

# RINITA CRONICĂ HIPERTROFICĂ

## *Chronic hypertrophic rhinitis*

Dr. Ramona Ungureanu<sup>1</sup>, Prof. Dr. Dorin Sarafoleanu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ENT Departament, Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, București

<sup>2</sup>ENT Clinica Sarafoleanu, București

### REZUMAT

Rinita cronică hipertrofică este una dintre cel mai frecvent întâlnite patologii din rinologie. Deși este o afecțiune cronică benignă, boala are un impact major asupra calității vieții pacienților.

Rinita este o afecțiune inflamatorie a mucoasei nazale caracterizată prin 2 sau mai multe din următoarele simptome: obstrucție nazală, rinoree anterioară sau/și posterioară, prurit nazal, strănut.

Datorită strânselor legături dintre nas, sinusuri, urechea medie și plămâni, rinita cronică are comorbidități importante cum ar fi: sinuzita, faringita, otita medie, astmul bronșic.

Diagnosticul de rinită cronică se pune pe baza: anamnezei, examenului clinic ORL, examenului endoscopic nazal, rinomanometriei, imagisticii, testelor alergice.

Tratamentul rinitei cronice hipertrofice trebuie realizat în concordanță cu etiologia acesteia și cuprinde: tratament medicamentos, de primă intenție, și tratament chirurgical, dacă tratamentul conservator nu a avut nici un succes subiectiv sau obiectiv.

**Cuvinte cheie:** rinită cronică, obstrucție nazală, alergie, endoscopie nazală

### ABSTRACT

Chronic hypertrophic rhinitis is one of the most common problems encountered in rhinology. Even if it is not life-threatening, the disease has a major impact upon patients quality of life.

Rhinitis is an inflammatory disorder of nasal mucosa characterized by two or more of the following symptoms: nasal obstruction, anterior and /or posterior rhinorrhea, itching, sneezing.

Due to intimate connections between the nose, the sinuses, the middle ear and the lungs, rhinitis has significant comorbid associations. These include asthma, sinusitis, pharyngitis, otitis media with effusion and sleep problems.

The elements of diagnosis for chronic rhinitis are: history, clinical ENT examination, endoscopic examination of the nose, rhinomanometry, imaging, allergy tests (skin prick or blood tests).

Management of chronic rhinitis is medical, according to etiology and surgical if the conservative therapy has not had any subjective and objective success.

**Key words:** chronic rhinitis, nasal obstruction, allergy, nasal endoscopy

Rinita cronică este o problemă importantă de sănătate publică care afectează între 10 și 25% din populație în diferite țări, având o prevalență în creștere și reprezentând aproximativ jumătate din patologia pacienților care se adresează specialistului ORL.

Rinita este definită ca o afecțiune inflamatorie a mucoasei nazale, caracterizată prin 2 sau mai multe dintre următoarele simptome:

- rinoree anterioară și/sau posterioară;
- obstrucție nazală;
- prurit nazal/strănut.

Deși este o afecțiune cronică benignă, studiile de calitate a vieții au demonstrat că rinita cronică determină modificări importante ale calității vieții pacienților, cu mari costuri economice și sociale, prin prisma afectării capacității de muncă și învățare și prin asocierea cu afecțiuni de tip astm bronșic, tulburări de somn, probleme de auz.

Studiile au demonstrat că rinita cronică afectează calitatea vieții pacienților într-o măsură asemănătoare cu astmul bronșic ușor sau moderat sau durerea cronică de spate.

Adresa de corespondență:

Dr. Ramona Ungureanu, Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, Str. Mihai Bravu Nr. 281, București

e-mail: ramonaung@yahoo.com

Toate acestea se datorează strânselor legături pe care nasul le are cu sinusurile paranazale, urechea medie și căile respiratorii inferioare, rinita cronică putând sta la baza unor afecțiuni ca rinosinuzita cronică, faringita, disfuncția tubară și otita seroasă, astmul bronșic, tulburări ale somnului.

Inflamația mucoasei nazale poate fi indusă de un număr foarte mare de stimuli:

- alergeni inhalatori;
- infecții virale, bacteriene și fungice ale nasului și nazofaringelui;
- expunerea la noxe chimice, medicamente sau iritanți;
- stimuli non-inflamatori: expunere prelungită la aer rece, alimente condimentate sau băuturi reci, inhalarea anumitor mirosuri.

**Clasificarea rinitelor** conform ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma):

- infecțioase: virale, bacteriene, alți agenți infecțioși;
- alergice: intermitente/persistente;
- ocupaționale (alergice/non-alergice): intermitente/persistente;
- induse medicamentos;
- hormonale;
- alte cauze: NARES (Non-Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome), iritanți, alimente, emoționale, atrofia mucoasei, reflux gastro-esofagian;
- idiopatice.

**Manifestările clinice ale rinitelor cronice** sunt reprezentate de una sau mai multe din următoarele simptome:

- obstrucție nazală;
- strănut;
- rinoree anterioară sau posterioară;
- prurit nazal;
- hiposmie.

## MECANISME FIZIOPATOLOGICE

### Rinita alergică

Mecanismul fiziopatologic al rinitei cronice alergice este caracterizat de o interacțiune complexă a mediatorilor inflamatori, care este declanșată de răspunsul mediat IgE, la o proteină extrinsecă.

Răspunsul alergic se desfășoară în două faze:

- faza precoce;
- faza tardivă.

Inițial se produce sensibilizarea mucoasei nazale la contactul cu alergenul, această reacție având o importantă componentă genetică.

La persoanele atopice, expunerea la o proteină extrinsecă determină sensibilizarea alergică, care

este caracterizată prin producerea de Ig E specifice, orientate împotriva proteinei extrinseci. Ig E specifice acoperă suprafața mastocitelor care se găsesc la nivelul mucoasei nazale.

**Faza precoce** a răspunsului alergic apare la câteva minute de la reexpunere.

De la nivelul celulelor mastocitare se eliberează mediatori de tipul histamină, kinină, triptază, leucotriene și prostaglandină D<sub>2</sub>, care, prin variate interacțiuni, determină vasodilatație cu creșterea permeabilității vasculare, stimularea secreției glandelor mucoase, stimularea inervației senzitive.

Toate aceste procese determină în final apariția simptomelor fazei precoce, reprezentate de rinoree, strănut, lăcrimare, prurit nazal și/sau palatal, senzație de presiune auriculară, mai puțin obstrucție nazală.

**Faza tardivă** a răspunsului alergic apare după 4-8 ore de la provocarea cu alergen și este consecința activării de către mediatorii mastocitari din faza precoce a altor celule de tip eozinofile, bazofile, neutrofile, limfocite, macrofage. Aceste celule stimulate determină eliberarea altor mediatori proinflamatori, care acționează prin feedback pozitiv asupra mediatorilor fazei precoce.

Se produce un răspuns inflamator care determină apariția simptomelor fazei tardive dominate de obstrucția nazală.

Eozinofilul are rolul principal în această fază, eliberarea mediatorilor citotoxici din granulele sale determinând alterări epiteliale, fibroză și remodelare, care definesc tabloul histologic al bolii cronice alergice.

Eozinofilul are, de asemenea, un rol important și în fiziopatologia rinitelor non-alergice eozinofilice. Acestea sunt rinite persistente care nu pot fi puse în corelație cu alergene declanșatoare. Ele asociază teste alergologice cutanate și teste RAST negative, dar prezintă în citologia nazală un infiltrat eozinofilic de grade variate.

Sunt descrise două entități aparținând acestei categorii:

- *NARES – Non-Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome*;
- *BENARES – Blood Eosinophilia Non-Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome*.

Inflamația alergică nu se limitează la nivelul mucoasei nazale, ea afectând și sinusurile paranazale, conjunctiva oculară, urechea medie și mai ales tractul respirator inferior, fiind demonstrat deja, pe baza unor argumente de ordin anatomic, fiziologic, fiziopatologic, clinic și epidemiologic, conceptul de „**boală comună a căilor aeriene**“. Conform acestui concept, tractul respirator superior

și inferior constituie o entitate unică, existând studii care demonstrează că:

- rinita este corelată cu astmul bronșic și constituie un factor de risc pentru acesta;
- prevenția și tratamentul precoce al rinitei previne apariția astmului și reduce severitatea simptomelor;
- diagnosticul de rinită impune evaluarea obligatorie a tractului respirator inferior.

### Rinitele non-alergice, non-infecțioase

În această categorie, cea mai frecventă rinită non-alergică a adultului este rinita idiopatică (sau vasomotorie).

Termenul de **rinită idiopatică** se referă la inflamația mucoasei nazale de cauză necunoscută, pacienții manifestând o hiperreactivitate a tractului respirator superior la trigerrii nespecifici cum ar fi: schimbări ale temperaturii sau umidității mediului ambiental sau expunerea la iritanți (fum de țigară).

Fiziopatologia acestui sindrom este neclară, fiind bănuită o exagerare a mecanismelor normale de apărare la stimuli nespecifici, cu dezechilibrul sistemului nervos autonom în favoarea parasimpaticului, creșterea producției de VIP care acționează ca vasodilatator.

Simptomatologia rinitei idiopatice este dominată de obstrucția nazală.

**Rinitele ocupaționale** sunt definite ca episoade de strănut, rinoree, obstrucție nazală, corelate cu expunerea la locul de muncă, simptomatologie care dispare în weekend sau în vacanță.

Mecanismul de producere este iritativ sau imun. Pot apărea ca entități izolate sau asociate cu astmul bronșic.

**Rinita medicamentoasă** este rinita produsă exclusiv prin abuzul de decongestionante nazale (mai mult de 5-10 zile). Ea nu trebuie confundată cu simptomele nazale determinate de alte medicamente (aspirina și alte antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptivele orale, antihipertensivele, psihotropicele, alfa-blocantele topice pentru uz ocular) care sunt reunite sub denumirea de **rinită indusă medicamentos**.

Rinita medicamentoasă se caracterizează prin scăderea duratei de acțiune a decongestionantului și congestie nazală de rebound care apare după înțetarea tratamentului cu decongestionante.

Datorită utilizării prelungite a simpatomimeticilor intranasale, alfa-receptorii nazali sunt treptat desensibilizați atât la stimularea exogenă, cât și la cea endogenă. Prin urmare, pacienții prezintă congestie nazală intensă și rinoree, datorate mai mult

scăderii tonusului adrenergic decât cauzei originale a rinitei.

În condiții normale, inervația simpatică reglează permeabilitatea nazală prin menținerea sinusoidelor contractate la aproximativ jumătate din capacitate. Această stare este modificată periodic de ciclul nazal, prin alternarea stării de congestie/decongestie a mucoasei nazale, care afectează aproximativ 80% dintre indivizii normali.

Mecanismele fiziopatologice declanșate de administrarea decongestionantelor nazale în exces sunt încă insuficient cunoscute, dar s-au propus mai multe teorii:

- teoria principală se bazează pe dereglarea echilibrului simpatic – parasimpatic la nivelul cornetelor nazale, de către moleculele exogene vasoconstrictoare, cu scăderea secundară a producției de noradrenalină endogenă printr-un mecanism de feedback negativ.
- aminele simpatomimetice au activitate atât pe receptorii alfa, cât și pe beta receptori, dar efectul beta durează mai mult și produce edemul de rebound.
- se produce alterarea tonusului vasomotor cu creșterea activității parasimpatice, a permeabilității vasculare și a edemului, acestea creând congestia de rebound.
- a fost descrisă și alterarea epitelului nazal sau agravarea rinitei medicamentoase după administrarea de vasoconstrictoare intranasale care conțineau ca și agent de conservare benzalkonium chlorid.

Există **două clase de decongestionante nazale**:

- *amine simpatomimetice*: efedrina, pseudo-efedrina, fenilefrina, amfetamina, mescalina. Ele acționează prin activarea inervației simpatice cu eliberarea de noradrenalină endogenă, care ulterior se leagă de alfa receptori și determină vasoconstricție locală. Vasodilatația de rebound poate fi indusă prin afinitatea slabă față de beta-adrenoreceptori.
- *imidazolii*: xylometazolina, oxymetazolina, nafazolina, clonidina care determină vasoconstricție în primul rând prin alfa-2-adrenoreceptori, dar pot să scadă, de asemenea, noradrenalina endogenă printr-un mecanism de feedback negativ.

Toate aceste mecanisme fiziopatologice duc în majoritatea cazurilor la hipertrofia cronică a mucoasei cornetelor nazale.

### Diagnosticul rinitelor cronice

**Algoritmul de diagnostic** al pacienților cu rinită cronică cuprinde următoarele:

**Anamneza** ocupă un rol deosebit de important în algoritmul de diagnostic al pacienților, pentru stabilirea etiologiei rinitei cronice: rinită cronică alergică sau non-alergică.

Simptomul dominant al pacienților cu rinită cronică, indiferent de etiologia acesteia, este *obstrucția nazală cronică*.

În funcție de etiologia rinitei cronice, obstrucția nazală este însoțită de *rinoree* anterioară sau posterioară, salve de *strănut*, *prurit* nazal, ocular sau palatal, *lăcrimare*, *hiposmie-anosmie*. Tabloul clinic poate fi completat de cefalee, senzație de ureche înfundată, tulburări de somn, oboseală, iritabilitate crescută, scăderea capacității de concentrare.

De asemenea, prin anamneză se stabilește debutul simptomatologiei, investigațiile și tratamentele efectuate de pacient până în momentul prezentării la consultație, *existența dependenței de substanțele vasoconstrictoare nazale*.

**Antecedentele heredo-colaterale** de alergie sau manifestări atopice sunt importante în cazul pacienților cu rinită alergică.

### Examenul clinic ORL

**Rinoscopia anterioară** evidențiază cauza obstrucției nazale cronice: hipertrofia cornetelor nazale inferioare, deviația septului nazal, prezența de formațiuni polipoide sau tumorale la nivelul foselor nazale.

**Rinoscopia posterioară** urmărește evidențierea hipertrofiei cozilor cornetelor inferioare, prezența sau absența secrețiilor posterioare, ca și evidențierea modificărilor patologice la nivelul rinofaringelui care pot determina obstrucție: resturi de vegetații adenoide, formațiuni tumorale rinofaringiene.

**Bucofaringoscopia, laringoscopia indirectă și otoscopia** urmăresc evidențierea comorbidităților, ca și influența pe care obstrucția nazală și respirația predominant orală o au asupra căilor aeriene superioare.

**Examenul endoscopic nazofaringian** (Fig. 1) efectuat după anemizarea foselor nazale completează examenul clinic și urmărește evidențierea detaliilor anatomice și a modificărilor patologice care nu pot fi vizualizate la examinarea clinică.

**Investigarea paraclinică** urmărește evaluarea permeabilității foselor nazale cu ajutorul rinomanometriei, evaluarea radiologică sinusală și pulmonară, ca și teste cutanate alergologice și determinarea IgE sanguine generale sau specifice, acolo unde se suspicionează o etiologie alergică a rinitei.

**Rinomanometria activă anterioară** este o metodă care ajută la evaluarea obiectivă a gradului obstrucției nazale prin înregistrarea fluxului aerian



**FIGURA 1.** Hipertrofie cornet nazal inferior – imagine endoscopică

transnazal și a diferențelor de presiune în respirația liniștită într-o fosă nazală, într-un anumit moment.

Este metoda cea mai utilizată și recomandată pentru urmărirea rezultatelor chirurgiei intranasale.

La pacienții fără obstrucție nazală, rezistența nazală măsurată la o presiune de 150 Pa este cuprinsă între 0,15-0,39 Pa/cm<sup>3</sup>/s, însă cu cât valoarea rezistenței fluxului de aer la trecerea prin fosa nazală crește, cu atât este mai mare gradul obstrucției nazale.

În funcție de valoarea rezistenței fluxului aerian nazal la o presiune de 150 Pa, obstrucția nazală a fost clasificată astfel:

- obstrucție nazală ușoară cu o valoare a rezistenței cuprinsă între 0,41-0,68 Pa/cm<sup>3</sup>/s;
- obstrucție moderată cu o valoare a rezistenței cuprinsă între 0,69-0,89 Pa/cm<sup>3</sup>/s;
- obstrucție nazală severă la valori ale rezistenței cuprinse între 0,90-1,17 Pa/cm<sup>3</sup>/s.

**Evaluarea radiologică** cuprinde efectuarea de radiografii de sinusuri anterioare și posterioare ale feței, radiografii pulmonare, examen CT cranio-facial (Fig. 2) sau examen RMN cranian, în funcție de simptomatologia și comorbiditățile pacienților, în scopul de a diagnostica patologia asociată rinosinusală sau pulmonară.

**Testele cutanate alergologice** sunt utilizate la pacienții la care se suspicionează o etiologie alergică pe baza simptomatologiei: strănuturi repetate, purit nazal, ocular sau palatal, lăcrimare, rinoree anterioară seroasă.

### Tratamentul rinitei cronice hipertrofice

Disfuncția cornetelor nazale poate fi determinată de multiple cauze: alergice, inflamatorii, infecțioase, mecanice.



**FIGURA 2.** Hipertrofie cornete nazale inferioare – imagine CT

Cheia unui management corect al rinitei cronice hipertrofice este identificarea cauzei care a dus la hipertrofia cornetelor nazale și tratarea acestei cauze.

Tratamentul rinitei cronice hipertrofice trebuie realizat în concordanță cu etiologia acesteia și cuprinde:

- tratament medical;
- tratament chirurgical.

### Tratamentul medicamentos

Reprezintă prima linie de abordare a terapiei în disfuncția cornetelor nazale.

În funcție de tipul, durata și gravitatea simptomatologiei, tratamentul medicamentos în rinita cronică hipertrofică poate utiliza următoarele clase de medicamente:

- decongestionantele nazale – pot fi utilizate atât în forma topică, cât și orală;
- antihistaminicele antireceptori H1, utilizate la pacienții cu rinită de cauză alergică;
- corticosteroidii intranasali sau pe cale orală;
- cromone: cromoglicat sodic și nedocromil sodic;
- anticolinergice: bromura de ipratropium;
- antileucotriene;
- imunoterapia specifică cu alergene, utilizată în rinita alergică;
- injectarea intramucoasă de cortizon.

### Tratamentul chirurgical

Este rezervat cazurilor în care tratamentul medicamentos corect și complet efectuat este inefficient sau în caz de contraindicație a tratamentului medicamentos.

Un factor de decizie important în managementul chirurgical al hipertrofiei cornetelor nazale este determinarea tipului de hipertrofie: osoasă, mucoasă sau o combinație a celor două.

De asemenea, este important de stabilit dacă este prezentă sau nu o deviație a septului nazal și dacă ea contribuie la simptomatologia pacientului. Conform clasificării Mladina, acceptată de ERS (European Rhinologic Society) există 7 tipuri de deviații septale:

**Tipul I:** deviație verticală a septului nazal în zona valvei nazale, ce nu interferează neapărat cu funcționarea normală a acesteia.

**Tipul II:** deviație verticală în aria valvei nazale ce interferează cu funcționarea normală a acesteia.

**Tipul III:** deviație verticală în imediata apropiere a capului cornetului mijlociu.

**Tipul IV:** caracterizat prin două deflexiuni verticale, una în zona valvei nazale de o parte, cealaltă în vecinătatea capului cornetului mijlociu de partea opusă.

**Tipul V:** creastă septală bazală unilaterală cu aspect plat în fosa nazală contralaterală.

**Tipul VI:** este caracterizat de proeminențe orizontale, unilateral în porțiunea anterioară și bazală a septului. „Scobitura“ este plasată între creasta septală palatinală și aripa hipertrofică a osului intermaxilar. Pe partea opusă, la locul de corespondență cu „scobitura“ se remarcă o creastă. Nivelul podelei în cele două fose este diferit.

**Tipul VII:** este variabil, constând în diverse combinații ale tipurilor precedente.

Au fost descrise multiple tehnici chirurgicale de reducere a dimensiunilor cornetelor nazale, alegerea uneia sau alteia dintre ele depinzând de mai mulți factori:

- tipul de hipertrofie;
- experiența și obișnuința chirurgului;
- dotarea tehnică a clinicii unde se realizează intervenția chirurgicală;
- costurile intervenției.

Tipurile de hipertrofie a cornetelor nazale:

- hipertrofie compensatorie;
- hipertrofia osului turbinal;
- hipertrofia izolată a capului cornetului inferior;
- hipertrofia întregului cornet inferior;
- hipertrofia izolată a cozii cornetului inferior.

În caz de **hipertrofie osoasă** se folosește rezecția totală sau submucoasă a cornetului inferior.

În caz de **hipertrofie a mucoasei** cornetului nazal, sunt disponibile mai multe tehnici:

- fracturarea laterală a osului turbinal, unică sau multiplă, cu sau fără incizie submucoasă;
- turbinectomie: parțială, totală, submucoasă, anterioară;

- tehnici de coagulare: electrocauterizare, coagulare diatermică submucoasă, crioterapie, coagulare cu radiofrecvență, vaporizare LASER.

Cu excepția hipertrofiei compensatorii a cornetului nazal, tratamentul chirurgical ar trebui indicat numai dacă tratamentul medicamentos nu a avut nici un succes subiectiv și obiectiv, timp de 3 luni consecutiv.

## BIBLIOGRAFIE

1. Sarafoleanu C. – Patologia infecto-inflamatorie rino-sinusală, in: Sarafoleanu C., (sub redacția), Rinologia, Ed. Medicală, București 2003, Cap. 6, pp 241-294
2. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., et al. – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86):8-160.
3. EAACI nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001; 56:813-24
4. Druce H.M. – Allergic and nonallergic rhinitis. In: Middleton EM Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy: Principles and Practice*. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis, Mo: Mosby Year-Book; 1998:1005-16.
5. Lim M.C., Taylor R.M., Naclerio R.M. – The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151:136-144.
6. Ellis A.K., Keith P.K. – Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. May 2006; 6(3):215-20.
7. Leynaert B., Bousquet J., Neukirch C., Liard R., Neukirch F. – Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in non-atopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Allergy Clin Immunol* 1999; 104:301-4.
8. Perlea V., Perlea S. – Inflamația alergică rinosinusală, in: Sarafoleanu C., (sub redacția), Rinologia, Ed. Medicală, București 2003, Cap. 7, pp:295-360
9. Passalacqua G., Ciprandi G., Canonica W.G. – United Airway Disease: therapeutic aspects, *Thorax*, 2000; 55(Suppl.2),pp 26-27
10. Passalacqua G., Ciprandi G., Canonica W.G. – The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airway disease, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1, pp. 7-13
11. Window H., Toğias A. – Rhinitis and asthma-manifestations of one disease, *ACI International*, 2001; 13, pp154-161
12. Gendo K., Larson E.B. – Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. *Ann Intern Med*. Feb 17 2004; 140(4):278-89
13. Scadding G.K. – Non-allergic rhinitis: diagnosis and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001; 1:15-20.
14. Siracusa A., Desrosiers M., Marabini A. – Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants. *Clin Exp Allergy*. Nov 2000; 30(11):1519-34.
15. Hellgren J., Karlsson G., Torén K. – The dilemma of occupational rhinitis: management options. *Am J Respir Med*. 2003; 2(4):333-41.
16. Graf P. – Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment. *Allergy* 1997; 52:33-40.
17. Lin C.Y., Cheng P.H., Fang S.Y. – Mucosal changes in rhinitis medicamentosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Feb 2004; 113(2):147-51.
18. Graf P. – Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med*. 2005; 4(1):21-9.
19. Doshi J. – Rhinitis medicamentosa: what an otolaryngologist needs to know. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. May 2009; 266(5):623-5.
20. Caffier P.P., Frieler K., Scherer H., Sedlmaier B., Göktas O. – Rhinitis medicamentosa: therapeutic effect of diode laser inferior turbinate reduction on nasal obstruction and decongestant abuse. *Am J Rhinol*. Jul-Aug 2008; 22(4):433-9.
21. Bernstein I.L. – Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note based on compromised mucociliary transport. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2000; 105(1 Pt 1):39-44.
22. Marple B., Roland P., Benninger M. – Safety review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Jan 2004; 130(1):131-41.
23. Malm L., Anggard A. – Vasoconstrictors. In: *Allergic and Nonallergic Rhinitis: Clinical Aspects*. 1996:95-100.
24. Morissette G., Bouthillier J., Marceau F. – Trapping of adrenergic decongestant drugs into cellular endomembrane compartments: toxicological and pharmacological consequences. *Int Immunopharmacol*. Dec 20 2007; 7(14):1869-79.
25. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., et al. – The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. Aug 2008; 122(2 Suppl):S1-84
26. Banov C.H., Lieberman P. – Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Jan 2001; 86(1):28-35
27. Mazzotta P., Loebstein R., Koren G. – Treating allergic rhinitis in pregnancy. Safety considerations. *Drug Saf*. Apr 1999; 20(4):361-75
28. Meltzer E.O. – The pharmacological basis for the treatment of perennial allergic rhinitis and non allergic rhinitis with topical corticosteroids. *Allergy* 1997; 52:33-40.
29. Naclerio R.M., Mygind N. – Intranasal steroids. In: *Allergic and Nonallergic Rhinitis: Clinical Aspects*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1996:114-22.
30. Scadding G.K., Lund V.J., Jacques LA, et al. – A placebo-controlled study of fluticasone propionate aqueous nasal spray and beclomethasone dipropionate in perennial rhinitis: efficacy in allergic and non-allergic perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy*. Aug 1995; 25(8):737-43.
31. Middleton E. – Systemic steroids. In: *Allergic and Nonallergic Rhinitis: Clinical Aspects*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1996:106-13.
32. EAACI Working Group on Immunotherapy. Local immunotherapy. *Allergy* 1998; 53:933-44.
33. Passali D., Passali F.M., Damiani V, Passali G.C., Bellussi L. – Treatment of inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Aug 2003; 112(8):683-8.
34. Sarafoleanu C. – Metode de explorare paraclinică și funcțională utilizate în suferințele rino-sinusale, in Sarafoleanu C. (sub redacția), Rinologia, Ed. Medicală, București, 2003, Cap. 3, pp 83-127
35. Clement W.A., White P.S. – Trends in turbinate surgery literature: a 35-year review. *Clin Otolaryngol* 2001; 26:124-8.
36. Hol M.K., Huizing E.H. – Treatment of inferior turbinate pathology: a review and critical evaluation of the different techniques. *Rhinology*. 2000; 38:157-166.
37. Jackson L.E., Koch R.J. – Controversies in the management of inferior turbinate hypertrophy: a comprehensive review. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103:300-12.
38. Mori S., Fujieda S., Yamada T., Kimura Y., Takahashi N., Saito H. – Long-term effect of submucous turbinatectomy in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2002; 112:865-9.
39. Elwany S., Harrison R. – Inferior turbinatectomy: comparison of four techniques. *J Laryngol Otol*. Mar 1990; 104(3):206-9
40. Courtiss E.H. – Management of inferior turbinate hypertrophy. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104:1197-8.