

Variáveis		Grupo 1 (n=9)	Grupo 2 (n=11)	Total	P*
Género	Masculino	4 (44,4%)	5 (45,5%)	9 (45,0%)	0,347
	Feminino	5 (55,6%)	6 (54,5%)	11 (55,0%)	
Idade de diagnóstico	< 18 anos	7 (77,8%)	7 (63,6%)	14 (70,0%)	0,307
	>18 anos	2 (22,2%)	4 (36,4%)	6 (30,0%)	
Patologia pulmonar* (*n=18, excluídos transplantados pulmonares)	Exuberante	6 (66,7%)	4 (44,4%)	10 (55,6%)	0,242
	Não exuberante	3 (33,3%)	5 (55,6%)	8 (44,4%)	
Alterações EO sinusal	Sim	5 (55,6%)	5 (45,5%)	10 (50,0%)	0,315
	Não	4 (44,4%)	6 (54,5%)	10 (50,0%)	
Alterações TC-SPN	Sim	9 (100%)	10 (90,9%)	19 (95,0%)	-
	Não	0 (0%)	1 (9,1%)	1 (5,0%)	

Discussão

A população estudada apresenta uma média de idade de 33 (+/- 9 anos), o que está de acordo com estudo publicado recentemente para a população portuguesa adulta com FQ (31.23 +/- 9 anos)² e reflete o aumento da sobrevivência nesta patologia^{2,13}. Tal como na literatura, também se verificou uma percentagem significativa, próxima dos 40% de diagnósticos estabelecidos já na idade adulta.^{2,13}

O perfil genético foi de encontro ao descrito na literatura, a mutação mais frequentemente encontrada foi a F508del, 14 casos (70%)^{2,14,15}, presente em homozigotia em 7 casos (35%). A segunda mutação mais frequentemente detectada foi a R334W (3 casos, 15%). Foram ainda detectadas as mutações SP205, 516E e 3272-2GA>G. A heterogeneidade das mutações encontradas nestes doentes está em conformidade com o descrito para Portugal e para os restantes países do Sul da Europa.^{2,14}

Em consonância com os estudos publicados, os sintomas nasosinusais mais frequentemente relatados foram obstrução nasal crónica (40%), perturbações do sono/ hipersonolência diurna (40%) e cefaleias (30%). Na literatura, a presença de obstrução nasal varia entre 60 a 90% dos casos^{1,10,12,13}, as perturbações do sono/ hipersonolência diurna rondam os 40%^{4,11}, já as cefaleias são descritas entre 22,6%

a 71,4%^{1,10,12,13}. Enquanto a obstrução nasal crónica e as perturbações do sono são queixas comuns a adultos e crianças com FQ, as cefaleias tendem a aumentar com a idade¹⁰. De notar ainda, que mais de metade dos doentes (55%) negaram qualquer sintomatologia nasosinusal, no estudo de Casserly et al esta situação também se verificou em 52% dos casos.¹⁶

O exame clínico nasal neste estudo, foi normal em 50% dos doentes, tendo-se detectado rinorreia mucopurulenta em 45% dos casos e PNS em 25%. Segundo a literatura, a prevalência de PNS entre os doentes com FQ varia entre 6 a 48%.^{17,18} Esta discrepância de valores pode ser explicada pelo aumento da sobrevida destes doentes, pela selecção e tamanho das amostras, pelas diferentes faixas etárias estudadas e principalmente, pelo uso rotineiro da endoscopia nasal que aumentou a eficácia do diagnóstico.^{1,10} Neste estudo o recurso à endoscopia nasal não foi utilizado de forma sistemática em todos os doentes, devido a contingências organizativas do serviço, ficando reservado para doentes com desvios septais relevantes e em casos de rinoscopia anterior duvidosa, pelo que pode admitir-se que a percentagem de casos de PNS seja superior à relatada. Brihaye et al mostraram que mais de 25% dos pólipos não são identificados com exame clínico via rinoscopia anterior, mas sim aquando da realização da endoscopia nasal em doentes com FQ.¹⁹

Noventa e cinco por cento dos doentes apresentaram alterações nos exames imagiológicos dos seios perinasais compatíveis com fenómenos de sinusopatia inflamatória, tal como descrito em diversos estudos publicados^{1,7,8,10,16,20-24}, no entanto e tal como já foi referido, mais de metade dos doentes negaram queixas nasosinusais. O facto de não haver correlação entre os achados imagiológicos e as manifestações clínicas nasosinusais pode ser explicado por haver uma desvalorização dos sintomas nasosinusais face às manifestações consideradas mais graves da doença (principalmente as pulmonares e pancreáticas).^{10,17,18} Outras justificações possíveis são a “adaptação” à respiração predominantemente oral e ainda devido ao facto das amostras serem reduzidas.^{10,17,18}

Alguns autores admitem que a presença de rinossinusite crónica em particular de PNS piora o prognóstico pulmonar, uma vez que a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (principal agente patogénico responsável pela destruição do parênquima pulmonar nos doentes com FQ) é mais frequente na presença de pólipos nasais.²⁵ Embora ainda seja controverso, alguns estudos recomendam a realização de cirurgia funcional endoscópica sinonasal “profilática” nestes doentes. Verifica-se que por um lado esta intervenção leva a uma melhoria da qualidade de vida pela diminuição das queixas de obstrução nasal, rinorreia, cefaleias e hipósmia, otimizando a qualidade de vida²⁶ e do número de internamentos nos 6 meses após a intervenção cirúrgica²⁷. Apesar destes resultados, em nenhum estudo se verificou melhoria da função pulmonar no período pós-operatório²⁸. Neste estudo não se conseguiu determinar relação estatisticamente significativa entre a presença de patologia sinonasal e o desenvolvimento de patologia pulmonar mais exuberante.

Alguns artigos publicados sugerem haver uma correlação entre o tipo de mutação genética e o desenvolvimento de patologia sinonasal na FQ. Alguns autores defendem que os doentes com homozigotia para F508del ou com outras mutações graves têm maior probabilidade de desenvolver PNS, no entanto nunca se confirmou uma relação entre a presença de pólipos nasosinusais e a maior severidade da doença.²⁹ Aliás, alguns estudos demonstram até que os doentes com PNS têm uma melhor função pulmonar e um melhor

estado nutricional.^{7,30} Estudos genéticos sugerem que as mutações do CFTR responsáveis pela FQ são por si só um fator de predisposição para a doença nasosinusal, mostrando um aumento da prevalência de mutações CFTR na população em geral com rinosinusite crónica.³¹ Neste estudo não foi detectada associação estatisticamente significativa entre genótipo e patologia nasosinusal.

Conclusiones

O envolvimento da via aérea superior, principalmente por alterações patológicas dos seios perianais, é prevalente nos doentes com FQ, embora, muitos apresentem poucos sintomas. Quando sintomática, a rinosinusite crónica pode afetar a qualidade de vida. Embora ainda seja controverso, admite-se que os fenómenos de rinosinusite crónica possam estar associados ao agravamento dos quadros pulmonares, já que os seios perinasais estão frequentemente colonizados por bactérias patogénicas, principalmente *Pseudomonas aeruginosa*. O tratamento da patologia nasosinusal nos casos de FQ é muitas vezes extrapolado de estudos sobre rinosinusite crónica realizados na população em geral, por isso, são necessários estudos complementares para uma melhor compreensão da fisiopatologia da doença e para o desenvolvimento de arsenal terapêutico mais eficaz.

Declaración de conflicto de intereses

Os autores declaram não ter conflito de interesses a apresentar.

Bibliografía

- 1- Brihaye P, Jorissen M, Clement PAR. Chronic rhinosinusitis in fibrosis (mucoviscidosis). Acta Otorhinolaryngol Belg. 1997;51:323-37.
- 2- Silva A, Amorim A, Azevedo P, Lopes C, Gamboa F. Cystic fibrosis - characterization of the adult population in Portugal. Rev Port Pneumol (2006). 2016 May-Jun;22(3):141-5.
- 3- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989;245:1066-73.
- 4- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. 1989;245:1059-65.
- 5- Santis G. Basic molecular genetics. In: Hodson M, Geddes D, eds. Cystic Fibrosis. 2th ed. London: Arnold, 2000: 27-48.
- 6- Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikström A, Stierna P, Hjelte L. Nasal polyps in cystic fibrosis. Clinical Endoscopic Study with nasal lavage fluid analysis. Chest. 2002;121:40-7.
- 7- Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, Plantulli A, Orefice A, Esposito V, et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. Clin Otolaryngol. 2003;28:125-32.
- 8- Batsakis JG, El-Naggar AK. Cystic fibrosis and the sinonasal tract. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1996;105:329-30.
- 9- Sakano E, Ribeiro AF, Barth L, Condino Neto A, Ribeiro JD. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed

tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:41-50.

10- Franco L, Camargos P, Becker H, Guimarães R. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009; 75(6):806-13.

11- Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1982;136:1067-70.

12- Nishioka GJ, Barbero GJ, König P, Parsons DS, Cook PR, Davis WE. Symptom outcome after functional endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113(4): 440-5.

13- Pereira L, Bandeira T, Amaral M, Barreto C. Aumento da esperança média de vida nos doentes com fibrose quística: experiência do Centro de Fibrose Quística da Unidade de Pneumologia do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria. *Rev Port Pneumol.* 1998; 4:599–609.

14- Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. 1997; 10:135-54.

15- Tandon R, Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11(1):41-44.

16- Casserly P, Harrison M, O'Connell O, O'Donovan N, Plant BJ, O'Sullivan P. Nasal endoscopy and paranasal sinus computerised tomography (CT) findings in an Irish cystic fibrosis adultpatient group. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015; 272(11):3353-9.

17- Steinke JW, Payne SC, Chen PG, Negri J, Stelow EB, Borish L. Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012;121(9):579-86.

18- Kang S, Dalcin P, Pilycher O, Migliavacca R. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol.* 2015; 41(1): 65–76.

19- Brihaye P, Clement PAR, Dab I, Desprechin B. Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994;28:141-7.

20- Daniel S. Infection and inflammation CF: management of the basics upper airway diseases. *Paediat Resp Rev.* 2006;7S:S154-S155.

21- Coste A, Gilain L, Roger G, Sebbagh G, Lenoir G, Manach Y, et al. Endoscopic and CT-scan evaluation of rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Rhinology.* 1995;33(3): 152-6

22- Umetsu DT, Moss RB, King VV, Lewiston NJ. Sinus disease in patients with severe cystic fibrosis: relation to pulmonary exacerbation. *Lancet.* 1990;335:1077-8.

23- Davidson TM, Murphy C, Mitchell M, Smith C, Light M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope.* 1995;105:354-8.

24- 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;61:113-9.

25- Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikström AC, Stierna P, Hjelte L. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *Chest.* 2002;121(1):40–47.

26- Nishioka GJ, Cook PR, McKinsey JP, Rodriguez FJ. Paranasal sinus computed tomography scan findings in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(3):394-99.

27- 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;61(2):113–119.

28- Macdonald KI, Gipsman A, Magit A, Fandino M, Massoud E, Witterick IJ, et al. Endoscopic sinus surgery in

patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of pulmonary function. *Rhinology*. 2012;50(4):360–369.

29- Feuillet-Fieux MN, Lenoir G, Sermet I, Elie C, Djadi-Prat J, Ferrec M, et al. Nasal polyposis and cystic fibrosis (CF): review of the literature. *Rhinology*. 2011;49(3):347–355.

30- Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, Ronen O, Uri N. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(4):519–524

31- Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togias A, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA*.2000;284(14):1814–1819.