

Doença atópica do compartimento central

Artigo de Revisão

Autores

Tiago Chantre

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Portugal

Ricardo Guedes Damaso

Centro Hospitalar de Trás-Os-Montes e Alto Douro

Pedro Brandrão

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Portugal

Inês Alpoim Moreira

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Portugal

Mafalda Barroso

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Portugal

Herédio Sousa

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Portugal

Correspondência:

Tiago Chantre

tiagomendeschantre@gmail.com

Artigo recebido a 30 de Novembro de 2023.

Aceite para publicação a 22 de Dezembro de 2023.

Resumo

Objetivos: Sistematizar a evidência científica existente em relação à patologia “Doença Atópica do Compartimento Central” (DACC).

Desenho do Estudo: Revisão Bibliográfica Sistemática.

Material e Métodos: Realização de uma revisão bibliográfica sistemática nas bases de dados MEDLINE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*, baseada no modelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), selecionando trabalhos publicados entre janeiro de 2010 e dezembro de 2022.

Resultados: Dos 3114 estudos inicialmente encontrados, foram selecionados para análise na íntegra um total de 13 artigos. Mais de metade dos artigos (69.2%) foram publicados a partir do ano de 2019, inclusive. Um total de 1780 doentes com RSC foi analisado. Destes, o número de doentes com DACC foi 372 (20.9%), com um rácio masculino:feminino de 2.16. Identificaram-se como comorbilidades a rinite alérgica (98,5%), a asma (25.2%) e o tabagismo (8.2%).

Conclusões: DACC representa uma variante de RSC descrita pela primeira vez em 2017. Está associada à exposição a alergénios inalatórios e com repercussões edematosas e polipóides nos cornetos médios e superiores, bem como na região postero-superior do septo nasal. A base da gestão desta patologia é o tratamento médico da alergia, complementado, se necessário, com cirurgia endoscópica nasossinusal.

Palavras-Chave: Doença Atópica do Compartimento Central; Rinossinusite Crónica; Polipose Nasal; Rinite Alérgica; Alergia.

Introdução

Em 2014, White *et al.* descreveram uma associação entre alterações isoladas do corneto médio (pólipos ou edema polipóide) e atopia a alergénios inalatórios¹. Mais recentemente, Hamizan *et al.* corroboraram esses achados, numa série maior de doentes, descrevendo que o edema isolado do corneto médio (difuso ou polipóide) é altamente específico para a presença de alergia inalatória

(VPP = 91,7 e 88,9% LR + = 8,0 e 6,2)². Brunner *et al.*, posteriormente, descreveram que as alterações polipóides do corneto médio são um achado único com associações clínicas que o distingue da polipose nasal (PN), estando mais associadas a rinite alérgica (RA) do que a rinosinusite crónica (RSC)³. A explicação proposta para estas alterações é a exposição do corneto médio, especialmente na sua superfície anterior, a alérgenos inalatórios por meio do normal fluxo de ar.

Os estudos de White *et al.*¹, Hamizan *et al.*² e Brunner *et al.*³ destacam a associação entre alergia inalatória e alterações isoladas do corneto médio. No entanto, DelGaudio *et al.* observaram uma manifestação avançada deste processo atópico que envolve também outras estruturas do compartimento central da cavidade nasal: os cornetos superiores e a região postero-superior do septo nasal⁴. Essas alterações polipóides do compartimento central apresentam repercussão endoscópica e imagiológica. Desta forma, em 2017, os autores estabeleceram o termo “*Central Compartment Atopic Disease*” - Doença Atópica do Compartimento Central (DACC)⁴. Nos últimos anos tem existindo um número crescente de publicações que fazem referência a esta entidade. De destacar a DACC está referida na classificação da RSC primária do *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* de 2020 como uma das opções diagnósticas para RSC difusa (bilateral) com endótipo *T-Helper 2*⁵. O objetivo deste trabalho foi o de sistematizar a evidência científica existente em relação à DACC, permitindo difundir o seu conhecimento através da literatura médica portuguesa.

Material e Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática nas bases de dados MEDLINE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*, baseada no modelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)⁶, selecionando trabalhos publicados entre janeiro de 2010

e dezembro de 2022. Utilizando descritores extraídos do *Medical Subject Headings* (MeSH), foram pesquisados os termos “*Central Compartment Atopic Disease*”, “*Chronic Rhinosinusitis AND Allergic Rhinitis*”, e “*Polypoid Changes of the Middle Turbinate*”. Os critérios de inclusão foram estudos em humanos, publicados em língua inglesa, entre 2010 e 2022, que abordassem no seu corpo de texto a DACC ou a relação da RSC com alergia. Foram excluídas cartas ao editor e estudos de caso. A extração de dados dos artigos selecionados foi realizada de acordo com as seguintes informações: autores, ano de publicação, tamanho da amostra, tipo de estudo e principais contributos para evidência científica em DACC.

Resultados

Seleção de Estudos

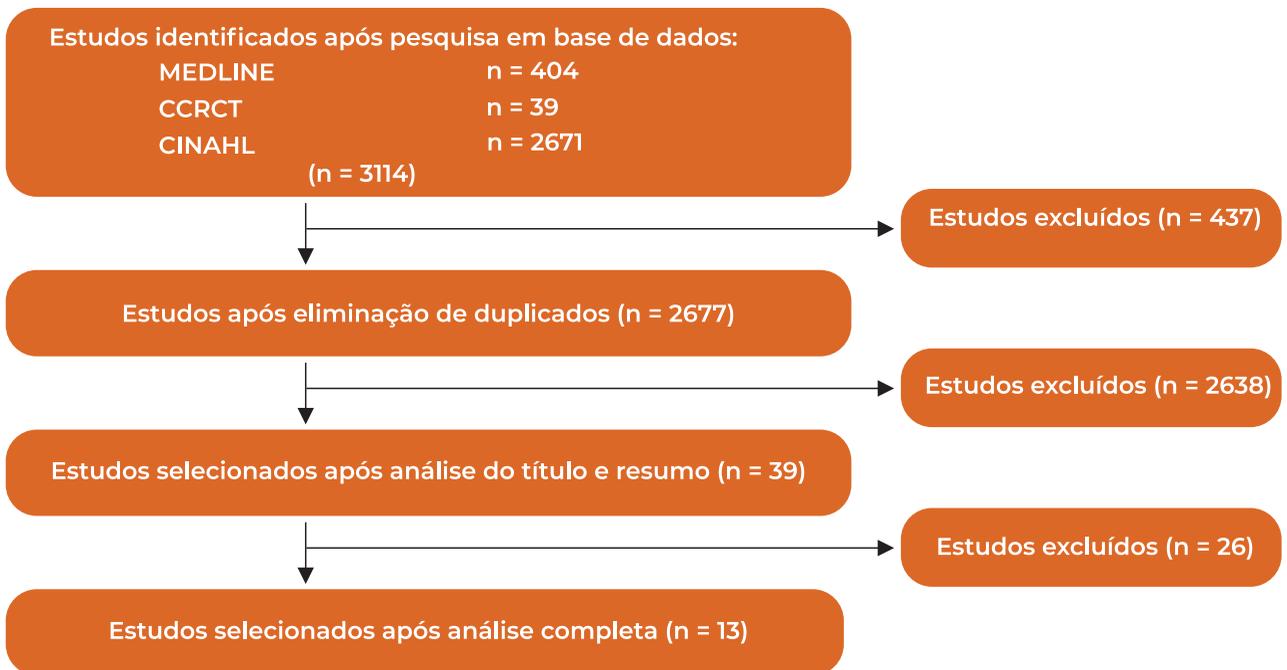
A pesquisa nas bases de dados previamente referidas resultou num total de 3114 artigos (Figura 1); após eliminação dos artigos duplicados, foram analisados 2677 artigos. Destes, após a leitura do título e resumo e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados para leitura integral 39 artigos. Por fim, pela análise completa, 13 estudos foram selecionados (6 de coorte retrospectiva, 4 revisões sistemáticas e 3 de coorte prospetiva) (Tabela 1). Mais de metade dos artigos (69.2%) foram publicados a partir do ano de 2019, inclusive.

Características demográficas

Foram analisados 1780 doentes com RSC nos 13 estudos incluídos (2 dos artigos não referem o número total de doentes analisado). O número de doentes com DACC foi de 372 (20.9%), com um rácio masculino:feminino de 2.16:1 (Tabela 1). A idade média dos doentes com DACC, ao diagnóstico, foi de 39.6 anos. Entre os 6 estudos que referem os doentes com DACC e asma como co-morbilidade, este grupo correspondeu a 25.2% do total. Já os doentes com DACC e RA foram 98.5%. Os doentes com DACC e fumadores corresponderam a 8.2%.

Figura 1

Fluxograma de acordo com as directrizes PRISMA para seleção dos estudos incluídos na revisão bibliográfica. PRISMA, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*; CCRCT, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*; CINAHL, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*.

**Tabela 1**

Estudos incluídos na revisão bibliográfica e dados da população selecionada de doentes.

Autores	Ano	Desenho de Estudo	Número Total de Doentes Com RSC	Doentes com DACC (M/F)	Idade dos doentes com DACC, anos (média e intervalo)	Doentes com DACC e Asma	Doentes com DACC e Rinite Alérgica	Doentes com DACC e Fumadores
DelGaudio et al. ⁴	2017	Coorte Prospetivo	15	15 (8/7)	42.4 (23 – 71)	6 (40%)	15 (100%)	3 (20%)
Hamizan et al. ²	2017	Coorte Prospetivo	187	106 (83/23)	36.3 (NR)	23 (21.9%)	106 (100%)	6 (5.3%)
Hamizan et al. ⁷	2018	Coorte Prospetivo	112	63 (42/21)	44 (NR)	25 (40.3%)	63 (100%)	5 (8.3%)
Marcus et al. ⁸	2018	Revisão Sistemática	NR	NR	NR	NR	NR	NR
DelGaudio et al. ⁹	2019	Coorte Retrospetiva	72	59 (31/28)	49.4 (20-82)	NR	59 (100%)	NR
Grayson et al. ¹⁰	2019	Revisão Sistemática	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ho et al. ¹¹	2019	Coorte Retrospetiva	446	NR	NR	NR	NR	NR
Marcus et al. ¹²	2019	Revisão Sistemática	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Marcus et al. ¹³	2020	Coorte Retrospetiva	356	41 (24/17)	46.5 (NR)	7 (17.1%)	40 (97.6%)	NR
Helman et al. ¹⁴	2020	Revisão Sistemática	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Roland et al. ¹⁵	2020	Coorte Retrospetiva	356	43	NR	NR	NR	NR
Lee et al. ¹⁶	2022	Coorte Retrospetiva	164	31 (27/4)	16.4 (NR)	5 (16.1%)	27 (87.1%)	NR
Kong et al. ¹⁷	2022	Coorte Retrospetiva	72	14 (10/4)	42 (NR)	2 (14.3%)	8 (57.1%)	2 (14.3%)

Apresentação Clínica

Doentes com DACC apresentam um início precoce da doença (antes dos 20 anos) e história de atopia sistémica, incluindo sintomas de RA, conjuntivite alérgica e dermatite atópica¹⁰. Muitos referem também história de asma na primeira infância com desencadeantes semelhantes ao da restante sintomatologia alérgica. Os sintomas locais são dominados por prurido nasal, esternutos e rinorreia aquosa¹¹. Frequentemente estes doentes não apresentam tantas alterações do olfato como nos doentes com RSCcPN e referem sensação episódica de dor ou pressão facial. Os sintomas relatados tipicamente respondem à terapêutica com corticoides.

No que diz respeito à intensidade dos sintomas nasais reportada pelos doentes, nomeadamente no que se refere à persistência de rinorreia ou à frequência de esternutos, Halmizan *et al.* descrevem que não existem diferenças significativas entre os doentes com DACC e os restantes doentes com RSC⁷.

Em 2017, Brunner *et al.* descreveram que os doentes com alterações polipoides do corneto médio eram jovens, com maior probabilidade de apresentarem RA e menor probabilidade de desenvolver asma ou doença respiratória exacerbada por aspirina (AERD)³. Em 2020, Marcus *et al.* postula que DACC deve ser considerada uma entidade clinicamente distinta da RSC com PN, estando a primeira associada a uma significativa maior prevalência de RA e uma menor prevalência de asma¹³.

Histopatologia

Níveis elevados de IgE total e sérica específica dominam a DACC. Embora haja envolvimento das células T auxiliares 2 (TH2), estes doentes raramente apresentam uma contagem elevada de eosinófilos séricos¹⁰. Algumas células eosinofílicas podem aparecer na coloração simples de hematoxilina e eosina, mas raramente há agregados de eosinófilos ou cristais de *Charcot-Leyden* no exame de mucina, já que estes cristais são característicos de eosinófilos ativados ou degranulantes¹⁰.

As alterações encontradas a nível histopatológico apenas se localizam na mucosa derivada do complexo etmoidal (cornetos superiores e médios, bem como a região postero-superior do septo nasal). O facto da mucosa do corneto inferior ser poupada poderá ser explicado pela sua origem embriológica distinta².

Estudo Analítico

Nos doentes com DACC está recomendada a realização tanto de testes cutâneos (teste cutâneo com picada, teste cutâneo intradérmico e técnicas combinadas), como a pesquisa de IgE específica para alérgenos séricos. De referir que em alguns doentes a medição de IgE sistémica (sérica) pode ser negativa, mas a IgE estar presente localmente na mucosa nasal. Esta condição tem sido referida como RA local ou “entopia”⁸. Hamizan *et al.* compararam a reatividade nasal a alérgenos, por teste de provocação nasal, com a reatividade sistémica definida pela deteção séria de IgE específica, em doentes com RA. Os autores encontraram reatividade local em 26,5% dos doentes previamente considerados não alérgicos². A exposição persistente a alérgenos e a inflamação são consideradas necessárias para produzir o fenótipo de DACC. Os alérgenos sazonais não são normalmente a causa desta patologia, porque a ativação crónica é geralmente necessária. Ácaros e outros alérgenos perenes são mais frequentemente associados a DACC do que pólenes¹⁰.

Estudo Endoscópico

O edema polipóide do corneto médio, relatado anteriormente é considerado um precursor ou estadio inicial de DACC. Assim, numa fase inicial da doença, à endoscopia, apenas é encontrado edema e/ou alterações polipóides do corneto médio⁴ (Figura 2). Conforme o edema progride, pode impactar negativamente a função normal da mucosa, o que permite que os alérgenos atuem sobre estruturas vizinhas, como o corneto superior e a região postero-superior do septo nasal. De forma mais tardia, pode haver extensão das

Figura 2

Imagens de endoscopia nasal demonstrando os achados típicos de Rinossinusite Crônica com Doença Atópica do Comportamento Central: (A, B e C) – evidência de edema polipoide do corneto médio e região postero-superior do septo nasal.



alterações polipóides ao processo unciforme e ao complexo ostio-meatal¹⁰. Apesar da extensão das alterações polipóides a estas estruturas, frequentemente a mucosa etmoidal, esfenoidal e maxilar são quase normais.

Estudo Imagiológico

A alteração imagiológica mais típica de DACC é um espessamento dos tecidos moles na porção central da cavidade nasal (cornetos superiores, médios e região postero-superior do septo nasal), com preservação da mucosa dos seios perinasais, principalmente das suas paredes laterais (Figura 3). Estas alterações foram originalmente descritas como o sinal de “*black halo*”¹⁵. Roland *et al.* descreveram também que estes doentes apresentam um score de *Lund-Mackay* baixo e que a opacificação da fenda olfativa é um achado tardio¹⁵. A obstrução secundária dos seios perinasais ocorre quando as alterações centrais começam a progredir lateralmente para os óstios de drenagem dos seios ou quando os cornetos médios assumem uma posição oblíqua, e não por alterações polipóides dos próprios seios perinasais¹⁰. Esta natureza pós-obstrutiva de envolvimento dos seios perinasais é demonstrado pela mucosa sinusal normal encontrada dentro destes seios quando são cirurgicamente explorados. Tais achados refletem-se no padrão de envolvimento na tomografia computadorizada (TC). Assim, nos estágios iniciais de DACC, o espessamento dos

tecidos moles dos seios perinasais começa na face medial dos seios etmoidais bilateralmente. Já nas formas mais graves da doença pode-se encontrar opacificação quase completa dos seios perinasais⁴.

Diagnóstico Diferencial

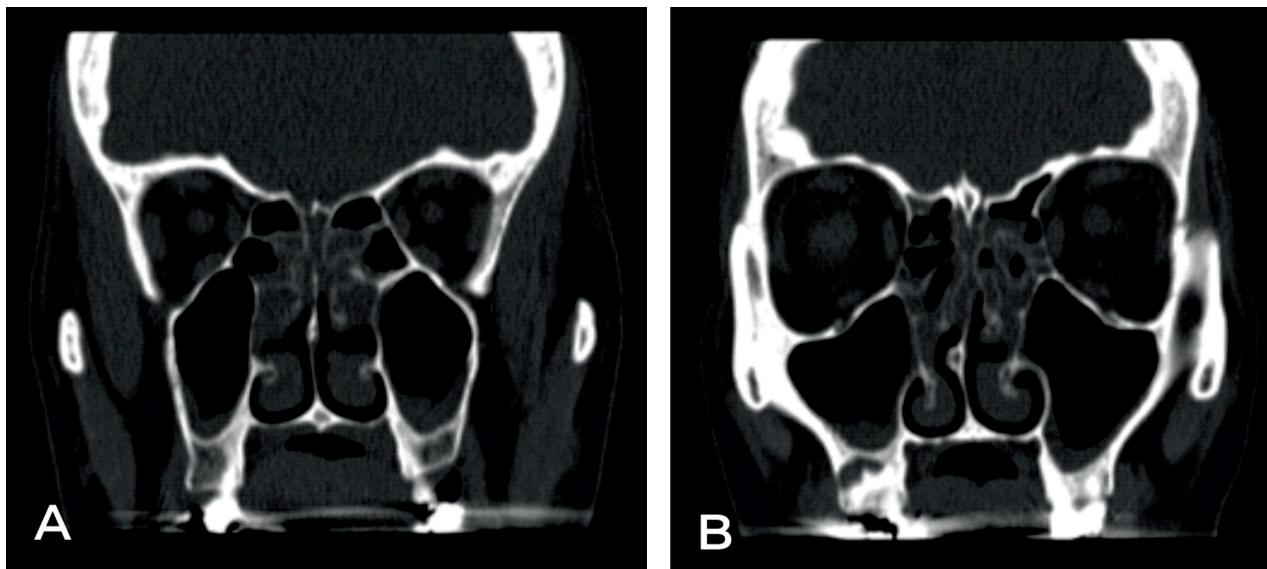
O padrão de envolvimento da mucosa da cavidade nasal nos estágios iniciais da DACC é claramente distinto dos restantes fenótipos de RSC (com ou sem PN). No entanto, essa distinção pode ser difícil quando a DACC já progrediu para uma maior opacificação dos seios perinasais. Nestes casos, a chave para a diferenciação destas entidades é a presença de edema polipoide do compartimento central, que não é comumente encontrado na doença inflamatória sinusal não atópica⁷. Assim, CRS com PN apresenta-se com PN difusa, mas os cornetos médios e superiores e o septo nasal são geralmente poupados ou minimamente afetados.

Tratamento

DelGaudio *et al.* descreveram uma coorte de doentes com DACC tratados com corticóides nasais e orais, anti-histamínicos, antibióticos e/ou imunoterapia⁴. Nestes doentes, a terapêutica médica não produziu resolução completa dos sintomas, e as imagens de TC obtidas após o tratamento mostraram manutenção do espessamento do compartimento central e, em alguns casos, envolvimento patológico

Figura 3

Imagens de tomografia computadorizada demonstrando os achados típicos de Rinossinusite Crônica com Doença Atópica do Comportamento Central: (A e B) - Tecidos moles do septo nasal espessados bilateralmente devido a edema polipóide. Alterações polipóides do compartimento central, causando obstrução do complexo osteomeatal; seios etmoidais demonstram envolvimento medial, mas arejados na sua porção medial e lateral.



dos seios perinasais adjacentes. Assim, os autores advogam a realização de cirurgia endoscópica nasossinusal (CENS) para remoção das alterações polipóides do compartimento central⁴. Embora a cirurgia seja frequentemente aplicada para remover as alterações polipóides e prevenir fenômenos obstrutivos secundários, é a alergia inalatória subjacente que também deve ser suprimida. Mesmo após a intervenção cirúrgica, o tratamento médico deve continuar. Não é incomum encontrar-se doentes incumpridores da terapêutica médica no pós-operatório, igualmente sintomáticos, com aparência normal da cavidade sinusal e alterações polipóides progressivas dos cornetos residuais. Assim, a manutenção das terapias tópicas e imunoterapia é essencial, uma vez que a abertura dos perinasais afetados expõem mucosa *naive* (previamente não afetada) a uma carga maior de alérgenos ambientais e pode levar a doença recorrente¹⁴.

Grayson *et al.* postulam que a imunoterapia deve ser considerada primeiro e a cirurgia adiada até que a mucosa da cavidade nasal se encontre mais estável¹⁰. Contudo, referem também que quando as alterações polipóides

ocorreram por um longo período de tempo é improvável que a terapêutica médica isolada resolva a remodelação que já ocorreu. Nas séries analisadas, todos os doentes necessitaram de cirurgia, pois o tratamento médico nunca foi capaz de resolver a totalidade dos sintomas. Esta sequência de tratamentos conseguiu uma melhoria significativa da sintomatologia dos casos de DACC. Nos doentes para os quais as pontuações do SNOT-22 pré e pós-operatórias estavam disponíveis, a pontuação média diminuiu de 40,2 antes da cirurgia para 16,3 após a cirurgia⁴. Apenas para os doentes que não toleraram a imunoterapia, que têm estados de hiper-IgE e/ou alergia persistente nos quais falhou a imunoterapia, foram consideradas terapias adicionais, como o omalizumabe (anti-IgE)¹⁰.

Discussão

A DACC ocorre em indivíduos jovens com história de alergia e é frequentemente acompanhada por rinite local e sintomas atópicos como prurido nasal, esturruos e conjuntivite alérgica. Apesar da relação entre DACC e alergia estar estabelecida¹², não é ainda clara a relação desta doença

com a asma. Se, por um lado, Munoz *et al.*¹⁸ encontraram evidências de uma associação entre asma e RSC com PN, por outro, Gelincik *et al.*¹⁹ não foram capazes de reproduzir estes achados. Sedaghat *et al.*²⁰ acompanharam 59 doentes com RA e descreveram que 24 destes desenvolveram RSC, sendo que a sua instalação foi significativamente mais rápida em doentes com asma como co-morbilidade. Nesta revisão, doentes com DACC e asma como co-morbilidade representavam cerca de um quarto do total de doente com DACC (25.2%). Schertzer *et al.*²¹ reportaram também uma associação entre DACC e hamartoma adenomatóide do epitélio respiratório (REAH). Os autores justificam que o REAH pode ter uma etiologia semelhante à DACC, resultante de alterações reativas de longa data da mucosa do compartimento central de origem embriológica etmoidal. A DACC deve também ser diferenciada de AERD. Jang *et al.* demonstraram que a recorrência de AERD ocorre frequentemente no compartimento central e na região olfativa²². No entanto, DACC e AERD são facilmente distinguíveis pelo facto dos pólipos na DACC (se presentes) serem aquosos em comparação com os pólipos mais fibrosos na AERD recorrente. Além disso, a AERD afeta principalmente os seios perinasais através de um padrão difuso. Por outro lado, os doentes DACC não apresentam sensibilidade à aspirina e apenas raramente apresentam asma, ao contrário dos casos de AERD²³.

Os estudos incluídos nesta revisão bibliográfica enfatizam a importância do uso da endoscopia nasal, tomografia computadorizada e histologia para diagnosticar adequadamente a DAAC. Esta revisão também explora as abordagens atuais do tratamento para a DACC, que envolvem uma combinação de cirurgia endoscópica nasossinusal para remover a mucosa afetada, o tratamento médico com corticoides intranasais tópicos e o tratamento da patologia alérgica subjacente com imunoterapia.

Esta revisão bibliográfica apresenta algumas limitações, nomeadamente o facto de 6 dos 13 estudos incluídos serem coortes retrospectivas que dependem da qualidade dos registos clínicos

recolhidos. Estudos prospetivos são necessários para melhor delinear e compreender as causas ambientais e do hospedeiro para este subtipo de RSC. Além disso, a população incluída em cada estudo é heterogénea e os autores não relatam o protocolo clínico de seguimento dos doentes, prévio ao diagnóstico. Em terceiro lugar, a maioria dos estudos relata os resultados de um único centro hospitalar, o que pode afetar a capacidade de generalização da informação recolhida, face à grande variabilidade de recursos humanos e materiais entre cada centro. Não existem também estudos comparativos entre diferentes faixas etárias ou considerando as co-morbilidades prévias. Por outro lado, nos estudos até ao momento publicados não existe um tempo de seguimento suficientemente longo para comparar os resultados dos diferentes tratamentos, nem estudos randomizados que descrevem as opções terapêuticas dependendo das características individuais dos doentes. Estudos futuros que espelhem a realidade da população portuguesa são necessários, na medida em que nenhum dos artigos incluiu a nossa população. Ademais, os critérios diagnósticos para DACC não estão ainda definidos. O papel da cirurgia ainda não está completamente claro, sendo necessário mais estudos que indiquem quais doentes podem beneficiar da sua realização de acordo com as condições subjacentes.

Conclusão

DACC é uma forma distinta de RSC, caracterizada por alterações edematosas e polipóides dos cornetos médios e superiores, bem como da região postero-superior do septo nasal. A sua fisiopatologia está associada à exposição a alergénios inalatórios. Se não for tratada, a doença polipóide do compartimento central pode progredir de medial para lateral, obstruindo secundariamente os seios perinasais. O mecanismo responsável por esta progressão está associado ao deslocamento lateral do corneto médio ou a extensão dos pólipos até ao *ostium* de drenagem dos seios perinasais. A identificação da DACC

como variante da RSC com pólipos nasais é importante para melhor compreender o papel da alergia na RSC e para definir o tratamento da atopia como central na gestão destes doentes. Embora exista um interesse crescente no que se refere à CCAD, são necessários estudos prospetivos para melhor compreender o a gestão desta patologia e a sua fisiopatologia, particularmente no que diz respeito às intervenções cirúrgicas e ao papel do controlo da doença alérgica.

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 dos pacientes.

Financiamento

Este artigo não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudo.

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.

Disponibilidade de Dados Científicos

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

Referências Bibliográficas

1. White LJ, Rotella MR, DelGaudio JM. Polypoid changes of the middle turbinate as an indicator of atopic disease. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014 May;4(5):376-80. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.21290>
2. Hamizan AW, Christensen JM, Ebenzer J, Oakley G, Tattersall J, Sacks R. et al. Middle turbinate edema as a diagnostic marker of inhalant allergy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 Jan;7(1):37-42. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.21835>.
3. Brunner JP, Jawad BA, McCoul ED. Polypoid change of the middle turbinate and paranasal sinus polyposis are distinct entities. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Sep;157(3):519-523. DOI: <https://doi.org/10.1177/0194599817711887>.

4. DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, Harvey RJ, Wise SK. Central compartment atopic disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2017 Jul 1;31(4):228-234. DOI: <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4443>.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S. et al. European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology.* 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. DOI: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
7. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, Ho J, Kalish L, Sacks R. et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope.* 2018 Sep;128(9):2015-2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.27180>.
8. Marcus S, Roland LT, DelGaudio JM, Wise SK. The relationship between allergy and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018 Dec 20;4(1):13-17 DOI: <https://doi.org/10.1002/lio.2.236>.
9. DelGaudio JM, Levy JM, Wise SK. Central compartment involvement in aspirin-exacerbated respiratory disease: the role of allergy and previous sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 Sep;9(9):1017-1022. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22367>.
10. Grayson JW, Cavada M, Harvey R. Clinically relevant phenotypes in chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 May 29;48(1):23. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40463-019-0350-y>.
11. Ho J, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Atopy in chronic rhinosinusitis: impact on quality of life outcomes. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 May;9(5):501-507. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22272>.
12. Marcus S, DelGaudio JM, Roland LT, Wise SK. Chronic rhinosinusitis: does allergy play a role? *Med Sci (Basel).* 2019 Feb 18;7(2):30. DOI: <https://doi.org/10.3390/medsci7020030>.
13. Marcus S, Schertzer J, Roland LT, Wise SK, Levy JM, DelGaudio JM. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Feb;10(2):183-189. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22454>.
14. Helman SN, Barrow E, Edwards T, DelGaudio JM, Levy JM, Wise SK. The role of allergic rhinitis in chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020 May;40(2):201-214. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.12.010>.
15. Roland LT, Marcus S, Schertzer JS, Wise SK, Levy JM, DelGaudio JM. Computed tomography findings can help identify different chronic rhinosinusitis with nasal polyp phenotypes. *Am J Rhinol Allergy.* 2020 Sep;34(5):679-685. DOI: <https://doi.org/10.1177/1945892420923926>.
16. Lee K, Kim TH, Lee SH, Kang CH, Je BK, Oh S. Predictive value of radiologic central compartment atopic disease for identifying allergy and asthma in pediatric patients. *Ear Nose Throat J.* 2022 Nov;101(9):593-599 DOI: <https://doi.org/10.1177/0145561321997546>.
17. Kong W, Wu Q, Chen Y, Ren Y, Wang W, Zheng R. et al. Chinese central compartment atopic disease: the clinical characteristics and cellular endotypes based on whole-slide imaging. *J Asthma Allergy.* 2022 Mar 15;15:341-352 DOI: <https://doi.org/10.2147/JAA.S350837>.

18. Muñoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernández-Conde BL, Soler R, Barasona MJ, Cantillo E. et al. Allergenic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):110-6.
19. Gelincik A, Büyükoztürk S, Aslan I, Aydın S, Özşeker F, Colakoğlu B. et al. Allergic vs nonallergic rhinitis: which is more predisposing to chronic rhinosinusitis? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Jul;101(1):18-22. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60829-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60829-0).
20. Sedaghat AR, Gray ST, Chambers KJ, Wilke CO, Caradonna DS. Sinonasal anatomic variants and asthma are associated with faster development of chronic rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013 Sep;3(9):755-61. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.21163>
21. Schertzer JS, Levy JM, Wise SK, Magliocca KR, DelGaudio JM. Is respiratory epithelial adenomatoid hamartoma related to central compartment atopic disease? *Am J Rhinol Allergy*. 2020 Sep;34(5):610-617. DOI: <https://doi.org/10.1177/1945892420914212>.
22. Jang DW, Comer BT, Lachanas VA, Kountakis SE. Aspirin sensitivity does not compromise quality-of-life outcomes in patients with Samter's triad. *Laryngoscope*. 2014 Jan;124(1):34-7. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.24220>.
23. DelGaudio JM, Levy JM, Wise SK. Central compartment involvement in aspirin-exacerbated respiratory disease: the role of allergy and previous sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Sep;9(9):1017-1022. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22367>.