



**SOCIETÀ ITALIANA  
DI OTORINOLARINGOLOGIA  
E CHIRURGIA CERVICO-FACCIALE**

*Presidente: prof. D. Casolino*

**XCVI CONGRESSO NAZIONALE**

*Rimini, 13-16 Maggio 2009*

RELAZIONE UFFICIALE

**LA PATOLOGIA  
INFIAMMATORIA  
ED INFETTIVA  
DELLE PRIME VIE AEREE**

di

DESIDERIO PASSALI





**SOCIETÀ ITALIANA  
DI OTORINOLARINGOLOGIA  
E CHIRURGIA CERVICO-FACCIALE**

*Presidente: prof. D. Casolino*

**XCVI CONGRESSO NAZIONALE**

*Rimini, 13-16 Maggio 2009*

RELAZIONE UFFICIALE

**LA PATOLOGIA  
INFIAMMATORIA  
ED INFETTIVA  
DELLE PRIME VIE AEREE**

di

DESIDERIO PASSÀLI

**torgraf**

*RELATORE*

**DESIDERIO PASSÀLI**

*Presidente International Federation of O.R.L. Societies (I.F.O.S.)*

*AUTORI*

**Bellussi Luisa Maria**

*Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia  
Sezione di O.R.L., Università degli Studi di Siena*

**Caruso Giuseppe**

*Dipartimento Organi di Senso,  
Azienda Ospedaliera, Universitaria Siena*

**Damiani Valerio**

*Divisione di Otorinolaringoiatria  
Azienda Ospedale S. Giovanni-Addolorata, Roma*

**De Santi Margherita**

*Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia,  
Sezione di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Siena*

**Lauriello Maria**

*Dipartimento di Medicina Sperimentale,  
Università degli Studi de L'Aquila*

**Passàli Desiderio**

*Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia  
Sezione di O.R.L., Università degli Studi di Siena*

**Passàli Francesco Maria**

*Istituto di Clinica O.R.L.,  
Università degli Studi "Tor Vergata" Roma*

**Passàli Giulio Cesare**

*Istituto di Clinica O.R.L.,  
Università Cattolica del Sacro Cuore Roma*

---

INDICE

Presentazione . . . . . pag. 5  
Prefazione . . . . . » 7  
UNITÀ RINOFARINGOTUBARICA. . . . . » 9  
LA DIAGNOSI . . . . . » 39  
L'ESAME ULTRASTRUTTURALE . . . . . » 61  
I BIOFILM BATTERICI. . . . . » 77  
L'INTERNALIZZAZIONE BATTERICA . . . . . » 93  
LE RINOFARINGITI. . . . . » 105  
LE RINOSINUSITI . . . . . » 119  
LE RINO-OTITI . . . . . » 177  
LA SINDROME RINOBRONCHIALE . . . . . » 225

INDEX

UPPER AIRWAYS INFLAMMATION AND INFECTION . . . . . » 241  
THE RHINOPHARYNGOTUBAL UNIT . . . . . » 243  
THE DIAGNOSIS . . . . . » 255  
THE ROLE OF ULTRASTRUCTURAL ANALYSIS. . . . . » 263  
BACTERIAL BIOFILMS . . . . . » 273  
BACTERIAL INTERNALISATION. . . . . » 281  
RHINOPHARYNGITIS . . . . . » 287  
RHINOSINUSITIS. . . . . » 293  
RHINOOTITIS . . . . . » 303  
RHINO-BRONCHIAL SYNDROME. . . . . » 313



## **PRESENTAZIONE**

Nel prendere visione e nell'iniziare a leggere la presente relazione, il lettore non può astenersi da alcune considerazioni.

L'argomento mi sembra non molto impegnativo; la dimensione è veramente ridotta; non riuscirò a trovare tutto quanto desidero sapere ed infine perché la versione in inglese?

Ebbene, a questi dubbi desidero rispondere con quanto mi sono proposto al momento di formulare la richiesta finalizzata ad ottenere l'incarico di elaborare questo tema e di presentarlo successivamente all'uditorio per la discussione.

L'argomento non è certo da considerare quale patologia primaria "quoad vitam" bensì estremamente importante "quoad valetudinem" e di notevole impegno sociale.

Mi spiego meglio: recentemente un famoso industriale italiano nel discutere le problematiche dell'efficienza della sua industria mi sottolineava come la causa più importante di assenza dal lavoro e quindi di sofferenza produttiva, non fosse dovuta a malattie importanti, bensì a quei disturbi, una volta considerati di lieve entità, ma che oggi costringono chi ne soffre al riposo e all'assenza. Si riferiva all'influenza, al raffreddore, all'allergia e a quanto ad essi connesso.

Il rationale di questa considerazione sta nella convinzione che in un mondo che indirizza ed impone nel rapporto costo/beneficio sempre più il secondo parametro l'individuo deve poter rispondere nel minor tempo e nel modo migliore alle richieste, talora molto impegnative, della propria attività. Con una insufficiente respirazione nasale questo diventa più difficile! Ci si concentra con difficoltà, si ragiona con minore prontezza, si ottengono risultati meno produttivi.

Ecco perché la patologia infiammatoria ed infettiva delle prime vie aeree è presente in ogni riunione scientifica O.R.L. quale argomento di tavole rotonde, simposii o letture. Ed ecco perché in diversi Paesi la rinite è considerata una malattia sociale per i costi che comporta e per le spese che impone.

Il volume non è povero: sono stufo di tomi di molte centinaia di pagine nei quali si perde sovente il filo conduttore e si capisce che gli Autori, pur validi, non sono ben coordinati e spesso affermano idee diverse, se non contrapposte sul medesimo argomento.

Ho ristretto il testo alle notizie a mio avviso più importanti e più moderne arricchendole, o se volete impoverendole con personali convinzioni e suggerimenti da condividere o no, ma certamente scaturiti da una esperienza sul campo che data ormai trenta anni e filtrati dai dati forniti dalla più recente letteratura. Chi

volesse avere notizie da considerare ormai storiche potrà rileggere altri volumi che ho ricordato nella bibliografia qui richiamata.

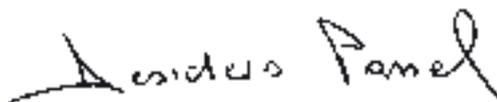
Mi sembrava inutile, anche se legittimo, riportare ancora una volta argomenti estesamente trattati e per tale motivo ho escluso dalla presentazione patologie quali le adenotonsilliti, la rinopatia allergica e la poliposi nasosinusale che meritano una disamina autonoma.

Quanto il lettore desideri trovare non è dato sapere, ma sono certo che potrà almeno raccogliere spunti da approfondire e consigli da tener presenti, ma da valutare alla luce del background culturale e di esperienze propri di ogni operatore sanitario.

Infine ho voluto un ampio sunto in inglese perché ho ritenuto importante inviare il volume a 122 Società Nazionali di ORL riunite nell'I.F.O.S. a dimostrazione di parte dell'attività della SIO, nella speranza di favorire gli scambi culturali e arricchire il parco delle conoscenze e delle amicizie di tutti i Colleghi soci.

Ecco quindi la mia, anzi la nostra relazione.

Un grazie affettuoso a chi mi ha aiutato e riconoscente a chi avrà la cortesia di leggerci.



### Bibliografia

Passàli D.: L'unità rino-faringo-tubarica. CRS Amplifon Edizioni Tecniche, Milano 1985.

Passàli D.: Nose & Eustachian tube. CIC Edizioni Internazionali, Roma 1989.

Passàli D, Pozzi E, Olivieri D.: Allergia e infiammazione delle vie aeree: entità parallele o convergenti? Scientific Press s.r.l., Firenze 1996.

Passàli D.: L'anello di Waldeyer. Pacini Editore S.p.A., Pisa 1997.

Passàli D, Principi N.: Fisiopatologia rinosinusale nel bambino. EDIMES (Edizioni Medico Scientifiche), Pavia 1998.

Passàli D.: La rinosinusite in pediatria. Pacini Editore S.p.A., Pisa 1999.

Passàli D.: Rinopatia vasomotoria specifica (rinite allergica). Pacini Editore S.p.A., Pisa 1999.

Passàli D.: Le rinosinusiti. Disease Management Società Italiana di Medicina Generale Serie Editoriale DM 13. Pacini Editore S.p.A., Pisa 2002.

Passàli D, Kern EB, Bellussi L.: Rinosinusite acuta, recidivante e cronica. Collana di Aggiornamento AUORL 5/2007 Edizioni Minerva Medica, Torino 2008.

## **PREFAZIONE**

Una sera, prima di coricarci in una accogliente casa di campagna lontana 50-60 Km da Belgrado dove eravamo ospiti del Direttore della Clinica O.R.L. Universitaria Sdravko Pianovic per una battuta di caccia all'anatra, Stelio Crifò, allora Direttore di una delle Cliniche O.R.L. dell'Università "La Sapienza" a Roma mi spiegava che la differenza di temperatura, fredda e umida fuori, calda e secca all'interno, aveva provocato l'ostruzione delle nostre fosse nasali attraverso il blocco del trasporto mucociliare. Eravamo nel 1976!

Pur dimostrandomi consenziente, pensavo che quella spiegazione fosse soltanto un'esasperazione interpretativa di nuove ipotesi di fisiopatologia nasale e che in realtà tutti e due eravamo semplicemente raffreddati.

Mai e poi mai avrei sospettato che dopo più di trenta anni di professione avrei capito e fatto proprie quelle idee e che mi sarei convinto della verità di quella che consideravo, a quel tempo, soltanto un'intuizione e mai avrei pensato di studiare e suggerire una personale metodica di valutazione del tempo di trasporto mucociliare nasale che sarebbe diventata nota ed adottata nei reparti di ORL, di Pediatria, di Broncopneumologia e di Allergologia quasi ovunque in Italia e nel mondo<sup>1,2</sup>.

Quattro anni dopo Stelio Crifò ci lasciava improvvisamente ed io, nella clinica diretta da Tommaso Marullo, mi ritagliai uno spazio in un campo di ricerca che apparentemente non interessava i suoi più stretti collaboratori.

Nel 1980 con un piccolo gruppo di giovani iniziai con entusiasmo ad approfondire lo studio e a praticare clinicamente la rinologia in due piccole stanze della I Clinica ORL.

Grazie all'aiuto critico, ma continuo ed instancabile della mia compagna Luisa e successivamente anche dei miei figli Giulio Cesare e Francesco Maria prima a L'Aquila e poi a Siena, ho raggiunto in questo settore della nostra disciplina traguardi importanti ed imprevedibili quali la Presidenza della Società Europea di Rinologia, l'organizzazione di un interessante congresso nell'Ottobre 1992 a Roma e poi la Presidenza della Società Mondiale di Rinologia e la realizzazione di un congresso memorabile per contenuti scientifici e partecipazione internazionale a Venezia nel Dicembre 2007.

Molti sono stati i collaboratori che durante il loro corso di specializzazione o nei primi anni di professione hanno maturato la propria esperienza facendo parte del mio gruppo; tutti hanno lavorato con molta passione e incredibile entusiasmo raggiungendo una preparazione nella fisiopatologia naso-sinusale che ha permesso loro di maturare un'esperienza clinica apprezzata tuttora in diversi reparti di ORL e comunque assolutamente utile per chi soffre di tali disturbi.

Ecco perché sono convinto di poter presentare nella Relazione, oltre alle notizie tratte dalla corrente letteratura, alcune idee maturate in trent'anni di pratica e di studio che possono contribuire ad una conoscenza più approfondita dell'argomento trattato che impegna sempre più l'otorinolaringoiatra nella pratica quotidiana.

I Colleghi che ho chiamato alla stesura dei capitoli sono quelli che più mi hanno seguito e che ancora oggi, anche se impegnati in differenti logistiche, in posizioni e con Maestri diversi, ricordano sempre di aver fatto parte di un gruppo di ricerca che ha avuto successo e riconoscimenti.

Un grazie particolare alla Professoressa Margherita De Santi che ha sostanzialmente contribuito con la sua profonda conoscenza dell'argomento ed in particolare con la grande competenza in istologia.

A tutti va il mio ringraziamento di padre o, se volete, di fratello maggiore convinto che il proprio successo sia stato notevolmente agevolato e reso più raggiungibile con l'aiuto dei propri collaboratori.

Grazie anche agli amici dell'A.U.O.R.L. che mi hanno affidato questa Relazione Ufficiale S.I.O. dimostrando, senza ombra di dubbio, fiducia e fornendo un ulteriore ed importante riconoscimento alla bontà del lavoro svolto che con lo studio e la passione mi ha permesso di ottenere, grazie alle idee innovative di Stelio Crifò, all'aiuto saggio di Tommaso Marullo ed ai consigli affettuosi di Giuseppe Bellussi riconoscimenti e meriti che hanno contribuito in maniera determinante a raggiungere le vette più in vista in campo ORL e cioè la Presidenza dell'EUFOS (European Federation of Otorhinolaryngological Societies) e la stessa posizione nell'IFOS (International Federation of ORL Societies).

Buona lettura.

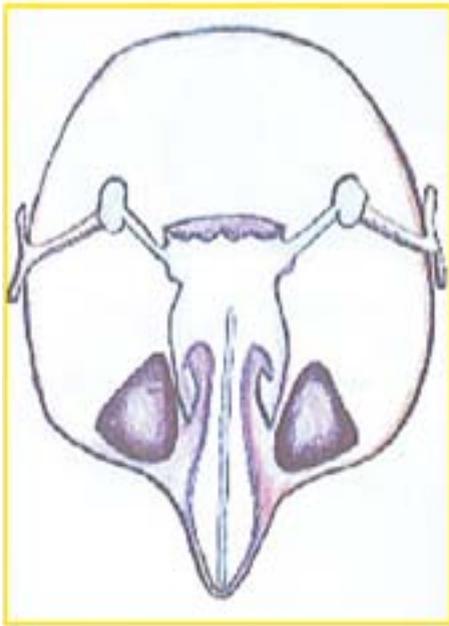
## Bibliografia

<sup>1</sup> Passàli D, Bellussi L, Bianchini Ciampoli M, De Seta E. Our experience in nasal mucociliary transport time determination. Acta ORL Scand. 1984; 97:319-24.

<sup>2</sup> Passàli D, Bianchini Ciampoli M. Normal values of mucociliary transport time in young subjects. Int J Pediatr ORL 1985; 9:151-55.

## UNITÀ RINOFARINGOTUBARICA

È esperienza clinica comune a specialisti e medici generici il fatto che alterazioni di vario genere e grado dell'omeostasi rinofaringea possono esprimersi sia con una sintomatologia prevalentemente nasale, sia con una sintomatologia eminentemente auricolare. Naso ed orecchio medio non sono, infatti, due entità anatomiche distinte, ma fanno parte di un sistema di organi contigui che include il naso, la tuba di Eustachio, il palato, il rinofaringe, l'orecchio medio e le cellule mastoidee, definito unità rinofaringotubarica<sup>1,5</sup> (Fig.1, 2).



**Fig. 1:** Rappresentazione del distretto anatomico dell'unità rinofaringotubarica. Visione coronale.



**Fig. 2:** Rappresentazione del distretto anatomico dell'unità rinofaringotubarica. Visione sagittale.

Dall'integrità delle strutture che costituiscono l'unità rino-faringo-tubarica dipendono la protezione e la ventilazione delle cavità ad essa connesse, cioè dei seni paranasali anteriori e posteriori, dell'orecchio medio e dei connessi spazi mastoidei; così come la fisiologia e l'integrità delle vie aeree inferiori anatomicamente e fisiologicamente da queste dipendenti.<sup>1,3</sup>

Il distretto rinosinusale svolge numerose funzioni, il corretto svolgimento del-

le quali condiziona l'omeostasi globale dell'individuo mentre la loro alterazione comporta patologia.

Le funzioni del naso sono:

### **1) Funzione ventilatoria**

Il naso costituisce l'ingresso alle vie respiratorie a questo livello l'aria inspirata viene compattata in un flusso di tipo laminare dalle strutture della valvola nasale e dei muscoli narinali. Il flusso aereo dunque prosegue grazie alla pressione negativa delle vie aeree inferiori assumendo una velocità di 2-3 metri al secondo. Il flusso aereo reso, come detto laminare, incontra una serie di anfrattuosità a livello della parete laterale del naso, ovvero i turbinati ed i meati, i quali concorrono alla formazione di microturbolenze (Fig. 3). Tali microturbolenze rendono maggiore la superficie di contatto mucosa-flusso aereo inspirato. Il flusso si suddivide in tre correnti: una superiore si dirige verso la fessura olfattoria, una media si propaga lungo il meato medio e una inferiore scorre lungo il pavimento delle cavità nasali.

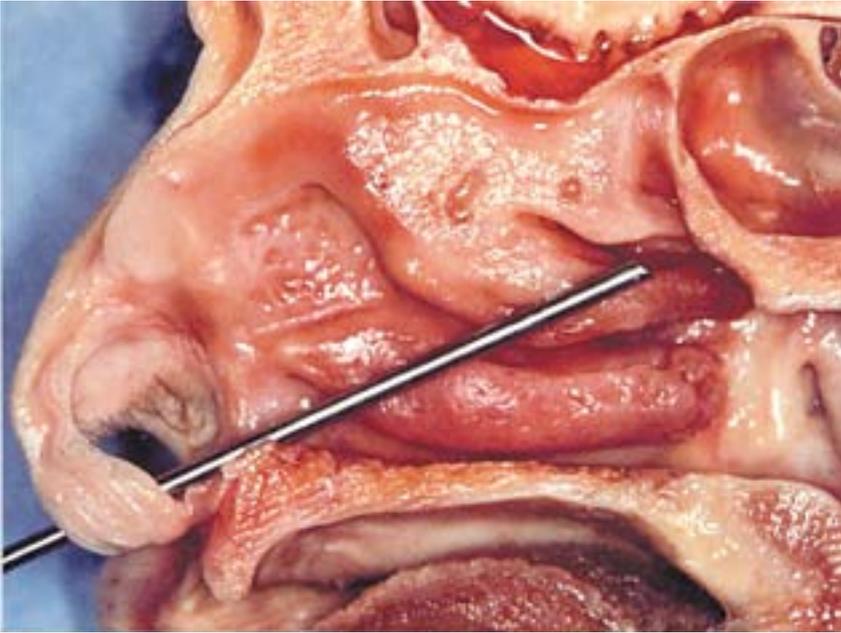
L'aria inspirata concorre anche alla ventilazione dei seni paranasali, nei quali penetra in parte per semplice diffusione e, per la restante quota, grazie al gradiente pressorio tra le fosse nasali e i seni paranasali stessi (Fig. 4).

La pressione positiva nelle fosse nasali rispetto ai seni paranasali che si crea al termine di ogni atto inspiratorio fa sì che l'aria passi dalle fosse nasali ai seni stessi, al contrario, al termine dell'espiazione la caduta pressoria endonasale richiama l'aria fuori dai seni nelle fosse nasali. In realtà per il completo ricambio il 90% del volume di aria sinusale è scambiato tramite fenomeni di diffusione passiva attraverso gli ostii. Tale diffusione è soggetta alle proprietà fisiche della miscela respirata (temperatura, tensione parziale), alle caratteristiche anatomiche del seno interessato (capacità) ed alla morfologia dell'ostio (lunghezza e diametro).

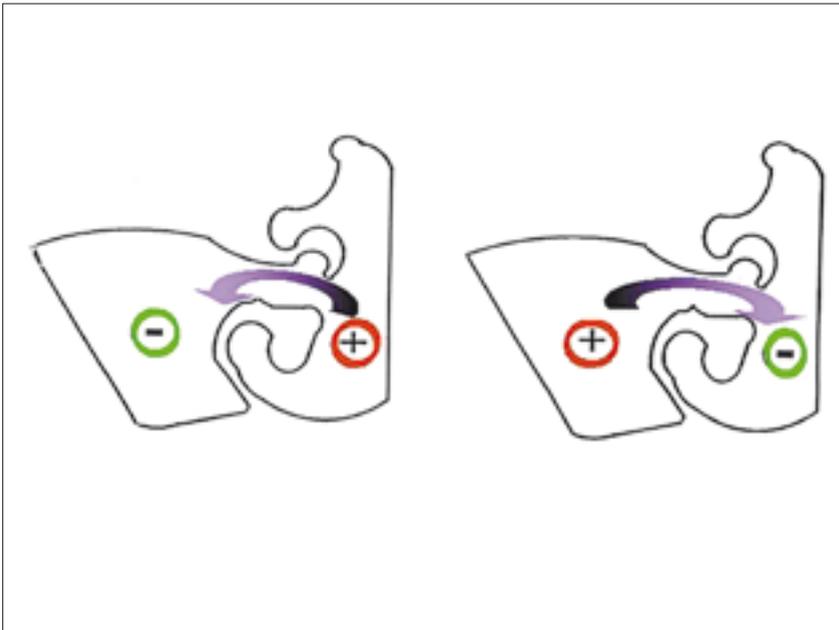
Fondamentale è il diametro ostiale per quel che riguarda il ricambio aereo in condizioni fisiologiche e il drenaggio delle secrezioni in situazioni patologiche. La struttura ossea degli ostii sinusali è pressochè uguale nei due sessi e non è correlata al volume del seno, ma la mucosa che la riveste contribuisce in misura significativa al cosiddetto "diametro funzionale", che varia a seconda della posizione del capo, delle fasi del ciclo nasale e dell'esercizio fisico, condizionando notevolmente gli scambi gassosi dei seni paranasali<sup>6</sup>.

### **2) Funzione di condizionamento dell'aria**

A livello nasale l'aria immessa nell'organismo viene "trattata" per essere poi inviata verso le strutture polmonari dedicate alla funzione respiratoria, in particolare l'aria viene riscaldata ed umidificata. Al processo concorrono, oltre alle



**Fig. 3:** parete laterale del naso: turbinati inferiore, medio e superiore e relativi meati



**Fig. 4:** rappresentazione schematica dei flussi aerei naso-sinusal

microturbolenze già descritte, una serie di riflessi neurovegetativi attivati dalla temperatura dell'aria inspirata: gli shunts artero-venosi di cui è ricca la rete vascolare della mucosa nasale e turbinale in particolare, ricevono uno stimolo all'apertura e dunque generano una congestione della mucosa turbinale se l'aria inspirata risulta fredda e dunque necessita di un maggiore contatto con la mucosa per essere riscaldata; al contrario quando l'aria è troppo calda si ha una chiusura degli shunts con minore contatto aria-mucosa e flussi più veloci che raffreddano l'aria stessa. In tal modo si modula la temperatura, il naso consente all'aria di giungere a livello glottico con una temperatura di 31-32°C. Il complesso sistema di vasi arteriosi, venosi ed i relativi shunts sono stati minuziosamente analizzati e descritti da noi nel corso di uno studio effettuato in collaborazione con l'Accademia Medica di Cracovia. Per la prima volta in feti umani di età gestazionale compresa fra la dodicesima e la ventiquattresima settimana (provenienti da aborti spontanei) e non solo su modelli animali, è stata utilizzata la metodica di analisi del letto vascolare mediante tecnica microcorrosiva. Per via transaortica abbiamo iniettato nel circolo fetale una resina polimerizzante del tipo Baston o Mercox usando attenzione affinché tale resina non ledesse il delicato sistema vascolare dei feti, successivamente abbiamo immerso in acqua calda (60°C) i campioni da analizzare per indurire la resina e dissolto i tessuti in una soluzione di KOH al 20%. Dopo serie successive di lavaggi e sezioni abbiamo analizzato e descritto al Microscopio Elettronico a Scansione i vasi della sottomucosa del setto nasale e della parete laterale del naso. (Fig. 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15)<sup>7</sup>.

Anche l'umidità dell'aria inspirata attiva riflessi neurovegetativi in grado di controllare questa caratteristica del flusso aereo e renderla ottimale. Quando l'aria è secca si attiva un riflesso parasimpatico che stimola le ghiandole a secrezione sierosa della porzione anteriore del naso che provvedono all'umidificazione della stessa. Interviene inoltre un meccanismo fisico basato sui gradienti di temperatura fra i vari tratti del sistema respiratorio: la temperatura più bassa di circa 2°C nelle fosse nasali rispetto alle vie aeree inferiori e di 3-4°C rispetto ai polmoni aiuta, attraverso i processi di condensazione che si realizzano a questo livello, a risparmiare acqua (circa 100 ml al giorno) che sarà utilizzata all'atto inspiratorio successivo. Tale meccanismo, definito "funzione salvadanaio del naso", consente all'aria di giungere alla glottide con un'umidità relativa del 95-98%<sup>8,9</sup>.

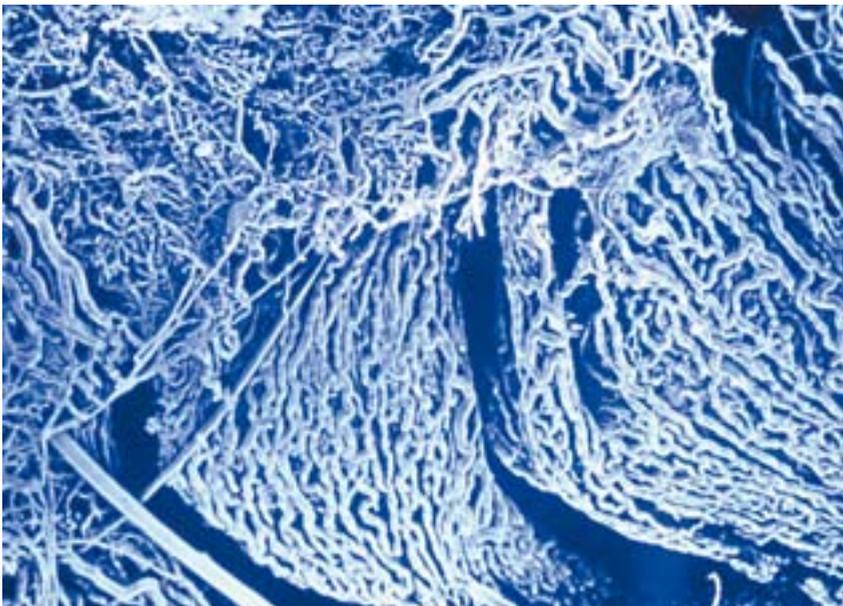
### **3) Funzione di difesa (aspecifica e specifica)**

Proprio perché ingresso dell'aria indispensabile al nostro organismo il naso svolge anche una funzione fondamentale di difesa sia attraverso il filtraggio delle sostanze più voluminose tramite le vibrisse nasali, sia mediante il sistema di trasporto e clearance mucociliare che infine mediante i sistemi di difesa immunitaria

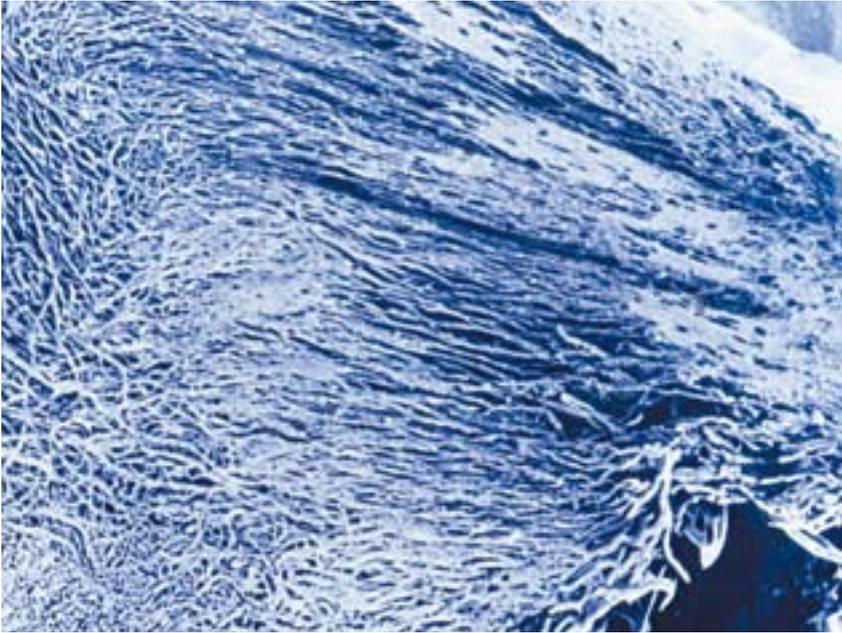
**Fig. 5-15:** network artero-venoso della mucosa nasale ottenuto mediante la tecnica microscopica della microcorrosione



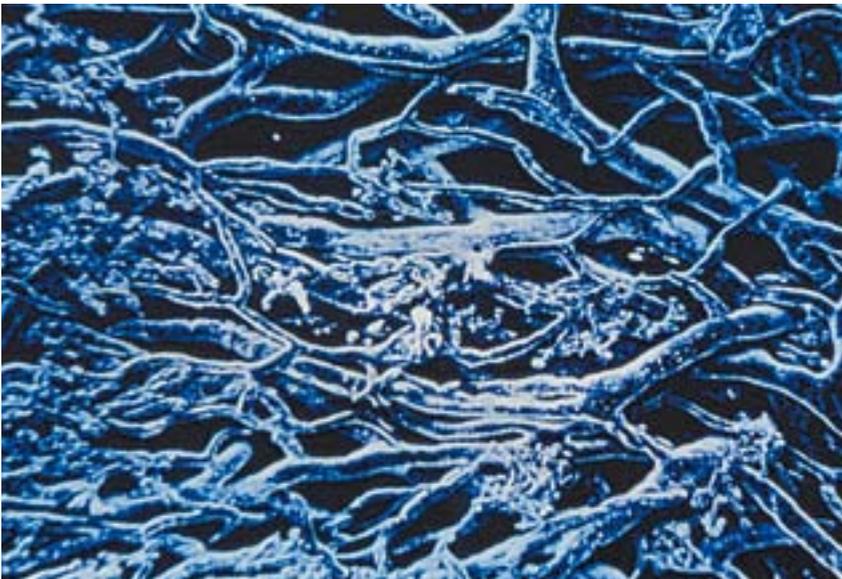
**Fig. 5:** Turbinato inferiore: strato superficiale



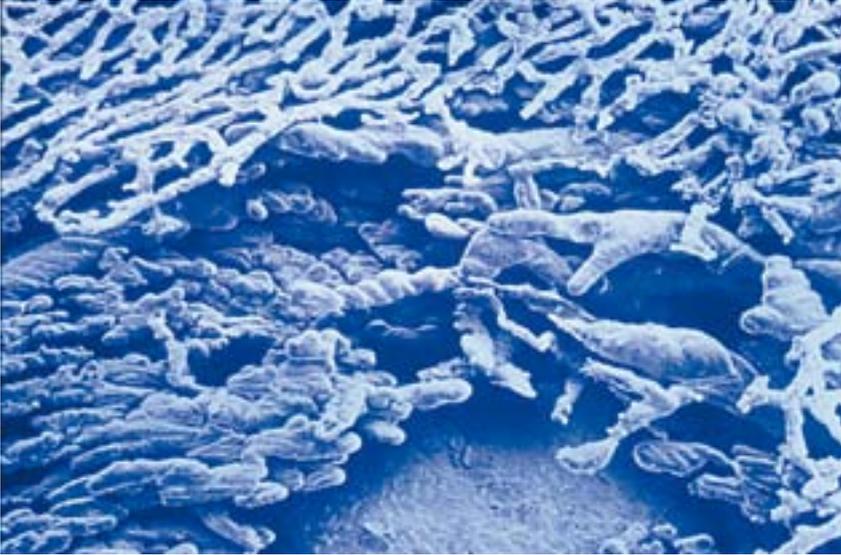
**Fig. 6:** Turbinato inferiore: strato intermedio



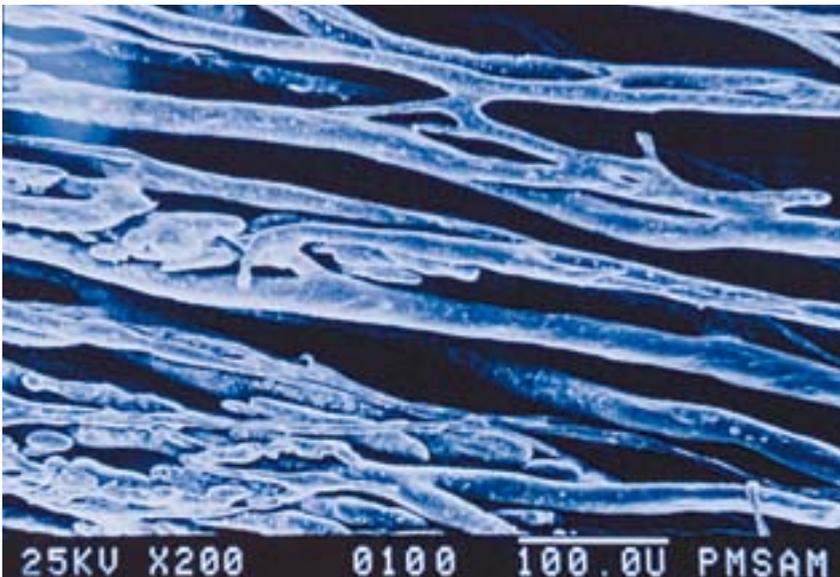
**Fig. 7:** strato intermedio con vasi ad andamento rettilineo e parallelo



**Fig. 8:** strato profondo



**Fig. 9:** strati superficiale, intermedio e profondo



**Fig. 10:** vasi con decorso rettilineo ad ingrandimento maggiore



**Fig. 11:** anastomosi artero-venose (x 150)



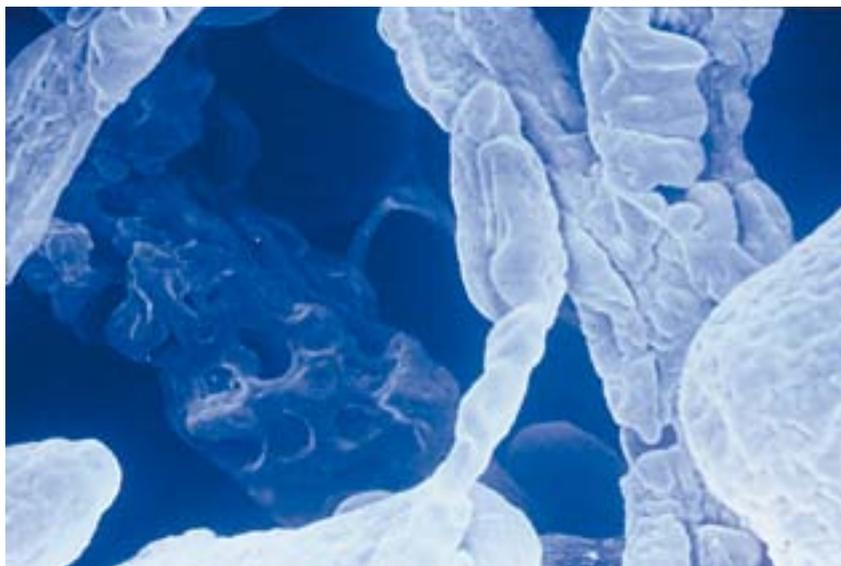
**Fig. 12:** anastomosi artero-venose (x 200)



**Fig. 13:** anastomosi artero-venose (x 260)



**Fig. 14:** anastomosi artero-venose (x 780)



**Fig. 15:** anastomosi artero-venose (x 1300)

specifica (fagociti macrofagi e neutrofilii, linfociti, plasmacellule, lisozima, lattoferrina, perossidasi ed interferon)<sup>10-12</sup>.

La clearance muco-ciliare, come detto, è un meccanismo di difesa locale aspecifico che consente il trasporto in senso anterogrado delle particelle inerti e dei germi inglobati nelle secrezioni fino al faringe di modo che siano deglutiti o eliminati con un colpo di tosse. Tale meccanismo si ritrova invariato lungo tutto il sistema respiratorio a partire dal bordo nasale fino ai bronchioli terminali esso sfrutta la struttura dell'epitelio respiratorio pseudostratificato ciliato le cui cellule ciliate (Fig. 16, 17, 18, 19, 20, 21) si muovono in una fase fluida profonda (sol) in cui diffondono gli elementi idrosolubili, con un ritmo metacronale spostando il sovrastante strato denso di muco (gel) prodotto dagli elementi mucipari nel quale sono inglobate le particelle inerti idrofobe, presenti nell'aria inspirata<sup>13-15</sup>.

La mucosa nasale, inoltre, possiede capacità difensive specifiche espletate da un tessuto linfoide non organizzato in follicoli, con elementi linfatici frammentati a macrofagi e cellule dendritiche (NALT=Nose Associated Lymphoid Tissue).

Tale tessuto è pressoché assente alla nascita, ma la stimolazione antigenica ne attiva lo sviluppo.

La presenza di mastociti, basofili e linfociti quali effettori nella mucosa è supportata, a livello epiteliale, dalle Cellule Presentanti l'Antigene (APC); questi elementi cellulari, riconosciuto l'antigene, lo presentano a linfociti e macrofagi questi dopo averlo processato e rielaborato procedono alla sintesi immunoglo-

bulinica<sup>12, 16</sup>. La mucosa nasale è ricca di linfociti T, specificamente negli strati superficiali sono più rappresentati i linfociti T-helper, cooperanti con le APC, e negli strati profondi invece si ritrovano in maggiore concentrazione i T-suppressor che regolano l'attività delle cellule mucipare e la sintesi immunoglobulinica, in particolar modo di IgA. Queste immunoglobuline hanno la capacità di stratificarsi sullo strato superficiale della mucosa bloccando i patogeni grazie alla loro struttura complessa: ovvero in forma secretoria dimerica. Le IgA secretorie sono composte da due molecole immunoglobuliniche unite da una catena polipeptidica di giunzione (joining chain), ed in tale forma vengono sintetizzate dalle plasmacellule, mentre un ulteriore componente glicoproteico, detto secretorio, viene sintetizzato ed aggiunto alla struttura immunoglobulinica durante il processo di secrezione apocrina attraverso le cellule epiteliali; tale glicoproteina rende la molecola più resistente agli enzimi proteolitici (Fig. 22, 23, 24). Le IgA secretorie così composte si distribuiscono nello strato di gel del muco dove svolgono attività opsonizzante, batteriostatica, agglutinante, aggregante e neutralizzante le tossine batteriche<sup>17</sup>.

Le attività ventilatoria e di difesa, sia aspecifica che specifica seguono un ritmo circadiano che ne modula la funzione al fine di ottenere la massima efficacia evitando una eccessiva "spesa metabolica"<sup>18, 19</sup>.

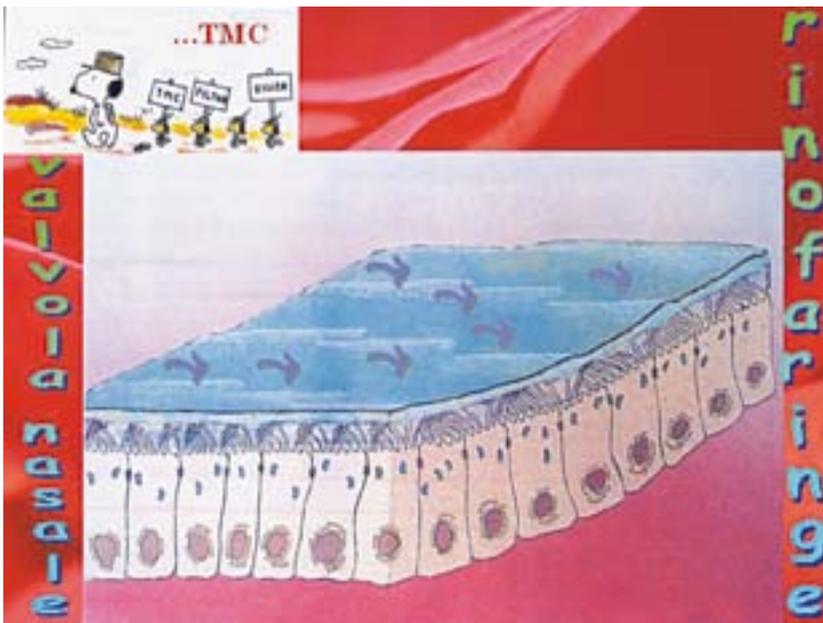
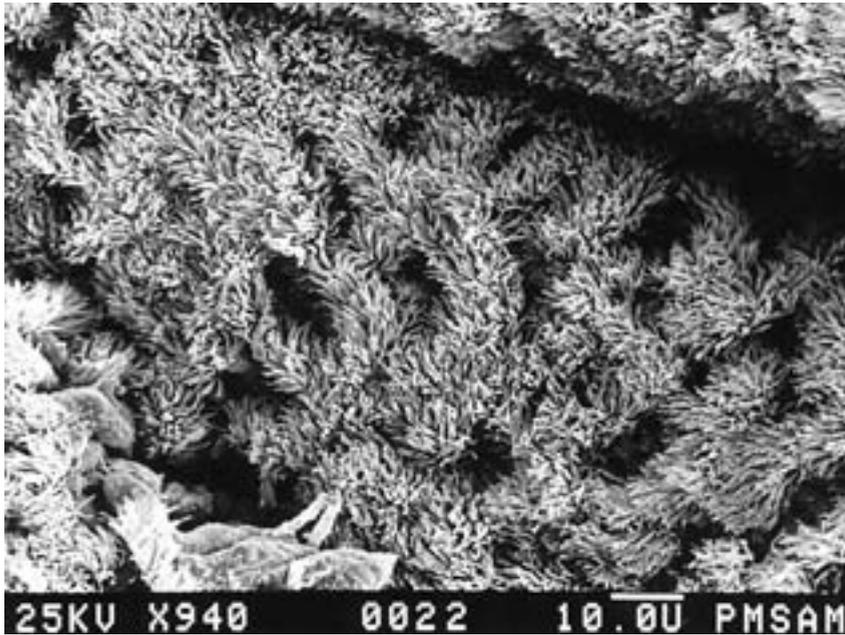


Fig. 16: rappresentazione schematica dell'epitelio ciliato



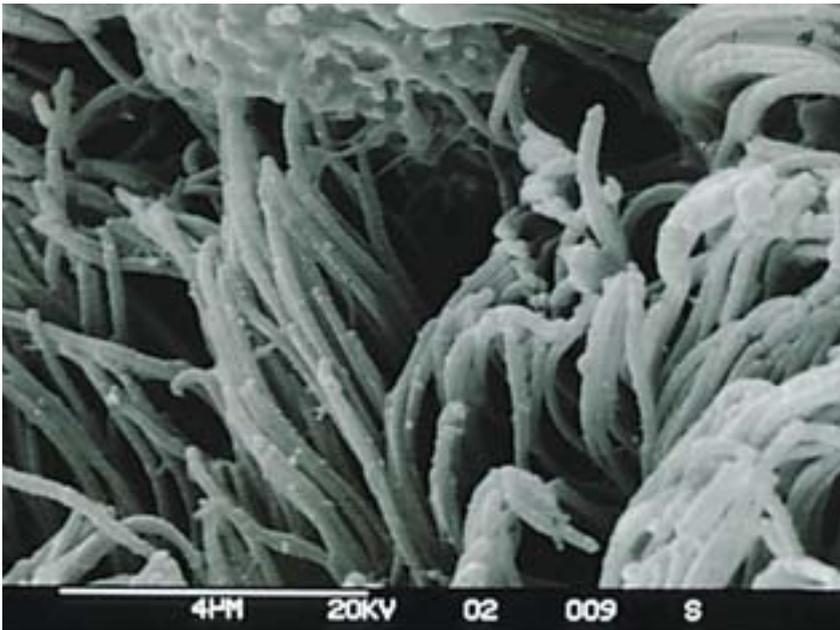
**Fig. 17:** epitelio ciliato fisiologico (microscopia elettronica a scansione)



**Fig. 18:** epitelio ciliato e strato mucoso sovrastante



**Fig. 19:** epitelio ciliato in paziente con rinopatia cronica



**Fig. 20:** epitelio ciliato a maggiore ingrandimento



**Fig. 21:** degenerazione “a clava” delle cilia

#### **4) Funzione olfattoria**

La mucosa nasale che possiede capacità olfattive occupa la volta delle fosse nasali in corrispondenza della lamina cribrosa per una superficie di 5 cm<sup>2</sup> circa estendendosi dalla porzione anteriore del setto alla parete laterale nasale fino al cornetto superiore.

A questo livello troviamo epitelio pseudostratificato non ciliato, privo di membrana basale e poggiante direttamente sul corion il quale accoglie le ghiandole tubulo-acinose di Bowman a secrezione sierosa. Gli elementi neurosensoriali sono le cellule di Schulze, protoneuroni che fungono contemporaneamente da recettori terminanti con i peluzzi olfattivi, cardine della sensibilità olfattiva, e da vie nervose.

Con l'inspirazione o con lo sniffare, per via anteriore, e con l'espiazione e la deglutizione per via posteriore, le molecole odorose diffuse nell'aria stimolano i recettori olfattori. Specifiche sono le caratteristiche delle molecole odorose che

rendono possibile l'attivazione dello stimolo olfattivo in particolare: dimensioni comprese tra 14 e 300 daltons, e un certo grado di idrosolubilità e liposolubilità in quanto devono potersi distribuire nel muco e mediare l'interazione con la fase lipoproteica delle membrane neurorecettrici. Quando tali sostanze contattano le cellule neurosensoriali di Schulze si generano potenziali d'azione che raggiungono i tratti olfattivi e, lungo il nervo olfattorio, arrivano alle aree corticali olfattive pre-piriforme e peri-amigdaloidica. Alcune molecole stimolano anche i recettori gustativi e trigeminali essendo le cellule di sostegno dell'epitelio olfattivo in contatto con fibre mielinizzate appartenenti al trigemino e con afferenze vagali e glossofaringee provenienti dalla corteccia. Questa complessità di vie afferenti ed efferenti permette di distinguere fra stimoli olfattivi puri, olfatto-trigeminali, olfatto-gustativi ed olfatto-gustativo-trigeminali; questi nervi olfattivi "accessori" sono dunque capaci di integrare la sensazione olfattiva pura con altre afferenze<sup>20-22</sup>.

### 5) Funzione di risonanza

Il naso supporta la possibilità di arricchire i fonemi detti nasali grazie alla risonanza prodotta a livello delle cavità nasali costituendo una struttura fondamentale per l'acquisizione delle caratteristiche proprie della voce umana insieme alle altre strutture sovraglottiche che prendono il nome di "vocal tract"<sup>3</sup>.

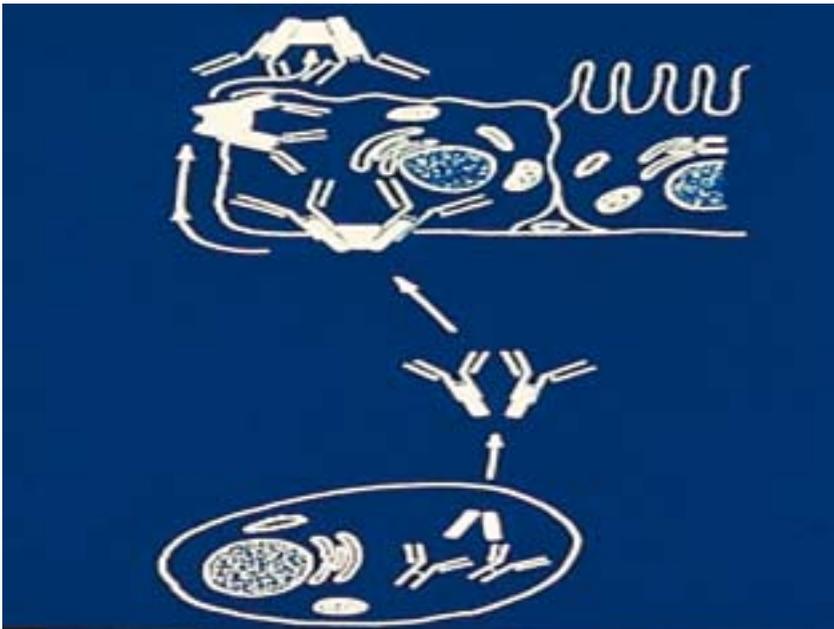
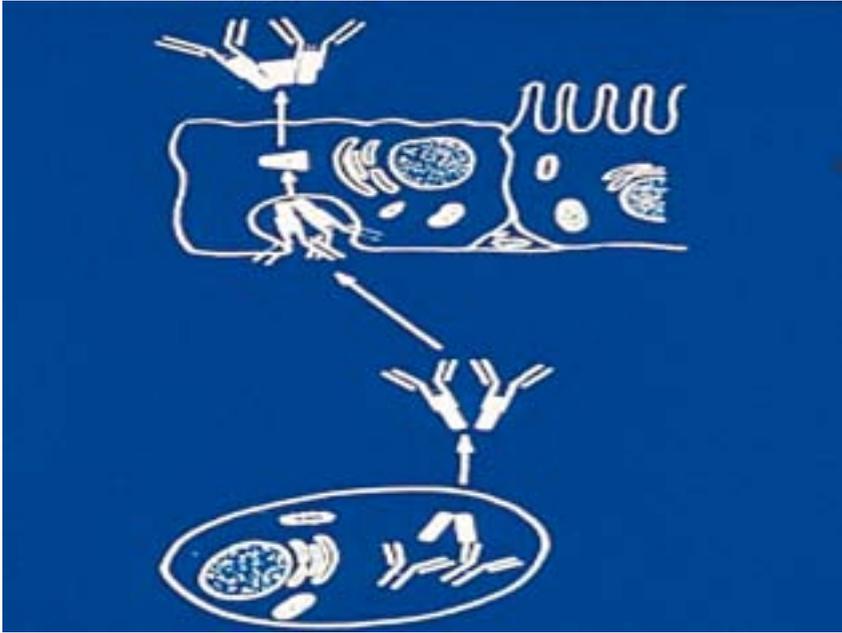
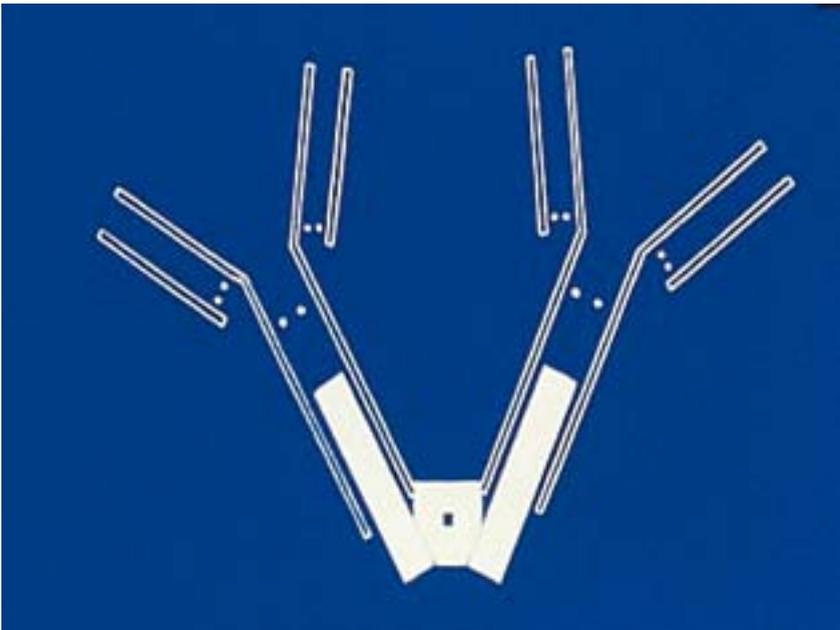


Fig. 22: rappresentazione schematica delle IgAs e della loro produzione



**Fig. 23:** rappresentazione schematica delle IgAs e della loro produzione



**Fig. 24:** dimero di IgAs

## TUBA DI EUSTACHIO

La tuba di Eustachio (Fig. 25) come detto, forma con il naso, l'orecchio medio e lo spazio epifaringeo un distretto in continuità anatomica e funzionale che viene definito unità rino-faringo-tubarica, giustificando così la dipendenza fisiopatologica tra fosse nasali e orecchio medio. Già nel 1563 con Bartolomeo Eustachi si ebbe la prima descrizione della comunicazione tra cassa del timpano e cavo rinofaringeo con la successiva duplice aggettivazione del condotto quale osseo e fibrocartilagineo da parte del Valsalva nel 1717.

Come il condotto uditivo esterno, la tuba di Eustachio è formata dall'unione di due porzioni: una ossea ed una fibrocartilaginea (Fig. 26) tali porzioni hanno forma di due tronchi di cono uniti in corrispondenza dell'apice.

La porzione ossea supero-laterale o protimpano, scavata per circa 13 mm nell'osso temporale in corrispondenza dell'angolo che unisce la squama dello stesso alla rocca petrosa, è più corta (circa 1/3 dell'intera lunghezza), contiene aria ed è considerata un recesso della cavità timpanica; essa decorre parallela al canale che ospita il muscolo tensore del martello, e la mucosa che la riveste possiede scarse ghiandole siero-mucose e scarso tessuto linfatico.

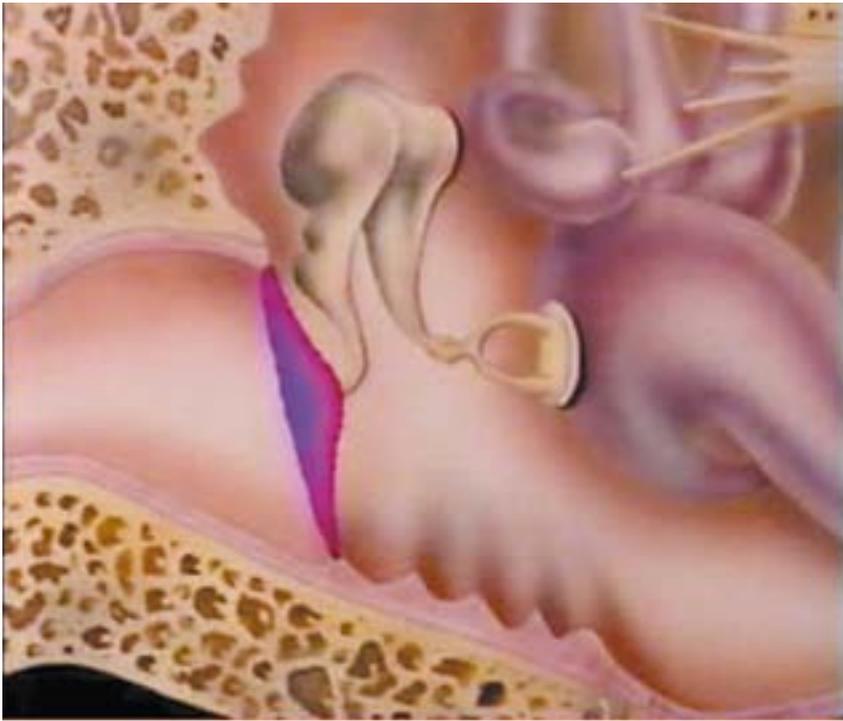
La porzione fibrocartilaginea, a decorso infero-mediale, è formata da un'impalcatura cartilaginea a forma di doccia a concavità inferiore e da una lamina fibrosa, è lunga circa 24 mm rappresentando i 2/3 inferiori del canale tubarico.

Una salienza al suo interno, il torus tubaricus, costituito da una cartilagine sagomata ad uncino ne delimita l'orifizio faringeo. In questa porzione mediale la mucosa di rivestimento è al contrario ricca di ghiandole e tessuto linfatico che la sollevano in pliche meno evidenti in prossimità dell'ostio timpanico.

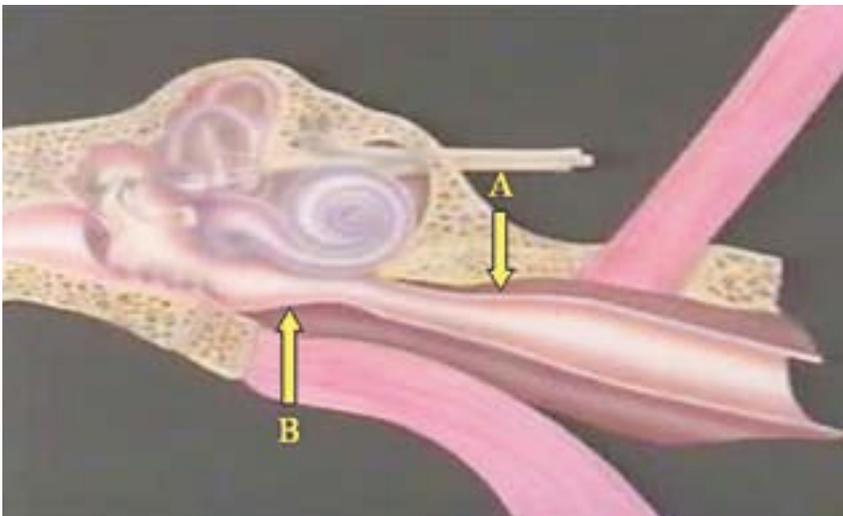
La zona di giunzione fra le due porzioni, evidente anatomicamente perché di diametro inferiore è denominato istmo; esso è poco pronunciato in età infantile. Nel bambino inoltre, l'apertura rinofaringea è situata a livello del palato molle in posizione molto esposta<sup>23, 24</sup>.

Complessivamente nei primi anni di vita la tuba assume una disposizione quasi orizzontale, mentre le modificazioni strutturali determinate dall'accrescimento maxillo-facciale la inclinano di 30/40 gradi in basso e medialmente verso il rinofaringe<sup>25, 26</sup>.

L'accrescimento cranio facciale del bimbo si verifica a partire da una condizione genetica propria del soggetto alla quale si sommano fattori sia funzionali che ambientali quali: postura cervico-facciale, respirazione, fonazione, postura della lingua, deglutizione, masticazione. In particolare Mann<sup>27</sup> ha dimostrato come una tuba funzionante si ritrova nei soggetti con un accrescimento cranico brachi-mesocefalico, mentre si hanno disfunzioni nei soggetti con accrescimento



**Fig. 25:** rappresentazione grafica della cassa del timpano e della tuba di Eustachio



**Fig. 26:** tuba di eustachio A: porzione cartilaginea; B: porzione ossea

prevalentemente dolicocefalico; inoltre numerosi autori hanno correlato i difetti tubarici con malformazioni congenite quali la labio-palato schisi e sindromi genetiche malformative<sup>28</sup>.

Bluestone in diversi studi ha affrontato le problematiche legate alla tuba<sup>29</sup>, inoltre in una sua recente review ha posto l'attenzione sul fatto che solo la specie umana è affetta dall'otite media e di come questa sia legata all'evoluzione: infatti il passaggio al bipedismo e la diminuzione dei tempi di gestazione rispetto ai primati non umani (la massa cerebrale maggiore richiede uno sviluppo minore dell'organismo nell'utero per le dimensioni della pelvi femminile) porta ad avere individui immunologicamente impreparati e con una tuba, come detto, più orizzontale e meno compliant degli adulti. Tuttavia l'otite media si presenta anche nell'età adulta e questo perchè l'acquisizione della parola si è raggiunta mediante l'abbassamento della laringe e dell'osso ioide con conseguente diminuzione del prognatismo e cambiamento della morfologia palatale rispetto ai primati; tutto ciò avrebbe portato, nell'uomo, ad un'azione paradossa del muscolo elevatore del velo palatino specialmente durante la deglutizione, azione che ci rende più soggetti ad alterazioni della funzione tubarica<sup>30, 31</sup>.

L'irrorazione tubarica è fornita dall'arteria meningea media, dall'arteria del canale pterigoideo e dall'arteria faringea ascendente; quella venosa, più ricca e voluminosa, fa capo al plesso pterigoideo con sangue refluo dal cavo del timpano e dalle vene faringee. Da questo, il sangue drena superiormente nelle vene meningee medie e nel seno petroso superiore; inferiormente si getta nel bulbo della giugulare interna e nei plessi pterigoideo, faringeo e carotideo interno.

L'innervazione tubarica è fornita da fibre del V e IX paio di nervi cranici.

L'epitelio tubarico passa da mucosa ciliata ricca di cellule caliciformi e di strutture ghiandolari nel rinofaringe, ad epitelio piatto o cubico monostratificato che, invece, tappezza la cassa del timpano e gli spazi mastoidei. Il passaggio tra i due istotipi avviene in modo graduale così che la porzione ossea è dotata di epitelio analogo a quello della cavità timpanica con inizio di comparsa di elementi ciliati e mucipari; a partire dall'istmo e lungo tutto il tratto fibrocartilagineo, si osserva un ispessimento del rivestimento che si solleva in pliche longitudinali più evidenti nell'adulto, meno nel neonato e nell'anziano.

La porzione ossea è dunque scheletricamente rigida povera di annessi epiteliali, quella fibrocartilaginea è, al contrario, ricca di ghiandole e linfatici e scheletricamente dinamica: queste due diverse nature della tuba garantiscono un efficiente collegamento tra distretto respiratorio superiore e sistema auricolare.

Pur rivestita di mucosa respiratoria come le fosse nasali, la tuba cartilaginea origina dalla prima tasca branchiale e appartiene embriologicamente all'orecchio medio. Infatti da tale tasca origina il recesso tubotimpanico la cui porzione ven-

trale forma la tuba e il versante dorsale la cassa del timpano. Le fosse nasali invece originano, tra la 3° la 4° settimana di vita intrauterina, dalla fusione delle creste epiteliali dei tre processi nasali, mediale, laterale e mascellare<sup>1, 23, 24</sup>.

Le funzioni della tuba possono riassumersi in: funzione di ventilazione, di difesa e di drenaggio, tutte esplicate a favore dell'orecchio medio.

### **1) Funzione di ventilazione**

La cavità del timpano e gli spazi mastoidei necessitano di aria ossigenata proveniente dall'ambiente esterno il cui riassorbimento da parte della mucosa ad un tasso di 0,5-1 mm<sup>3</sup> al minuto viene equilibrato solo in minima parte dalla diffusione transtimpanica (1µl di O<sup>2</sup> al giorno). Questa situazione richiede perciò la periodica apertura della tuba di Eustachio nella sua porzione fibrocartilaginea: a questo livello infatti il lume tubarico è virtuale a riposo e si rende pervio per eventi attivi o grazie a fenomeni passivi, al contrario della porzione ossea che, come ricordato, mantiene una costante pervietà.

La contrazione dei muscoli peristafilini si oppone alla tensione superficiale del rivestimento mucoso e alla pressione elastica della cartilagine tubarica che ne tengono collabite le pareti.

L'elevatore del velo del palato, o peristafilino interno, contraendosi ad intervalli regolari sposta medialmente l'eminanza tubarica favorendo l'apertura del solo ostio faringeo, mentre il muscolo tensore del velo, o peristafilino esterno, apre per intero la porzione cartilaginea del canale faringotimpanico spostando antero-lateralmente la sua parete laterale. Sono innervati entrambi dal nervo mandibolare e dal plesso faringeo.

La stretta dipendenza fra ventilazione nasale e omeostasi della tuba e dell'orecchio medio è stata descritta anni fa dalla nostra Scuola<sup>4</sup>. Varie metodiche furono prese in esame per riprodurre su modelli animali il meccanismo patogenetico dell'otite media secretiva, fra di esse: elettrocoagulazione dell'ostio tubarico inferiore, legatura con o senza asportazione della porzione distale (faringea) della tuba, infiltrazione sottomucosa di carragenina a livello dell'ostio faringeo ed infine chiusura di una narice mediante ovatta e colla di fibrina. I risultati istologici e biochimici sulla mucosa tubarica e dell'orecchio medio e sull'effusione timpanica hanno dimostrato come l'ostruzione nasale mostrasse la capacità di riprodurre fedelmente il quadro patologico dell'otite media secretiva sia da un punto di vista timpanometrico che istologico e biochimico. Tale ipotesi è stata poi confermata da numerosi studi successivi<sup>31</sup>.

Secondo un'ipotesi funzionale il tono dei muscoli tensore ed elevatore del velo del palato è regolato da propriocettori che inviano impulsi ai centri respiratori del tronco encefalico dove motoneuroni respiratori coordinano le attività delle vie

aeree superiori ed inferiori garantendo una buona aerazione dell'orecchio durante la deglutizione o lo sbadiglio e proteggendolo in caso di tosse, starnuto o inspirazioni profonde. Tale ipotesi è suffragata dalla documentata presenza di meccanoceffori in rinofaringe che regolano, in via riflessa, l'apertura tubarica, e dall'osservazione che i propriocettori del muscolo tensore del timpano vengono sollecitati all'apertura attiva della tuba da variazioni della pressione totale o parziale dei gas all'interno dell'orecchio medio essendo sensibili a spostamenti della membrana del timpano. La ridotta maturità del sistema neuromuscolare della tuba infantile potrebbe spiegarsi con una ancora incompleta mielinizzazione che riduce la capacità trasmissiva delle informazioni chemorecettoriali e barorecettoriali con ridotta efficienza di contrazione dei muscoli tubarici<sup>32</sup>.

L'apertura attiva della tuba è periodica e concomitante con gli atti di deglutizione, che si realizzano con la frequenza di 1 al minuto nella veglia e di 1 ogni 5 minuti nel sonno. È nella fase buccale o iniziale della deglutizione che avviene l'immissione di piccoli volumi di aria nella cassa timpanica sufficienti a compensare il continuo riassorbimento da parte della mucosa. Nel bambino tra i 4 e i 10 anni esiste una ridotta frequenza e durata di apertura durante l'atto deglutitorio. Anche la sezione del muscolo tensore del velo è ridotta nei primi anni di vita e aumenta con la crescita senza che aumenti la sua lunghezza relativamente alla cartilagine laterale, giustificando in tal modo, la maggiore efficienza nell'apertura tubarica dell'adulto.

Su questa attività di regolazione basale della dinamica tubarica, si sovrappongono masticazione e sbadiglio, sollecitando ulteriormente i muscoli per rinnovare l'aria nelle cavità pneumatizzate dell'orecchio medio e per mantenere l'equilibrio pressorio ai due lati della membrana timpanica, riuscendo a tamponare, entro certi limiti, le variazioni pressorie ambientali. Infatti mentre l'ingresso di aria dallo spazio rinofaringeo all'orecchio medio ha luogo solo per eventi attivi, ossia a seguito della contrazione della muscolatura tubarica, di contro la sua espulsione dall'orecchio al rinofaringe si verifica anche per fenomeni passivi qualora ai due lati della membrana timpanica si instauri un gradiente pressorio.

Ad esempio, quando si compiono rapidi movimenti ascensionali come nel decollo aereo o in fase di risalita da attività di immersione subacquea, poiché la pressione ambientale diminuisce rapidamente, si crea uno scompenso tra i due lati della membrana che tende ad estroflettersi essendo la pressione endotimpanica superiore rispetto a quella nel condotto uditivo esterno. In tali condizioni ambientali, l'equilibrio pressorio viene ristabilito o con un atto deglutitorio o per forzatura passiva dell'ostio tubarico e fuga d'aria dalla cassa timpanica al rinofaringe ogni qualvolta la pressione endotimpanica superi quella esterna di 15 mmHg.

Il compenso a movimenti rapidi di discesa che causano un aumento della pressione esterna rispetto a quella endotimpanica è, al contrario, di tipo attivo con continui atti deglutitori a patto che la discesa non sia troppo rapida, il che rende vano il tentativo di compenso. Il mantenimento dell'equilibrio pressorio transmembrana è indispensabile per un funzionamento ottimale del sistema timpano-ossiculare quale adattatore di impedenza tra spazi aerei e liquidi labirintici, funzione che presuppone la massima compliance della membrana timpanica<sup>23</sup>.

Alla funzione di ventilazione con meccanismi attivi e passivi, si unisce la spontanea contrazione ad intervalli regolari del tensore del timpano che adduce la membrana timpanica, cui segue un ritorno elastico. Il sinergismo di tale movimento con la contrazione dei muscoli peristafilini e l'apertura della tuba aiuta la rimozione di eventuali secrezioni patologiche e dell'aria consumata, mentre la successiva abduzione richiama aria pulita.

Anche la posizione del soggetto è una variabile che influenza la funzionalità tubarica in quanto il passaggio dal clino all'ortostatismo fa aumentare del 40% la resistenza alla sua apertura con una riduzione di 2/3 del volume di aria che attraversa il condotto tubarico: in tali condizioni, la ridotta pervietà si deve ad una congestione dei capillari afferenti alla mucosa tubarica in conseguenza dell'incremento della pressione idrostatica sulle giugulari quando il soggetto è in posizione orizzontale.

Una buona funzionalità tubarica è in grado di proteggere l'orecchio medio neutralizzando gradienti pressori di  $\pm 250$  mmH<sub>2</sub>O ai due lati della membrana timpanica con pochi atti deglutitori<sup>33,35</sup>.

L'analogia della tuba con il sistema broncopolmonare nel ventilare gli spazi aerei otomastoidei è calzante anche per la provata esistenza di una sostanza tensioattiva a livello tubarico analoga al surfattante polmonare; tale sostanza, costituita da una miscela di fosfolipidi e glicoproteine, è detta "surface tension lowering substance" (STLS) (Fig. 27, 28, 29, 30, 31, 32).

L'organizzazione in micelle dei fosfolipidi, e la disposizione dei gruppi idrofobici verso il lume del condotto riduce l'adesività reciproca delle due pareti facilitando l'apertura tubarica e il sistema di trasporto mucociliare, agevolando lo scorrimento del tappeto di muco sopra le ciglia. La presenza di questa sostanza surfactante simile ha anche aperto la via a studi mirati alla terapia dell'otite media secretiva mediante l'utilizzo di mucoregolatori e stimolanti la secrezione di surfactante tubarico<sup>36,37</sup>.

## 2) Funzione di difesa

Se la ventilazione tubarica è indispensabile per un'efficiente dinamica timpano-ossiculare, la tuba è anche in grado di proteggere l'orecchio medio dalla

risalita di agenti chimici, fisici o biologici dall'ambiente esterno attraverso il cavo rinofaringeo.

Il collabimento delle pareti tubariche cartilaginee e dell'ostio faringeo, eccetto che nei movimenti periodici di deglutizione, masticazione e sbadiglio, ostacola la risalita di materiale estraneo e di microrganismi patogeni dal rinofaringe. Il meccanismo protettivo è rafforzato dal funzionamento "a valvola" della tuba che fisiologicamente non offre la stessa resistenza al passaggio dell'aria nelle due direzioni.

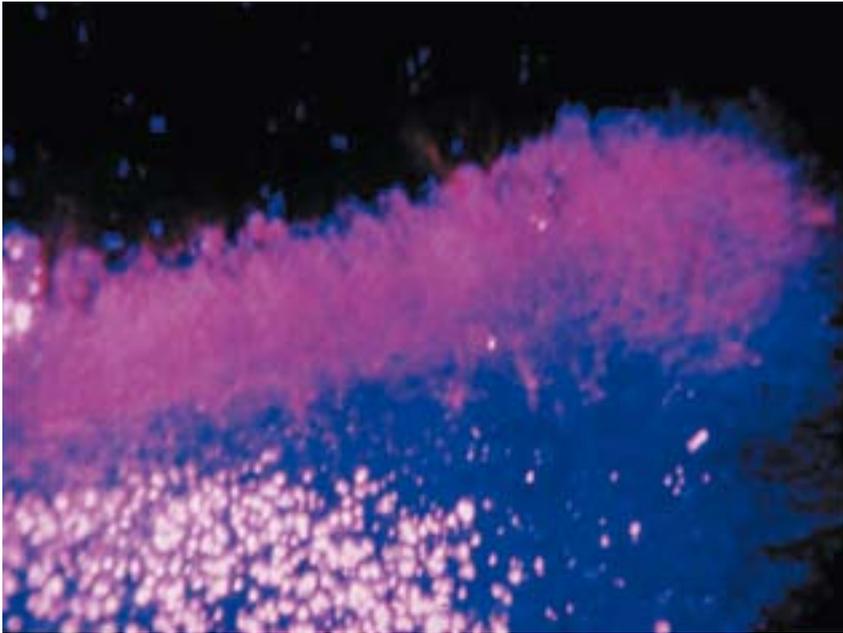
Mentre la contrazione dei muscoli peristafilini o l'apertura passiva dell'ostio spinta dal gradiente pressorio favoriscono la fuoriuscita di aria dalla cavità timpanica verso il rinofaringe in modo agevole ogni qual volta la pressione endotimpanica superi quella esterna, l'ingresso dell'aria dal rinofaringe nell'orecchio richiede sempre la contrazione muscolare, non potendo avvenire in modo passivo e richiede che l'aumento della pressione esterna non sia comunque eccessivamente brusco. Il meccanismo è volto ad impedire che valori pressori negativi nel cavo del timpano in condizioni di pervietà della tuba favoriscano l'aspirazione di secrezioni rinofaringee potenzialmente contaminate da patogeni infettivi. La mucosa tubarica, come quella nasale, è inoltre dotata di meccanismi di difesa specifici e aspecifici. La porzione cartilaginea della tuba accoglie un sistema immunologico locale nello strato più superficiale della mucosa. Il tessuto linfoide, abbondante in corrispondenza dell'ostio faringeo dove infiltra l'epitelio, va riducendosi verso l'istmo fino alla quasi completa assenza nella porzione ossea ove la mucosa aderisce strettamente al periostio.

Durante il periodo fetale, il tessuto linfatico tubarico è costituito da linfociti isolati confinati alla parete antero-laterale; allo stadio fetale fa seguito l'organizzazione in follicoli e l'estensione alla restante superficie mucosa. In sinergia con il tessuto linfatico che forma l'anello del Waldeyer, quello annesso alla tuba, oltre a neutralizzare i patogeni, fornisce una memoria antigenica che contribuisce alla maturazione immunologica di tutto il distretto respiratorio superiore; tale evidenza è suffragata anche dalla sua parziale regressione in età adulta.

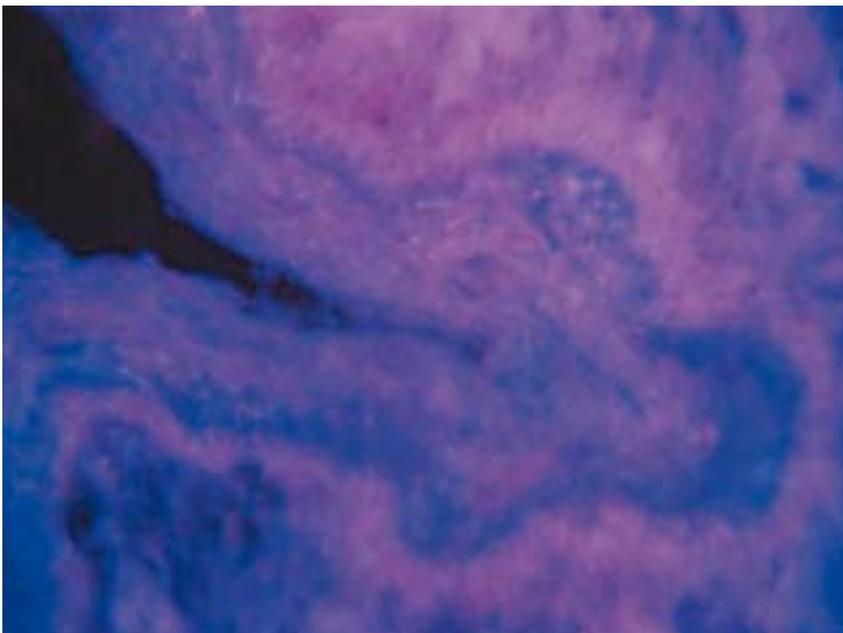
Un'ulteriore azione antimicrobica è svolta dal secreto siero-mucoso delle ghiandole tubulo-acinose soprattutto per azione del lisozima in esso contenuto dotato di proprietà batteriolitiche<sup>38, 40</sup>.

### **3) La funzione di clearance**

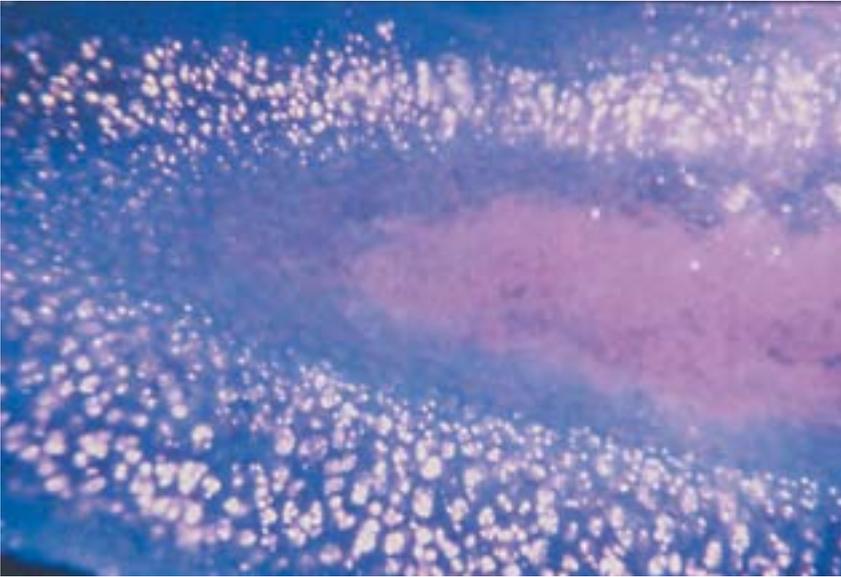
La mucosa respiratoria che riveste la porzione cartilaginea del canale faringo-timpanico, con l'attività del sistema di trasporto muco-ciliare garantisce il drenaggio di secrezioni della cassa timpanica o del lume tubarico verso il rinofaringe grazie al movimento incessante delle ciglia vibratili che trasportano il tappeto di



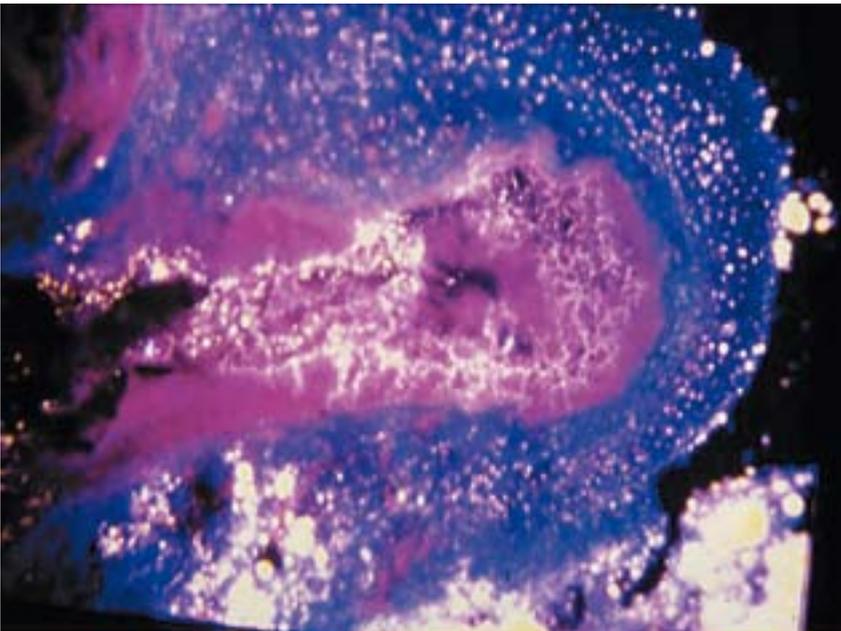
**Fig. 27:** quadro microscopico che evidenzia la presenza di sostanza surfactante simile a livello tubarico (per gentile concessione dalla De Angeli Spa)



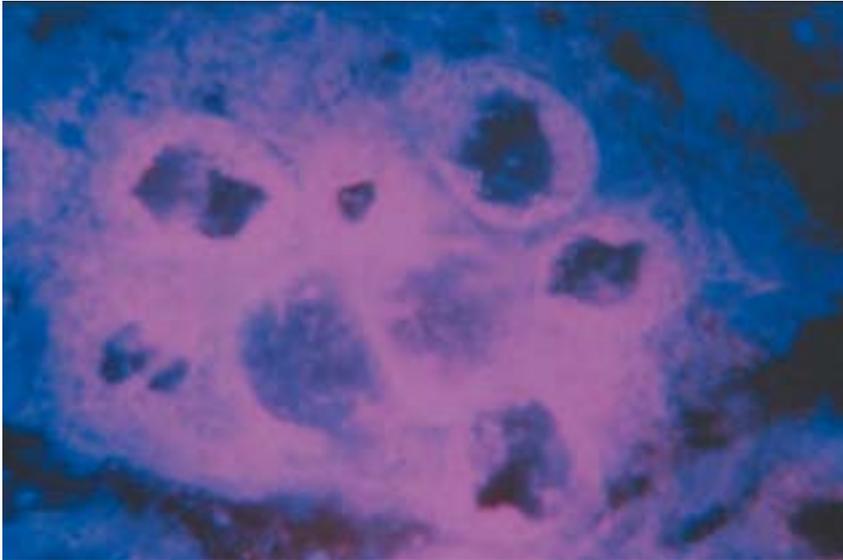
**Fig. 28:** sostanza surfactante simile a livello tubarico



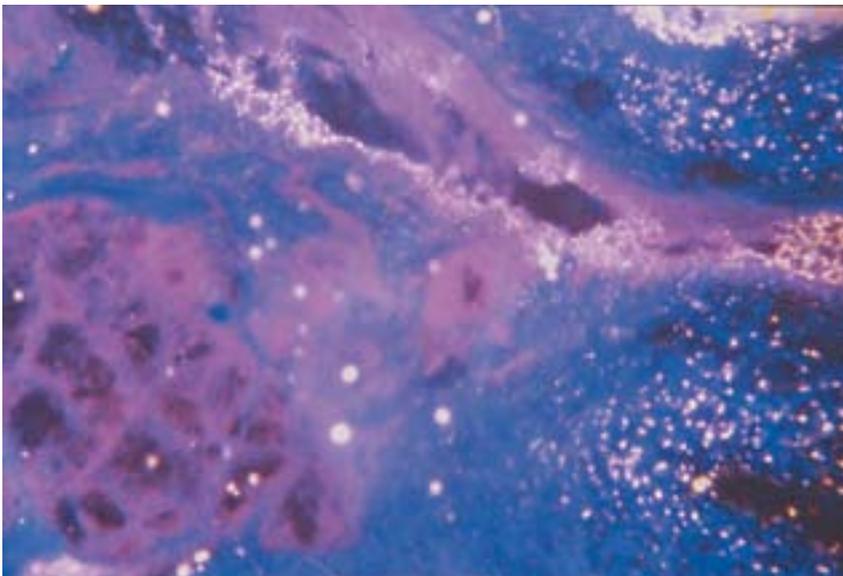
**Fig. 29:** sostanza surfactante simile nella tuba di coniglio



**Fig. 30:** sostanza surfactante simile nella tuba di coniglio



**Fig. 31:** sostanza surfactante simile a livello nasale



**Fig. 32:** sostanza surfactante simile a livello nasale

muco. Inframmezzate tra le cellule cilindriche ciliate e gli elementi caliciformi addensati nel fondo delle pliche longitudinali della mucosa, la parete mediale accoglie ghiandole intraepiteliali alternate ai dotti escretori di altre ghiandole poste più profondamente nella mucosa.

Topograficamente le ciglia scarseggiano sulla parete laterale e sulla volta, allo stesso modo le numerose ghiandole acinose sono assenti sulla volta e abbondano nella parete inferiore e postero-mediale.

L'attivazione in sequenza metacronale delle ciglia lungo tutto il lume tubarico e il movimento eccentrico delle stesse in corrispondenza dell'ostio faringeo, ostacolano l'ingresso di materiale potenzialmente patogeno dal naso e dal rinofaringe; allo stesso modo consentono il drenaggio di secrezioni patologiche prodotte dall'orecchio, respingendo nello spazio epifaringeo agenti virali o batterici inglobati nel tappeto di muco dopo averli neutralizzati grazie all'azione degli enzimi litici presenti nel secreto sieromucoso delle ghiandole epiteliali e sottomucose.

Come già detto per le fosse nasali, l'attività ciliare risente delle modificazioni di temperatura, umidità, pH e pressione osmotica<sup>11, 15, 19, 24, 34, 42</sup>.

## Bibliografia

- 1 Passàli D., Mastroianni G.: L'unità morfo-funzionale rino-faringo-tubarica: importanza e metodiche d'esame In: Riv. Ital. ORL Aud. E Fon. II: 1: 5, 1982.
- 2 Passàli D. L'unità rino-faringo-tubarica, Edizioni Tecniche Centro Ricerche e Studi Amplifon, Milano, 1985.
- 3 Passàli D. Nose & Eustachian Tube Ed. CIC, 5, 1989.
- 4 Principi N., Passàli D.: Fisiopatologia rinosinusale nel bambino; Edimes, Pavia, 1998.
- 5 Scarano E., Fetoni A.R., Picciotti P., Cadoni G., Galli J., Paludetti G.: Can chronic nasal obstruction cause dysfunction of the paratubal muscles and otitis media? An experimental study in developing Wistar rats. Acta Otolaryngol 123, 288-291, 2003.
- 6 Kalender W.A., Rettinger G., Suess C.: Measurement of Paranasal Sinus Ventilation by Xenon-Enhanced Dynamic Computed Tomography. J. Comp Assist tomogr 9:524, 1985.
- 7 Buccella M.G., Kus J., Vetuschi A., Zagorska M., Passàli D. Studio dell'angioarchitettura nasale mediante tecnica microcorrosiva. Riv. Aud. Fon. 2: 113-122, 1990.
- 8 Passàli D., Bellussi L.: La fisiologia dei seni paranasali. In: I tumori maligni dei seni paranasali. Antonelli A.R. (Ed.) Pacini Ed. 1995.
- 9 Proetz A. W. Applied physiology of the nose 2nd edn. Annals Publishing company: St.Louis 1953.
- 10 Di Girolamo A., Bellussi L., Masieri S., Passàli D.: PH of nasal secretions: our experience. ORL Tokyo, 7:305, 1988.
- 11 Passàli D., Bianchini Ciampoli M.: Fisiopatologia dei meccanismi di difesa della mucosa nasale. In: Riv. Ital. ORL Aud. E Fon. IV: 1, 9, 1984.
- 12 Mygind N., Winther B.: Immunological barriers in the nose and paranasal sinuses Acta Otorinol Stockh. 103:363, 1987.
- 13 Passàli D., Bellussi L.: Esperienze sulla maturazione anatomico-funzionale della mucosa nasale del bambino. In: Acta ORL Italica Suppl. 19, VIII, 1: 71, 1988.
- 14 Passàli D., Bellussi L.: Modificazioni circadiane dell'attività secretoria della mucosa nasale In: Acta ORL Italica, VII, 4, 397, 1987.
- 15 Passàli D., Bellussi L., Becchini G., Biagini C.: Il trasporto mucociliare nasale. Considerazioni critiche sulle tecniche di rilevamento dei tempi alla luce di 20 anni di esperienza. Riv Ital ORL Audiol Fon 16(4):191, 1996.
- 16 Jafek B.W.: Ultrastructure of human nasal mucosa. Laryngoscope, 93:1576, 1983
- 17 Bellussi L., Passàli D.: Importanza del trofismo della mucosa nasale per la produzione di IgAs. In: Riv. Ital. ORL Aud. E Fon., VIII: 44, 1988.
- 18 Passàli D., Bellussi L., Lauriello M.: Attività ciclica della mucosa nasale In: Atti del LXXVI Congresso Nazionale S.I.O., 181, 1989.
- 19 Passàli D., Bellussi L., Lauriello M.: Attività ciclica della mucosa nasale: relazione tra trasporto mucociliare e produzione locale di immunoglobuline secretorie. In: Acta ORL Italica, X, 161, 1990.
- 20 Lauriello M., Passàli D., Bellussi L.: Importance of nasal secretion pH on the olfactory function. In Passàli D., Ed Rhinology up-to-date, Industria Grafica Romana, Roma, 268, 1994.
- 21 Farbman A.I. Developmental biology of olfactory sensory neurons. Semin. Cell. Biol. 5(1): 3, 1994
- 22 Reed R.R. The molecular basis of sensitivity and specificity in olfaction. Semin. Cell. Biol.; 5(1):33, 1994
- 23 Dejean Y.: Rappel d'anatomie et de physiologie de la trompe d'Eustache. Ann Otolaryngol 94 : 443, 1981.
- 24 Passàli D., Lauriello M.: I rapporti naso-tubarici: dalla fisiologia alla patologia. In: Nose & Eustachian Tube Ed. CIC, 19, 1989.
- 25 Bellussi L., Lauriello M., Passàli D.: Alcune considerazioni sulla maturazione dell'unità rino-faringo-tubarica. In: Riv. Ital. ORL Audiol. E Fon., VIII, 3:211, 1988.
- 26 Passàli D., Perrotti V., De Seta E., D'Ambrosio F.: Funzionalità tubarica e grado di pneumatizzazione mastoidea del bambino. In: Il Valsalva, LVI:2, 106, 1980.
- 27 Mann W., Jonas J., Munker G.: Growth influence on tubal function. Acta Otolaryngol 87 (5-6) 451-457, 1979.
- 28 Sculerati N., Ledesma-Medina J., Finegold D.N., Stool S.E.: Otitis media and hearing loss in Turner syndrome. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg. 116 (6) 706-706, 1990.

- <sup>29</sup> Bluestone C.D.: Assessment of Eustachian tube function. In Merger Handbook clinical impedance audiometry. Ed. American electronics Corp., New York, 127, 1975.
- <sup>30</sup> Bluestone C.D.: Impact of evolution on the eustachian tube. *Laryngoscope*. 118 (3) 522-527. 2008
- <sup>31</sup> Paludetti G., Almadori G., Scarano E., Deli R., Laneri de Bernard A., Maurizi M.: Nasal obstruction and skull base development: experimental study in the rat. *Rhinology* 33 (3) 171-173, 1995.
- <sup>32</sup> Sando I., Takahashi H., Matsume S., Aoki H.: Localization of Function in the Eustachian Tube: a hypothesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103 (4 pt1) 311-314, 1994.
- <sup>33</sup> Cantekin E., Saez C.A., Bleustone C.D.: Airflow through the Eustachian tube. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*; 88:603, 1979.
- <sup>34</sup> Crifò S., Cittadini S.: Nuovo metodo di studio della funzione della tuba nell'uomo. *Il Valsalva*, 52, 1976.
- <sup>35</sup> De Seta E., Cittadini S., Stirpe G., Filiaci F., Andriani G.: La funzione tubarica nella deviazione del setto nasale. *Boll Soc Ital Biol Sper* 53: 259, 1977.
- <sup>36</sup> Passàli D., Bellussi L.: Il surfactante nel secreto nasale. In: *Nose & Eustachian Tube* Ed. CIC, 125, 1989.
- <sup>37</sup> Bellussi L., Leproux G., Zavattini G., Passàli D. Amboxol in the treatment of secretory otitis media. In: *Surfactant and respiratory tract*. Ekelund L., Jonson B., Malm L. (Eds) Elsevier 1989.
- <sup>38</sup> Passàli D.: Fisiopatologia della tuba di Eustachio e patogenesi delle otiti recidivanti dell'infanzia. In: *L'otorinolaringologia pediatrica* 1, 2, 55, 1990.
- <sup>39</sup> Passàli D.: Eustachian tube pathology: our experience In Honjio I.: *The Auditory System*, Kugler Publications, 53, 1994.
- <sup>40</sup> Passàli D., Bellussi L., Ferrara Gorga A.: Fisiopatologia dello sfintere velofaringeo e sue connessioni con la funzionalità tubarica e nasosinusale In: *Acta Phon. Lat.*, 19, 17, 1997.
- <sup>41</sup> Passàli D., Sadé J (ed), Bellussi L., Lauriello M. Methods of experimental obstruction of the Eustachian tube: our experience, in *Basic aspects of the Eustachian tube and middle ear diseases*. Kugler Ghedini 1991.
- <sup>42</sup> Passàli D. *Around the nose*, Edizioni Conti tipocolor, Firenze, 1988.



## **LA DIAGNOSI**

### **Storia Clinica**

La diagnosi della patologia dell'Unità Rinofaringotubarica si basa in primo luogo, come per tutte le patologie, su una accurata storia clinica, focalizzata alla ricerca dei sintomi e alla presenza di fattori predisponenti o di familiarità.

La valutazione della storia clinica deve focalizzarsi principalmente sul tipo di "crisi nasale", sulle modalità di comparsa (in seguito all'esposizione a particolari sostanze, stagionalità, durata dell'attacco, ecc), su eventuali sintomi o patologie associate, sull'ambiente domestico (animali, piante, tendaggi) e lavorativo, sulla storia familiare (eventuale familiarità positiva per riniti allergiche o asma), su allergie già manifeste verso farmaci o alimenti. Infine qualora si sospetti una etiologia infettiva si devono rilevare i segni e i sintomi di rinosinusite i quali vengono classificati in "maggiori" e "minori". Vengono considerati "maggiori" l'ostruzione nasale, la congestione della mucosa, la rinorrea purulenta, il dolore facciale e l'iposmia. Sono sintomi "minori" la cefalea, l'alitosi, la sensazione di stanchezza, il dolore dentale, la tosse, l'otalgia e la febbre. Per la diagnosi di rinosinusite acuta è richiesta la co-presenza di almeno un sintomo maggiore e due sintomi minori. Naturalmente la sensazione soggettiva dell'ostruzione nasale riveste una notevole importanza anamnestica, tale sensazione può essere valutata mediante l'ausilio di una scala analogico-visiva<sup>1,2</sup>.

### **Esame obiettivo**

Nell'ambito dell'esame obiettivo la rinoscopia anteriore può essere eseguita con una fonte di luce e uno speculum nasale oppure con un endoscopio di 4 mm orientato a 0° o a 30° (Fig. 1). L'indagine endoscopica permette infatti di evidenziare il grado di coinvolgimento rino-faringeo e di analizzare i recessi endonassali interessati da stati patologici (processo uncinato e bulla etmoidale, recesso sfenoidale, fessura olfattoria, ascella del turbinato medio e sbocco degli ostii, code dei turbinati inferiori e medi): in particolare l'endoscopia nasale con ottica flessibile offre una efficace visualizzazione di tutte le alterazioni delle cavità quali deflessioni settali posteriori, dismorfismi delle zone ostio-meatali, iniziale degenerazione polipoide della mucosa ostiale, base di impianto di eventuali neoplasie, ipertrofia del tessuto linfatico rinofaringeo e peritubarico), fornendo altresì l'opportunità di guidare visivamente l'esecuzione di biopsie. La parete laterale della fossa nasale dovrebbe, anche, essere osservata con attenzione per identificare la secrezione mucopurulenta proveniente dal meato medio e dagli ostii di drenaggio. Nei pazienti affetti da rinosinusite acuta mascellare, etmoidale



Fig. 1: attrezzature necessarie per l'esame endoscopico

o frontale la secrezione purulenta viene di solito identificata nel meato medio. La presenza di secrezione purulenta nel meato superiore o nel recesso sfenoetmoidale è caratteristica di una rinosinusite etmoidale posteriore o sfenoidale.

L'esame obiettivo comprende l'ispezione di eventuali deformità del setto così come la valutazione del colore, delle dimensioni, della posizione e della struttura dei turbinati. Nell'esame della mucosa nasale in rinoscopia anteriore, tanto con lo speculum che in endoscopia, particolare attenzione deve essere posta alla presenza di edema, iperemia, atrofia o croste nasali. Queste ultime sono la risultante della disidratazione delle secrezioni catarrali o purulente e della conseguente precipitazione delle componenti proteiche. La rinoscopia anteriore costituisce, dunque, il primo passaggio necessario, ma non sufficiente, le cui informazioni vanno completate dall'esame endoscopico (Fig. 2).

L'endoscopia nasale, eseguita con strumentario rigido o flessibile, consente l'esame con ingrandimento dei recessi endonasali più remoti, che sono praticamente inaccessibili alla rinoscopia anteriore eseguita ad occhio nudo. L'endoscopia consente la visualizzazione delle regioni al di sotto dei turbinati (meati) e della condizione degli ostii di drenaggio (ostruzione, scolo purulento, etc.). Tramite l'endoscopia in anestesia locale (ad es. con Xilocaina spray al 4%) si può

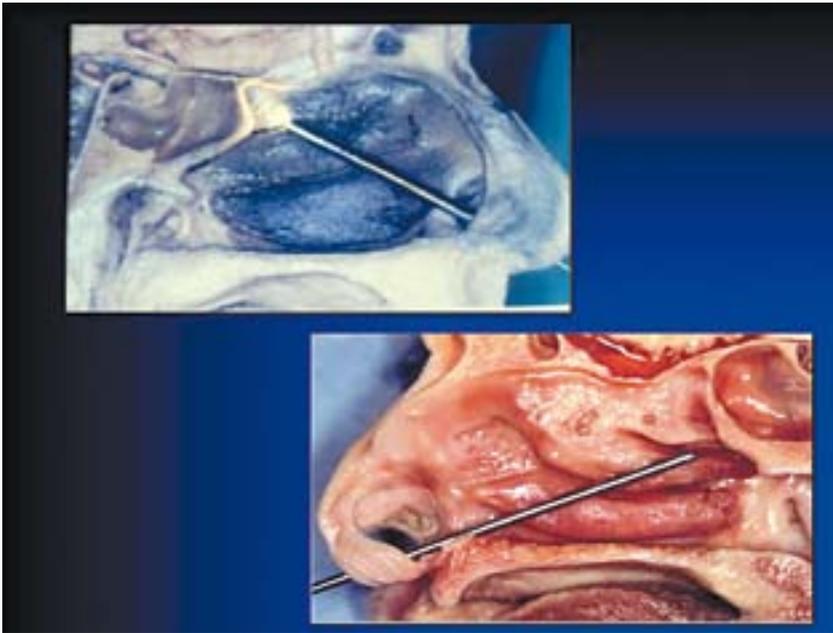


Fig. 2: quadro endoscopico della parete laterale del naso

procedere alla ricerca di polipi nasali. Questi appaiono come masse translucide, caratteristicamente localizzate nella regione del meato medio. A causa della loro localizzazione anatomica nel meato medio, i polipi restano nascosti e misconosciuti alla rinoscopia anteriore. È essenziale ricordare che l'esame obiettivo non è completo se il naso non viene valutato anche dopo la decongestione locale con un agente alfa-agonista. Quindi il naso va esaminato prima e dopo decongestione<sup>3,6</sup>.

### Indagini di laboratorio

Le indagini di laboratorio per le patologie naso-sinusalì comprendono le analisi del sangue eseguite di routine, la valutazione allergologica e la diagnostica per immagini. Per quanto concerne le analisi del sangue, i markers dell'infiammazione quali la velocità di eritrosedimentazione (VES), il dosaggio della proteina C-reattiva, la conta leucocitaria e l'elettroforesi proteica sono suggestivi di un'origine infettiva. Quest'ultima può essere confermata dalla coltura del tampone nasale, che va preferibilmente effettuato sotto la guida dell'endoscopia; tale metodica è in realtà da ritenersi utile solo per fini scientifici e non terapeutici immediati per i lunghi tempi di esecuzione dell'esame colturale. La misurazione sequenziale della proteina-C reattiva consente di escludere una infezione batterica se vengono rilevati due valori inferiori a 10 mg/ml a distanza di 8-12 ore uno dall'altro<sup>7</sup>.

L'esame microbiologico dell'essudato prelevato in corrispondenza del meato medio raggiunge un buon livello di correlazione con le prove colturali eseguite sul materiale ottenuto direttamente dal seno mascellare mediante puntura dia-meatica (87%)<sup>8, 12</sup>.

Nel caso in cui si sospetti una rinosinusite fungina invasiva o un tumore maligno, patologie generalmente unilaterali, è indicata una biopsia della mucosa interessata<sup>13</sup>. Tutto il materiale prelevato deve essere inviato per l'esame anatomicopatologico dal momento che non è possibile prevedere la patologia di un tessuto ad occhio nudo. Questo vale anche per i polipi dall'aspetto più comune poiché neoformazioni dall'apparenza benigna possono celare al loro interno un papilloma invertito. Quest'ultimo deve essere diagnosticato con un esame istologico in modo da programmare l'intervento chirurgico più idoneo e un follow-up adeguato.

Quindi qualunque tessuto polipoide rimosso dal naso e/o dai seni paranasali deve essere sottoposto all'esame istologico.

Nell'ambito delle vie respiratorie i seni paranasali sono i principali produttori di ossido nitrico (NO). La rilevazione dell'ossido nitrico fornisce informazioni in merito alla presenza di infiammazione, condizione che determina un innalzamento di tale metabolita, ovvero di discinesie ciliari, che corrispondono ad un basso livello di NO. L'esame, che richiede una collaborazione minima da parte del paziente, viene condotto in modo semplice e rapido usando la chemiluminescenza. Il principale limite a tale metodica consiste nella scarsa disponibilità delle apparecchiature necessarie per eseguire l'indagine<sup>14</sup>.

Il naturale complemento dell'esame obiettivo ORL è lo studio strumentale della funzionalità respiratoria nasale.

### **Prove di funzionalità nasale**

Tra le prove di funzionalità naso sinusale, utili per un corretto inquadramento del paziente, risultano indispensabili la valutazione del flusso e delle pressioni a livello nasale misurate con la rinomanometria anteriore attiva. Condotta in condizioni basali e dopo somministrazione di un decongestionante nasale la rinomanometria risulta utile per differenziare con dati oggettivi e misurazioni numeriche una stenosi nasale strutturale da una funzionale. La Rinometria Acustica invece permette una valutazione oggettiva geometrica delle fosse nasali con dati e grafici che obiettivano la condizione delle fosse nasali con particolare riguardo all'area valvolare ed alla sezione passante per la testa del turbinato inferiore.

La rinomanometria, introdotta negli anni '50, è attualmente l'esame di scelta per l'obiettivazione e la quantificazione del grado di ostruzione nasale in quanto capace di fornire la misura del flusso aereo e della pressione esercitata dallo

stesso nel passaggio attraverso le fosse nasali. I moderni rinomanometri sono costituiti da un manometro differenziale capace di rilevare il gradiente pressorio narice-rinofaringe e da uno pneumotacografo per valutare il flusso aereo. I recettori di flusso e pressione sono inseriti in una maschera granfacciale e collegati ad un PC che visualizza in tempo reale i tracciati di flusso e pressione per ogni singola narice in funzione del tempo (curve sinusoidali).

Una successiva rielaborazione fornisce la curva di relazione P/V secondo un grafico sigmoidale e i valori numerici delle resistenze in/espilatorie di ciascuna fossa nasale e totali.

Grazie al lavoro di un Comitato Internazionale “ad hoc”<sup>15</sup> l’esame ha raggiunto un elevato grado di standardizzazione: la modalità di esecuzione comunemente utilizzata è la rinomanometria anteriore attiva (RAA) secondo la quale il paziente deve ventilare attivamente, ma in modo naturale, attraverso il naso; il recettore di flusso è inserito nella maschera facciale, mentre quello di pressione è applicato tramite un cerotto alternativamente alla narice controlaterale a quella da testare (Fig. 3).

Le resistenze di ogni singola fossa e totali vengono espresse in Pascal/cm<sup>3</sup>/sec. Da un punto di vista numerico, con riferimento ad una pressione di 150 Pascal, si considerano nella norma valori inferiori a 0.50 Pa/cc<sup>3</sup>/sec., per le resistenze unilaterali, e inferiori a 0.25 Pa/cc<sup>3</sup>/sec. per quella totale in età adulta<sup>16,17</sup> (Fig. 4).



Fig. 3: il rinomanometro

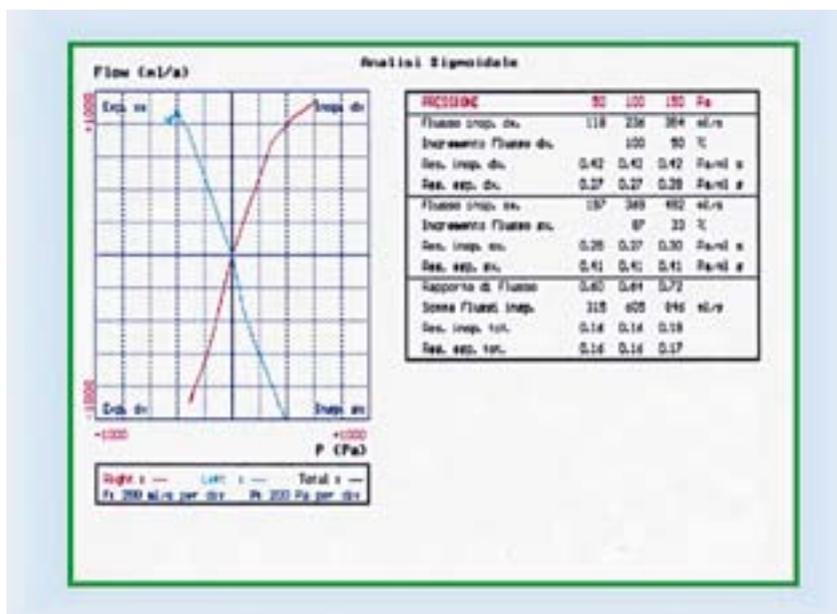


Fig. 4: quadro rinomanometrico basale normale

Nella rinomanometria posteriore attiva il recettore viene collocato in corrispondenza della superficie dorsale della lingua per consentire la rilevazione della pressione vigente in orofaringe. La respirazione a bocca chiusa farà quindi registrare le resistenze relative ad entrambe le fosse nasali. Questa metodica permette una registrazione “fisiologica” e rende possibile l’esecuzione dell’esame in presenza di condizioni particolari quali stenosi nasale serrata unilaterale e perforazione settale ma non fornisce parametri relativi alla singola fossa nasale.

L’esame basale, comparato a quello dopo decongestione farmacologica della mucosa nasale mediante somministrazione di un vasocostrittore ad uso topico (Test di Decongestione Nasale), consente di differenziare le stenosi funzionali reversibili dovute ad ipertrofia e congestione della mucosa nasale, da quelle irreversibili secondarie a deflessioni settali, alterazioni delle strutture ossee dei turbinati, iperplasia mucosale irreversibile. (Fig. 5, 6).

Nell’ambito dei test funzionali, il test di dilatazione valvolare trova indicazione nel sospetto di una stenosi a carico dell’area valvolare.

In breve questo esame prevede la valutazione strumentale rinomanometrica prima e dopo applicazione di un dilatatore meccanico esterno del vestibolo (cecoti nasali, dilatatore valvolare). Il test è considerato positivo se si assiste ad una normalizzazione dei valori di resistenza inspiratoria nasale a conferma della

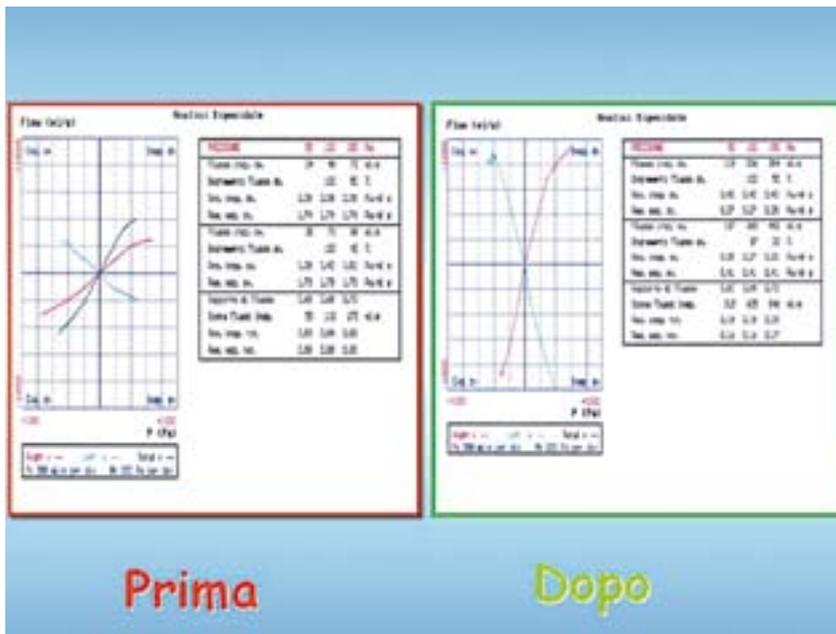


Fig.5: quadro rinomanometrico del Test di Decongestione Nasale (TDN) positivo



Fig. 6: Test di Decongestione Nasale (TDN) negativo

natura strutturale dell'ostruzione in sede valvolare (Fig. 7). La rinomanometria può, infine, essere utilizzata per la diagnosi di roncopia mediante l'esecuzione del test posizionale ovvero la rilevazione dei valori rinomanometrici basali e dopo l'assunzione della posizione clinostatica per 30' (Fig. 8) <sup>18</sup>.

Di più recente introduzione nella diagnostica rinologica, la rinometria acustica (RA) è in grado di misurare geometricamente la sede della stenosi nasale in base a parametri anatomici, strutturali e non funzionali.

Il principio di funzionamento si basa sull'analisi della riflessione di un segnale acustico di tipo impulsivo o periodico (click o rumore bianco) emesso dall'apparecchio e inviato nelle cavità nasali. Il suono viene riflesso in misura differente in funzione delle superfici incontrate e del tempo impiegato dall'onda per ritornare all'apparecchio: si ottiene in tal modo un tracciato che esprime i valori di superficie trasversa in funzione della distanza dall'adattatore nasale e i volumi di ogni fossa nasale <sup>19, 20</sup>. La riproducibilità dell'esame dipende dal mantenimento di una angolazione costante fra bordo rinale e terminale erogante lo stimolo sonoro al fine di conservare invariata l'incidenza dell'onda sonora rispetto al pavimento delle fosse nasali durante l'esecuzione di test-retest.

La nostra Scuola ha, a tal fine, adottato l'utilizzo di un craniostato oftalmologico per l'esecuzione dell'esame (Fig. 9).

Il tracciato tipico di un soggetto adulto con normale pervietà nasale è caratte-

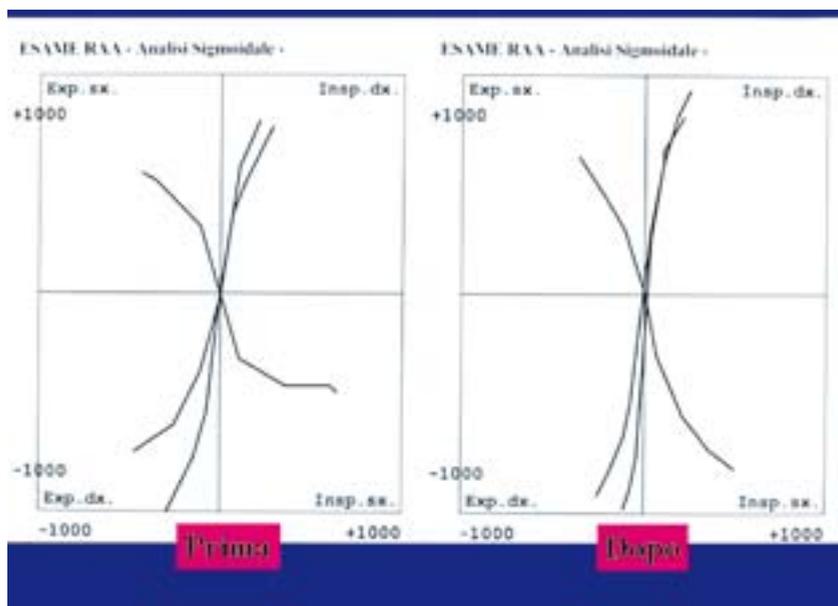


Fig. 7: quadro rinomanometrico del test di dilatazione valvolare positivo

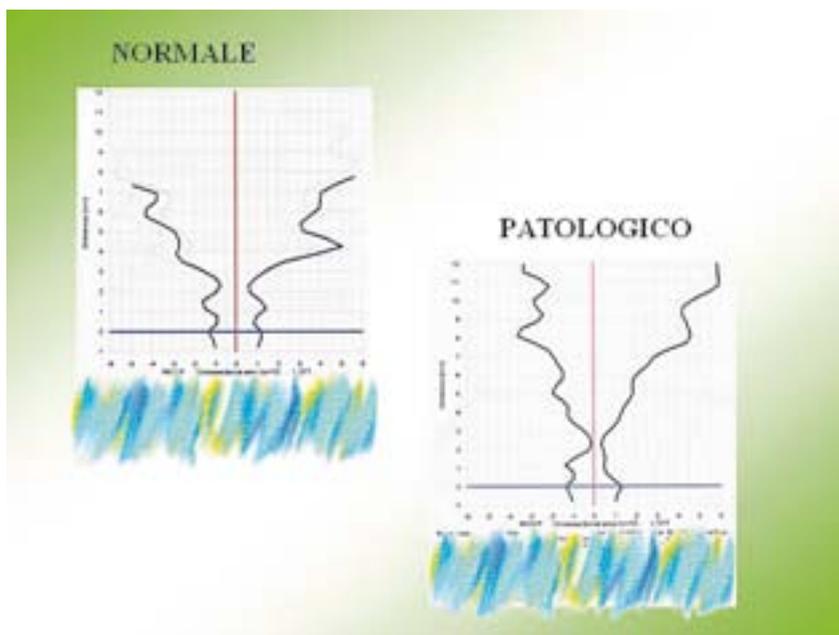


Fig. 8: test posizionale positivo



Fig. 9: il rinometro acustico.

\*\* Passali D, Biagini C, Di Girolamo S, Bellussi L: Acoustic rhinometry; practical aspects of measurement. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1996; 50(01)41:41-5



**Fig. 10:** quadro basale alla rinometria acustica

rizzato da un andamento a W ascendente in cui la prima deflessione indica l'area di sezione trasversa in corrispondenza della valvola nasale, la seconda quella in corrispondenza della testa del turbinato inferiore, apparecchi più moderni poi hanno un grafico ad andamento verticale (Fig. 10).

Analogamente a quanto detto per la rinomanometria è da eseguire il TDN: nella eventualità di una stenosi di tipo funzionale, determinata da alterazioni vasomotorie del tessuto cavernoso, il test risulterà positivo evidenziando un incremento della sezione trasversa relativa alla testa del turbinato inferiore.

In caso si sospetti una stenosi valvolare, si può eseguire il Test di Dilatazione Valvolare (TDV) mediante applicazione in corrispondenza delle cartilagini alari di un cerotto fornito internamente di supporto rigido: il test è considerato positivo qualora si assista a un aumento della sezione trasversa in corrispondenza della prima deflessione del tracciato rinometrico<sup>18</sup> (Fig. 11, 12).

### **I test allergometrici**

I test allergologici sono indispensabili per differenziare le forme allergiche dalle forme non allergiche. Le prove epicutanee (prick test) sono le più diffuse e rappresentano il primo strumento diagnostico per l'identificazione di una eventuale forma allergica (indagini di primo livello). Sono semplici da eseguire, non costose e affidabili nella maggior parte dei pazienti. Se eseguite correttamente, includendo

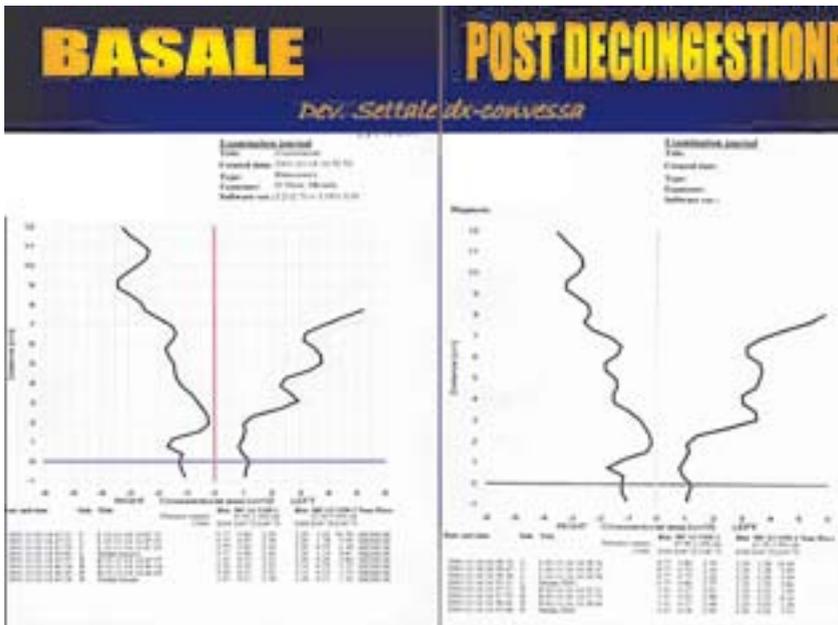


Fig. 11: quadri di rinometria acustica nel Test di Decongestione Nasale (TDN)

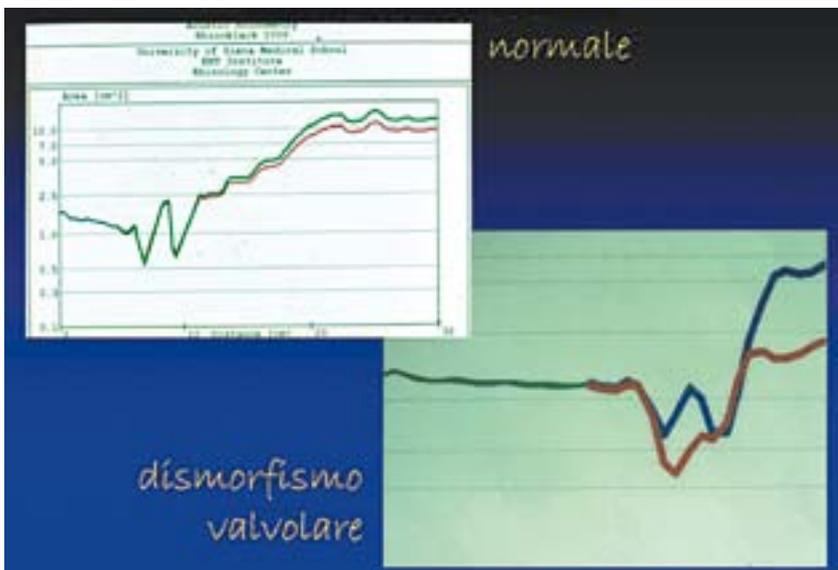


Fig. 12: quadri di Rinometria acustica nel Test di Dilatazione Valvolare (TDV)

un controllo positivo e uno negativo, e interpretate in modo appropriato, consentono l'individuazione dell'allergene responsabile nella gran parte dei casi.

Anche i test di laboratorio, che appartengono alle indagini di secondo livello, quali il dosaggio delle IgE totali (PRIST) e specifiche (RAST), la conta degli eosinofili e la degranulazione dei mastociti sono tutti esami affidabili.

Il Test di Provocazione Nasale specifica (TPNs) trova il suo razionale nei meccanismi fisiopatologici della sensibilizzazione allergica ed è particolarmente utile nei casi in cui l'organo di shock sia rappresentato esclusivamente dal naso. Il TPN deve essere condotto nel rigoroso rispetto dei passaggi di seguito riportati:

- rinomanometria anteriore attiva, eseguita anche al fine di escludere una ostruzione respiratoria, nasale o polmonare, che andrebbe ad invalidare i risultati del test;
- insufflazione del lattosio, che è la sostanza usata come controllo, nella fossa nasale maggiormente pervia;
- dopo 10 minuti, rinomanometria anteriore attiva di controllo;
- somministrazione nella medesima fossa nasale dell'allergene liofilizzato alla concentrazione più bassa (2,5 U.A.);
- dopo 10 minuti, rinomanometria anteriore attiva;
- la rinomanometria viene ripetuta dopo ogni ulteriore somministrazione dell'allergene a concentrazione crescente (5, 10, 20, 40, 60, 80 U.A.); il test viene considerato positivo alla concentrazione corrispondente ad un incremento della resistenza nasale pari o superiore al 100%<sup>21</sup>.

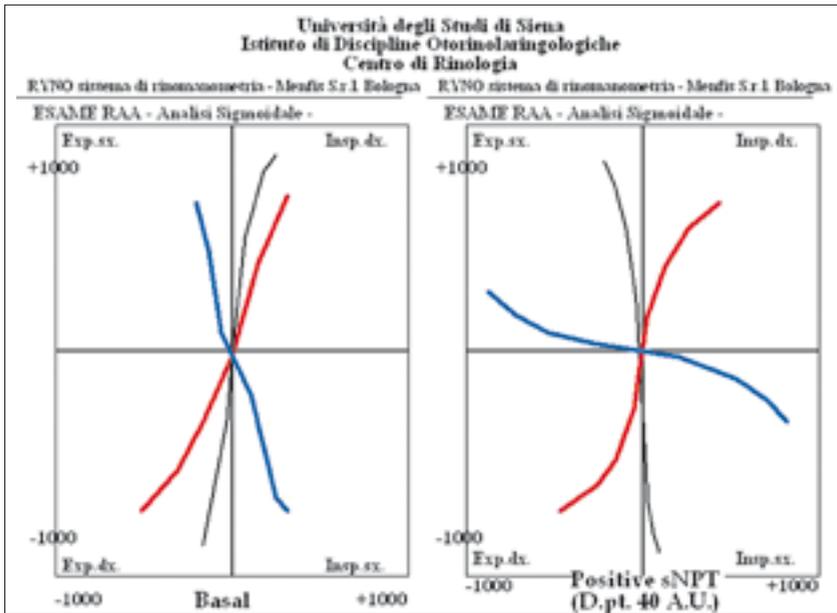
Il test può essere semplificato testando solo le concentrazioni di 20-40-60 U.A. intervallo nel quale cadono il 100% dei soggetti positivi (Fig. 13).

Al fine di differenziare le forme iperreattive aspecifiche da quelle allergiche è possibile fare ricorso ai Test di Provocazione Nasale aspecifici (TPNa) condotti previa somministrazione di istamina o di metacolina. Per la limitata specificità dei risultati forniti, a tali test non può essere riconosciuta una posizione equivalente a quella attribuita agli analoghi test bronchiali nella valutazione della gravità della rinite<sup>22</sup>.

L'ipersensibilità all'aspirina è da escludere nelle forme di rinosinusite associate ad asma e poliposi nasale. La provocazione con aspirina può essere condotta per via orale (sensibilità 77%, specificità 93%), per via bronchiale (sensibilità 77%, specificità 93%) o per via nasale (sensibilità 73%, specificità 94%)<sup>23</sup>.

## **Il Trasporto mucociliare**

La funzione di trasporto mucociliare è un meccanismo fondamentale nella difesa delle vie aeree contro inalanti potenzialmente patogeni, essa può essere facilmente studiata determinando il cosiddetto tempo di trasporto mucociliare (tTMC).



**Fig. 13:** quadro rinomanometrico in caso di positività al test di provocazione nasale

Le principali metodiche di rilevamento del tTMC “in vivo” impiegano traccianti colorati inerti rilevati in rinofaringoscopia o traccianti radioattivi evidenziati con l’ausilio di una gamma camera.

Risulta sicuramente più pratico ed altrettanto attendibile usare una mistura di carbone vegetale e saccarina all’ 3 %, collocata sulla testa del turbinato inferiore. Ciò offre diversi vantaggi: innanzi tutto essa consente una valutazione completa di questa importante funzione difensiva in quanto la polvere di carbone quale tracciante inerte, insolubile e facilmente rilevabile in orofaringe, viene trasportata passivamente dal movimento ciliare e fornisce indicazioni sull’efficienza del battito ciliare, mentre la saccarina solubile nello strato sol delle secrezioni, fornisce un tempo più correttamente definibile come “clearance mucociliare”. Nell’adulto sano è stato rilevato un tempo medio per la polvere di carbone di 12.47 minuti e di clearance della saccarina di 16.98 minuti<sup>24</sup>.

La metodica inoltre, rispetto all’impiego di traccianti radioattivi o radioopachi o di altre metodiche “in vitro” per lo studio del movimento ciliare, come l’osservazione col microscopio a contrasto di fase di colture cellulari, risulta di estrema semplicità di esecuzione, non invasiva, poco costosa e attendibile tanto da essere inserito sul Position Paper Europeo sulla rinosinusite e la poliposi nasale quale metodica più completa per lo studio del trasporto e della clearance mucociliare<sup>14</sup> (Fig. 14).



**Fig. 14:** esecuzione del test per la rilevazione del tempo e della clearance muco ciliare

### **L'olfattometria**

Le patologie del distretto rinosinusale si associano molto frequentemente a disturbi quantitativi e/o qualitativi della sensazione olfattiva: si tratta per la maggior parte di disosmie di origine ostruttiva, nelle quali la disventilazione nasale impedisce alla corrente aerea di raggiungere la mucosa olfattiva.

Le metodiche olfattometriche vengono classicamente distinte in soggettive (che si avvalgono della collaborazione del paziente), ed oggettive (che si avvalgono di apparecchiature per il rilievo di riflessi neurovegetativi o di modificazioni dell'attività cerebrale facenti seguito alla stimolazione olfattiva in grado entrambe di prescindere dalla volontarietà del soggetto in esame).

A partire dai primi anni del secolo scorso Autori diversi si sono adoperati per mettere a punto apparecchiature più o meno sofisticate che consentissero un'adeguata presentazione dello stimolo odoroso alla mucosa olfattiva; la complessità di alcune di queste apparecchiature e la conseguente poca praticità d'impiego nella routine clinica, ha consentito il diffondersi a partire dagli anni '80 di tests di screening di più agevole somministrazione come il Test olfattometrico del Connecticut, l'U.P.S.I.T. (University of Pensilvania Identification Test) o gli "Sniffin' Sticks". In tali tests lo stimolo odoroso, contenuto in idonee boccette di vetro (test del Connecticut), inserito in microcristalli adesi a fogli di carta "da gratta-

re e annusare” (UPSIT), o contenute nel tamponcino di pennarelli da “odorare” (Sniffin’ Sticks) viene presentato in modo fisiologico al paziente che è invitato a riconoscerlo in base alla scelta obbligatoria da una lista di 3-4 nomi<sup>25-27</sup>.

Di più diffuso utilizzo nell’esperienza europea sono sicuramente gli Sniffin’ Sticks (Fig. 15, 16, 17, 18); per una corretta esecuzione del test nei 15 minuti antecedenti la prova il paziente deve astenersi dal mangiare o bere, tranne acqua, dal masticare chewing gum, caramelle o fumare; l’esaminatore utilizzando guanti inodore, senza mostrare reazioni circa la qualità della performance dei pazienti, presenta lo stimolo posizionando dei pennarelli, imbevuti di sostanza odorosa di uso comune, davanti ad una o entrambe le narici (test mono-binarinale).

Il test ha inizio con una valutazione preliminare, di screening, che ha lo scopo di valutare grossolanamente se la performance olfattiva del paziente è normale o ridotta. In tale fase vengono utilizzati 8 pennarelli di cui i primi tre impregnati con sostanze che stimolano soprattutto il nervo olfattivo, altri tre il nervo olfattivo e il trigemino contemporaneamente; la penna n 7 esclusivamente le fibre C del trigemino; la penna n. 8 è inodore.

In pratica, al paziente viene proposta una lista con quattro alternative per la scelta obbligatoria da parte dello stesso del nome dell’odore presentato dall’operatore.

La scelta obbligatoria e l’impiego di sostanze di uso comune sono stati sempre considerati un vantaggio nella messa a punto di un test olfattometrico in quanto è stato dimostrato che l’identificazione di un odore è strettamente connessa con la sua familiarità, per la lentezza con cui si instaurano le associazioni mentali tra sensazione olfattiva e sostanza che l’ha generata.

Al test di screening fa seguito un esame articolato su tre livelli per una valutazione più approfondita: soglia olfattiva, discriminazione e identificazione degli odori.

La valutazione della soglia olfattiva prevede l’utilizzo di un kit di pennarelli (numerati da 16 a 1) con concentrazioni crescenti di n-butanolo. Vengono presentate al soggetto in esame, previa istruzione dello stesso al riconoscimento dell’odore dell’n-butanolo, triplette di penne di cui una sola contiene la sostanza odorosa, mentre le altre due contengono solvente inodore.

Stabilito il valore di concentrazione iniziale alla quale il paziente identifica per due volte di seguito correttamente la penna contenente l’odore, viene presentata al paziente la tripletta di penne a concentrazione immediatamente inferiore rispetto alla precedente; si continua fin quando il paziente non sbaglia. L’errore determina un’inversione della scala valutativa, per cui si procede alla somministrazione di penne a concentrazione crescente fin quando il paziente riesce nuovamente ad identificare la penna contenente la sostanza. Il test si considera concluso quando

dopo l'ottenimento di sette inversioni di scala. La soglia viene calcolata in base alla media delle ultime 4 inversioni.

Lo step successivo del test prevede la valutazione della soglia di discriminazione degli odori; in questo caso vengono utilizzate triplette di penne di cui due contengono lo stesso odore a concentrazione sopraliminare, un'altra un odore differente. Si chiede ai pazienti di identificare la penna che odora differentemente rispetto alle altre due. Questi 2 primi test vengono eseguiti con il paziente ad occhi bendati per impedire l'individuazione della risposta corretta in base al colore del cappuccio delle penne presentate.

Infine, per la valutazione dell'identificazione degli odori, cioè il riconoscimento della sostanza in esame, vengono presentate al paziente 16 penne ognuna con un odore differente e il soggetto deve scegliere, in una lista tra 4 opzioni, quella che meglio identifica la sensazione odorosa percepita.

A fronte di questa breve descrizione metodologica, lo Sniffin' Stick si identifica come un test di facile esecuzione, maneggevole, e di basso costo; unico limite fondamentale è il mantenimento della massima concentrazione da parte del paziente per tutta la durata dell'esame.

Evidente è, inoltre, la superiorità del test rispetto ad altre metodiche soggettive appartenenti alla tradizione europea come l'olfattometria di Guerrier-Uziel per la possibilità della determinazione non solo delle soglie di detezione e identificazione, ma anche di discriminazione degli odori e il range più ampio di stimoli impiegati<sup>28</sup>.

### **La Tomografia Computerizzata (T.C.)**

Senza entrare nel merito della storia e dell'evoluzione della diagnostica per immagini in O.R.L. l'esame T.C. è sicuramente diventato lo strumento di diagnosi radiologica più significativo per la valutazione pre-operatoria del paziente, per l'identificazione di eventuali complicazioni intracraniche o per l'identificazione di alterazioni anatomiche alla base della patologia rino-sinusale così come a fronte di una scarsa o nulla innovazione nei test di disfunzione tubarica la radiodiagnostica sempre più precisa e dettagliata permette di individuare minime alterazioni strutturali della tuba di Eustachio<sup>29-31</sup>.

### **Prove di funzionalità tubarica**

Dal punto di vista clinico le prove di funzionalità tubarica anche se ricche di storia, i primi studi risalgono ad Antonio Valsala, a tutt'oggi non hanno raggiunto una universale e definita standardizzazione, ma conservano una significativa utilità.

Proprio da Valsala e successivamente da Toynbee prendono il nome due dei test più utilizzati nei quali l'esame impedenzometrico o l'otoscopia pneumatica



Fig. 15: kit olfattometrico denominato sniffin' sticks.

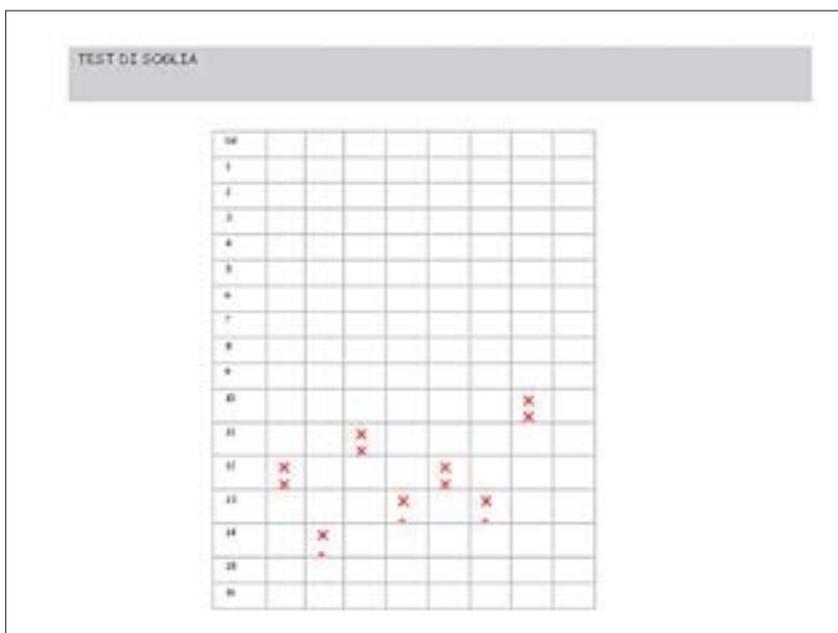


Fig. 16: test di soglia

TEST DI DISCRIMINAZIONE																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rosato			X													X
Verde	X	X			X	X	X	X			X	X	X	X		X
Blu				X						X	X					

Fig. 17: test di discriminazione degli odori

TEST DI IDENTIFICAZIONE				
1	Arancio X	Rosa	Fragola	Arancio
2	Fumo	Colla	Pelle X	Erba
3	Miele	Vaniglia	Cioccolato	Cannella X
4	Aglio	Menta	Pigna X	Cipolla
5	Noce di macis	Binario X	Noce	Olegia
6	Rosco X	Mela	Limone	Rangolio
7	Liquorice	Olegia	Menta	Biscotto X
8	Martanda	Gomma di marficione	Mantolo	Tremantino X
9	Cipolla	Cavolo	Aglio X	Conza
10	Segreto	Caffè X	Vino	Rosco
11	Melone X	Rosco	Arancio	Mela
12	Chiodi di garofano X	Pepe	Cannella	Martanda
13	Rosco	Prugna	Rosco	Arancio X
14	Cannella	Lampone	Rosa X	Olegia
15	Arancio X	Rosco	Mela	Pigna
16	Rosco	Rosco X	Fenocchio	Prosciutto

Fig. 18: test di identificazione degli odori

vengono associati a dette manovre tese a provocare variazioni di pressione nei rinofaringe e conseguentemente nell'orecchio medio. Valore storico riveste invece il test di Politzer o Bing rinologico in cui la variazione di pressione viene effettuata grazie all'insufflazione passiva di aria attraverso la tuba.

Durante la manovra di Valsala il paziente esegue una espirazione forzata a bocca e naso chiusi (variante di Holt), se la tuba è beante, il paziente avverte lo spostamento in senso laterale della membrana timpanica con sensazione di ovattamento auricolare; con la valutazione otoscopica contestuale alla manovra è possibile osservare un movimento di estroflessione della membrana timpanica; applicando, di seguito, una pressione negativa nel condotto uditivo esterno con l'otoscopio pneumatico non si provoca alcun movimento di estroflessione, mentre agendo con una pressione positiva si ottiene uno spostamento mediale della membrana timpanica. Con la valutazione impedenzometrica contestuale invece si registrerà un repentino aumento dell'impedenza durante l'effettuazione della manovra con valori compresi fra +20 e +100 mmH<sub>2</sub>O; a questo punto il paziente viene fatto deglutire fino al ripristino dei valori basali. Il mancato aumento dell'impedenza durante la manovra o la persistenza di valori positivi dopo deglutizione sono indice di stenosi o disfunzione tubarica.

Durante l'esecuzione del "Test di Toynbee" il paziente deglutisce a naso chiuso questo crea una pressione positiva a livello del rinofaringe seguita da una depressione; se la tuba è beante, tali variazioni pressorie vengono trasmesse alla membrana timpanica e sono osservabili con l'otoscopio pneumatico o meglio sono oggettivabili mediante impedenzometria<sup>32</sup>.

Negli anni 70 infine Pagnini<sup>33</sup> propose delle metodiche per la valutazione impedenzometrica della funzionalità tubarica, eseguibili sia a timpano chiuso (membrana timpanica integra) che a timpano aperto (perforazioni timpaniche).

Nel primo caso, dopo un timpanogramma di base, il soggetto compie una manovra di Valsala, e si esegue una nuova misurazione che determini la pressione endotimpanica in base allo spostamento del picco registrato rispetto al basale, a questo punto il soggetto deve eseguire in 30 secondi numerosi atti deglutitori e si effettua una nuova misurazione. Tanto più ampio è lo spostamento del picco alla seconda misurazione e tanto minore è la pressione residua registrata all'ultimo timpanogramma tanto più è funzionante la tuba. Un altro test eseguibile a timpano chiuso prevede di indurre una depressione di -300 mm H<sub>2</sub>O nel CUE il paziente viene fatto quindi deglutire e si effettua una misurazione timpanometrica; successivamente si elimina la depressione e, dopo ulteriori deglutizioni, si esegue la misurazione finale, in caso di tuba funzionante si assiste ad un annullamento dei valori registrati al primo timpanogramma con ritorno ai valori basali; infine tale esame può essere ripetuto con valori iniziali di +300 mm H<sub>2</sub>O.

Nel caso di perforazione timpanica i due test a timpano aperto proposti, si eseguono con un grafico impedenzometrico che in ascissa riporti il tempo ed in ordinata i valori pressori. Il primo test fornisce una valutazione di pervietà tubarica e si esegue immettendo in cassa del timpano una pressione crescente fino a provocare l'apertura della tuba che si ottiene solitamente a +350 mm H<sub>2</sub>O, fenomeno che si evidenzia con una brusca caduta dei valori pressori registrati; continuando ad esercitare pressione positiva in cassa poi, si può identificare la "pressione di stabilizzazione" alla quale l'aria immessa dall'apparecchio e quella emessa attraverso la tuba sono in equilibrio. Il secondo, invece, fornisce una valutazione di funzionalità tubarica: si esegue il test precedente e si chiede al paziente di compiere atti deglutitori che dimostrino la capacità della tuba di compensare i valori positivi anche al di sotto della pressione di stabilizzazione.

### **La qualità di vita**

Se per la "misurazione" del singolo parametro sintomatologico è corretto utilizzare scale specifiche, tenendo presente il grado di correlazione con le indagini oggettive, per una valutazione complessiva della gravità delle patologie nasali e soprattutto della rinosinusite e dell'impatto di queste sulla vita quotidiana la scelta più appropriata consiste nell'adottare uno dei questionari validati per la qualità della vita (QoL). Infatti la gravità della sintomatologia non sempre corrisponde, come atteso, con la qualità della vita percepita dal paziente.

Tra le scale di valutazione dello stato di salute generale applicate alle patologie rinosinusalì, la SF36 (Medical Outcomes Study Short Form) è la più utilizzata.

Numerosi questionari sono disponibili per la valutazione della qualità della vita nei pazienti affetti da rinosinusite: la presenza di quesiti specifici li rende significativamente più sensibili degli strumenti generali<sup>34,42</sup>. Più complicata è invece la qualità di vita legata alla sensazione olfattiva in quanto non esistono test sufficientemente validati per valutare la compromissione della qualità di vita in pazienti affetti da patologia nasale quali ad esempio la rinite allergica<sup>43</sup>. Fra i test per le problematiche otologiche, invece, il COM-5 sembra essere un utile strumento valutativo semplicemente somministrabile anche a pazienti pediatrici<sup>44</sup>.

## Bibliografia

- 1 Druce HM. Diagnosis of sinusitis in adults: history, physical examination, nasal cytology, echo and rhinoscope. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 463-41.
- 2 Hadley J. A., Schaefer S. D. Clinical evaluation of rhinosinusitis: history and physical examination. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117(3): S8-S11.
- 3 Vining E.M., Yanagisawa K., Yanagisawa E.: The importance of preoperative nasal endoscopy in patients with sinonasal disease. *Laryngoscope*. 1993;103(5):512-9.
- 4 Peynegre R.: Examination of the nose and sinuses. *Rev prat.* 2000 15;50(14)2525-9.
- 5 Bera S.P., Rao L.: Nasal endoscopy in chronic/recurrent sinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 1997; 24(2):171-7.
- 6 Stankiewicz .A., Chow J.M.: Nasal endoscopy and definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002,126(6):623-7.
- 7 Ahlers AA, Schonheyder HC. [C-reactive protein in patients with infection]. *Ugeskr Laeger* 1990;153(1):13-6.
- 8 Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol*. 1996;110(9):847-9.
- 9 Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107(12 Pt1):1586-9.
- 10 Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Mar;122(3):370-3.
- 11 Casiano RR, Cohn S, Villasuso E, 3rd, Brown M, Memari F, Barquist E, et al. Comparison of antral tap with endoscopically directed nasal culture. *Laryngoscope* 2001;111(8):1333-7.
- 12 Joniau S, Vlaminck S, Van Landuyt H, Kuhweide R, Dick C. Microbiology of sinus puncture versus middle meatal aspiration in acute bacterial maxillary sinusitis. *American Journal of Rhinology* 2005;19(2):135-40.
- 13 Sartoris A., Amasio M.E. Le rinosinusiti In: *Lezioni di Clinica Otorinolaringoiatrica*. Passàli D. Industria Grafica Romana, Roma, 1992.
- 14 Fokkens W., Lund V., Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 2007; Suppl 20: 1-136.
- 15 Clement PAR. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology* 1984; 22: 151-155.
- 16 Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautiainen M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. *Rhinology* 2003;41(2):65-8.
- 17 Holmstrom M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology* 1990;28(3):191-6.
- 18 Passàli D, Mezzedimi C, Passàli GC, Nuti D, Bellussi L. The role of rhinomanometry, acoustic rhinometry, and mucociliary transport time in the assessment of nasal patency. *Ear Nose Throat J*. 2000;79(5):397-400.
- 19 Hilberg O., Jackson AC., Swift DL. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol* 1989; 66: 295-303.
- 20 Szucs E, Clement PA. Acoustic rhinometry and rhinomanometry in the evaluation of nasal patency of patients with nasal septal deviation. *Am J Rhinol*. 1998;12(5):345-52.
- 21 Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, Hauswald B, Klimek L, Schlenker WW, Tasman AJ, Wagenmann M; German Society for Allergy and Clinical Immunology (ENT Section); Working Team for Clinical Immunology. Application of the nasal provocation test on diseases of the upper airways. *Laryngorhinootologie* 2003; 82(3):183-8
- 22 Passàli D, Anselmi M, Bellussi L, Passàli FM, Passàli GC. Storia delle metodiche utilizzate quali test di provocazione nasale aspecifica (TPNA) alla luce di esperienze personali. *Riv Orl Aud Fon* 1999; 3-4:121-130
- 23 White A, Bigby T, Stevenson D. Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(2):190-5.
- 24 Passàli D, Bellussi L, Bianchini-Ciampoli M, De Seta E. Our experiences in nasal mucociliary transport time determination. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984;97:319-23.
- 25 Amoores JE, Ollman BG. Practical test kits for quantitatively evaluating the sense of smell. *Rhinology* 1983;21(1):49-54.
- 26 Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting. *Ear Nose Throat J*. 1989;68(4):316, 22-8.

- 27 Simola M, Malmberg H. Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 1998;53(2):190-4.
- 28 Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(3):237-43. Epub 2006 Sep 23.
- 29 Williams JW, Jr., Roberts L, Jr., Distell B, Simel DL. Diagnosing sinusitis by X-ray: is a single Waters view adequate? *J Gen Intern Med*. 1992;7(5):481-5.
- 30 Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, Kasales CJ, Mauger D, Fornadley JA. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(2):223-6.
- 31 Lloyd GAS, Lund VJ., Scadding GK. CT of the paranasal sinuses and bronchial endoscopic surgery: a critical analysis of 100 symptomatic patients. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 181-185.
- 32 Onusko E. Tympanometry. *Am Fam Physician*. 2004;70(9):1713-20.
- 33 Pagnini P. Valutazione della funzione tubarica con apparecchiatura impedenzometrica. *Boll Ital Aud Fon* 25, 78, 1976.
- 34 Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(11):1175-9.
- 35 Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, et al. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):79-84.
- 36 Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
- 37 Piccirillo JF ED, Haiduk A . Psychometric and clinimetric validity of the 31 items rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31). *Am J Rhinol*. 1995;9:297-306.
- 38 Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(11):1175-9.
- 39 Piccirillo JF, Merritt MG, Jr., Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(1):41-7.
- 40 Browne JP, Hopkins C, Slack R, Topham J, Reeves B, Lund V. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. *Laryngoscope* 2006;116(2):297-302.
- 41 Atlas SJ, Gallagher PM, Wu YA, Singer DE, Gliklich RE, Metson RB. Development and validation of a new health-related quality of life instrument for patients with sinusitis. *Quality of Life Research*. 2005;14(5):1375-86.
- 42 Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Thompson C, Toggias A. Development and preliminary validation of the multiattribute Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res*. 1998;7(8):693-702.
- 43 Passàli GC, Ralli M, Galli J, Calò L, Paludetti G How relevant is the impairment of smell for the quality of life in allergic rhinitis?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(3):238-42. Review.
- 44 Vlastos IM, Kandiloros D, Manolopoulos L, Ferekidis E, Yiotakis I Quality of life in children with chronic suppurative otitis media with or without cholesteatoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(3):363-9.

## **L'ESAME ULTRASTRUTTURALE NELLA DIAGNOSTICA DELLE DISCINESIE CILIARI**

Il sistema di trasporto muco-ciliare, come già detto ma ci sembra utile sottolinearlo anche nel presente capitolo, è un complesso meccanismo biologico di difesa aspecifica delle vie aeree, la cui funzione principale è la protezione della mucosa mediante l'allontanamento di agenti patogeni esogeni, di particelle estranee inalate e di secrezioni in eccesso, veicolandole verso la cavità orale dove saranno inattivate attraverso la deglutizione ovvero espulse con la tosse.

Le vie aeree sono rivestite da un epitelio colonnare pseudostratificato ciliato; le cellule mucipare caliciformi (goblet cells), intercalate tra le cellule ciliate, producono il muco che ricopre le ciglia e cattura gli agenti contaminanti. In condizioni fisiologiche, l'igiene del tratto respiratorio è mantenuta da un'efficiente clearance muco-ciliare, la cui adeguatezza è funzione di una corretta interazione tra la reologia del muco e l'epitelio ciliato<sup>1</sup>: l'alterazione a carico di uno di questi elementi provoca ritenzione e accumulo di muco.

In un soggetto sano, il muco è sospinto verso l'orofaringe mediante il movimento coordinato delle ciglia che rivestono la mucosa respiratoria. La superficie apicale di ogni cellula ciliata è caratterizzata dalla presenza di circa 200 ciglia che si muovono con movimenti metacronali. Ciascun ciglio, cioè, batte dopo quello che lo precede e prima di quello che lo segue, in modo da determinare una progressione del muco e delle particelle che vi sono intrappolate alla velocità di circa 1.5 cm al minuto. Ogni campo metacronale presenta una propria direzione di battito, sincrono e veloce; il movimento è "a colpo di frusta" con una battuta corta, rapida (fase propulsiva) ed un ritorno più lento verso la posizione di riposo. Secondo una suggestiva visione riferita a Politzer tale movimento è simile a quello di un campo di grano mosso dal vento.

Se la funzione muco-ciliare è alterata, il muco ristagna e tende ad infettarsi; le secrezioni infette, non adeguatamente allontanate dalla mucosa, inducono una risposta infiammatoria che va a danneggiare ulteriormente l'epitelio. La Discinesia Ciliare Primaria (PCD) e la Fibrosi Cistica sono le due più comuni malattie genetiche che si presentano con il danno alla clearance muco-ciliare: in entrambi i casi si trasmettono con modalità di tipo autosomico recessivo e si manifestano con gravi sintomi respiratori che compaiono fin dai primi mesi di vita. In contrasto con ciò che si verifica nella Fibrosi Cistica, dove il decremento della concentrazione dei cloruri nelle vie aeree altera le proprietà reologiche del muco, determinando così una disfunzione ciliare secondaria, nella PCD il battito ciliare scoordinato e rallentato deriva da difetti ultrastrutturali diversi e/o da errato orientamento delle ciglia.

Sotto la comune denominazione di PCD (OMIM#242650) si colloca un ampio spettro di disordini ereditari, genotipicamente e fenotipicamente eterogenei, dovuti ad alterazioni morfo-strutturali delle ciglia mobili e dei flagelli<sup>2,3</sup>. La sintomatologia clinica della PCD riflette la distribuzione delle ciglia nei diversi organi e tessuti. Poiché le alte e basse vie aeree sono ambedue delineate da epitelio ciliato, la PCD è anzitutto una malattia respiratoria cronica, causata dall'inefficienza o dall'assenza della normale funzione di clearance muco-ciliare. La patologia è ugualmente rappresentata nei due sessi: i maschi affetti sono infertili per immobilità o ipocinesia degli spermatozoi, che sono strutturalmente paragonabili alle ciglia, mentre le pazienti di sesso femminile sono ipofertili per un'insolita frequenza di gravidanze ectopiche dovute al malfunzionamento delle ciglia che delimitano l'epitelio tubarico e limitano la progressione della cellula uovo. In alcuni soggetti è presente idrocefalo, per i difetti delle ciglia dell'ependima che non consentono l'adeguato flusso del liquido cefalo-rachidiano. Nel 50% circa dei pazienti si osserva Situs Viscerum Inversus (SVI), raramente Situs Ambiguus. L'associazione tra SVI, sinusite e bronchiectasie costituisce la classica triade nota come Sindrome di Kartagener (OMIM#24400). La struttura del ciglio mobile, altamente conservato nel corso dell'evoluzione ed invariato nella maggior parte delle cellule ciliate eucarioti, è complessa e fornisce un classico esempio di adattamento morfo-funzionale: i meccanismi che ne regolano il movimento sono funzione dell'organizzazione molecolare delle singole componenti assonemali e della loro coordinazione.

Ogni ciglio è circondato da una membrana specializzata, continua con la membrana citoplasmatica ed è ancorato al citoplasma apicale della cellula da un complesso apparato basale. La struttura ciliare interna, detta assonema, è costituita da nove coppie di microtubuli periferici disposti in circolo attorno ad una coppia centrale, circondata da una guaina fibrosa.

Ogni microtubulo è costituito da eterodimeri di  $\alpha$ - e  $\beta$  tubulina assemblati in protofilamenti. Le coppie di microtubuli periferici si connettono alla coppia centrale mediante i ponti radiali e sono collegate tra loro da ponti di nexina e dagli "arms" di dineina, esterno ed interno, che emergono con periodicità diversa dal microtubulo A. Le dineine sono eterodimeri ad alto peso molecolare costituiti da complessi di catene pesanti, intermedie e leggere; sono molecole dotate di attività ATP-asi, che svolgono funzioni differenti ma complementari nella generazione del battito ciliare. Il braccio esterno determina la forza e la frequenza del battito, l'interno ne influenza la curvatura. Il battito ciliare è dunque il risultato di un movimento di scivolamento reciproco tra le coppie di microtubuli periferici, consentito energeticamente dall'idrolisi dell'ATP e mediato dalle strutture assonemali accessorie ed è strettamente dipendente dall'integrità delle sub-strutture e dalla loro interazione.

La prima descrizione di un'associazione tra disturbi respiratori cronici ed alterazioni della lateralizzazione degli organi è apparsa nella letteratura scientifica all'inizio del XX secolo, quando Siewert segnalò un paziente con sinusite cronica, bronchiectasie e Situs Viscerum Inversus (SVI). Successivamente Kartagener descrisse in modo dettagliato la stessa triade in quattro pazienti e riconobbe per primo la sindrome clinica, a cui dette il proprio nome. La patogenesi della Sindrome di Kartagener venne chiarita nel 1975 con l'avvento del Microscopio Elettronico a Trasmissione, quando Afzelius et al<sup>4</sup> osservarono l'assenza delle braccia di dineina nei flagelli degli spermatozoi immobili di alcuni pazienti affetti da Sindrome di Kartagener. Poiché la struttura assonemiale delle ciglia e dei flagelli degli spermatozoi è sovrapponibile, era prevedibile che anche le ciglia di questi pazienti fossero morfologicamente alterate e quindi funzionalmente immobili, determinando così una clearance muco ciliare inefficace.

Eliasson introdusse il termine "sindrome da ciglia immobili" (ICS) nei casi in cui tutti i difetti ciliari congeniti che provocavano l'inefficienza della clearance muco-ciliare si associavano all'infertilità maschile. In seguito, altri ricercatori osservarono, in alcuni pazienti con clinica indicativa di ICS, un debole ed inefficace movimento ciliare. Sleight propose quindi di usare il termine "discinesia ciliare primaria" (PCD) per descrivere le alterazioni ultrastrutturali congenite delle ciglia, mentre indicava come "discinesia ciliare secondaria" (SCD) i difetti ultrastrutturali acquisiti.

È importante sottolineare che la sindrome di Kartagener è solo un sottogruppo della PCD: oggi sappiamo che SVI è causato da deficit della motilità di particolari ciglia, dette nodali, presenti in fasi precoci dello sviluppo embrionale e responsabili della lateralizzazione degli organi<sup>5</sup>. Recenti ricerche hanno dimostrato inoltre che, in alcuni soggetti, la PCD è associata con altri importanti disordini, denominati ciliopatie, tra i quali ricordiamo le patologie cistiche renali ed epatiche, la retinite pigmentosa, la Sindrome di Bardet- Biedl e la Sindrome di Usher<sup>6</sup>.

## **Clinica**

I fenotipi nella PCD sono eterogenei ed alcuni aspetti clinici sono inizialmente sovrapponibili a quelli riscontrabili in altre malattie congenite delle vie respiratorie, in primo luogo la fibrosi cistica ed il deficit di  $\alpha$ -1 antitripsina. La diagnosi può essere tardiva, in parte perché la sintomatologia iniziale è aspecifica e molti sintomi sono comuni a quelli riscontrabili in numerose malattie respiratorie infantili. Le manifestazioni cliniche precoci sono in genere rappresentate da tosse e bronchite cronica, rinite cronica spesso associata a poliposi nasale, agenesia del seno frontale ed otiti ricorrenti. I disturbi possono insorgere alla nascita (distress respiratorio neonatale), durante l'infanzia e, raramente, in età adulta. Le bron-

chiettasie non sono presenti alla nascita ma possono svilupparsi come complicanza delle broncopneumopatie croniche. La severità e la velocità di progressione della patologia sono variabili da un paziente all'altro e dipendono in primo luogo dal tipo di sub-strutture ciliari alterate: in alcuni casi prevale la patologia rinossinusale, a volte imponente, in altri l'impegno a carico delle vie aeree inferiori. La diagnosi precoce permette di ottimizzare le scelte terapeutiche e di migliorare il trattamento e la progressione della malattia.

### **Genetica**

Nella maggior parte dei casi l'ereditarietà della PCD è autosomica recessiva, anche se sono state descritte famiglie con modalità di trasmissione autosomica dominante e X-linked.

Poiché la PCD è una condizione geneticamente eterogenea, si suppone che mutazioni in geni differenti siano responsabili del diverso fenotipo. Le basi della varietà dei difetti strutturali e funzionali delle ciglia non sono tuttavia ancora chiare: sono oltre 250 i polipeptidi costituenti l'assonema<sup>7</sup> e molti altri (IFT proteins) sono coinvolti nell'assemblaggio delle ciglia<sup>8</sup>: il numero dei geni candidati è dunque molto elevato.

A tutt'oggi, come causa di PCD nell'uomo, sono state riconosciute le mutazioni di tre geni, DNAH1, DNAH5 e DNAH11, che codificano per catene componenti le dineine del braccio esterno<sup>8</sup>. Non sappiamo ancora quali siano i geni coinvolti nei deficit del braccio interno e delle altre sub-strutture ciliari.

### **Prevalenza ed incidenza**

La prevalenza della PCD è stimata in 1:15.000/1:30.000 nati. La patologia è poco conosciuta e conseguentemente sottostimata: studi radiologici effettuati in Norvegia ed in Giappone<sup>9</sup> dimostrano che in una popolazione di circa 60 milioni di individui, paragonabile quindi a quella italiana, la prevalenza sia di 3000 soggetti, con un'incidenza di circa 70 nuovi casi all'anno. I dati in nostro possesso dimostrano che la maggior parte di essi non è stata ancora individuata. Non devono essere sottovalutati quindi il problema costituito dal mancato riconoscimento di questa condizione e l'importanza della diagnosi precoce per l'istaurarsi di un corretto iter terapeutico.

### **Diagnosi**

Quando il sospetto clinico indirizza verso un quadro di PCD, l'iter diagnostico richiede la dimostrazione diretta o indiretta dell'assenza o dell'inefficienza del battito ciliare e quindi una diminuzione del tempo di trasporto, come risultato di anomalie primitive della struttura delle ciglia e dovrebbe basarsi sul confronto tra

lo studio dinamico del trasporto muco-ciliare “in vivo” e lo studio ultrastrutturale delle cilia.

### Test di screening

Il battito ciliare può essere valutato, come ampiamente descritto in altra parte della presente relazione, mediante test clinici di misurazione volti a valutare la velocità di rimozione di particelle inalate. Per l'economicità, la semplicità di esecuzione e la scarsa invasività viene di solito utilizzato il test al carbone vegetale e saccarina, che si basa sulla misurazione del tempo necessario per trasportare particelle di 5 mg di saccarina e di carbone vegetale dal bordo del turbinato nasale inferiore verso l'orofaringe. Il tempo di transito è funzione dell'efficienza del movimento delle cilia dell'epitelio nasale: i valori sono patologici quando si impiegano più di 30', francamente indicativi di PCD se superiori ai 60'.

Un ulteriore test si basa sulla misurazione dell'Ossido Nitrico (NO) nasale, una molecola gassosa prodotta nel tratto respiratorio, principalmente nei seni paranasali, che svolge un ruolo nella modulazione del battito ciliare. I livelli di NO sono ridotti nei pazienti con PCD rispetto ai soggetti sani. Il test non è comunque specifico, in quanto una diminuzione dei valori può riscontrarsi in patologie respiratorie diverse, come la Fibrosi Cistica.

### Test diagnostico diretto

La metodica di osservazione diretta del battito ciliare prevede l'analisi “a fresco” di sottili strisce di epitelio ciliato, osservate immediatamente dopo il prelievo con il microscopio a contrasto di fase ad elevato ingrandimento. Nelle forme classiche di PCD le cilia sono immobili oppure il battito ciliare ha una frequenza notevolmente ridotta, solitamente inferiore a 5 Hz, e si presenta asincrono, scoordinato e di tipo multiplanare. La valutazione visiva del battito è altamente soggettiva: per determinarne l'ampiezza, la frequenza e la coordinazione è necessario utilizzare un fotomoltiplicatore collegato ad un analizzatore digitale. L'esame fornisce risultati attendibili solo se vengono mantenute costanti determinate condizioni di temperatura e di osmolarità del medium in cui è immerso il tessuto, perché al di sotto dei 37°C il battito rallenta e si altera. Per le caratteristiche intrinseche dell'esame “a fresco”, il paziente deve essere fisicamente presente nella struttura in cui viene fatto il prelievo, perché l'analisi del movimento ciliare deve essere eseguita su materiale appena prelevato.

I test diretti sono scarsamente riproducibili, l'interpretazione è altamente soggettiva, richiedono una adeguata strumentazione, devono essere eseguiti “in loco” e, soprattutto, non danno indicazioni sulla natura primitiva o acquisita delle anomalie ciliari; queste ultime, se in alta percentuale, possono ugualmente

causare alterazioni temporanee della clearance (Discinesia Ciliare Secondaria, SCD).

La valutazione delle ciglia al Microscopio Elettronico a Trasmissione è considerata il test definitivo per la diagnosi di PCD perché l'indagine ultramicroscopica è l'unica metodica che permette di distinguere le anomalie ciliari primitive dalle secondarie.

### **Diagnosi ultrastrutturale**

Per effettuare l'esame ultrastrutturale è sufficiente un campione minimo di epitelio respiratorio, ottenuto di solito mediante la tecnica "spazzolamento" o brushing della mucosa bronchiale o, più frequentemente, della porzione media del turbinato nasale inferiore con la tecnica dello scraping, che permette di ottenere sottili strisce di epitelio perfettamente conservato. Il prelievo è ben tollerato anche da pazienti in età pediatrica, non necessita di anestesia e dura pochi secondi; le controindicazioni sono minime, quindi il prelievo può essere effettuato ambulatoriamente o in day hospital. A causa della scarsa invasività rispetto alla biopsia, lo scraping può essere ripetuto entro un breve lasso di tempo in caso di risultati dubbi o, nei casi positivi, per un'ulteriore conferma diagnostica.

I frammenti biotici, se adeguatamente fissati e conservati in condizioni idonee, possono essere trattenuti per brevi periodi presso il Centro di prelievo e successivamente inviati, tramite semplici pacchi postali refrigerati, a Strutture altamente specializzate nella diagnostica ultramicroscopica della PCD, anche geograficamente distanti.

I campioni di epitelio respiratorio vengono processati secondo le metodiche classiche della Microscopia Elettronica a Trasmissione: dopo una prima osservazione al Microscopio Ottico convenzionale per la selezione delle aree appropriate, si procede al taglio delle sezioni ultra-sottili, che verranno poi esaminate al TEM, ad un ingrandimento medio di 50.000 per scegliere le zone idonee. Successivamente, è necessario osservare almeno 50 sezioni perfettamente trasversali di ciglia provenienti da cellule non adiacenti, avendo cura di valutare esclusivamente la porzione mediana del ciglio ulteriormente ingrandita ( $\times 100.000$ ) per esaminare le sub-strutture ciliari. L'incidenza di ciglia anomale viene calcolata in percentuale, considerando che anche i soggetti normali possono avere fino al 10% di ciglia alterate, in funzione dell'età e delle abitudini di vita.

### **Quadro Ultrastrutturale della Discinesia Ciliare Primaria**

Lo spettro dei difetti ultrastrutturali osservati nella PCD è ampio, ma circa il 90% dei pazienti presenta alterazioni degli "arms" di dineina. Nella nostra esperienza ed in accordo con la letteratura internazionale, la mancanza del solo

braccio esterno rappresenta il tipo di anomalia più comune; seguono i deficit di entrambi gli "arms" ed infine l'assenza del solo braccio interno. Anomalie morfologiche eterogenee, dovute ad alterazioni di strutture assonemali diverse, sono responsabili del restante 10% dei casi di PCD. In particolare sono state descritte alterazioni a carico dei ponti radiali, che stabilizzano la struttura longitudinale del ciglio, l'assenza di uno o entrambi i microtubuli della coppia centrale, a cui è dovuta la coordinazione del battito, l'eventuale trasposizione al centro dell'assonema di una coppia periferica, oppure anomalie primitive dell'apparato basale. Rarissima e molto grave è l'aplasia ciliare, ovvero l'assenza totale di tutte le strutture assonemali, che si accompagna in genere ad altre ciliopatie<sup>10</sup>.

### **Quadro Ultrastrutturale della Discinesia Ciliare Secondaria**

In tutti i pazienti affetti da patologie respiratorie croniche sono riscontrabili alterazioni ciliari aspecifiche acquisite. Cilia composte, alterazioni del numero e della disposizione dei microtubuli periferici, assonemi disorganizzati o difetti dell'allineamento possono essere la conseguenza di infezioni respiratorie, di somministrazione di farmaci oppure di traumi della mucosa: per definizione, sono reversibili e non interessano mai la totalità delle cilia.

Anche nei soggetti con PCD si osservano anomalie ciliari eterogenee di origine secondaria, con frequenza variabile ed entità variabile.

Da questi dati si può dedurre come la perfetta conoscenza dell'aspetto ultrastrutturale delle cilia normali e la capacità di distinguere tra PCD e SCD sia indispensabile per la valutazione del quadro morfologico: è indispensabile quindi avvalersi di personale esperto ed altamente specializzato.

### **Importanza della diagnosi precoce**

La PCD è una malattia genetica la cui prognosi è considerata relativamente buona se diagnosticata nei primi anni di vita e trattata adeguatamente. In questi casi, la tendenza alla perdita di funzione polmonare è lenta e ci si può attendere una normale qualità della vita.

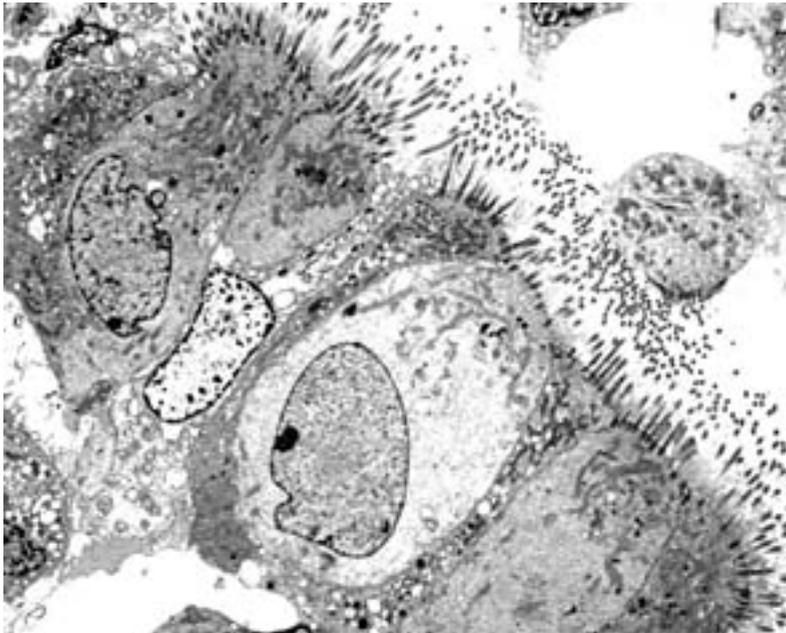
La diagnosi precoce consente di ottimizzare la terapia, che consiste essenzialmente di una profilassi antibiotica per controllare le infezioni delle vie aeree e di una corretta fisioterapia respiratoria volta a ridurre il ristagno delle secrezioni.

La diagnosi precoce permette:

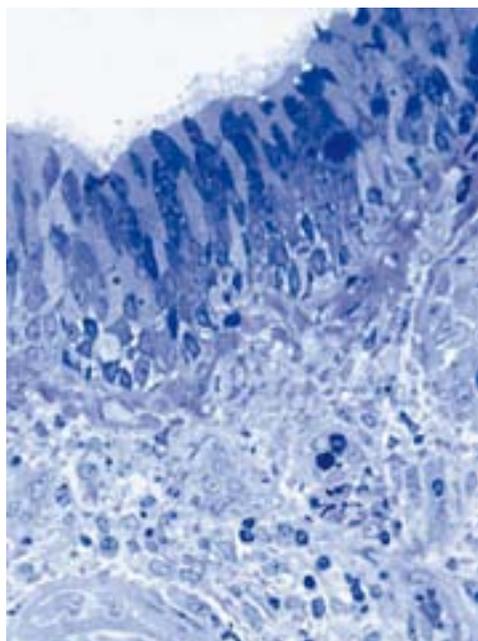
- di differenziare la PCD dalle altre patologie respiratorie che provocano deficit secondari della clearance muco-ciliare, in particolare dalle infezioni respiratorie batteriche o virali, dalla bronchite cronica, dalle bronchiectasie da varie cause, inclusa la fibrosi cistica, e dalle esacerbazioni dell'asma.

- di migliorare il controllo e la progressione della malattia.
- di evitare la perdita di funzionalità polmonare, che in casi sporadici conduce alla necessità di trapianto polmonare.
- di allestire tempestivamente protocolli terapeutici idonei.
- di identificare e seguire i pazienti a rischio di patologie frequentemente associate come l'infertilità maschile, l'ipofertilità femminile o altre ciliopatie
- di valutare le eventuali interazioni tra discinesia ciliare ed agenti farmacologici, tossine batteriche, inquinanti ambientali.

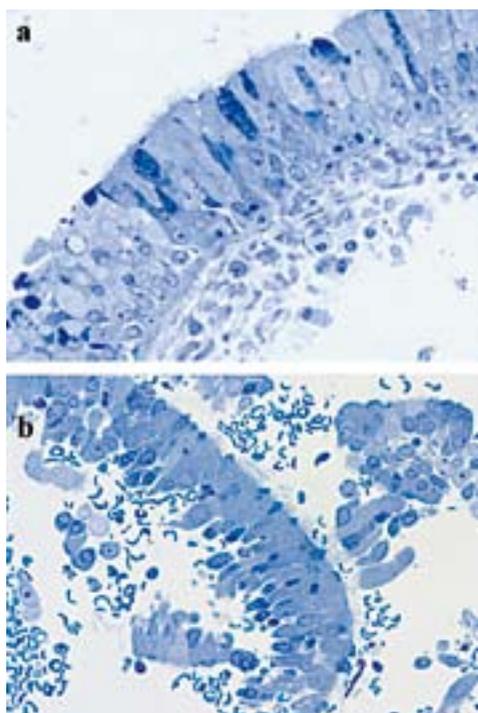
A seguire sono proposti i quadri più significativi da noi riscontrati.



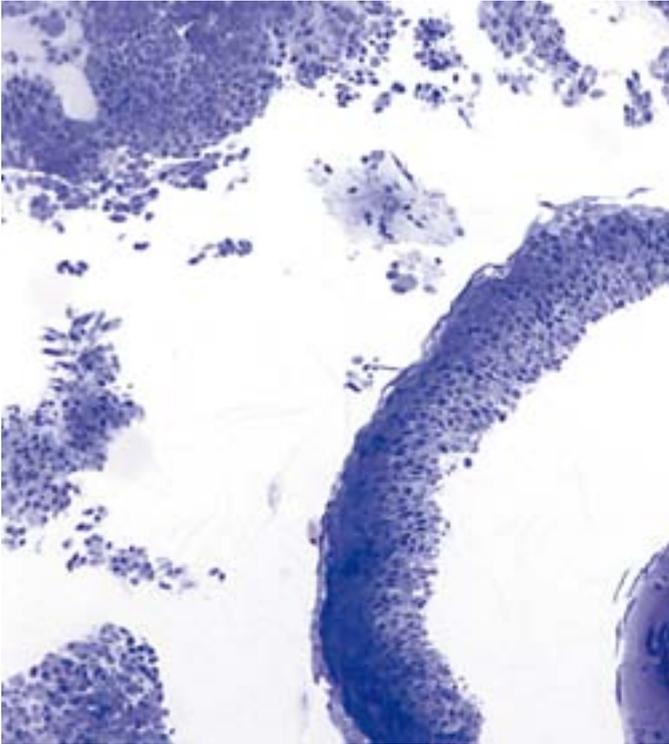
**Fig. 1:** M.E. 3500x: Clearance mucociliare evidenziata dal trasporto di un detrito cellulare da parte delle cilia.



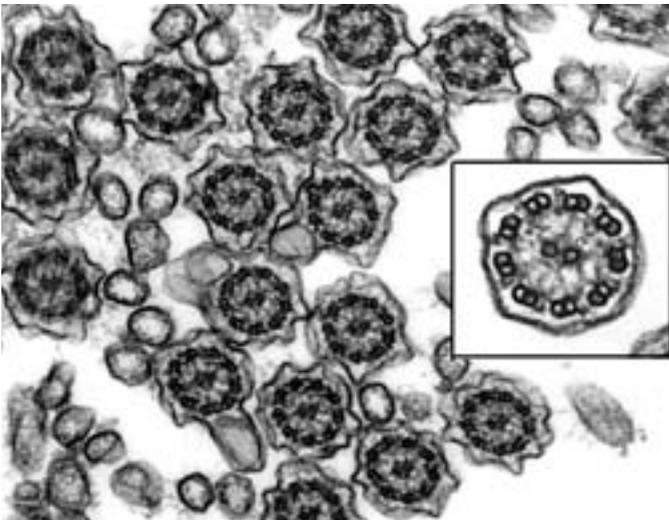
**Fig. 2:** M.O. 250x: Sezione semifine di un frammento di mucosa nasale prelevata mediante biopsia. Oltre all'epitelio è ben evidente il tessuto connettivo sottostante ricco di terminazioni nervose e ben vascolarizzato.



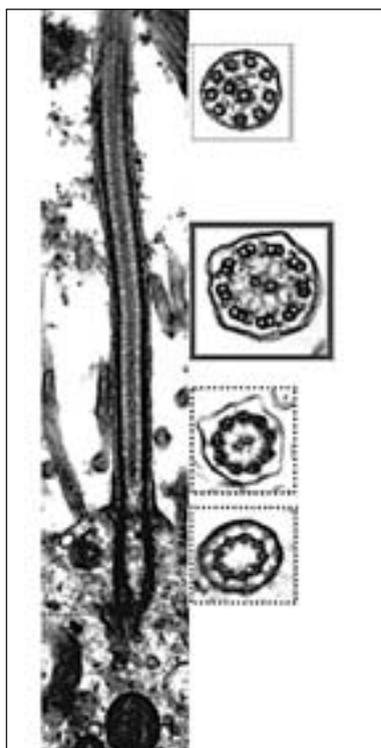
**Fig. 3:** (3A M.O. 400x; 3B M.O. 250x): Sezioni semifine di epitelio nasale prelevato mediante scraping. Si osserva il mantenimento dell'architettura del tessuto e l'ottima conservazione delle cellule epiteliali. Le ciglia sono ben evidenti.



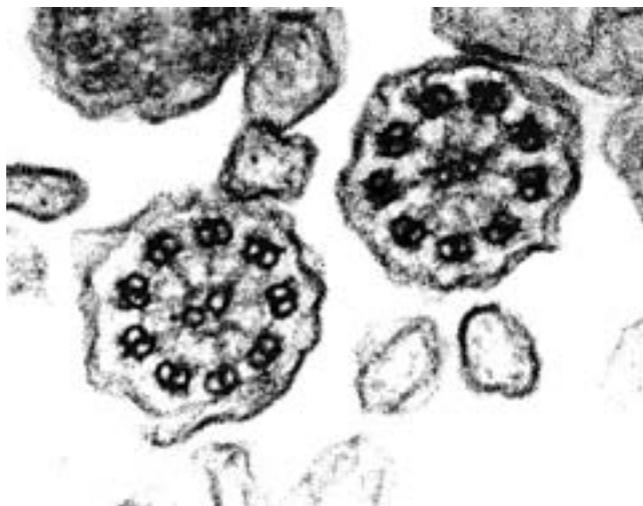
**Fig. 4:** M.O. 100x:  
Campione non idoneo. Frammenti di epitelio respiratorio in metaplasia squamosa.



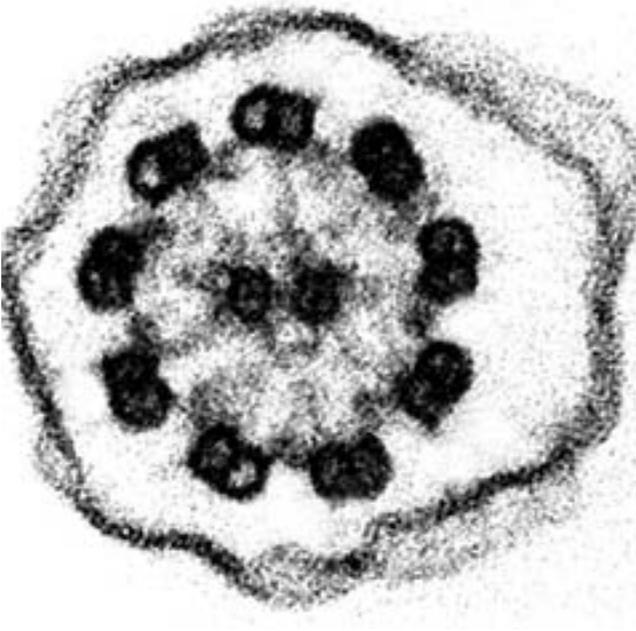
**Fig. 5:** M.E. 56000x:  
Sezione trasversale di ciglia con normale morfologia ed orientamento reciproco corretto. Nell'inserto si osserva un alto ingrandimento (110000x) di un ciglio normale con il tipico arrangiamento 9+2. Sono ben rappresentate tutte le substrutture ciliari.



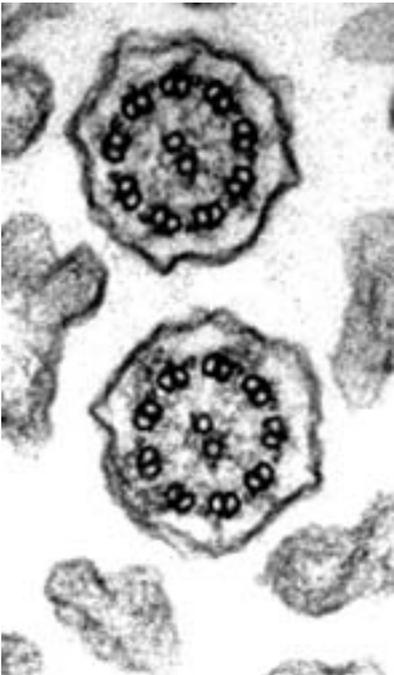
**Fig. 6:** M.E. 28000x: Sezione longitudinale di un ciglio. Solo la porzione centrale dell'assonema, in sezione perfettamente trasversale, deve essere valutata per lo studio delle cilia respiratorie.



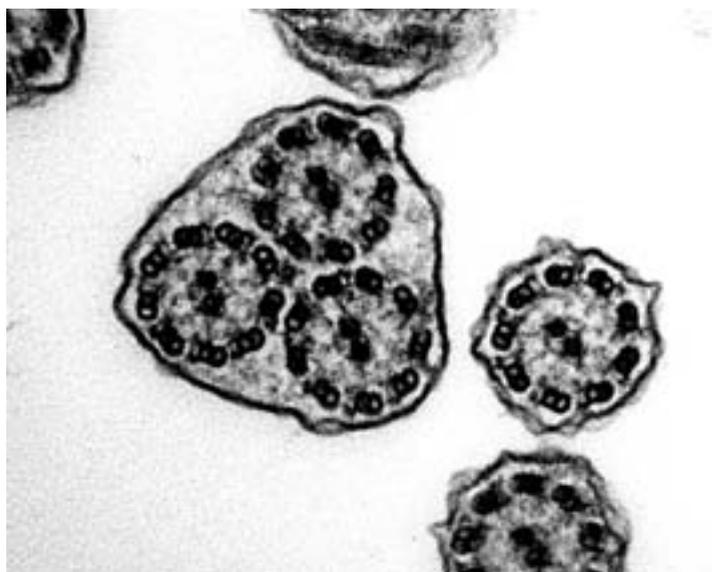
**Fig. 7:** M.E. 56000x:  
Assenza di entrambe le braccia di dineina.



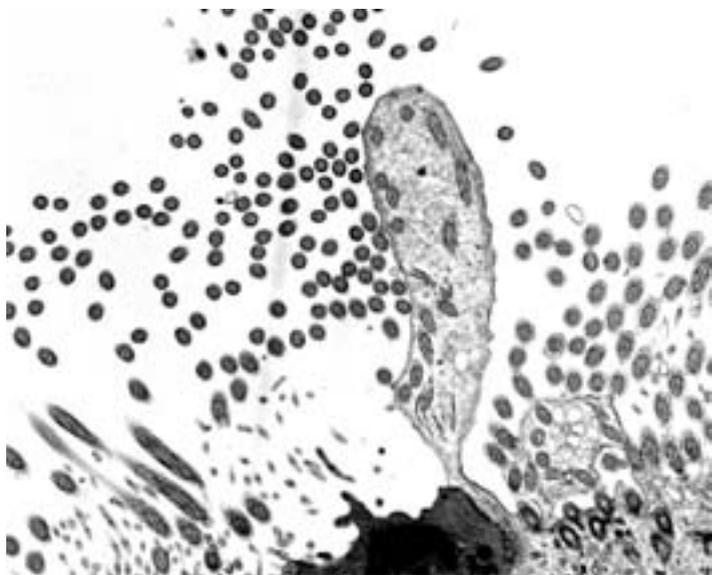
**Fig. 8 :** M.E. 110000x:  
Assenza del braccio esterno  
di dineina ed eccesso di  
matrice citoplasmatica.



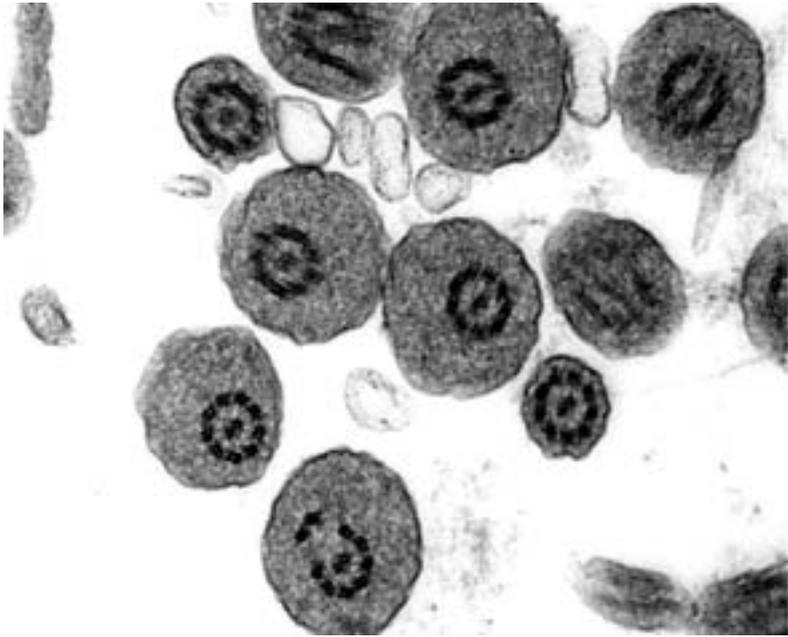
**Fig. 9:** M.E. 110000x:  
Assenza di braccio interno.



**Fig. 10:** M.E.  
11000x: Discinesia ciliare secondaria. Cilia composte con ultrastruttura normale. Si osservano tre assonemi ben conservati e simmetrici all'interno di una stessa membrana.



**Fig. 11:** M.E.  
28000x: Discinesia ciliare secondaria. Sezione longitudinale di cilia composte. Gli assonemi presenti all'interno appaiono incompleti e mal orientati.



**Fig. 12:** M.E. 56000x: Discinesia ciliare secondaria. Eccesso di matrice citoplasmatica.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> King M e Rubin BK: *Mucus rheology relationship with transport*. In: Takishima T, ed *Airway Secretion: Physiological Bases for the control of Mucus Hypersecretion*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994:283-314.
- <sup>2</sup> Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P et al. Primary Ciliary Dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007; 92:1136-1140.
- <sup>3</sup> Rosenbaum JL, Witman GB. Interflagellar transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3(11): 813-25.
- <sup>4</sup> Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193:317-319.
- <sup>5</sup> Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, Zariwala MA, Knowles MR. Primary Ciliary Dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169 (4): 459-67.
- <sup>6</sup> Afzelius BA. Cilia- related diseases. *J Pathol* 2004; 204:470-477.
- <sup>7</sup> Dutcher SK. Flagellar assembly in two-hundred and fifty easy-to-follow steps. *Trends Genet* 1995;11:398-404.
- <sup>8</sup> Nokana S, Tanaka Y, Okada Y, Takeda s, Harada A et al. Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein. *Cell* 1998; 95: 829-837.
- <sup>9</sup> Katsukara K, Kawamoto S, Wakabayasaki T, Belsky JL. Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a Japanes population. *Chest* 1972; 61: 56-61.
- <sup>10</sup> de Santi MM, Gardi C, Barlocco EG, Canciani M, Mastella G, Lungarella G. Cilia-lacking respiratory cells in ciliary aplasia. *Biol Cell*. 1988; 64 (1): 67-70.



## **I BIOFILM BATTERICI**

Il crescente fenomeno della resistenza al trattamento antibiotico e l'importanza epidemiologica delle forme infettive ricorrenti, recidivanti e croniche hanno stimolato la ricerca di aspetti microbiologici inesplorati atti a favorire la comprensione delle manifestazioni patologiche difficili a carico delle prime vie respiratorie.

Tra i fenomeni, che al momento appaiono più suggestivi per spiegare comportamenti batterici altrimenti incomprensibili, vanno menzionati la formazione di biofilm e l'internalizzazione batterica. Sebbene diametralmente opposti da un punto di vista strategico, i biofilm amplificano a dismisura la visibilità dei microrganismi laddove l'internalizzazione è una modalità di mimetizzazione all'interno della cellula dell'ospite, entrambi i fenomeni mirano ad un medesimo obiettivo: beffare le difese specifiche e aspecifiche dell'ospite e neutralizzare l'efficacia dei trattamenti antibiotici.

### **I biofilm batterici**

I biofilm sono comunità strutturate di micro-organismi coesi da una matrice extracellulare polimerica e rappresentano una variante fenotipica alternativa alle forme batteriche planctoniche, che riescono a muoversi liberamente e, laddove capaci di invasione dei tessuti umani, si rendono responsabili delle infezioni acute.

La tendenza dei microrganismi ad aggregarsi in colonie è risultato essere un "comportamento" adattivo di grande successo da un punto di vista biologico: infatti i biofilm batterici sembrano essere coinvolti in infezioni croniche caratterizzate da difficile neutralizzazione da parte delle difese dell'ospite, resistenza alla eradicazione da parte degli antibiotici, tendenza alle riacutizzazioni<sup>1</sup>.

La modalità di sviluppo dei batteri in aggregati fu identificata nel XVII secolo da Van Leeuwenhoek, osservando al microscopio ottico le proprie placche dentarie<sup>2</sup>. Il fenomeno, rimasto a lungo "in letargo", è stato ripescato negli anni Settanta nel tentativo di comprendere le motivazioni della difficoltà di gestione e disinfezione delle condutture idriche in ambito industriale<sup>3</sup>. A quel punto i tempi erano maturi per l'estensione del concetto anche ad alcuni aspetti della patologia infettiva nell'uomo<sup>4</sup>. Batteri organizzati in biofilm sono stati evidenziati da studi su fossili di rocce sedimentarie risalenti a 3 miliardi di anni fa a dimostrazione di quanto questa forma fenotipica si sia presentata precocemente nel corso dell'evoluzione<sup>5</sup>.

Il termine di biofilm non riconosce al momento validi sinonimi poiché l'alternativa ipotizzabile di "aggregati batterici" non esprime compiutamente la

natura di tali “micro-colonie”. Il biofilm non è infatti un semplice aggregato nel quale la prossimità tra i germi rende più difficile la loro neutralizzazione. L'analisi alla microscopia elettronica a scansione e confocale e lo studio delle dinamiche interne lascia l'inquietante sensazione che il biofilm rappresenti una forma estremamente primordiale di organizzazione tridimensionale di elementi unicellulari<sup>6</sup>, nella quale la capacità di sopravvivenza risultante non corrisponde alla somma delle proprietà dei singoli elementi. Infatti se milioni di anni fa il vantaggio per le primordiali forme procariote deve essere stato rappresentato dalla protezione nei confronti di cambiamenti repentini o comunque estremi delle caratteristiche fisico-chimiche dell'ambiente (umidità, temperatura, pH, raggi ultravioletti)<sup>7</sup>, per i batteri patogeni gli obiettivi essenziali sono concentrare i nutrienti, evitare la fagocitosi e difendersi dalla “tossicità degli antibiotici”<sup>8</sup>.

### **La formazione e la maturazione dei biofilm**

La chiave per la comprensione della vita batterica all'interno dei biofilm è l'eterogeneità dell'organizzazione, conseguenza adattiva tanto della risposta agli stimoli ambientali quanto della programmazione genetica<sup>1</sup>.

Indipendentemente dalle peculiarità dei diversi biofilm, le caratteristiche invariabili sono la necessità di una superficie alla quale aderire e la produzione di una sostanza definita “matrice polimerica extracellulare”<sup>9</sup>. Alla costituzione di quest'ultima concorrono polisaccaridi e proteine per la quota principale, ma anche nucleotidi, DNA extracellulare e popolazioni batteriche morte<sup>10,11</sup>.

L'aspetto macroscopico dipende dalle sostanze ambientali incluse nella matrice (es. componenti di sangue, cristalli minerali, particelle di fango) e dalle dinamiche locali.

La formazione e l'evoluzione del biofilm si compiono in 5 stadi di maturazione<sup>8</sup>:

1. nella prima fase, il rallentamento della velocità di movimento, in presenza di una superficie organica (es. membrana mucosa, sangue, secrezioni, saliva, urine) o inorganica possibilmente rugosa e idrofobica<sup>12</sup>, favorisce l'adesione<sup>13</sup>; dal momento che i batteri incontrano difficoltà a stabilire contatti con tessuti rivestiti da mucosa, soprattutto quando il tappeto di secrezione è spesso 200-250 micron e viene spostato velocemente dal movimento ciliare<sup>14</sup>, il tasso di adesione è inversamente proporzionale alla velocità di flusso del liquido, che lambisce la superficie;
2. nella seconda fase, l'ancoraggio alla superficie e il contatto con altri batteri adesi avvia una cascata di reazioni, che attivano i geni responsabili del

fenotipo “biofilm”; l’adesione, mediata da fenomeni di attrazione elettrostatica, risulta ancora reversibile<sup>15</sup>;

3. nella terza fase si stabilisce l’adesione intercellulare stabile di natura biochimica: l’aggregazione stimola la produzione della matrice extracellulare e la produzione di sostanze biochimiche (lattoni acetilati dell’omoserina), definite *quorum sensing*<sup>16</sup>, piccole, altamente diffusibili, capaci di regolare, tra l’altro, la densità della popolazione batterica del biofilm e di conseguenza il comportamento reciproco degli elementi allo scopo di favorirne l’organizzazione e aumentare le probabilità di sopravvivenza;
4. nella quarta fase il biofilm si accresce: nel processo di maturazione<sup>17</sup> i batteri si riproducono in modo da formare “torri” tridimensionali immerse nella matrice attraversata da “canali di acqua”, che provvedono al trasporto di nutrienti e all’allontanamento delle scorie oltre che alla regolazione del gradiente di pH all’interno del biofilm;
5. la quinta fase si caratterizza per il fenomeno di rilascio di batteri in forma planctonica o di piccoli “emboli batterici” nell’ambiente; perturbazioni fisiche ambientali provocano il distacco di emboli batterici, che mantengono il fenotipo-biofilm, mentre le forme planctoniche vengono distaccate attivamente a seguito di processi di degradazione enzimatica della matrice o della rimodulazione delle adesine<sup>18, 20</sup>.

Composta prevalentemente da polisaccaridi, proteine e tracce di acidi nucleici, la matrice polimerica extracellulare, detta *slime*, può arrivare a rappresentare il 90% del biofilm e merita una analisi dettagliata in quanto <sup>21</sup>:

- presenta caratteristiche specifiche a seconda dei batteri costituenti, ad esempio nei biofilm da Gram-positivi prevalgono i polisaccaridi cationici, mentre in quelli da Gram-negativi i polisaccaridi sono per lo più neutri o polianionici<sup>22</sup>;
- la conformazione primaria dipende dalla composizione e dalla struttura dei polisaccaridi<sup>22</sup>;
- incorpora grandi quantità di acqua mediante legami di idrogeno;
- presenta caratteristiche variabili da un punto all’altro all’interno del biofilm;
- si incrementa parallelamente alla maturazione del biofilm;
- contiene sostanze diverse in base alle caratteristiche del mezzo nutritivo.

Nello *slime* si dirama una rete di canali, che distribuiscono le sostanze nutritive e rimuovono i prodotti di scarto, configurandosi come un primitivo sistema

circolatorio, che condiziona le caratteristiche metaboliche dei batteri, poiché la disponibilità di nutrienti e di ossigeno si riduce al crescere della distanza da ciascun canale<sup>23</sup>.

Se alla costituzione del biofilm concorrono specie batteriche diverse, ciascuna ricerca la posizione più consona alle proprie esigenze e capacità di sopravvivenza, che contemplano anche una eventuale fase di quiescenza nella quale la disponibilità di ossigeno e nutrienti è notevolmente ridotta<sup>6</sup>.

Nell'insieme, il biofilm rappresenta un salto evolutivo rispetto alla/e specie che lo costituiscono: quella che superficialmente appare una vantaggiosa aggregazione, rappresenta piuttosto una organizzazione sovra-cellulare capace di automantenersi e in certo qual modo di riprodursi. Il distacco di batteri singoli o di piccoli aggregati<sup>24</sup>, favorito dalla degradazione enzimatica del substrato<sup>25</sup> in alcuni punti periferici, non compromette la persistenza della microcolonia. I possibili meccanismi responsabili del rilascio di batteri possono essere così sintetizzati<sup>26, 27</sup>:

- erosione = rimozione continua di piccole parti di biofilm;
- distacco = rimozione rapida e massiva;
- abrasione = distacco dovuto alla collisione di particelle di fluido ad alta velocità con la superficie del biofilm.

I batteri rilasciati si comportano come forme planctoniche, responsabili di riacutizzazioni cliniche oppure capaci di aderire ad altri punti della medesima superficie o ad altre superfici per generare nuovi biofilm<sup>28</sup>.

### **I biofilm nella patologia delle prime vie aeree**

Le infezioni croniche sono clinicamente ben distinte dalle forme acute anche se gli stessi germi patogeni possono essere responsabili delle une come delle altre.

Secondo i "Centers for Disease control and Prevention" almeno il 65% di tutte le infezioni batteriche umane comporta il coinvolgimento di biofilm<sup>29</sup>.

Il viraggio dal fenotipo planctonico a quello del biofilm comporta l'attivazione di caratteristiche specifiche, ma non è ancora chiaro se a questo corrisponda una differenza genetica.

L'ospite risponde alla presenza di biofilm mediante anticorpi di superficie, esotossine o attività di tipo fagocitico: non stupisce l'evidenza di danni collaterali ai tessuti dell'ospite prossimi alla sede di impianto del biofilm mediati dalla deposizione di immuno-complessi e dal danno ossidativo procurato dai macrofagi<sup>30</sup>.

Il coinvolgimento di biofilm nell'etiopatogenesi di diverse patologie non dipende esclusivamente dalla contaminazione di presidi, apparecchiature o dispositivi utilizzati nella diagnostica o nel trattamento, ma va ascritta anche al fenomeno dell'impianto diretto di biofilm sulle mucose.

Sono in continuo incremento le evidenze circa il ruolo dei biofilm nelle patologie di interesse ORL.

La formazione di biofilm è stata documentata per numerosi patogeni coinvolti in tali affezioni quali *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *P. aeruginosa*<sup>31</sup>. Biofilm sono stati identificati nel materiale bioptico ottenuto da tonsille, adenoidi, seno etmoidale e mascellare di pazienti affetti da infezioni ricorrenti delle prime vie respiratorie<sup>32</sup>.

### Otite media

I biofilm vengono sempre più frequentemente chiamati in causa per spiegare le otiti medie croniche e le forme essudative persistenti<sup>33</sup>.

In modelli sperimentali di otite media da *H. influenzae*, indotta nei cincillà, sono stati evidenziati all'osservazione microscopica biofilm batterici sulla mucosa della cassa timpanica<sup>34</sup>.

La PCR è risultata positiva per *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* in 24/26 versamenti timpanici, prelevati da 26 bambini affetti da otite media con versamento od otite media ricorrente, mentre le culture erano risultate positive solo in 6 casi<sup>35</sup>. La valutazione al microscopio elettronico confocale, combinata con la FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) ha fornito la prima dimostrazione della presenza di biofilm batterici sulla mucosa dell'orecchio medio in 46 dei 50 campioni di materiale bioptico, ottenuto dagli stessi soggetti.

La dimostrazione della presenza di biofilm sulla mucosa timpanica durante le fasi di remissione clinica ha costretto microbiologi e clinici ad interrogarsi sulla reale natura delle diverse forme di otite media e sulla antitesi tra forme infiammatorie e infettive. Se una interpretazione definitiva in merito sembra ancora lontana, l'attribuzione di un ruolo chiave ai biofilm nella patogenesi delle otiti medie croniche ben si accorda con i risultati sortiti dall'inserimento dei tubicini di ventilazione transtimpanica. L'azione di contrasto si realizza a diversi livelli: l'introduzione del dispositivo interferisce con l'integrità del biofilm, la ventilazione della cassa timpanica e l'incremento della pressione parziale di ossigeno restituiscono al rivestimento mucoso le componenti nobili (epitelio cigliato), limitando gli elementi secretori. La mucosa reintegrata nelle sue competenze di clearance muco-ciliare risulta in grado di liberarsi dei biofilm e di impedirne ulteriori formazioni.

Va peraltro tenuto in considerazione il rischio di formazione di biofilm sugli stessi tubicini di ventilazione, evento che richiede la rimozione degli stessi<sup>34</sup>.

Nell'otite media purulenta cronica, tanto nella variante semplice quanto in quella colesteatomatosa, le caratteristiche cliniche, l'analisi di materiale biopti-

co<sup>31, 36</sup> e gli studi sperimentali su modelli animali<sup>37, 38</sup> depongono a favore della genesi da biofilm

### **Rinosinusite cronica**

Le alterazioni a carico della mucosa proprie della rinosinusite cronica la rendono ideale per la formazione di biofilm, che prediligono superfici rugose, idrofobiche, con abbondante disponibilità di nutrimenti oltre che di ioni sodio, calcio e ferro<sup>39</sup>. Il coinvolgimento di biofilm batterici nella rinosinusite cronica è stato confermato da studi su modelli animali<sup>40, 41</sup>, ma anche da evidenze cliniche<sup>40, 42-44</sup>. A seguito dell'infezione sperimentale dei seni paranasali con *P. aeruginosa* è stato possibile evidenziare i corrispondenti biofilm con la microscopia elettronica a scansione<sup>45</sup>.

Nel 2005 Ramadan et al.<sup>43</sup> avevano documentato l'evidenza di biofilm nel materiale biotico proveniente da cinque pazienti affetti da rinosinusite. Lo studio prospettico condotto dagli stessi Autori<sup>46</sup> in 30 pazienti affetti da rinosinusite cronica e 4 pazienti di controllo aveva confermato la presenza di biofilm (torri tridimensionali di batteri, canali e matrice) in 24 dei pazienti (80%) e in nessuno dei controlli.

L'H. *influenzae* rappresenta il patogeno più frequentemente coinvolto nella formazione di biofilm all'interno dei seni paranasali, ma è stata evidenziata una significativa correlazione anche tra la tendenza di *P. aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* a formare biofilm e la persistenza della rinosinusite cronica nonostante il trattamento chirurgico endoscopico<sup>47</sup>.

Lo studio di Sanderson et al.<sup>48</sup> ha confermato la presenza di biofilm nella maggior parte (14/18) dei campioni di mucosa ottenuta da pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per rinosinusite cronica. D'altro canto il reperto di biofilm in 2/5 campioni di controllo ha indotto a verificare quale ruolo possano svolgere anche nel ciclo vitale dei batteri commensali.

Nella rinosinusite cronica, così come nelle altre patologie infettive delle prime vie aeree non è stato ancora identificato un marker della forma fenotipica del biofilm per i batteri patogeni<sup>1, 48</sup>.

Dunque appare lecito, almeno sotto il profilo clinico attribuire validità ai criteri suggeriti da Parsek e Singh<sup>49</sup> per definire le infezioni causate da biofilm:

1. aderenza dei batteri ad una superficie;
2. dimostrazione di batteri aggregati tra loro e inglobati in una matrice extracellulare;
3. infezione localizzata;
4. notevoli difficoltà nell'eradicazione dell'infezione.

I suddetti criteri sono stati integrati da un quinto, proposto da Harvey e Lund<sup>1</sup>:

5. è evidenziabile una risposta dell'ospite specie-specifica, che può essere dimostrata dalla reazione infiammatoria o ipotizzata in base alle modificazioni della sintomatologia con le corrispondenti alterazioni nella comunità microbica.

Dalla revisione della letteratura risulta chiaro che l'approccio allo studio dei biofilm prescinde dai canoni ritenuti universalmente validi per le forme planctoniche: la coltura in vitro di campioni batterici allo scopo di saggiarne la capacità di formare biofilm è una operazione "azzardata". Infatti è poco probabile che il fenotipo coltivato in vitro corrisponda a quello espresso in vivo poiché il passaggio dalla mucosa ad una superficie inerte comporta modificazioni morfologiche e funzionali e rende difficili da interpretare i risultati dei suddetti studi <sup>7</sup>.

### **Adenoiditi**

Nella maggior parte (94,9%) di bambini affetti da rinosinusite e/o otite cronica sono stati identificati biofilm sulla superficie adenoidea, che risultava coinvolta nel fenomeno solo nell'1,9% quando l'adenoidectomia era stata praticata esclusivamente per apnee ostruttive<sup>50</sup>.

Anche nel caso delle adenoidi l'identificazione nei soggetti di controllo, seppure in una quota decisamente più contenuta, interrompe il coerente fluire delle interpretazioni etiopatogenetiche. Il nodo critico rappresenta in realtà una formidabile occasione per superare la tentazione di spiegazioni semplicistiche e affrontare l'argomento nella sua complessità, indubbiamente più verosimile. Infatti, se siamo pronti ad ammettere che la mucosa delle prime vie respiratorie possa essere aggredita da germi patogeni, ma anche ospitare germi capaci di creare un equilibrio simbiotico reciprocamente vantaggioso, perché non dovremmo pensare che il fenotipo-biofilm possa interessare trasversalmente specie batteriche francamente patogene così come microorganismi saprofiti? In linea con tale ragionamento ci troveremmo ad ammettere che esistano del pari "biofilm cattivi", responsabili di infezioni resistenti, e "biofilm buoni".

### **Identificazione dei biofilm**

Tra le tecniche di imaging, la microscopia elettronica a trasmissione e quella a scansione offrono la possibilità di una descrizione morfologica più tradizionale, mentre la tecnica confocale (confocal Laser Scanning Microscopy – CLSM) consente una ricostruzione della complessa struttura tridimensionale del biofilm<sup>51</sup>.

La tecnica FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) è atta all'identificazione in situ dei batteri e della loro matrice extracellulare<sup>1</sup>.

La PCR (Polymerase Chain Reaction)-cloning<sup>52</sup> e le due tecniche di elettroforesi DGGE (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis) e TGGE (Temperature

Gradient Gel Electrophoresis) sono di ausilio per la definizione delle comunità di batteri non-plactonici.

### **La resistenza batterica nei biofilm**

A differenza delle forme planctoniche, i batteri costituenti i biofilm risultano per lo più refrattari alle difese specifiche e aspecifiche dell'ospite e finiscono con il costituire una riserva pressoché inattaccabile e perpetua di germi patogeni, responsabili di forme recidivanti. Nella migliore delle ipotesi il trattamento antibiotico riesce a distruggere i batteri più periferici, metabolicamente attivi, mentre non sortisce effetti altrettanto significativi sulle cellule indovate nella profondità, che si trovano in condizioni di quiescenza vegetativa (ipossica e ipometabolica)<sup>31, 53</sup>

In realtà a differenza di quanto ritenuto in passato<sup>54</sup> i fattori difensivi dell'ospite, tra cui in primo luogo i neutrofili e gli anticorpi, riescono a penetrare nei biofilm<sup>55</sup>.

È peraltro indubbio che i biofilm manifestino abilità di resistenza agli antibiotici enormemente amplificate rispetto alle corrispondenti forme planctoniche<sup>31</sup> e riconducibili a tre meccanismi fondamentali:

1. resistenza chimico-fisica;
2. resistenza metabolica;
3. resistenza genetica.

Per quanto concerne il primo aspetto, lo slime rallenta notevolmente la penetrazione dell'antibiotico all'interno della colonia<sup>56</sup>: ad esempio la ciprofloxacina, che raggiunge il target in 40 secondi, impiega fino a 21 minuti nel caso di biofilm di *Pseudomonas aeruginosa*<sup>57</sup>. Anche la penetrazione degli aminoglicosidi carichi positivamente è ritardata dalla matrice carica negativamente, come nel caso dell'alginato costituente dei biofilm di *Pseudomonas*<sup>53</sup>. Inoltre fattori di inattivazione batterica come le beta-lattamasi si accumulano nella matrice neutralizzando gli antibiotici beta-lattamici<sup>58</sup>.

La resistenza metabolica dipende dall'organizzazione tridimensionale all'interno del biofilm: le cellule batteriche si procurano ossigeno e nutrienti a misura della loro vicinanza con i canali che attraversano la colonia. Di conseguenza i microrganismi prossimi alla rete di approvvigionamento hanno risorse sufficienti per replicarsi, al contrario i batteri più distanti ridimensionano il loro stato metabolico e rimangono quiescenti<sup>59</sup>: in questa condizione gli antibiotici, che agiscono interferendo con i processi metabolici hanno scarse possibilità da danneggiarli.

A seguito dell'adesione delle cellule batteriche, prima ad una superficie e successivamente ad altri microrganismi, vengono attivati tratti genetici specifici responsabili del viraggio dalla forma planctonica al biofilm<sup>60</sup>. Peraltro la prossimità

tra un numero elevato di batteri, che è propria dell'organizzazione dei biofilm, favorisce il trasferimento di materiale genetico: tale fenomeno combinato con i trattamenti antibiotici ricorrenti e/o di lunga durata provoca l'emergere di fenomeni di resistenza<sup>30</sup>.

### **Il trattamento delle patologie da biofilm a carico delle prime vie aeree**

Per affrontare la sfida rappresentata dalla inattivazione dei biofilm batterici associati alle patologie croniche a carico delle prime vie respiratorie, è irrinunciabile fare i conti con i seguenti dati:

1. le condizioni metaboliche all'interno del biofilm variano drasticamente da un punto all'altro<sup>61</sup>;
2. è possibile la proliferazione di specie diverse all'interno del medesimo biofilm;
3. è documentata la coesistenza di forme genotipicamente e fenotipicamente eterogenee della stessa specie batterica;
4. è altamente improbabile che un solo antibiotico possa risultare efficace<sup>62, 63</sup>.
5. gli agenti antimicrobici agiscono a livello molecolare o cellulare, ma non posseggono le prerogative per attaccare un livello di organizzazione comunitario, quale è quello del biofilm batterico<sup>64</sup>.

La ricerca di una soluzione ha stimolato strategie ingegnose, la cui molteplicità, di seguito riportata, è segno della complessità del problema e del percorso che resta da compiere per una piena comprensione dello stesso<sup>65</sup>:

1. bloccare l'adesione delle cellule batteriche;
2. prevenire la crescita microbica;
3. interferire con i sistemi di comunicazione intercellulari;
4. disgregare le matrici polisaccaridiche già formate;
5. approccio probiotico;

### **Blocco dell'adesione batterica alle mucose**

Una strategia efficace e al tempo stesso agevole da applicare per ostacolare l'adesione batterica è rappresentata dall'uso sistematico di lavaggi nasali con soluzione salina fisiologica, acqua di mare o acque termali: contribuiscono all'effetto l'azione fisica del getto e le proprietà chimiche ascrivibili all'idratazione e alla presenza di ioni e molecole biologicamente attive.

La somministrazione di lisati batterici polivalenti, somministrati preferibilmente per via sublinguale, induce la maturazione delle cellule dendritiche e al tempo stesso stimola l'escrezione di IgA secretorie a livello della mucose respiratorie<sup>66</sup>: in definitiva la formazione di biofilm risulta ostacolata dall'azione dei suddetti fattori difensivi.

A differenza delle catecolamine inotrope<sup>67</sup>, che promuovono l'adesione batterica, gli agenti chelanti<sup>68</sup> inibiscono tale fenomeno.

### **Prevenzione della crescita microbica**

Il potenziamento dell'efficacia della terapia antibiotica deve prevedere approcci alternativi e coerenti con le peculiari caratteristiche biologiche dei batteri organizzati in biofilm, per i quali l'incremento di concentrazione o il prolungamento nel tempo del trattamento non sortiscono gli effetti prevedibili per le corrispondenti forme planctoniche.

La claritromicina ha dimostrato una interessante attività inibente la formazione di biofilm di *P. aeruginosa* e stafilococchi coagulasi-negativi<sup>69, 70</sup>.

Per la claritromicina così come per l'eritromicina gli effetti sui biofilm sarebbero da attribuire ad azioni diverse da quella battericida ovvero ad "effetti collaterali" dei macrolidi, che possono essere così sintetizzati<sup>71</sup>:

- inibizione della produzione di alginato da parte di *P. aeruginosa*;
- riduzione della reazione anticorpale dell'ospite nei confronti dell'alginato e conseguente decremento della formazione di immunocomplessi;
- interferenza con i sistemi dei *quorum sensing* nella *P. aeruginosa*.

La moxifloxacina, un fluorochinolone di quarta generazione, è risultata atta ad agire nei confronti di slime sintetizzati da diversi micro-organismi Gram-positivi e Gram-negativi, oltre che da una vasta gamma di anaerobi. In particolare il farmaco ha ridotto la densità di biofilm formati in vitro da campioni clinici di *S. aureus* e *S. viridans*<sup>72, 73</sup>. Roveta et al.<sup>74</sup> hanno dimostrato che la moxifloxacina è in grado di inibire la sintesi e favorire la distruzione di biofilm prodotti in vitro dai batteri più comunemente coinvolti nelle esarcebazioni di infezioni croniche delle vie respiratorie ovvero *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. L'eterogeneità della risposta evidenziata nei diversi isolati è stata attribuita alle caratteristiche fisico-chimiche dei vari biofilm, pilotate da specifici pattern di regolazione genetica.

Sono state sperimentate tecniche di potenziamento dell'efficacia battericida degli antibiotici nei confronti di biofilm batterici basate sull'azione di fenomeni fisici di tipo elettrico o acustico (ultrasuoni)<sup>75-79</sup>.

### **Interferenza con i sistemi di comunicazione intercellulari**

Innovativi progetti di ricerca riguardano l'ipotesi di inibizione della crescita dei biofilm per interferenza con i sistemi di comunicazione intercellulare quali quelli (lasR/lasI e rhlR-rhlI) coinvolti nello sviluppo dei biofilm di *P. aeruginosa*<sup>16, 80</sup>.

L'interferenza biochimica con i *quorum sensing* si è dimostrata capace di provocare in vitro il distacco e la disgregazione di biofilm già formati<sup>81</sup>.

Una ulteriore strategia attinente ai *quorum sensing* riguarda l'inibizione della trascrizione dei geni, dai quali dipende il viraggio verso il fenotipo-biofilm, o che codificano per i fattori che provvedono ai processi di adesione stabile<sup>15</sup>.

Il blocco dei batteri nella forma planctonica, che risulta più sensibile al trattamento antibiotico, può essere ottenuto con antagonisti dei *quorum sensing*: ad esempio il RIP (Ribonucleic-acid-III-inhibiting peptide) si è dimostrato capace di bloccare la formazione di biofilm di *S. aureus* e *S. epidermidis*<sup>82</sup>.

### **Disgregazione delle matrici polisaccaridiche**

La disgregazione della matrice esopolimerica coincide indubbiamente con il venir meno del principale fattore di protezione e resistenza del biofilm<sup>83, 85</sup>.

I farmaci attivi sulle caratteristiche reologiche del muco e il surfactante possono interferire con la matrice dei biofilm, prevenendone la formazione o favorendone la rimozione<sup>86, 87</sup>. La N-acetilisteina, mucolitico con potere antiossidante, ha dimostrato di poter interferire nelle diverse fasi di formazione di biofilm batterici da *Staphylococcus epidermidis*, stafilococchi coagulasi negativi<sup>88</sup> e *Staphylococcus aureus*<sup>89</sup>, e di sortire un potente effetto disgregante nei confronti di biofilm anche consolidati. Dalla somministrazione dell'N-acetilcisteina in associazione con il tiamfenicolo, "vecchio" antibiotico rivalutato nella somministrazione per aerosol per la capacità di interferire con la sostanza extracellulare e in definitiva con la capacità di sopravvivenza e di replicazione di biofilm batterici, l'attività battericida risulta potenziata fino al 90%<sup>89</sup>.

La degradazione enzimatica dell'alginato della matrice è una ulteriore modalità finalizzata ad agevolare la penetrazione di antibiotici<sup>90, 91</sup>. Tale obiettivo potrebbe essere del pari perseguito manipolando i campi elettrici, che circondano i biofilm, con inevitabili interferenze a carico delle proprietà fisico-chimiche dello *slime*<sup>92</sup>.

### **Approccio probiotico**

In analogia con quanto avviene con la somministrazione dei cosiddetti "fermenti lattici" allo scopo di favorire il ri-equilibrio della flora microbica commensale a livello intestinale, si ipotizza la possibilità di mettere a punto strategie finalizzate a favorire lo sviluppo dei biofilm "saprofiti" a scapito di quelli patogeni per le mucose delle prime vie respiratorie<sup>17</sup>.

## Bibliografia

- 1 Harvey R.J., Lund V.J. Biofilms and chronic rhinosinuitis: systematic review of evidence, current concepts and directions of research. *Rhinology* 2007; 45:3-13.
- 2 Donlan R. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002; 8 (9):881-890.
- 3 Characklis W. Attached microbial growths-II. Frictional resistance to microbial slimes. *Water Res* 1973; 7:1249-1258.
- 4 Costerton J., Geesey G, Cheng K. How bacteria stick. *Sci Am* 1978; 238:86-95.
- 5 Westall F., de Wit M.G. Dann J., van der Gast S., de Ronde C.E.J., Gerneke D. Early Archean fossil bacteria and biofilms in hydrothermally-influenced sediments from the Barbeton greenstone belt, South Africa. *Precambrian Res* 2001; 106: 93-116.
- 6 Watnick P., Kolter R. Biofilm, city of microbes. *J Bacteriol* 2000; 182:2675.
- 7 Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:95-108.
- 8 Stoodley P., Sauer K., Davies D.G., Costerton J.W. Biofilms as complex differentiated communities. *Ann Rev Microbiol* 2002; 56: 187-209.
- 9 Davies D.G., Geesey G.G. Regulation of the alginate biosynthesis gene *algC* in *Pseudomonas aeruginosa* during biofilm development in continuous culture. *Appl Environ Microbiol* 1995; 61: 860.
- 10 Withchurch C.B., Tolker-Nielsen T., Ragas P.C., Mattick J.S., Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Sciences* 2002; 295: 1487.
- 11 Webb J.S., Thompson I.S., James S., Charlton T., Tolker-Nielsen T., Koch B., et al. Cell death in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *J Bacteriol* 2003; 185: 4585-4592.
- 12 Characklis W.G., Mcfeters G.A., Marshall K.C. Physiological ecology in biofilm systems. In Characklis W.G., Marshall K.C. (Eds). *Biofilms*. New York: John Wiley & Sons; 1990, p.341.
- 13 Bendinger B., Rijnaarts H.H. M., Altendorf K., Zehnder A.J.B. Physicochemical cell surface and adhesive properties of coryneform bacteria related to the presence and chain length of mycolic acids. *Appl Environ Microbiol* 1993; 59: 3973.
- 14 Costerton W., Veeh R., Shirliff M., Pasmore M., Post C., Ehrlich G., et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest* 2003; 112: 1466-1477.
- 15 Vlastarakos, P. V., Nikolopoulos T. P., Maragoudakis P., Tzagaroulakis A., Ferekidis E. Biofilms in Ear, Nose, and Throat Infections: How Important are They? *Laryng.* 2007 117(4):668-673.
- 16 Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, et al. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* 1998;280:295-298.
- 17 Post J.C., Stoodley P., Hall-Stoodley L., Ehrlich G.D. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:185-190.
- 18 Lee S.F., Li Y.H., Bowden G.H. Detachment of *Streptococcus mutans* biofilm cells by an endogenous enzymatic activity. *Infect Immun* 1996; 64: 1035-1038.
- 19 Baty 3rd A.M., Eastburn C.C., Diwu Z., Techkarnjanaruk S., Goodman A.E., Geesey G.G. Differentiation of chitinase-active and non-chitinase-active subpopulation of a marine bacterium during chitin degradation. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 3566-3573.
- 20 Riley M.A., Wertz J.E. Bacteriocins: evolution, ecology, and application. *Ann Rev Microbiol* 2002; 56: 117.
- 21 Leriche V., Sibille P., Carpentier B. Use of an enzyme-linked lectinsorbent assay to monitor the shift in polysaccharide composition in bacterial biofilms. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 1851.
- 22 Sutherland I.W. The biofilm matrix: an immobilized, but dynamic microbial environment. *Trends Microbiol* 2001;9:222-227.
- 23 De Beer D, Stoodley P, Roe F, et al. Effects of biofilm structure on oxygen distribution and mass transport. *Biotechnol Bioeng* 1994; 43:1131-1138.
- 24 Donlan R.M., Costerton J.W. Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Micr Rev* 2002; 15: 167.
- 25 Boyd A., Chakrabarty A.M. Role of alginate lyase in cell detachment of *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol* 1994; 60: 2355.
- 26 Brading M.G., Jass J., Lappin-Scott H.M. Dynamics of bacterial biofilm formation. In: Lappin-Scott H.M, Costerton J.W. (Eds). *Microbial biofilms*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. p46.

- 27 Characklis W.G. Biofilm processes. In: Characklis W.G., Marshall K.C. (Eds). *Biofilms*. New York: John Wiley & Sons; 1990, p. 195.
- 28 Kabayashi H. Airway biofilm disease. *Int J Antimicrob Ag* 2001; 17: 351.
- 29 Potera C. Forging a link between biofilms and disease. *Science* 1999; 283:1837-1839.
- 30 Mahenthalingam E., Campbell M.E., Speert D.P. Nonmotility and phagocytic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from chronically colonized patients with cystic fibrosis. *Infect Immun* 1994; 62: 596-605.
- 31 Post J. C., Hiller N.L., Nistico L., Stoodley P., Ehrlich G.D. The role of biofilms in otolaryngologic infections: update 2007. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15(5):347-351.
- 32 Zuliani G., Carron M., Gurrola J. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2004; 18:377-380.
- 33 Post J.C. Direct evidence of bacterial biofilms in otitis media. *Laryngoscope* 2001; 111: 2083-2094.
- 34 Post J.C., Aul J.J., White G.J., et al. PCR-based detection of bacterial DNA after antimicrobial treatment is indicative of persistent, viable bacteria in the chinchilla model of otitis media. *Am J Otolaryngol* 1996; 17:106-111.
- 35 Hall-Stoodley L., Hu F.Z., Gieseke A., et al. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA* 2006; 296:202-211.
- 36 Wang E.W., Jung J.Y., Pashia M.E. Otopathogenic *Pseudomonas aeruginosa* strains as competent biofilm formers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:983-989.
- 37 Dohar J.E., Hebda P.A., Veeh R., et al. Mucosal biofilm formation on middle-ear mucosa in a nonhuman primate model of chronic suppurative otitis media. *Laryngoscope* 2005;8:1469-1472.
- 38 Chole R.A., Faddis B.T. Evidence for microbial biofilms in cholesteatomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1129-1133.
- 39 Biedlingmaier J., Trifillis A. Comparison of CT scan and electron microscopic findings on endoscopically harvested middle turbinates. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:165-173.
- 40 Perloff J.R., Palmer J.N. Evidence of bacterial biofilms in a rabbit model of sinusitis. *Am J Rhinol* 2005; 19:1-6.
- 41 Palmer J. Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2006; 196: 35-39.
- 42 Cryer J., Schipor I., Perloff J.R., Palmer J.N. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004; 66:155-158.
- 43 Ramadan H.H., Sanclement J.A., Thomas J.C. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:414-417.
- 44 Ferguson B.J., Stolz D.B. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19:452-457
- 45 Perloff J.R., Palmer J.N. Evidence of bacterial biofilms in a rabbit model of sinusitis. *Am J Rhinol* 2005; 19:1-6.
- 46 Sanclement J.A., Webster P., Thomas J., Ramadan H.H. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005; 115:578-582.
- 47 Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:991-996.
- 48 Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116:1121-116.
- 49 Parsek M.R., Singh P.K. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Ann Rev Microbiol* 2003; 57: 677-701.
- 50 Coticchia J., Zuliani G., Coleman C., et al. Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: chronic rhinosinusitis vs obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:110-114.
- 51 Beyenal H., Donovan C., Lewandoski Z., Harkin G. Three-dimensional biofilm structure quantification. *J Microbiol Methods* 2004; 59: 395-413.
- 52 Heydorn A., Nielsen A.T., Hentzer M., Stenberg C., Givskov M., Ersboll B.K., et al. Quantification of biofilm structures by the novel computer program COMSTAT. *Microbiol* 2000; 146: 2395-2407.
- 53 Walters M.C., 3rd, Rose F., Bugnicourt A., Franklin M.J., Stewart P.S. Contribution of antibiotic penetration, oxygen limitation, and low metabolic activity to tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to ciprofloxacin and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 317-323.

- 54 Jensen E.T., Kharazmi A., Lam K., Costerton J.W., Hoiby N. Human polymorphonuclear leukocyte response to *Pseudomonas aeruginosa* grown in biofilms. *Infect Immunol* 1990; 58: 2383-2385.
- 55 Leid J.G., Shirliff M.E., Costerton J.W., Stoodley A.P. Human leukocytes adhere to, penetrate, and respond to *Staphylococcus aureus* biofilms. *Infect Immun* 2002; 70: 6339-6345.
- 56 Vraný J.D., Stewart P.S., Suci P.A. Comparison of recalcitrance to ciprofloxacin and levofloxacin exhibited by *Pseudomonas aeruginosa* biofilm displaying rapid-transport characteristics. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 42:1352.
- 57 Suci P.A., Mittelman M.W., Yu F.P., Geesey G.G. Investigation of ciprofloxacin penetration into *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2125.
- 58 Bagge N., Hentzer M., Andersen J.B., Ciofu O., Givskov M., Hoiby N. Dynamics and spatial distribution of beta-lactamase expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1168-1174.
- 59 Stenberg C., Christensen B.B., Johansen T., Tostgaard Nielsen A., Andersen J.B., Givskov M., Molin S. Distribution of bacterial growth activity in flow-chamber biofilms. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65: 4108.
- 60 Costerton J.W. Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 217.
- 61 Fux C.A., Costerton J.W., Stewart P.S., Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol* 2005;13:34-40.
- 62 Potera C. Forging a link between biofilms and disease. *Science* 1999; 283: 1837.
- 63 Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2:114.
- 64 Caldwell D.E., Costerton J.W. Are bacterial biofilms constrained to Darwin's concept of evolution through natural selection? *Microbiologia* 1996;12:347-358.
- 65 Stewart P.S. New ways to stop biofilm infections. *Lancet* 2003; 361: 97.
- 66 Melioli G., Machi A.M.C., Rossi G.C., Pallestrini E., Ferlazzo G.G. The immunoresponse against bacterial antigens is generated in vivo by mechanical bacteria lysate through a cross-talk between innate and adaptive immunity. Abs, ERS Congress, Vienna 2003.
- 67 Lyte M., Freestone Primrose P.E., Neal C.P., Olson B.A., Haigh R.D., Bayston R., Williams P.H. Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes. *Lancet* 2003; 361: 130.
- 68 Singh P.K., Parsek M.R., Greenberg E.P., Welsh M.J. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nature* 2002; 417: 552.
- 69 Chai D., Wang R., Pei F. Effects of macrolides on biofilm of mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2001; 81: 934.
- 70 Kondoh K., Hashiba M., Baba S. Inhibitory activity of clarithromycin and biofilm synthesis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996; 525: 56.
- 71 Kobayashi H., Airway biofilms: implications for pathogenesis and therapy of respiratory tract infections. *Treat Respir Med.* 2005;4(4):241-53.
- 72 Perez-Giraldo C., Gonzalez-Velasco C., Sanchez-Silos R.M., Hurtado C., Blanco M.T., Gomez-Garcia A.C. Moxifloxacin and biofilm production by coagulase-negative staphylococci. *Chemotherapy* 2004; 50: 101-4.
- 73 Gander S., Kinnaird A., Finch R. Telavancin: in vitro activity against staphylococci in a biofilm model. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 337-43.
- 74 Roveta S., Schito A.M., Marchese A., Schito G.C. Activity of moxifloxacin on biofilms produced in vitro by bacterial pathogens involved in acute exacerbation of chronic bronchitis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007; 30: 415-421.
- 75 Costerton J.W., Ellis B., Lam K., Jhonson F., Khoury A.E. Mechanism of electrical enhancement of efficacy of antibiotics in killing biofilm bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2803-2809.
- 76 Rediske A.M., Roeder B.L., Nelson J.L., Robison R.L., Schaaljie G.B., Robison R.A. Pulsed ultrasound enhances the killing of *Escherichia coli* biofilms by aminoglycoside antibiotics in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 771-772.
- 77 Carmen J.C., Roeder B.L., Nelson J.L., Beckstead B.L., Runyan C.M., Schaaljie G.B., Robison R.A., Pitt W.G. Ultrasonically enhanced vancomycin activity against *Staphylococcus epidermidis* biofilms in vivo. *J Biomater Appl* 2004; 18: 237-245.
- 78 Pitt W.G., Ross S.A. Ultrasound increases the rate of bacterial growth. *Biotechnol Prog* 2003; 19: 1038-1044.
- 79 Soukos N.S., Socransky S.S., Mulholland S.E., Lee S., Doukas A.G. Photomechanical drug delivery into bacterial biofilms. *Pharm Res* 2000; 17:405-409.

- <sup>80</sup> Costerton J.W., Veeh R., Shirtliff M., et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest* 2003;112:1466-1477.
- <sup>81</sup> Hentzer M., Eberl L., Nielsen J., Givskov M. Quorum sensing a novel target for the treatment of biofilm infections. *Biodrugs* 2003; 17: 241-250.
- <sup>82</sup> Balaban N., Stoodley P., Fux C.A., Wilson S., Costerton J.W., Dell'Acqua G., et al. Prevention of staphylococcal biofilm-associated infections by the quorum sensing inhibitor RIP. *Clin Orthop* 2005; 437: 48-54.
- <sup>83</sup> Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell D.E., et al. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol* 1995; 49: 711-745.
- <sup>84</sup> Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284:1318-1322.
- <sup>85</sup> Rogers J., Phillip F., Olliff C. The effects of extracellular slime from *Staphylococcus epidermidis* on phagocytic ingestion and killing. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994;9:109-115.
- <sup>86</sup> Schlosser R.J. Surfactant and its role in chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2006; 196: 40-44.
- <sup>87</sup> Woodworth B.A., Smythe N., Spicer S.S., Schulte B.A., Schlosser R.J. Presence of surfactant lamellar bodies in normal and diseased sinus mucosa. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67: 199-202.
- <sup>88</sup> Perez -Giraldo C., Rodriguez-Benito A., Moran F.J., Hurtado C., et al. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemotherapy*. 1997; 39: 643.
- <sup>89</sup> Bozzolasco M., Debbia E.A., Schito G.C. Rilevanza dei biofilm batterici nelle infezioni respiratorie: problematiche terapeutiche e possibili soluzioni. *GIMMOC* 2002; 6: 203.
- <sup>90</sup> Hatch R.A., Schiller N.L. Alginate lyase promotes diffusion of aminoglycosides through the extracellular polysaccharide of mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 974.
- <sup>91</sup> Nemoto K., Hirota K., Ono T., Murakami K., Nagao D., Miyake Y. Effect of Varidase (streptokinase) on biofilm formed by *Staphylococcus aureus*. *Chemotherapy* 2000; 46: 111.
- <sup>92</sup> Rediske A.M., Roeder B.L., Brown M.K., Nelson J.L., Robinson R.L., Draper D.O., Schaalje G.B., Robinson R.A., Pitt W.G. Pulsed ultrasound enhances the killing of *Escherichia coli* biofilms by aminoglycoside antibiotics in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 771.



## L'INTERNALIZZAZIONE BATTERICA

Tra le strategie elaborate dai germi patogeni per attaccare le prime vie respiratorie, l'internalizzazione è senza dubbio la più insidiosa: piuttosto che contrastare palesemente le difese dell'ospite, i microrganismi riescono a penetrare nel cuore stesso dei baluardi difensivi. Nascosti proprio all'interno delle cellule epiteliali o flogistico-immunitarie umane, elementi che dovrebbero garantire l'integrità dei tessuti o la neutralizzazione degli aggressori, i batteri occupano una posizione privilegiata nella quale possono sopravvivere indisturbati e riattivarsi quando le condizioni risultino favorevoli. Tenere conto di questo fenomeno è indispensabile per affrontare razionalmente il trattamento delle infezioni respiratorie resistenti ai comuni trattamenti antibiotici.

### I meccanismi dell'internalizzazione batterica nelle infezioni delle prime vie aeree

Immaginare batteri patogeni che riescano ad “infilarsi” all'interno delle cellule epiteliali o flogistico-immunitarie è inquietante quasi quanto pensare ad una “talpa”, che si insinui nella parte più riservata del sistema di controllo e di sicurezza della banca, che custodisce i nostri risparmi.

Il primo quesito che ci poniamo è come sia stato possibile ed è quanto dobbiamo chiederci anche nel caso dell'internalizzazione batterica. La risposta a questa domanda corrisponde proprio alla ricerca dei meccanismi, che sono alla base del fenomeno e sono stati studiati per alcuni microrganismi in modo particolare.

Di indubbio ruolo patogenetico nelle infezioni delle prime vie aeree, con il 35% di casi di sinusite acuta e otite media acuta da poter ascrivere a suo carico<sup>1</sup>, lo *Streptococcus pneumoniae* (o pneumococco) è in grado di aderire alle cellule epiteliali dell'ospite e di promuovere il processo di internalizzazione<sup>2, 3</sup>. Neutralizzati i processi di attivazione della fagocitosi, lo pneumococco se ne sta, in forma libera o incluso in vacuoli<sup>4</sup>, al riparo dall'azione “tossica” esercitata dai comuni antibiotici a diffusione extracellulare, come è stato documentato da osservazioni al microscopio elettronico.

Volendo semplificarli per esigenze didattiche, i processi di adesione e internalizzazione dello *Streptococcus pneumoniae* possono essere schematizzati come di seguito riportato:

1. la molecola di adesione enolasi dello *S. pneumoniae* interagisce con il plasminogeno, che attivato in plasmina degrada la matrice extracellulare in corrispondenza della superficie della mucosa respiratoria<sup>5</sup>;
2. l'adesina PspA (Pneumococcal surface antigen A) si lega all'ALF (apolat-

toferrina) e protegge lo pneumococco dall'effetto battericida di quest'ultima<sup>6</sup> (Fig. 1);

3. lo pneumococco aderisce alla cellula epiteliale mediante le adesine PspC e PspA (Pneumococcal surface antigen C e A) e a seguito di tale adesione viene avviata l'internalizzazione<sup>6</sup>.

La conoscenza del ruolo svolto dal recettore per le immunoglobuline polimeriche (pIgR) è illuminante per capire alcune delle strategie messe in atto dallo streptococco per aggirare le difese dell'ospite e al contrario per adoperarle a proprio vantaggio: come avviene nelle arti marziali orientali la forza dell'avversario viene rivolta contro lo stesso. È proprio quello che succede nel caso del pIgR, glicoproteina di membrana, sintetizzata nel reticolo endoplasmatico rugoso delle cellule epiteliali. Tale proteina riveste un ruolo cruciale per la produzione delle IgA secretorie (SIgA)<sup>7</sup>, che si compie secondo le seguenti tappe (Fig. 2):

1. il pIgR si lega alle IgA polimeriche (pIgA);
2. il complesso pIgR- pIgA va incontro ad endocitosi in corrispondenza del polo baso-laterale della cellula epiteliale respiratoria;
3. il complesso pIgR- pIgA viene traslocato mediante trasporto vescicolare verso la superficie apicale della cellula;
4. a seguito di clivaggio proteolitico le IgA secretorie e il componente secretorio (SC) libero vengono rilasciati nel secreto mucoso;
5. dopo aver rilasciato le SIgA, il pIgR viene recuperato mediante endocitosi;

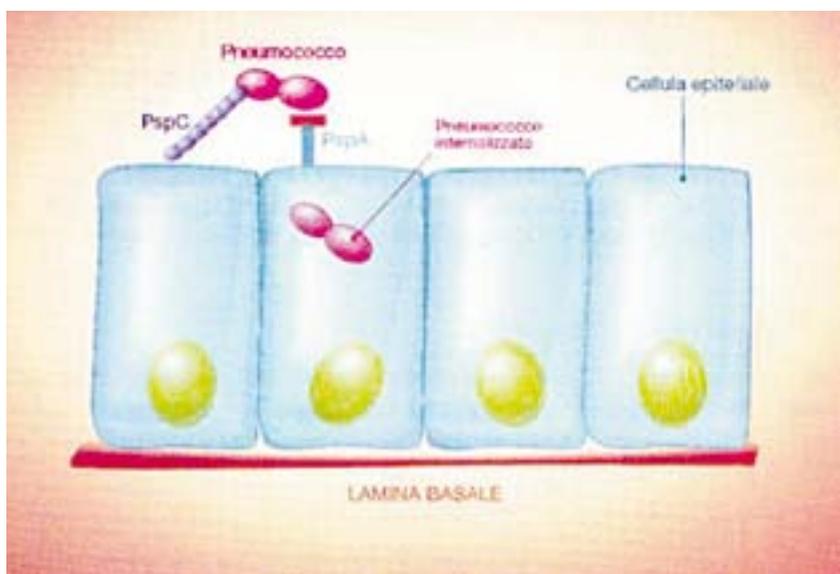


Fig. 1: legame fra adesina PspA e Pneumococco.

6. all'interno del vacuolo il pIgR viene veicolato verso il polo basale della cellula epiteliale.

Lo *Streptococcus pneumoniae* ha elaborato una ingegnosa strategia di internalizzazione proprio sfruttando a proprio vantaggio il processo di riciclaggio del pIgR<sup>2,7</sup>:

1. tramite l'adesina PspC (designata anche come SpsA), lo *Streptococcus pneumoniae* lega il pIgR umano immediatamente dopo il momento in cui ha rilasciato le SIgA;
2. il complesso pIgR-pneumococco va incontro ad endocitosi da parte della cellula epiteliale nasofaringea;
3. il complesso pIgR-pneumococco viene trasportato in senso retrogrado dal versante apicale a quello basale della cellula (Fig. 3);
4. lo pneumococco rimane indovato all'interno della cellula epiteliale.

Responsabile tra l'altro di otiti medie acute, sinusiti e bronchiti, l'*Haemophilus influenzae* non tipizzabile (NTHI) è un coccobacillo gram-negativo non capsulato, che ha saputo selezionare diverse modalità di internalizzazione nell'epitelio respiratorio. Una delle più interessanti strategie comporta il coinvolgimento dell'ICAM-1 (intercellular adhesion molecole-1)<sup>8</sup>, glicoproteina transmembrana, membro della superfamiglia delle proteine immunoglobulino-simili, che media l'adesione reversibile e la trasduzione tra le cellule flogistiche e immunologiche al fine di reclutare i leucociti e favorire lo sviluppo delle cellule T. L'NTHI si lega

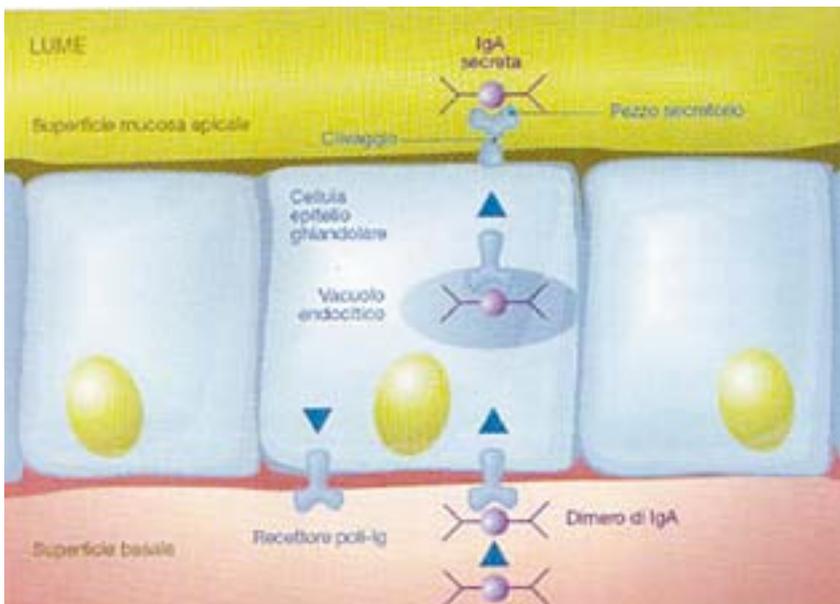


Fig. 2: acquisizione del componente secretorio.

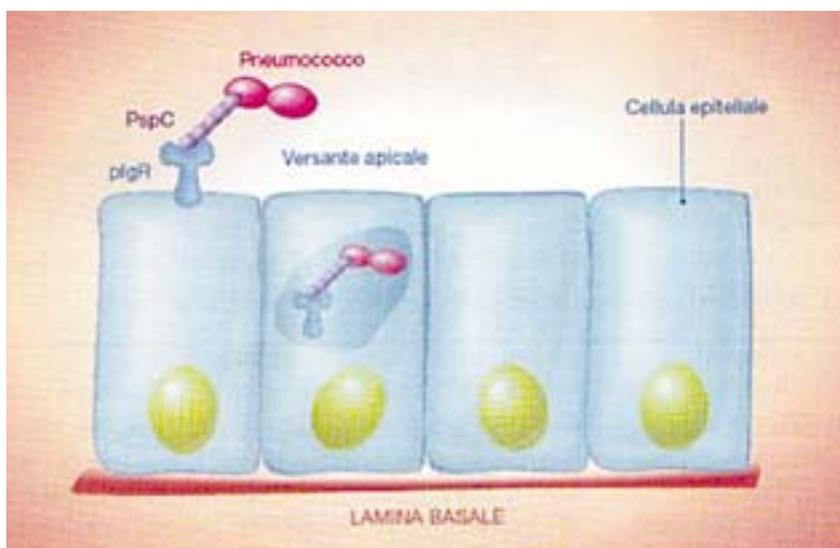
all' ICAM-1 tramite una fimbria e riduce drasticamente il numero di siti recettoriali disponibili per i leucociti<sup>8</sup>.

Modalità alternative comportano il coinvolgimento di altri recettori dell'ospite quali CEACAM-1 e 3 (carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1 e 3), il recettore del PAF (platelet activating factor), fibronectina, laminina e mucine respiratorie<sup>9-12</sup>.

Per introdursi nelle cellule dell'ospite, il *Mycoplasma pneumoniae* ha scelto quale mediatore la proteina A del surfactante (SP-A), capace di ridurre la tensione superficiale all'interfaccia tra aria e fluidi alveolari, ma presente anche in siti extrapolmonari quali la tuba di Eustachio e i seni paranasali<sup>13</sup>. È oggi chiaro che la SP-A non limita la propria funzione ad una azione tensioattiva, ma entra nei meccanismi dell'immunità innata ed è di ausilio nel riconoscimento e nella eliminazione dei batteri patogeni<sup>14</sup>. D'altra parte proprio questi ultimi possono legare la SP-A, che a sua volta interagisce con specifici recettori espressi dalla cellula dell'ospite per essere da questa internalizzata<sup>14</sup>.

Anche la *Chlamydia pneumoniae*<sup>15</sup>, alla quale può essere attribuito il 5% delle sinusiti, riesce a realizzare il fenomeno della internalizzazione: l'aspetto più inquietante è sapere che riesce ad introdursi persino all'interno dei granulociti e a sopravvivere proprio nel cuore dei più potenti effettori antimicrobici<sup>16</sup>.

Nel novero dei patogeni più comuni, dotati dell'abilità di introdursi in modo silente nelle cellule eucariote, non poteva mancare lo *Streptococcus pyogenes*



**Fig. 3:** trasporto del complesso pIgR-pneumococco dal versante apicale a quello basale della cellula.

(streptococco beta-emolitico di gruppo A- SBEA). Il fenomeno non può essere del tutto estraneo ai fallimenti del trattamento antibiotico, che si registrano in oltre il 30% dei pazienti affetti da faringo-tonsilliti<sup>17</sup>. In effetti è stata documentata la sopravvivenza di ceppi di SBEA per 4-7 giorni all'interno di cellule epiteliali coltivate in vitro. Inoltre il gene per la proteina F1 si è rilevato in correlazione con fallimenti della terapia antimicrobica<sup>18</sup>.

Nel caso dello SBEA il processo dell'internalizzazione si compie secondo le seguenti tappe:

1. la F1 (*S. pyogenes* fibronectin-binding protein –SfbI) interagisce con i moduli amino-terminali di tipo I della fibronectina delle cellule epiteliali per svelare il sito di legame<sup>19</sup>, le prove di tale passaggio sono almeno due ovvero 1) il blocco dell'adesina SfbI mediante anticorpi diretti verso quest'ultima, impedisce sia l'adesione sia l'internalizzazione dello SBEA, 2) i microgranuli di latex inerte rivestiti con la proteina SfbI purificata, vengono inglobati dalle cellule eucariote, a dimostrazione che l'adesina SfbI è in grado da sola di elicitarne il processo di internalizzazione<sup>20</sup>. I batteri positivi al gene prtF2, che codifica per la proteina F2, internalizzano con una efficienza tre volte maggiore rispetto ai batteri positivi al gene prtF1 ( $P < 0.001$ ) e 1.5 volte meglio dei batteri negativi per entrambi i geni<sup>21</sup>;
2. l'interazione tra l'adesina SfbI e la fibronectina delle cellule epiteliali avvia il processo di internalizzazione;
3. l'internalizzazione fibronectina-dipendente viene incrementata dall'inattivazione del gene (*speB*), che codifica per la SPE B (streptococcal pyrogenic exotoxin B), una esotossina pirogenica secreta dallo SBEA<sup>22-23</sup>, che modifica la superficie della cellula batterica, ostacolando l'internalizzazione; la mutazione della SAGP (group A streptococcal acid glycoprotein) provoca una iporegolazione della SPE B e di conseguenza un incremento di cinque volte dell'efficienza del processo di internalizzazione<sup>24</sup>; altri Autori hanno evidenziato come l'esotossina SPE B sia in realtà in grado di degradare la proteina F1, anche se già legata alla fibronectina, mediante proteolisi e di conseguenza di ridurre l'internalizzazione dello streptococco piogene<sup>25</sup>;
4. il ponte tra lo streptococco e l'integrina  $\alpha 5 \beta 1$  avvia il riarrangiamento del citoscheletro e l'internalizzazione del germe<sup>26</sup>; eterodimeri formati da una catena beta e una catena alfa, le integrine legano diverse proteine della matrice extracellulare<sup>27</sup> e rendono stabile l'adesione tra endotelio e leucociti, che riescono ad attraversare l'endotelio stesso verso la sede dell'infiammazione; dal momento che l'ILK (integrin-linked kinase) è il legame universale tra le integrine e diversi patogeni, l'inibizione dell'ILK riduce l'invasione delle cellule epiteliali;

5. risultano coinvolte nel fenomeno dell'internalizzazione anche le molecole M1<sup>28</sup>, M3<sup>29</sup> e M6<sup>30-31</sup>, che sono associate alla superficie cellulare dello SBEA e caratterizzate dalla proprietà di impedire la distruzione da parte dei processi successivi alla fagocitosi, garantendo la sopravvivenza dei ceppi, che ne sono provvisti, all'interno dei neutrofili<sup>32</sup>.
6. un ruolo diametralmente opposto va riconosciuto all'acido lipoteicoico (LTA), che nell'interazione tra lo *Streptococcus pyogenes* e la cellula ospite<sup>33</sup> impedisce l'ingresso del batterio nelle cellule epiteliali; l'azione dell'LTA non si esercita tanto sulla fase di adesione batterica, quanto piuttosto sull'actina del citoscheletro, essenziale per l'assunzione del batterio.

### **La terapia antibiotica alla luce del fenomeno dell'internalizzazione batterica**

La conoscenza del fenomeno dell'internalizzazione ha costretto ricercatori e clinici a rivedere le tradizionali interpretazioni in merito alle resistenze batteriche al trattamento antibiotico.

Questo significa non attribuire per intero all'inattivazione da parte delle beta-lattamasi l'inefficacia di intere classi di chemioterapici, ma tenere conto della eventualità di dover scovare i patogeni proprio all'interno degli elementi cellulari, che dovrebbero contribuire alla difesa dell'ospite. La negatività dei tamponi eseguiti in corrispondenza della mucosa respiratoria, non deve autorizzare a dormire sonni tranquilli in presenza di segnali clinici di infezioni ricorrenti o recidivanti. Non individuare i microrganismi nelle secrezioni superficiali, oggi può significare l'eradicazione, ma in altre circostanze suggestive va interpretato sospettando il fenomeno dell'invasione intracellulare.

All'interno delle cellule i batteri godono di una duplice condizione privilegiata:

- sopravvivono in uno stato di quiescenza, che è di per sé protettivo in quanto gli antibiotici tradizionali agiscono sui processi metabolici propri dei batteri in fase di attiva replicazione;
- sono al riparo da tutti i principi attivi, quali i beta-lattamici, che diffondono nel compartimento extracellulare, ma non attraversano la barriera cellulare.

Dunque il contrasto alla resistenza batterica nelle infezioni acute dei seni paranasali e dell'orecchio medio da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*<sup>34</sup> può richiedere il ricorso a molecole antimicrobiche alternative in grado di penetrare all'interno delle cellule dell'ospite<sup>35</sup>.

I fluorochinolonici di ultima generazione, diversamente da beta-lattamici e macrolidi, si concentrano all'interno di macrofagi, neutrofili, fibroblasti, cellule epiteliali e cellule endoteliali<sup>36</sup> dove restano attivi nei confronti di diversi patogeni compreso lo *Staphylococcus aureus*<sup>37</sup>.

La loro efficacia battericida dipende dalla capacità di distruggere non solo patogeni nella fase di divisione attiva (fase logaritmica), ma anche cellule statiche o in fase di divisione lenta<sup>38, 39</sup>.

Tra i fluorochinolonici di ultima generazione, la moxifloxacina è un metoxichinolone dotato di un ampio spettro d'azione contro i batteri gram-positivi e gram-negativi<sup>40</sup>. È risultata da 2 a 16 volte più attiva della ciprofloxacina e della ofloxacina nei confronti di stafilococchi, streptococchi, enterococchi, anaerobi e della *Chlamydia spp.*<sup>41-43</sup>.

La moxifloxacina penetra rapidamente nei PMN, nei quali raggiunge concentrazioni almeno 9 volte superiori a quelle misurabili nel compartimento extracellulare<sup>44</sup>. Concentrazioni intracellulari significative e superiori a quelle rilevate per ofloxacina e levofloxacina, sono state raggiunte in cellule epiteliali in vitro<sup>45</sup>. Non è ancora completamente chiaro il meccanismo della elevata concentrazione intracellulare: l'entità del fenomeno è tale da non poter essere interamente spiegato invocando un meccanismo di diffusione passiva, favorito dall'idrofobicità della molecola, che riesce ad attraversare la membrana cellulare, ma rimanda ad un processo attivo di assunzione da parte delle cellule bersaglio<sup>45</sup>.

L'attività intracellulare nei confronti dello *S. aureus* e dello *S. pneumoniae*, peraltro simile a quella della ciprofloxacina e della ofloxacina, pur dipendendo dalla dose sembra correlata con l'abilità della moxifloxacina a concentrarsi nei fagosomi, resistendo agli insulti dell'ambiente intracellulare<sup>44-46</sup>. Nel protocollo USA di trattamento della sinusite batterica acuta è previsto il dosaggio di 400 mg una volta al giorno per 10 giorni, sebbene alti tassi di eradicazione batterica nei confronti dei comuni patogeni siano stati rilevati a partire dai primi 2-4 giorni di trattamento<sup>47</sup>.

L'efficienza dell'aderenza e dell'internalizzazione si sono rivelate significativamente superiori in ceppi ottenuti da pazienti portatori asintomatici di SBEA rispetto a quelli isolati da soggetti con documentata eradicazione batterica<sup>18</sup>. Dal momento che ceppi positivi per il gene, che codifica per la proteina F1 (prtF1), sono stati identificati nella faringe del 92% (12/13) dei portatori asintomatici rispetto al 30% (16/54) dei soggetti con completa eradicazione ( $p=0.0001$ ), è lecito ipotizzare che la proteina F1 sia coinvolta nella genesi dello stato di portatore<sup>17</sup>.

L'evidenza di associazione tra espressione della proteina F1 e resistenza all'antibiotico, tra i bambini portatori asintomatici di SBEA così come tra i piccoli affetti da faringite, ha confermato il legame tra il gene per la proteina F1 e l'abilità dello SBEA a persistere a livello faringo-tonsillare anche in età pediatrica<sup>48</sup>. È stata altresì dimostrata una decisa impennata del tasso percentuale di gene per la

proteina F1 a seguito della terapia antibiotica tra i ceppi resistenti all'eritromicina in bambini trattati per faringotonsillite<sup>49, 50</sup>.

Tali dati autorizzano la deduzione che gli antibiotici beta-lattamici selezionino patogeni positivi per il gene della proteina F1 rispetto ai macrolidi, favorendo di conseguenza la resistenza batterica ascrivibile al fenomeno della internalizzazione. Di conseguenza i macrolidi vanno considerati la scelta più opportuna per il trattamento delle faringotonsilliti da SBEA, come confermato dall'alto tasso di eradicazione (88%) di isolati positivi al gene prtF1 sia tra i ceppi sensibili all'eritromicina sia tra i fenotipi resistenti<sup>49</sup>.

Ai macrolidi e ai chinolonici va dunque attribuita una valida azione antifettiva rispettivamente nel trattamento delle faringotonsilliti e delle rinosinusiti acute per la loro abilità di agire nei confronti dei batteri patogeni sia nella classica forma extracellulare sia nelle insidiose localizzazioni intracellulari in virtù della riconosciuta attitudine a penetrare nelle cellule epiteliali e negli elementi coinvolti nelle reazioni immunitarie e infiammatorie dell'ospite.

## **Conclusioni**

Il fallimento della terapia antibiotica nelle patologie difficili (ricorrenti e croniche) delle prime vie respiratorie può essere ascritto ad un complesso di fattori pertinenti all'ospite, ai microrganismi e alle scelte terapeutiche. Tra le motivazioni merita un posto di rilievo il fenomeno della formazione dei biofilm batterici, inquietanti organizzazioni tridimensionali nelle quali i batteri risultano altamente resistenti ai meccanismi di difesa messi in atto dall'organismo umano così come ai trattamenti antibiotici. Il distacco di microrganismi in forma fenotipica planctonica giustifica gli episodi di riacutizzazione delle patologie infettive delle prime vie respiratorie.

Con il processo dell'internalizzazione i batteri riescono a nascondersi nelle cellule di rivestimento della mucosa respiratoria o nelle cellule immuno-flogistiche: protette come in un cavallo di Troia sfuggono agli apparati di sorveglianza e di difesa e colgono di sorpresa l'ospite riattivandosi in forme infettive recidivanti.

I fluorochinolonici risultano più appropriati rispetto agli antibiotici più tradizionali (come i beta-lattamici) sia nel trattamento delle infezioni da biofilm sia in quelle da internalizzazione batterica. I fenomeni sono diametralmente opposti da un punto di vista biologico: nel biofilm i batteri si aggregano, si organizzano al punto da essere ben riconoscibili, mentre la penetrazione all'interno delle cellule dell'ospite (internalizzazione) occulta i batteri. È lecito chiedersi come scelte strategiche tanto diverse possano essere affrontate con il medesimo strumento farmacologico. La motivazione principale risiede nel fatto che il denominatore

comune tra i due fenomeni è lo stato metabolico dei batteri: siano essi all'interno del biofilm o nella cellula dell'ospite in entrambi i casi si tratta di micro-organismi in fase quiescente contro i quali a nulla valgono gli antibiotici atti ad interferire con le forme in fase riproduttiva.

A proprietà diverse dall'effetto antibatterico sarebbe da ascrivere la capacità di inibire la formazione di biofilm da parte di alcuni macrolidi (es. claritromicina ed eritromicina): si tratta di azioni di natura antinfiammatoria e immunomodulatrice, quali riduzione della chemiotassi neutrofila, riduzione della produzione di citochine, iporegolazione delle molecole di adesione, riduzione della generazione di radicali liberi, incremento della apoptosi neutrofila, fagocitosi, riduzione della produzione di muco con miglioramento della clearance mucocilare e interferenza con i sistemi di comunicazione all'interno della comunità batterica.

La conoscenza di entrambi i fenomeni induce ad una approfondita valutazione delle infezioni difficili delle vie respiratorie e alla scelta di una terapia antibiotica appropriata.

## Bibliografia

- 1 Willett LR, Carson JL, Williams JW Jr. Current diagnosis and management of sinusitis. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 38-45.
- 2 Cundell D R, Gerard NP, Idanpaan-Heikkila I, Tuomanen E. *Streptococcus pneumoniae* anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor. *Nature* 1995; 377: 435-438.
- 3 Zhang JR, Mostov KE, Lamm ME, Nanno M, Shimida S, Ohwaki M, Tuomanen E. The polymeric immunoglobulin receptor translocates pneumococci across human nasopharyngeal epithelial cells. *Cell* 2000; 102: 827-837.
- 4 Talbot UA, Paton AW, Paton JC. Uptake of *Streptococcus pneumoniae* by respiratory epithelial cells. *Infect Immun* 1996; 64: 3772-3777.
- 5 Bergmann S, Rhode M, Preissner KT, Hammerschmidt S. The nine residue plasminogen-binding motif of the pneumococcal enolase is the major cofactor of plasmin-mediated degradation of extracellular matrix, dissolution of fibrin and transmigration. *Thromb Haemost* 2005; 94: 304-311.
- 6 Shaper M, Hollingshead SK, Benjamin WH Jr, Briles DE. PspA protects *Streptococcus pneumoniae* from killing by apolactoferrin, and antibody to PspA enhances killing of pneumococci by apolactoferrin. *Infect Immun* 2004; 72: 5031-5040.
- 7 Elm C, Braathen R, Bergmann S, Frank R, Vaerman J-P, Kaetzel CS, Chhatwal GS, Johansen F-E, Hammerschmidt S. Ectodomains 3 and 4 of human polymeric immunoglobulin receptor (hplgR) mediate invasion of *Streptococcus pneumoniae* into the epithelium. *J Biological Chemistry* 2004; 279: 6296-6304.
- 8 Avadhanula V, Rodriguez CA, Ulett GC, Bakaletz LO, Adderson EE. Non-typeable *Haemophilus influenzae* adheres to intercellular adhesion molecule 1 (ICAM 1) on respiratory epithelial cells and upregulates ICAM1 expression. *Infect Immun* 2006; 74: 830-838.
- 9 Hill DJ, Toleman MA, Evans DJ, Villulas S, Van Alphen L, Virji M. The variable P5 proteins of typeable and non-typeable *Haemophilus influenzae* target human CEACAM1. *Mol Microbiol* 2001; 39: 850-862.
- 10 Schmitter T, Agerer F, Peterson L, Munzner P, Hauck CR. Granulocytic CEACAM3 is a phagocytic receptor of the innate immune system that mediates recognition and elimination of human-specific pathogens. *J Exp Med* 2004; 199:35-46.
- 11 Fink DL, Green BA, St Geme III JW. The *Haemophilus influenzae* Hap autotransporter binds to fibronectin, laminin, and collagen IV. *Infect Immun* 2002; 70: 4902-4907.
- 12 Kubiet M, Ramphal R, Weber A, Smith A. Pilus-mediated adherence of *Haemophilus influenzae* to human respiratory mucins. *Infect Immun* 2000; 68: 3362-3367.
- 13 Khubehandani KR, Snyder JM. Surfactant protein A (SP-A): the alveolus and beyond. *FASEB J* 2001; 15: 59-69.
- 14 Kannan TR, Provenzano D, Wright JR, Baseman JB. Identification and characterization of human surfactant protein A binding protein of *Mycoplasma pneumoniae*. *Infect Immun* 2005; 73: 2828-2834.
- 15 Grayston JT. Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 757-764.
- 16 Gieffers J, van Zandbergen G, Rupp J, Sayk F, Kruger S, Ehlers S, Solbach W, Maass M. Phagocytes transmit *Chlamydia pneumoniae* from the lungs to the vasculature. *Eur Resp J* 2004; 23: 506-510.
- 17 Neeman R, Keller N, Barzilai A, Korenman Z, Sela S. Prevalence of internalisation-associated gene, prtF1, among persisting group-A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. *Lancet* 1998; 35:1974-7.
- 18 Sela S, Barzilai A. Why do we fail with penicillin in the treatment of group A streptococcus infections? *Ann Med* 1999; 31(5):303-7.
- 19 Ensenberger MG, Annis DS, Mosher DF. Actions of the functional upstream domain of protein F1 of *Streptococcus pyogenes* on the conformation of fibronectin. *Biophys Chem* 2004; 112:201-7.
- 20 Molinari G, Talay SR, Valentin-Weigand P, Rohde M, Chhatwal GS. The fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes*, SfbI, is involved in the internalization of group A streptococci by epithelial cells. *Infect Immun* 1997; 65(4):1357-63.
- 21 Gorton D, Norton R, Layton R, Smith H, Ketheesan N. Presence of fibronectin-binding protein gene prtF2 in invasive group A streptococci in tropical Australia is associated with increased internalisation efficiency. *Microbes Infect* 2005; 7(3):421-6.
- 22 Burns EH Jr, Lukomski S, Rurangirwa J, Podbielski A, Musser JM. Genetic inactivation of the extracellular cysteine protease enhances in vitro internalization of group A streptococci by human epithelial and endothelial cells. *Microb Pathog* 1998; 24(6):333-9.

- 23 Chaussee MS, Cole RL, van Putten JP. Streptococcal erythrogenic toxin B abrogates fibronectin-dependent internalization of *Streptococcus pyogenes* by cultured mammalian cells. *Infect Immun* 2000; 68(6):3226-32.
- 24 Marouni MJ, Ziomek E, Sela S. Influence of group A streptococcal acid glycoprotein on expression of major virulence factors and internalization by epithelial cells. *Microb Pathog* 2003; 35(2):63-72.
- 25 Nyberg P, Rasmussen M, Von Pawel-Rammingen U, Bjorck L. SpeB modulates fibronectin-dependent internalization of *Streptococcus pyogenes* by efficient proteolysis of cell-wall-anchored protein F1. *Microbiology* 2004; 150 (5): 1559-69.
- 26 Wang B, YureckoRS, Dedllai S, Cleary PP. Integrin-linked Kinase is an essential link between integrins and uptake of bacterial pathogens by epithelial cells. *Cell Microbiol* 2006; 8(2): 257-66.
- 27 Triolo G., Ferrante A., Triolo Giu *Immunoreumatologia*. EdiSES, Napoli, 2001.
- 28 Cue D, Lam H, Cleary PP. Genetic dissection of the *Streptococcus pyogenes* M1 protein: regions involved in fibronectin binding and intracellular invasion. *Microb Pathog* 2001; 31(5):231-42.
- 29 Eyal O, Jadoun J, Bitler A, Skutelski E, Sela S. Role of M3 protein in the adherence and internalization of an invasive *Streptococcus pyogenes* strain by epithelial cells. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 38(3):205-13.
- 30 Jadoun J, Burstein E, Hanski E, Sela S. Proteins M6 and F1 are required for efficient invasion of group A streptococci into cultured epithelial cells. *Adv Exp Med Biol* 1997; 418:511-5.
- 31 Jadoun J, Ozeri V, Burstein E, Skutelsky E, Hanski E, Sela S. Protein F1 is required for efficient entry of *Streptococcus pyogenes* into epithelial cells. *J Infect Dis* 1998; 178(1):147-58.
- 32 Staali L, Morgelin M, Bjorck L, Tapper H. *Streptococcus pyogenes* expressing M and M-like surface proteins are phagocytosed but survive inside human neutrophils. *Cell Microbiol* 2003; 5(4): 253-65.
- 33 Sela S, Marouni MJ, Perry R, Barzilai A. Effect of lipoteichoic acid on the uptake of *Streptococcus pyogenes* by HEP-2 cells. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 193(2):187-93.
- 34 Marouni MJ, Sela S. Fate of *Streptococcus pyogenes* and epithelial cells following internalization. *J Med Microbiol* 2004; 53(1):1-7.
- 35 Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg RN. The Alexander Project Group: The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 229-246.
- 36 Florea NR, Tessier PR, Zhang C, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin at simulated epithelial lining fluid drug concentrations against *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1215-21.
- 37 Pascual A. Uptake and intracellular activity of antimicrobial agents in phagocytic cells. *Rev Med Microbiol* 1995; 6: 228-235.
- 38 Buggy BP, Schaberg DR, Swartz RD. Intraleukocytic sequestration as a cause of persistent *Staphylococcus aureus* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1984; 76: 1035-1040.
- 39 Gradelski E, Kolek B, Bonner D, Fung-Tomc J. Bactericidal mechanism of gatifloxacin compared with other quinolones. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:185.
- 40 Dalhoff A, Matutat S, Ullmann U. Effect of quinolones against slowly growing bacteria. *Chemotherapy* 1995; 41:92-9.
- 41 Dalhoff A, Petersen U, Endermann R. In vitro activity of BAY 12-8039, a new methoxyquinolone. *Chemotherapy (Basel)* 1996; 42: 410-425.
- 42 Fass RJ. In vitro activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1818-1824.
- 43 Goldstein E, Citron DM, Hudspeth M, Gerardo SH, Merriam CV. In vitro activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone, compared with activities of 11 other oral antimicrobial agents against 390 aerobic and anaerobic bacteria isolated from human and animal bite wound skin and soft tissue infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1552-1557.
- 44 Pascual A, Garcia I, Ballesta S, Perea JE. Uptake and intracellular activity of moxifloxacin in human neutrophils and tissue-cultured epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 12-15.
- 45 Garcia I, Pascual A, Guzmán MC, Perea JE. Uptake and intracellular activity of sparfloxacin in human polymorphonuclear leukocytes and tissue-culture cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1053-1056.
- 46 Liu P, Muller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentration versus tissue concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 285-90.
- 47 Cafini F, Alou L, Sevillano D, Valero E, Prieto J. Bactericidal activity of moxifloxacin against multidrug-

resistant *Streptococcus pneumoniae* at clinically achievable serum and epithelial lining fluid concentrations compared with three other antimicrobials. International Journal of Antimicrobial Agents 2004; 24: 334-338.

- 48 Musumeci R, Bue CL, Milazzo I, Nicoletti G, Serra A, Speciale A, Blandino G. Internalization-associated proteins among *Streptococcus pyogenes* isolated from asymptomatic carriers and children with pharyngitis. Clin Infect Dis 2003; 37(2): 173-9.
- 49 Cocuzza CE, Lanzafame A, Sisto F, Broccolo F, Mattina R. Prevalence of the internalization-associated gene prtF1 in a bacterial population of *Streptococcus pyogenes* isolated from children with acute pharyngotonsillitis before and after antibiotic therapy. Microb Drug Resist 2004; 10(3): 264-8.
- 50 Haller M, Fluegge K, Arri SJ, Adams B, Berner R. Association between resistance to erythromycin and the presence of the fibronectin binding protein F1 gene, prtF1, in *Streptococcus pyogenes* isolates from German pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(7):2990-3.

<b>Comuni microrganismi patogeni respiratori</b>	<b>Principali fattori favorenti l'internalizzazione</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	enolasi PspA PspC pIgR
<i>Haemophilus influenzae</i>	CEACAM1 CEACAM3 Recettore per il PAF fibronectina laminina mucine respiratorie
<i>Streptococcus pyogenes</i>	SfbI=F1 SfbII=F2 SPE B ILK M1 M3 M6 LTA Lsp Sistema Fas

**Tab. 1**

## **LE RINOFARINGITI**

### **Definizione e cenni di anatomo-fisiologia**

Il termine rinofaringite acuta è spesso utilizzato, soprattutto nella letteratura anglofona, come sinonimo del comune raffreddore. Può essere inteso come un'inflammazione iniziata da meno di una settimana a carico delle prime vie aeree o, allo stesso modo, semplicemente indicare la presenza di un'inflammazione del tessuto linfatico rinofaringeo. Quest'ultimo comprende, come è noto, la tonsilla faringea di Santorini-Lushka localizzata sulla parete postero-superiore del rinofaringe e la tonsilla tubarica (o tonsilla di Eustachio o di Gerlach), associata alla porzione fibro-cartilaginea della tuba, a costituire insieme alle tonsille palatine e alla tonsilla linguale, l'ormai famosa unità anatomo-funzionale chiamata anello di Waldeyer. Il tessuto rinofaringeo appartiene perciò al MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) vero organo linfatico secondario e non va incluso o confuso con il NALT (Nasal Associated Lymphoid Tissue) costituito, invece, da tessuto linfoide sparso nella mucosa nasale con aggregati di linfociti e zone di infiltrazione sovraepiteliale. Dal punto di vista istologico, il tessuto linfatico rinofaringeo non differisce da quello delle tonsille palatine se non per l'epitelio di rivestimento. A livello rinofaringeo, infatti, oltre all'epitelio pavimentoso stratificato presente in superficie, si osserva – in corrispondenza delle fenditure che percorrono il tessuto longitudinalmente e che rappresentano l'equivalente delle cripte tonsillari – un epitelio cilindrico ciliato di tipo respiratorio. In assenza di vasi linfatici afferenti, la simbiosi linfo-epiteliale si realizza nel fondo dei solchi dove l'epitelio si infarcisce di linfociti e plasmacellule. I rapporti proporzionali dei diversi compartimenti linfatici (follicoli, zona del mantello, area extra-follicolare ed epitelio fenestrato) risultano, nel tessuto rinofaringeo, sostanzialmente sovrapponibili a quelli riscontrati nelle tonsille palatine. Relativamente alle popolazioni di plasmacellule, in rinofaringe c'è una maggior prevalenza di plasmacellule produttrici di IgA, IgM e IgD rispetto alle IgG produttrici che predominano a livello tonsillare. Nell'ambito delle IgA la componente secretoria è stata evidenziata esclusivamente nell'epitelio di rivestimento di tipo respiratorio del tessuto linfatico rinofaringeo e non a livello tonsillare.

### **Epidemiologia**

L'incidenza e la prevalenza delle rinofaringiti coincidono – per il sovrapporsi dei quadri clinici – con quelle delle infezioni acute delle prime vie respiratorie.

Come si è detto, quando si parla di rinofaringite acuta, ci si riferisce solitamente al cosiddetto raffreddore comune. Quest'ultimo rappresenta sicuramente la

patologia infettiva più frequente in età pediatrica<sup>1</sup> con una media di circa 5 episodi all'anno nei primi cinque anni di vita. È documentata una leggera prevalenza nei soggetti di sesso maschile (1.2M:1F). Negli adolescenti<sup>2</sup> e negli individui adulti, l'incidenza è stimata sui 2-4 episodi/anno. Non sono state registrate variazioni in relazione allo stato di nutrizione<sup>3</sup>.

La rinofaringite è spesso parte di una sindrome da raffreddamento delle prime vie respiratorie e presenta la massima frequenza in relazione a cambi di temperatura, durante i mesi da ottobre a marzo anche a causa della tendenza, tipica della stagione fredda a trascorrere la maggior parte del tempo in ambienti chiusi. La scuola e le comunità di qualunque genere rappresentano, per l'alta concentrazione di soggetti infettanti e di individui recettivi, i luoghi ideali per la trasmissione della patologia. Altri fattori socio-ambientali favorenti sono le dimensioni del nucleo familiare, il livello di educazione, una malnutrizione, l'assenza o la breve durata dell'allattamento materno, l'inquinamento, l'esposizione al fumo passivo<sup>3</sup>. Si considerano fattori favorenti di tipo individuale l'età, il sesso, una carenza in ferro, episodi di reflusso laringo-faringeo, la presenza di tessuto adenoideo, progressi episodi di OMA nella precedente stagione invernale, una storia di OME, l'aver avuto il primo episodio di OMA prima dei sei mesi di età, una condizione allergica.

### **Eziopatogenesi**

Nel corso di una rinofaringite acuta, un'ampia varietà di microorganismi patogeni, virus e batteri tipici e atipici, aerobi ed anaerobi, può colonizzare il rinofaringe.

In ambito virale, i *Rhinovirus* rappresentano gli agenti eziologici più comuni, riscontrabili nel 90% dei casi di rinofaringite acuta. Questo è dovuto alla loro peculiare temperatura di replicazione che si attesta, in condizioni ottimali, intorno ai 35°. Anche gli *Adenovirus* (specialmente i tipi sierologici 1-7, 7a, 9, 14 e 15), i virus influenzali e parainfluenzali, i *Coronavirus*, l'*Epstein-Barr* virus, i virus respiratori sinciziali (RSV) possono essere responsabili di rinofaringiti acute. I virus, come è noto, alterano la fisiologica clearance mucociliare, meccanismo fondamentale di difesa aspecifico della mucosa, aprendo così la strada a sovrainfezioni batteriche.

Le infezioni batteriche possono essere quindi favorite da una concomitante infezione virale o instaurarsi per la presenza di potenziali patogeni o per l'assenza di organismi interferenti. Il rinofaringe di un soggetto sano è generalmente colonizzato da organismi aerobi ed anaerobi relativamente non-patogeni, alcuni dei quali hanno la capacità di interferire con la crescita di germi potenzialmente patogeni. I batteri che fanno parte della normale flora rinofaringea e che possiedono la

capacità di interferire con i potenzialmente patogeni comprendono germi aerobi quali Streptococchi alfa e gamma emolitici, il *Lactobacillus* spp. e batteri anaerobi quali la *Prevotella pigmentata*, la *Prevotella oralis*, il *Bacteroides fragilis* e lo *Peptostreptococcus anaerobius*. L'interferenza batterica gioca un ruolo importante nel prevenire un'invasione da parte di batteri esogeni potenzialmente patogeni<sup>4</sup>. Essa si esprime attraverso la produzione di sostanze antagoniste, modifiche del microambiente batterico e riduzione delle sostanze nutrizionali disponibili. Nelle rinofaringiti acute, diminuisce significativamente l'incidenza di flora normale, residente, costituita prevalentemente da *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus coagulasi negativo*, *Neisseria* non patogena, *Streptococcus α emolitico* in grado di inibire nei pazienti la colonizzazione e in vitro la crescita di batteri patogeni. Tra questi, lo *Streptococcus pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae* tipo-B e non tipizzabile (spesso associati) insieme con lo Streptococco di tipo A, la *Moraxella catarrhalis* rappresentano le specie più comuni, riscontrabili in oltre il 75% delle rinofaringiti acute. Nei bambini in età prescolare affetti da rinofaringite acuta, lo *Pneumococco* è documentato con un'incidenza variabile tra il 35%<sup>5</sup> e il 60%<sup>6</sup>. È stato dimostrato che lo sviluppo di una rinofaringite acuta è associato alla preesistente presenza in rinofaringe di patogeni potenziali e all'assenza di germi interferenti. In 3 su 4 pazienti affetti da rinofaringite acuta si riscontravano batteri potenzialmente patogeni dell'orofaringe quali *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *Streptococchi beta-emolitici*<sup>7</sup>. La colonizzazione batterica rinofaringea è maggiore nei bambini che frequentano i day-care centers, di età inferiore ai 5 anni e sottoposti di recente a terapia antibiotica. Anche l'allergia può avere un ruolo nell'insorgenza di una rinofaringite in relazione sia alle secrezioni nasali posteriori, che per effetto di un'ipertrofia del tessuto linfatico rinofaringeo. Nei soggetti allergici, inoltre, è stata documentata un'interazione tra infezione virale e allergia nasale in grado di potenziare alcune risposte infiammatorie con rilascio di istamina e altri mediatori chimici<sup>8</sup>.

In corso di rinofaringiti sia acute che croniche, Bernstein e coll<sup>9</sup>, già nel 1995, avevano evidenziato, insieme alla presenza di variazioni qualitative della microflora rinofaringea, un'alterazione dei meccanismi immunologici necessari al mantenimento dell'omeostasi della microflora nel tessuto rinofaringeo. Il ruolo del tessuto linfatico rinofaringeo come sorgente di linfociti nelle secrezioni di superficie è stato ampiamente studiato<sup>10</sup>. Ivarsson e Lundberg<sup>11</sup> hanno documentato che cellule immunologicamente attive vengono trasportate dalla tonsilla rinofaringea alle secrezioni di superficie: il riscontro di proporzioni simili di sottopopolazioni linfocitarie (cellule B, produttrici di IgAS e IgM, in percentuale elevata, fino all'81% e bassa percentuale di cellule T) nelle secrezioni di superficie e nel tessuto adenoideo fa dedurre che le adenoidi rappresentino la sorgente di que-

ste cellule. La superficie dell'epitelio della tonsilla rinofaringea esprime inoltre la componente secretoria prerequisito per la formazione di IgAS. Le cellule T avrebbero il compito di mantenere l'integrità dell'epitelio di superficie. La presenza di agenti microbici sulla superficie delle membrane mucose e la reazione immunitaria delle cellule epiteliali può stimolare la migrazione di specifici tipi di linfociti. In corso di rinofaringite acuta, si riscontra, dal punto di vista immunologico, una diminuita capacità delle cellule Th1 nel produrre quelle citochine (IL-1 $\beta$ , IL-2, interferon- $\gamma$ , IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ ) finalizzate all'attività immunoregolatrice. Anche l'espressione della catena J per le IgAS risulta ridotta sia nel follicolo linfatico che nella zona extra-follicolare<sup>12, 13</sup>. Si può trarre la conclusione che la rinofaringite acuta rappresenti l'esito dei complessi meccanismi di interazione tra microorganismi e attività immunitaria dell'ospite.

Accanto all'eziologia virale e batterica, è stata prospettata l'ipotesi che il reflusso faringo-laringeo possa essere in grado raggiungere anche il distretto rinofaringeo e determinare così una rinofaringite e una patologia infiammatoria rinosinusale. Nel primo lavoro pubblicato da Contencin e Narcey<sup>14</sup> nel 1991, venivano esaminati 31 soggetti in età pediatrica, suddivisi in 1 gruppo controllo di 18 pazienti ed uno di 13 con reflusso gastro-esofageo (RGE) riconosciuto e sottoposti a monitoraggio del pH nasofaringeo nelle 24 h. Tutti i 13 bambini con RGE e importante caduta del pH presentavano riniti o rinofaringiti croniche o ricorrenti. Studi più recenti hanno documentato un'alta prevalenza di RGE in bambini con rinosinusite non responsiva alla comune terapia medica, suggerendo così che il reflusso possa in qualche modo contribuire alla patogenesi della rinosinusite. Il meccanismo patogenetico tramite il quale il materiale acido refluito può interessare il naso ed i seni paranasali rimane tuttora poco chiaro. Sono stati proposti due possibili meccanismi. Il primo<sup>15</sup> fa riferimento ad un'azione diretta dell'acidità del materiale refluito sulla mucosa respiratoria nasale e sinusale così come avverrebbe a livello del distretto ipofaringo-laringeo. A livello nasale, scartata l'ipotesi che il materiale refluito possa raggiungere direttamente i seni paranasali passando attraverso gli ostii, è stato ipotizzato che il reflusso gastrico possa più probabilmente raggiungere il rinofaringe e la parte posteriore delle cavità nasali dove è presente il solo ostio di comunicazione con il seno sfenoidale. In questo modo l'acidità potrebbe indurre un'inflammazione della mucosa rinofaringea e nasale con conseguente edema e quindi ostruzione del complesso ostiomeatale.

Il secondo meccanismo prospettato<sup>16</sup> fa riferimento ad un arco riflesso così come è stato ipotizzato a livello laringeo, caratterizzato da un'iperreattività del sistema nervoso autonomo indotta dal materiale refluito, che in un tempo successivo causerebbe edema nasale con ostruzione degli ostii.

La correlazione tra rinofaringiti ed *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) risulterebbe controversa. Uno studio recente<sup>17</sup> condotto su 91 pazienti in età pediatrica ha dimostrato una positività attraverso il test rapido dell'ureasi ed indagini immunostochimiche solo nel 2.2%. Unver et al<sup>18</sup>, al contrario, hanno documentato la presenza di *H. pylori* nel tessuto adenoideo e tonsillare nel 57% dei casi. Una così ampia variabilità di risultati è verosimilmente da mettere in relazione alle metodiche di laboratorio utilizzate anche se una revisione dei dati di Letteratura<sup>17</sup> suggerirebbe una correlazione negativa tra *H. pylori* e rinofaringiti.

Tutti gli studi finora eseguiti pur dimostrando la presenza di reflusso gastro-nasale in pazienti pediatriche con rinosinusite cronica non responsiva alla terapia medica convenzionale, non sono riusciti tuttavia a dimostrare un chiaro rapporto causa-effetto tra le due condizioni. Ancora più problematico è il rapporto tra RGE ed ipertrofia adenoidea. La questione è se il reflusso promuove un processo infiammatorio a carico del tessuto adenoideo o, al contrario, sono le adenoidi che modificando le pressioni intratoraciche inspiratorie ed espiratorie favoriscono il movimento retrogrado del contenuto gastrico facilitando così il reflusso. In ogni caso, una revisione della Letteratura internazionale<sup>19</sup> mostra solo un'evidenza di grado C per associazione positiva tra reflusso e rinosinusite. Un nostro studio retrospettivo<sup>20</sup> condotto su pazienti in età pediatrica con RGE documentato ha rivelato un'incidenza di riniti/rinofaringiti ricorrenti e di rinosinusiti croniche rispettivamente del 20.7% e del 5.2%.

### Sintomatologia

Una rinofaringite acuta può manifestarsi con una combinazione di sintomi quali un'ostruzione nasale con o senza rinorrea, tosse, mialgia. Solitamente non si accompagna a febbre per quanto temperature di 38-39°C siano possibili nei soggetti più giovani. La rinorrea può essere chiara e acquosa o mucopurulenta. Secrezioni di aspetto mucopurulento sono comuni dopo i primi giorni dall'inizio della malattia e non implicano necessariamente una rinosinusite batterica a meno che le secrezioni non persistano per più di 10-14 giorni. In alcuni casi può associarsi un reflusso faringo-laringeo<sup>19</sup>. Sono presenti linfonodi cervicali aumentati di volume, non dolenti, di consistenza elastica. In uno studio multicentrico condotto da van Cauwenberge et al<sup>21</sup> su 900 bambini di età variabile tra i 6 mesi e i 4 anni sono stati analizzati i sintomi e i segni utilizzati dai medici in Italia e in Francia per diagnosticare una rinofaringite. Questo, pur nella grande variabilità, ha consentito agli Autori di identificare 7 diversi gruppi di pazienti. La composizione di ogni gruppo era ottenuta attraverso una analisi multifattoriale basata sui sintomi clinici e segni quali variabili demografiche e pregresse infezioni ORL. Le variabili cliniche utilizzate erano costituite da

secrezione nasale, secrezione nasale purulenta, tosse, starnuti, otalgia, febbre e faringodinia.

Riguardo all'adulto, i dati in Letteratura sono scarsi. Una rinofaringite acuta potrebbe tuttavia manifestarsi anche come entità clinica indipendente, non legata ad una forma allergica né concomitante ad infezione del tratto respiratorio superiore, con sintomi caratterizzati da ostruzione nasale, secrezione nasale posteriore, tappamento auricolare, sensazione di irritazione al di sopra del palato molle<sup>22</sup>.

### **Diagnosi**

L'indagine con rinofaringoscopia flessibile si rivela estremamente utile soprattutto in età pediatrica. Consente di documentare le caratteristiche delle mucose nasali, la presenza di secrezioni nasali e rinofaringee, l'entità del tessuto adenoideo. Può essere presente edema e/o iperemia delle mucose nasali mentre l'orofaringe, a dispetto del mal di gola riferito, presenta un aspetto normale, senza iperemia, essudato o ulcerazioni. Sulla base del reperto endoscopico, Cassano et al <sup>23</sup> hanno proposto di classificare l'ipertrofia adenoidea in quattro gradi: 1° grado caratterizzato da aperture coanali libere, 2° grado con tessuto adenoideo confinato alla metà superiore del rinofaringe (<50%), 3° grado se esteso sopra il rinofaringe (<75%) con ostruzione delle aperture coanali e parziale ostruzione dell'ostio tubarico, 4° caratterizzato da ostruzione subtotale.

Nella gran maggioranza dei casi, tests di laboratorio non sono necessari. Alcuni Autori <sup>24</sup> sottolineano l'importanza di una rapida diagnosi virale con metodi basati sulla PCR che avrebbe lo scopo di ottimizzare le cure cliniche, ridurre l'utilizzo di antibiotici e favorire il controllo dell'infezione. Per uno studio batteriologico si può ricorrere ad aspirati rinofaringei o a tamponi rinofaringei. Questi ultimi risultano meno invasivi e perciò più accettati dal paziente, anche se consentono un minor isolamento dell'*H. influenzae*, mentre l'identificazione di *S. pneumoniae* e *M. catarrhalis* o *S. aureus* risultano sostanzialmente sovrapponibili<sup>25</sup>.

Riteniamo tuttavia che il costo di questi esami non ne giustifichi l'utilizzo.

### **Complicanze**

La rinofaringite acuta costituisce solitamente una patologia benigna e autolimitante. Le complicanze batteriche sono costituite dall'otite media e dalla rinosinusite. È ormai ampiamente accettato il concetto che i virus rivestano un ruolo importante nella patogenesi dell'otite media acuta (OMA) e che questa si verifichi più frequentemente come complicanza batterica di una rinofaringite acuta virale. I virus possono tuttavia causare anche da soli un'OMA e questo spiega i casi di otite nei quali non si riesce a documentare una colonizzazione batterica in rinofaringe.

In Letteratura l'OMA è riconosciuta come possibile complicanza di una rinofaringite acuta in una percentuale variabile dal 29 al 50% dei casi<sup>26</sup>. Le rinofaringiti acute causate da *Rhinovirus* e *Adenovirus* sono associate ad una più alta incidenza di OMA<sup>27</sup>. È noto che un'infezione respiratoria virale interrompe il sistema mucociliare danneggiando il primo sistema di difesa dell'ospite contro invasioni batteriche. Un'infezione virale determina anche una disfunzione della tuba di Eustachio che porta ad una ridotta pressione nell'orecchio medio, favorendo l'ingresso di muco, secrezioni rinofaringee e batteri. Mancano dati precisi sugli episodi di otite media con effusione (OME) direttamente correlati a rinofaringiti acute. Chonmaitree et al<sup>27</sup> hanno riscontrato un'OMA e/o un'OME in oltre il 60% dei bambini affetti da rinofaringite acuta. Recentemente, Revai et al<sup>28</sup> hanno valutato 623 episodi di infezione del tratto respiratorio superiore in 112 bambini di età compresa tra i 6 e i 35 mesi allo scopo di determinare la percentuale di complicanze: nel 30% dei casi si verificava un'OMA, nell'8% una rinosinusite. La percentuale di otite media dopo infezione del tratto respiratorio superiore diminuiva con l'aumentare dell'età, mentre l'incidenza di rinosinusite presentava un picco nel secondo anno di vita. Esaminando precocemente colture batteriche rinofaringee in corso di rinofaringiti, è stato possibile documentare quello che sembrava ovvio: la presenza di batteri patogeni in rinofaringe aumenta il rischio di un'OMA. Uno studio successivo degli stessi Autori<sup>29</sup> conferma la significativa correlazione tra colonizzazione rinofaringea con batteri patogeni multipli e incidenza di OMA. Anche il pattern di colonizzazione batterica è importante: bambini colonizzati contemporaneamente da *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* presentano il più alto rischio di sviluppare un'OMA<sup>29</sup>. Nell'ambito dello *S. pneumoniae*, i sierotipi 6, 19 e 23 risultano più frequentemente associati all'OMA.

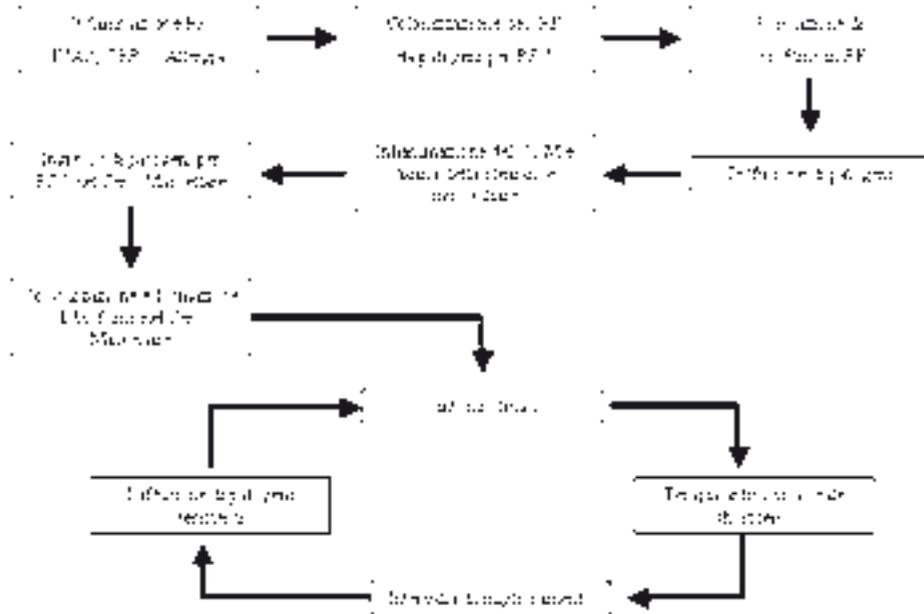
È ormai opinione comune che nella patogenesi dell'otite media (O.M.) nel bambino la prima alterazione sia costituita dall'infiammazione del rinofaringe e solo successivamente si determinerebbe un'ipertrofia tissutale. Già nel 1992, Passali<sup>30</sup> sosteneva come l'ipertrofia del tessuto linfatico rinofaringeo non doveva essere considerata il principale fattore responsabile del danno tubarico. Inoltre, la presenza di tessuto rinofaringeo vicino o anche all'interno della tuba di Eustachio non necessariamente determina una ostruzione meccanica. In condizioni normali solo 1-2 microlitri d'aria per singolo atto deglutitorio sono necessari a riempire, attraverso la tuba, l'aria riassorbita dalla mucosa dell'orecchio medio. Sempre maggiori evidenze indicano che infezioni virali e batteriche del tessuto rinofaringeo contribuiscono a liberare mediatori quali istamina, PG, leucotrieni e PAF che risulterebbero determinanti nel blocco della tuba di Eustachio e quindi nella patogenesi dell'OM. I leucotrieni C4 e D4 riducono inoltre la frequenza del

battito ciliare. È inoltre probabile<sup>31</sup> che una percentuale di bambini con episodi ricorrenti di OMA presenti un deficit immunologico con livelli significativamente più bassi di IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF $\alpha$ . La famiglia delle IL-1 induce la produzione di chemochine e di molecole di adesione che contribuiscono alla risposta da parte delle cellule T e delle cellule presentanti l'Ag.

Rinosinusite e rinofaringite acuta sono significativamente associate ( $P < 0.05$ ) con un'incidenza diversa a seconda dell'età<sup>32</sup>. Nei soggetti di età compresa tra 2 e 5 anni il riscontro di una rinosinusite associata a rinofaringite è stata riscontrata nel 26% dei casi, con una riduzione progressiva nel gruppo tra i 6 e i 10 anni (14%) e tra gli 11 e i 15 anni (8%)<sup>33</sup>. Brook e Gober<sup>34</sup> hanno per primi documentato come la flora batterica nasale e rinofaringea di bambini non-sinusitis prone contiene più microrganismi aerobi ed anaerobi con capacità di interferire e meno batteri potenzialmente patogeni rispetto ai bambini sinusitis-prone. Dal punto di vista microbiologico, l'associazione *S. Pneumoniae* e *H. influenzae* è quella di riscontro più frequente nei soggetti con complicità rinosinusitica endoscopicamente documentata<sup>32</sup>.

Un ruolo importante nelle complicanze da rinofaringite è svolto dai biofilms batterici. In sé il concetto di biofilm batterico in realtà non può essere proprio definito recente in quanto per primo Leewenhoek (1632-1723) descrisse microrganismi che si trovavano su una superficie in forma di placca dentale<sup>35</sup>. Attualmente si ritiene che il 99% dei batteri non esista singolarmente ma piuttosto come un ecosistema ben organizzato all'interno dell'organismo ospite.

È ormai documentato che anche a livello rinofaringeo i batteri esistano preferenzialmente in complessi attaccati alla superficie, definiti appunto biofilms. La formazione di un biofilm batterico viene definito come un processo dinamico che si svolge in 3 fasi distinte (attacco, crescita e distacco) guidato da sistemi di comunicazione interbatterica. I batteri esprimono nei biofilms geni diversi e presentano fenotipi con differenze marcate. I processi legati alla formazione dei biofilms batterici quali il distacco di cellule, la produzione di endotossine, l'aumento della resistenza nei confronti del sistema immunitario dell'ospite o all'antibiotico potrebbero determinare l'inizio dell'infezione. Coticchia et al<sup>36</sup> hanno documentato la presenza di biofilms batterici su quasi l'intera superficie (94.9%) del tessuto adenoideo di bambini sottoposti ad adenoidectomia per rinosinusite cronica. In questi casi i biofilms a livello rinofaringeo potrebbero agire come riserva cronica per batteri patogeni resistenti agli antibiotici standard e la loro distruzione conseguente ad adenoidectomia spiegherebbe i vantaggi clinici osservati dopo l'intervento. Gli stessi Autori suggeriscono un algoritmo a rimarcare il rapporto tra rinofaringiti, formazione di biofilms batterici e rinosinusiti croniche (Fig. 1).



**Fig. 1:** Algoritmo proposto da Cotichchia et al<sup>36</sup> sulla patogenesi delle rinosinusiti croniche (RSC) pediatriche.

RF: Rinofaringe, IVAS: Infezioni delle Vie Aeree Superiori, COM: Complesso ostio-meatale  
GER: Reflusso gastro-esofageo

### Prevenzione

Alcuni dati suggeriscono che bambini sottoposti a vaccinazione con vaccino pneumococcico eptavalente (PCV7) presentano in rinofaringe concentrazioni maggiori di *Staphylococcus aureus*. Tuttavia nello studio di Revai et al<sup>37</sup> solo l'8% delle colture rinofaringee sono risultate positive per lo *S. aureus* da solo o in combinazione con altri batteri. Gli stessi Autori sottolineano come l'immunizzazione con PCV7 non appare associata ad una riduzione nella colonizzazione da *S. pneumoniae* in rinofaringe. Questo dato potrebbe essere correlato al fenomeno definito "rimpiaggio del serotipo". Inoltre nei soggetti vaccinati, aumentava l'incidenza di *M. catarrhalis* e *H. influenzae* isolati dal rinofaringe. È possibile che l'eliminazione dei serotipi legati al vaccino *S. pneumoniae* interferisca con l'equilibrio naturale delle specie microbiche presenti in rinofaringe. Al momento tuttavia in Letteratura sono pochi gli studi sull'utilità di vaccini nel prevenire la colonizzazione del rinofaringe da parte di batteri patogeni.

La vaccinazione antinfluenzale determinerebbe, a livello del tessuto linfatico rinofaringeo e tonsillare, una significativa diminuzione della popolazione CD4+

T-helper che controlla e regola la risposta immune, probabilmente per effetto di un reclutamento dal compartimento locale a quello sistemico<sup>38</sup>. Nel contempo, nei soggetti vaccinati, si osserva un aumento delle cellule CD68 positive (marcatore per macrofagi) e di linfociti B in stadi diversi secernenti anticorpi (ASC) specie attorno ai centri germinativi e alle zone del mantello, ma anche al di fuori dei follicoli.

I lisati batterici ottenuti per lisi meccanica piuttosto che per lisi chimica sarebbero in grado di preservare gli antigeni dei più comuni ceppi batterici responsabili delle infezioni delle vie respiratorie inducendo una risposta immunitaria. La somministrazione di questi farmaci attualmente disponibili in Italia in fascia C ha documentato rari episodi di reazione di tipo allergico e cutaneo. Al momento non esistono dati sicuri che ne confermino l'efficacia.

L'impiego di immunomodulatori (ridostin, IRS-19, polyoxidonium) è anch'esso controverso. In uno studio condotto da Vavilova<sup>39</sup>, nei bambini con tendenza ad ammalarsi, il loro uso determinerebbe un'incidenza di infezioni delle vie respiratorie superiori e una riacutizzazione di rinofaringiti inferiore di 2-2,5 volte.

## **Terapia**

Il vecchio adagio che dice che una rinofaringite acuta ovvero un comune raffreddore dura sette giorni se viene trattato e una settimana senza trattamento, è ancora valido. Non esistono sicuri ed efficaci trattamenti antivirali e la terapia sintomatica comprende l'utilizzo di decongestionanti, antistaminici, antitussigeni. L'ipratropio bromuro per via intranasale può essere utilizzato per ridurre la rinorrea se questa costituisce un sintomo particolarmente fastidioso. Il nedocromile sodico migliora gli starnuti, la sensazione di mal di gola e la tosse se utilizzato entro 24 ore dall'inizio della sintomatologia. Trattamenti erboristici o omeopatici sono ampiamente utilizzati nelle rinofaringiti acute ma non ci sono studi che permettano di documentarne con certezza l'efficacia. Numerosi trials randomizzati sull'Echinacea non mostrano vantaggi né sulla prevenzione né sul trattamento delle rinofaringiti acute e in generale delle infiammazioni delle vie aeree superiori. Una accurata analisi non consente di supportare l'impiego di alte dosi di vitamina C e i più ampi trials sul suo utilizzo non hanno dimostrato alcuna efficacia nel ridurre il rischio di raffreddore comune<sup>40</sup>. Anche sulla somministrazione di vitamina E esistono perplessità in quanto i suoi effetti positivi o negativi sulla salute dipendono da numerosi fattori per cui generalmente è raccomandata cautela nella prescrizione<sup>41</sup>. Anche sulla assunzione di zinco i dati in Letteratura sono controversi.

Nel trattamento delle rinofaringiti acute non complicate, l'uso dell'antibiotico non è giustificato. Quest'affermazione non dovrebbe dar adito a opinioni diverse

dal momento che la rinofaringite acuta è causata, almeno nelle prime fasi, da agenti virali che, come è noto, non rispondono alla terapia antibiotica. Tuttavia a dispetto di ciò, è documentato che circa il 40% dei bambini affetti da rinofaringite acuta non complicata riceve un trattamento antibiotico<sup>42</sup>. L'uso scorretto dell'antibiotico, inoltre, potrebbe ridurre la percentuale di batteri interferenti o concorrenti la flora patogena. Secondo alcuni Autori, l'antibioticoterapia potrebbe essere presa in considerazione in caso di anamnesi positiva per pregresse otiti, per età < a 6 mesi, in presenza di immunodeficit. Uno studio condotto nel 2005 dall'Università di Taipei in collaborazione con l'Istituto Johns Hopkins di Baltimora<sup>43</sup> ha documentato che il ricorso alla terapia antibiotica risultava minore nei bambini parenti di medici a dimostrazione di come una adeguata conoscenza ed esperienza medica unite a un più immediato accesso a visite urgenti possano contribuire a ridurre una prescrizione inappropriata di antibiotico. È fuori discussione che l'antibiotico deve essere somministrato con giudizio anche per prevenire l'aumento di incidenza del fenomeno di antibiotico-resistenza.

Una revisione dei dati di letteratura internazionale condotta da Gonzales-de Dios et al<sup>44</sup> esclude l'impiego della terapia antibiotica nelle rinofaringiti acute con grado di evidenza A.

Alcuni Autori hanno suggerito la somministrazione di antibiotici per uso topico. Varricchio et al<sup>45</sup> hanno proposto l'utilizzo della tobramicina per via inalatoria nei bambini affetti da rinofaringite acuta batterica. Lund et al<sup>46</sup> ritengono che la fusafungina per le sue proprietà batteriostatiche e antinfiammatorie possa costituire un trattamento efficace nelle rinofaringiti acute quando somministrato precocemente.

Riteniamo che nella rinofaringite acuta non complicata sia corretto l'utilizzo di farmaci sintomatici quali paracetamolo da solo o associato ad antistaminici. Uno studio clinico recente, randomizzato, condotto su 148 pazienti di età compresa tra i 2 e i 12 anni, affetti da rinofaringite acuta non avrebbe documentato differenze statisticamente significative di efficacia ed effetti collaterali nell'utilizzo di associazioni terapeutiche (paracetamolo + difenidramina + pseudoefedrina) rispetto al solo paracetamolo<sup>47</sup>.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Aymard M, Valette M, Luciani J. The Sentinel Physicians from the Grippe et Infections Respiratoires Aiguës Pédiatriques Network. Burden of influenza in children: preliminary data from a pilot survey network on community diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 22: S211-14, 2003.
- <sup>2</sup> White CB, Foshee WS. Upper respiratory tract infections in adolescents. *Adolesc Med*. 11:225-49, 2000.
- <sup>3</sup> Duarte DMG, Botelho C. Clinical profile in children under five year old with acute respiratory tract infections. *J Pediatr (Rio J)* 76: 207-12, 2000.
- <sup>4</sup> Brook I, Gober AE. In vitro bacterial interference in the nasopharynx of otitis media-prone and non-otitis media-prone children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 126: 1011-1013, 2000.
- <sup>5</sup> Ferriera LL, Carvalho ES, Berezin EN, Brandileone MC. Nasopharyngeal colonization and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with acute rhinopharyngitis. *J Pediatr* 77: 227-34, 2001.
- <sup>6</sup> Masuda K, Masuda R, Nishi J, Tokuda K, Yoshinaga M, Miyata K. Incidences of nasopharyngeal colonization of respiratory bacterial pathogens in Japanese children attending day-care centers. *Pediatr Int*. 44: 376-80, 2002.
- <sup>7</sup> Brook I. Microbial dynamics of purulent nasopharyngitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 67: 1047-53, 2003.
- <sup>8</sup> Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 108: S9-15, 2001.
- <sup>9</sup> Bernstein JM. Adenoiditis and its role in Eustachian tube obstruction (mechanical obstruction vs. inflammation). The role of the adenoid in the pathogenesis of otitis media with effusion. In: *Inflammation in ENT at the beginning of 2000*. Ed. Passàli D. Scientific Press, 1995.
- <sup>10</sup> Bauer I, Hassmann-Poznańska E, Wysocka J, Kasprzycka E, Ratomski K. Adenoid as a source of lymphocytes in the surface secretions of nasopharynx. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 72: 321-6, 2008.
- <sup>11</sup> Ivarsson M, Lundberg C. Nasopharyngeal tonsil's provision of the surface secretions with immunocytes, a property additional to antigen processing. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 109: 99-105, 2000.
- <sup>12</sup> Brodsky L, Koch J. Bacteriology and immunology of normal and diseased adenoids in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119: 821-29, 1993.
- <sup>13</sup> Ivarsson M, Lundin BS. Cytokines produced by T cells in adenoid surface secretion are mainly downregulatory or of Th1 type. *Acta Otolaryngol*. 126:186-90, 2006.
- <sup>14</sup> Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1991 22:249-56, 1991.
- <sup>15</sup> Beste DJ, Conley SF, Brown CW. Gastroesophageal reflux complicating choanal atresia repair. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 29: 51-8, 1994.
- <sup>16</sup> Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 13:197-202, 1999.
- <sup>17</sup> Vayisoglu Y, Ozcan C, Polat A, Delialioglu N, Gorur K. Does *Helicobacter pylori* play a role in the development of chronic adenotonsillitis? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 72:1497-501, 2008.
- <sup>18</sup> Unver S, Kubilay U, Sezen SO et al.: Investigation of *Helicobacter pylori* colonization in adenotonsillectomy specimens by means of the CLO test. *Laryngoscope* 111: 2183-6, 2001.
- <sup>19</sup> Weaver EM. Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence. *Am J Med*. 115: 81S-89S, 2003.
- <sup>20</sup> Passàli D, Caruso G., Garzi A, Bellussi L., Messina M. Reflusso gastro-esofageo e rinosinusiti in età pediatrica. *ORL Ped XIII-XIV*: 39-45, 2003.
- <sup>21</sup> Van Cauwenberge P, Berdeaux G, Morineau A, Smadja C, Allaire JM. Use of diagnostic clusters to assess the economic consequences of rhinopharyngitis in children in Italy and France during the winter. Rhinitis Survey Group. *Clin Ther*. 21:404-21, 1999.
- <sup>22</sup> Salman SD. Acute Nasopharyngitis in Adults: An Independent Clinical Entity? *Am J Otolaryngol*, 21: 409-411, 2000.
- <sup>23</sup> Cassano P, Gelardi M, Cassano M, Fiorella ML, Fiorella R. Adenoid tissue rhinopharyngeal obstruction grading based on fiberoendoscopic findings: a novel approach to therapeutic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 67:1303-9, 2003.
- <sup>24</sup> Sung RY, Chan PK, Choi KC, Yeung AC, Li AM, Tang JW, Ip M, Tsen T, Nelson EA. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *J Clin Microbiol*. 46: 3073-6, 2008.

- 25 Carville KS, Bowman JM, Lehmann D, Riley TV. Comparison between nasal swabs and nasopharyngeal aspirates for, and effect of time in transit on, isolation of *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. *J Clin Microbiol.* 45: 244-5, 2007.
- 26 Winther B, Doyle WJ, Alper CM. A high prevalence of new onset otitis media during parent diagnosed common colds. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 70: 1725-30, 2006.
- 27 Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S, Fan J, Henrickson KJ. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis.* 46: 815-23, 2008.
- 28 Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics.* 119:1408-12, 2007.
- 29 Revai K, Mamidi D, Chonmaitree T. Association of Nasopharyngeal Bacterial Colonization during Upper Respiratory Tract Infection and the Development of Acute Otitis Media. *Clinical Infectious Diseases* 46:34-7; 2008.
- 30 Passali D. Hypertrophy of adenoids and tubal functionality. In: Galioto GB (ed). *Tonsils: A clinically oriented Update, Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, Basel, London/New York, Karger, 47: 232, 1992.
- 31 Rynnel-Dagöö B, Agren K. The nasopharynx and the middle ear. Inflammatory reactions in middle ear disease. *Vaccine*, 19 Suppl 1:S26-31, 2000.
- 32 Tosca MA, Riccio AM, Marseglia GL, Caligo G, Pallestrini E, Ameli F, Mira E, Castelnuovo P, Pagella F, Ricci A, Ciprandi G, Canonica GW. Nasal endoscopy in asthmatic children: assessment of rhinosinusitis and adenoiditis incidence, correlations with cytology and microbiology. *Clin Exp Allergy* 31:609-15, 2001.
- 33 Marseglia GL, Pagella F, Klersy C, Barberi S, Licari A, Ciprandi G. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 71:581-3, 2007.
- 34 Brook I, Gober AE. Bacterial interference in the nasopharynx and nasal cavity of sinusitis prone and non-sinusitis prone children. *Acta Otolaryngol.* 119:832-6, 1999.
- 35 Williamson F. *Microbes. 1. Antony Leewenhoek: inventor of the microscope.* *Nurs Times.* 69:1512-3, 1973.
- 36 Cotichia J, Zuliani G, Coleman C, Carron M, Gurrola J 2nd, Hauptert M, Berk R. Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: Chronic rhinosinusitis vs obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 133:110-4, 2007.
- 37 Revai K, McCormick DP, Patel J, Grady JJ, Saeed K, Chonmaitree T. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatrics.* 117:1823-9, 2006.
- 38 Haug Eriksson J-C: *Influenza Vaccination with Focus on the Immunobiology of the Upper Respiratory Tract.* University of Bergen, Norway, 1-72, 2008.
- 39 Vavilova VP. Experience in the use of present day immunomodulators for prophylaxis of exacerbations of chronic adenoiditis and development of pharyngeal tonsil hypertrophy in poor health children. *Vestn Otorinolaringol.* 3:44-7, 2003.
- 40 Douglas RM, Hemila H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 3:CD000980, 2007.
- 41 Hemila H., Viriamao J, Albanes D, Kaprio J. The Effect of Vitamin E on Common Cold Incidence Is Modified by Age, Smoking and Residential Neighborhood. *J Am College of Nutrition*, 25: 332-339, 2006.
- 42 Assathiany R, Kemeny J; L'AREPEGE. Field application of consensus statements: the example of rhinopharyngitis. *Arch Pediatr.* 11: 706-8, 2004.
- 43 Huang N, Morlock L, Lee CH, Chen LS, Chou YJ. Antibiotic prescribing for children with nasopharyngitis (common colds), upper respiratory infections, and bronchitis who have health-professional parents. *Pediatrics* 116: 826-32, 2005.
- 44 J. González de Dios, C. Ochoa Sangrador, G. Álvarez Calatayud : Manejo racional de la antibioterapia en las infecciones otorrinolaringológicas en la infancia:revisión crítica de las mejores pruebas científicas. *Acta Otorrinolaringol Esp* 57: 66-81, 2006.
- 45 Varricchio A, Tricarico D, De Lucia A, Utili R, Tripodi MF, Miraglia Del Giudice M, Capasso M, Sabatino G, Sgarrella M, Marseglia GL, Ciprandi G. Inhaled tobramycin in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 19:131-40, 2006.
- 46 Lund VJ, Grouin JM, Eccles R, Bouter C, Chabolle F. Efficacy of fusafungine in acute rhinopharyngitis: a pooled analysis. *Rhinology* 42:207-12, 2004.
- 47 Unuvar E, Yildiz I, Kilic A, Toprak S, Aslan SS, Aydin S, Badur S, Oguz F, Sidal M. Is acetaminophen as effective as an antihistamine-decongestant-acetaminophen combination in relieving symptoms of acute nasopharyngitis in children? A randomised, controlled trial. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 71:1277-85, 2007.



## **LE RINOSINUSITI**

### **Inquadramento**

La definizione e l'inquadramento della patologia rinosinusale fino a qualche tempo fa argomenti di dibattito e di controverse interpretazioni, appaiono oggi ubiquitariamente accettati grazie ai numerosi contributi in materia ed all'atteggiamento clinico-diagnostico dello specialista che, con l'ausilio di metodiche di indagine endoscopica e strumentali sempre più precise, riconosce il ruolo fondamentale di alcune aree quali il complesso ostio-meatale, il recesso frontale, il recesso sfenoetmoidale nonché il rinofaringe, che se flogisticamente coinvolti, possono innescare un ciclo sinusale patologico causa di una rinosinusite acuta ovvero ne può favorire e mantenere la cronicizzazione. L'importanza di tali evidenze eziopatogenetiche che ci guidano nel percorso diagnostico e determinano l'atteggiamento terapeutico, è sottolineata recentemente dalla ultima European Position Paper on Rhinosinusitis (EP3OS, 2007)<sup>1</sup> che inquadra e definisce la problematica rinosinusale nelle sue varianti e nelle numerose sfaccettature, suggerendo percorsi clinici, diagnostici e terapeutici integrati.

Come noto la rinosinusite deve essere considerata un processo in prima istanza infiammatorio, ad eziologia multifattoriale, interessante la mucosa nasale e quella di uno o più seni paranasali con esito in completa guarigione clinica e anatomicopatologica, ovvero tendenza alla recidiva e possibile cronicizzazione responsabile dell'iperplasia della mucosa nasosinusale che va accentuandosi nel tempo.

Secondo il documento EP3OS 2007<sup>1</sup> si definisce rinosinusite una "infiammazione della mucosa nasale e dei seni paranasali ad eziologia multifattoriale caratterizzata clinicamente da due o più sintomi: congestione/ostruzione nasale, rinorrea anteriore o post-nasal drip, dolore o pressione facciale, ipo o anosmia associati a segni endoscopici di: secrezione mucopurulenta dal meato medio, polipi nasali, e/o alterazioni tomografiche a livello del complesso ostio-meatale o della mucosa dei seni paranasali". Fatta eccezione per le sinusiti mascellari odontogene, quelle iatrogene per interventi condotti dall'esterno del massiccio facciale e quelle secondarie a trauma esogeno, ovvero a tumori, le altre situazioni patologiche devono essere considerate quali pansinusiti con prevalenza sintomatologica algica tipica a seconda del seno maggiormente coinvolto dal processo infettivo/infiammatorio, o quale sede di irradiazione prevalente del dolore.

L'interessamento del distretto paranasale si sviluppa come conseguenza di un'alterazione a partenza dalla mucosa che riveste le cavità nasali, che può essere condizionata e potenziata da alterazioni anatomiche turbino-settali, da malformazioni congenite o post-traumatiche delle strutture della parete laterale nasale, così come determinata da condizioni di iperreattività nasale quali allergie e disrego-

lazione neuromorale ovvero dalle discinesie ciliari primitive o secondarie molto più frequenti di quanto comunemente diagnosticato.

Da un punto di vista strettamente temporale la rinosinusite va considerata acuta quando la sintomatologia ha una durata inferiore a 6-8 settimane o comunque si verifica meno di quattro volte all'anno con durata di almeno 10 giorni e risolve con adeguato trattamento medico senza evidenti modificazioni iperplastiche della mucosa. Qualora i tipici segni e i sintomi persistano per più di 8 settimane o in un anno si verificano più di quattro episodi della durata di almeno dieci giorni, la cronicizzazione è probabile specie se la sintomatologia non risolve completamente con il trattamento medico. La conferma della forma cronica è radiologica (TC) per evidenza di lesioni iperplastiche da considerare ormai irreversibili.

Si definisce ricorrente una rinosinusite che si presenta con una frequenza superiore a 4 volte all'anno, scatenata dagli stessi agenti etiologici e con alterazioni mucosali persistenti tra un episodio e l'altro<sup>2</sup>. La malattia si definisce invece recidivante quando, in presenza di alterazioni mucosali persistenti, si verificano più di 4 episodi acuti per anno sostenuti da germi diversi per identità o virulenza (Fig. 1).

La distinzione tra rinosinusite cronica e poliposi nasale è giustificata dalla convinzione che la poliposi nasale rappresenta un'evoluzione delle rinosinusiti croniche. (Fig. 2) La poliposi nasale e la rinosinusite cronica sono infatti diverse espressioni cliniche della stessa patologia e, del resto, non tutte le rinosinusiti cro-

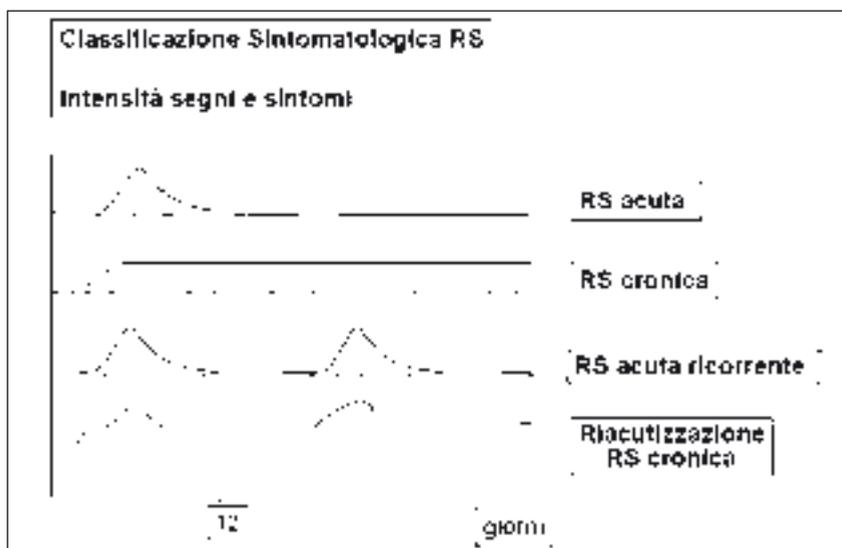
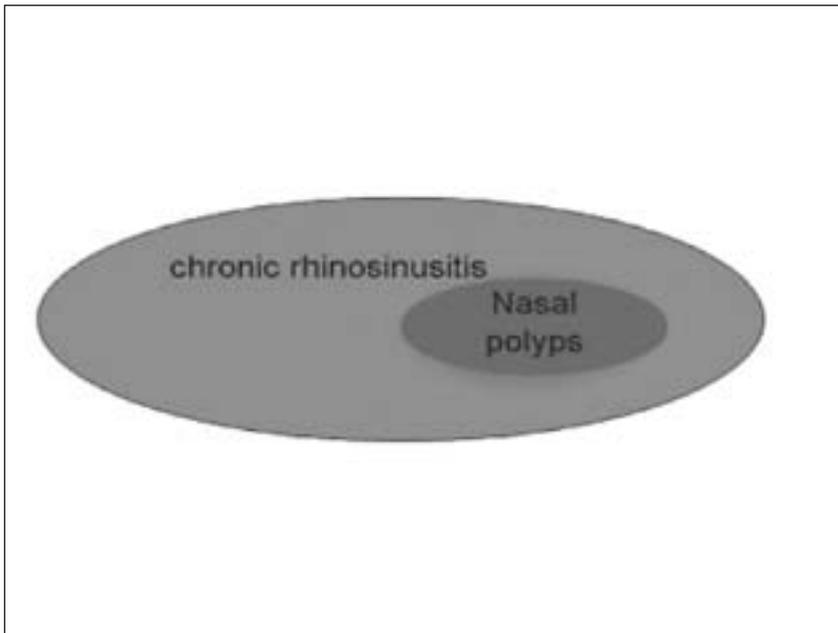


Fig. 1: classificazione sintomatologica delle rinosinusite (da EP3OS modif.)



**Fig 2** : EP3OS: classificazione RSC e PN

niche esitano in poliposi nasale. Pur se numerosi studi indicano che l'espressione di markers infiammatori quali l'ipereosinofilia e la IL-5 è aumentata esclusivamente e caratteristicamente nella poliposi nasale, concordiamo nel sostenere che l'espressione finale della patologia polipoide rappresenta comunque l'evoluzione dei medesimi eventi immunofisiopatologici che sottendono alle due patologie.

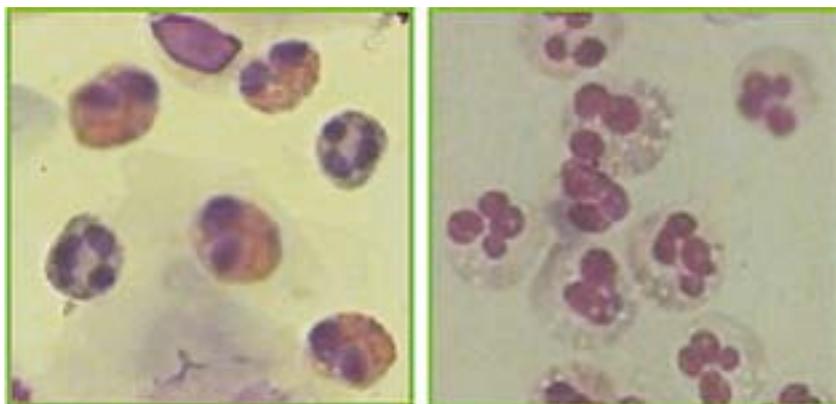
La rinosinusite e la poliposi nasale devono essere considerate patologie a etologia multifattoriale, soprattutto nelle forme ricorrenti e croniche. Se infatti nelle forme acute è in genere la virulenza dell'agente infettante, o lo stato immunologico dell'ospite, ad essere responsabile dell'incidenza e della severità dell'infezione, nelle forme a carattere ricorrente, ovvero nella evoluzione alla cronicizzazione ed alla iperplasia polipoide, sono i fattori propri dell'ospite endogeni anatomici e funzionali a condizionare la fisiopatologia nasosinusale e a determinare un più facile attacco da parte dei germi altrimenti poco virulenti.

In età infantile la rinosinusite si definisce cronica quando l'infezione sinusale persiste per più di 12 settimane o si verificano più di sei episodi all'anno con sintomi acuti della durata di almeno dieci giorni non suscettibili di risoluzione con trattamento medico e accompagnati da alterazioni iperplastiche della mucosa sinusale evidenziabili all'indagine TC dopo 4 settimane di trattamento medico senza intercorrenti episodi acuti.

A fronte di tali distinzioni schematiche che talvolta si discostano dalla realtà clinica, riteniamo che un criterio affidabile per un corretto inquadramento clinico delle rinosinusiti sia quello derivato da uno studio accurato della mucosa nasale e del secreto. Nelle forme acute prevale infatti una cellularità neutrofila nel muco e nella mucosa nasale quale espressione di un potenziamento locale della risposta antibatterica con fenomeni essudativi tipici (emorragia, necrosi tissutale), mentre nella iperplasia tissutale o polipoide tipica della rinosinusite cronica prevale una cellularità eosinofila (Fig. 3), linfocitaria con fenomeni proliferativi che sfociano anche in una vera e propria tendenza all'ispessimento e fibrosi o comunque caratterizzata da fenomeni tissutali irreversibili.

In definitiva, secondo il nostro parere, nella forma acuta sono presenti tutti gli elementi che ne caratterizzano la sintomatologia, mentre la forma cronica è caratterizzata da un ispessimento irreversibile della mucosa evidenziabile alle tecniche di imaging e quindi da considerare quale fattore di rischio per la recidiva. In mancanza di possibilità di effettuare routinariamente fini indagini anatomico-patologiche, quello che deve guidare maggiormente lo specialista è il senso clinico che deriva dalla pratica quotidiana e dallo studio della produzione scientifica; i numerosi simposi sulle rinosinusiti, la lettura di linee guida internazionali e di importanti documenti di indirizzo alla portata di tutti, rappresentano validi strumenti di aggiornamento.

In tale ottica risulta utile la classificazione che si basa sulla sintomatologia clinica e riconosce in sintomi e segni, considerati "maggiori", l'ostruzione nasale, la cefalea, il dolore e la dolorabilità di alcune zone della faccia, oltre che i disturbi della sensibilità olfattiva. Sono invece segni e sintomi "minori" la febbre, l'alitosi, la tosse stizzosa, l'astenia, il mal di denti e l'irritabilità nei bambini.



**Fig. 3:** analisi citologica del muco: a destra eosinofilia a sinistra presenza di neutrofili

Sulla modalità di presentazione clinica e sulla presenza di sintomi maggiori e minori è basato anche un sistema di classificazione a fini diagnostici. Secondo tale proposta la rinosinusite si definisce acuta quando sono presenti 2 sintomi maggiori di cui uno è l'ostruzione. È evidente comunque che tale definizione, appare poco specifica e sensibile in quanto non vengono considerati né la durata degli episodi né le alterazioni della mucosa dimostrabili con l'indagine TC o con evidenze diagnostiche endoscopiche.

### **Epidemiologia**

La rinosinusite essendo la più frequente sequela del raffreddore comune o di rinopatie vasomotorie, rappresenta la patologia delle alte vie aeree in assoluto più trattata non solo nell'adulto, ma anche nel bambino. Se si tiene conto che almeno il 90% della popolazione presenta episodi di raffreddore comune nell'arco dell'anno, è facile considerare quanto sia elevato l'impatto della rinosinusite nella società<sup>3</sup>.

La prevalenza della patologia rinosinusale assume peculiare rilievo nei pazienti affetti da patologia delle vie aeree: l'incidenza di sequela rinosinusale è del 25-30% nei rinitici, del 43% nei pazienti asmatici<sup>4</sup>. Rossi et al<sup>5</sup>. hanno dimostrato che l'87% di adulti con asma presentano anomalie dei seni all'indagine tomografica. Nishioka<sup>6</sup> riporta che la sintomatologia asmatica e la necessità di terapia medica per l'asma risulta ridotta dopo interventi chirurgici sui seni paranasali in bambini con sinusite ed asma.

La relazione tra rinopatia allergica ed incidenza della rinosinusite è stata sottolineata da studi in cui viene stimata una percentuale variabile dal 50 all'84% di positività ai test cutanei per allergeni comuni in pazienti candidati a chirurgia funzionale per rinosinusite cronica<sup>7,8</sup>.

Secondo rilievi del National Health Interview Survey l'incidenza della rinosinusite cronica negli Stati Uniti era stimata attorno al 14,3% della popolazione nel 1995, per un totale di circa 37 milioni di persone affette<sup>9</sup>. La prevalenza risulta più alta nel sesso femminile con un rapporto femmine/maschi di 6/4 e tende ad aumentare con l'età con una media di 2,7% e 6,6% rispettivamente nelle decadi 20-29 e 50-59. Dopo i 60 anni l'incidenza tende ridursi al 4,7%<sup>10</sup>. Nei soli Stati Uniti si stima che vengano effettuate da 18 a 22 milioni di visite all'anno per con un costo sanitario di 3.39 bilioni di dollari dei quali un terzo per l'acquisto di antibiotici e due terzi relativi a visite ambulatoriali e ospedalizzazioni senza considerare i costi di gestione delle patologie concomitanti e delle possibili complicanze<sup>11</sup>.

In Europa la prevalenza della rinosinusite cronica è stimata attorno all'8% mentre in Italia si attesta attorno al 5%<sup>12</sup>. Tali differenze sono da attribuire alle

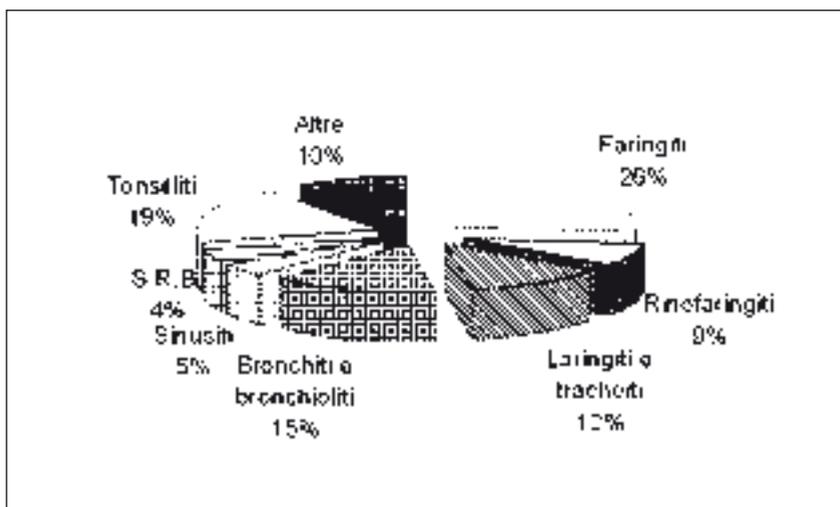


Fig. 4: epidemiologia delle infezioni delle vie aeree superiori

differenze di metodologia diagnostica ed ad approcci multidisciplinari che vedono coinvolti, nella diagnosi della rinosinusite cronica oltre agli otoiatri, pneumologi, allergologi e medici generici che non sempre inquadrano in maniera omogenea la patologia. La differenza tra le casistiche Europee e il dato Italiano è giustificata inoltre dal fatto che negli studi Italiani vanno aggiunte le percentuali, pari al 3,8%, attribuibili alla sindrome rinobronchiale, in cui il processo flogistico rinosinusale determina iperreattività e sintomatologia asmatiforme delle vie aeree inferiori<sup>13</sup>. (Fig. 4)

### Patogenesi

Diverse condizioni congenite o acquisite, anatomiche o funzionali, da causa endogena od esogena, sono individuabili all'origine della genesi multifattoriale della rinosinusite; per potersi manifestare clinicamente con la sintomatologia tipica, sono tutte accomunate da un medesimo step patogenetico dominato dall'edema e dalla flogosi della mucosa delle aree chiave rappresentate dal complesso ostio-meatale per il compartimento anteriore, e dal recesso sfeno-etmoidale per il posteriore<sup>14</sup>.

Il complesso ostio-meatale, delicata area della parete laterale del naso, può essere considerato una vera e propria unità funzionale che include gli ostii del seno mascellare, le celle etmoidali anteriori con i relativi ostii, l'infundibolo etmoidale, lo iatus semilunaris ed il meato medio (Fig. 5 A).

È attraverso gli osti che vengono garantiti la normale ventilazione e un efficiente drenaggio delle secrezioni raccolte nei seni (Fig. 5 B). Condizioni in grado di

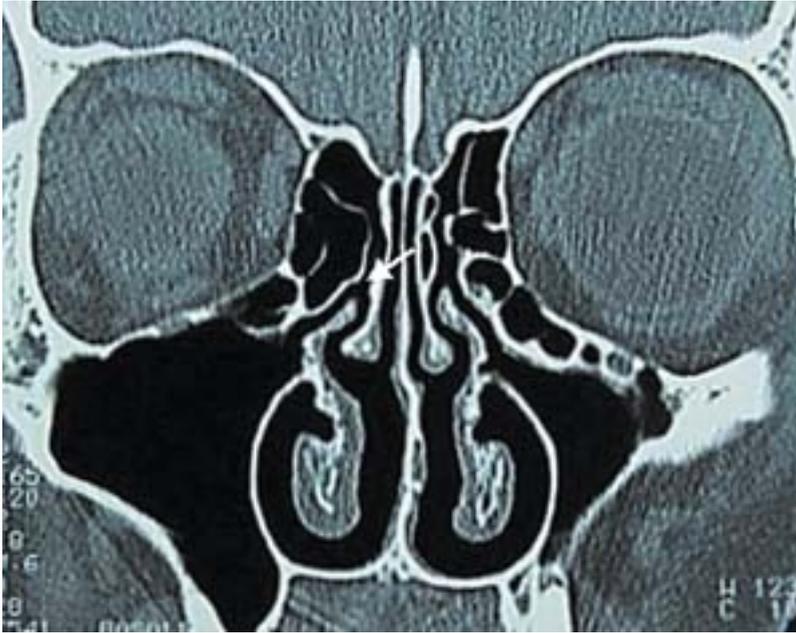


Fig. 5 A: complesso ostio meatale

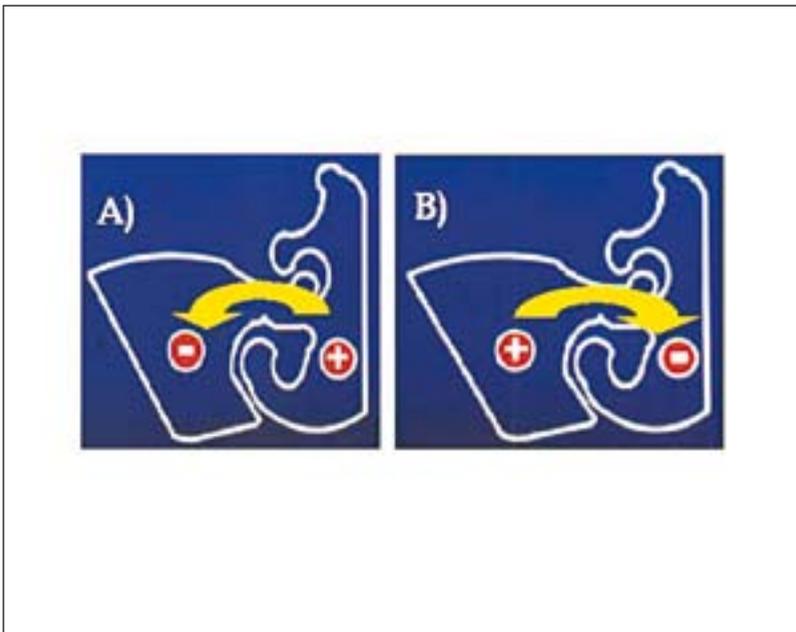


Fig. 5 B: fisiologia sinusale : scambi gassosi rinosinusalì

alterare il diametro naturale dell'ostio (5 mm circa quello del seno mascellare; 2 mm circa gli osti delle celle etmoidali e del seno sfenoidale) determinano una cascata di eventi che, se non prontamente interrotti, possono sfociare nella affezione acuta o rappresentare il fattore predisponente la flogosi cronica. L'ostruzione degli ostii può essere determinata da condizioni anatomiche quali deflessioni settali associate o meno a dismorfismi piramidali, ad ipertrofia dei turbinati inferiori e medi, a malformazioni congenite delle strutture della parete laterale nasale quali la concha bullosa (Fig. 6 A, B, C, D, E), una curvatura paradossa del turbinato medio, la megabulla ed altre malformazioni più rare; la presenza prolungata di corpi estranei così come processi espansivi monolaterali possono sostenere, oltre che una propria sintomatologia tipica, anche la sovrapposizione sintomatologica di una affezione rinosinusale<sup>15</sup>. Senza dubbio comunque le condizioni più frequenti che possono determinare edema della mucosa ostiale sono episodi duraturi o ricorrenti di rinite virale e le rinopatie vasomotorie allergiche e non.

La liberazione dei mediatori della flogosi nella risposta allergica, è responsabile della aumentata permeabilità con edema della mucosa ostiale e innesco del ciclo sinusale patologico. Analogamente la rinosinusite può essere la conseguenza dell'iperreattività nasale aspecifica mediata da trasmettitori postgangliari simpatici o parasimpatici o da altri mediatori rilasciati da terminazioni nervose sensitive quali il peptide vasoattivo intestinale (VIP), la somatostatina o il peptide Y<sup>16</sup>.

Alla genesi della rinosinusite sono considerati a ragione fattori predisponenti anche tutte quelle condizioni in cui si modifica la normale composizione del muco, come la fibrosi cistica, o viene a mancare la normale motilità ciliare, come le discinesie ciliari primitive, la sindrome di Young e la sindrome di Kartagener<sup>17</sup>.

La chiusura dell'ostio domina la cascata di eventi patogenetici che si configura nel ciclo sinusale patologico: l'ostio chiuso non essendo infatti in grado di ventilare la cavità nè tanto meno di drenare le secrezioni e la diminuita concentrazione di O<sup>2</sup> associata al ristagno delle secrezioni fanno sì che il pH cambi alterando il fisiologico metabolismo della mucosa. Alterazioni epiteliali e ciliari modificano la capacità di trasporto mucociliare. Inoltre una mucosa alterata non è capace di esercitare un'adeguata difesa immunologica, il deficit di IgAs comporta un'inefficace attività batteriostatica, oltre che di neutralizzazione virale, opsonizzazione e aggregazione delle tossine batteriche.

Le variazioni nell'ambiente endosinusale creano un *pabulum* ideale per la moltiplicazione batterica. Le secrezioni ristagnanti sono causa di infiammazione tissutale e gli stessi batteri sviluppati nella cavità consumano l'ossigeno incrementando l'edema della mucosa e la produzione di muco, che a loro volta au-



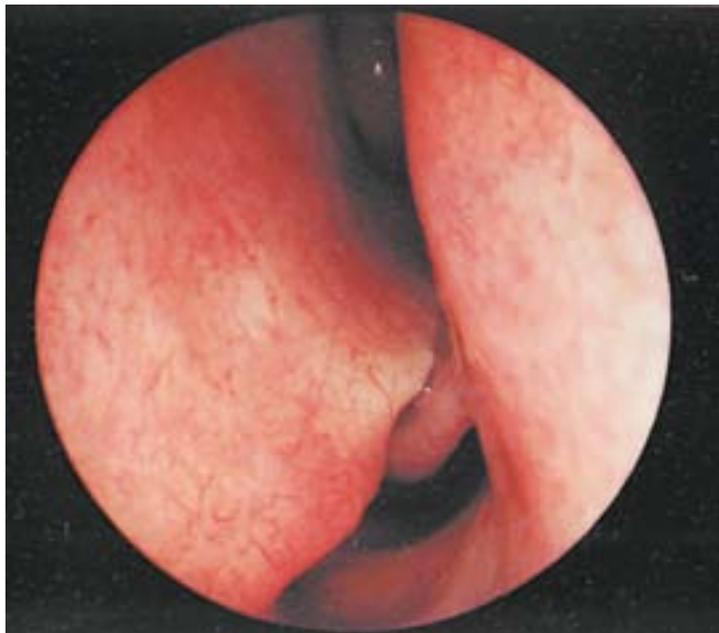
**Fig. 6 A:** concha bullosa



**Fig. 6 B:** ipertrofia del turbinato inferiore sinistro



**Fig. 6 C:** curvatura paradossa del turbinato medio



**Fig. 6 D:** sperone condro-vomeriano sinistro convesso



Fig. 6 E: turbinato medio bilobato: visione endoscopica

mentano la chiusura dell'ostio potenziando il circolo vizioso innescato dalla disfunzione ostiale. In una cavità chiusa, il processo sfocia facilmente in un evento patologico indipendente, che si automantiene per la stretta interdipendenza delle funzioni paranasali<sup>18</sup> (Fig. 7A, B).

Quindi la pervietà degli osti di drenaggio, l'integrità dell'apparato ciliare e un'adeguata produzione qualitativa e quantitativa di secreto, sono i fattori di di-



Fig. 7A



Fig. 7B

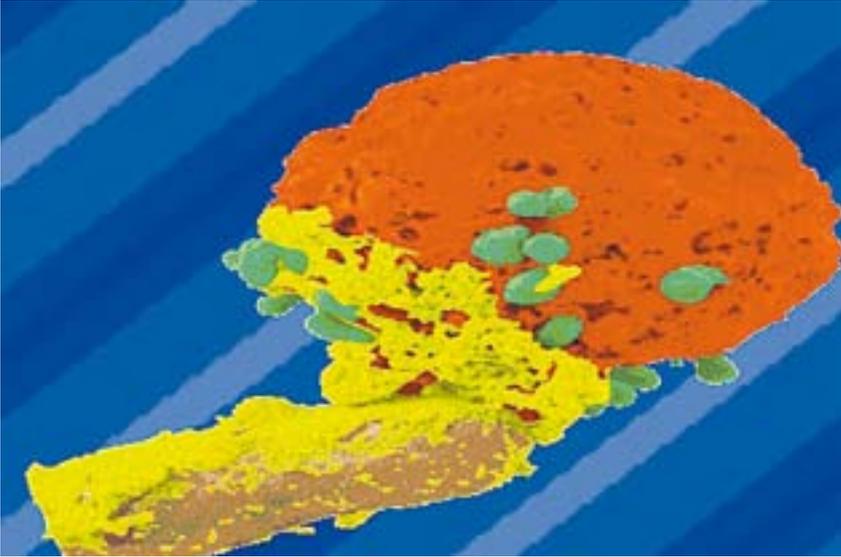
fesa delle cavità paranasali e se soltanto uno di questi viene meno si instaurano processi infettivi talvolta difficilmente risolvibili.

Una condizione eziopatogenetica cui dare importanza per le prospettive terapeutiche è la rinosinusite fungina eosinofila (AFR). Tale condizione è caratterizzata da fenomeni di ipereosinofilia non legata a reazioni di ipersensibilità di primo tipo, ma dovuta al richiamo di tali cellule infiammatorie da parte di antigeni fungini presenti nel muco nasale. Secondo tale teoria l'infiammazione minima persistente della mucosa nasosinusale tipica della rinosinusite cronica sarebbe dovuta al rilascio della Major Basic Protein (MBP) da parte degli eosinofili la cui produzione e chemiotassi è stimolata ed attivata dalla presenza di antigeni fungini nel muco nasale (Fig. 8 A, B, C, D, E, F, G, H, I, L, M, N, *per gentile concessione Mayo Clinic*)<sup>19</sup>. Solo successivamente per il danno mucosale indotto dai mediatori rilasciati dagli eosinofili si potrebbe avere una sovrapposizione batterica sub-acuta o cronica.

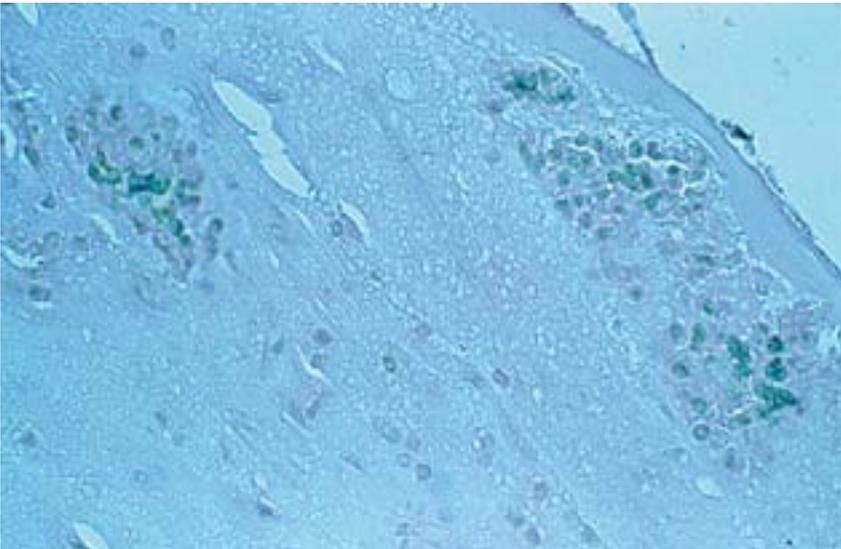
Altra condizione il cui interesse è crescente, pur se discusso, è la correlazione tra reflusso gastroesofageo (GER) e l'insorgenza della rinosinusite. Tale correlazione sembra essere rafforzata da studi recenti che dimostrano una maggiore frequenza di ricorrenza di rinosinusite cronica e poliposi nasosinusale in pazienti con GERD (Gastro-Esophageal Reflux Disease), sottolineando la necessità di un trattamento specifico mirato al controllo della condizione di base per prevenire le ricorrenze della patologia polipoide.

Negli ultimi anni il reflusso gastro-esofageo (GER) è stato identificato quale trigger patogenetico importante da considerare nel determinismo di numerose patologie delle alte vie respiratorie quali laringospasmo, laringiti, rino-otiti e rinosinusiti specie se ad andamento ricorrente e poco sensibili alle comuni terapie mediche.

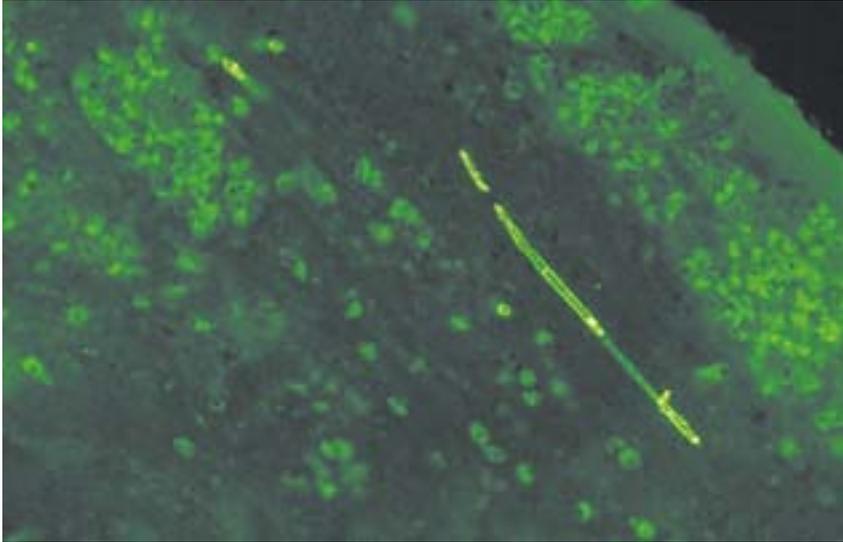
Numerosi studi hanno documentato un'alta prevalenza di GER in soggetti, anche di giovane età, con rinosinusite cronica suggerendo così che il reflusso con-



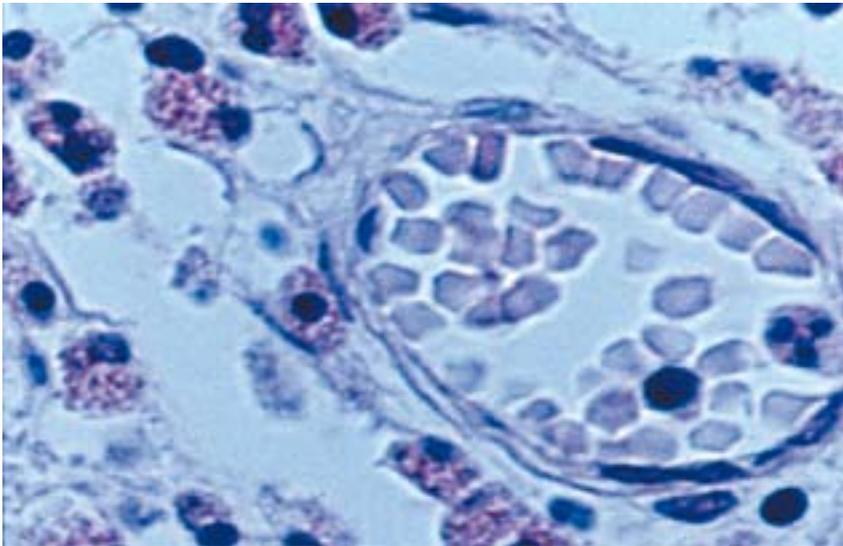
**Fig. 8 A:** rinosinusite fungina eosinofila. L'eosinofilo attacca una porzione di ifa fungina rilasciando MBP.



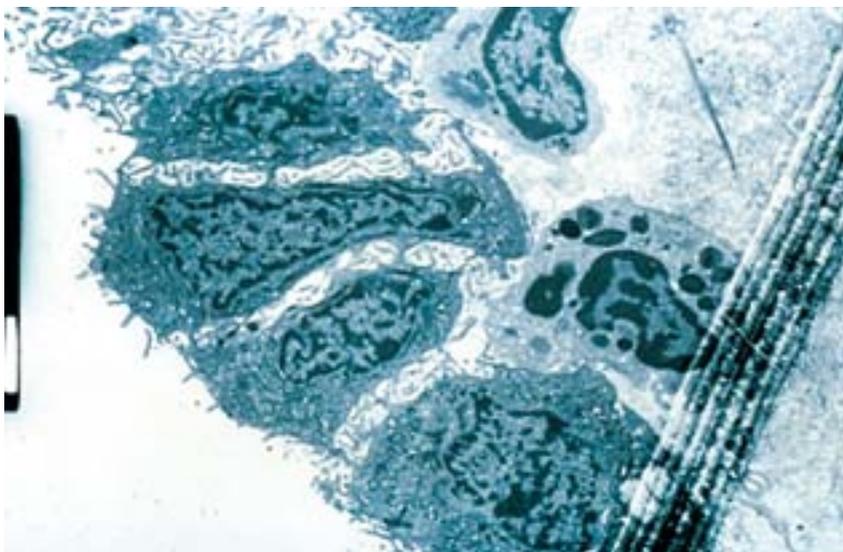
**Fig. 8 B:** colorazione standard del muco di un paziente con RSC. Non sono visibili ife fungine.



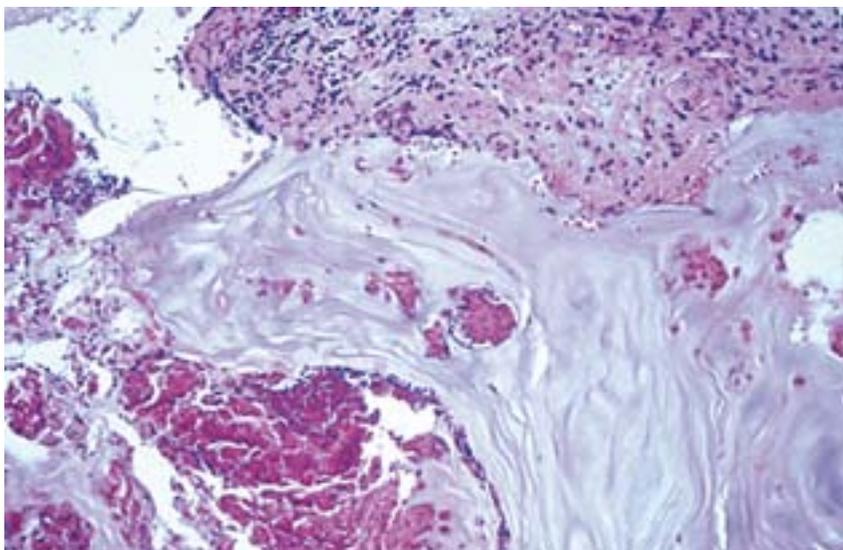
**Fig. 8 C:** la tecnica della chitinasi ad immunofluorescenza dello stesso campione mette in evidenza il microorganismo fungino.



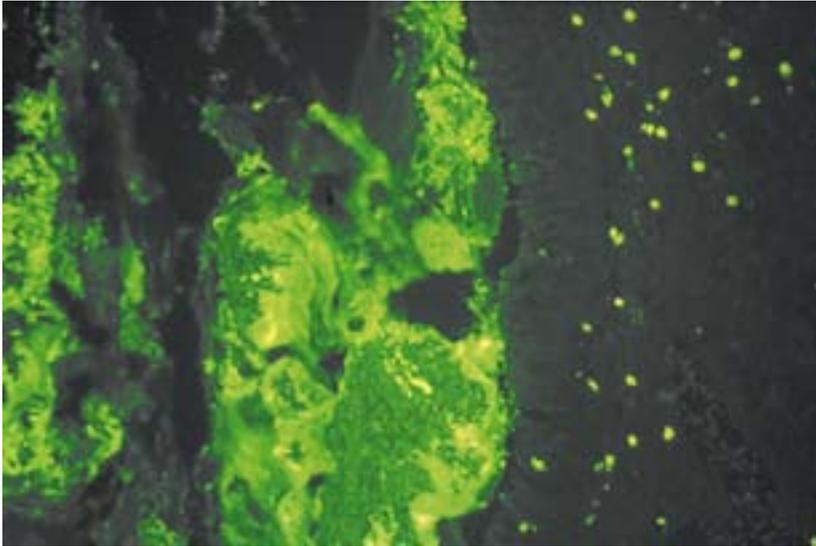
**Fig. 8 D:** istologia nella RSC. Evidente un vaso circondato da infiltrato eosinofili.



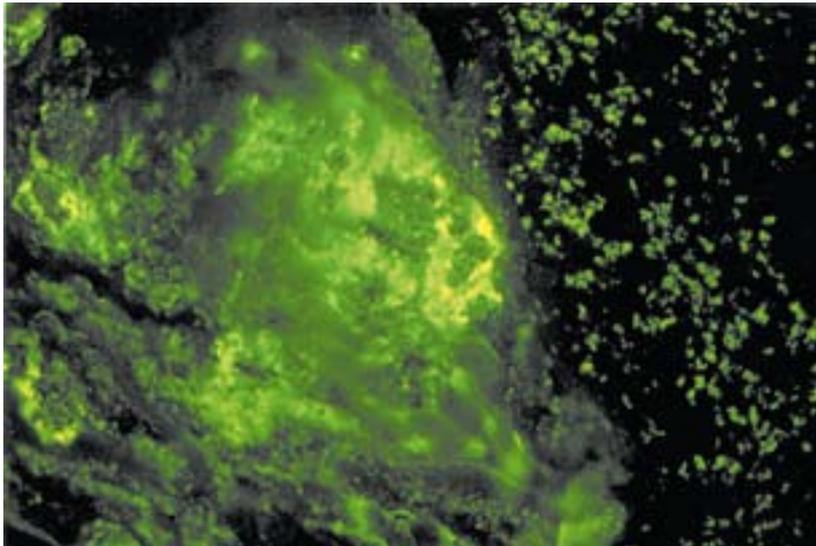
**Fig. 8 E:** una volta che gli eosinofili sono reclutati nella mucosa, migrano verso l'epitelio e lasciano il tessuto.



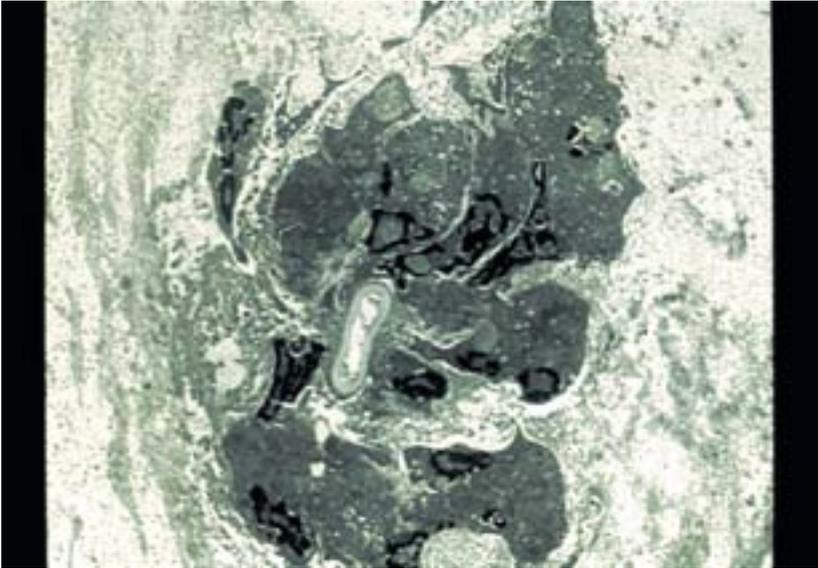
**Fig. 8 F:** eosinofilo degranulato immerso nel muco.



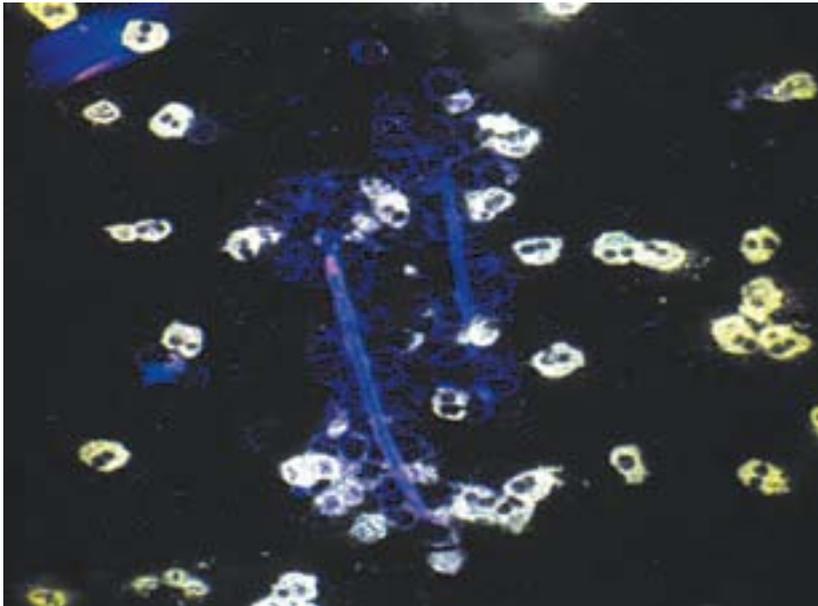
**Fig. 8 G:** degranulazione degli eosinofili nelle secrezioni (a sinistra) e eosinofili attivati ma non degranulati nella mucosa nasale (a destra).  
Da notare: a) l'epitelio non ancora danneggiato dalla MBP.



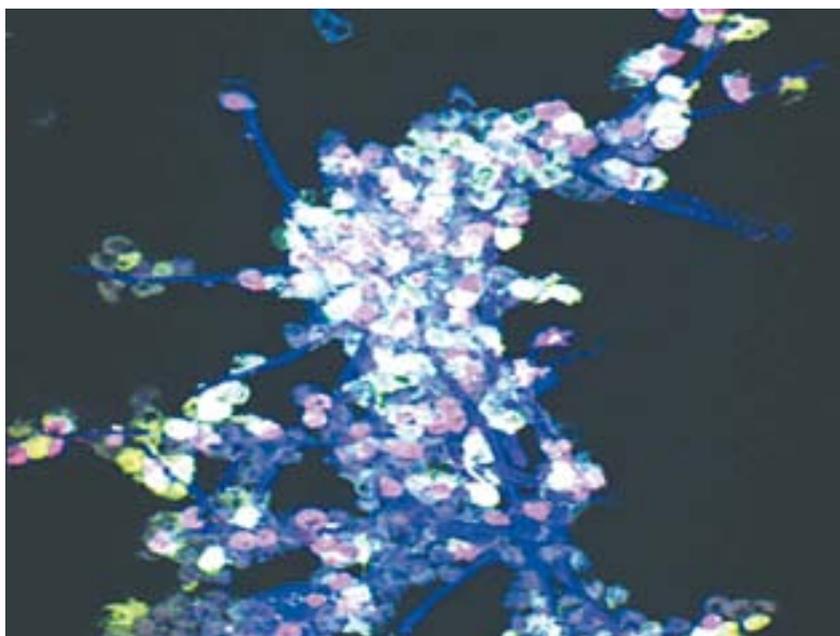
**Fig. 8 H:** degranulazione degli eosinofili nelle secrezioni (a sinistra) e eosinofili attivati ma non degranulati nella mucosa nasale (a destra).  
Da notare: a) le cellule integre all'interno della mucosa e l'impressionante rilascio dai granuli di proteine tossiche nel secreto; b) l'intensità dell'immunofluorescenza nel secreto in confronto alla mucosa.



**Fig. 8 I:** microscopia elettronica a trasmissione (TEM) della mucina eosinoflica di un paziente con RSC. L'immagine mostra 10-12 eosinofili raggruppati attorno all'ifa fungina.

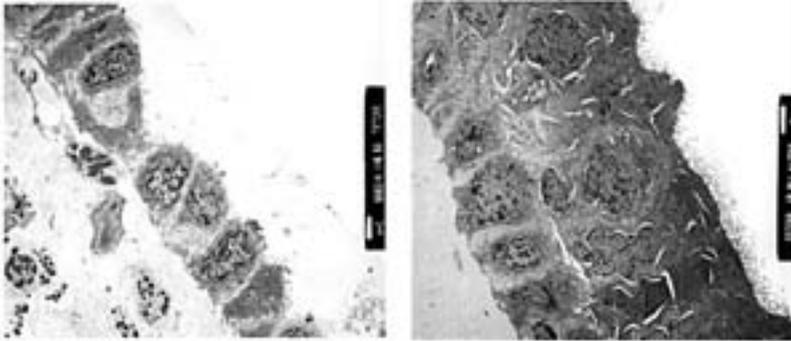


**Fig. 8 L:** Major Basic Protein (MBP) evidenziata in immunofluorescenza. Gli eosinofili che aderiscono ai funghi hanno rilasciato la MBP, mentre quelli alla periferia ne sono ancora carichi.



**Fig. 8 M:** sequenza temporale dell'attacco degli eosinofili ai funghi. Le cellule in giallo sono ancora cariche di Major Basic Protein (MBP), quelle in rosso hanno rilasciato i granuli, ma sono ancora vive e integre, le cellule blu scuro stanno già degenerando.

tribuisca all'instaurarsi di tale patologia<sup>20,21,22</sup>. Il rapporto tra GER e rinosinusite è ancora una volta da leggere alla luce della anatomo-fisiologia della mucosa nasosinusale, ovvero di quella che riveste gli ostii che, se interessata da un evento flogistico in grado di determinarne edema, innesca il ciclo sinusale patologico. Il meccanismo tramite il quale il materiale acido refluito può interessare la mucosa del naso e dei seni non è ancora ben chiarito. Dai numerosi lavori presenti in Letteratura, molti dei quali limitati dalla poca chiarezza relativa alle metodiche di determinazione del pH esofageo<sup>23</sup>, è possibile estrapolarne essenzialmente due: il primo fa riferimento all'azione diretta del materiale acido refluito sulla mucosa respiratoria con conseguente edema ed ostruzione del complesso ostio-meatale<sup>24</sup>. Il secondo è da attribuire ad un fenomeno riflesso, relativo ad una iperreattività del sistema nervoso autonomo esaltata dal materiale refluito, capace di determinare edema degli ostii<sup>25</sup>. Un nostro recente studio su soggetti di età tra 1 mese e 16 anni ha evidenziato il rapporto esistente tra le due condizioni cliniche tenendo conto delle tracce pH metriche e della presenza di rinosinusite. Di 150 pazienti con patologia da reflusso, 77 presentavano manifestazioni atipiche, tra le quali abbiamo rilevato in 35 soggetti riniti ricorrenti. Dal momento che di questi 16 (20.7%) risultavano negativi per patologia allergica, riteniamo razionale crede-



**Fig. 8 N:** erosione dell'epitelio nei pazienti con RinoSinusite Cronica (RSC).

Microscopia Elettronica a Trasmissione (TEM) di mucosa nasale nella RinoSinusite Cronica (RSC) (sinistra), e nel controllo sano (destra).

A sinistra gli strati più superficiali dell'epitelio sono completamente erosi. Lo strato basale di cellule epiteliali è ancora presente, e ciò è suggestivo di un danno proveniente dal versante esterno. Si possono osservare gli eosinofili intatti nel tessuto, ma la barriera protettiva epiteliale non è più funzionante. Il danno epiteliale causato dagli eosinofili rende ragione della predisposizione dei pazienti affetti da RinoSinusite Cronica (RSC) a contrarre superinfezioni batteriche.

Per contrasto a destra è visibile un epitelio respiratorio intatto in una biopsia di controllo sano. Si possono notare lo strato basale di cellule epiteliali, l'epitelio pluristratificato colonnare e le ciglia intatte.

re al ruolo del GER nella patogenesi delle rinopatia soprattutto qualora i dati pHmetrici risultano alterati. Pertanto risulta utile sottoporre i soggetti con riniti ricorrenti e rinosinusiti croniche resistenti ai comuni trattamenti ad indagini atte ad identificare un'eventuale presenza di reflusso.

A nostro avviso, il monitoraggio del pH per 24h con doppia sonda (esofagea e faringea) rappresenta il gold standard di tale indagine<sup>23</sup>.

### Microbiologia

Tra gli agenti etiologici i virus comunemente responsabili di rinosinusite acuta sono gli stessi che determinano sindromi da raffreddamento e riniti; i più comuni sono i *Rhinovirus*, i *Coronavirus*, *Mixovirus* e gli *Adenovirus* tutti responsabili di manifestazioni epidemiche. Il meccanismo attraverso cui i virus possono condizionare la patologia rinosinusale è mediato dalla alterazione delle difese immunologiche locali indotta dalla infezione virale prolungata, con più facile adesione da parte dei batteri residenti saprofiti e non residenti, alle cellule epiteliali con superamento della barriera mucosale.

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che gli agenti eziologici responsabili della rinosinusite acuta o della riacutizzazione di una forma cronica sono sia nell'adulto che nel bambino i germi appartenenti all'"Infernal trio":

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* responsabili di rinositi rispettivamente circa nel 25-30%, 20%, 10-15%<sup>20</sup> dei casi. Oltre a tali specie germi isolati sono lo *Staphylococcus aureus* (3%), le enterobacteriacee e batteri anaerobi<sup>27</sup> (Fig. 9).

La patogenicità dello Pneumococco e della *Moraxella* è stata recentemente confermata da studi incentrati alla dimostrazione dell'internalizzazione batterica nelle cellule epiteliali quale meccanismo di resistenza a comuni trattamenti antibiotici. Lo *Streptococcus pneumoniae* ad esempio viene endocitato all'interno della cellula epiteliale grazie alla possibilità di legame della sua adesina SpsA con il recettore per le immunoglobuline polimeriche pIgR contestualmente al trasporto intercellulare delle IgAs. L'*Haemophilus influenzae* è invece in grado di legarsi e penetrare all'interno delle cellule epiteliali tramite il legame di una sua fimbria con la molecola di adesione ICAM-1<sup>28</sup>.

Isolati da aspirati sinusali, nell'ultimo decennio particolare attenzione è stata concentrata sul ruolo patogeno del *Mycoplasma pneumoniae* e della *Chlamydia pneumoniae*, responsabili sia di alcune forme acute che soprattutto delle forme croniche in percentuali variabili dal 30 all'80%<sup>29</sup>.

La batteriologia della rinosinusite cronica non trova comunque concordanti risultati tra le varie casistiche perché differenti sono le modalità di prelievo del campione. In genere nelle rinosinusiti croniche opera una flora mista, composta

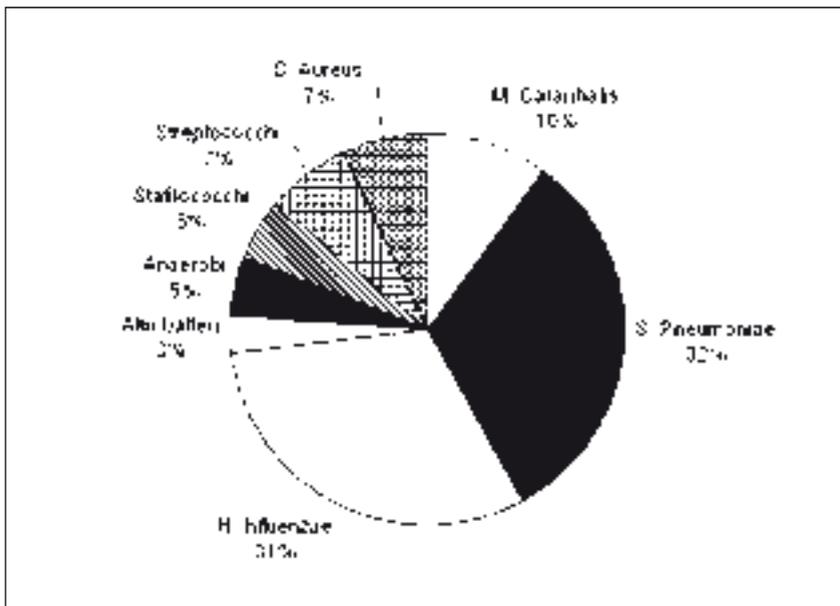


Fig. 9: eziologia delle rinosinusiti

da aerobi e anaerobi: tra i primi sono prevalenti gli streptococchi e gli stafilococchi, lo *Pseudomonas* e il *Proteus*, tra gli anaerobi i *Bacteroides* e il *Fusobacterium*. Nel 1991 Doyle et al.<sup>30</sup> da colture su aspirato etmoidale hanno riportato una prevalenza di *Staphylococcus coag. negativo* ed aureus mentre in misura minore sono stati isolati *Haemophilus influenzae* e Pneumococco. Muntz e Lusk hanno svelato la presenza di Streptococco alfa-emolitico e *Staphylococcus aureus*<sup>31</sup>.

Quale fenomeno di cronicizzazione ovvero di resistenza ai comuni antibiotici negli ultimi anni un ruolo eziologicamente determinante è stato attribuito alla possibilità di alcuni batteri di formare biofilm e, data l'importanza di tale momento patogenetico, rimandiamo al capitolo dedicato.

Un inciso meritano la descrizione e la chiarificazione dei meccanismi immunologici ed infiammatori che sottendono alla rinosinusite cronica iperplastica con polipi nasali. La poliposi nasale (PN), così come l'asma, rappresenta secondo le più moderne acquisizioni di fisiopatologia, l'espressione finale di un processo infiammatorio cronico in cui la mucosa respiratoria irritata da agenti patogeni quali virus, batteri, antigeni fungini, aeroallergeni, particelle chimiche, inquinanti ambientali, viene cronicamente danneggiata dai mediatori liberati da cellule proprie della risposta infiammatoria ed immunologica. Le reazioni immunologiche che si realizzano a livello della mucosa nasosinusale in risposta ad insulti esogeni possono essere così sintetizzate:

- 1) accumulo di citokine pro-infiammatorie (IL-2 ed IFN-gamma prodotte dai linfociti Th1; IL-4 e IL-5 prodotte dai Th2), che mostrano effetti sulla crescita, differenziazione, migrazione ed attivazione delle cellule infiammatorie;
- 2) produzione di molecole di adesione (ICAM-1) che inducono il travaso delle stesse cellule dal compartimento vascolare a quello tissutale;
- 3) espressione di antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II, evento fondamentale per la presentazione dell'antigene e per l'attivazione della risposta immunologica<sup>32</sup>.

All'origine dei meccanismi appena descritti si trovano in realtà stimoli tra loro molto diversi. L'iperespressione di antigeni batterici (*Staphylococcus aureus*) e fungini (*Alternaria*) al pari degli allergeni inalati, potrebbe rappresentare il trigger scatenante la risposta infiammatoria. La presenza di colonie di *Staphylococcus aureus* frequentemente dimostrato a livello della superficie dei polipi nasali, ha suggerito, per esempio, l'ipotesi dell'implicazione di un superantigene nella patogenesi della PN<sup>33</sup>. Le esotossine prodotte dallo *Staphylococcus aureus* (*Staph.* esotossina A, B, e tossina 1 della sindrome dello shock tossico). Tali esotossine sono in grado di agire come superantigeni determinando, a livello di specifiche regioni (regione beta variabile-Vbeta) della parete laterale nasale, una iper-rego-

<b>Elementi Clinici</b>	
<b>Maggiori</b>	<b>Minori</b>
Dolore pressione facciale	Cefalea
Edema eritema facciale	Alitosi
Stenosi nasale	Affaticabilità
Rinorrea anteriore e o posteriore	Odontalgia
Disosmie	Tosse
Febbre (solo f. acute)	Dolore ovattamento au
	Febbre (solo f. croniche)

**Fig. 10:** sintomatologia delle rinosinusite

lazione dei linfociti Th1 e Th2 produttori di citokine (IL-2, IL-4, IL-5) a loro volta responsabili di una massiva attivazione di linfociti, macrofagi ed eosinofili cellule comunemente coinvolte nel processo infiammatorio cronico nasale. Inoltre, le esotossine derivanti dallo *Staphylococcus aureus* possono indurre localmente la sintesi di IgE policlonali<sup>34</sup>.

Da queste recenti acquisizioni patogenetiche sulla rinosinusite cronica iperplastica emerge la possibilità di nuovi approcci terapeutici quali anticorpi monoclonali diretti contro l'IL-5<sup>35</sup>, anticorpi diretti contro le IgE e cicli di trattamento antibiotico diretti contro lo *Staphylococcus aureus*. A tal proposito alcuni Autori suggeriscono quali antibiotici i macrolidi a basso dosaggio poiché, oltre ad essere dotati di uno spettro antibatterico ampio verso i comuni patogeni del distretto rinosinusale, sembrano in grado di prevenire la formazione di biofilm da parte dello *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*<sup>36</sup>. Ed infatti, proprio alla produzione di biofilm da parte di alcuni batteri sembra essere legata la tendenza alla recidiva della PN così come una sfavorevole evoluzione dopo chirurgia endoscopica sinusale<sup>37</sup>.

Agli studi condotti dalla Mayo Clinic abbiamo già fatto riferimento nel paragrafo relativo alla patogenesi della rinosinusite cronica al quale si rimanda il lettore<sup>19</sup>.

## **Diagnosi clinica e strumentale**

Il quadro clinico delle forme acute è generalmente stereotipato con sintomatologia dominata da almeno due sintomi maggiori quali: stenosi respiratoria nasale, dolore/tensione facciale, edema/eritema facciale, rinopiorrea anteriore o posteriore, ipo-anosmia e febbre; tale sintomatologia può essere o meno associata a uno o più sintomi minori: cefalea, alitosi, astenia, tosse e ovattamento auricolare (Fig. 10). L'ostruzione nasale deve sempre essere presente.

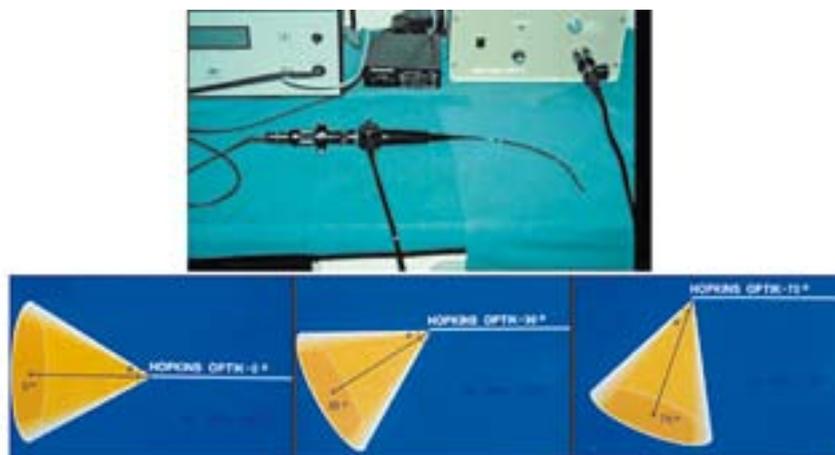
Nella forma acuta, in particolare, la fenomenologia algica facciale indirizza verso una diagnosi abbastanza precisa senza la necessità di ricorrere all'indagine radiologica. Il dolore prevalentemente localizzato o irradiato a livello fronto-orbitario in corrispondenza della radice del naso, è suggestivo di un coinvolgimento frontale esacerbato dalla pressione all'emergenza del nervo sovraorbitario; il dolore orbitario a livello del canto mediale è tipico di una etmoidite specie se esaltato dalla digitopressione a livello dell'osso lacrimale, se invece è prevalentemente localizzato alla guancia, a livello della arcata dentaria superiore o in corrispondenza dell'emergenza del nervo infraorbitario, è suggestivo di rinosinusite mascellare acuta. Meno caratteristico il dolore al vertice o occipitale delle forme sfenoidali.

Il coinvolgimento flogistico contemporaneo di tutti i seni (pansinusite) è tipico delle forme acute poiché sempre è tale la modalità di esordio. La clinica può variare dalla cefalea associata a rinorrea sierosa della forma catarrale, alla rinorrea purulenta anteriore e posteriore con febbre, fotofobia, torpore intellettuale, rinolalia chiusa e iposmia della forma purulenta. Nelle rinosinusiti acute la febbre è più comune nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti nei quali è generalmente limitata alle prime fasi.

Nella descrizione dei sintomi tipici della rinosinusite il sintomo tosse, soprattutto in età infantile, dovrebbe essere considerato dirimente. Riteniamo che la tosse rappresenti talvolta l'unico sintomo di una rinosinusite cronica soprattutto quando questa determini iperreattività bronchiale.

La diagnosi di una forma cronica appare più difficile poiché i sintomi sono spesso sfumati e non sempre caratteristici come per le forme acute. Il paziente giunge al medico per astenia, alterazione delle fasi del sonno, sensazione di pesantezza al viso, difficoltà respiratoria nasale e alterazione dell'olfatto. Spesso gli unici sintomi sono la stenosi nasale e una cefalea sfumata secondaria alla congestione della mucosa nasale.

Criterio diagnostico valido, poiché abbastanza correlato alla gravità radiologica e endoscopica e ad indagini strumentali oggettive, è quello relativo alla valutazione soggettiva della sintomatologia su una scala analogico-visiva (VAS) numerata (0-10) dei principali sintomi. L'ostruzione nasale riferita dal paziente



**Fig. 11:** rinofibroscopio flessibile e sistema di ottiche rigide per endoscopia

si correla generalmente con i dati scaturiti dalla misurazione rinomanometrica, così come il grado di diminuzione della sensazione olfattiva trova un corrispettivo nella indagine olfattometrica. Più difficile la valutazione – quantificazione della rinorrea. Il grading soggettivo dell’algia cranio-facciale si correla invece ad un maggior punteggio di staging endoscopico-radiologico.

Il momento clinico anamnestico oltre che rivelare i tipici sintomi assume peculiare importanza se il colloquio viene indirizzato alla ricerca di fattori o patologie predisponenti quali manifestazioni allergiche, infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori o volto alla ricerca di possibili sequele rino-otitiche o rino-bronchiali.

L’esame obiettivo otorinolaringoiatrico con rinoscopia anteriore e orofaringoscopia, al pari della raccolta anamnestica può essere dirimente in alcune forme acute particolarmente esuberanti dove la rinopiorrea anteriore e posteriore è facilmente reperibile; in tutti gli altri casi l’indagine oggettiva endoscopica appare imprescindibile (Fig. 11).

Tale metodica si rende necessaria per la visualizzazione di aree chiave delicate quali quella del meato medio o dell’agger nasi spesso coinvolte da fenomeni infiammatori. L’indagine endoscopica rispetto alla rinoscopia tradizionale permette una visualizzazione amplificata con un discomfort per il paziente trascurabile con adeguata decongestione e anestesia per contatto. Con endoscopi a 0°, 35° e 45° è possibile visualizzare ogni area delle fosse nasali, anche “attorno agli angoli” riducendo pertanto la necessità di indagini radiologiche.



**Fig. 12:** secrezione mucopurulenta a livello del meato medio in rinosinusite acuta



**Fig. 13:** poliposi nasosinusale di III grado – visione endoscopica

L'endoscopio flessibile, rispetto al rigido, a fronte di una minore definizione dell'immagine offre una maggiore semplicità d'uso con una maggiore tollerabilità da parte del paziente e soprattutto permette una riduzione del trauma indotto dall'endoscopio sulla mucosa assieme alla possibilità di visualizzare nello stesso momento il rinofaringe, l'ipofaringe e la laringe. Diametri minori a 2,7 mm (1,8-2,2 mm) possono essere utilizzati in sicurezza anche nei bambini e nei neonati.

Segni tipici di coinvolgimento infettivo dei seni paranasali descritti per la prima volta da Messerklinger sono lo swelling dell'area delle fontanelle (segno questo di empiema mascellare) la presenza di pus a livello dell'ostio del seno mascellare (Fig. 12) e l'edema della mucosa con o senza degenerazione polipoide<sup>37</sup> (Fig. 13). Mediante adeguata anestesia con l'utilizzo di strumenti che permettono una delicata medializzazione del cornetto medio, l'endoscopia diagnostica entra nella fase finale nella quale vengono ben visualizzate la parete laterale con la bulla etmoidalis, ed il processo uncinato.

Per la valutazione di un impegno mucosale dei seni, così come in previsione di interventi funzionali sui seni paranasali, l'esame con tomografia computerizzata rappresenta il gold standard. La radiografia standard per la scarsa definizione nelle forme croniche non ha oggi particolare razionale di utilizzo se non in alcune aree geografiche dove la TC non è disponibile.

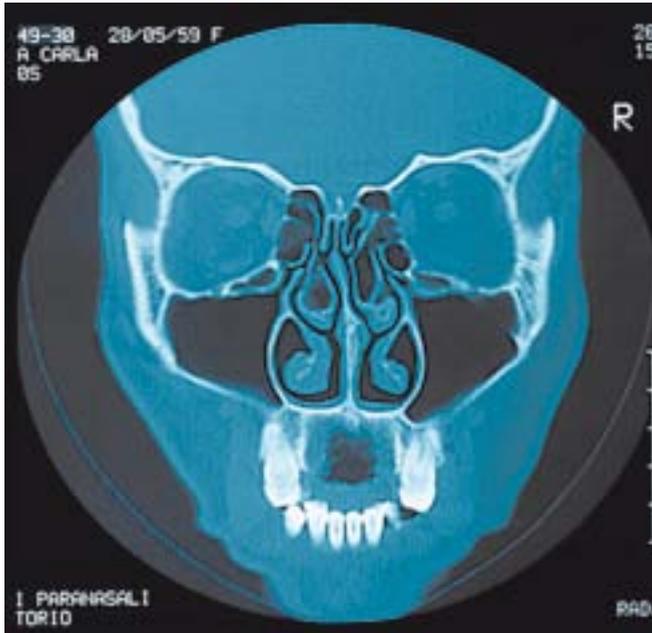
La TC ad alta definizione (HRCT) permette una esatta definizione dell'estensione della patologia così come delle aree delicate quali la lamina papiracea e la lamina cribrosa dell'etmoide che possono essere interessate dal processo flogistico o comunque devono essere ben inquadrare prima della chirurgia.

L'esecuzione della TC permette inoltre l'identificazione di quelle varianti anatomiche (Fig. 14 A, B) cui è stato accennato e che potrebbero rappresentare fattori scatenanti la rinosinusite ovvero documentando con precisione l'entità della patologia, ridurre i fattori di rischio per possibili complicanze dell'atto chirurgico (Fig. 14 C, D, E, F). Le scansioni tomografiche TC quindi, sono di complemento all'indagine endoscopica nella scelta della tecnica chirurgica e nella effettuazione dei vari steps chirurgici.

Dalla integrazione dei dati ottenuti dalla VAS sintomatologica, da punteggi specifici ricavati dalla TC e dall'endoscopia, è possibile fornire uno staging sottoforma di punteggio da valutare prima e dopo la terapia sia medica che chirurgica. Secondo la classificazione di Lund e Mackay<sup>38</sup> lo staging viene ricavato come segue:

punteggio endoscopico: Stadio 0: nessun polipo; Stadio 1: presenza di polipi confinati a livello del meato medio; Stadio 2: presenza di polipi che superano la testa del turbinato medio; Stadio 3 polipi che raggiungono il pavimento delle fosse nasali.

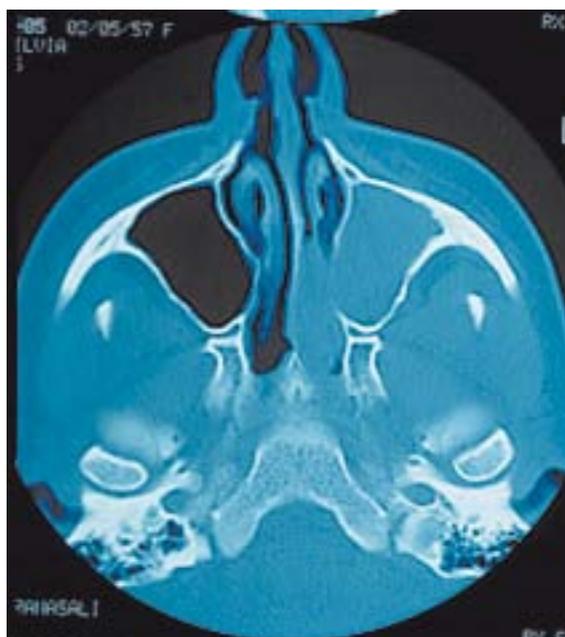
La presenza di rinorrea viene classificata in base alle caratteristiche macroscopiche 0: nessuna; 1: chiara e sottile; 2: densa e purulenta.



**Fig. 14 A:** TC coronale: concha bullosa sin; dismorfismo settale



**Fig 14 B:** TC coronale: versamento seno mascellare; dismorfismo dei turbinati



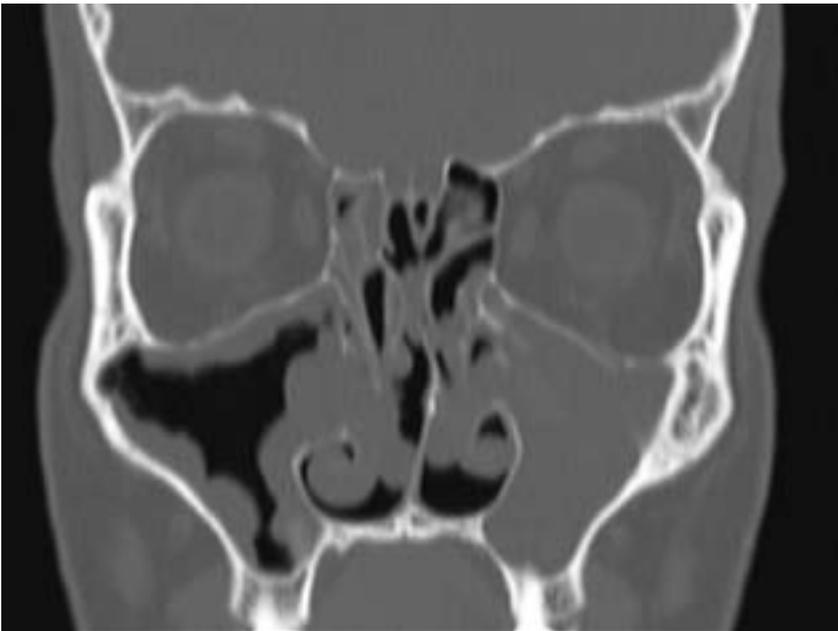
**Fig. 14 C:** TC assiale: poliposi nasale monolaterale sinistra: polipo antro-coanale



**Fig. 14 D:** TC coronale: poliposi nasosinusale bilaterale – rinosinusite cronica mascellare



**Fig. 14 E:** TC assiale: poliposi nasosinusale bilaterale – ostruzione del complesso ostio-meatale



**Fig. 14 F:** TC coronale: poliposi nasosinusale bilaterale – ostruzione del complesso ostio-meatale

Score Endoscopico	
Caratteristiche	Condizioni basali e Follow-up
Poliposi destra (0,1,2,3)	
Poliposi sinistra (0,1,2,3)	
Edema destro (0,1,2)	
Edema sinistro (0,1,2)	
Rinorrea destra (0,1,2)	
Rinorrea sinistra (0,1,2)	
<b>Punteggi post-operatori (Follow-up)</b>	
Cicatrice destra (0,1,2)	
Cicatrice sinistra (0,1,2)	
Crostosità destra (0,1,2)	
Crostosità sinistra (0,1,2)	
<b>Punteggio totale</b>	
<p>0=assenza di polipi; 1=polipi solo nel meato medio; 2=polipi oltre il meato medio ma che non bloccano la fossa nasale; 3=polipi che ostruiscono completamente il naso.</p> <p>Edema: 0=assente; 1=moderato; 2=severo</p> <p>Rinorrea: 0=assente; 1=chiara, sottile; 2=densa e purulenta</p> <p>Cicatrici: 0=assenti; 1=moderate; 2=severe</p> <p>Crostosità: 0=assente; 1= moderata; 2=severa</p>	

**Fig. 15:** Staging rinosinusite – score endoscopico

Score Radiologico TC		
Seno	DX	SN
Mascellare (0,1,2)		
Etmoide anteriore (0,1,2)		
Etmoide posteriore (0,1,2)		
Sfenoide (0,1,2)		
Frontale (0,1,2)		
Complesso ostio meatale (0 o 2)*		
<b>Punteggio totale</b>		
<p>0=nessuna anormalità;                      1=opacificazione parziale;                      2=opacificazione totale</p> <p>*0=non occluso; 2=occluso;</p>		

**Fig. 16:** Staging rinosinusite – score radiologico (TC)

Edema, cicatrici o crostosità sono altresì classificate in 0: assenti; 1: moderate; 2: gravi (Fig. 15).

Il sistema di stadiazione di Lund e Mackay<sup>38</sup> prevede l'interpretazione dell'indagine TC nella rinosinusite come segue, 0: nessuna anormalità; 1: opacizzazione parziale, 2: opacizzazione totale. Il punteggio viene dato bilateralmente per ogni seno: mascellare, frontale, sfenoidale, etmoide anteriore e posteriore. Considerando la difficoltà di applicazione di questa classificazione al complesso ostio-meatale, lo score per quest'ultimo è semplicemente definito come 0 se non coinvolto o 2 ostruzione (Fig. 16).

Viene inoltre aggiunto un punto per ogni variante anatomica documentata con la TC: assenza del seno frontale, concha bullosa, curvatura paradossa del turbinato medio e processo uncinato estroflesso, celle etmoidali infraorbitarie (celle di Haller), pneumatizzazione dell'aggei nasi.

Il sistema di staging di Lund-Mackay<sup>38</sup> prevede un punteggio massimo per ogni lato di 12 tenendo conto della opacizzazione di ogni singolo seno, del coinvolgimento del complesso ostio-meatale e delle varianti anatomiche.

## **Complicanze**

Lo sviluppo di possibili complicanze, pur se notevolmente ridotto rispetto all'era pre-antibiotica o quando la patogenesi e la microbiologia che domina le rinosinusiti acute non erano ancora ben chiarite, rappresenta ancor'oggi una evenienza temibile in rapporto alle severe conseguenze che ne derivano. Talvolta inoltre, l'esordio clinico e sintomatologico è rapidamente sormontato da segni e sintomi di una complicanza a dimostrazione di una evoluzione e prognosi "ab initio" non favorevoli specie in pazienti immunodefecati. Attualmente, grazie alle tecniche diagnostiche descritte e sempre più affidabili, ad un'ampia gamma di antibiotici a largo spettro e rapidità di azione e alla possibilità di interventi chirurgici dedicati al controllo della complicanza, di cui parleremo, se ne sono notevolmente ridotte l'incidenza e soprattutto la mortalità.

Le complicanze delle rinosinusiti vanno schematicamente divise in extracraniche (orbitarie e ossee) ed intracraniche.

Tra le complicanze ossee, la più importante è l'osteomielite del seno frontale. La patologia che si realizza per continuità, interessa prevalentemente la parete anteriore del seno frontale in quanto costituita da tessuto osseo spugnoso riccamente vascolarizzato. L'infezione, se non prontamente trattata, può dar luogo ad una raccolta ascessuale a livello sottoperiosteale. I principali sintomi di tale processo patologico sono: febbre elevata, cefalea gravativa ed edema delle parti molli, in particolare della palpebra superiore.

Le complicanze oculo-orbitarie sono appannaggio quasi esclusivo delle sinusiti etmoidali e frontali, per la stretta contiguità anatomica tra etmoide e cavità orbitaria attraverso la sottile lamina papiracea. La cellulite periorbitaria, fra tutte, è la complicanza più frequente e dal punto di vista clinico si presenta con dolore orbitario, edema palpebrale e febbre elevata e rappresenta spesso il quadro clinico d'esordio della rinosinusite in giovane età<sup>39</sup>.

L'ascesso subperiosteale, come le altre complicanze orbitarie, è dovuto al passaggio dell'infezione attraverso le sottili ossa che compongono l'orbita. Edema, eritema, chemosi e proptosi palpebrale sono sintomi d'esordio e il quadro può essere accompagnato da perdita del visus. L'ascesso orbitario è clinicamente caratterizzato da marcata proptosi e chemosi palpebrale, oftalmoplegia e danno visivo. Deiscenze anatomiche a carico delle sottili ossa che compongono l'orbita possono favorire ascessi subperiosteali: il quadro clinico accompagnato da perdita dell'acuità visiva è caratterizzato da chemosi e proptosi palpebrale. L'ascesso orbitario<sup>40</sup>, quale conseguenza di rinosinusite, è meno frequente di quello subperiosteale.

Le complicanze intracraniche includono meningiti, ascessi epidurali, subdurali, intracranici e tromboflebiti del seno durale<sup>41</sup>. Le forme che più frequentemente possono esitare in complicanze intracraniche sono quelle etmoidali e frontali.

L'ascesso intracerebrale appare la complicanza intracranica più frequente, soprattutto a livello del lobo frontale. Tuttavia il corredo sintomatologico che lo accompagna (papilla da stasi, cefalea, bradicardia e vomito "a bocca di barile") è riconducibile ad uno stato di ipertensione endocranica. L'ascesso si sviluppa più o meno lentamente ed è possibile evidenziarne diversi stadi: inizialmente esordisce come un'area di cerebrizzazione associata a cefalea. Infine, quando l'ascesso comincia ad espandersi, si può presentare un'improvvisa recrudescenza della cefalea, che spesso evolve in uno stato letargico. Altre importanti complicanze intracraniche, meno frequenti dell'ascesso intracerebrale, sono rappresentate da leptomeningite purulenta, ascesso epidurale ed ascesso subdurale.

Dal punto di vista microbiologico, i microrganismi patogeni più frequentemente responsabili di complicanze settiche sono rappresentati da molte specie di Streptococchi e Stafilococchi e soprattutto da batteri anaerobi, spesso produttori di  $\beta$ -lattamasi.

La diagnosi di complicanze intracraniche ed extracraniche a seguito di sinusiti acute e croniche si avvale sia di semplici esami di laboratorio, sia di tecniche radiologiche, quali TC e RMN.

Tra gli esami di laboratorio particolare rilevanza assume la conta dei globuli bianchi, la cui persistente elevazione in presenza di sinusite non responsiva al trattamento antibiotico, pur non essendo specifica, può essere indicativa di com-



**Fig. 17 A:** Cellulite periorbitaria – complicanza di rinosinusite etmoidale e mascellare



**Fig. 17 B:** invasione della cavità orbitaria dx per distruzione della lamina papiracea



Fig. 17 C: osteomielite del seno frontale – TC assiale

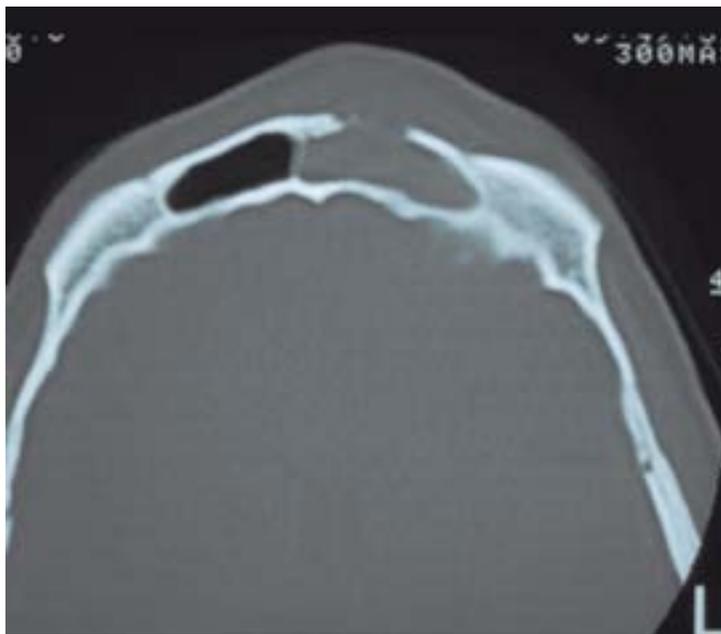


Fig. 17 D: osteomielite del seno frontale con esteriorizzazione – TC assiale



plicanza in corso. Inoltre nel sospetto di meningite è opportuno eseguire una puntura lombare con prelievo del liquido cefalorachidiano; nel caso di ascessi intracerebrali multipli tale metodica non è indicata (Fig. 17A, B, C, D, E, F).

### **Terapia medica**

Il filo conduttore di una adeguata terapia medica risiede nella conoscenza ed interpretazione della fisiopatologia delle rinosinusiti nelle quali l'alterazione anatomica e funzionale degli ostii rappresenta il *primum movens* di innesco del ciclo nasosinusale patologico e verso cui quindi, deve essere indirizzata la proposta terapeutica.

In linea con tale filo conduttore, nel 1994, nell'ambito della International Conference on Sinus Disease, sono stati stigmatizzati gli obiettivi principali del trattamento della patologia rinosinusale: eradicazione dell'infezione, riduzione della durata della patologia, prevenzione delle recidive.

Se da un lato la terapia antibiotica ragionata basata sulla conoscenza dell'epidemiologia e virulenza dei principali patogeni e sui principi basilari di farmacodinamica e farmacocinetica è il rimedio fondamentale del trattamento delle forme acute e di quelle ricorrenti, nelle rinosinusiti croniche, così come nella prevenzione, assume particolare importanza anche la terapia medica di supporto indirizzata a superarne l'etiologia e a curare il terreno danneggiato dal processo infiammatorio cronico.

Al fine di un ripristino delle normali funzioni ventilatoria e di drenaggio dei seni, il lavaggio delle fosse nasali è di primaria importanza sia con soluzioni saline isotoniche che ipertoniche, quest'ultime dotate anche di potere decongestionante grazie ai processi osmotici indotti dall'ipertonicità delle lavande. Somministrate come spray o docce nasali, permettono, oltre alla rimozione meccanica delle particelle potenzialmente lesive e del muco in cui le cellule infiammatorie possono ristagnare perpetuando la flogosi, il ripristino di una normale attività di clearance e di trasporto muco-ciliare<sup>42</sup>.

Il lavaggio risulta inoltre utile in tutte quelle situazioni in cui il muco è particolarmente denso o laddove siano presenti abbondanti crostosità come nella gestione post operatoria al fine di rimuovere coaguli ed impedire la formazione di aderenze o sinechie.

Introdotte nel bagaglio terapeutico del rinologo a partire dagli anni '70 sono state proposte sul mercato in formulazioni svariate, iso-ipertoniche, talora arricchite di oligoelementi quali il rame, lo zinco o il manganese che conferiscono loro blandi poteri antinfiammatori e antiallergici, da somministrarsi con modalità talora singolari. Una revisione Cochrane<sup>43</sup> ha voluto valutarne efficacia e sicurezza analizzando tutti gli studi disponibili in letteratura dal 1974.

Sono stati ricercati i trials randomizzati e controllati nei quali l'efficacia delle lavande nella patologia cronica nasosinusale veniva valutata nei confronti di nessun trattamento, placebo, quale terapia di supporto o quale terapia esclusiva. Quali parametri di efficacia è stato considerato lo score sintomatologico cui si è aggiunta, talvolta, una valutazione radiologica. È stata controllata la qualità metodologica e dalla miriade di studi rintracciati ne sono stati estrapolati solo otto; di questi tre valutavano l'efficacia della soluzione nei confronti di nessun trattamento, in uno verso placebo, in un altro come terapia di supporto, in un altro ancora nei confronti di un cortisonico topico. Altri due studi mettevano a confronto l'efficacia di soluzioni isotoniche e ipertoniche. Nel complesso le lavande si sono dimostrate ben tollerate ed efficaci quale terapia di supporto nelle rinosinusiti croniche. L'ipertonicità delle soluzioni sembra migliorare il quadro obiettivo, ma la sua efficacia sui sintomi è meno chiara. In ragione delle loro proprietà non tanto di lubrificazione delle cavità rinosinusali, quanto di rimozione degli elementi corpuscolati, di diluizione dei mediatori della flogosi e di riduzione dell'edema mucosale, i lavaggi nasali (da effettuarsi preferibilmente con soluzioni isotoniche) hanno ottenuto, negli ultimi anni, sempre maggiori consensi anche come terapia adiuvante nel trattamento delle patologie allergiche nasali.

La distribuzione mediante doccia nasale micronizzata "rhinowash" è a nostro avviso di basilare importanza per la peculiare distribuzione della soluzione sulla mucosa nasale che non può assolutamente essere garantita da spray nè tantomeno da aerosol le cui particelle di dimensioni  $< 50 \mu$  raggiungono direttamente l'albero tracheobronchiale<sup>44</sup>. La possibilità inoltre di "medicare" la soluzione con mucolitici, antibiotici e corticosteroidi topici, cui va aggiunta un'inegabile praticità e un'ottima compliance, fa della doccia nasale micronizzata uno strumento estremamente utile nel trattamento topico delle rinopatie e delle rinosinusiti soprattutto in età pediatrica. È importante ricordare che nelle rinosinusiti la doccia non raggiunge direttamente le cavità sinusali, salvo forse alcune cellule del labirinto etmoidale anteriore, ma la decongestione e il drenaggio delle secrezioni e dei mediatori della flogosi in corrispondenza dell'ostio-meato favorisce il ripristino della funzionalità delle cavità paranasali.

Nelle affezioni rinosinusali il deficit dell'attività mucociliare rappresenta il punto debole delle difese locali da cui dipende il successivo instaurarsi di eventuali affezioni flogistico-infettive, non solo nei distretti direttamente contigui come i seni paranasali, ma anche a livello di vie respiratorie inferiori.

Studi biochimici e istologici condotti sulle secrezioni delle cavità rino-sinusali hanno dimostrato importanti analogie tra il surfattante polmonare e la sostanza tensioattiva (STLS = surface tension lowering substance) che agisce a livello tu-

barico, come antiadesivo facilitandone l'apertura e come lubrificante fra lo strato gel e sol delle secrezioni rinosinusal<sup>45-46</sup>.

Per questo motivo tra i farmaci mucoregolatori Ambroxol<sup>47, 48</sup> grazie alla peculiare azione farmacologica di stimolazione del surfactante, costituisce, senza dubbio un valido presidio terapeutico, anche in associazione ad antibiotici e farmaci corticosteroidi.

Per contro, altre molecole come l'N-acetilcisteina precedentemente definite quali mucolitici più che non mucoregolatori limitandone l'azione alla capacità di fluidificare secrezioni eccessivamente dense, hanno mostrato recentemente una rinnovata attualità grazie alla possibilità di agire sulla matrice polisaccaridica del biofilm intaccandola e impedendone lo sviluppo e con esso la cronicizzazione dell'infezione<sup>49</sup>.

Se la diagnosi fa porre il sospetto di un substrato allergico, sarà prima di tutto indispensabile trattare la patologia di base con antistaminici per uso topico o sistemico. Esula dal presente trattato l'intenzione di entrare nel merito di efficacia, effetti collaterali e compliance degli antistaminici di prima e seconda generazione incluse le ultimissime molecole disponibili sul mercato prive dei temibili effetti cardi tossici quali la desloratadina, la levocetirizina, la fexofenadina e la rupatadina. È evidente comunque che tali molecole, mediante un meccanismo di competizione con i recettori H1, abbondantemente presenti su ghiandole, vasi e terminazioni nervose della mucosa nasale, si dimostrano utili nel prevenire e nel trattare l'edema e l'ipersecrezione locale a loro volta responsabili di ostruzione ostiale con innesco del ciclo sinusale patologico<sup>50</sup>. La loro efficacia risulta più evidente se utilizzate come terapia di supporto per ridurre gli starnuti e l'ostruzione nella rinosinusite acuta iperreattiva, mentre per le forme croniche non sono disponibili trials clinici randomizzati e controllati che ne consiglino l'uso routinario. A dispetto di questa considerazione, anche negli Stati Uniti che fanno della Evidence Based Medicine la loro bandiera, gli antistaminici orali sono abbondantemente utilizzati nel trattamento delle forme croniche su base iperreattiva<sup>51</sup>; ma qualche volta la pratica clinica, specie se basata su grossi numeri, vale più di qualsiasi valutazione dettata dalla EBM! Questa però è una considerazione del tutto personale.

Anche i cromoni possono essere utilizzati per il controllo del substrato allergico<sup>52</sup> più, tuttavia, per le loro caratteristiche di maneggevolezza e sicurezza che non per l'efficacia spesso non superiore a quella di una lavanda nasale correttamente eseguita<sup>53</sup>.

Se come è vero e come altrove sostenuto la rinosinusite deve considerarsi una complicanza della rinite allergica, l'immunoterapia specifica sistemica per via iniettiva o sublinguale o anche topica nasale, si pone quale valida terapia di supporto. Dati più specifici al riguardo sono riportati nel capitolo delle rinoottiti.

Recenti studi suggeriscono l'uso degli antileukotrieni nel trattamento delle rinosinusiti croniche e nella prevenzione delle ricorrenze della poliposi nasale. Gli antileukotrieni agiscono bloccando i recettori cellulari per i leukotrieni importanti mediatori della flogosi allergica, con un ruolo ormai codificato nella genesi della poliposi nasale e dell'asma in pazienti tolleranti e intolleranti all'aspirina: attivazione e chemiotassi degli eosinofili, promozione dell'adesione cellulare all'endotelio vascolare, riduzione della apoptosi eosinofila e promozione della sintesi di citochine chemotattiche (IL-4, IL-5 e GM-CSF)<sup>54</sup>.

Al fine di ripristinare rapidamente la pervietà dell'ostio il cui diametro risulta ridotto dall'edema e dalla congestione mucosa, l'impiego di decongestionanti nasali in spray o gocce può rivelarsi estremamente utile se pur per periodi limitati di tempo, per non incorrere nel fenomeno della rinopatia medicamentosa. Il loro razionale risiede nella potente azione decongestionante in grado di alleviare il sintomo ostruzione e di favorire la disostruzione dell'ostio interrompendo il ciclo nasosinusale patologico e favorendo al contempo la distribuzione all'interno delle fosse nasali dei farmaci somministrati per via inalatoria. Due caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica devono essere ben chiare nella scelta del decongestionante: la latenza e la durata d'azione. La prima, che caratterizza le amine simpaticomimetiche, consente un immediato sollievo dal sintomo ostruzione; la seconda, al contrario ridotta per adrenalina, nor-adrenalina e fenilefrina e spiccata per i derivati imidazolici (ossimetazolina e xilometazolina), consente di diradare nel tempo le somministrazioni allontanando il pericolo dell'assuefazione e della rinite medicamentosa. Un'equilibrata bilancia fra latenza e durata d'azione concorre a definire il decongestionante ideale (Tab. 1).

	<b>Latenza</b>	<b>Efficacia</b>	<b>Durata</b>
<b>Imidazolina nitrato</b>	↓	↔	↓
<b>Imidazolina solfato</b>	↓	↔	↓
<b>Ossimetazolina</b>	↑	↔	↑
<b>Tramazolina</b>	↓	↔	↑

Tabella 1 : Studi comparativi derivati Imidazolinici. Da D. Passali: Studio policentrico sull'attività decongestionante della tramazolina cloridrato. In *Around the nose* D. Passali Editor, 1988, 125-152

Recentemente per ossimetazolina, ma anche per xilometazolina sono stati messi in evidenza blandi effetti antinfiammatori e antiossidanti mediati dall'inibizione della sintesi dell'ossido-nitrico sintetasi<sup>55</sup>. Nel complesso comunque queste molecole, dotate sicuramente di un'estrema efficacia sul controllo del sintomo ostruzione vanno utilizzate con cautela e sono da proscrivere nei bambini, negli anziani e nei cardiopatici anche se somministrate localmente.

Notevole importanza terapeutica va riconosciuta ai cortisonici per uso topico (budesonide, flunisolide, triamcinolone acetone, fluticasone propionato, mome-

tasone furoato e l'ultimo nato fluticasone furoato)<sup>56-59</sup>. In teoria i loro effetti antinfiammatori sono dimostrabili sia nella flogosi sinusale allergica che nelle forme infettive. Trovano pertanto indicazione: nella rinosinusite acuta; nella profilassi delle forme ricorrenti; nelle sinusiti croniche con o senza degenerazione polipoide della mucosa; nel follow up post-chirurgico. Essi sono in grado di agire sulla flogosi allergica riducendo il numero dei basofili e degli eosinofili che infiltrano l'epitelio nasale, la secrezione di citochine chemotattiche, influenzando l'apoptosi cellulare e financo riducendo la sensibilità dei recettori colinergici; tutto ciò con scarsi o nulli effetti sistemici e attività anti-infiammatoria sovrapponibile a quella dei loro omologhi somministrati per via sistemica. Le molteplici modalità di somministrazione (spray meccanici predosati, polveri da inalare, soluzioni per aerosol o lavande nasali), consentono una flessibilità e personalizzazione estremamente efficace del trattamento.

Se utilizzati in associazione alla terapia antibiotica contribuiscono alla risoluzione della sintomatologia (ostruzione nasale, dolore facciale, secrezione nasale anteriore e posteriore); talora è registrabile un miglioramento, anche se non significativo, del quadro radiologico<sup>60</sup>.

L'assunzione di cortisonici per via sistemica (orale o parenterale) può avere risultati più efficaci su edema, numero degli eosinofili circolanti, redistribuzione dei linfociti T in altri compartimenti, mediatori flogistici (prostaglandine, leucotrieni, bradichinine, serotonina interferoni), stabilizzazione delle membrane dei lisosomi. Il limite che controindica tale scelta terapeutica è la più elevata frequenza di effetti collaterali tra i quali meritano di essere menzionati i disturbi gastrici nel trattamento a breve termine e la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in quello a lungo termine.

Gli antimicotici, come terapia topica sotto forma di lavande o somministrati per via sistemica, vanno ricordati per il trattamento della rinosinusite allergica fungina, (della quale abbiamo ricordato l'etiopatogenesi in accordo alla teoria di Kern e Ponikau<sup>19</sup>) e della sinusite invasiva fungina nella quale tuttavia la chirurgia è il trattamento d'elezione.

In uno studio randomizzato controllato verso placebo in doppio cieco su pazienti affetti da rinosinusite cronica e poliposi nasale, la somministrazione di amfotericina B sotto forma di lavande nasali/antrali si è dimostrata in grado di ridurre l'ispessimento della mucosa (risultato evidenziato sia mediante TC che all'ispezione endoscopica), ma non di ridurre la sintomatologia riferita dai pazienti<sup>61</sup>.

Studi clinici<sup>62, 63</sup> e sperimentazioni in vitro<sup>64</sup> hanno dimostrato l'effetto protettivo esercitato dall'inalazione di furosemide (diuretico dell'ansa) nei confronti dell'iperreattività bronchiale a stimoli diversi (propanololo, metabisolfito, esercizio fisico) in soggetti asmatici. Il meccanismo antinfiammatorio attraverso il

quale si eserciterebbe il ruolo protettivo della furosemide è l'inibizione della produzione e del rilascio di citochine infiammatorie quali l'IL-6, IL-8 e il TNF- $\alpha$  dai mastociti periferici<sup>64</sup>.

La nostra esperienza è relativa all'impiego della furosemide per via inalatoria nella prevenzione delle recidive della poliposi nasosinusale e trova il suo razionale, oltre che nell'effetto antiiperreattivo/antinfiammatorio appena descritto, nell'azione antiedemigena propria del diuretico<sup>65</sup>.

Ma l'immunoflogosi non ha ancora finito di mostrarci le intricate maglie della sua rete: come noto da tempo, la rinosinusite cronica associata a poliposi è caratterizzata istologicamente da edema e infiltrazione eosinofila accentuata con polarizzazione linfocitaria Th2 e concentrazioni elevate di IL-5 e IgE. Esiste un'eccezione a questo quadro così costante ed è la poliposi nasale nei bambini affetti da fibrosi cistica. Nei polipi di piccoli pazienti affetti da fibrosi cistica l'infiltrazione infiammatoria è prevalentemente neutrofila, i livelli di ECP (Eosinophil Cationic Protein) sono bassi, mentre elevata è la concentrazione di mieloperossidasi (MPO) di derivazione neutrofila. Nei polipi di soggetti adulti di razza asiatica (cinesi) Bacher<sup>66</sup> ha recentemente evidenziato un quadro istologico del tutto sovrapponibile a quello dei pazienti affetti da fibrosi cistica pur se clinicamente, sintomatologicamente e alle indagini di imaging la patologia non differiva da quella dei soggetti di razza caucasica. Una più approfondita analisi delle citochine infiammatorie e dei loro fattori di trascrizione ha evidenziato una virtuale assenza di IL-5 e del suo fattore di trascrizione GATA3, normalmente iperespressi nei soggetti di razza caucasica mentre sono significativamente presenti Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-17 e il suo fattore di trascrizione T bet. Si può pertanto dire che l'infiammazione nella poliposi nasale è Th2 dipendente negli europei e Th17 dipendente nei cinesi. È indubbio che tali affermazioni non solo sconvolgono le nostre conoscenze sull'infiammazione delle vie aeree che, a questo punto, sembra prendere più di due direzioni: Th1, Th2 e Th17, ma inducono anche a riconsiderare l'approccio terapeutico attualmente mirato a ridurre l'eosinofilia con i cortisonici topici e sistemici e/o i livelli di IL-5 attraverso la somministrazione di anticorpi monoclonali anti-IL-5 umanizzati (questa, tra l'altro sembrava fino a pochi anni fa la nuova frontiera della terapia delle rinosinusiti croniche con poliposi nasale<sup>34</sup>).

Passando da terapie futuribili a terapie antiche quanto la storia dell'uomo, nelle rinosinusiti croniche, il ripristino della normale composizione delle secrezioni, il miglioramento della clearance mucociliare sono aspetti terapeutici che meritano, a nostro avviso, maggiore attenzione ed in tale ottica il trattamento anche termale rappresenta un presidio la cui efficacia è nota da tempo. L'esperienza medica vissuta negli ambienti termali, i riscontri riferiti dai pazienti, più che i lavori presenti nella letteratura nazionale ed internazionale, peraltro non numero-

si, rappresentano la validazione clinica di tale terapia, che quale integrazione al lavaggio o alle docce nasali micronizzate, alla somministrazione di antistaminici o mucolitici per via sistemica congiuntamente a corticosteroidi per uso topico rappresenta senza dubbio un momento terapeutico dotato di efficacia a lungo termine, da usarsi quale terapia preventiva delle riacutizzazioni o della ricorrenza della sintomatologia rinosinusitica<sup>67</sup>.

Per l'eradicazione dell'infezione batterica, la scelta dell'antibiotico è in genere guidata da criteri epidemiologici empirici nelle forme acute, deve al contrario basarsi su criteri ragionati o supercalcolati sulla scorta di tamponi nasali con antibiogramma nelle rinosinusite ricorrenti e/o croniche; deve altresì far riferimento ad alcuni importanti criteri di farmacodinamica e farmacocinetica.

In circa il 70 % dei pazienti affetti da rinosinusite è possibile evidenziare una colonizzazione batterica. Già nel 1992, Gwaltney e coll., dopo ampia e critica revisione della Letteratura, hanno definito i patogeni più frequentemente identificabili nell'aspirato sinusale di pazienti affetti da patologia sinusale acuta o da riacutizzazione di una forma conica. Questi sono: *Streptococcus pneumoniae* (41%), *Haemophilus influenzae* (35%), batteri anaerobi (7%), *Moraxella catarrhalis* (4%) e *Staphylococcus aureus* (3%)<sup>68</sup>.

Nel corso dei decenni, il pattern microbiologico della rinosinusite acuta è rimasto abbastanza stabile a livello planetario, tant'è che a tutt'oggi, in Italia, i microrganismi più comunemente responsabili di rinosinusite acuta, sia negli adulti che nei bambini, rimangono: *Streptococcus pneumoniae* (25-30%), *Haemophilus Influenzae* (15-20%) e *Moraxella catarrhalis* (15-20%). In considerazione della loro rilevanza patogenetica, i tre patogeni sono stati definiti dalla nostra Scuola, "infernal trio" o "trio infernale". Questi tre microrganismi formano una vera e propria "alleanza", in quanto la *Moraxella catarrhalis* e l'*Haemophilus influenzae*, essendo batteri  $\beta$ -lattamasi produttori, inibiscono l'attività delle lattamine non protette favorendo così la moltiplicazione dello pneumococco ed il perpetuarsi del danno tissutale nasosinusale. Inoltre, la *Moraxella catarrhalis* è in grado di produrre tossine che vanno ad interferire con l'attività ciliare e che possono danneggiare direttamente le cellule della mucosa rinosinusale. Nell'analisi del pattern microbiologico e del sempre attuale problema delle resistenze batteriche agli antibiotici, non possiamo dimenticare il fenomeno dell'internalizzazione, del quale viene ampiamente discusso in altro capitolo.

Infine, sebbene le evidenze della letteratura siano ancora poche, l'interesse degli studiosi si sta concentrando sullo sviluppo di biofilm batterici come motivo di cronicizzazione delle affezioni rinosinusali e di resistenza ai comuni antibiotici; anche questo argomento viene trattato in maniera esaustiva in questa relazione.

Con queste premesse, è ovvio che la nostra scelta deve cadere innanzi tutto su di un antibiotico attivo contro “l’infernal trio” avendo comunque ben presenti i fenomeni della “patogenicità indiretta” (produzione di  $\beta$ -lattamasi da parte di *Haemophilus* e *Moraxella*), dell’internalizzazione batterica e della possibilità di molti microrganismi di difendersi organizzandosi sotto forma di biofilm.

Oltre allo spettro di attività antimicrobica, tra i criteri di farmacodinamica vanno ricordati il tipo di batteriocidia e la potenza antibatterica. Quest’ultima è espressa dai valori delle concentrazioni minima attiva (MAC), minima inibente (MIC) e minima battericida (MBC).

Dal punto di vista farmacocinetico, uno degli obiettivi della terapia delle infezioni è quello di poter raggiungere e mantenere, nella sede dell’infezione concentrazioni di antibiotico superiori alla MIC. La formula chemioterapica esprime il rapporto fra l’area sottesa dalla curva delle concentrazioni e la concentrazione minima inibente (AUC/MIC).

Quale concetto generale è suggeribile, per stroncare l’infezione e prevenire le ricorrenze, ovvero non incorrere in fenomeni di cronicizzazione, utilizzare molecole potenti in grado di ben diffondere all’interno dei seni paranasali: il termine “use the best first” appare particolarmente calzante nelle patologie a carattere ricorrente<sup>69</sup>.

L’inizio del trattamento antibiotico dovrebbe essere preceduto dall’esecuzione di un esame culturale al fine di identificare l’agente patogeno responsabile. Nella



Fig. 18: spettro di azione degli antibiotici

pratica clinica, questo approccio non risulta spesso realizzabile sia per il lunghi tempi di attesa della risposta, sia per la non altissima attendibilità dell'esame stesso (errori nella modalità e sede del prelievo); quindi di fronte ad un paziente affetto da rinosinusite acuta ricorrente o in caso di riacutizzazione di una forma cronica è corretto impostare, in prima battuta, una terapia empirica ragionata, somministrando un antibiotico ad ampio spettro d'azione (Fig. 18), che di solito è in grado di debellare l'infezione.

Gli antibiotici più utilizzati per il trattamento delle rinosinusiti sono: l'amoxicillina, le cefalosporine, i macrolidi, e più recentemente i chinoloni. L'amoxicillina è senz'altro un farmaco sicuro ed economico ed è ancora consigliato da alcuni Autori come "prima scelta" per il trattamento delle forme acute non-severe. Tuttavia, considerando che in Italia la resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* a questo antibiotico, attualmente relativamente bassa (10,2 %), è però in continuo aumento, e che rispettivamente il 15 % ed l'84,5 % dei ceppi di *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* sono produttori di beta-lattamasi, è consigliabile l'impiego dell'amoxicillina con inibitore suicida.

Per quanto riguarda le cefalosporine, quelle di prima generazione non possiedono un'efficacia accettabile nei confronti di *Haemophilus influenzae* e di alcuni ceppi di *Streptococcus pneumoniae*. Al contrario, quelle di seconda generazione (cefprozil, cefuroxime axetil, cefpodoxime proxetil) sono attive contro l'*Haemophilus influenzae* penicillino-resistente e contro la *Moraxella catarrhalis*. Infine, il tasso di resistenza dei patogeni dell'Infernal Trio ai macrolidi è, in Italia, pari a circa il 25 %<sup>70</sup>.

In tale contesto, il gruppo di lavoro dell'EP3OS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) ha prodotto una lunga lista di antibiotici, che a giudizio dei membri del comitato, possono essere considerati sicuri ed efficaci nel trattamento della rinosinusite; essi sono: amoxicillina + ac. clavulanico, azitromicina, cefpodoxime proxetil, cefprozil, cefuroxime axetil, claritromicina, levofloxacina, moxifloxacina<sup>1</sup>.

Infatti in maniera schematica si può suggerire quale terapia iniziale nelle forme non complesse l'amoxicillina-ac. clavulanico o le cefalosporine, mentre i chinolonici moxifloxacina o levofloxacina ed anche la prulifloxacina quale arma di II livello in forme più severe; nei pazienti allergici ai beta-lattamici i macrolidi quali azitromicina e claritromicina sono consigliabili mentre l'eritromicina non sembra efficace soprattutto nelle forme acute. I macrolidi inoltre sono da suggerire quale "accompagnamento" nelle forme in cui si sospetti una etiologia causata da germi intracellulari.

Circa la durata della terapia antibiotica vengono suggeriti: sette–dieci giorni di trattamento a pieno dosaggio, prolungabile a quattordici in base alla severità

Tabella 2A. EP3OS: trattamento della rinosinusite acuta negli adulti

<b>Terapia</b>	<b>Livello di Evidenza</b>	<b>Grado della raccomandazione</b>
Antibiotici orali	Ia	A
Corticosteroidi topici	Ib	A
Corticosteroidi topici + antibiotici orali	Ib	A
Corticosteroidi orali	Ib	A
Antistaminici orali	Ib	B
Docce nasali	Ib(-)	D
Decongestionanti nasali	Ib(-)	D
Mucolitico	Nessun evidenza	No
Fitoterapia	Ib	D

(-): studio con outcome negativo

Da Fokkens et al, 2007, modif.

Tabella 2B. EP3OS: trattamento della rinosinusite acuta nei bambini

<b>Terapia</b>	<b>Livello di Evidenza</b>	<b>Grado della raccomandazione</b>
Antibiotici orali	Ia	A
Corticosteroidi topici	IV	D
Corticosteroidi topici + antibiotici orali	Ib	A
Docce nasali	IV	D
Decongestionanti nasali	III(-)	C

(-): studio con outcome negativo

Da Fokkens et al, 2007, modif.

Tab. 3A Livelli di evidenza per i trattamenti nella gestione della rinosinusite cronica associata a PN.  
(modif. da EP3OS 2007)<sup>1</sup>

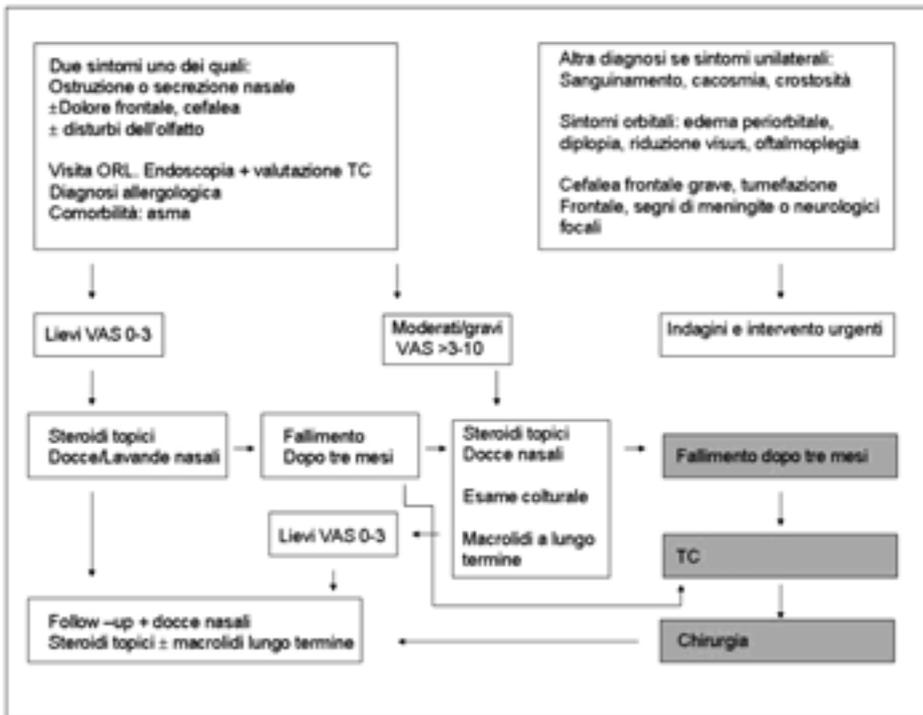
Trattamento	Livello	Grado Raccoman.	Valenza
Antibiotici orali a breve termine (< 2 sett.)	Nessun dato	D	No
Antibiotici orali a lungo termine (> 2 sett.)	Nessun dato	D	Si, per recidiva tardiva
Antibiotici topici	Nessun dato	D	No
Steroidi topici	Ib	A	Si
Steroidi orali	Ib	A	Si
Docce nasali	Nessun Ib, nessun dato se somminist. da sole	A	Si, come sollievo sintomatico
Decongestionanti topici/orali	Nessun dato se somminist da soli	D	No
Mucolitici	Nessun dato	D	No
Antimicotici sistemici	Ib (-)	D	No
Antimicotici topici	Ib (-)	A	No
Antistaminici orali in pz. Allergici	Ib (-)	A	Si, nelle allergie
Capsaicina	II	B	No
Inibitori pompa protonica	II	C	No
Furosemide per inalazione	Iia	B	Si
Immunomodulatori	Nessun dato	D	No
Fitoterapia	Nessun dato	D	No
Antileukotrieni	III	C	No
Ib (-). Studio con esito negativo			

dell'infezione ed allo stato generale del paziente nelle forme acute, mentre nelle rinosinusiti croniche la durata deve essere prolungata a 4-6 settimane.

L'European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EP3OS)<sup>1</sup> riporta in forma di tabelle i risultati di rigorose metanalisi Evidence Based su numerosissimi studi clinici al fine di definire l'efficacia terapeutica nella rinosinusite batterica acuta, negli adulti e nei bambini, delle varie classi di farmaci attualmente disponibili (Tabb. 2A, 2B) e gli indirizzi di gestione e terapia nelle rinosinusiti croniche (Tabb. 3A, 3B).

Analizzando nel dettaglio alcune delle informazioni contenute in queste tabelle sinottiche, gli Autori evidenziano come la somministrazione di corticosteroidi per via nasale, associati o meno alla terapia antibiotica, risulta altamente efficace nel trattamento della rinosinusite batterica acuta sia negli adulti (EBM: A-Ib) che nei bambini (EBM: A-Ib).

I decongestionanti per uso topico in gocce o spray impiegati per brevi periodi di tempo si sono dimostrati efficaci soltanto sul sintomo congestione nasale (EBM: D-Ib-), mentre gli antistaminici trovano razionale d'impiego nelle rino-

Tab. 3B Algoritmo per la gestione della rinosinusite cronica (modif. da EP3OS 2007)<sup>1</sup>

sinusiti con componente allergica (EBM: B-Ib). Sebbene non vi siano evidenze disponibili in letteratura, i mucolitici possono conservare un loro razionale di utilizzo per l'effetto favorente l'aumento di fluidità delle secrezioni mucose naso-sinusalì.

Infine, una ampia ed incontestabile mole di studi clinici (EBM: A-Ia) ha dimostrato che l'impiego degli antibiotici nella rinosinusite acuta è in grado di ridurre i tempi di malattia con una più rapida risoluzione dei sintomi. L'obiettivo del trattamento antibiotico è in effetti quello di bloccare l'infezione acuta prima che possa progredire, prevenendo così la comparsa delle complicanze e sequele, grazie ad una rapida regressione dell'edema della mucosa e della contaminazione batterica con conseguente ristabilimento del drenaggio e della ventilazione delle cavità sinusalì.

Come riportato, la rosa degli antibiotici potenzialmente utilizzabili è, in teoria, abbastanza ampia, potendo spaziare dall'amoxicillina associata ad ac. clavulanico, alle cefalosporine orali, ai ketolidi, ai macrolidi ed infine, ai fluorochinoloni; in realtà, le emergenti resistenze batteriche hanno fortemente limitato l'impiego di gran parte di queste molecole.

In tal senso, recenti linee guida sulla terapia delle rinosinusiti acute batteriche dell'American Academy of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery pubblicate nel Dicembre 2004, propongono i fluorochinoloni respiratori come farmaci di prima scelta nelle rinosinusiti di grado moderato e grave e nel trattamento di pazienti sottoposti a trattamento antibiotico nelle 4-6 settimane precedenti la comparsa dei sintomi di rinosinusite<sup>71</sup>.

Infine, il 2008 ha visto la commercializzazione in Italia del Cefditoren pivoxil, una cefalosporina di terza generazione (ed una delle ultime molecole antibiotiche registrate presso la FDA statunitense), che ha dimostrato di possedere, in studi multicentrici randomizzati controllati su pazienti affetti da rinosinusite acuta, una significativa efficacia clinica, ottime tollerabilità e compliance ed un alto un tasso di eradicazione batterica<sup>72</sup>.

Il trattamento della sequela rinobronchiale è fondamentalmente imperniato, da una parte, sull'eradicazione delle infezioni delle alte e basse vie respiratorie che contribuiscono alla cronicizzazione e all'automantenimento della sindrome, dall'altra sul ripristino dell'omeostasi rinosinusale.

La terapia medica prevede l'uso di antibiotici, mucoregolatori, cortisonici topici e sistemici, decongestionanti nasali, antistaminici, teofillinici, beta-2-stimolanti, antileucotrienici, con le modalità ed i dosaggi convenzionalmente in uso per il trattamento delle patologie rinosinusalali, delle patologie asmatiche e delle patologie broncopneumoniche<sup>73-75</sup>.

### **Terapia chirurgica**

L'opzione chirurgica rappresenta sempre il fallimento della terapia medica che in ogni istanza dovrebbe essere tentata. La terapia chirurgica, sebbene le metodiche abbiano raggiunto standard elevati con possibilità di approccio "mini invasivo" e selettivo, va sempre riservata a quelle rinosinusiti che presentino complicanze severe (indicazione assoluta) o quadri aggressivi "ab initio", o alle rinosinusiti ricorrenti, croniche ed iperplastiche polipoidi .

L'approccio chirurgico alla rinosinusite ha subito negli ultimi anni, grazie alla ottimizzazione delle tecniche endoscopiche e all'evoluzione delle interfacce informatiche e di imaging, profonde mutazioni metodologiche che hanno permesso di superare completamente i limiti legati agli approcci demolitivi ed invasivi della chirurgia tradizionale ad oggi pressochè obsoleta. La capacità di rispettare la mucosa ed i principi che regolano l'omeostasi e la fisiologia rinosinusale, riconoscono nella chirurgia funzionale endoscopica FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery), acronimo introdotto da Kennedy nel 1985<sup>77</sup>, il gold standard procedurale per il trattamento chirurgico delle rinosinusiti ricorrenti e croniche con o senza poliposi nasale. Qualora la chirurgia endoscopica non sia volta a ripristinare la fisiologia

sinusale, ma solo a migliorare la sintomatologia mediante asportazione dei polipi o di alcune alterazioni morfostrutturali responsabili della ostruzione nasale, la procedura chirurgica viene denominata ESS (Endoscopic Sinus Surgery).

L'approccio chirurgico alle cavità nasali è focalizzato innanzi tutto alla rimozione delle alterazioni anatomiche responsabili dell'ostruzione nasale e dell'alterazione della normale fisiologia, in grado potenzialmente di innescare il ciclo sinusale patologico responsabile dell'automantenimento dei processi infiammatori cronici.

In tal senso, in letteratura esistono pareri contrastanti circa il ruolo delle alterazioni anatomiche quali deflessioni settali, ipertrofia dei turbinati, concha bullosa che, pur dominando la sintomatologia con substenosi respiratoria nasale, non sembrano comunque sempre in grado di innescare fenomenologie patogenetiche responsabili della rinosinusite cronica, a sottolineare come l'eziologia multifattoriale della malattia non possa essere limitata ad un esclusivo *primum movens* eziopatogenetico.

Nella RSC con e senza poliposi nasale, la chirurgia viene utilizzata per rimuovere la mucosa irreversibilmente alterata e per creare una corretta comunicazione tra fosse nasali e cavità paranasali ristabilendo la ventilazione ed il drenaggio, ovvero, allo scopo di recuperare la funzione fisiologica del distretto rinosinusale tra cui, non ultima, la funzione olfattiva, la cui diminuzione rappresenta spesso per il paziente un elemento responsabile di decadimento della qualità generale della vita.

Grazie al vantaggio della visione diretta dell'area sede della disfunzione e alla possibilità di adattare la procedura chirurgica all'estensione della patologia, la FESS costituisce senza dubbio la tecnica più idonea a ristabilire le condizioni fisiologiche. Al fine di identificare le aree chiave e le potenziali alterazioni morfostrutturali alla base della flogosi sinusale cronica, la procedura, sarà sempre preceduta da un accurato esame TC ad alta risoluzione (TC HR) in proiezione assiale e coronale. L'indagine può essere eseguita senza mezzo di contrasto e rivela con chiarezza l'anatomia chirurgica della regione e le eventuali varianti anatomiche o, in caso di revisioni, le modificazioni anatomiche legate al precedente intervento. La chirurgia endoscopica di revisione presenta infatti difficoltà tecniche maggiori per la mancanza dei punti di repere principali spesso alterati o asportati dai precedenti interventi. Il rinochirurgo deve valutare attentamente le strutture della parete laterale nasale con particolare attenzione al tetto dell'etmoide, ad anomalie del suo decorso, alla lamina papiracea, allo stato di pneumatizzazione delle cellule etmoidali, ai rapporti tra processo uncinato e recesso frontale, a quelli tra etmoide posteriore e seno sfenoidale, alla pneumatizzazione e sepimentazione del seno sfenoidale e soprattutto alla prominenza o deie-scenza del canale che accoglie la arteria carotide interna nel seno sfenoidale.

La chirurgia funzionale endoscopica si avvale dell'utilizzo di fibre ottiche rigide autoclavabili con diametro di 4 mm (2.7 mm in età pediatrica) con lenti a 0° o angolate a 30° 45° e 70° collegate ad una fonte luminosa a luce fredda e ad un sistema di videoripresa e registrazione digitale. In funzione dell'estensione della patologia si procederà in modo selettivo. La tecnica si propone di "migliorare la ventilazione e il drenaggio delle "aree chiave" con l'uso di una chirurgia limitata e graduale adattata all'estensione della patologia"<sup>78</sup> attraverso tappe che prevedono il trattamento di tali aree chiave ovvero il complesso ostio-metale (COM) crocevia del drenaggio mucociliare dal seno mascellare, dall'etmoide anteriore e dal seno frontale, ed il recesso sfenoetmoidale (RSE) per il compartimento sinusale posteriore. La selettività chirurgica, garantita da strumenti chirurgici fini e dedicati (microdebrider, micropinze angolate), permette la cosiddetta "chirurgia delle precamere" ovvero il trattamento ed il ripristino della ventilazione e drenaggio delle aree chiave sopracitate, alterate dal processo flogistico-iperplastico o malformativo. Anomalie ossee quali la concha bullosa, la curvatura paradossa del turbinato medio, la assenza di pneumatizzazione della bulla (torus ethmoidalis), la pneumatizzazione del processo uncinato ovvero creste settali condro-vomeriane possono alterare il drenaggio del COM, così come la pneumatizzazione del turbinato superiore o creste settali posteriori possono alterare lo sbocco del RSE. I tempi ormai standardizzati della metodica endoscopica funzionale prevedono l'accesso al seno mascellare mediante uncinectomia totale con bisturi falcato o parziale con pinza a morso retrogrado, l'antrostomia meatale media, l'etmoidectomia anteriore, quindi l'apertura del recesso frontale con la visualizzazione dell'arteria etmoidale anteriore. L'abbattimento della lamina basale (porzione frontale) del turbinato medio, identificabile con maggior sicurezza in modo retrogrado (dalla coda al punto in cui modifica il proprio orientamento), consente la dissezione dell'etmoide posteriore. L'ultimo tempo consiste nell'apertura della parete anteriore del seno sfenoidale: l'identificazione dell'ostio sfenoidale avviene prendendo come repere anatomico il bordo superiore della coana, medialmente alla coda del turbinato superiore o supremo.

Il rispetto funzionale e l'accuratezza chirurgica che la tecnica endoscopica assicura nel trattamento della rinosinusite rappresentano punti di forza di tale metodica rispetto agli accessi tradizionali dall'esterno che risultano gravati da sequele e da limiti prognostici, legati per lo più alla demolizione di strutture anatomiche funzionalmente importanti, nonché alla possibilità di produrre estese alterazioni cicatriziali o sinechie responsabili di insuccessi o recidive<sup>79</sup>. La tecnica di Caldwell-Luc che prevede l'approccio transmascellare al seno mascellare è oggi raramente utilizzata per il trattamento della poliposi massiva così come del polipo antrocoanale di Killian<sup>80</sup>. Questa metodica può essere proposta solo nei casi in

cui l'identificazione dell'ostio naturale del seno mascellare risulti estremamente difficoltosa: l'approccio transantrale via fossa canina dovrà essere eseguito "a minima" con un trocar evitando un eccessivo scollamento della mucosa per non danneggiare il nervo infraorbitario. L'intervento di De Lima-Pietrantonio (1935) veniva un tempo indicato in tutti i casi di pansinusite ed era considerato di prima scelta nella chirurgia del seno etmoidale per quanto la visione e l'accesso all'etmoide anteriore con tale metodica non fossero garantiti<sup>81</sup>.

Nel bambino affetto da rinosinusite la necessità di ricorrere alla chirurgia costituisce un evento infrequente. Così come nell'adulto, anche in età pediatrica, la chirurgia funzionale endoscopica (FESS) rappresenta il gold standard di trattamento chirurgico<sup>82</sup>. La tecnica chirurgica deve essere la più conservativa possibile: ciò risulta relativamente agevole grazie all'utilizzo di strumenti quali il microdebrider che permette una rimozione delicata ed atraumatica della poliposi e della mucosa iperplastica. Dal momento che in età infantile le possibili rinosinusiti sono per lo più a carico del seno mascellare e dell'etmoide anteriore, la chirurgia funzionale sarà limitata alla antrostomia meatale media ed alla etmoidectomia anteriore con l'intento di una resezione più conservativa possibile delle strutture interessate dall'atto chirurgico.

La metodica endoscopica più di ogni altra tecnica richiede un adeguato training chirurgico anche e soprattutto al fine di limitarne le complicanze<sup>84-84</sup>. Queste possono essere classificate in intraoperatorie e post-operatorie ed in minori o maggiori a seconda della gravità del quadro clinico. Tra quelle intraoperatorie l'emorragia rappresenta la più frequente: generalmente si tratta di sanguinamento mucosale a carattere diffuso che non costituisce un serio problema. L'emorragia per lesione dell'arteria etmoidale anteriore, dell'arteria etmoidale posteriore o della sfenopalatina risulta spesso controllabile con elettrobisturi o mediante legatura. In alcuni casi la lesione della arteria etmoidale anteriore può essere seguita dalla sua retrazione all'interno dell'orbita. Per il persistere del sanguinamento, si può creare un ematoma infraorbitario con protrusione del globo oculare e possibile danno compressivo sul nervo ottico, anche irreversibile, se non viene effettuata una decompressione dell'orbita di emergenza mediante cantotomia laterale. Tra le complicanze emorragiche più drammatiche va segnalata la lesione della carotide interna che decorre lungo la parete laterale del seno sfenoidale. Per tale evenienza è opportuna una attenta valutazione preoperatoria del seno sfenoidale alla TC. Anche le complicanze oculo-orbitarie possono essere di grave entità per lesione diretta del nervo a seguito di penetrazione nella cavità orbitaria attraverso la lamina papiracea, condizione questa possibile se non viene fatto un attento planning preoperatorio dei rapporti tra orbita ed etmoide anteriore e posteriore e seno sfenoidale e soprattutto se il campo operatorio risulta scarsamente visibile

per un sanguinamento con una visibilità non ottimale. Tra le complicanze cerebro-meningee la rinoliquorrea per fistola rino-liquorale può essere la conseguenza di un atto chirurgico mal condotto a livello della lamina cribrosa dell'etmoide, della lamella laterale e della fovea etmoidalis. Tra le complicanze nasali le sinechie rappresentano la complicanza post-operatoria più frequente; tale evenienza si genera quando vengono create superfici cruente opposte nel corso della chirurgia, per esempio quando si lede la testa del turbinato medio lavorando nell'etmoide anteriore. La presenza di sinechie viene identificata 2-3 settimane dopo la chirurgia e la loro presenza non comporta necessariamente una recidiva sintomatologica ed una correzione endoscopica della stessa. Da segnalare quali altre complicanze post-operatorie la restenosi degli ostii sinusali, il mucopiocele.

Come la FESS ha rappresentato un reale momento di innovazione rispetto alla passata chirurgia tradizionale, allo stesso modo le moderne applicazioni dell'informatica e della diagnostica per immagini alla chirurgia endoscopica, promettono un analogo passo che potrebbe modificare radicalmente l'approccio diagnostico e chirurgico alla patologia nasosinusale e del basicranio.

La disponibilità infatti di computer dai processori avanzati con software molto sofisticati e dedicati, applicati a sistemi ottici endoscopici la cui nitidezza e definizione è progressivamente migliorata, ha aperto la strada sin dalla metà degli anni '90 alla chirurgia funzionale endoscopica tridimensionale computer assistita.

La chirurgia assistita da computer nasce dalla sperimentazione di sistemi di navigazione TC guidati, ponendo le basi per mezzi sempre più sofisticati già impiegati prevalentemente in ambito neurochirurgico al fine di operare con più sicurezza aree estremamente delicate o ridurre la via di accesso alla patologia intracranica.

La definizione di chirurgia computerizzata Aiutata (Aided) risulta attualmente più corretta in quanto indica un processo di digitalizzazione passivo mediante immagini statiche che sono di supporto all'atto chirurgico attivo effettuato dal rino-chirurgo; il termine Assistita (Assisted) al contrario è più spesso utilizzato per descrivere una procedura modulata da un supporto robotico che compie attivamente passi chirurgici sostituendo pertanto la mano dell'operatore<sup>85-86</sup>.

La chirurgia computer assistita garantisce inoltre la possibilità di correlare l'imaging intraoperatorio con dati anatomici preoperatori studiati e definiti ampliando la possibilità di un atto chirurgico mini invasivo e soprattutto controllato step by step al fine di ridurre le possibili complicanze intraoperatorie. Il campo di applicazione in ambito rinochirurgico è ampio: anche nella patologia infiammatoria nasosinusale l'identificazione con l'endoscopio delle delicate e importanti aree della parete laterale nasale sarà più facile grazie alla navigazione tridimensionale che momento per momento localizza e visualizza l'endo-

scopio e lo strumento chirurgico dell'operatore, guidandolo in questo percorso virtuale.

La patologia iperplastica rinosinusale rappresenta senza dubbio un momento in cui la precisione dell'atto chirurgico risulta importante per una maggiore radicalità al fine di ridurre le possibilità di recidiva. La CAS riveste particolare utilità nella chirurgia di revisione in cui i punti di repere anatomici sono modificati o scomparsi per i precedenti interventi.

## Bibliografia

- 1 W Fokkens, V Lund, J Mullol, on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology Suppl.* 20, 2007.
- 2 Passàli D, Bellussi L. Revision of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis (EP3OS) with particular attention to acute and recurrent rhinosinusitis *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007 Feb;27(1 Suppl 86):1-21.
- 3 Wald ER. Rhinitis and acute and chronic sinusitis. In: Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA, eds. *Pediatric Otolaryngology*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co.; 1:843-858. 1996.
- 4 Kaliner M. Treatment of sinusitis in the next millennium. *Allergy Asthma Proc.* 1998;19(4):181-4.
- 5 Rossi OV, Pirila T., Laitinen J., Huhti E. Sinus aspirates and radiographic abnormalities in severe attacks of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 103: 209-213.
- 6 Nisioka GJ, Cook, P.R., Davis, W.E., McKinsey, J.P. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110(6):494-500.
- 7 Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515:26-8.
- 8 Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie Leblond I, Darras J, Tonnel AB et al. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*, 1999,; 104 (1): 79-84.
- 9 Collins JG. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. *Vital Health Stat* 10. 1997(194):1-89.
- 10 Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope.* 2003;113(7):1199-205.
- 11 Dowell SF, Schwartz B, Phillips WR. Appropriate use of antibiotics for URIs in children: Part I. Otitis media and acute sinusitis. The Pediatric Consensus Team. *Am Fam Physician* 1998;58:1113-8.
- 12 De Benedetto M, Salerni L, De Benedetto L, Passàli GC, Passàli D. Le rinosinusi: aggiornamenti in tema di eziopatogenesi e antibiotico terapia. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006 26 (Suppl 1), 5-22.
- 13 Peters E, Crater S, Phillips CD, Wheatly LM, Platts Mills TAE. Sinusitis and acute asthma in adults. *Int Arch Allergy and Immunol.* 1999, 118 (24): 372-374.
- 14 Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M et al EAACI position papaer on rhinosinusitis and nasal polyps esecutivo summary. *Allergy* 2005; 60: 583-601.
- 15 Zinreich SJ, Mattox, D.E., Kennedy, D.W., Chisholm, H.L., Diffley, D.M., Rosenbaum, A.E. Concha bulbosa: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr.* 1988;12:788-4.
- 16 Bellamy JL, Cady RK, Durham PL. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. *Headache.* 2006;46(1):24-33.
- 17 Sleigh MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet.* 1981 Aug 29;2(8244):476.
- 18 Kennedy DW, Passàli D et al. Sinus disease. *Health communication Inc.* 1994: 1-48.
- 19 Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(9):877-84.
- 20 Di Biase JK, Olusola BF, Huerter JV, Quigley EM. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 843-850.
- 21 Yellon RF, Goldberg H. Update on gastroesophageal reflux disease in pediatric airways disorders. *AM J Med* 2001, 111 (Suppl. 8A): 78-84.
- 22 Bothwell MR, Parsons DS, Facs F, Talbot A, Barbero JG. Outcome of reflux therapy on paediatric rhinosinusitis. *Otolaryngol. HNS.* 1999; 121: 255-262.
- 23 Passàli D, Caruso G, Garzi A, Bellussi L, Messina M. Reflusso gastro-esofageo e rinosinusi in età pediatrica. *Orl Ped*, vol. XIII-XIV, 2003, 39- 45.
- 24 Contencin P, Narcy P, Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Pediatric Otolaryngol.* 1991; 22: 249-256.
- 25 Ulualp SO, Toohill RJ, Hofmann R, Shaker R. possible relationship of gastropharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 1999; 13: 197-202.
- 26 Berg O, Carenfelt C, Kronvall G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis.* 1988;20(5):511-6.
- 27 Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W, Klugman K, Kohno S, Low DE, et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2002; 8 (Suppl 2): 12-42.

- 28 Passariello C, Schippa S, Conti C, Russo P, Poggiali F, Garaci E, et al. Rhinoviruses promote internalisation of *Staphylococcus aureus* into non-fully permissive cultured pneumocytes. *Microbes Infect.* 2006 Mar;8(3):758-66.
- 29 Gurr PA, Chakraverty A, Calnan V. The detection of *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1(5): 334-44.
- 30 Doyle PW, Wooham JD. Evaluation of the microbiology of chronic ethmoid sinusitis. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2396.
- 31 Muntz HR, Lusk RP. Bacteriology of the ethmoid bulla in children with chronic sinus disease and in children with respiratory allergy. *Otolaryngol HNS* 1991; 117: 179.
- 32 Bernstein JM. Update on the molecular biology of nasal polyposis. *Otolaryngol Clin North Am.* 38, (6), 2005, 1243-1255.
- 33 Bernstein JM, Kansal R. Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck surg.* 2005; 13(1): 39-44.
- 34 Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, Holtappels G, Tavernier J, van Cauwenberge P, Bachert C. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Nov;118(5):1133-41.
- 35 Shinkai M, Rubin BK. Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev.* 2005 Sep;6(3):227-35.
- 36 Lin A, Busaba NY. *Staphylococcus aureus* and endoscopic sinus surgery. Current opinion in *Otolaryngology & Head & Neck Surgery.* 2006; 14(1): 19-22.
- 37 Messerklinger W. [On the drainage of the human paranasal sinuses under normal and pathological conditions. 1]. *Monatsschr Ohrenheilkd Laryngorhinol.* 1966;100(1-2):56-68.
- 38 Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31(4):183-4.
- 39 Bergin DJ, Wright JE. Orbital cellulitis. *British journal of Ophthalmology.* 1986 ; 70 (3) : 174-8.
- 40 Eustis SH, Mafee MF, Walton C, Mondonca J. MR imaging and CT of orbital infections and complications in acute rhinosinusitis. *Radiol Clin North America* 1998;; 36: 1165-83.
- 41 Giannoni MC, Stewart MG, Aldford EG. Intracranial complications of rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1997; 107: 863-867.
- 42 Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurviz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5): 602-5.
- 43 Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD006394.
- 44 Passali D, Damiani V, Passali FM, Passali GC, Bellussi L. Atomized nasal douche vs nasal lavage in acute viral rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 Sep;131(9):78
- 45 Bellussi L, Passali D, Innocenti Paganelli I. Aspetti fisiopatologici, clinici e terapeutici del surfactante nelle vie aeree superiori ed inferiori. In: Passali D, Pozzi E, Olivieri D. (eds) Il punto su: Allergia e infiammazione delle vie aeree: entità parallele o convergenti? 409-25. Scientific Press Firenze 1996 8-90.
- 46 Mira E, Benazzo M, De Paoli F, Casasco A, Calligaro A Surfactant of the airways. Critical review and personal experience *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1997 Feb;17(1 Suppl 56):3-16.
- 47 Passali D, Zavattini G. Multicenter study on the treatment of secretory otitis media with ambroxol. Importance of a surface-tension-lowering substance. *Respiration.* 1987;51 Suppl 1:52-9.
- 48 Szmaja Z, Golusinski W, Mielcarek-Kuchta D, Laczowska-Przybylska J. [Use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in selected diseases of the upper respiratory tract. Part II]. *Otolaryngol Pol.* 1997;51(5):480-6.
- 49 Rubin BK. Mucolytics, expectorants and mucokinetic medications. *Respir care.* 2007; 52(7):859-65.
- 50 Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Cougnard J, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 1997;52(6):650-5.
- 51 Bhattacharyya NI. The economic burden and symptoms manifestations of chronic rhinosinusitis *Am J Rhinol* 2003; 17(1): 27-32.
- 52 Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Pujols L, Fernandez-Morata JC, et al. Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticoids and nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(12):1432-41.
- 53 Sederberg-Olsen JF, Sederberg-Olsen AE. Intranasal sodium cromoglycate in post-catarhal Hyperreactive rhinosinusitis: a double blind placebo controlled trial. *Rhinology* 1989;27(4): 251-5.

- 54 Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2000 Jan;79(1):18-20, 24-5
- 55 Westerveld GJ, Voss HP, van der Hee RM, de Haan-Koelewijn GJ, den Hartog GJ, Scheeren RA, et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. *Eur Respir J*. 2000;16(3):437-44.
- 56 Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology*. 1992;30(2):103-12.
- 57 Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger WJ, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(6):812-23.
- 58 Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2005;116(6):1289-95.
- 59 Scadding GK, Keith PK. Fluticasone furoate nasal spray consistently and significantly improves both the nasal and ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis: a review of the clinical data. *Opin Pharmacother* 2008; 9(15): 2707-15.
- 60 Nayak AS, Settapan GA, Pedinoff A, Charous BL, Meltzer EO, Busse WW, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(3). 271-8.
- 61 Rizk SS, Kraus DH, Gerresheim G, Mudan S. Aggressive combination treatment for invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients. *Ear Nose Throat J* 2000; 79(4): 278-80, 282, 284-5.
- 62 Myers JD, Higham MA, Shakur BH, Wickremasinghe M, Ind PV. Attenuation of propranolol-induced bronchoconstriction by furosemide. *Torax* 1997; 52(10): 861-5.
- 63 Munyard P, Chung KF, Bush A. Inhaled furosemide and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Torax* 1995; 50(6): 677-9.
- 64 Stenton GR, Chow SM, Lau HY. Inhibition of rat peritoneal mast cell exocytosis by furosemide: a comparison with disodium cromoglycate. *Life Sci* 1998; 62(3): PL49-54.
- 65 Passàli D, Bernstein JM, Passàli FM, Damiani V, Passàli GC, Bellussi L. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(6): 656-9.
- 66 Zhang Nan, Van Zele T, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Holtappels G, DeRuyck N, Van Cauwenberge P, Bachert C. Different types of T effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *JACI* 2008;122: 961-8.
- 67 Passàli D, Passàli GC, Lauriello M, Bellussi L, De Benedetto M, Giordano C, Mira E, Paludetti G, Scaglione F, Passàli FM. Linee guida relative alle procedure terapeutiche termali attinenti la specialità di otorinolaringoiatria. *Argomenti di acta otorinolaringologica italiana*. 2007; 1: 6-12.
- 68 Gwaltney JM, Jr., Jones JG, Kennedy DW. Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines. The International Conference on sinus Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1995;167:22-30.
- 69 D. Passàli, E.B. Kern, L. Bellussi. Rinosinusite acuta recidivante e cronica. Ed Minerva medica, Torino. Collana di aggiornamento AUORL 5/2007.
- 70 De Benedetto M, Salerni L, De Benedetto L, Passàli GC, Passàli D. Le rinosinusi: aggiornamenti in tema di eziopatogenesi e antibiotico terapia. *Acta otorinolaringol Ital* 2006, 26 (Suppl. 1): 5-22.
- 71 Meltzer EO et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI); American Academy of Otolaryngology Allergy (AAOA); American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery (AAO-HNS); American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI); American Rhinologic Society (ARS). Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Dec;114(6 Suppl):155-212. Review.
- 72 Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 2004;64(22):2597-618. Review.
- 73 Cassano M, Maselli A, Mora F, Cassano P. Rhinobronchial syndrome: pathogenesis and correlation with allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Jul;72(7):1053-8.
- 74 Pawankar R. Allergic rhinitis and asthma: are they manifestations of one syndrome? *Clin Exp Allergy*. 2006 Jan;36(1):1-4.
- 75 Jeffery PK, Haahtela T. Allergic rhinitis and asthma: inflammation in a one-airway condition. *BMC Pulm Med*. 2006 Nov 30;6 Suppl 1:S5.
- 76 Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J*. 2006 Jul;28(1):68-74.

- 
- <sup>77</sup> Kennedy DW, Zinreich SJ, Shaalan H, Kuhn F, Naclerio R, Loch E. Endoscopic middle meatal antrostomy: theory, technique, and patency. *Laryngoscope*. 1987;97(8 Pt 3 Suppl 43): 1-9.
- <sup>78</sup> Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery—concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;94(2):147-56.
- <sup>79</sup> Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1999;109(1): 27.
- <sup>80</sup> Penttila MA, Rautiainen ME, Pukander JS, Karma PH. Endoscopic versus Caldwell-Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one-year follow-up. *Rhinology*. 1994;32(4):161-5.
- <sup>81</sup> Pietrantonio L. Le sinusiti croniche etmoido mascellari. Rilievi anatomici e chirurgici. *Otolaryngol ital* 1935; 1, 457-482.
- <sup>82</sup> Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children: consensus meeting, Brussels, Belgium, September 13, 1996. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Jan;124(1):31-4.
- <sup>83</sup> Lund VJ, MacKay IS. Outcome assessment of endoscopic sinus surgery. *J R Soc Med*. 1994;87(2):70-2.
- <sup>84</sup> Rombaux et al., CAS and endoscopic endonasal approach in 32 procedures. *Acta otorhinolaryngol Belg*. 2003; 57 (2): 131-7
- <sup>85</sup> Parikh SR et al., Navigational system for sinus surgery: new developments. *J. Otolaryngol* 2002 Aug; 31 Suppl 1: S24-7
- <sup>86</sup> Eliashar et al. Image guided navigation system a new tecnology for complex endoscopic endonasal surgery. *Postgard med J*. 2003 Dec; 79 )938): 686-90



## LE RINO-OTITI

### Definizione

Si definiscono rino-otiti i processi infiammatori che interessano l'orecchio medio e il rinofaringe con la mediazione del condotto tubarico, il quale assicura l'adeguato svolgimento delle funzioni auricolari medie, ma al contempo si rende responsabile della progressione verso la cavità timpanica di processi infettivi e/o flogistici a partenza dalle vie aeree superiori.

Da tempo è chiara la continuità anatomica e l'interdipendenza funzionale tra naso, rinofaringe e tuba di Eustachio, che ha meritato la definizione di unità rino-faringo-tubarica. Studi effettuati con l'ausilio della PCR (polymerase chain reaction) hanno rivelato gli stessi germi nel rinofaringe, nell'otite media e nell'effusione dell'otite sieromucosa<sup>1</sup>.

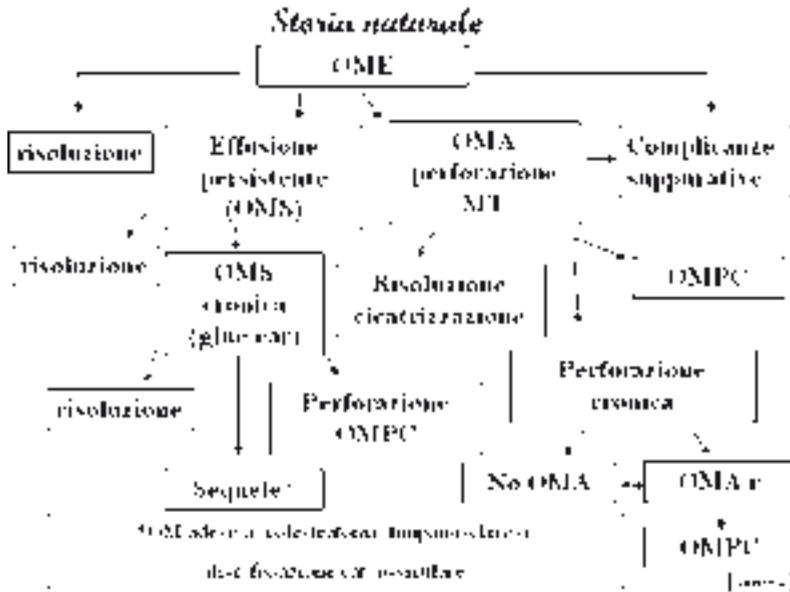
Se osserviamo in modo sincronico i quadri clinici corrispondenti a diversi piccoli pazienti abbiamo ragione di individuare varietà patologiche ben definite:

- Otite media acuta (OMA): rapida comparsa di sintomi e segni di infezione dell'orecchio medio, generalmente nell'ambito di una infezione acuta delle prime vie respiratorie. Solitamente si evidenzia una raccolta muco-purulenta nella cavità timpanica;
- Otite Media Acuta Ricorrente: 3-4 episodi di otite media acuta in 6 mesi o 4-6 episodi in 1 anno;
- Otite Media con Effusione (OME): presenza di fluido nell'orecchio medio in assenza di sintomi o segni di infiammazione acuta;
- Otite Media Purulenta Cronica: drenaggio persistente di materiale purulento dall'orecchio medio attraverso il condotto uditivo esterno;
- Otite media purulenta cronica con colesteatoma;
- Atelettasia della membrana timpanica, della mastoide e dell'orecchio medio.

D'altra parte se seguiamo in senso diacronico l'evoluzione dei singoli casi di otite media, dobbiamo concordare con Paparella<sup>2</sup> et al., che considerano le varie forme cliniche quali tappe posizionate lungo un *continuum* tendente verso modificazioni irreversibili (colesteatoma, granuloma colesterinico, tessuto di granulazione) dopo il superamento di fasi transitorie ad andamento biunivoco (es. otite media acuta  $\longleftrightarrow$  otite media effusiva). (Fig. 1)

### Epidemiologia

L'otite media è patologia estremamente comune tra i bambini al punto da richiedere 30 milioni di visite mediche ambulatoriali e da comportare costi non inferiori a 3 miliardi di dollari per ogni anno negli USA<sup>3</sup>.



**Fig. 1:** Storia naturale dell’Otite Media con Effusione (OME)  
 da: Paparella MM, Schachern PA, Cureoglu S. Chronic silent otitis media. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2002 Mar-Apr;64(2):65-72 modificata.

La patologia ha, senza alcun dubbio, un impatto importante non solo sulla salute del bambino, ma anche sulla spesa sanitaria soprattutto in rapporto al consumo di antibiotici; impatto che si è mantenuto elevato nel tempo: infatti alla maggior accuratezza dell’intervento diagnostico specialistico, ha fatto da riscontro l’aumento delle resistenze batteriche in un contesto anatomico qual è quello della cavità timpanica, che mal si presta all’efficace drenaggio delle secrezioni in condizioni di congestione infiammatoria. Secondo la “National ambulatory medical care survey”<sup>4</sup> nel 1990 le visite ambulatoriali per otite media erano 25 milioni con 809 prescrizioni di antibiotici ogni mille visite. A dispetto del decremento di visite ambulatoriali, (nel 2000 16 milioni), la prescrizione di antibiotici è rimasta praticamente invariata (802/1000 visite).

L’aumento della frequenza di Asili Nido e Scuole dell’Infanzia, dovuta alle esigenze lavorative dei genitori, rappresenta un significativo fattore di incremento della prevalenza delle rino-otiti per il moltiplicarsi delle possibilità di esposizione a patogeni respiratori<sup>5</sup>.

In Italia le otiti medie rappresentano il motivo più frequente di consultazione specialistica in particolare nelle Regioni settentrionali con una lieve preferenza per il sesso maschile.

In merito alla distribuzione per età, le rino-otiti sono proprie dell'età pediatrica, come si evince dalle prescrizioni di antibiotici per episodi di otite media, che pesano per oltre il 40% del totale.

I dati diretti risultano ancora più indicativi: il 46% dei bambini nel periodo di vita compreso tra 6 mesi e 5 anni presenta almeno tre episodi di rino-otite; il 16% soffre di almeno 6 episodi di rino-otite nei primi tre anni di vita; il 75% dei bambini ha presentato almeno un episodio di otite media acuta entro il terzo anno di vita e più del 39% ha sofferto di episodi ricorrenti<sup>6,7</sup>.

Se un bambino non ha sofferto di otite media nei primi 3 anni di vita, è poco probabile che sviluppi successivamente patologie croniche o ricorrenti dell'orecchio medio. Secondo il "Greater Boston Otitis Media Study Group", che ha seguito con un follow up longitudinale oltre 2500 bambini<sup>8</sup>, il picco massimo sia dell'OMA sia dell'OME si colloca tra 3 e 12 mesi di vita e all'età di 7 anni circa il 75% dei bambini ha sperimentato almeno 3 episodi di otite media acuta.

Da uno studio più recente condotto a Pittsburgh sono risultati i seguenti dati relativi all'età infantile<sup>9</sup>:

- 2% almeno 1 episodio di OMA nei primi 2 mesi;
- 34% OMA nei primi 12 mesi;
- 59% OMA nei primi 24 mesi;
- 10% almeno 1 episodio di OME nei primi 2 mesi;
- 78% almeno 1 episodio di OME nei primi 12 mesi;
- 92% almeno 1 episodio di OME nei primi 24 mesi.

L'età di esordio dell'otite media è correlata in modo significativo con il rischio di forme ricorrenti o croniche, che risulta maggiore per i bambini che soffrono di un episodio di OME entro i primi 2 mesi di vita ovvero di OMA nei primi 6 mesi di vita.

Uno studio condotto in Groenlandia su 591 bambini<sup>10</sup> ha evidenziato un rischio di sviluppare OMA ricorrente 8 volte maggiore se il primo episodio era avvenuto prima dei 7 mesi piuttosto che dopo i 24 mesi di vita. Inoltre dalla stessa ricerca emergeva un incremento del rischio di OMA, OMA ricorrente o di otite media cronica per i bambini con entrambi i genitori nati in Groenlandia, con familiarità per otite media, viventi in famiglie numerose e nutriti esclusivamente con latte materno per periodi prolungati. Sembra che manifestazioni precoci di otite media acuta siano frequenti nei bambini della Groenlandia e che in un'elevata percentuale di questi casi si sviluppi OMA ricorrente.

In generale la patologia dell'orecchio medio è più comune nelle aree affollate e in via di sviluppo<sup>11</sup>. Il rischio di soffrire di forme ricorrenti o prolungate di otite media s'incrementa in presenza di familiarità per otite, oltre che con l'incremento del numero dei contatti che il bambino sperimenta quotidianamente: pertanto

il piccolo che viene tenuto in casa risulta più protetto rispetto al coetaneo, che frequenta l'asilo nido; per quest'ultimo il rischio aumenta con le dimensioni dell'asilo stesso<sup>11</sup>.

Da tempo è stata evidenziata la maggiore tendenza ad ammalare di otite per i bambini esposti al fumo passivo di sigarette, mentre l'allattamento materno rappresenterebbe un interessante fattore protettivo<sup>12</sup>. Singolare questo duplice ruolo svolto dall'allattamento al seno che, se esclusivo e protratto nel tempo, si trasforma da fattore protettivo in fattore di rischio. La spiegazione potrebbe risiedere nel fatto che, comunque, l'esclusività col tempo finisce per privare il bambino di importanti fattori di crescita, mentre la posizione assunta durante l'allattamento facilita la risalita di germi dal rinofaringe all'orecchio medio.

La palatoschisi, le alterazioni cranio-facciali (Sindromi di Crouzon, Apert, Turner, Pierre Robin) e la Sindrome di Down sono associate con una elevata prevalenza di otite media cronica con effusione a causa della disfunzione tubarica<sup>13</sup>. Se da un lato il posizionamento di un tubicino di ventilazione transtimpanica prima degli interventi di correzione chirurgica della palatoschisi predispone all'otite media purulenta cronica, il tempo medio di recupero della funzionalità tubarica dopo i suddetti interventi è di 6 anni<sup>14</sup>.

Uno studio retrospettivo condotto su 20 pazienti affetti da palatoschisi di età compresa tra 10 e 15 anni ha evidenziato OME nel 13% delle orecchie (contro il 50% rilevato intorno ai tre anni di età), perforazioni timpaniche nel 13% delle orecchie e retrazioni della membrana timpanica nel 23% delle orecchie. Quindi in termini generali la situazione auricolare risultava accettabile nel 63% dei casi pur essendo sempre necessario un attento follow up per individuare precocemente e trattare efficacemente anche con l'inserimento di un tubicino di ventilazione transtimpanico le forme di OME refrattarie al trattamento medico<sup>15</sup>.

Le disfunzioni del sistema immunitario e le disfunzioni del sistema di trasporto muco-ciliare sono altri indubbi fattori di rischio. Tra le prime vanno annoverati i deficit gravi combinati (SCID), l'agammaglobulinemia X-linked, gli immunodeficit comuni, l'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia, i deficit selettivi di immunoglobuline (in particolare IgG2), la scarsa risposta anticorpale agli antigeni e la sindrome da immunodeficienza acquisita<sup>16</sup>. Per quanto concerne le discinesie ciliari vanno considerate tanto le forme maggiori congenite, delle quali la sindrome di Kartagener può essere considerata il prototipo, quanto le forme minori e quelle acquisite<sup>17</sup>.

Sulla base dei risultati ottenuti da studi epidemiologici, anatomici, fisiologici e immunologici è lecito ipotizzare che la suscettibilità ad episodi ricorrenti di otite media acuta e all'otite media effusiva persistente riconosca una significativa base genetica<sup>18</sup>. Probabilmente diversi geni contribuiscono al fenotipo complessivo,

che rappresenta la componente ereditaria, la cui identificazione potrebbe favorire interventi di prevenzione e trattamento dei bambini a rischio.

Proprio in merito al ruolo dei fattori genetici, dati interessanti sono stati raccolti da alcuni studi su specifici gruppi razziali. I Nativi americani e gli Eschimesi sia dell'Alaska sia del Canada sono predisposti a sviluppare attacchi ripetuti di otite media acuta con perforazione timpanica e otorrea purulenta cronica<sup>19</sup>. Un analogo comportamento è stato evidenziato tra gli aborigeni nativi dell'Australia e nelle tribù Maori della Nuova Zelanda. Il denominatore comune sembra essere rappresentato dalla tendenza ereditaria a sviluppare una tuba di Eustachio beante o semibeante, che consente il reflusso di secrezioni infette dal rinofaringe all'orecchio medio. È stimolante domandarsi il motivo per il quale tale tratto ereditario apparentemente poco favorevole si sia mantenuto e rafforzato nei suddetti gruppi etnici. La risposta viene dalla constatazione che il "male minore" sia stato preferito nel corso della selezione naturale ad eventuali conseguenze peggiori. Infatti, la pervietà della tuba di Eustachio combinata con la cronica perforazione della membrana timpanica assicura una adeguata ventilazione della cavità timpanica, prevenendo la temibile complicanza rappresentata dalla formazione del colesteatoma<sup>20</sup>.

Nel complesso meno dell'1 % di tutti i bambini sviluppa una otite media cronica<sup>21</sup>.

### **Etiologia**

Ad eccezione di quelle barotraumatiche, le rimanenti forme di effusione nell'orecchio medio vanno considerate essudati risultanti dalla metaplasia mucosa del rivestimento timpanico conseguente all'infiammazione<sup>22</sup>. L'infiammazione dell'orecchio medio è l'evento primario che predispone alla comparsa di otite media con effusione<sup>23</sup>; può essere secondaria a infezioni virali o batteriche, a reazioni allergiche locali o al reflusso gastroesofageo. Risposte flogistiche acute non risolte o alterazioni nei meccanismi di immunoregolazione della cascata infiammatoria possono promuovere i processi infiammatori cronici e stimolare la forma cronica dell'OME. Tra le citochine, che rappresentano gli iniziatori, mediatori e regolatori centrali dell'infiammazione dell'orecchio medio e sovrintendono al viraggio dalla fase acuta a quella cronica con i relativi cambiamenti istopatologici dell'OME, l'IL-2, l'IL-10, il TGF-beta (transforming growth factor-beta), l'IL-4, l'IL-5 e lo G-M CSF (granulocyte-macrophage  $\beta$  colony-stimulating factor), giocano un ruolo cruciale responsabile dell'infiammazione cronica dell'orecchio medio e dell'OME cronica<sup>24</sup>.

L'etiologia dell'otite media viene attualmente ricondotta alla combinazione di fattori ambientali e personali.

Tra i fattori ambientali meritano di essere menzionati la scolarizzazione, la stagione invernale, le epidemie virali, l'esposizione al fumo passivo.

La scolarizzazione e la stagione invernale aumentano l'esposizione a virus e batteri per le maggiori occasioni di vita comunitaria in ambienti ristretti. L'esposizione al fumo passivo interferisce con la funzionalità del sistema di trasporto muco-ciliare, mentre è dubbio l'effetto additivo dell'inquinamento atmosferico<sup>25</sup>.

Un punto di vista singolare sul ruolo dei fattori ambientali viene offerto dagli studi di Homøe<sup>10</sup>: dal confronto tra crani di Eschimesi adulti risalenti ad epoche precedenti e successive alla colonizzazione della Groenlandia (1721), integrato dai dati relativi agli Eschimesi contemporanei (Inuit), l'autore ha dedotto che le sequele dell'otite media erano decisamente meno comuni e la pneumatizzazione dell'osso temporale più estesa negli Eschimesi vissuti prima della colonizzazione. Tali dati depongono per un incremento dell'otite media dopo la colonizzazione con ogni probabilità da ascrivere ai cambiamenti sociali, culturali, abitativi e alimentari prodotti inevitabilmente dai contatti con i colonizzatori. Documentazioni storiche prodotte dopo la colonizzazione hanno confermato l'elevata prevalenza di OM soprattutto fra i bambini.

Tra i fattori personali prevalgono l'ipertrofia adenoidea, le malformazioni cranio-facciali, i fattori immunitari e allergici.

L'ipertrofia adenoidea può ostruire la tuba di Eustachio e favorire le infezioni del distretto respiratorio superiore. Le malformazioni cranio-facciali (es. palatoschisi, sindrome di Crouzon, di Apert o di Down) influenzano negativamente la funzionalità tubarica. Anche "semplici" anomalie anatomiche o funzionali del palato e in particolare del velo palatino possono determinare o peggiorare una disfunzione tubarica. Per quanto riguarda i bambini più grandi con palatoschisi restano ancora controversi la storia naturale, gli esiti e le modalità di trattamento: diversi Autori hanno raccomandato l'inserimento precoce del tubicino di ventilazione in considerazione dell'elevata incidenza di ipoacusia e di difficoltà linguistiche, altri al contrario hanno optato per una politica più conservativa in ragione dell'assenza di evidenze a favore della scelta dell'intervento precoce oltre che dell'elevato tasso di complicazioni correlato ai tubicini transtimpanici<sup>26</sup>.

Diverse disfunzioni immunologiche congenite o acquisite sono associate all'otite: deficit dei linfociti B (es. ipogammaglobulinemia, deficit selettivi di IgA), deficit dei linfociti T, deficit combinati (es. atassia teleangeectasia), difetti di fagocitosi (es. sindrome di Chediak-Higashi), deficit del sistema del complemento, neoplasie, infezioni acute o croniche (es. virus HIV), artrite reumatoide, diabete, terapie con cortisonici, antineoplastici, farmaci contro il rigetto in soggetti sottoposti a trapianti d'organo.

A parte le suddette condizioni specifiche, resta da comprendere che cosa rende "otitis prone" una percentuale di bambini compresa tra il 5 e il 10% della popolazione generale. Questi piccoli pazienti vanno incontro a 4 o più episodi di OMA nel primo anno di vita e frequentemente presentano il rinofaringe colonizzato da parte dei batteri *S. pneumoniae*, *H. influenzae non tipizzabile* e *M. catarrhalis*, che sono anche i principali patogeni dell'orecchio medio. Faden<sup>27</sup>, interessandosi alle basi microbiologiche e immunologiche dell'otite media ricorrente, ha descritto la duplice produzione anticorpale in risposta ai suddetti patogeni: le IgA mucosali specifiche limitano la durata e la frequenza della colonizzazione, mentre le IgG sieriche proteggono dall'otite media, ma non hanno alcuna influenza sulla colonizzazione. I diversi ceppi di *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* presentano antigeni di superficie, che sono specifici e inducono una protezione limitata, e antigeni comuni, che stimolano risposte difensive ad ampio raggio. Nei bambini predisposti all'otite media le risposte immunitarie attivate verso ceppi specifici risultano valide, al contrario si dimostra deficitaria la reazione anticorpale ad ampio raggio. Si tratta di un difetto minimo del sistema immunologico, tuttavia sufficiente a favorire la suscettibilità all'otite media ricorrente o persistente.

Per quanto concerne l'allergia respiratoria si registra una condizione singolare per cui non è chiaro il meccanismo responsabile dell'associazione tra otite media e allergia: tra le ipotesi vanno menzionati l'edema flogistico di orecchio medio, mastoide e mucosa tubarica, l'ostruzione nasale, la reazione della mucosa dell'orecchio medio, che si comporterebbe da organo di shock. In realtà si tratta di una relazione complessa nella quale devono intervenire fattori diversi in quanto molti bambini allergici non soffrono in modo specifico di otite media e d'altro canto diversi piccoli pazienti con otite media ricorrente o cronica non presentano allergie documentate.

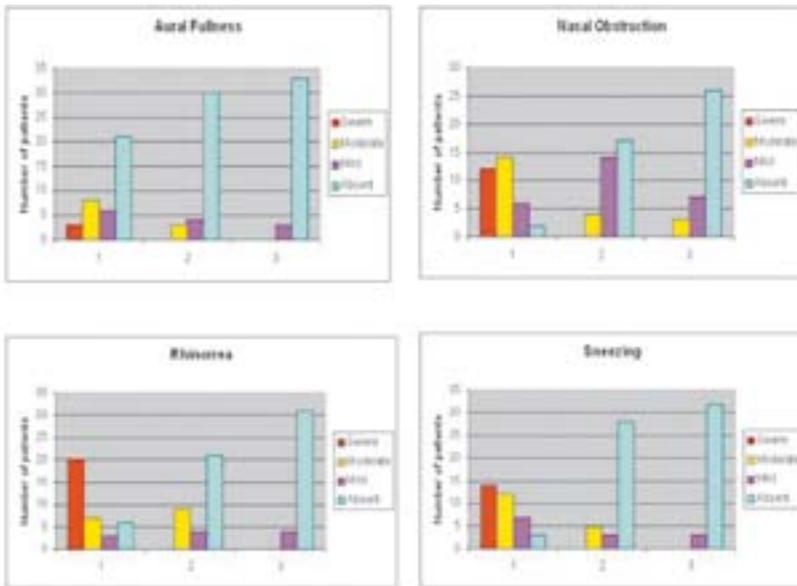
Tewfik et al.<sup>28</sup> hanno evidenziato livelli più elevati di eosinofili, linfociti T, cellule positive per IL-4 e IL-5 rispetto ai soggetti non atopici: cellule Th2 e citochine sono state evidenziate non solo nei versamenti dell'orecchio medio, ma anche nel tessuto adenoideo e in corrispondenza del "torus tubaricus" di bambini atopici, a supporto della tesi che vede l'orecchio medio quale parte integrante del sistema morfo-funzionale che abbiamo definito "Unità rino-faringo-tubarica".

L'analisi dei mediatori dell'infiammazione condotta da Luong et al.<sup>29</sup> ha confermato che la mucosa dell'orecchio medio risponde agli antigeni in modo analogo alla mucosa respiratoria. Più precisamente è stato evidenziato un profilo citochinico e cellulare coerente con una risposta di tipo allergico. Inoltre studi su animali hanno dimostrato la capacità di prevenire la produzione di versamento da parte delle stesse citochine, che contrastano la reazione allergica.

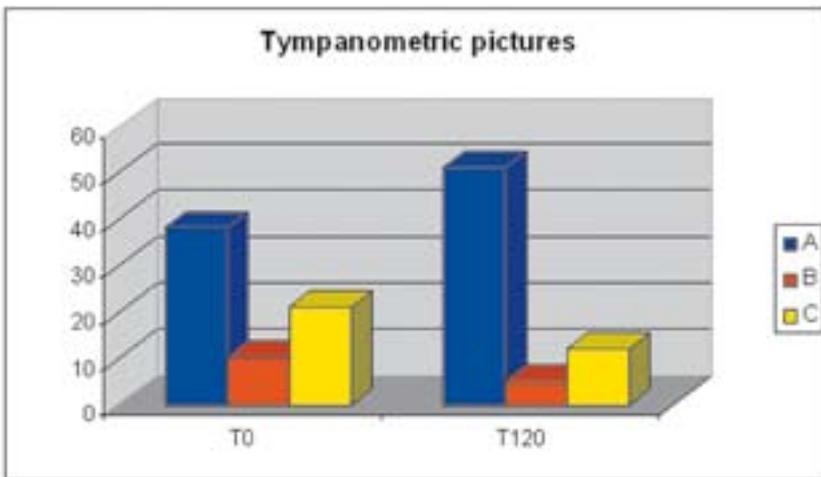
Lo studio condotto da Hurst<sup>30</sup> rappresenta la prima evidenza scientifica dell'efficacia della terapia antiallergica nel prevenire o limitare la durata dell'OME in una popolazione selezionata rispetto ad un gruppo di controllo. La ricerca è stata condotta su 89 pazienti (52 bambini e 37 adulti) affetti da OME cronica, risultati positivi ai test intradermici per pollini, polveri e muffe e sottoposti ad immunoterapia. Il gruppo di controllo era costituito da 21 soggetti allergici con OME, che avevano rifiutato il suddetto trattamento. L'immunoterapia antiallergica specifica ha sortito l'effetto di migliorare in modo significativo nel 5,5% e di risolvere completamente nell'85% dei casi l'otite media effusiva cronica. In tutti i bambini e nella maggior parte degli adulti l'OME si è risolta entro 4 mesi senza ricorrenze nel corso del follow up (2-8 anni). In nessun caso del gruppo di controllo l'OME si è risolta spontaneamente.

La nostra esperienza (dati presentati al XVIII IFOS World Congress) è relativa ad un gruppo di 35 bambini (età media 13,5 aa) con diagnosi certa (prick test) per allergia al *Dermatophagoides*, alla Paritaria e all'Olivo sottoposti a immunoterapia specifica sublinguale per 4 mesi; all'inizio del trattamento, dopo un mese e al termine dello stesso è stato valutato lo score sintomatologico relativamente a ostruzione/irritazione nasale, rinorrea, starnuti e sensazione di pienezza auricolare. Su tutti i piccoli pazienti è stato inoltre eseguito, prima e dopo la terapia, un timpanogramma. Come si evince dai grafici riportati, (Figg. 2, 3) ad un miglioramento della sintomatologia nasale si associa una variazione in senso positivo anche della sintomatologia auricolare, confermata dalle curve timpanometriche: complessivamente le curve di tipo A passano da 38 a 51 e quelle di tipo B da 10 a 5. Pur mancando di follow up (ma per una patologia bizzarra e proteiforme quale l'OME, un adeguato follow up sembra indispensabile) i nostri dati sono in linea con il lavoro di Hurst<sup>30</sup>. Del resto altri Autori, analizzando il rapporto esistente tra patologia dell'orecchio medio e sensibilizzazione allergica, pur ammettendo che tale rapporto è alquanto controverso, così come discutibili sono ancora i meccanismi sottostanti (diffusione della sensibilizzazione allergica mediata dalla tuba, ovvero mucosa dell'orecchio medio in grado di agire quale organo di shock) insistono sulla necessità di una diagnostica allergologica accurata e, in caso positivo di un adeguato trattamento per tutti i bambini con otiti medie ricorrenti o croniche<sup>31</sup>.

Anche l'allergia alimentare è stata correlata con l'OME ricorrente. Arroyave<sup>32</sup> ha studiato tale rapporto allo scopo di dimostrare la relazione causa-effetto. Gli alimenti più comunemente associati sono risultati il latte, le uova, le noccioline, gli agrumi e il pomodoro. La loro eliminazione ha comportato un significativo miglioramento dell'otite, mentre il quadro clinico e la curva timpanometrica sono peggiorate nuovamente con la reintroduzione nella dieta. In conclusione l'ipotesi



**Fig. 2:** variazioni dello score sintomatologico nasale e auricolare in un gruppo di 35 bambini (età media 13,5 aa) con diagnosi certa (prick test) per allergia al *Dermatophagoides*, alla Paritaria e all'Olivio sottoposti a immunoterapia specifica sublinguale per 4 mesi con follow-up a 1 mese e al termine del trattamento. Dati presentati al XVIII IFOS World Congress Roma, 2005.



**Fig. 3:** variazione delle curve timpanometriche in un gruppo di 35 bambini (età media 13,5 aa) con diagnosi certa (prick test) per allergia al *Dermatophagoides*, alla Paritaria e all'Olivio sottoposti a immunoterapia specifica sublinguale per 4 mesi; controllo all'inizio e al termine del trattamento (120 giorni). Dati presentati al XVIII IFOS World Congress Roma, 2005.

dell'allergia alimentare dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con forme ricorrenti di OME resistenti al trattamento medico.

Abbastanza recentemente tra i fattori di rischio di disfunzione tubarica è stato introdotto il reflusso laringo-faringeo (RLF). Le flogosi dell'orecchio medio, ed in particolar modo l'otite media secretiva (OMS), possono riconoscere quale meccanismo patogenetico il contatto del materiale refluito con la regione rinofaringea e, di conseguenza, con l'orifizio faringeo della tuba di Eustachio. Tale fenomeno si verifica con maggior frequenza in età neonatale ed infantile sia per le differenze anatomiche della tuba di Eustachio che per la posizione supina mantenuta per quasi tutta la giornata e per il numero di episodi di reflusso più elevato rispetto agli adulti. L'esposizione reiterata dell'epitelio respiratorio ciliato ad un  $\text{pH} \leq 4$  determina inevitabilmente ciliostasi e alterazione della clearance mucociliare. L'acido cloridrico e la pepsina, inoltre, inducono un'inflammazione locale, edema mucosale ed ulcerazioni della mucosa respiratoria: in modo particolare l'inflammazione della tuba di Eustachio ne determina l'ostruzione con conseguente perdita della funzione ventilatoria. Nelle fasi iniziali si creerebbe una differenza di pressione tra orecchio medio e rinofaringe con conseguente apertura improvvisa della tuba e ingresso di materiale di reflusso dal rinofaringe all'orecchio medio<sup>33</sup>. È stato anche suggerito un meccanismo riflesso a partenza vagale<sup>34</sup>. Il danno tubarico costituisce in ogni caso l'inizio di una cascata di eventi che si concludono con il quadro obiettivo otoscopico di OMS. Rimane da stabilire con esattezza se davvero, come ipotizzato da Bluestone<sup>33</sup> il reflusso acido riesca ad arrivare all'interno della cassa timpanica danneggiando anche direttamente la mucosa dell'orecchio medio o se provochi un'alterazione della sola mucosa della tuba di Eustachio. Tasker e coll.<sup>35</sup> nel 2002 in 54 bambini di età compresa tra i 2 e gli 8 anni affetti da OMS, hanno analizzato con il metodo ELISA le secrezioni dell'orecchio medio, ottenute con timpanocentesi, allo scopo di valutare la presenza di succhi gastrici. La concentrazione di pepsina e pepsinogeno risultava circa 1000 volte più elevata rispetto a quella riscontrata nel siero, mentre le concentrazioni di albumina erano identiche, a dimostrazione che la pepsina nell'orecchio medio era da correlare a reflusso acido gastrico piuttosto che a trasudato plasmatico. Sulla base di questi dati gli Autori suggerivano una terapia antireflusso allo scopo di prevenire le OMS ricorrenti nel bambino. Velepich e coll.<sup>36</sup> esaminando 2 gruppi di 16 pazienti in età pediatrica (età media rispettivamente di 6.1 e 7.1 anni) hanno documentato un numero di esiti di disfunzioni tubo-timpaniche (da semplici chiazze timpaniche cicatriziali, a tasche di retrazione fino a otiti croniche atelettasiche con perdita di udito sulle frequenze di conversazione) significativamente più elevato nei bambini con GER. Diversi studi<sup>37-42</sup> suggeriscono il GER come potenziale fattore eziopatogenetico nello

sviluppo di infiammazioni croniche dell'orecchio. L'ipotesi di una correlazione tra reflusso e OMS è stata sostenuta anche da Serra e coll<sup>43</sup>. Nell'ambito di uno screening audiologico neonatale condotto su 565 bambini di età compresa tra 0 e 24 mesi, gli Autori hanno selezionato 73 soggetti con alterazioni del tracciato TEAOE, timpanogramma di tipo B e quadro otoscopico compatibile con OMS bilaterale. Nel 94% dei casi (69/73) la pH-metria risultava positiva per GER ed influenzata dalla posizione del piccolo paziente. Il trattamento medico con antiacidi e inibitori di pompa protonica (PPI) condotto per 3 mesi su 40 dei 69 soggetti consentiva una risoluzione dei sintomi o un loro miglioramento rispettivamente nel 52.5% e nel 40% dei casi, superiori—anche se non statisticamente significativi ( $P=0.151$ )—al gruppo controllo (29 soggetti) non sottoposto a terapia. La presenza di pepsina nell'orecchio medio in pazienti pediatriche costituirebbe un fattore di rischio indipendente per otite media ( $P<.05$ )<sup>44</sup>. Recentemente<sup>45, 46</sup>, anche nell'orecchio medio di soggetti adulti affetti da OMS e anamnesi positiva per GER sono stati dimostrati livelli di pepsinogeno più elevati (cut off di concentrazione di pepsinogeno fissato a 500 ng/ml) rispetto a pazienti con assenza di sintomatologia. Il limite dei due lavori che non presentano sostanziali differenze di metodo e risultati, è tuttavia costituito dal fatto che il reflusso nei soggetti esaminati non viene documentato attraverso uno studio pH-metrico delle 24 h, bensì solo ipotizzato sulla base di un questionario; questo, secondo gli stessi Autori avrebbe una sensibilità diagnostica per GER del 79.8% ed è stato convalidato solo successivamente dalla risposta al trattamento con PPI.

Una ampia revisione della Letteratura internazionale<sup>47</sup> non ha consentito tuttavia di notare differenze nell'incidenza di otite media nel neonato e nel bambino con storia di reflusso gastro-esofageo (GER) se paragonata a gruppi controllo. I dati attualmente a disposizione consentirebbero di stabilire solo una evidenza di grado C per una associazione negativa tra GER e otite media. Si potrebbe cioè verificare addirittura un rapporto “protettivo” tra GER e otite media: è possibile che il GER sia associato a un fattore confondente importante nel ridurre l'incidenza dell'otite media (ad esempio pazienti pediatriche con GER possono essere, nell'ambito di uno screening diagnostico, valutati e trattati per eventuali allergie e in questo modo presentare una riduzione della frequenza di otiti).

In definitiva, è comunque lecito ritenere che, specie in pazienti con sintomatologia specifica, il GER possa determinare, direttamente o indirettamente, una irritazione e una reazione infiammatoria sulla mucosa dell'orecchio medio anche in considerazione di un effetto più prolungato nel tempo rispetto ad un'infezione virale o batterica. Le conseguenze dal punto di vista clinico potrebbero essere variabili e legate, oltre all'importanza dei fenomeni di reflusso, anche a meccanismi individuali di sensibilità al GER e di caratteristiche della tuba di Eustachio.

## Microbiologia

Per quanto concerne l'etiologia microbica, gli agenti infettivi più comunemente coinvolti sono rappresentati dal cosiddetto "Infernal Trio", composto da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*<sup>48, 49</sup>, oltre che da stafilococchi e virus<sup>50</sup>. Nelle diverse fasce d'età le prevalenze non si distribuiscono in modo uniforme: in epoca neonatale prevalgono gli stafilococchi (40%), nell'età infantile è comune lo streptococco (30-50%), mentre nell'adulto frequentemente il principale responsabile è *Haemophilus influenzae* (20-30%). La *Moraxella catarrhalis* è responsabile nel 10-20% dei casi. Lo streptococco beta emolitico di gruppo A, lo stafilococco aureo, organismi gram-negativi quali *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Pseudomonas aeruginosa* sono stati isolati in una percentuale ridotta di pazienti adulti e in una quota significativa (20%) di neonati e bambini<sup>13</sup>. Occasionalmente sono stati isolati dall'essudato raccolto dall'orecchio medio *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* e *Mycobacterium tuberculosis*<sup>6</sup>. Un nuovo batterio l'*Alloiococcus otitidis* è stato isolato in epoca relativamente recente<sup>51</sup>. I batteri anaerobi, quali *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* e *Bacteroides*, vengono spesso isolati nelle forme croniche.

Il problema dell'etiologia batterica non è in realtà così semplice: infatti la classica triade etiologica che per anni ha caratterizzato l'OMA così come le altre infezioni del tratto respiratorio superiore, ha subito nel tempo importanti cambiamenti: praticamente universale è stata nei tre patogeni la penetrazione di resistenze agli antibiotici; tali resistenze, legate a meccanismi intrinseci (modifiche del bersaglio, pompa a efflusso) o a produzione di  $\beta$ -lattamasi, si presentano attualmente con incidenza variabile nelle diverse aree geografiche anche nell'ambito di uno stesso Paese in rapporto al diverso atteggiamento terapeutico ("attesa vigile", impiego immediato dell'antibiotico anche in presenza di diagnosi incerta o nei casi meno severi, profilassi antibiotica delle forme ricorrenti, etc.). Del tutto recentemente inoltre l'introduzione su larga scala del vaccino antipneumococcico coniugato eptavalente (PCV7) ha determinato un sensibile decremento non solo delle polmoniti, ma anche delle otiti causate da questo microrganismo: negli Stati Uniti ad esempio, dove il vaccino è stato introdotto come vaccinazione universale all'inizio del 2000, già a partire dal 2002-2003 le visite ambulatoriali per OMA nei bambini di età inferiore ai 2 anni erano diminuite del 20%.<sup>52</sup> Pichichero e coll. hanno condotto uno studio prospettico di maggiore durata: in un'area suburbana soggetti affetti da OMA e OMA caratterizzata da precoce recidiva o fallimento terapeutico, sono stati seguiti per 9 anni (dal 1995 al 2003): alla diminuzione della frequenza di tali forme si accompagnava una riduzione significativa della frequenza di essudati endotimpanici positivi per *Streptococcus pneumoniae*, un

aumento di quelli positivi per *Haemophilus influenzae* con una maggior proporzione di ceppi produttori di  $\beta$ -lattamasi<sup>53</sup>.

In una recente revisione critica del quadro etiologico dell'OMA conseguente all'introduzione del vaccino eptavalente Pichichero afferma che al presente negli Stati Uniti è *Haemophilus influenzae* il patogeno predominante nell'OMA (60% dei ceppi isolati) con oltre la metà di ceppi produttori di  $\beta$ -lattamasi; al contrario i ceppi di *Streptococcus pneumoniae* non sensibili alla penicillina sarebbero attualmente alquanto più rari<sup>54</sup>. È ovvio che ci si debbano attendere analoghe modifiche dello spettro batterico in tutti i Paesi nei quali il vaccino eptavalente venga introdotto su larga scala (vaccinazione universale) inclusa l'Italia.

L'altra importante novità che sta affacciandosi alla ribalta della scena microbiologica nell'OMA è la crescente rilevanza che va assumendo lo *Streptococcus Pyogenes* nel determinismo di questa patologia. Per decenni il suo ruolo è stato del tutto irrilevante, in realtà già da alcuni anni nel nostro Paese è stata segnalata una prevalenza in aumento in età pediatrica di OMA caratterizzata da perforazione spontanea della membrana timpanica che riconoscerebbe quale microrganismo responsabile il *Pyogenes*<sup>55</sup> dato peraltro confermato da studi condotti anche in altri Paesi<sup>56</sup> dove si è osservato che la percentuale di OMA causata da *Streptococcus*  $\beta$ -emolitico di gruppo A (SBEA) aumenta con l'età ed è caratterizzata da una maggior gravità dell'episodio acuto.

Nel paragrafo dedicato alla terapia antibiotica e alla prevenzione delle flogosi dell'orecchio medio, verranno approfondite le implicazioni che tali modifiche microbiologiche hanno comportato, comportano e comporteranno.

Uno stimolante e attuale ambito di ricerca riguarda il ruolo dei biofilm nelle infezioni persistenti delle mucose dei distretti ORL e in particolare nell'orecchio medio. I batteri esistono preferenzialmente in forma di organizzazioni complesse, vere comunità multicellulari, che sono state denominate biofilm e sono provviste di sistemi di distribuzione dei nutrienti e di eliminazione delle scorie. I biofilm sono comunità di batteri adesi a superfici di varia natura, comprese le mucose deprivate dei loro fisiologici baluardi difensivi, e immersi in una matrice polimerica extracellulare da loro stessi sintetizzata. La formazione dei biofilm è un processo dinamico, che si compie in cinque tappe sotto la guida dei sistemi di comunicazione intercellulare. Rispetto alla forma planctonica i batteri organizzati nei biofilm esprimono specifici loci genici responsabili di aspetti fenotipici funzionali alla difesa della "colonia" quali la produzione di endotossine, l'aumento della resistenza alle difese immunitarie dell'ospite, la disponibilità di una nicchia dove possono generarsi germi resistenti<sup>57</sup>. Se la forma planctonica sembra preferenzialmente coinvolta nelle infezioni acute, le infezioni croniche meritano di essere considerate patologie da biofilm<sup>58</sup>.

Biofilm batterici sono stati evidenziati sulla mucosa dell'orecchio medio in bambini affetti da otite media cronica e ricorrente. La presenza di biofilm sulle adenoidi di bambini affetti da rinosinusite cronica potrebbe spiegare l'efficacia della adenoidectomia sull'otite cronica<sup>59</sup>.

Inoltre la crescita di biofilm è stata documentata con la microscopia elettronica a scansione sui tubicini di ventilazione transtimpanica in presenza di otorrea cronica resistente ai comuni trattamenti antibiotici<sup>60</sup>. La ricerca di materiali e forme sfavorevoli alla formazione di biofilm è un aspetto importante nella prevenzione delle suddette infezioni.

Meno ovvia e pertanto meritevole di riflessione è l'ipotesi che anche l'OME possa rappresentare uno stato infettivo cronico mantenuto da varianti batteriche organizzate in biofilm<sup>61</sup>.

In una percentuale compresa tra il 15 e il 22% gli agenti etiologici primitivi sono di natura virale (Virus Respiratorio Sinciziale, *Rhinovirus*, Virus Influenzali, Virus parainfluenzali, *Enterovirus*, *Adenovirus*, *Cytomagalovirus*, Herpes simplex, Virus di Epstein-Barr) indipendentemente dall'età del soggetto colpito<sup>62</sup>. Analisi condotte con tecniche più sofisticate, quali la PCR, hanno consentito l'identificazione di ceppi virali in circa il 50% dei casi di OMA<sup>63</sup>. Dati epidemiologici e studi sperimentali suggeriscono che le infezioni delle prime vie respiratorie rivestano un ruolo causale nella patogenesi dell'OMA<sup>64</sup>: i virus possono invadere l'orecchio medio innescando la cascata infiammatoria e la conseguente raccolta di essudato oppure possono determinare una disfunzione tubarica a cui segue una depressione nell'orecchio medio a sua volta responsabile dell'effusione endotimpanica, secondo la teoria ex vacuo<sup>65</sup>.

## Patogenesi

A partire dalla fisiologia del condotto tubarico non è difficile immaginare i meccanismi patogenetici delle rino-otiti<sup>66, 67</sup>. Nel bambino la tuba è più corta (in media 18 mm), più orizzontale (pendenza di 10° contro i 45° nell'adulto)<sup>68</sup> e funzionalmente più immatura rispetto a quella dell'adulto<sup>69</sup>.

A questo proposito non si può fare a meno di citare le ipotesi di Bluestone<sup>70</sup> in merito alle possibili implicazioni patogenetiche. Se è vero che l'otite media è prerogativa esclusiva dell'uomo, le ragioni vengono da Bluestone individuate nel percorso dell'ontogenesi: come conseguenza dell'evoluzione, il tempo di gestazione della specie umana risulta ridotto di almeno 12 mesi rispetto a quanto necessario per la maturazione immunitaria e per lo sviluppo morfo-funzionale della tuba di Eustachio. D'altro canto l'adattamento cranio-facciale correlato con l'evoluzione verso lo sviluppo della fonazione e dell'articolazione ha comportato modificazioni degli aspetti anatomici e funzionali del muscolo elevatore del velo

palatino, che favoriscono l'insorgenza della stenosi tubarica responsabile di OME in età adulta.

Il blocco della funzione di ventilazione tubarica può essere dovuto a qualunque ipotetico ostacolo intrinseco (tubarite, stenosi tubarica congenita) o estrinseco, che ostruisce meccanicamente l'ostio faringeo della tuba; la condizione più frequente oltre che tipica dell'età infantile è l'ipertrofia della tonsilla faringea<sup>71</sup>. Allo stesso risultato conduce la disregolazione della dinamica del muscolo tensore del velo palatino, che in occasione della deglutizione, dello sbadiglio e dello starnuto agisce dilatando l'ostio faringeo e la porzione cartilaginea della tuba, provvidenzialmente collabita in fase di riposo. La conseguenza è il mancato compenso al riassorbimento di aria da parte della mucosa e la creazione di una condizione di pressione negativa nella cavità timpanica, che predispone alla patologia cronica dell'orecchio medio.

Per quanto concerne la funzione di drenaggio, se la tuba "rinuncia" al suo ruolo protettivo e rimane permanentemente beante si assiste ad una "inversione" dell'orientamento del drenaggio per cui secrezioni infette provenienti dal rinofaringe possono essere aspirate nell'orecchio medio, apportandovi elementi virali e/o batterici. Con l'ausilio della tomografia computerizzata è stato possibile documentare la perdita di tessuti molli nella porzione cartilaginea della tuba di Eustachio in pazienti con tuba beante<sup>71</sup>.

Anche la paralisi del movimento muco-ciliare favorisce la risalita più lenta, ma altrettanto dannosa di patogeni verso la cavità timpanica, che si presenta sguarnita nei meccanismi difensivi tanto aspecifici che immunologici.

Sebbene la semeiotica strumentale disponibile per la valutazione della funzionalità tubarica non abbia raggiunto i livelli di standardizzazione ottenuti per le indagini audiologiche, alcune prove possono risultare di utilità clinica.

Nell' "otoscopia pneumatica combinata con la manovra di Valsalva":

- il paziente esegue una manovra di Valsalva ovvero una espirazione forzata a bocca e naso chiusi;
- se la tube è beante, il paziente avverte lo spostamento in senso laterale della tuba di Eustachio;
- alla valutazione otoscopica contestuale alla manovra è possibile osservare un movimento di estroflessione della membrana timpanica;
- applicando una pressione negativa nel condotto uditivo esterno con l'otoscopia pneumatica non si provoca alcun ulteriore movimento di estroflessione, mentre agendo con una pressione positiva si ottiene uno spostamento mediale della membrana timpanica.

Nel "Test di Toynbee":

- il paziente deglutisce a naso chiuso;

- nel rinofaringe si crea una pressione positiva, seguita da una depressione;
- se la tuba è beante, tali variazioni pressorie vengono trasmesse alla membrana timpanica e sono osservabili con l'otoscopio pneumatico.

Nel "Test di Politzer":

- attraverso un tubicino di gomma inserito in una narice viene insufflata nel rinofaringe aria a pressione positiva;
- le conseguenze sono analoghe a quelle descritte per la manovra di Valsalva.

La "Timpanometria" fornisce utili informazioni sulla presenza di fluido nell'orecchio medio, sulla mobilità del sistema timpano-ossiculare e sul volume del condotto uditivo esterno oltre che sulla pervietà del tubicino timpanostomico. L'esame non è attendibile prima dei sei mesi di vita per la spiccata lassità del condotto uditivo esterno. Se la curva è normale si parla di tipo A, se è piatta e dunque chiaramente patologica viene definita di tipo B, se viene registrata una significativa pressione negativa nell'orecchio medio la curva è considerata di tipo C. Un timpanogramma di tipo B ha un valore predittivo compreso tra 49 e 99%, mentre alla curva di tipo C non possono essere attribuiti valori significativi di sensibilità e specificità a meno che non possa essere correlata con altri validi dati clinico-semeiologici<sup>72</sup>.

La timpanometria può essere effettuata con membrana timpanica sia intatta sia perforata e dalla registrazione della compliance del sistema timpano-ossiculare vengono tratte informazioni indirette anche sulla funzionalità tubarica.

Takata et al.<sup>73</sup> hanno valutato con una rigorosa metodologia basata sull'evidenza, l'accuratezza dei metodi di diagnosi dell'effusione endotimpanica nei bambini con OME. Il metodo apparentemente più adeguato è risultato l'otoscopia pneumatica con una sensibilità del 94% (intervallo di confidenza 92-96%) e una specificità dell'80% (intervallo di confidenza 75-86%). Tale strumento semeiologico sarebbe da preferire anche alla timpanometria, ma la revisione non è stata in grado di chiarire quale grado di training, e dunque di qualificazione dell'esaminatore, è necessario perché l'esame risulti attendibile e questa lacuna, a nostro avviso, rappresenta un limite allo studio assolutamente non trascurabile.

Il problema dell'accuratezza diagnostica nell'otite media non è certamente nuovo, al contrario è da sempre sentito in quanto in grado di influenzarne il management terapeutico e il follow up. Dalla mole di lavori rinvenibili in letteratura sull'argomento ci sembra importante estrapolarne almeno tre: il lavoro di Rothman<sup>74</sup> è una revisione sistematica sull'importanza di un'accurata anamnesi ed esame obiettivo nella diagnosi di OMA. I sintomi che secondo la revisione avrebbero una predittività maggiore per OMA sono nell'ordine l'otalgia, seguita dalla febbre, dalle infezioni del tratto respiratorio superiore e dall'irritabilità. Per quanto concerne i segni, una membrana che ha perso la sua trasparenza, è estro-

flessa, o chiaramente immobile è fortemente suggestiva di effusione endotimpanica e di infezione batterica.

È bene ricordare comunque che sia l'otalgia che l'arrossamento della membrana timpanica al di sotto dei due anni di età possono essere non solo più difficilmente obiettivabili per ragioni intrinseche alla giovanissima età (scarsa collaborazione, difficoltà anatomiche di esposizione della membrana), ma anche meno evidenti<sup>75</sup>.

Ritornando al problema del grado di training di chi prende in carico i piccoli pazienti affetti da otite media, particolarmente interessante è il lavoro di Pichichero e Poole<sup>76</sup>: 514 pediatri e 188 otorinolaringoiatri, durante un corso ECM hanno visionato la registrazione di 9 diverse otoscopie per valutare la loro capacità di diagnosi differenziale fra OMA, OMS e membrana timpanica normale: mediamente, una diagnosi corretta è stata posta dai pediatri nel 50% dei casi (range 25-73%) dai colleghi otorinolaringoiatri nel 73% (range 48-88%). Da qui la necessità di un costante addestramento durante la specializzazione, ma anche successivamente con corsi ECM per ridurre gli errori e migliorare le capacità diagnostiche.

In linea con i dati di Pichichero è un'indagine condotta nel nostro Paese: dall'indagine emerge come scarsa sia l'attitudine in Italia a fornire un'educazione specifica per la diagnosi e il trattamento dell'OMA non solo durante il corso di laurea, ma anche successivamente durante la specializzazione sia questa in Pediatria che in Otorinolaringoiatria. Procedure diagnostiche appropriate sono messe in atto solo dall'11% dei pediatri e da una percentuale non tanto più elevata (35%), anche se la differenza è statisticamente significativa, degli otorinolaringoiatri<sup>77</sup>.

## **Quadri clinici**

### **Otite media acuta**

L'otite media acuta, che è la più comune forma di infezione batterica negli Stati Uniti, è caratterizzata da presenza di fluido nell'orecchio medio accompagnata dai sintomi e dai segni della infiammazione acuta. Sono quindi evidenti otalgia, febbre, malessere generale più accentuati durante il sonno notturno o il riposo pomeridiano. Successivamente con la comparsa dell'otorrea si registra un sensibile sollievo dal dolore e dal rialzo termico. All'esame obiettivo otoscopico la membrana timpanica si presenta iperemica, ispessita, estroflessa. Se la membrana si perfora, si osserva la presenza nel condotto uditivo esterno di secrezione mucopurulenta o francamente purulenta.

Dal momento che il rischio di una diagnosi non accurata è sempre in agguato anche per cause banali come la presenza di cerume, che ostruisce il condotto

uditivo esterno o la scarsa luminosità di una vecchia lampadina nell'otoscopio, è bene tenere a mente che una caratteristica cruciale per la diagnosi differenziale è rappresentata dalla posizione della membrana timpanica, che generalmente è estroflessa nell'otite media acuta e in posizione neutrale o retratta nell'otite media secretiva<sup>78</sup>.

A seguito di un episodio acuto di otite media il versamento endotimpanico tende a persistere per 2-4 settimane nella gran parte dei pazienti. Nel 20% dei casi si rileva la presenza di fluido nell'orecchio medio a due mesi di distanza con una persistenza fino a 3 mesi nel 10% dei casi<sup>79, 80</sup>.

Nella metà dei casi si registra la risoluzione clinica dell'OMA entro 3 mesi, nel 30-40% dei casi si verifica la trasformazione in forme ricorrenti e nel 5-10% la forma diventa persistente.

È ipotizzabile che concorrano alla persistenza del versamento lo stimolo pro-flogogeno, costituito dalla presenza nella cavità timpanica di batteri o di loro prodotti antigenici, e la disfunzione tubarica, che non consente un efficace drenaggio delle secrezioni<sup>80</sup>.

La presenza cronica di essudato all'interno della cavità timpanica esita nell'organizzazione in tessuto connettivale di tipo cicatriziale con eventuali calcificazioni, vere briglie tese tra le strutture nobili del sistema timpano-ossiculare, la cui funzionalità dinamica risulta in varia misura compromessa fino ai quadri anatomico-clinici della timpanosclerosi (otite media adesiva) e dell'atelectasia. Quest'ultima condizione consiste nel "collasso" della membrana timpanica ed è dovuta al determinarsi di una pressione negativa nell'orecchio medio, secondaria alla disfunzione tubarica. Nell'otite media adesiva l'infiammazione cronica dell'orecchio medio esita nella proliferazione di tessuto fibroso, che imbriglia la catena ossiculare limitandone la mobilità.

### **Otite media secretiva**

Per l'elevata incidenza così come per l'alto tasso di risoluzione spontanea, l'otite media con effusione merita di essere considerata un fenomeno "naturale" nei primi anni di vita.

Per Ru et al.<sup>81</sup> si tratta della risposta a batteri patogeni e dunque di una "normale" reazione difensiva dell'organismo. Pertanto la decisione sull'opportunità di procedere con le misure terapeutiche dovrebbe tenere conto del naturale decorso di tale risposta. Alla luce della revisione della letteratura da loro stessi condotta, gli Autori concludono che generalmente non si ravvisa la necessità di trattare l'effusione endotimpanica in età pediatrica.

È pur vero che la secrezione da un lato e l'ipoacusia trasmissiva dall'altro sono state associate rispettivamente con alterazioni strutturali a livello dell'orec-

chio medio (tasche di retrazione a carico della membrana timpanica, erosione dei componenti della catena ossiculare e colesteatoma) e con disturbi evolutivi del linguaggio e del comportamento<sup>82</sup>.

Nell'otite media secretiva la presenza di fluido nella cavità timpanica non si correla con manifestazioni cliniche di flogosi o infezione acuta, ma determina ipoacusia trasmissiva e talvolta vertigine e acufeni. Attraverso la membrana timpanica è possibile intravedere un livello idro-aereo o più raramente bolle di aria intrappolate all'interno del versamento nelle fasi iniziali di formazione di quest'ultimo. La posizione della membrana timpanica può essere normale oppure retratta; il colorito riflette la composizione dell'essudato e può essere opaco, bianco, grigio, ambra o blu scuro, segno quest'ultimo di glue ear (essudato di consistenza collosa) o di emorragia pregressa.

In relazione all'evoluzione temporale della raccolta endotimpanica si distinguono una forma acuta se si risolve entro le 3 settimane, subacuta se la risoluzione avviene in un periodo compreso tra 3 e 12 settimane, cronica qualora persista per un periodo superiore alle 12 settimane e ricorrente se si verificano almeno 3 episodi in 6 mesi o 4 in 12 mesi.

Con riferimento alle caratteristiche del versamento endotimpanico si distinguono la forma sierosa, la catarrale, la purulenta e la bollosa-emorragica, tenendo presente la possibilità di un viraggio da una all'altra secondo una sorta di *continuum*, che si dispiega in senso biunivoco. Una descrizione attendibile del versamento endotimpanico può essere fatta solo con la raccolta effettuata in occasione della miringotomia.

Resta oggetto di riflessione il quesito sulla possibilità che un versamento persistente nell'orecchio medio possa interferire con lo sviluppo del linguaggio e se sia più opportuno un trattamento medico o chirurgico. Secondo l'American Academy of Pediatrics sono da considerare significativi i dati a favore di una correlazione positiva tra versamento nell'orecchio medio con ipoacusia trasmissiva e ritardo nello sviluppo linguistico e cognitivo<sup>83, 84</sup>. In base alla teoria fonetico-acustica la riduzione delle abilità di percezione uditiva, che si verifica durante gli episodi di OME, esiterebbe in una alterata rappresentazione centrale dei tratti distintivi dei fonemi. In definitiva ne risulterebbe un ritardo nello sviluppo del linguaggio<sup>85</sup>.

Al fine di raccogliere dati basati sull'evidenza scientifica in merito agli effetti dell'OME sullo sviluppo del linguaggio Roberts et al.<sup>86</sup> hanno analizzato studi clinici randomizzati retrospettivi e prospettici e hanno evidenziato una associazione molto debole e praticamente inesistente tra OME e ritardo nello sviluppo del linguaggio, tenendo presente che circa la metà dei bambini presentava una perdita uditiva lieve e nel 5-10 % risultava una ipoacusia media. Hanno pertanto

concluso che per un bambino senza problemi di sviluppo, l'OME non rappresenta un fattore di rischio sostanziale per ritardi nello sviluppo del linguaggio o per l'apprendimento scolastico. D'altra parte hanno invitato alla cautela nell'interpretazione dei suddetti dati in quanto la maggior parte degli studi ha preso in considerazione l'OME piuttosto che l'ipoacusia come variabile indipendente, sebbene quest'ultima sia considerata capace di influenzare lo sviluppo del linguaggio.

Butler et al.<sup>87</sup> hanno verificato con una disamina della letteratura la ricaduta dello screening universale e del trattamento precoce dell'OME sullo sviluppo del linguaggio nei bambini fino a 4 anni d'età. Dai tre studi, randomizzati e controllati, non sono emersi significativi benefici clinici a livello linguistico dall'intervento precoce effettuato sulla base delle indicazioni fornite da campagne di screening.

La valutazione dell'impatto dello screening e del trattamento delle forme clinicamente importanti di OME nei primi 4 anni di vita è stata ripetuta alcuni anni dopo da Simpson et al.<sup>88</sup>, che hanno effettuato una revisione della letteratura selezionando trial controllati e randomizzati.

Anche da questa metanalisi non sono emersi significativi benefici sugli aspetti linguistici e comportamentali dalle campagne di screening per OME effettuate su tutti i bambini entro i primi 4 anni di vita, anche se non è da escludere che medesime iniziative potrebbero assumere un ruolo molto diverso nei Paesi in via di sviluppo rispetto alle Nazioni Occidentali nei quali gli studi selezionati erano stati condotti in condizioni climatiche particolari. Ad esempio in Groenlandia l'elevata prevalenza di ipoacusia evidenziata in occasione degli episodi di otite media viene considerata una valida giustificazione per avviare programmi di screening in età scolare<sup>10</sup>.

In tutti i bambini, che soffrono di forme ricorrenti o croniche di OME, è opportuno eseguire una valutazione della soglia audiometrica oltre che della compliance del sistema timpano-ossiculare. Per lo studio di quest'ultimo parametro si ricorre in ogni caso all'esame impedenzometrico. In particolare la timpanometria fornisce informazioni sulla presenza di fluido nell'orecchio medio e sulla mobilità del sistema timpano-ossiculare oltre che sulle condizioni pressorie dell'orecchio medio, sulla pervietà del tubicino di ventilazione, su retrazioni o perforazioni della membrana timpanica e sulla funzionalità della tuba di Eustachio<sup>89</sup>; la principale avvertenza è di ricordare che l'esame è poco attendibile prima dei 6-7 mesi di vita per la notevole compliance dei condotti uditivi esterni<sup>90</sup>.

Per l'analisi della sensibilità uditiva la tecnica varia in considerazione dell'età. Al di sotto dei 6 mesi di vita si ricorre ai potenziali evocati uditivi (Auditory Brainstem Response-ABR), che sono altresì utili nei bambini poco collaboranti per disabilità intellettive. Le otoemissioni acustiche (OtoAcoustic Emission-

OAE) non sono adatte per la valutazione di una perdita uditiva di tipo trasmissivo in quanto la presenza di versamento nell'orecchio medio rende poco attendibile l'esame<sup>11</sup>. Nella fascia di età compresa tra 6 e 12 mesi la scelta più comune è rappresentata dalla audiometria comportamentale (Behavioral Observation Audiometry-BOA). Per i bambini di età compresa tra 1 e 2 anni viene usata l'audiometria con rinforzo visivo (Visual Reinforcement Audiometry-VRA). Tanto la BOA che la VRA hanno il limite di non consentire la differenziazione tra ipoacusia trasmissiva e neurosensoriale. Tale distinzione diventa invece possibile con la Play Audiometry, che può essere utilizzata con bambini collaboranti di età superiore a 2 anni. L'audiometria tonale liminare è in genere adatta a bambini di età superiore a 5 anni.

### **Otite media cronica**

È caratterizzata da otorrea che dall'orecchio medio defluisce attraverso un tubicino di ventilazione transtimpanica o tramite una perforazione della membrana timpanica per un periodo pari o superiore alle 12 settimane. La perforazione può essere variabile tanto come dimensioni quanto nella localizzazione sulla membrana timpanica. Più raramente possono essere presenti perforazioni multiple, in ogni caso è comune osservare che quanto resta della membrana timpanica è sede di processi di timpanosclerosi. Attraverso una ampia perforazione è possibile intravedere almeno in parte la catena ossicolare.

### **Colesteatoma**

Da uno studio condotto in Groenlandia, dove l'otite media è considerata patologia estremamente comune, l'incidenza di bambini ricoverati in ospedale e operati per colesteatoma (6.6 per 100,000) è risultata comparabile con quella evidenziata in altre parti del mondo<sup>10</sup>. Il colesteatoma in età infantile si dimostra particolarmente aggressivo con una alta frequenza di residui o forme ricorrenti dopo il trattamento otochirurgico. Pertanto è necessario un follow up di almeno 5 anni se non addirittura una sorveglianza protratta per tutta la vita.

### **Ipoacusia neurosensoriale**

Tanto l'otite media acuta che l'otite media purulenta cronica possono provocare un innalzamento temporaneo, probabilmente dovuto ad una labirintite sierosa, o permanente, per danno irreversibile dell'organo del Corti, della soglia audiometrica per via ossea<sup>91</sup>. Il fenomeno è stato attribuito al passaggio di agenti infettivi, tossine o mediatori dell'infiammazione attraverso la membrana della finestra rotonda, che risulta più sottile e permeabile e dunque più vulnerabile proprio in occasione delle infezioni acute.

Brouwer et al.<sup>92</sup> hanno condotto una revisione delle letteratura con riferimento agli strumenti per la valutazione della qualità della vita (HRQoL) in bambini e ragazzi con otite media nella fascia d'età compresa tra 0 e 18 anni. Dagli studi selezionati è emerso che la sofferenza fisica (dolore, febbre alta etc.), difficoltà uditive o linguistiche, problemi comportamentali o disagi emotivi sono stati riferiti come le problematiche più frequentemente sperimentate dai bambini con otite media. Va tenuto in considerazione il fatto che praticamente tutti gli strumenti applicati erano idonei a misurare lo stato di salute piuttosto che la qualità della vita con una incompleta verifica della validità e della affidabilità dei risultati riportati. Comunque nel complesso è risultato che tanto l'otite ricorrente che l'otite media cronica esercitano un sostanziale effetto negativo sui vari aspetti dello stato di salute e della qualità della vita dei bambini. L'OM-6 è apparso come lo strumento più utilizzato per la valutazione dello stato di salute, mentre non è stato identificato un vero strumento per indagare la qualità di vita nei bambini con otite media.

In un nostro recente studio<sup>93</sup> abbiamo condotto un'indagine conoscitiva indirizzata alla valutazione dell'incidenza dell'otite media e della sua influenza sullo sviluppo linguistico-conoscitivo e psicocomportamentale negli alunni delle elementari di un distretto scolastico nella provincia di Siena. I risultati ottenuti sono stati correlati con quelli dello State-Trait Anxiety Inventory (STAI) somministrato a genitori o parenti di un gruppo di piccoli pazienti affetti da otite media ricorrente/cronica afferenti alla Clinica ORL dell'Università di Siena. Se le difficoltà linguistiche registrate all'indagine conoscitiva (difficoltà di lettura, vocabolario limitato) andavano risolvendosi con l'età, più problematica è risultata la risoluzione dei problemi psicocomportamentali (essenzialmente disturbi dell'attenzione). Da parte sua lo STAI ha evidenziato nel 50% dei genitori una situazione di ansia che, riflettendosi su tutto l'ambiente familiare, è lecito ipotizzare possa comportare un peggioramento della qualità di vita dei piccoli pazienti già di per sé limitati nelle attività quotidiane perché affetti da otite media.

### **Prevenzione**

L'importanza della prevenzione delle otiti medie e in particolare delle forme croniche, ridimensionando i fattori di rischio e implementando vaccini nuovi e più efficaci meriterebbe un'enfasi maggiore<sup>94</sup>.

La risoluzione ovvero la riduzione del numero di flogosi rinofaringee è un significativo strumento di prevenzione delle rino-otiti. In particolare la profilassi antimicrobica, generalmente effettuata con amoxicillina-ampicillina e sulfisoxazolo, viene da alcuni ritenuta efficace nella prevenzione di nuovi episodi di otite media acuta soprattutto nei bambini più piccoli<sup>5</sup>. Viene generalmente presa in

considerazione quando: si siano verificati 3-4 episodi di otite media in 6 mesi o 4-6 episodi in 1 anno; per i piccoli pazienti candidati all'inserimento del tubicino di ventilazione; per i bambini che si ammalano di otite nei primi 6 mesi di vita e per quelli i cui fratelli presentano otite media grave e ricorrente. La profilassi antimicrobica non ha effetti significativi sulla durata dell'effusione endotimpanica<sup>5</sup>.

Sulla base dei modelli interpretativi invocati per spiegare i nessi patofisiologici tra rinite allergica e otite media con effusione, è possibile affermare che la diagnosi e il trattamento preventivo delle allergie nasali può aiutare a prevenire episodi ricorrenti e migliorare la risposta alla terapia<sup>95</sup>.

Il trattamento antiallergico può essere considerato utile solo se vengono identificati allergeni specifici, se effettuato in modo razionale e non empirico, soprattutto nel caso di diete che prevedano l'eliminazione di alimenti essenziali e non esime dal procedere con le scelte terapeutiche proprie della patologia auricolare.

La somministrazione di gammaglobuline va riservata ai casi di provato deficit immunoglobulinico e va in ogni caso associata al trattamento dell'otite media.

La rino-faringoscopia fornisce informazioni dirette sullo stato del cavo rinofaringeo e sull'eventuale presenza di ostacoli meccanici al fisiologico svolgimento delle funzioni tubariche.

L'esame impedenzometrico svela raccolte catarrali "silenti" da un punto di vista clinico, che si palesano solo all'esperto sotto forma di atteggiamenti di apparente distrazione o di isolamento soprattutto nei bambini più piccoli. L'individuazione di queste forme è fondamentale per la prevenzione delle complicanze infettive acute e per la prevenzione degli esiti cronici.

Con riferimento alla prevenzione non si può non menzionare l'importanza di agire sui fattori ambientali quali: prolungamento del periodo di allattamento, evitare gli asili nido e in particolare quelli più grandi e "affollati", evitare di esporre il bambino al fumo passivo, evitare per quanto possibile il contatto con gli eventuali allergeni in causa. Seppure non scientificamente confermate esistono interessanti osservazioni empiriche sul ruolo protettivo della posizione semiverticale piuttosto che orizzontale nell'allattamento e al contrario sul rischio rappresentato dal lasciare che il bambino succhi dal biberon in posizione supina.

Diversamente da quanto auspicato la terapia con vaccini diretti contro i principali germi patogeni non ha fornito risultati soddisfacenti. Più in particolare il vaccino contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo B (HIB), che pure si è dimostrato efficace nella prevenzione di meningite, epiglottide e infezioni dei tessuti molli, ha sortito scarsi effetti sull'otite media, che vede coinvolto il ceppo B solo nel 10% dei casi. Degli effetti dell'introduzione del vaccino antipneumococcico coniugato eptavalente (PCV7) si è già riferito.

Considerando il ruolo significativo dei virus nelle infezioni dell'orecchio medio, la vaccinazione antinfluenzale può rivelarsi uno strumento preventivo interessante se è vero che i bambini da 6 a 30 mesi, che hanno ricevuto tale vaccinazione, hanno visto ridursi di circa un terzo (32%) gli episodi di otite media<sup>96</sup>.

## Terapia medica

### Le Linee Guida

Prima ancora di affrontare i dettagli del trattamento dell'otite media è interessante riprendere l'impostazione di Kenna<sup>10</sup> e chiedersi quali siano le ragioni e quindi gli obiettivi del trattamento stesso: una stimolante motivazione può essere rappresentata dalla necessità di "guadagnare" tempo in attesa della maturazione funzionale e immunologica della tuba di Eustachio; un ulteriore obiettivo può essere il trattamento della sintomatologia; infine è estremamente importante evitare complicazioni. Eppure il cuore del problema va a nostro avviso identificato con la gestione dell'infiammazione con particolare attenzione alla forma cronica.

Il ricorso sistematico alla terapia antimicrobica per l'OMA e spesso anche per l'OME è stato messo in discussione a partire dal 1994 a seguito della pubblicazione negli USA di linee guida pratiche sull'OME ("Otitis Media With Effusion in Young Children") da parte dell' "Agency for Healthcare Policy and Research" successivamente diventata "Agency for Healthcare Research and Quality"<sup>97</sup>. Il documento ha rappresentato un importante punto di partenza, seppure limitato alla fascia d'età compresa tra 1 e 3 anni, verso la standardizzazione del trattamento dell'otite media e ha avuto un seguito con la revisione del 2004, applicabile a bambini di età compresa tra 2 mesi e 12 anni senza esclusioni per disabilità evolutive e patologie predisponenti<sup>97</sup>. L'*American Academy of Pediatrics*, l'*American Academy of Family Physicians* e l'*American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*<sup>98</sup> hanno nominato una Commissione di esperti tra Medici di famiglia, Otorinolaringoiatri, Infettivologi, Epidemiologi, Audiologi, Foniatri dedicata all'aggiornamento delle precedenti Linee Guida.

Il Comitato ha elaborato alcune raccomandazioni, che possono essere così sintetizzate:

1. l'otoscopia pneumatica viene indicata quale strumento diagnostico di base per la diagnosi differenziale con l'otite media acuta;
2. è necessario documentare la lateralità, la durata dell'effusione e la gravità dei sintomi associati ogni volta che si pone la diagnosi di OME;
3. è importante individuare i bambini con OME a rischio di problemi linguistici e di apprendimento per intervenire in modo più sollecito;

4. è lecito un atteggiamento di attesa vigile per 3 mesi dal momento dell'insorgenza dell'effusione (se è noto) ovvero dal momento della diagnosi nei bambini con OME non a rischio;
5. la valutazione strumentale della soglia uditiva va effettuata quando l'OME persiste per almeno 3 mesi, ogniqualvolta sia presente un ritardo di linguaggio o qualora si sospetti una significativa ipoacusia;
6. i bambini con OME non a rischio dovrebbero essere riesaminati ad intervalli di 3-6 mesi fino a che l'effusione non si risolva, venga rilevata una significativa ipoacusia o vengano identificate importanti anomalie strutturali a carico della membrana timpanica o dell'orecchio medio;
7. quando il bambino diventa un candidato per la terapia chirurgica, la procedura iniziale da preferire è l'inserimento del tubicino timpanostomico; l'adenoidectomia non dovrebbe essere eseguita a meno che non sia stata individuata una diversa indicazione (ostruzione nasale, adenoidite cronica); la successiva opzione chirurgica consiste nella adenoidectomia e miringotomia con o senza inserimento del tubicino transtimpanico; la tonsillectomia o la miringotomia da sole non dovrebbero essere utilizzate per il trattamento dell'OME;
8. non è necessario effettuare screening universali nei bambini sani e asintomatici;
9. gli antistaminici e i decongestionanti non dovrebbero essere impiegati per il trattamento; gli antibiotici e i cortisonici non hanno una efficacia a lungo termine e non dovrebbero essere prescritti nel trattamento di routine;
10. la timpanometria può essere impiegata per confermare la diagnosi di OME;
11. quando un medico invia un bambino per una valutazione ORL, audiologica o foniatrica dovrebbe fornire tutta la documentazione relativa alla durata dell'effusione, alla motivazione della richiesta di consulenza (valutazione, chirurgia), ad eventuali dati anamnestici riferibili ad episodi di otite media acuta e allo sviluppo del bambino;
12. medicine complementari o alternative, per le quali manchi l'evidenza scientifica di una documentata efficacia, dovrebbero essere evitate;
13. in assenza di una chiara relazione causale tra allergia e OME, il trattamento antiallergico per l'OME non dà sufficienti garanzie di efficacia.

Le linee guida non possono essere applicate a ragazzi di età superiore a 12 anni per i quali l'OME non è usuale e la storia naturale è completamente differente.

In ogni caso esse non rappresentano un protocollo né possono sostituire il giudizio clinico, ma forniscono un supporto basato sull'evidenza per arrivare alle decisioni diagnostiche e terapeutiche.

Parallelamente sono state elaborate le linee guida (*Clinical Practice Guideline*) per la diagnosi e il trattamento dell'otite media acuta a cura dell'apposito Comitato dell'"American Academy of Pediatrics" e dell'"American Academy of Family Physicians"<sup>99</sup>. Sebbene sulla maggior parte delle raccomandazioni contenute nella pubblicazione sia stato raggiunto un elevato grado di accordo tra i vari Autori, rimangono alcune zone d'ombra.

I punti di importanza critica sono rappresentati da:

1. diagnosi accurata dell'otite media con una precisa diagnosi differenziale tra la forma acuta e quella con effusione;
2. trattamento della sintomatologia algica indipendentemente dall'eventuale prescrizione di terapia antibiotica;
3. nel caso di bambini più grandi e comunque di età non inferiore a 2 anni è possibile adottare un atteggiamento di vigile attesa procrastinando di 48-72 ore l'avvio del trattamento antimicrobico purchè possano essere garantiti uno stretto controllo della situazione e la piena collaborazione dei genitori;
4. l'antibiotico di prima scelta è rappresentato dall'ampicillina ad alte dosi (80-90 mg/kg/die), a meno che la sintomatologia sia particolarmente grave o il medesimo trattamento si sia già rivelato inefficace in precedenti episodi;
5. educazione dei genitori al fine di rimuovere i fattori di rischio, abbassando la probabilità di forme ricorrenti<sup>100</sup>.

Il primo aspetto terapeutico che merita attenzione è il trattamento della sintomatologia algica. Foxlee et al.<sup>101</sup> hanno revisionato la letteratura alla ricerca di studi controllati, randomizzati o semirandomizzati in doppio cieco nei quali fosse stato comparato l'effetto di preparazioni otologiche analgesiche tra loro o con placebo in soggetti affetti da otite media acuta senza perforazione. In uno dei 4 lavori identificati era stato confrontato l'effetto di gocce anestetiche rispetto al placebo (olio d'oliva), entrambi somministrati immediatamente al momento della diagnosi. Nei pazienti che avevano ricevuto il trattamento con analgesico il dolore risultava ridotto in modo significativo a mezz'ora dall'instillazione rispetto al gruppo di controllo.

Tuttavia complessivamente dall'analisi effettuata, Foxlee et al.<sup>101</sup> non hanno ricavato dati sufficienti per rispondere al quesito relativo al ruolo dell'analgesia topica nell'otite media acuta.

A questa insufficienza di dati "evidence based" si deve aggiungere la considerazione pratica che spesso le gocce otologiche analgesiche possono rendere difficoltosa una buona visualizzazione della membrana timpanica complicando ulteriormente la diagnosi. Se dunque il trattamento della sintomatologia dolorosa deve considerarsi parte integrante della gestione terapeutica dell'OMA, la pronta somministrazione di antidolorifici per via sistemica è l'opzione più corretta.

Il protocollo di trattamento dipende dalle caratteristiche qualitative e quantitative dell'otite media.

Vale la pena tenere conto del fatto che nel 60-80% dei casi l'otite media acuta si risolve spontaneamente<sup>102, 103</sup> probabilmente per drenaggio attraverso la tuba di Eustachio e l'attivazione delle difese immunitarie dell'organismo. In altri casi il processo di guarigione passa attraverso la perforazione della membrana timpanica, che si rimargina spontaneamente.

La meta-analisi condotta da Rosenfeld et al.<sup>104</sup> ha evidenziato come nei bambini con OMA non trattata con antibiotici la sintomatologia migliorasse nel 61% entro 24 ore e nell'80% in 2-3 giorni. Le complicazioni suppurative erano comparabili in presenza (0.24%) o in assenza (0.12%) di trattamento antibiotico. Tali dati hanno indotto gli Autori a concludere che la storia naturale dell'otite media è molto favorevole e che l'indicazione alla chirurgia nei bambini con OMA ricorrente o con OME cronica dovrebbe risultare da un accorto bilancio tra la probabilità di risoluzione spontanea nel tempo e il rischio di interferenze con lo sviluppo del linguaggio e con l'apprendimento a causa della persistenza dell'effusione nell'orecchio medio.

Alla luce di tali dati alcuni pediatri ritengono di poter evitare la terapia antibiotica nei primi giorni di otite media, somministrando farmaci per il controllo del dolore e della febbre e seguendo con attenzione il decorso clinico<sup>105</sup>. Pappas et al.<sup>106</sup> riferiscono di una meta-analisi di studi randomizzati, controllati con placebo, che ha dimostrato un incremento del tasso di risoluzione ad una settimana, ma solo nel 13% dei casi. La strategia di ritardare il trattamento antibiotico di 48-72 ore dopo la diagnosi è stata "sperimentata" in Olanda e si è successivamente diffusa in altri Paesi. Da due studi, condotti rispettivamente in Inghilterra e negli Stati Uniti, utilizzando tale strategia, è emerso che solo il 20-30% dei bambini con sintomatologia di otite ha avuto bisogno di avviare la terapia antimicrobica dopo il suddetto periodo di attesa e che i genitori sono stati soddisfatti della gestione del problema<sup>106</sup>.

Solo se non si registrano miglioramenti entro alcuni giorni viene avviato il trattamento antimicrobico. D'altro canto altri studi suggeriscono che il tasso di risoluzione è più elevato e le complicazioni sono inferiori se gli antibiotici vengono somministrati fin dall'esordio della sintomatologia<sup>5</sup>. Dal momento che lo *Streptococcus pneumoniae* è spesso responsabile di otite media persistente ed è associato con un elevato tasso di relative complicazioni, l'astenersi dal trattamento antibiotico è pericoloso e non raccomandabile<sup>11</sup>.

In ogni caso l'approccio "wait and see" nell'otite media acuta non è giustificato nei bambini di età inferiore a 2 anni. In questa specifica fascia d'età diversi fattori scoraggiano dall'attesa vigile: nel 70% dei casi l'etiologia è batterica,

l'otite comporta una disfunzione di lunga durata della funzionalità tubarica, già immatura sotto ogni punto di vista, le forme ricorrenti arrivano al 50% dei casi e la persistenza dell'essudato è evidenziabile a 6 mesi nel 35% dei casi. Inoltre anche nelle forme attribuibili a infezione virale (30%) la conseguente disfunzione tubarica favorisce la sovrapposizione dell'infezione batterica, che prolunga i tempi di guarigione.

Quindi il trattamento antibiotico è necessario nei bambini di età inferiore a 2 anni per ridurre l'infiammazione nell'orecchio medio così come nella tuba di Eustachio fin dal primo episodio<sup>107</sup>.

### **Gli antibiotici**

La scelta del principio attivo deve essere compiuta tenendo presenti diversi parametri quali: il tipo di germe coinvolto, l'età del bambino, la durata della patologia, eventuali precedenti trattamenti<sup>48</sup>. Sono da tenere nella dovuta considerazione i dati relativi a farmacocinetica e farmacodinamica, la dimostrata efficacia nella eradicazione dei patogeni più comuni oltre che i fattori determinanti per la compliance, quali la formulazione, il dosaggio, la durata del trattamento, e quelli relativi alla accessibilità ovvero la disponibilità e i costi<sup>108</sup>.

Per avere informazioni attendibili sulla tipologia e sulle caratteristiche dei germi responsabili senza ricorrere alla timpanocentesi è utile praticare la raccolta dell'aspirato rino-faringeo da sottoporre all'esame microbiologico con eventuale antibiogramma.

L'antibiotico è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 mesi, in quelli di età compresa tra 6 mesi e 2 anni se la diagnosi è certa e tutti i casi di infezione grave. (Fig. 4)

Secondo le Linee Guida americane, l'amoxicillina ad elevato dosaggio (90 mg pro kg al giorno in tre somministrazioni) rimane l'antibiotico di prima scelta nel trattamento di episodi isolati per la dimostrata efficacia, la capacità di penetrazione nell'orecchio medio, la buona tollerabilità, gli effetti collaterali ben conosciuti e i costi contenuti. All'amoxicillina associata all'acido clavulanico o alle cefalosporine si fa ricorso per le infezioni resistenti<sup>106, 108, 109</sup>. Le modifiche etiologiche di cui abbiamo precedentemente riferito, indotte dall'introduzione universale del vaccino PCV7, e in particolare il progressivo dominio che va assumendo l'*Haemophilus influenzae*, renderà discutibile in un futuro assai prossimo tali opzioni (ricordiamo che negli Stati Uniti il 60% dei ceppi isolati da OMA è rappresentato da tale microrganismo e oltre la metà di questi produce  $\beta$ -lattamasi)<sup>54</sup>.

Il problema delle resistenze batteriche è comunque sentito come impellente negli Stati Uniti dove i CDCP (Centers for Disease Control and Prevention) han-

## American Academy of Pediatrics: new guidelines for the treatment of AOM - 2004

www.aap.org

Età	Diagnosi sicura	Diagnosi Incerta
< 6 mesi	Trattare tutti con AB	Trattare tutti con AB
6-24 mesi	Trattare tutti con AB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AB se episodio grave</li> <li>• Osservazione se episodio non grave</li> </ul>
> 24 mesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AB se episodio grave</li> <li>• Osservazione se episodio non grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osservazione</li> </ul>

**Episodio grave:**  
**Otalgia da moderata a intensa o febbre  $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$**

**Fig. 4:** Criteri per la prescrizione antibiotica nell'OMA (Otite Media Acuta) secondo le Linee Guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP), dell'American Academy of Family Physicians (AAFP) e dell'American Academy of Otolaryngology, Head & Neck Surgery 2004. In: Clinical practice guideline: Otitis Media with Effusion. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 2004;130(5):S95-118.

no evidenziato percentuali comprese tra il 20 e il 50% di prescrizioni antibiotiche non necessarie in presenza di infezioni virali. Di conseguenza hanno avviato campagne atte a scoraggiare il ricorso sistematico e irrazionale ai trattamenti antimicrobici, stimolando soprattutto tra i pediatri il controllo dei fattori di rischio e l'utilizzazione di terapie mediche complementari e alternative<sup>10</sup>. Il punto nodale della questione resta l'accuratezza della diagnosi, che ha il compito di escludere le forme ad etiologia non batterica.

Se il bambino risponde bene alla terapia antibiotica e non restano raccolte endotimpaniche non è necessario associare altri trattamenti. Al contrario se gli episodi di otite media sono frequenti (>3/4 episodi in 6 mesi ovvero 4-6 episodi in 1 anno) allora occorre prendere in considerazione altre possibilità terapeutiche.

I patogeni antibiotico-resistenti continuano ad aumentare soprattutto tra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*.

Ceppi produttori di beta-lattamasi sono stati isolati nell'80-100% delle infezioni da *Moraxella catharralis* e nel 40% delle infezioni da *Haemophilus influen-*

zae. Oltre il 30% dei ceppi di *Haemophilus influenzae* produttori di beta-lattamasi è resistente all'amoxicillina.

Lo *Streptococcus pneumoniae* non produce beta-lattamasi, ma presenta comunque una significativa quota di ceppi resistenti alla penicillina e ad altri antibiotici e sono in continuo aumento i ceppi dotati di multiresistenze.<sup>111</sup>

A seguito di tali fenomeni anche negli Stati Uniti viene attualmente promosso un uso più razionale e contenuto della terapia antibiotica differenziando antibiotici di prima e seconda scelta in base al fatto che si tratti di OMA non complicata rispetto ad una forma ricorrente/non responsiva alla terapia. Le cefalosporine di seconda (cefuroxime axetil, ceftriaxone) e di terza (cefdinir, cefpodoxime, ) generazione rappresentano una significativa alternativa per l'ampio spettro d'azione e la possibilità di favorire la compliance con uno schema di dosaggio semplificato a due e persino ad una dose giornaliera<sup>112</sup>.

Le Linee Guida francesi (AFSSAPS)<sup>113</sup> più vicine alla realtà del nostro Paese indicano già al presente quali antibiotici di 1° scelta amoxicillina/acido clavulanico, cefpodoxime proxetil e cefuroxime axetil proprio per la possibile presenza di una elevata percentuale di ceppi di *Haemophilus influenzae* produttore di  $\beta$ -lattamasi. In Italia amoxicillina può essere ancora una valida opzione per il costo contenuto, la sicurezza la buona palatabilità, vanno comunque attentamente escluse non solo le aree geografiche, ma anche i soggetti a rischio per patogeni resistenti (frequenza di asili nido/scuola materna, età inferiore ai due anni, anamnesi positiva recente per episodi ricorrenti).

I macrolidi sono la possibile alternativa in presenza di allergia alla penicillina<sup>49</sup>. In ogni caso il trattamento deve avere una durata non inferiore a 10 giorni.

Per quanto concerne l'impiego di una singola dose (30mg/Kg) di azitromicina nell'otite media acuta non complicata, Arguedas et al.<sup>114</sup> hanno analizzato tre studi clinici presenti in letteratura.

Dal primo, un piccolo studio pilota, è emersa una efficacia comparabile tra il trattamento con la singola dose di azitromicina, il trattamento con lo stesso principio attivo somministrato per 3 giorni e una singola dose di ceftriaxone. Il secondo studio ha confermato l'efficacia clinica e microbiologica della dose singola di azitromicina. Il terzo studio, di larghe dimensioni e in doppio cieco, ha dimostrato tassi di successo clinico comparabili con quelli ottenuti con la somministrazione di amoxicillina/acido clavulanico per 10 giorni. Gli effetti collaterali del trattamento con azitromicina in dose singola sono stati limitati nei tre studi e sovrapponibili con quelli riportati per altri agenti antimicrobici prescritti per l'otite media acuta.

Tale protocollo è tuttavia da riservarsi, secondo gli Autori, esclusivamente ai bambini di età superiore ai 6 mesi, con OMA non complicata e non trattati recen-

temente (da meno di un mese) con antibiotici e quindi non a rischio di albergare germi resistenti. Per quanto concerne la realtà italiana, il pericolo è rappresentato dalla emergente resistenza ai macrolidi di *Streptococcus pneumoniae* che può raggiungere percentuali del 35-40% in alcune regioni del nostro Paese.

Nel caso in cui non si osservino segni di miglioramento entro 2-3 giorni vengono descritte tre opzioni possibili:

1. aumentare il dosaggio del farmaco prescritto;
2. cambiare farmaco scegliendo un principio attivo efficace contro i batteri produttori di beta-lattamasi o penicillino resistenti;
3. se il paziente versa in uno stato "tossico" con persistenza di febbre elevata e letargia è opportuno eseguire una miringotomia con aspirazione dell'esudato da utilizzare per l'esame microbiologico con antibiogramma.

Non si può dimenticare che le complicazioni suppurative, come la mastoidite, sono sempre in agguato. Da una revisione di 10 studi controllati verso placebo, Johnson et al.<sup>115</sup> hanno desunto che il trattamento antibatterico è associato con un tasso di guarigione (41-74%) superiore rispetto al placebo (28-48%) in bambini di età inferiore a 2 anni.

Un tasso di eradicazione batterica compreso tra 80 e 85 % è stato osservato per lo *S. pneumoniae* e l'*H. influenzae* non tipizzabile quando le concentrazioni sieriche superavano la MIC del 40-50% negli intervalli tra le dosi. In definitiva la scelta dell'antibiotico per il trattamento dell'otite media dovrebbe tenere conto dell'attività in vitro contro i microrganismi localmente prevalenti<sup>116</sup>.

Entrando nel merito della prevenzione delle complicanze, nel Regno Unito Sharland et al.<sup>117</sup> hanno analizzato i dati estrapolati dal registro del "Prescription Pricing Authority" e dal registro elettronico di circa 130 medici di base (IMS Disease Analyzer Mediplus) confrontandoli con i dati statistici dei ricoveri ospedalieri per febbre reumatica, ascesso peritonsillare e mastoidite nel decennio dal 1993 al 2002. Il trend di prescrizione antibiotica nel periodo considerato ha mostrato una riduzione che raggiungeva il 34% prima del 1999; da quel momento in poi l'andamento in discesa si è stabilizzato intorno al 3%. Contemporaneamente non si è osservato un trend in ascesa dei ricoveri ospedalieri per febbre reumatica e ascesso peritonsillare, ma i ricoveri per mastoidite acuta e mastoidectomia sono aumentati del 19% proprio in corrispondenza (1996-99) del maggior decremento di prescrizioni antibiotiche. L'aumento ha colpito in modo prevalente i bambini al di sotto dei 4 anni di età (quando più elevata è la prevalenza dell'OMA). Analoghe variazioni non sono emerse dai registri dei medici di medicina generale. Questi dati, apparentemente contrastanti, possono essere interpretati come il risultato di una presa di coscienza, da parte dei medici di base, della gravità delle complicanze dell'OMA, soprattutto in un'era in cui

il problema delle resistenze batteriche si sta facendo realmente serio. L'atteggiamento più responsabile ha indotto con maggior frequenza ad un immediato riferimento alle strutture ospedaliere.

L'analisi conferma inoltre la necessità di una oltremodo attenta valutazione dell'atteggiamento "wait and see", una "watchful waiting" soprattutto nei piccoli pazienti di età inferiore ai 2 anni.

La realtà italiana si basa su alcune analisi retrospettive condotte a Milano, Brescia, Genova, Ferrara e Napoli<sup>118, 119</sup>; i risultati di queste analisi non sono tutti disponibili in letteratura e andrebbero aggiornati e confrontati per una valutazione più accurata del problema. Tutti gli Autori concludono comunque ammettendo che l'otomastoidite quale complicanza di OMA, praticamente scomparsa in era antibiotica, sembra aver assunto nell'ultimo decennio un andamento nuovamente in ascesa. Anche se globalmente tale trend non è così evidente, è comunque importante una stretta collaborazione con i pediatri per una attenta valutazione della patologia acuta ricorrente e cronica dell'orecchio medio, soprattutto nei bambini al di sotto dei 2 anni per evitarne le temibili complicanze infettive intratemporali e intracraniche.

Nell'otite media ricorrente o persistente i germi patogeni sono per lo più *Streptococcus pneumoniae* antibiotico-resistenti e *Haemophilus influenzae* produttori di beta-lattamasi. Per queste forme sono raccomandati:

1. amoxicillina/clavulanato (80-90 mg/kg/day);
2. cefuroxime axetil (30 mg/kg/day), cefpodoxime proxetil (10 mg/kg/day), cefaclor (30 mg/kg/day), ceftriaxone (fino a 3 iniezioni al giorno).

In termini generali nel follow up è necessario tenere conto della persistenza del versamento nell'orecchio medio, tanto più probabile quanto più giovane è il piccolo paziente. Una ulteriore riflessione merita la gestione di tale versamento persistente: se il paziente è completamente asintomatico è corretto controllare se l'effusione si risolve spontaneamente; se questa evenienza non si realizza entro due-tre mesi allora, come ribadito più avanti, è ragionevole prescrivere un ulteriore ciclo di terapia antibiotica.

La profilassi antibiotica a lungo termine ha conosciuto un periodo di grande popolarità, raffreddata dall'incremento delle specie resistenti. Generalmente viene praticata nei mesi invernali e sospesa in quelli estivi. La profilassi a breve termine può essere utile se è necessario garantire che il bambino non presenti un'otite media acuta in occasione di una vacanza o in previsione di un intervento chirurgico.

In presenza di otorrea conseguente a perforazione endotimpanica è importante praticare una adeguata pulizia del condotto uditivo esterno al duplice scopo di chiarire la diagnosi e favorire la guarigione<sup>120</sup>.

Myer<sup>121</sup> ha effettuato una revisione degli studi riguardanti l'efficacia dei chinolonici topici nel trattamento dell'otorrea, fornendo i presupposti per un impiego razionale di questa classe di antimicrobici. Le gocce di chinolonici sono risultate sicure e ben tollerate, con un ampio spettro d'azione e costi contenuti, proponendosi come trattamento di prima scelta, con o senza l'associazione di cortisonici topici, per il trattamento dell'otorrea in pazienti con perforazione timpanica o tubicino di ventilazione. L'entusiasmo di Myer per tale scelta è ben evidente quando conclude affermando che: – Lo sviluppo dei farmaci ototopici ha seguito le linee dell'evoluzione secondo Darwin e le gocce di chinolonici hanno chiaramente dimostrato il concetto di “sopravvivenza del più adatto” –.

Nel caso di effusione “asintomatica” nell'orecchio medio il protocollo di trattamento è quanto mai controverso. Il reperto è spesso scoperto accidentalmente in quanto il bambino non presenta alcuna manifestazione clinica ad eccezione della sensazione da parte dei genitori che senta meno. Se è vero che il trattamento dell'otite media secretiva cronica o ricorrente viene unanimemente raccomandato, in realtà nessuna delle misure terapeutiche o preventive attualmente disponibili si è guadagnata il consenso unanime dei ricercatori e dei clinici<sup>122</sup>. Il motivo è da attribuire alla multifattorialità della etiologia oltre che all'incertezza dei meccanismi patogenetici. Può essere considerata appropriata l'attesa vigile purchè i genitori siano attendibili nel rilevare l'eventuale viraggio verso una forma acuta e siano precisi nel condurre il bambino ai controlli periodici. Comunque la persistenza del versamento per oltre tre mesi impone l'adozione di misure terapeutiche.

È da notare che anche questo tipo di versamento endotimpanico non è necessariamente sterile: microrganismi sono stati evidenziati nel 30-70% dei casi con tecniche convenzionali e nel 77% dei casi con la PCR (Polymerase Chain Reaction)<sup>123</sup>.

Nel caso di OME persistente per oltre 3 mesi può essere opportuno un trattamento con antibiotici eventualmente associati con corticosteroidi.

Mandel et al.<sup>124</sup> hanno analizzato gli studi clinici riguardanti l'efficacia della terapia antimicrobica per l'OME e hanno individuato quattro categorie principali:

1. studi di confronto tra antibiotico e nessun trattamento;
2. studi di confronto tra antibiotico e placebo;
3. studi di confronto tra antibiotici diversi;
4. antibiotico-profilassi.

A motivo dell'ampia variabilità tra le diverse ricerche, l'efficacia a breve termine sembra sufficientemente evidenziata, mentre sono leciti dubbi sull'efficacia a lungo termine. Dunque se si combinano le problematiche derivanti dall'incremento delle resistenze batteriche con l'elevato tasso di remissione spontanea, il trattamento antibiotico di routine nell'OME non è da raccomandare. Piuttosto

gli antibiotici possono essere utili nei casi di OME cronica per i quali la chirurgia è stata presa in considerazione e può essere procrastinata, in particolare nei mesi primaverili ed estivi nei quali l'inserimento del tubicino di ventilazione è poco opportuno per il rischio di infezione da esposizione all'acqua. Inoltre gli antibiotici possono dare un sollievo seppure a breve termine alle manifestazioni sintomatologiche nei casi in cui la terapia chirurgica sia controindicata o debba essere rimandata.

### **Gli altri farmaci**

Secondo Kenna<sup>11</sup> i decongestionanti nasali da soli o in combinazione con antiistaminici non sarebbero utili per modificare il decorso del versamento endotimpanico, ma solo per favorire la ripresa della funzionalità tubarica in assenza di effusione nell'orecchio medio.

Tra i lavori pubblicati dal 1952 al 2006 in merito all'uso di antistaminici, decongestionanti o combinazione degli stessi, Griffin et al.<sup>125</sup> hanno selezionato gli studi randomizzati con gruppo di controllo, evidenziando l'assenza di risultati statisticamente e clinicamente significativi. Inoltre avendo rilevato effetti collaterali nell'11% dei soggetti trattati gli Autori sono giunti alla conclusione di sconsigliarne l'impiego nella terapia dell'OME.

Protagonisti della ricerca clinica relativa al trattamento del versamento endotimpanico cronico sono i corticosteroidi sistemici o locali. L'assenza di uniformità nella scelta del principio attivo, del dosaggio e della modalità di somministrazione rende difficile le valutazioni comparative tra i diversi studi.

Butler et al.<sup>126</sup> hanno esaminato gli studi, randomizzati e controllati con placebo, dedicati alla ricerca di evidenza in merito all'efficacia del trattamento con corticosteroidi sistemici o topici sull'ipoacusia in bambini affetti da OME. I corticosteroidi orali o nasali, da soli o in combinazione con altri agenti, quali gli antibiotici, si sono dimostrati in grado di favorire una più rapida risoluzione dell'OME a breve termine, ma non sono stati evidenziati benefici a lungo termine per quanto concerne l'effusione o l'ipoacusia associata. Gli Autori hanno sottolineato la necessità di studi con follow up più lunghi, comprensivi di misurazioni della sensibilità uditiva oltre che di questionari per la valutazione della qualità della vita, dal momento che i risultati non possono essere ridotti a valutazioni di orecchie, ma dovrebbero essere riportati alla globalità della persona.

Alcuni anni più tardi anche Thomas et al.<sup>127</sup> hanno selezionato studi randomizzati e controllati sull'efficacia dei corticosteroidi orali e topici da soli o in combinazione con altri agenti terapeutici, quali gli antibiotici, e hanno tratto la analoga conclusione che gli steroidi topici intranasali da soli o in combinazione con gli

antibiotici favoriscono una più rapida risoluzione dell'OME a breve termine, ma non esercitano effetti evidenti a lungo termine.

Comunque, tenendo in considerazione gli effetti collaterali sistemici, il loro uso routinario non viene da tutti raccomandato<sup>92, 128</sup>.

Nei bambini affetti da allergia respiratoria il trattamento di tale condizione favorisce la gestione e incrementa le possibilità di risoluzione del versamento endotimpanico cronico<sup>129</sup>.

### **La terapia termale**

Nella fascia d'età compresa tra 3 e 12 anni la terapia termale trova una specifica indicazione per episodi ricorrenti di rino-otite. Le acque termali sulfuree e quelle salso-bromo-iodiche risultano in grado di risolvere e prevenire le flogosi ricorrenti e recidivanti delle prime vie aeree<sup>130</sup>.

Per quanto riguarda le acque sulfuree, l'idrogeno solforato (H<sub>2</sub>S) provoca vasodilatazione capillare, incremento della permeabilità vasale, esfoliazione della mucosa, che viene seguita dalla rigenerazione dell'epitelio ciliato. Mentre si ripristina un rapporto fisiologico tra elementi epiteliali e formazioni ghiandolari, sempre sovvertito nelle forme croniche nel senso di una ipertrofia delle formazioni mucipare, l'idrogeno solforato agisce in termini mucolitici mediante la riduzione dei ponti disolfuro delle mucoproteine. La spiccata attività riducente dello zolfo allo "stato nascente", quale è quello che si libera in prossimità della fonte sulfurea, favorisce l'assemblaggio dei dimeri di IgA secretorie, che contribuiscono agli effetti batteriostatici e antimicotici di queste acque. L'incremento dell'attività granulopessica è da ascrivere alla stimolazione del Sistema Reticolo-Endoteliale. Inoltre l'idrogeno solforato è in grado di favorire la produzione del surfactante tubarico. Le acque sulfuree sono controindicate nelle rino-otiti acute e nelle forme croniche in soggetti asmatici e/o atopici.

Nel caso delle acque salso-bromo-iodiche il cloruro di sodio agisce come fluidificante e antiedemigeno per effetto dell'iperosmolarità, il bromo esercita un'azione sedativa, mentre l'effetto antisettico spetta allo iodio. Nel complesso tali acque sono in grado di inibire la sintesi di prostaglandine, proprietà questa, che si traduce in un interessante effetto anti-infiammatorio. Le acque salso-bromo-iodiche possono essere impiegate anche nelle forme acute e nei soggetti affetti da forme iper-reattive a carico delle prime vie respiratorie.

Per entrambi i tipi di acque il calore di per sé esercita un benefico effetto eutrofico, decongestionante e stimolante le difese immunitarie.

Per quanto concerne la modalità di somministrazione, il trattamento delle forme flogistiche nasali e/o rinofaringee allo scopo di prevenire l'estensione al-

l'orecchio medio può avvalersi di inalazioni caldo-umide, irrigazioni nasali e aerosol. Se l'obiettivo è quello di raggiungere la cavità timpanica e quindi risolvere le raccolte di versamento nell'orecchio medio è necessario ricorrere al Politzer crenoterapico nel caso dei bambini<sup>131</sup> o al cateterismo tubarico per gli adulti<sup>132</sup>.

È stato valutato l'uso quotidiano di chewing gum allo xilitolo nella prevenzione dell'otite media in bambini di 5 anni<sup>133</sup>: lo studio ha evidenziato una riduzione del tasso di OM nei bambini che consumavano regolarmente chewing gum allo xilitolo (12,1%) rispetto ai coetanei che masticavano gomma contenente saccarosio (20,8%). Il risultato ottenuto sembrava dimostrare una specifica azione antisettica del chewing gum allo xilitolo d'importanza prevalente rispetto alla ginnastica tubarica effettuata con la masticazione. In ricerche successive tuttavia, gli stessi Autori hanno dimostrato che l'azione antisettica dello xilitolo (che si esplica attraverso una inibizione della crescita di *Streptococcus pneumoniae* e dell'adesione di *Streptococcus pneumonite* e *Haemophilus Influenzae* alle cellule epiteliali del rinofaringe) è efficace solo se ripetuta nell'arco della giornata (fino a 9.6 gr. in 5 somministrazioni) e prolungata nel tempo e non limitata agli episodi infettivi acuti.

In definitiva, nel consumo di chewing gum allo xilitolo l'azione antisettica dello zucchero naturale e quella miofunzionale della ginnastica tubarica sembrano essere ugualmente importanti<sup>134, 135</sup>.

### **Altre proposte terapeutiche**

Con riferimento alla disfunzione tubarica nella patogenesi dell'OME, risultati favorevoli per l'evoluzione della patologia possono essere ottenuti dalla combinazione di un approccio miofunzionale con adattamenti di natura igienico-ambientale. I principi basilari dell'approccio funzionale sono rappresentati da: ventilazione attiva dell'orecchio medio, correzione delle abitudini viziate a livello buccale, incremento della frequenza deglutitoria, attivazione dei movimenti di mascella e palato, utilizzazione del chewing gum<sup>136</sup>.

Per il trattamento del "glue ear" sono stati proposti semplici dispositivi di auto-insufflazione di aria nell'orecchio medio. Perera et al.<sup>137</sup> hanno effettuato una revisione della letteratura finalizzata alla selezione di studi randomizzati con gruppo di controllo sull'argomento. Il numero ridotto degli studi<sup>6</sup> e le limitazioni relative ai pazienti inclusi, alla durata del trattamento e all'estensione del follow up non hanno consentito di trarre conclusioni definitive. Tuttavia i costi contenuti e l'assenza di effetti collaterali autorizzano a considerare tali dispositivi utili nel favorire la risoluzione spontanea dell'OME. Sono altresì auspicabili ulteriori studi per valutare la durata del trattamento e l'impatto a lungo termine nell'età infantile.

In evoluzione appaiono le strategie terapeutiche che prevedono l'impiego di molecole anti-metalloproteinasi (Matrix metalloproteinases-MMPs) nell'otite media cronica. Le metalloproteinasi sono una famiglia di endopeptidasi zinco e calcio-dipendenti, dotate di funzioni chiave nella degradazione della matrice extracellulare e di conseguenza nei processi di *remodelling*. È stato ipotizzato che all'eccessiva espressione o attivazione delle metalloproteinasi così come allo squilibrio tra queste ultime e i rispettivi inibitori (tissue inhibitors of metalloproteinases-TIMPs) possa essere attribuito un significato patogenetico nell'evoluzione di alcune patologie ORL tra cui l'otite media acuta e cronica<sup>138</sup>.

Una riflessione specifica merita il caso di bambini affetti da ipoacusia neurosensoriale bilaterale alla quale si associa l'ipoacusia trasmissiva da otite media. A tale proposito Westerberg et al.<sup>139</sup> hanno condotto una revisione critica della letteratura focalizzata sulla fascia d'età compresa tra 0 e 2 anni. Gli autori hanno evidenziato i seguenti punti:

- l'otoscopia pneumatica è importante nella diagnosi dell'effusione endotimpanica;
- nei bambini con anomalie cranio-facciali occorre prolungare il periodo di remissione dall'OME;
- nel caso di OME persistente per 4-6 settimane è opportuno sfruttare l'effetto di incremento della risoluzione a breve termine fornita dalla terapia antibiotica;
- nel caso di OME persistente per 8-12 settimane la miringotomia bilaterale con posizionamento del tubo di ventilazione può migliorare la soglia uditiva e contribuire alla risoluzione dell'OME;
- nei bambini di età inferiore a 2 anni l'otite media acuta va trattata con antibiotici per 10 giorni;
- la profilassi antibiotica può risultare utile per evitare l'inserimento del tubicino di ventilazione;
- il vaccino antipneumococco riduce del 6-7 % gli episodi di otite media acuta.

In generale è auspicabile la focalizzazione della ricerca clinica sull'efficacia della strategie vacciniche contro pneumococchi, virus influenzali, virus respiratorio sinciziale e *Haemophilus influenzae* non tipizzabile<sup>140, 115</sup>, in quanto l'incidenza e la gravità dell'otite media potrebbero ridursi con l'introduzione di nuovi vaccini<sup>141</sup>.

Partendo dall'osservazione che i soggetti adulti frequentemente vanno incontro a disfunzioni della tuba di Eustachio e ad anomalie della pressione aerea endotimpanica nel corso di episodi naturali o sperimentali di influenza e di infezioni da rhinovirus, è stato valutato il ruolo potenziale dei farmaci antivirali<sup>142</sup>.

La somministrazione intranasale di zanamivir o quella orale di seltamivir hanno ridotto in modo significativo le anomalie pressorie endotimpaniche negli adulti e la probabilità di sviluppare l'otite media nei bambini con l'influenza. Ulteriori studi sono necessari in merito agli agenti anti-HRV, inclusi tremacamra e AG7088 intranasali, e pleconaril orale. È ipotizzabile che una terapia antivirale precoce possa ridurre il rischio di otite media nel corso di infezioni virali del tratto respiratorio.

## TERAPIA CHIRURGICA

Se da un lato i protocolli medici di trattamento dell'otite media hanno subito profondi cambiamenti negli ultimi decenni, è sorprendente constatare come la terapia chirurgica sia rimasta sostanzialmente la stessa e nonostante venga messa in discussione<sup>143</sup> continui a rivestire un ruolo centrale in attesa di innovazioni<sup>144</sup>.

In termini generali le indicazioni per la chirurgia dipendono dai sintomi associati e da eventuali problemi nei vari aspetti dello sviluppo psico-fisico pur nella consapevolezza della possibilità di una risoluzione spontanea dell'effusione. L'approccio raccomandato consiste nel cominciare con l'inserimento del tubicino di ventilazione, eventualmente seguito dall'adenoidectomia<sup>145</sup>.

### **Il tubicino di ventilazione transtimpanica**

La timpanocentesi viene eseguita per raccogliere l'essudato da sottoporre all'esame microbiologico, previa asportazione del cerume e lavaggio del condotto uditivo esterno con alcool isopropilico. In taluni casi serve per dare sollievo ad otalgie particolarmente dolorose.

Se è opportuno assicurare un drenaggio maggiore, alla timpanocentesi può seguire una miringotomia. Entrambe le procedure possono essere praticate ambulatorialmente o in sala operatoria con o senza anestesia locale ovvero con una blanda sedazione generale nel caso del bambino piccolo, mentre per i bambini più grandi è opportuno procedere in anestesia generale.

In occasione della miringotomia è possibile procedere all'inserimento del tubicino di ventilazione transtimpanica.

La prima miringotomia fu praticata nel 1649, ma solo agli inizi dell'800 si diffuse a seguito delle osservazioni scientifiche presentate da Astley Cooper alla Royal Society. Il rimedio divenne tanto "popolare" che nella speranza di migliorare l'udito fu praticato in modo inappropriato e deluse le aspettative di medici e pazienti, finendo per essere abbandonato. Nel XIX secolo Hermann Schwartze riprese in modo più corretto la sperimentazione sulla miringotomia, arrivando a

comprendere che la perforazione timpanica tende a rimarginarsi spontaneamente e che occorre inserire una sorta di tubicino capace di tenere pervia l'apertura praticata nella membrana timpanica per consentire l'aerazione e di conseguenza la guarigione dell'orecchio medio.

Da allora, a dispetto dell'evoluzione tecnologica nella scelta dei materiali e della varietà di denominazioni di volta in volta prescelte, il principio generale identificato da Schwartze è rimasto invariato e risulta tuttora valido<sup>146</sup>.

Le attuali indicazioni sono rappresentate dal trattamento dell'otite media acuta ricorrente (4 episodi in 6 mesi o 6 in 1 anno), resistente alla terapia medica e alla profilassi antimicrobica, e dell'otite media cronica con effusione, in caso di versamento bilaterale persistente da più di tre mesi o unilaterale da almeno 6 mesi. Fanno propendere per la scelta del tubicino di ventilazione la gravità e la bilateralità dell'ipoacusia, la sintomatologia algica, la presenza di tasche di retrazione nella membrana timpanica e il sospetto di erosioni della catena ossiculare. Meno propria è l'indicazione nel paziente con parziale aerazione dell'orecchio medio come dimostrato dalla evidenza di un livello idroaereo.

Motivo di riflessione è rappresentato dall'opportunità di effettuare di routine l'aspirazione dell'effusione dall'orecchio medio prima dell'inserimento del tubicino di ventilazione: se da una parte tale manovra potrebbe migliorare la sensibilità uditiva e impedire l'ostruzione del tubicino di drenaggio, dall'altra non è scevra dal rischio di provocare trauma acustico, otorrea o esiti timpanosclerotici. Laina et al.<sup>147</sup> hanno effettuato una revisione della letteratura finalizzata a confrontare i risultati della procedura di aspirazione versus non aspirazione prima dell'inserimento del tubicino di drenaggio. Dall'analisi dei pochi studi identificati non sono emersi vantaggi significativi dalla manovra di aspirazione in merito a soglia audiometrica post-intervento, otorrea e blocco del tubicino di drenaggio. Al contrario è stato registrato un significativo incremento del tasso di timpanosclerosi, seppure da una sola ricerca.

Dunque non esiste un atteggiamento univoco in merito all'inserimento del tubicino transtimpanico.

Lous et al.<sup>73</sup> hanno valutato gli effetti dei tubicini di ventilazione in merito alla soglia uditiva, alla durata dell'effusione, allo sviluppo del linguaggio, agli aspetti cognitivi e comportamentali oltre che alla qualità della vita. Sulla base della metanalisi effettuata, i benefici del tubicino di ventilazione sono risultati limitati. L'effetto positivo sulla sensibilità uditiva si è andato riducendo nel corso del primo anno, mentre non sono stati evidenziati significativi effetti sullo sviluppo. Resta da spiegare la discrepanza tra questi dati basati sull'evidenza clinico-scientifica e la percezione di un eclatante miglioramento riferita dai famigliari dei bambini. Una ipotesi potrebbe essere rappresentata da una maggiore sensibilità

alla ipoacusia correlata con l'OME da parte di alcuni bambini, ma al momento non esistono strumenti predittivi in grado di identificare tale sottogruppo.

Il tentativo di identificare sottogruppi di bambini con indicazioni specifiche all'inserimento del tubo di ventilazione, effettuato da Rovers et al.<sup>148</sup> mediante la meta-analisi di 7 studi controllati e randomizzati, non ha portato a conclusioni significative per il numero limitato e la breve durata delle ricerche disponibili in letteratura. Dunque l'attesa vigile resta una strategia corretta nella maggior parte dei bambini con OME<sup>73</sup>, mentre le indicazioni riguardano i bambini più piccoli tenuti al nido e quelli più grandi con una perdita uditiva pari o superiore a 25 dB HL in entrambe le orecchie, persistente da almeno 12 settimane.

In ogni caso i sostenitori adducono a favore di tale misura terapeutica, che considerano la sola veramente efficace, la capacità di eliminare la pressione negativa all'interno della cavità timpanica, risolvere l'ostruzione tubarica e ripristinare, con la ventilazione, la funzionalità della clearance muco-ciliare<sup>22</sup>.

In presenza di concomitante ipoacusia neurosensoriale e in ogni caso di ritardo nello sviluppo del linguaggio o di disturbo dell'apprendimento l'intervento non va procrastinato se sussistono le corrette indicazioni.

Nel bambino affetto da deficit primari o secondari del sistema immunologico il tubicino di ventilazione assume il ruolo di drenaggio del materiale infetto, risolvendo gli stati febbrili.

Inoltre viene utilizzato nelle complicazioni dell'otite media acuta, quali la mastoidite e la paralisi del nervo facciale, e in rarissimi casi di impossibilità di praticare la terapia antibiotica per complesse allergie ai farmaci.

L'inefficacia nella gestione della disfunzione tubarica, gli effetti transitori sull'ipoacusia, il rischio di sequele permanenti sulla funzionalità timpano-ossiculare sono alcune delle ragioni addotte dai detrattori di tale misura terapeutica<sup>107</sup>.

Vlastarakos et al.<sup>149</sup> hanno recentemente catalogato le principali complicazioni associate con l'inserimento del tubo timpanostomico. L'otorrea purulenta si è presentata nel 10-26% dei casi, la miringosclerosi nel 39-65%, l'atrofia segmentale dal 17 al 75% dei casi, le tasche di retrazione nel 21%, perforazioni permanenti della membrana timpanica nel 3% con punte del 24% nel caso di tubi a T, il colesteatoma nell'1% dei casi, il tessuto di granulazione nel 5-40% dei casi. In circostanze specifiche e in alcuni sottogruppi il tasso di complicazioni arriva all'80% dei casi. Il trattamento conservativo le risolve nella gran parte dei casi, anche se la rimozione chirurgica si rende necessaria nei casi persistenti.

Carbonell et al.<sup>150</sup> si sono interessati alle conseguenze della pratica del nuoto, sport consigliato e frequentemente praticato in età infantile, nei bambini portatori di tubicini di ventilazione. Dalla revisione sistematica di studi prospettici e trials clinici controllati con un follow up minimo di 2 mesi, gli Autori hanno selezio-

nato 11 studi dai quali non sono emerse evidenze che l'uso di tappi auricolari e cuffie impermeabili o l'istillazione di gocce auricolari in bambini con tubicini transtimpanici riduca il rischio di otite acuta: addirittura l'impiego sistematico di gocce auricolari è risultato associato ad un incremento del suddetto rischio.

### **L'adenoidectomia**

Gli studi mirati alla valutazione del ruolo della adenoidectomia nel trattamento e nella prevenzione dell'OME sono tanto numerosi quanto variabili. Sulla scarsa comparabilità dei risultati hanno inciso la mancanza di standardizzazione nella definizione di OM, di valutazione quantitativa dell'ipertrofia adenoidea, di uniformità delle tecniche chirurgiche, di valutazione oggettiva della funzionalità nasale e di quella tubarica. Comunque a dispetto di suddetti limiti metodologici è innegabile rilevare che diversi trials prospettici randomizzati hanno evidenziato effetti positivi seppure modesti sull'evoluzione dell'otite media cronica con effusione in età infantile<sup>5</sup>. Tali effetti si possono sintetizzare in termini di allungamento dei tempi di ricorrenza della patologia, riduzione della durata del versamento endotimpanico e minore ricorso alla miringotomia.

L'inserimento del tubicino di ventilazione transtimpanica sembra ridurre l'otite media ricorrente dopo intervento di adenoidectomia<sup>5</sup>. Inoltre l'adenoidectomia può essere utile nel trattamento di bambini di età superiore a 4 anni, già sottoposti all'inserimento del tubicino di ventilazione transtimpanica senza risultati risolutivi<sup>151</sup>.

Meno numerosi risultano gli studi effettuati per valutare l'utilità dell'adenoidectomia nelle forme ricorrenti di otite media acuta: anche in questo caso gli effetti positivi sono evidenti seppure non eclatanti<sup>5</sup>.

Non esistono studi che abbiano dimostrato l'efficacia della tonsillectomia praticata da sola o in associazione con l'adenoidectomia nella prevenzione dell'otite media.

Recentemente è stata proposta la correzione chirurgica per via endoscopica della tuba beante<sup>66</sup>.

È evidente che a dispetto dell'enorme interesse clinico e scientifico suscitato dalla patologia, l'intervento ideale per l'otite media non esiste ed è necessario un vero e proprio "sforzo creativo" alla ricerca di soluzioni efficaci per il trattamento dell'otite media ricorrente e cronica.

Ci teniamo a sottolineare come molti dei concetti esposti nel presente capitolo siano stati da noi anticipati e per la prima volta riportati, ormai una decina di anni fa nell'ambito di un trattato sulle malattie respiratorie infantili<sup>152</sup> al quale rimandiamo per conoscenza.

Nel tempo le nostre convinzioni e i nostri studi si sono radicate e approfonditi, ma volendo concludere con una focalizzazione sugli aspetti critici, che appaiono

tuttora controversi e che potrebbero rappresentare uno stimolante terreno di confronto tra approcci diversi, ci sembra opportuno evidenziare i seguenti punti:

- ruolo dei virus
- resistenze batteriche e patogeni emergenti
- necessità di nuovi antibiotici
- effetti dell'OME su linguaggio e comportamento in età infantile.

**Bibliografia**

- <sup>1</sup> Le Clech G. Inflammation and seromucous otitis. *Presse Med.* 2001;30(39-40 Pt 2):26-32.
- <sup>2</sup> Paparella MM, Schachern PA, Cureoglu S. Chronic silent otitis media. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002 Mar-Apr;64(2):65-72.
- <sup>3</sup> Darrow DH, Dash N, Derkay CS. Otitis media: concepts and controversies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11(6):416-23.
- <sup>4</sup> Cherry DK, Woodwell DA. National ambulatory medical care survey: 2000 summary. *Adv data.* 2002; 328: 1-32.
- <sup>5</sup> Bluestone CD, Klein JO. Otitis media, atelectasia, and eustachian tube dysfunction. In Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA. *Pediatric otolaryngology.* Philadelphia, PA: WA Saunders eds. 1996, pp. 1525-1545.
- <sup>6</sup> Bluestone CD, Gates G.A., Klein JO, Panel reports 1. Definitions, terminology and classification of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111.
- <sup>7</sup> Klein JO. Otitis media. *Clin Infect Dis J* 1994; 19: 823-33.
- <sup>8</sup> Teele DW, Klein JO, Rosner B. The Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: A prospective cohort study. *J Infect Dis* 1989; 160: 83-94.
- <sup>9</sup> Casselbrant ML, Mandel EM, Kurs-Lusky M et al. Otitis media in a population of black American and white American Infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 33:1-16.
- <sup>10</sup> Homøe P. Otitis media in Greenland. Studies on historical, epidemiological, microbiological, and immunological aspects. *Int J Circumpolar Health.* 2001; 60 Suppl 2:1-54.
- <sup>11</sup> Kenna MA Diagnosis and Management of Acute Otitis Media and Otitis Media with Effusion. In *Pediatric Otorhinolaryngology- Principles and Practice Pathways.* Wetmore RF, Muntz HR, McGill TJ, Potsic WP, Healy GB, Lusk RP eds. Thieme New York-Stuttgart, 2000; pp. 263-279.
- <sup>12</sup> Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK, et al. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants. Prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics* 1997; 99: 318-333.
- <sup>13</sup> Pappas DG, Flexer C, Shackelford L. Otolological and habilitative management of children with Down syndrome. *Laryngoscope* 1994; 104: 1065-1070.
- <sup>14</sup> Smith TL, Di Ruggiero DC, Jones KR. Recovery of eustachian tube function and hearing outcome in patients with cleft palate. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 423-429.
- <sup>15</sup> Timmermans K, Vander Poorten V, Desloovere C, Debruyne F. The middle ear of cleft palate patients in their early teens: a literature study and preliminary file study. *B-ENT.* 2006;2 Suppl 4:95-101.
- <sup>16</sup> Avery ME, First LR eds *Pediatric medicine* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Willams and Wilkins. 1994, pp.1127-1158.
- <sup>17</sup> Mygind N, Petersen M. Nose, sinus and ear symptoms in 27 patients with primary ciliary dyskinesia. *Eur J Resp Dis* 1983; 64 (Suppl 127): 96-101.
- <sup>18</sup> Casselbrant ML, Mandel EM. The genetics of otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001;1(4):353-7.
- <sup>19</sup> Reed D, Struve S., Maynard JE. Otitis media and hearing deficiency among Eskimo children: A cohort study. *Am J Publ Health* 1967; 57: 1675.
- <sup>20</sup> Tschopp CF. Chronic otitis media and cholesteatoma in Alaskan native children. In McCabe BF, Sade J, Abramson M, eds *Cholesteatoma: First International Conference.* Aesculapius, New York, 1977, pp. 290-292.
- <sup>21</sup> Forsen J.M. Chronic disorders of the middle ear and mastoid. In *Pediatric Otorhinolaryngology- Principles and Practice Pathways.* Wetmore RF, Muntz HR, McGill TJ, Potsic WP, Healy GB, Lusk RP eds. Thieme New York-Stuttgart, 2000; pp. 281-304.
- <sup>22</sup> Tran Ba Huy P, Sauvaget E, Portier F. Seromucous otitis. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2007; 124(3):120-5.
- <sup>23</sup> Smirnova MG, Kiselev SL, Gnuchev NV, Birchall JP, Pearson JP. Role of the pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, interleukin-6 and interleukin-8 in the pathogenesis of the otitis media with effusion. *Eur Cytokine Netw.* 2002;13(2):161-72.
- <sup>24</sup> Smirnova MG, Birchall JP, Pearson JP. The immunoregulatory and allergy-associated cytokines in the aetiology of the otitis media with effusion. *Mediators Inflamm.* 2004;13(2):75-88.
- <sup>25</sup> Heinrich J, Raghuyamshi VS. Air pollution and otitis media: a review of evidence from epidemiologic studies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(4):302-9.

- 26 Sheahan P, Blayney AW. Cleft palate and otitis media with effusion: a review. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2003;124(3):171-7.
- 27 Faden H. The microbiologic and immunologic basis for recurrent otitis media in children. *Eur J Pediatr*. 2001;160(7):407-13.
- 28 Tewfik TL, Mazer B. The links between allergy and otitis media with effusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14(3):187-90.
- 29 Luong A, Roland PS. The link between allergic rhinitis and chronic otitis media with effusion in atopic patients. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008; 41(2):311-23.
- 30 Hurst D.S. Efficacy of allergy immunotherapy as a treatment for patients with chronic otitis media with effusion. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*. 2008; 72: 1215-1223.
- 31 Umopathy D., Alles R., Scadding G.K “A community based questionnaire on the association between symptoms suggestive of otitis media with effusion, rhinitis and asthma in primary school children. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2007; 71(5): 705-121.
- 32 Arroyave CM. Recurrent otitis media with effusion and food allergy in pediatric patients. *Rev Alerg Mex*. 2001;48(5):141-4.
- 33 Bluestone DC. Recent advances in the pathogenesis, diagnosis, and management of otitis media. *Pediatr Clin North Am* 1981; 28: 727-755.
- 34 Contencin P, Maurage C, Ployet MJ, Seid AB, Sinaasappel M. Gastroesophageal reflux and ENT disorders in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32: 135-144.
- 35 Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birchall JP, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope* 2002; 112:1930-1934.
- 36 Velepik MM, Velepik MS, Starcevic R, Manestar D, Rozmanic V. Gastroesophageal Reflux and Sequelae of Chronic Tubotympanal Disorders in Children. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 914-917.
- 37 Gibson SW Jr, Cochran W. Otolgia in infants and children—a manifestation of gastroesophageal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 28: 213-218.
- 38 Parlier G, Roger G, Charritat LJ, Tounian P, Girardet PJ, Garabedian N, et al. Gastroesophageal reflux in infants with subchronic otitis media. *Ann Pediatr* 1996; 43: 177-182.
- 39 Rawat D, Thomson M. Pediatric gastro-esophageal reflux in ENT practice. *ENT News* 2003; 12: 52-58.
- 40 Zaleska-Krecicka M, Krecicki T, Iwanczak B, Blitek A, Horobiowska M. Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease in children. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 306-310.
- 41 Velepik M, Rozmanic V, Velepik M, Bonifacic M. Gastroesophageal reflux, allergy and chronic tubotympanal disorders in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 55: 187-190.
- 42 Rozmanic V, Velepik M, Ahel V, Bonifacic D, Velepik M. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 278-280.
- 43 Serra A, Cocuzza S, Poli G, La Mantia I, Messina A, Pavone P. Otologic findings in children with gastroesophageal reflux. *Int J Ped Otolaryngol* 2007; 71: 1693-1697.
- 44 O'Reilly RC, He Z, Bloedon E, Papsin B, Lundy L, Bolling L, Soundar S, Cook S, Reilly JS, Schmidt R, Deutsch E, Bartf P, Mehta D. The Role of Extraesophageal Reflux in Otitis media in Infants and Children. *Laryngoscope* 2008; 118: 1-9.
- 45 Sone M, Yamamuro Y, Hayashi H, Niwa Y, Nakashima T. Otitis media in adults as a symptom of gastroesophageal reflux. *Otolaryngology Head & Neck Surg* 2007; 136: 19-22.
- 46 Sone M, Yamamuro Y, Hayashi H, Yanagi E, Niwa Y, Nakashima T. Prediction of gastroesophageal reflux in otitis media with effusion in adults. *Acta Oto-laryngologica* 2007; 127: 470-473.
- 47 Weaver EM. Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systemic review of the evidence. *Am J Med* 2003; 115:81S-89.
- 48 Pichichero ME, Casey JR. Otitis media. *Expert Opin Pharmacother*. 2002; 3(8):1073-90.
- 49 Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. *Am Fam Physician*. 2007;76(11):1650-8.
- 50 Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Clinical, Practice, Guideline, Diagnosis, and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2004; 113:1451-65.
- 51 Bosley GS, Whitney AM, Pruckler JM et al. Characterization of ear fluid isolates of *Alloioococcus otitidis* from patients with recurrent otitis media. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2876-2880.
- 52 Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Yuwei Zhu, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. National impact of

- universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States *Pediatrics* 2006;118(3):865-73.
- 53 Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Ped Infect Dis J* 2004;23:824-8.
- 54 Pichichero ME. Pathogen shifts and changing cure rates for otitis media and tonsillopharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45(6):493-502.
- 55 Marchisio P, Claut L, Gironi S, Lambertini L, Tosi S, Ghisalberti E, Drago L, Principi N. Role of group A *Streptococcus* in acute otitis media. In : Lim D, Bluestone CD, Casselbrant M eds. Recent advances in otitis media. BC Decker Inc Publisher 2005; 258-60.
- 56 Segal N, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Yagupsky E, Leiberman A, Dagan R. Acute otitis media caused by *Streptococcus Pyogenes* in children . *CID* 2005;41:35-41.
- 57 Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Maragoudakis P, Tzagaroulakis A, Ferekidis E. Biofilms in ear, nose, and throat infections: how important are they? *Laryngoscope*. 2007;117(4):668-73.
- 58 Post JC, Stoodley P, Hall-Stoodley L, Ehrlich GD. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(3):185-90.
- 59 Post JC, Hiller NL, Nistico L, Stoodley P, Ehrlich GD. The role of biofilms in otolaryngologic infections: update 2007. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15(5):347-51.
- 60 Barakate M, Beckenham E, Curotta J, da Cruz M. Bacterial biofilm adherence to middle-ear ventilation tubes: scanning electron micrograph images and literature review. *J Laryngol Otol*. 2007; 121(10):993-7.
- 61 Fergie N, Bayston R, Pearson JP, Birchall JP. Is otitis media with effusion a biofilm infection? *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004;29(1):38-46.
- 62 Bluestone CD. Pediatric otolaryngology: past, present, and future. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 505-8.
- 63 Chonmaitee T, Howie VW, Truant AL. Presence of various respiratory viruses in middle ear fluids and nasal wash specimens from children with acute otitis media. *Pediatrics* 1986; 77: 698-702.
- 64 Heikkinen T. Role of viruses in the pathogenesis of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(5 Suppl):S17-22; discussion S22-3.
- 65 Buchman CA, Brinson GM. Viral otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003; 3(4):335-40.
- 66 du Toit DF. Relevance of the pharyngotympanic tube. *SADJ*. 2003;58(8):335-7.
- 67 Seibert JW, Danner CJ. Eustachian tube function and the middle ear. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006; 39(6):1221-35.
- 68 Sadler-Kimes D, Siegel MI, Todhunter JS. Age-related morphologic differences in the relation of the eustachian tube/middle ear system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98: 854.
- 69 Takahashi H, Masahiko M, Hojio I. Compliance of the eustachian tube in patients with otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol* 1987; 3: 154.
- 70 Bluestone CD. Impact of evolution on the eustachian tube. *Laryngoscope*. 2008; 118(3): 522-7.
- 71 Grimmer JF, Poe DS. Update on eustachian tube dysfunction and the patulous eustachian tube. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;13(5):277-82.
- 72 Onusko E. Tympanometry. *Am Fam Physician*. 2004;70(9):1713-20.
- 73 Takata GS, Chan LS, Morpew T, Mangione-Smith R, Morton SC, Shekelle P. Evidence assessment of the accuracy of methods of diagnosing middle ear effusion in children with otitis media with effusion. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1):1379-87.
- 74 Rothman R, Owens T, Simel DL. Does this child have acute otitis media? *JAMA* 2003;290(12):1633-40.
- 75 Kontiokari T., Koivunen P, Niemela M, Pokka T, Uhari M. Symptoms of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(8): 676-9
- 76 Pichichero ME, Poole MD. Assessing diagnostic accuracy and tympanocentesis skills in the management of otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(10):1137-42.
- 77 Marchisio P, Mira E, Klersy C, Pagella F, Esposito S, Bianchini S, Di Mauro G, Fusi M, Nazzari E, Tagliabue M, Bellussi L, Principi N. Medical education and attitudes about acute otitis media Guidelines. A survey of Italian Pediatricians and Otolaryngologists. *PIDJ* 2009;28:000-000.
- 78 Pichichero ME. Acute otitis media: Part I. Improving diagnostic accuracy. *Am Fam Physician*. 2000; 61(7):2051-6.
- 79 Bluestone CD. Current therapy for otitis media and criteria for evaluation of new antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 1992; 14(Suppl 2): S197-203.

- 80 Bluestone CD., Stephenson JS, Martin LM Ten-years review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(Suppl 8): S7-11.
- 81 de Ru JA, Grote JJ. Otitis media with effusion: disease or defense? A review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(3):331-9.
- 82 Lous J, Burton MJ, Felding JU, Ovesen T, Rovers MM, Williamson I. Grommets (ventilation tubes) for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1): CD001801.
- 83 Nittrouer S. The relation between speech perception and phonemic awareness: Evidence from low-SES children and children with chronic OM. *J Speech Hear Res* 1996; 39: 1059-1070.
- 84 Gravel JS, Wallace IF, Ruben RJ, Auditory consequences of early mild hearing loss associated with otitis media. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116; 219-221.
- 85 Ptok M, Eysholdt U. The effects of recurrent otitis media with effusion on speech development. *HNO.* 2005;53(1):71-7.
- 86 Roberts J, Hunter L, Gravel J, Rosenfeld R, Berman S, Haggard M, Hall J, Lannon C, Moore D, Vernon-Feagans L, Wallace I. Otitis media, hearing loss, and language learning: controversies and current research. *J Dev Behav Pediatr.* 2004;25(2):110-22.
- 87 Butler CC, van der Linden MK, MacMillan HL, van der Wouden JC. Should children be screened to undergo early treatment for otitis media with effusion? A systematic review of randomized trials. *Child Care Health Dev.* 2003;29(6):425-32.
- 88 Simpson SA, Thomas CL, van der Linden MK, Macmillan H, van der Wouden JC, Butler C. Identification of children in the first four years of life for early treatment for otitis media with effusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (1):CD004163.
- 89 Brandt H, Demanez L, Royaux P, Lefebvre P. Tympanometry in children in general practice. *Rev Med Liege.* 2006; 61(5-6):301-3.
- 90 Waridel F. Use of tympanometry in children. *Rev Med Suisse.* 2006; 2(91):2881-3.
- 91 Paparella MM, Morizono T, Le CT et al. Sensorineural hearing loss in otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 623-9.
- 92 Brouwer CN, Maillé AR, Rovers MM, Grobbee DE, Sanders EA, Schilder AG. Health-related quality of life in children with otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(8):1031-41.
- 93 Bellussi L, Mandalà M, Passàli FM, Passàli GC, Lauriello M, Passàli D. Quality of life and psycho-social development in children with otitis media with effusion. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;25(6):359-64.
- 94 Mandel EM, Casselbrant ML. Recent developments in the treatment of otitis media with effusion. *32: Drugs.* 2006;66(12):1565-76.
- 95 Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105 (6 Pt 2): S605-9.
- 96 Clements DA, Langdon L, Bland C, et al. Influenza A vaccine decrease the incidence of otitis media in 6-30 months-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1113-1117.
- 97 Kenna MA. Otitis media and the new guidelines. *J Otolaryngol.* 2005;34 Suppl 1:S24-32.
- 98 American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media With Effusion. Otitis media with effusion. *Pediatrics.* 2004;113(5):1412-29.
- 99 Lieberthal AS. Acute otitis media guidelines: review and update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006; 6(4):334-41.
- 100 Barenkamp SJ. Implementing guidelines for the treatment of acute otitis media. *Adv Pediatr.* 2006; 53:241-54.
- 101 Foxlee R, Johansson A, Wejfalk J, Dawkins J, Dooley L, Del Mar C. Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD005657.
- 102 Rosenfeld RM What to expect from medical treatment of otitis media. *Ped Inf Dis Journal* 1995; 14: 731-737.
- 103 Leibovitz E, Greenberg D. Acute otitis media in children: current epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and treatment. *Chang Gung Med J.* 2004;27(7):475-88.
- 104 Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope.* 2003;113(10):1645-57.
- 105 Hoberman A, Paradise JL, Reynolds EA et al. Efficacy of Auralgan for treating ear pain in children with acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 675-8.
- 106 Pappas DE, Owen Hendley J. Otitis media. A scholarly review of the evidence. *Minerva Pediatr.*

- 2003;55(5):407-14.
- 107 Corbeel L. What is new in otitis media? *Eur J Pediatr.* 2007;166(6):511-9.
- 108 Pichichero ME, Casey JR. Acute otitis media disease management. *Minerva Pediatr.* 2003;55(5):415-38.
- 109 Tigges BB. Acute otitis media and pneumococcal resistance: making judicious management decisions. *Nurse Pract.* 2000; 25(1): 69, 73-80.
- 110 MacKay D. Can CAM therapies help reduce antibiotic resistance? *Altern Med Rev.* 2003;8(1):28-42.
- 111 Rodriguez WJ, Schwartz RH, Akram S et al. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin: Incidence and potential therapeutic options. *Laryngoscope* 1995; 105: 300-304.
- 112 Leibovitz E. Acute otitis media in pediatric medicine: current issues in epidemiology, diagnosis, and management. *Paediatr Drugs.* 2003;5 Suppl 1:1-12.
- 113 Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSPS) Antibiotherapie par voi generale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant- Recommandations Octobre 2005 [http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/irh\\_reco.pdf](http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/irh_reco.pdf)
- 114 Arguedas A, Loaiza C, Soley C. Single dose azithromycin for the treatment of uncomplicated otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(2 Suppl):S108-14.
- 115 Johnson CE, Belman S. The role of antibacterial therapy of acute otitis media in promoting drug resistance. *Paediatr Drugs.* 2001;3(9):639-47.
- 116 Dagan R. Clinical significance of resistant organisms in otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(4):378-82.
- 117 Sharland M, Kendall H, Yeates D, Randall A, Hughes G, Glasziou P, Mant D. Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: time trend analysis. 2005 Aug 6;331(7512):328-9. Epub *BMJ* 2005 Jun 20
- 118 Zanetti D, Nassif N. Indications for surgery in acute mastoiditis and their complications in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Jul;70(7):1175-82. Epub 2006 Jan 18.
- 119 Palma S, Fiumana F, Borgonzoni M, Bovo R, Rosignoli M, Martini A. Acute mastoiditis in children: the "Ferrara" experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007 Nov;71(11):1663-9. Epub 2007 Aug 2
- 120 Schroeder A, Darrow DH. Management of the draining ear in children. *Pediatr Ann.* 2004;33(12):843-53.
- 121 Myer CM 3rd. The evolution of ototopical therapy: from cumin to quinolones. *Ear Nose Throat J.* 2004;83(1 Suppl):9-11.
- 122 Chantzi FM, Bairamis T, Papadopoulos NG, Kafetzis DA. Otitis media with effusion: an effort to understand and clarify the uncertainties. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005; 3(1):117-29.
- 123 Post JC, Preston RA, Aul JJ et al. Molecular analysis of bacterial pathogens in otitis media with effusion. *JAMA* 1995; 273: 1598-1604.
- 124 Mandel EM, Casselbrant ML. Antibiotics for otitis media with effusion. *Minerva Pediatr.* 2004;56(5):481-95.
- 125 Griffin GH, Flynn C, Bailey RE, Schultz JK. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD003423.
- 126 Butler CC, Van Der Voort JH. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD001935.
- 127 Thomas CL, Simpson S, Butler CC, van der Voort JH. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. 36: *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD001935.
- 128 Dhooge I, Verbruggen K, Vandenbulcke L. Glucocorticosteroids in allergic inflammation: clinical benefits in otitis media with effusion. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006; 6(4):327-33.
- 129 Bernstein JL Role of allergy in eustachian tube blockage and otitis media effusion: A review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 114: 562-8.
- 130 Bellussi L, De Benedetto M, Giordano C, Mira E, Paludetti G, Scaglione F. Il termalismo e le patologie delle vie aeree superiori. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2006; 26:22-29.
- 131 Caligaris R, Ottoboni S, Ricerche sul Politzer crenoterapico quale chinesiterapia delle ipoacusie di trasmissione. *Med Clin Term* 1992; 6: 89.
- 132 Nappi G, De Vita C, Maschiochi MM, De Luca S. Studio clinico effettuato mediante utilizzo dell'acqua sulfurea "Madonna Assunta" nella sordità rinogena. *Med Clin Term* 1998; 103: 44-5.
- 133 Uhari M, Kontiokari T, Koskela M et al Xylitol chewing gum in prevention of acute otitis media: Double-blind randomised trial. *BMJ*1996; 313: 1180- 1184.
- 134 Tapiainen T, Luotonen L, Kontiokari T, Renko M, Uhari M. Xylitol administered only during respiratory

- infections failed to prevent acute otitis media *Pediatrics*. 2002;109(2):E19.
- <sup>135</sup> Hautalahti O, Renko M, Tapiainen T, Kontiokari T, Pokka T, Uhari M. Failure of xylitol given three times a day for preventing acute otitis media *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(5):423-7.
- <sup>136</sup> Kouwen H, van Balen FA, Dejonckere PH. Functional tubal therapy for persistent otitis media with effusion in children: myth or evidence? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(7):943-51.
- <sup>137</sup> Perera R, Haynes J, Glasziou P, Heneghan CJ. Autoinflation for hearing loss associated with otitis media with effusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (4):CD006285.
- <sup>138</sup> De S, Fenton JE, Jones AS. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in non-neoplastic otorhinolaryngological disease. *J Laryngol Otol*. 2005; 119(6):436-42.
- <sup>139</sup> Westerberg BD, Morzaria S, Kozak FK, Price D. Medical management of middle ear disease in children less than 2 years of age with sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol*. 2005;34 Suppl 2:S64-9.
- <sup>140</sup> Erramouspe J, Heyneman CA. Treatment and prevention of otitis media. *Ann Pharmacother*. 2000;34(12):1452-68.
- <sup>141</sup> Klein JO. The burden of otitis media. *Vaccine*. 2000;19 Suppl 1:S2-8.
- <sup>142</sup> Hayden FG. Influenza virus and rhinovirus-related otitis media: potential for antiviral intervention. *Vaccine*. 2000;19 Suppl 1:S66-70.
- <sup>143</sup> Hamilton J. Current trends in managing chronic middle ear disease. *Hosp Med*. 2001;62(11):673-7.
- <sup>144</sup> Perkins JA. Medical and surgical management of otitis media in children. *Otolaryngol Clin North Am*. 2002;35(4):811-25.
- <sup>145</sup> Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet*. 2004;363(9407):465-73.
- <sup>146</sup> Rimmer J, Giddings CE, Weir N. History of myringotomy and grommets. *J Laryngol Otol*. 2007;121(10):911-6.
- <sup>147</sup> Laina V, Pothier DD. Should we aspirate middle-ear effusions prior to insertion of ventilation tubes? *J Laryngol Otol*. 2006; 120(10):818-21.
- <sup>148</sup> Rovers MM, Black N, Browning GG, Maw R, Zielhuis GA, Haggard MP. Grommets in otitis media with effusion: an individual patient data meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2005;90(5):480-5.
- <sup>149</sup> Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Korres S, Tavoulari E, Tzagaroulakis A, Ferekidis E. Grommets in otitis media with effusion: the most frequent operation in children. But is it associated with significant complications? *Eur J Pediatr*. 2007; 166(5):385-91.
- <sup>150</sup> Carbonell R, Ruiz-García V. Ventilation tubes after surgery for otitis media with effusion or acute otitis media and swimming. Systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;66(3):281-9.
- <sup>151</sup> Mattila PS. Adenoidectomy and tympanostomy tubes in the management of otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006; 6(4):321-6.
- <sup>152</sup> Passàli D, Bellussi L, Lauriello M. Rapporti tra patologia nasale e oti mediae. (Le rinootiti) In: Giorgi PL (ed): *Argomenti di malattie respiratorie infantili* Pacini Editore Pisa) 1998; 303-23.

## **LA SINDROME RINOBRONCHIALE**

### **Definizione**

Già nell'ormai lontano 1819 Laennec aveva ipotizzato l'esistenza di una sindrome che unisse le alte e basse vie aeree in un'unica realtà patologica; successivamente Flurin e St. Clair Thompson (1910) ripresero tale ipotesi eziopatogenetica e nel 1920 Slavin, propose la definizione "sindrome rinobronchiale" (SRB). Da allora questa controversa sindrome ha conosciuto lunghi decenni d'oblio concettuale, ed il mondo scientifico ha iniziato a considerare le alte e basse vie aeree, a fronte delle evidenti analogie anatomico-fisiologiche, come regioni anatomiche contigue, ma funzionalmente separate<sup>1</sup>.

Del tutto recentemente, il progredire delle conoscenze in ambito fisiopatologico ed ancor più immunologico, ha consentito di rivalutare le associazioni patologiche di natura infettiva e/o infiammatoria che possono coinvolgere, in concomitanza o in successione, i due tratti dell'albero respiratorio.

La più corretta ed attuale definizione di sindrome rinobronchiale è quella di "un'entità nosologica che si realizza quando un processo iper-reattivo, infiammatorio cronico o ricorrente, comunque indotto, o alterazioni anatomiche a carico del distretto rinosinusale, facilitano lo sviluppo di uno stato infiammatorio, su base infettiva o immunologica, delle vie aeree inferiori, che può manifestarsi anche con compromissione della funzionalità"<sup>2</sup>.

### **Epidemiologia**

Come già accennato nella definizione della sindrome rinobronchiale, nella pratica clinica quotidiana è tuttora frequente, il considerare le alte e basse vie aeree come entità funzionalmente indipendenti nonostante gli evidentissimi vincoli anatomici e fisiopatologici e le correlazioni epidemiologiche che legano le due strutture.

In tale contesto, una percentuale variabile dal 40 al 75 % dei pazienti affetti da asma sono affetti anche da rinite allergica ed il 20-30 % dei pazienti rinitici presentano, nel corso della storia naturale della loro patologia, episodi asmatici<sup>3</sup>; inoltre, la gran parte dei pazienti allergici non asmatici mostrano, comunque, un qualche grado di iperreattività bronchiale al test con metacolina. Infine, la rinite, oltre ad essere certamente un fattore predisponente per lo sviluppo di patologia asmatica, influisce negativamente sulla storia naturale di quest'ultima, determinando un aumentato consumo di farmaci.

Nel 7 % degli asmatici è presente poliposi nasale, mentre, il 30 % dei soggetti con poliposi nasale sviluppa asma bronchiale, solitamente di tipo intrinseco, di grado severo e corticoresistente; inoltre l'ASA triad (intolleranza all'aspirina,

asma e poliposi nasale) ha una frequenza dieci volte maggiore tra i pazienti asmatici rispetto alla popolazione generale<sup>4</sup>.

Infine, il 30-45 % dei pazienti affetti da rinosinusite cronica svilupperà una patologia asmatica nel corso della storia naturale dell'affezione sinusale<sup>2</sup>.

### **Eziopatogenesi**

Numerosi processi flogistici delle alte vie aeree a genesi infettiva e/o allergica possono collocarsi alla base della patogenesi della sindrome rinobronchiale.

Tra di esse, le affezioni naso-sinusalì più frequentemente chiamate in causa sono la rinite allergica, le rinosinusiti, la poliposi rinosinusale, l'ipertrofia adenoidica, la deviazione del setto e l'ipertrofia dei turbinati. Si tratta in tutti i casi di patologie che determinano una cronica alterazione dell'omeostasi rinosinusale.

Tali croniche alterazioni a livello delle alte vie aeree, a lungo andare, inducono importanti alterazioni anche a livello delle basse vie aeree.

Specificamente, i più importanti meccanismi di connessione naso-bronchi possono essere distinti in meccanismi diretti ed indiretti (Tab. 1)<sup>5,2</sup>.

<b>Tab. 1.</b>	
<b>Sindrome rinobronchiale. Meccanismi patogenetici diretti ed indiretti.</b>	
<b>Meccanismi Diretti</b>	
	post-nasal drip
	riflessi naso-bronchiali
	flogosi mucosale
<b>Meccanismi Indiretti</b>	
	riduzione delle funzioni di condizionamento e difesa
	potenziamento del blocco funzionale dei recettori beta-adrenergici

Tra i primi ricordiamo innanzitutto il ruolo delle infezioni canalicolari discendenti (o post-nasal drip): la caduta di materiale flogistico (mucopus e cellule infiammatorie) dalle alte verso le basse vie aeree, aspirato dall'attività inspiratoria del polmone, può rappresentare un importante stimolo irritativo.

Non si deve poi trascurare la possibilità dell'esistenza di riflessi naso-bronchiali, anche se l'esatta localizzazione anatomica della branca afferente di tale riflesso sfugge ancora ad una univoca identificazione.

Infine, un terzo importantissimo meccanismo patogenetico diretto è rappresentato dalla flogosi mucosale diffusa, indotta dalla attivazione degli eosinofili. Secondo tale ipotesi, un'inflammatione della mucosa delle vie aeree superiori, sia essa allergica, infettiva o irritativa, è un momento prodromico fondamentale dell'estensione della patologia alle vie aeree inferiori. Gli eosinofili in particolar modo, attraverso la liberazione di mediatori specifici (ECP, NMP, EPO), sarebbero in grado di determinare notevoli danni a livello delle mucose di tutto l'albero respiratorio<sup>6</sup>.

I meccanismi patogenetici indiretti della sindrome rinobronchiale sono invece rappresentati dalla riduzione delle funzioni di condizionamento e difesa esplicate dalle vie aeree superiori a favore delle inferiori e dal potenziamento del blocco funzionale dei recettori beta-adrenergici con facilitazione della comparsa di crisi broncocostrittive in corso di rinosinusite.

Questo secondo meccanismo indiretto è stato talora osservato, ma mai chiaramente dimostrato e potrebbe, secondo alcuni Autori, correlarsi alla liberazione di tossine da parte dei germi più frequentemente responsabili di rinosinusite (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). In tal senso, alcuni Autori hanno evidenziato un'infezione rinosinusale ricorrente nel 22% dei pazienti con patologia polmonare, con una percentuale che saliva al 24% se associata alla sindrome bronchiectasica e al 29% a bronchite cronica<sup>7</sup>.

### **Quadro clinico nell'adulto e nel bambino**

L'evoluzione della sintomatologia della sindrome rinobronchiale manifesta una sua unicità di decorso che giustifica la necessità di trattare unitamente il quadro clinico tipico dell'adulto e del bambino.

In altre parole, a fronte di una sostanziale aspecificità dei singoli sintomi a carico delle alte e/o basse vie aeree riferiti dai pazienti affetti da questa patologia, la storia naturale della malattia è in genere costante nei suoi elementi cardine.

In un primo momento, l'elemento dominante è certamente rappresentato dalla componente rinosinusitica, che si manifesta con il tipico corredo sintomatologico caratterizzato da due o più dei seguenti sintomi: ostruzione nasale, cefalea, post-

nasal drip, algie faciali, ipo/anosmia, starnutazione, alitosi, febbre, ecc.

Possono, in questa fase, già coesistere dei fenomeni bronco-ostruttivi di grado lieve specialmente nelle prime ore del mattino, dovuti alle secrezioni rinofaringee che durante la notte scivolano verso le vie aeree inferiori. Al mattino, il paziente provoca, con la tosse, la detersione spontanea dei bronchi che, irritati dalle secrezioni notturne, rispondono sovente allo stimolo con una modesta reazione di tipo spastico. Il periodo di massimo benessere del paziente corrisponde, solitamente, a quello estivo, quando le condizioni ambientali favoriscono la risoluzione o quantomeno la riduzione della patologia naso-sinusale<sup>1</sup>.

Con il progredire della storia naturale della patologia e, quindi, con lo stabilizzarsi delle alterazioni rinosinusalì, anche la patologia bronchiale diviene un reperto costante, fino a divenire l'elemento dominante del quadro clinico, caratterizzato, in questa fase, da una bronchite cronica enfisematosa, che si manifesta con una insufficienza respiratoria di tipo ostruttivo caratterizzata da conduttanze specifiche al flusso bronchiale che sono diminuite e da una broncoreattività aspecifica esaltata. La diagnosi differenziale si pone tra sindrome rinobronchiale e asma primario estrinseco che riconosce un esordio in età giovanile, episodi di broncospasmo stagionali e soprattutto la positività ai test di provocazione bronchiale specifici<sup>2</sup>.

Se, teoricamente, una patologia dal decorso così ben delineabile non dovrebbe presentare particolari problematiche diagnostiche, nella realtà della pratica clinica quotidiana, il paziente affetto da sindrome rinobronchiale, viene, purtroppo gestito e trattato in maniera parcellare e non risolutiva dallo specialista, otorinolaringoiatra o pneumologo, che di volta in volta si trova a visitare il malato.

Ci si dimentica troppo spesso, difatti, che nel quadro clinico può prevalere la componente respiratoria broncopolmonare o quella otoiatrica, non tanto in funzione di una maggiore partecipazione dell'uno o dell'altro apparato quanto soprattutto in relazione allo stadio clinico in cui viene esplorato il malato.

Un'attenzione particolare necessitano, poi, i bambini, nei quali l'ipertrofia adenoidea può facilmente determinare stenosi nasale ed infezioni secondarie al ristagno del muco sia a livello auricolare sia, anche se più raramente, a livello tracheobronchiale. In genere questi pazienti hanno alle spalle lunghi trattamenti medici non risolutivi, troppo focalizzati sulla risoluzione dell'episodio acuto a carico delle alte vie aeree per riuscire ad interrompere il perpetuarsi di questo circolo vizioso tra vie aeree superiori ed inferiori. Le alterazioni bronchiali secondarie nel bambino e nel giovane assumono così caratteristiche di tipo reattivo con aumento delle secrezioni bronchiali e bronchite semplice.

Diverso è il comportamento del soggetto maturo, nel quale abitudini di vita e

di ambiente pongono le basi per una broncopatia già cronica che viene scatenata dalla rinosinusite o dalla patologia polipoide: il ruolo dell'infezione potenzia quello dei riflessi e ne deriva una sindrome a franca componente asmatiforme, che è poi quella che induce il paziente a recarsi dallo pneumologo.

Se nel bambino era forte il rischio per l'otorinolaringoiatra di sottostimare il rischio di progressione della patologia rinosinusale verso un interessamento delle basse vie aeree, nell'adulto, invece, lo pneumologo, può, spesso, essere indotto dalla prevalente sintomatologia bronchiale a misconoscere le alterazioni nasali che sottendono la patologia in atto.

Ribadiamo, infatti, ancora una volta che, qualunque sia la variante rino-bronchiale i sintomi di un interessamento rinosinusale sono sempre presenti, tanto da far sorgere il dubbio, quando non sono riferiti, di una dimenticanza ovvero della mancata correlazione che il paziente stesso non riesce ad operare.

Infine, è fondamentale, sia per lo specialista otorinolaringoiatra che broncopneumologo, la ricerca nell'anamnesi del paziente dei cosiddetti "sintomi comuni", identificabili nella tosse cronica e nella febbre, al fine di valutare correttamente se essi possano essere inquadrati, ad esempio, nel quadro clinico della patologia sinusale che lo specialista ORL sta gestendo, o se debbano essere considerati degli elementi di allarme per una evoluzione verso una sindrome rinobronchiale conclamata.

Alla luce di quanto esposto sinora, emerge chiaramente la necessità di un approccio diagnostico integrato al paziente affetto da sindrome rinobronchiale, a prescindere dallo specifico campo di interesse dello specialista che prenderà in carico il malato, in modo da scongiurare il rischio di una gestione soltanto parziale della patologia.

Il protocollo diagnostico della sindrome rinobronchiale deve, quindi, prevedere come primo atto l'anamnesi rino-bronchiale, seguita dall'esame obiettivo ORL e broncopneumologico, effettuato, quando possibile con l'ausilio di metodiche endoscopiche.

La valutazione obiettiva si completa con l'esame radiografico del torace per una valutazione del coinvolgimento bronco-polmonare, con indagini microbiologiche e citologiche (ricerca degli eosinofili), con dosaggi immunologici (IgAs), con lo studio funzionale nasale (rinomanometria, rinometria acustica, tempo di trasporto mucociliare, Test di Provocazione Nasale TPN), con lo studio funzionale polmonare (spirometria, test di provocazione bronchiale aspecifico), con lo studio allergologico (PRICK test, RAST) e con una eventuale valutazione di imaging del distretto rinosinusale<sup>8,9</sup>.

## **Terapia medica**

Per quanto precedentemente esposto, il trattamento della sindrome rinobronchiale non può prescindere dalla gestione terapeutica delle patologie distrettuali che ne hanno determinato l'insorgenza.

In altre parole, esso è fondamentalmente imperniato, da una parte, sull'eradicazione delle infezioni delle alte e basse vie respiratorie che contribuiscono alla cronicizzazione e all'automantenimento della sindrome, dall'altra sul ripristino dell'omeostasi rinosinusale.

La terapia medica prevede l'uso di antibiotici, mucoregolatori, cortisonici topici e sistemici, decongestionanti nasali, antistaminici, teofillinici, beta-2-stimolanti, antileucotrienici, con le modalità ed i dosaggi convenzionalmente in uso per il trattamento delle patologie rinosinusalì (per le quali si rimanda al capitolo specifico del presente volume e alle tabelle 2 e 3), delle patologie asmatiche e delle patologie broncopneumoniche.

Per quanto concerne più specificamente il trattamento delle patologie nasosinusalì, a fronte di un ormai nutrito numero di lavori Evidence Based presenti in letteratura, attestanti la comprovata efficacia<sup>4,9</sup>, nei pazienti affetti da rinite allergica ed asma bronchiale, del trattamento medico della rinite nel migliorare anche la sintomatologia a carico delle basse vie aeree, soltanto del tutto recentemente (2006) Ragab e coll. hanno pubblicato circa l'efficacia, nell'ambito di uno studio in doppio cieco randomizzato, della terapia medica nel trattamento dei pazienti affetti da rinosinusite cronica ed associata asma bronchiale<sup>10</sup>.

In particolar modo, questi Autori hanno riportato la validità dell'utilizzo di un protocollo di trattamento medico integrato, costituito da antibiotico per via orale associato a lavaggi nasali e a corticosteroidi topici nasali, nel ridurre sia i sintomi nasali specifici (rinorrea, ostruzione nasale, post-nasal drip, cefalea, algie faciali, ecc) che i sintomi bronchiali, ottenendo anche un miglioramento del FEV1 ed una significativa riduzione del consumo dei farmaci anti-asmatici (broncodilatatori e corticosteroidi inalatori) nei pazienti arruolati nello studio.

Alla luce della ormai confermata utilità del trattamento della patologia allergica nasale nel management terapeutico della sindrome rinobronchiale, esso si basa essenzialmente sull'eliminazione degli allergeni dall'ambiente di vita del paziente, sulla somministrazione di una terapia farmacologica sintomatica o della terapia "eziologica" (immunoterapia). In alcuni casi, può inoltre essere necessario un approccio chirurgico<sup>11</sup>.

Focalizzandoci sulla terapia sintomatica, ricordiamo gli antistaminici, i corticosteroidi (sistemici o topici), i vasoconstrictori, i cromoni, gli anticolinergici, gli antileucotrieni e gli antibiotici (utili come trattamento adiuvante nel caso di sviluppo di complicanze infettive).

L'azione dei corticosteroidi nella flogosi allergica si esplica a diversi livelli: specificamente, essi sono in grado di interferire sia con la fase precoce della reazione allergica attraverso una inibizione del rilascio degli enzimi lisosomiali e di istamina, inducendo una diminuzione della permeabilità capillare e cellulare, sia con la fase tardiva attraverso l'inibizione della sintesi dei mediatori derivati dalla cascata dell'acido arachidonico (prostaglandine, trombossani, leucotrieni) e l'inibizione parziale o totale di alcuni mediatori chimici cellulari tra cui le interleuchine. L'impiego clinico delle formulazioni sistemiche è però limitato da una serie di importanti effetti collaterali tra i quali l'ulcera gastrica nel trattamento a breve termine e l'interferenza sull'asse ipotalamo-ipofisario in quello a lungo termine.

Al contrario, i corticosteroidi per via topica, pur possedendo un range di attività anti-infiammatoria sovrapponibile a quello dei loro omologhi somministrati per via sistemica, presentano effetti collaterali sistemici praticamente nulli<sup>12</sup>.

Infine, l'unico trattamento realmente eziologico della rinite allergica attualmente disponibile è la immunoterapia iposensibilizzante specifica. In pratica essa consiste nel somministrare dosi progressivamente crescenti dell'allergene verso cui il paziente è sensibilizzato. L'attuale possibilità di immunoterapia locale nasale, somministrata tramite appositi dispenser, o sublinguale, ha enormemente incrementato, rispetto alla terapia iniettiva sottocutanea, la compliance dei pazienti verso questo tipo di trattamento. Già 10 anni fa, una ampia meta-analisi condotta dal Working Group on Immunotherapy dell'EAACI ha dimostrato l'estrema efficacia di questa terapia nel ridurre la sintomatologia specifica e nell'interferire con la storia naturale della malattia e quindi con lo sviluppo di complicanze<sup>13</sup>.

### **Terapia chirurgica**

Quando la terapia medica non consente di gestire agevolmente la patologia delle alte vie aeree, principalmente per lo svilupparsi di alterazioni anatomiche irreversibili a livello rinosinusale, un approccio chirurgico, diviene mandatorio.

In tal senso, è stata dimostrata l'efficacia della chirurgia endoscopica dei seni paranasali nei pazienti affetti da SRB in cui si registra nel periodo post-operatorio un netto miglioramento non solo della funzionalità nasale, ma anche di quella bronco-polmonare (aumento del picco del flusso espiratorio) e un minor ricorso a corticosteroidi sistemici<sup>14</sup>.

Anche la correzione chirurgica di alterazioni morfologiche del setto (settoplastica), l'intervento sui turbinati inferiori e l'adenoidectomia contribuiscono a ripristinare una corretta ventilazione nasale con positive ripercussioni sull'intero albero respiratorio<sup>1,2</sup>.

Infine, lo scorso anno (2007) i 26 esperti internazionali aderenti alla European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EP3OS), dopo una attenta revisione EBM della letteratura hanno stabilito che la chirurgia endoscopica nasosinusale, eseguita per risolvere la patologia rinosinusale cronica (con o senza poliposi concomitante), ha degli effetti benefici significativi anche sulla sintomatologia bronchiale e sul numero di farmaci anti-asmatici consumati dai pazienti<sup>4</sup>.

Specificamente, considerando l'insieme degli studi analizzati dalla EP3OS, dopo un periodo di follow up medio di circa 6.5 anni, oltre il 90 % dei pazienti asmatici riferisce un miglioramento della propria patologia asmatica, in termini di riduzione del numero di attacchi d'asma e della quantità di medicine assunte, dopo essersi sottoposti a chirurgia endoscopica nasosinusale.

Tale significativo effetto positivo è stato evidenziato anche nella fascia pediatrica di età, in cui si è assistito ad una riduzione del numero di ricoveri per attacchi asmatici e del numero di giorni di assenza da scuola dei bambini affetti da rinosinusite ed asma, dopo l'intervento di chirurgia endoscopica nasosinusale.

### **L'esperienza italiana**

Come già sottolineato in altri paragrafi del presente capitolo, la sindrome rino-bronchiale è una entità nosologica che presenta peculiari problematiche identificative e classificative e che rischia molto spesso, in assenza di una valida collaborazione multidisciplinare ORL-pneumologo, di passare misconosciuta.

In tal senso, nel 2003, un gruppo di studio interdisciplinare, costituito nell'ambito dell'AIMAR (Associazione Scientifica Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Respiratorie) con la coordinazione di Fernando De Benedetto e Claudio Donna e della SIO (Società Italiana di Otorinolaringoiatria) con la coordinazione di Michele De Benedetto e Desiderio Passàli ha elaborato un Consensus-Report sulla Sindrome Rino-Bronchiale e ha proposto, in tale occasione, sulla base di un protocollo concordato, uno studio spontaneo multicentrico osservazionale condotto congiuntamente da U.O. di Pneumologia e di Otorinolaringoiatria con l'obiettivo di giungere ad un definitivo inquadramento nosologico di tale sindrome.

Più specificamente gli obiettivi dello studio erano:

- identificare con chiarezza i sintomi caratteristici della sindrome rinobronchiale e la loro prevalenza, operando, su questa base, un definitivo inquadramento nosologico;
- riconoscere i fattori di rischio che ne influenzano la comparsa e l'evoluzione;
- standardizzare il percorso diagnostico più appropriato, individuando quali sono le indagini sicuramente di I livello e quando, invece è necessario ricorrere ad ulteriori indagini da proporre, di conseguenza, come esami di II livello.

Nel 2005, ottenuta l'approvazione del Comitato Etico del Centro Coordinatore (Lecce), ebbe inizio, presso 9 Unità di Pneumologia e 9 Unità di Otorinolaringoiatria distribuite sul Territorio Nazionale (Tab. 2), il reclutamento dei pazienti che si concluse nella primavera del 2006. Le tabelle 3 e 4 riassumono i criteri di inclusione ed esclusione utilizzati nello studio.

Schematicamente, sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 18 ed i 70 anni, di entrambi i sessi, che presentassero un sintomo maggiore a carico delle alte vie aeree superiori (ostruzione nasale, rinorrea posteriore, tosse) associato ad un sintomo maggiore a carico delle basse vie aeree (tosse, dispnea, espettorazione) o che presentassero un sintomo maggiore delle basse vie associato a 2 o più sintomi minori delle alte vie aeree (rinorrea anteriore, prurito, ipo-anosmia, anisapidia, alitosi, faringodinia, dolore alla digitopressione frontale, mascellare e della piramide nasale, emorragie nasali, febbre). Sono stati arruolati complessivamente 230 pazienti.

Ogni paziente arruolato è stato sottoposto, sotto il profilo otorinolaringoiatrico, ad anamnesi ed esame obiettivo ORL con endoscopia (con ottica rigida o flessibile) delle alte vie aeree, associati, in base alle peculiari necessità e realtà clinico-organizzative, a rinomanometria anteriore attiva (RAA), studio del tem-

Tab. 2: Città e centri coinvolti nello studio sulla SRB AIMAR-SIO

<b>Città</b>	<b>Referente ORL</b>	<b>Referente Pneumologia</b>
Lecce	M. De Benedetto	M. Toraldo
Chieti	A. Croce	F. De Benedetto
Roma	A. Camaioni	S. Carlone
Macerata	N. D'Agnone	A. Tubaldi
Siena	D. Passàli	P. Rottoli
Brescia	P. Nicolai	V. Grassi
Milano	E. Colombo	S. Locicero
Torino	C. Giordano	G. Giorgis
Vittorio Veneto	G. Rizzotto	S. Nardini

Tab. 3: Criteri di inclusione studio SRB AIMAR-SIO:

Maschi e femmine di età compresa tra 18 e 70 anni
Sintomatologia tipica: a) presenza di almeno un sintomo/segno maggiore* sia a carico delle alte che delle basse vie respiratorie; b) presenza di un sintomo/segno maggiore delle basse vie respiratorie e di 2 sintomi/segni minori** a carico delle alte vie.

\*Sintomi/segni maggiori:

Vie aeree superiori: ostruzione nasale, rinorrea posteriore, tosse

Vie aeree inferiori: tosse, dispnea, espettorazione

\*\*Sintomi/segni minori: rinorrea anteriore, prurito, ipo-anosmia, anisapidia, alitosi, faringodinia, dolore alla digitopressione frontale, mascellare e della piramide nasale, emorragie nasali, febbre.

Tab. 4. Criteri di esclusione studio SRB AIMAR-SIO:

Pazienti sottoposti negli ultimi 3 mesi ad interventi chirurgici a carico delle vie respiratorie superiori e/o inferiori
Pazienti con patologia neoplastica attiva
Pazienti con scompenso cardiaco (classe NYHA II e oltre)
Pazienti in trattamento con ACE-inibitori
Pazienti con polmonite in atto o recente (2 mesi)
Pazienti con TBC cronica o in trattamento
Pazienti immunocompromessi
Pazienti sieropositivi (HIV)
Donne in gravidanza
Pazienti con malattie genetiche

Tab. 5: studio SRB AIMAR-SIO: frequenza di riscontro dei sintomi maggiori e minori.

SINTOMO	FREQUENZA
Ostruzione nasale	93 %
Rinorrea	75 %
Dispnea	69 %
Espettorazione	62 %
Tosse	96 %
Prurito nasale	20%
Anosmia	62 %
Alitosi	15 %
Faringodinia	23 %

po di trasporto muco ciliare, test di decongestione nasale, TC massiccio facciale, citologia nasale, olfattometria, test di provocazione nasale.

Sotto il profilo pneumologico le tappe fondamentali dell'iter diagnostico sono state: anamnesi ed esame obiettivo pneumologico, studio della funzionalità respiratoria completo con reversibilità o bronco provocazione, indagini microbiologiche sull'espettorato, test cutanei per allergeni, Rx torace 2p, eventuale TC torace ad alta definizione.

I pazienti inseriti nello studio hanno ricevuto, completate le indagini diagnostiche, un piano terapeutico liberamente prescritto dallo specialista che all'inizio aveva preso in carico il paziente. Dopo 3 mesi dall'arruolamento, i pazienti sono stati sottoposti a visita di follow-up con rilevazione dei parametri concordati.

Alla conclusione dello studio, 159 pazienti, dei 230 arruolati, sono risultati "validi" per l'analisi dei dati raccolti; in 116 di essi (72,9 %), gli accertamenti clinico-strumentali hanno confermato la presenza di una sindrome rinobrochiale, ipotizzata in sede di inclusione nello studio in base all'applicazione dei criteri anamnestici concordati (1 criterio maggiore delle alte + 1 criterio maggiore delle basse vie respiratorie o 2 criteri minori delle alte + 1 criterio maggiore delle basse vie respiratorie).

L'elaborazione completa e l'analisi statistica dei dati raccolti nello studio sono ancora in via di esecuzione e saranno rese disponibili a breve; tuttavia, si possono, sin da ora, formulare delle riflessioni preliminari, in particolar modo per quanto concerne l'ambito otorinolaringoiatrico.

La sensibilizzazione agli aeroallergeni è risultata più evidente nella subpopolazione di pazienti con SRB clinicamente confermata rispetto a quelli con il solo sospetto anamnestico (sensib. allergica 37 % vs 20 %;  $p < 0.05$ ); inoltre, i PRICK test hanno svelato un maggior percentuale di polisensibilizzazioni nei pazienti con SRB confermata rispetto ai "non confermati" (35 % vs 15 %).

La tabella 5 riassume la frequenza di riscontro dei sintomi maggiori e minori a carico delle alte e basse vie aeree nei pazienti affetti da SRB "confermata".

In tale ambito, è interessante segnalare, che, a prescindere dalla frequenza di riscontro, i sintomi maggiori che hanno mostrato, in linea con le evidenze già presenti in letteratura, una più alta correlazione, in termini di significatività statistica, con la conferma clinico-diagnostica della presenza di SRB sono stati la tosse ( $p < 0.001$ ), la dispnea ( $p < 0.005$ ) e la rinorrea ( $p < 0.01$ ).

A conferma di ciò, l'analisi della obiettività endoscopica nasale (Fig. 1) ha svelato una presenza di secrezioni nasali patologiche nel 100% dei pazienti con SRB confermata rispetto al 21% dei pazienti "non confermati" ( $p < 0.05$ ); altro dato certamente significativo è l'alta prevalenza di poliposi rinosinusale (50 %) nei pazienti con SRB rispetto ai non affetti ( $p < 0.05$ ).

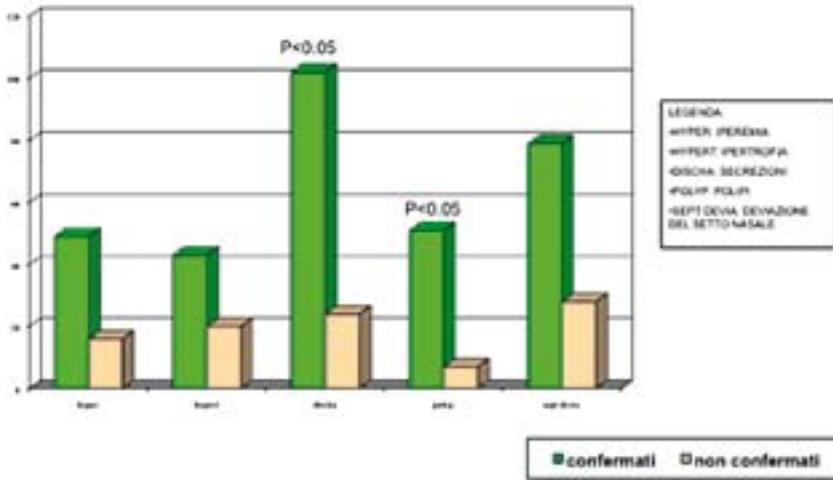


Fig. 1: obiettività nasale.

A conclusione di questa breve analisi dei risultati preliminari dello studio AIMAR-SIO sulla SRB riportiamo le terapie a cui sono stati sottoposti i pazienti affetti da sindrome rinobronchiale confermata (Fig. 2).

In particolare, segnaliamo che oltre la metà dei pazienti (52 %) ha ricevuto terapia cortisonica topica nasale e che gli specialisti coinvolti nello studio hanno ritenuto opportuno instaurare una terapia antibiotica orale nel 49 % dei casi;

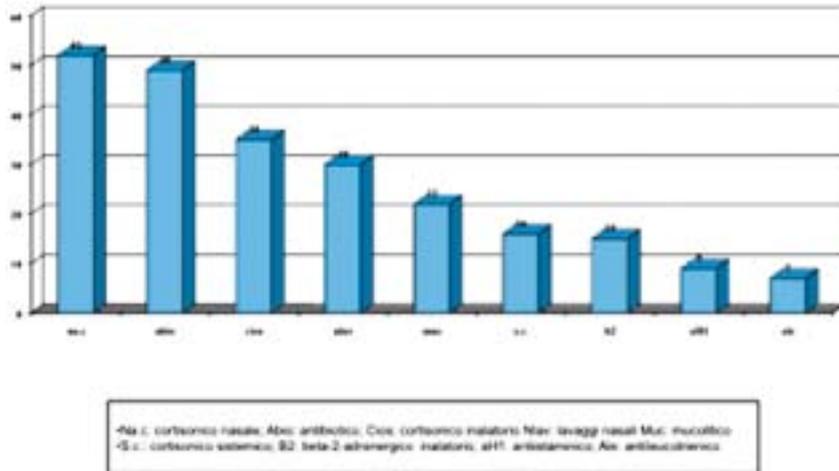


Fig. 2: trattamenti eseguiti.

inoltre, in circa 1/3 dei pazienti è stato necessario l'utilizzo di corticosteroidi inalatori per la gestione della sintomatologia a carico delle basse vie aeree. In circa il 30 % dei pazienti sono stati suggeriti lavaggi nasali come terapia di supporto. Altre terapie prescritte con una frequenza inferiore sono state: mucolitici (22%), corticosteroidi sistemici (16%), beta-2 adrenergici (15%), antistaminici (9%), antileucotrienici (7%).

Infine, la rivalutazione dei pazienti dopo 3 mesi dall'arruolamento ha consentito di dimostrare un miglioramento sintomatologico nell'84 % dei pazienti affetti da sindrome rinobronchiale confermata, una stazionarietà nell'11 % dei pazienti ed un peggioramento nel 4%.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Ferrara A, Di Girolamo S, Passàli D. Rhinobronchial sindrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1994;14 Suppl 43:47-55.
- <sup>2</sup> De Benedetto F, De Benedetto M. La sindrome rinobronchiale. *Sentrix Global Health Communications* 2007
- <sup>3</sup> Corren J. : The relationship between allergic rhinitis and bronchial asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5(1): 35-37.
- <sup>4</sup> Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007;(20):1-136
- <sup>5</sup> Bellussi L., Marchi G., Passàli D.: La sindrome rino-bronchiale. In: *Lezioni di Clinica Otorinolaringoiatrica.* Vol. 3, p.295. Passàli D, (Eds). Grafiche Mazzuchelli, Milano, 1996.
- <sup>6</sup> Crimi E., Milanese M., Oddera S., Mereu C., Rossi GA., Riccio A., Canonica GW, Brusasco V: Inflammatory and mechanical factors of allergen-induced bronchoconstriction in mild asthma and rhinitis. *J Appl Physiol* 2001; 91(3): 1029-1034
- <sup>7</sup> Peters E., Crater S., Phillips C.D., Wheatley L.M., Platts-Mills T.A.E.: Sinusitis and acute asthma in adults. *Int Arch Allergy and Immunology* 1999; 118 (2-4): 372-74.
- <sup>8</sup> Passàli D, Bellussi L, Damiani V, Passàli GC, Passàli FM, Celestino D. Allergic rhinitis in Italy: epidemiology and definition of most commonly used diagnostic and therapeutic modalities. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003 Aug;23(4):257-64.
- <sup>9</sup> Ferrara A., Passàli D.: Le sindromi rino-bronchiali. In: *Terapia inalatoria, basi teorico-pratiche.* Ferrara A., La Rosa M., Passàli D. (Eds). Edizioni Scientifiche Valeas, Milano, 113-127, 1993.
- <sup>10</sup> Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J.* 2006 Jul;28(1):68-74.
- <sup>11</sup> Corren J. Allergic rhinitis: treating the adult. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(6): S610-S615
- <sup>12</sup> Meltzer EO. The pharmacological basis for the treatment of perennial allergic rhinitis and non allergic rhinitis with topical corticosteroids. *Allergy* 1997; 52: 33-40.
- <sup>13</sup> EAACI working group on immunotherapy. Local immunotherapy. *Allergy* 1998; 53: 933-944.
- <sup>14</sup> Ikeda K., Tanno N., Tamura G., Suzuki H., Oshima T., Shimomura A., Nakabayashi S., Takasaka T.: Endoscopic sinus surgery improves pulmonary Function in patients with asthma associated with cronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 108 (4): 355-359, 1999.



UPPER AIRWAYS  
INFLAMMATION  
AND INFECTION

by

DESIDERIO PASSÀLI



## **RHINOPHARYNGOTUBAL UNIT**

The nose and the middle ear are not two separate anatomical entities, but they are part of a system of contiguous organs that includes the nose, the Eustachian tube, the palate, the rhinopharynx, the middle ear and the mastoid cells, referred to as rhinopharyngotubal unit<sup>1, 2</sup> (Fig.1). The protection and ventilation of the cavities connected with these structures, i.e. anterior and posterior paranasal sinuses, middle ear and related mastoid spaces, depend on their integrity, just as the physiology and integrity of lower airways that are anatomically and physiologically connected with them<sup>1</sup>.



**Fig. 1:** Rhinopharyngotubal unit schematic sagittal view

The functions of the nose are:

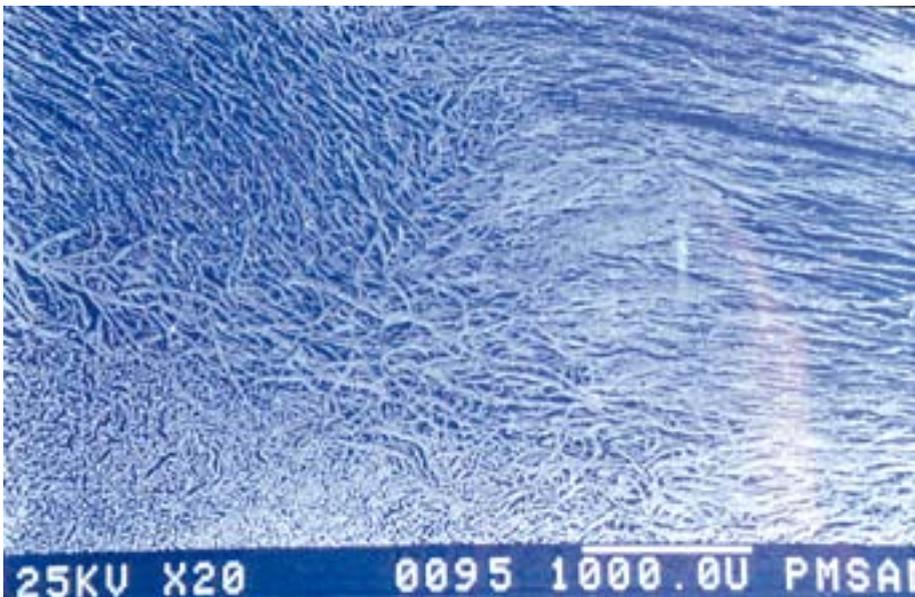
### **1) Ventilatory function**

At the entrance of the nasal fossae, the inspired air is compacted into a laminar type flow by the nasal valve and narinal muscle structures, and then encounters a series of anfractuositities along the lateral nasal wall, generating a microturbulence that increases the mucous-inspired airflow contact surface.

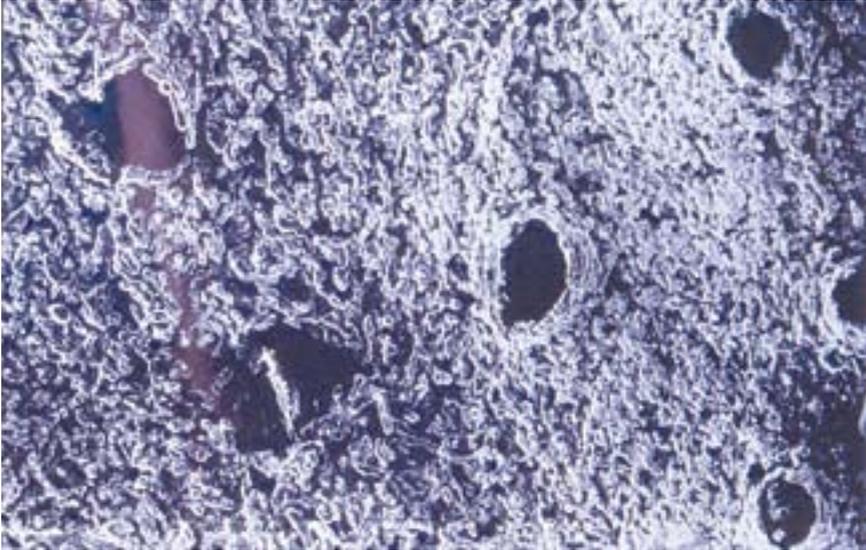
The inspired air also contributes to the ventilation of paranasal sinuses, where it partially penetrates by simple diffusion, and for the remaining part, thanks to the pressure gradient existing between the nasal fossae and the paranasal sinuses themselves<sup>3</sup>.

## **2) Air conditioning function**

In the nose, the air introduced into the body is “treated” before being transported towards the pulmonary structures dedicated to the respiratory function, in particular, the air is warmed and humidified: the arteriovenous shunts that the nasal and turbinal mucosa vascular network is rich in, receive a stimulus to open up and generate a congestion of the turbinal mucosa. If the inspired air is cold and, hence, for the air to be warmed, the contact area with the mucosa needs to be larger; on the contrary, when the air is too warm, the shunts close, the air-mucosa contact area is smaller and the flows cooling the air itself are faster. The complex arterial vascular system and the related shunts have been meticulously examined and described by us during a study conducted in collaboration with the Krakow Medical Academy. For the first time, the vascular bed analytical method using the microcorrosion technique, was used in human foetuses from 12 to 24 weeks of gestational age (from miscarriages) and not just in animal models (Fig. 2-3-4)<sup>4</sup>.



**Fig. 2:** Nasal mucosa artero-venous network: superficial layer



**Fig. 3:** Nasal mucosa artero-venous network: deep layer



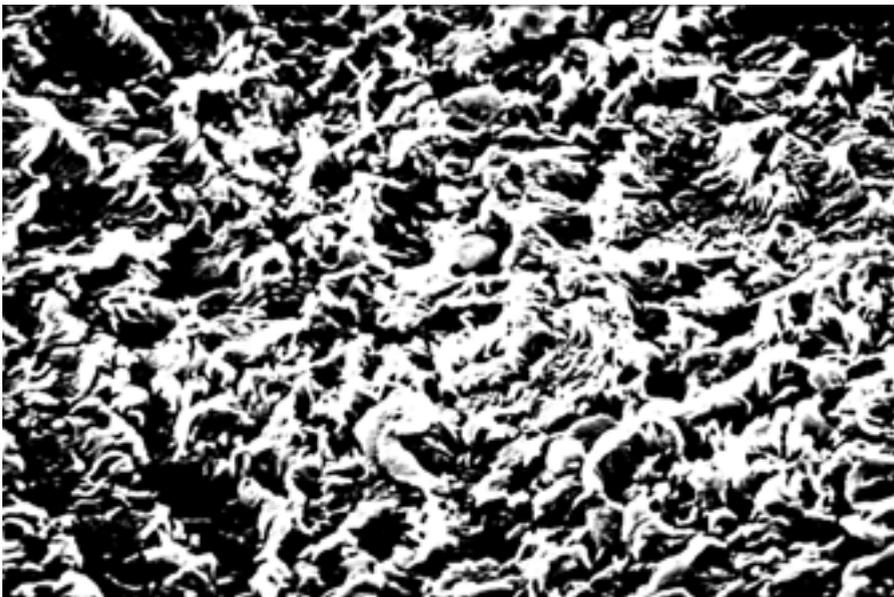
**Fig. 4:** Artero-venous shunts

When the air is dry, a parasympathetic reflex is activated that stimulates the serous secreting glands of the anterior portion of the nose that humidify the air. A physical mechanism also intervenes and is based on the temperature gradients of the different tracts of the respiratory system: the condensation processes taking place here, allow to recover water (about 100 ml/day) that is then used during the next inspiratory act. This mechanism, referred to as “nasal piggybank function” enables air to reach to glottis with a relative humidity of 95-98%<sup>5</sup>.

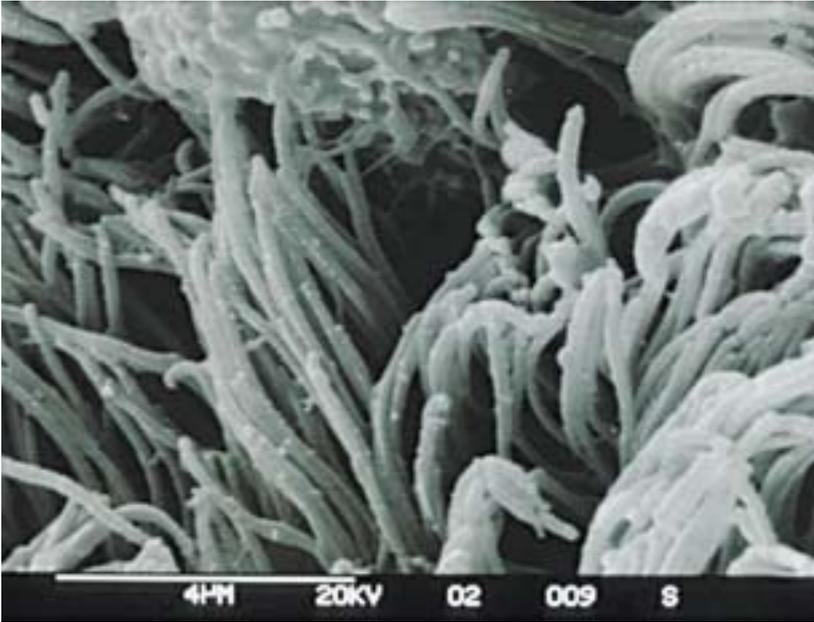
### **3) Defence function (aspecific and specific)**

The nose performs a fundamental defence function by filtering the more voluminous substances through the nasal vibrissae, both by means of the mucociliary transport and clearance, as well as the specific immune defence systems (phagocytes macrophages and neutrophils, lymphocytes, plasmacytes, lysozymes, lactoferrin, peroxidase and interferon)<sup>6, 7</sup>.

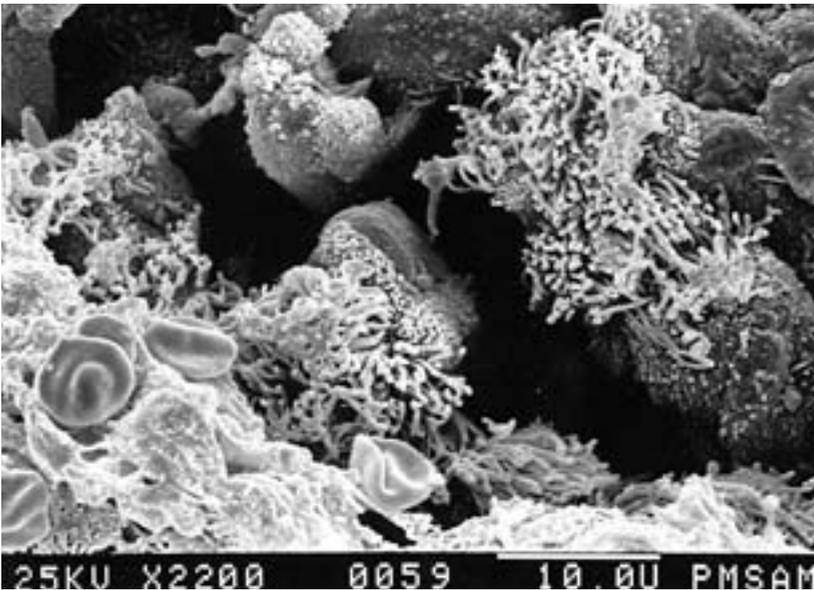
Mucociliary clearance is a local aspecific defence mechanism allowing transport of inert particles and germs englobed in secretions to the pharynx, so that they may be swallowed or eliminated by coughing. This mechanism is unaltered throughout the entire respiratory system, from the narinal border to the terminal bronchioles, and utilizes the structure of the pseudostratified ciliated respiratory epithelium whose ciliated cells, (Fig. 5-6-7) moving in a deep liquid phase (sol)



**Fig. 5:** Nasal cilia and mucus



**Fig. 6:** Healthy nasal cilia



**Fig. 7:** Pathologic nasal cilia

spread the water-soluble elements with a metachronal rhythm shifting the overlying mucus thick layer which englobes the inert hydrophobic particles contained in the inspired air.<sup>4</sup>

The nasal mucosa also has a specific defence capacity carried out by a lymphoid tissue not organized in follicles, with lymphatic elements mixed with macrophages and dendritic cells (NALT=Nose Associated Lymphoid Tissue).

The mainstay of this system are the secretory IgA that are capable of stratifying on the surface layers of the mucosa, blocking the pathogens thanks to their complex structure: i.e. in the form of dimeric secretory IgA<sup>4</sup>.

#### **4) Olfactory function**

The nasal mucosa, which has olfactory capacities, occupies the roof of the nasal fossae, next to the lamina cribrosa for a surface of about 5 cm<sup>2</sup> extending from the anterior portion of the septum to the lateral nasal wall up to the upper concha.

At this level, we find the non-ciliated pseudostratified epithelium, which is devoid of basement membrane and rests directly on the chorion which hosts the serous secreting tubular-acinous glands of Bowman. The neurosensorial elements are the cells of Schulze, i.e. protoneurons acting both as receptors terminating in olfactory hair, the mainstay of olfactory sensitivity, and as neuronal pathways.

#### **5) Resonance function**

The nose allows to enrich the so-called nasal phonemes thanks to the resonance produced in the nasal cavities, making up an essential structure for acquiring the peculiar features of the human voice together with the other supra-glottal structures, known as “Vocal Tract”<sup>1</sup>.

### **EUSTACHIAN TUBE**

Overall, during the first years of life, the tube is positioned almost at an horizontal angle, while the structural changes determined by maxillo-facial development incline it downwards by 30/40 degrees and medially towards the rhinopharynx.

The child’s craniofacial growth starts from a genetic condition peculiar to the subject combined with functional and ambient factors such as: cervicofacial posture, respiration, phonation, position of the tongue, deglutition, mastication, In particular, Mann<sup>8</sup> has shown how a functioning tube is found in subjects with a brachy-mesocephalic growth pattern, while dysfunctions are present in sub-

jects with a prevailing dolico-cephalic growth pattern. Furthermore, a number of authors have correlated the tube defects with congenital malformations such as labio-palato schisis and genetic malformation syndromes<sup>8</sup>.

Bluestone, in different studies, has tackled the tube-related problems<sup>10</sup>; moreover, in one of his recent reviews, he has drawn attention to the fact that only the human species suffers from otitis media and to how this is linked to evolution; in fact, the evolution to bipedalism and the reduction of gestational time compared to non human primates, results in individuals being immunologically unprepared and, as already mentioned, with a tube at a more horizontal angle and less compliant than in adults. However, otitis media also presents in adulthood because speech was acquired through the lowering of the larynx and the hyoid bone, which resulted in the reduction of prognathism and in the modification of the palate morphology compared to the primates. All this would have led in man to a paradoxical action of the levator veli palatine muscle, particularly during deglutition, an action which is likely to alter the tube function<sup>11, 12</sup>.

The tube functions may be summarized in: ventilation, defence and drainage functions, all carried out for the benefit of the middle ear.

### **1) Ventilation function**

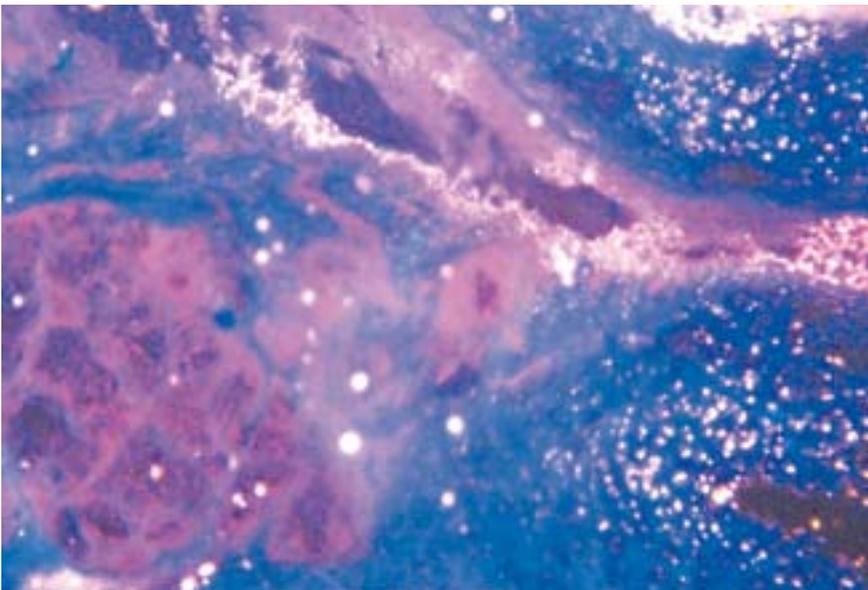
The tympanic cavity and the mastoid spaces need air rich in oxygen from the external environment, which is reabsorbed by the mucose at the rate of 0.5-1 mm<sup>3</sup> per minute and a minimum part only is balanced by transtympanic diffusion (1μl O<sub>2</sub> /day). This situation requires, therefore, a periodic opening of the Eustachian tube in its fibrocartilage region: at this level, in fact, the tube lumen is virtually at rest and becomes patent for active events or due to passive phenomena, unlike the osseus portion, which maintains constant patency.

The close correlation between nasal ventilation and homeostasis of the tube and middle ear was described some years ago by our School<sup>13</sup>. Different methodologies were considered to reproduce on animal models the pathogenic mechanism. The results of hystologic and biochemical tests on the tube and middle ear mucosa and on tympanic effusion have shown how nasal obstruction was able to faithfully reproduce the pathological pattern of secretory otitis media, both from the tympanometric and the hystologic and biochemical viewpoints. This hypothesis was later confirmed by a number of subsequent studies<sup>12</sup>.

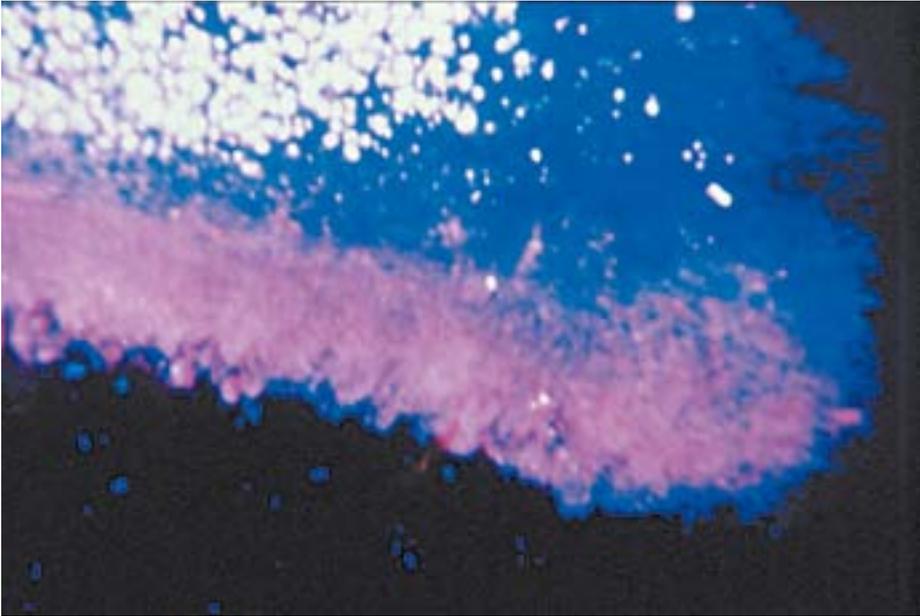
The analogy between the tube and the bronchopulmonary system in ventilating the otomastoid air spaces is fitting also because of the proven existence of a surface-acting agent at the tube level analogous to the pulmonary surfactant; this substance, consisting of a mixture of phospholipids and glycoproteins, is known as "surface tension lowering substance"(STLS) (Fig. 8-9-10).



**Fig. 8:** Tubal surfactant



**Fig. 9:** Nasal surfactant



**Fig. 10:** Nasal surfactant

The organization of phospholipids in micellae and the arrangement of the groups with hydrophobics towards the canal lumen reduce the mutual adhesiveness of the two walls, thereby facilitating the tube openings and the mucociliary transport system, facilitating the movement of the mucus over the cilia. The presence of the surfactant has paved the way for studies aimed at the treatment of secretory otitis media using mucoregulators and substances that stimulate the secretion of tube surfactant<sup>14, 15</sup>.

## **2) Defence function**

The collapse of the cartilaginous tube walls and of the pharyngeal ostium, except during periodic deglutition, mastication and yawning movements, prevents extraneous material and pathogenic microorganisms from coming back from the rhinopharynx. The protection mechanism is strengthened by the “valve-like” operation of the tube which, physiologically, does not offer the same resistance to the passage of air in both directions.

The cartilaginous portion of the tube hosts a local immune system on the more superficial layer of the mucosa. The lymphoid tissue, which abounds near the pharyngeal ostium where it infiltrates the epithelium, gets thinner and thinner towards the isthmus until it almost completely disappears in the osseus portion where the mucosa adheres to the periosteum.

In synergy with the lymphatic tissue which forms the Waldeyer's ring attached to the tube, in addition to neutralizing the pathogens, provides an antigenic memory that contributes to the immune maturation of the entire upper respiratory region; this is also confirmed by its partial regression in adulthood.

A further antimicrobial action is performed by the serous-mucous secretion of the tubular-acinous glands, mainly by the action of the lysozyme contained in it which has bacteriolytic properties<sup>16</sup>.

### **3) The clearance function**

The respiratory mucosa that coats the pharyngotympanic canal, through the activity of the mucociliary transport system assures the drainage of secretions from the eardrum and the tube lumen towards the rhinopharynx thanks to the unceasing movement of the vibratile cilia transporting the mucus.

The activation of the cilia in metachronal sequence along the entire tube lumen and their eccentric movement next to the pharyngeal ostium, prevent potentially pathogenic material from entering the nose and the rhinopharynx; similarly, they allow the drainage of pathological secretions produced by the ear, driving back in the epipharyngeal space the viral or bacterial agents englobed in the mucus after neutralizing them thanks to the action of the lytic enzymes present in the serous-mucous secretion of the epithelial and submucosal glands; the ciliary activity suffers from temperature, humidity, pH and osmotic pressure changes<sup>1,4,5</sup>.

## References

- <sup>1</sup> Passali D. Nose & Eustachian Tube Ed. CIC, 5, 1989.
- <sup>2</sup> Scarano E., Fetoni A.R., Picciotti P., Cadoni G., Galli J., Paludetti G.: Can chronic nasal obstruction cause dysfunction of the paratubal muscles and otitis media? An experimental study in developing Wistar rats. *Acta Otolaryngol* 123, 288-291, 2003.
- <sup>3</sup> Kalender W.A., Rettinger G., Suess C.: Measurement of Paranasal Sinus Ventilation by Xenon-Enhanced Dynamic Computed Tomography. *J. Comp Assist tomogr* 9:524, 1985.
- <sup>4</sup> Passali D. Around the nose, Ed. Conti tipocolor, Firenze, 1988
- <sup>5</sup> Proetz A. W. Applied physiology of the nose 2nd edn. Annals Publishing company: St.Louis 1953.
- <sup>6</sup> Di Girolamo A., Bellussi L., Masieri S., Passali D.: PH of nasal secretions: our experience. *ORL Tokjo*, 7:305, 1988.
- <sup>7</sup> Mygind N., Winther B.: Immunological barriers in the nose and paranasal sinuses *Acta Otorinol Stockh.* 103:363, 1987.
- <sup>8</sup> Mann W., Jonas J., Munker G.: Growth influence on tubal function. *Acta Otolaryngol* 87 (5-6) 451-457, 1979.
- <sup>9</sup> Sculerati N., Ledesma-Medina J., Finegold D.N., Stool S.E.: Otitis media and hearing loss in Turner syndrome. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.* 116 (6) 706-706, 1990.
- <sup>10</sup> Bluestone C.D.: Assessment of Eustachian tube function. In *Merger Handbook clinical impedance audiometry*. Ed. American electronics Corp., New York, 127, 1975.
- <sup>11</sup> Bluestone C.D.: Impact of evolution on the eustachian tube. *Laryngoscope*. 118 (3) 522-527. 2008
- <sup>12</sup> Paudetti G., Almadori G., Scarano E., Deli R., Laneri de Bernard A., Maurizi M.: Nasal obstruction and skull base development: experimental study in the rat. *Rhinology* 33 (3) 171-173, 1995.
- <sup>13</sup> Passali D., Bellussi L., Lauriello M. Methods of experimental obstruction of the Eustachian tube: our experience, in *Basic aspects of the Eustachian tube and middle ear diseases*. Sadé J (ed) Kugler Ghedini 1991.
- <sup>14</sup> Passali D., Bellussi L.: Nasal surfactant. In: *Nose & Eustachian Tube* Ed. CIC, 125, 1989.
- <sup>15</sup> Bellussi L., Leproux G., Zavattini G., Passali D. Amboxol in the treatment of secretory otitis media. In: *Surfactant and respiratory tract*. Ekelund L., Jonson B., Malm L. (Ed) Elsevier 1989.
- <sup>16</sup> Passali D.: Eustachian tube pathology: our experience In *Honjio I.: The Auditory System*, Kugler Publications, 53, 1994.



## **THE DIAGNOSIS**

### **Medical history**

The diagnosis of the Rhinopharyngotubal Unit pathology is based, first of all, as in all pathologies, on an accurate medical history, focused on finding symptoms and ascertaining the presence of predisposing factors or familiarity.

### **Clinical examination**

As part of the clinical examination, anterior rhinoscopy may be performed using a light source or a 4 mm endoscope oriented at 0° or 30°. The endoscopic examination allows to determine the degree of the rhino-pharyngeal involvement and to examine the intranasal recesses concerned by the pathological condition.

### **Laboratory tests**

The laboratory diagnostic tests include routine blood tests, allergological evaluation and image diagnostics. As regards blood tests, markers of inflammation, such as sedimentation rate, leukocyte count and protein electrophoresis are suggestive of an infective origin. The sequential measurement of C-reactive protein allows to exclude a bacterial infection, if two values below 10 mg/ml are detected at an interval of 8-12 hours one from the other<sup>1</sup>.

The microbiological examination of the exudate taken from the middle meatus shows a good degree of correlation with the culture assays performed on material taken directly by diameatic puncture of the maxillary sinus (87%)<sup>2-5</sup>.

Where an invasive fungal rhinosinusitis or a malignant tumour – generally unilateral pathologies—is suspected, a biopsy of the concerned mucosa is indicated.

In the respiratory tract, the paranasal sinuses are the main producers of nitric oxide (NO). The measurement of nitric oxide provides information on the presence of inflammation, a condition determining the increase of this metabolite, i.e. of ciliary dyskinesias that coincide with low NO levels. The test, which requires a minimum collaboration from the patient, is simple and fast and is performed using chemiluminescence. The main limitation of this method is the limited availability of the apparatus necessary to conduct the examination<sup>6</sup>.

The natural complement to the ORL clinical examination is the nasal respiratory function instrumental test.

### **Nasal function tests**

The essential nasal sinus function tests include the evaluation of nasal air flow and pressures measured using active anterior rhinomanometry and acou-

stic rhinometry. Rhinomanometry, both basal and after administration of a nasal decongestant, is useful to differentiate with objective data and numerical measurements, a structural nasal stenosis from a functional one. Thanks to the work of an ad hoc International Committee<sup>7</sup>, the test has achieved a high degree of standardization: from the numerical viewpoint, with reference to a pressure of 150 Pascal, values below 0.50 Pa/cc<sup>3</sup>/sec. are considered normal for unilateral resistances, and values below 0.25 Pa/cc<sup>3</sup>/sec. for overall resistance in adults<sup>8,9</sup> (Fig. 1). With active posterior rhinomanometry, the test may be performed in special conditions, such as severe unilateral naris stenosis and septal perforation, but does not provide any parameters related to a single nasal fossa.

Acoustic Rhinometry (AR), which has been more recently introduced in rhinologic diagnostics, allows an objective geometrical evaluation of the nasal fossae with data and graphs that document the condition of the nasal fossae, particularly with regard to the valvular area and to the cross-sectional area of the head of the inferior turbinate. The typical graph of an adult subject with normal nasal patency is characterized by a climbing W-shaped trend, where the first deflection refers to the cross-sectional area next to the nasal valve, and the second, the area next to the head of the inferior turbinate. More modern equipment records graphs with a vertical trend. The reliability of the test is improved, according to our study group



**Fig. 1:** Rhinomanometer

results, by using a variable geometry craniostat allowing identical repositioning of the subject's head in various tests Tab.1. (Fig. 2).

**Allergometric tests**

Allergy tests are essential for differentiating allergic rhinosinusites from non allergic forms. The prick test is the most widely used and represents the first diagnostic tool for identifying a possible allergic form (first level investigation). It is a simple, unexpensive and reliable test in most patients. Laboratory tests, such as total (PRIST) and specific (RAST) IgE dosage, eosinophyl count and mast cell degranulation, belong to the second level investigations and are also reliable.

The rationale for the specific Nasal Provocation Test (sNPT) lies in the physio-pathological mechanisms of allergic sensitization and is particularly useful when the shock organ is only the nose.

In order to differentiate the aspecific hyperactive forms from the allergic forms, it is possible to resort to the aspecific Nasal Provocation Tests (aNPT) that are performed after administration of histamine or methacholine. Due to the limited specificity of the results, these tests cannot be assigned the same role as analogous bronchial tests in assessing the severity of the rhinitis.

Hypersensitivity to aspirin should be excluded in rhinosinusites associated with asthma and nasal polyposis. Provocation with aspirin may be performed

# AR with craniostat

TESTE SPECIFICHE			
	I Notch (cm <sup>2</sup> )	G Notch (cm <sup>2</sup> )	Volume (cm <sup>3</sup> )
Flow	0,575	0,700	
SP Flow	0,005	0,004	13,705
SP Flow	0,013	0,013	0,198
Flow	0,000	0,000	0,374
Flow	0,010	0,010	1,800
TESTE ASPECIFICHE			
	I Notch (cm <sup>2</sup> )	G Notch (cm <sup>2</sup> )	Volume (cm <sup>3</sup> )
Flow	0,584	0,770	
SP Flow	0,013	0,013	13,284
SP Flow	0,030	0,041	0,607
Flow	0,003	0,007	1,748
Flow	0,050	0,11	2,001
Flow			3,123

Tab. 1



**Fig. 2:** Acoustic Rhinometer with craniostat: Passàli D, et al. Acoustic Rhinometry: practical aspects of measurement. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1996;50(1):41-5.

orally (sensitivity 77%, specificity 93%), or by bronchial (sensitivity 77%, specificity 93%) or nasal administration (sensitivity 73%, specificity 94%)<sup>10</sup>.

### **Mucociliary transport**

The mucociliary transport function is an essential airway defence mechanism against potentially pathogenic inhalants; it can be easily studied by determining the so-called mucociliary transport time (MCTt).

To determine the MCTt “in vivo” a mixture of charcoal and 3% saccharine is placed on the head of the inferior turbinate. The coal powder used as inert tracer, insoluble and easily detectable in the oropharynx, is passively transported by the ciliary movement and provides indications on ciliary beat efficiency, while soluble saccharine in the sol layer of secretions, gives a time more appropriately defined as “mucociliary clearance”. In healthy adults, the average time determined for charcoal powder was 12.47 minutes and 16.98 minutes for saccharine clearance<sup>11</sup> (Fig. 3).

### **Olfactometry**

The “Sniffin’ Sticks” are, in our view, the most indicated test for the study of the olfactory function. In these tests, felt-tip pens filled with the odor stimulus

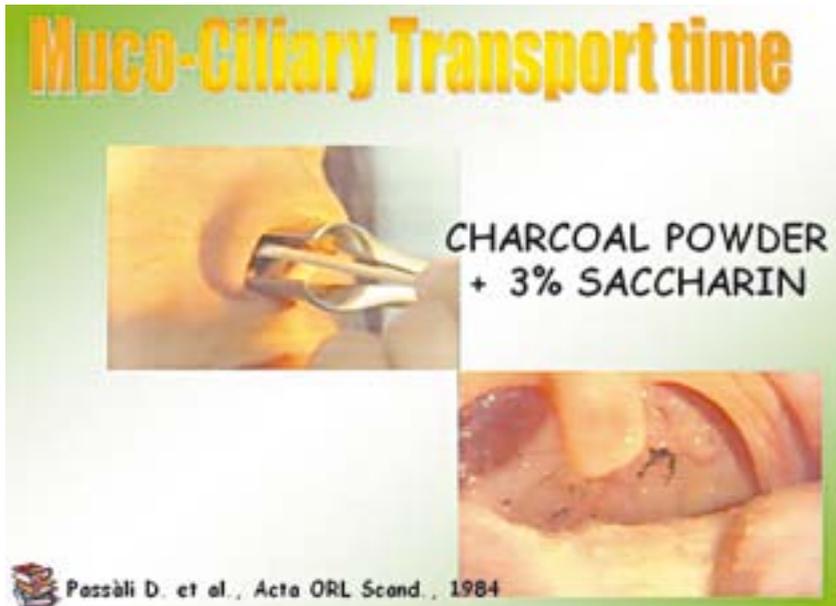


Fig. 3: Nasal Mucociliary Transport Time detection: our method

to be “smelled” are placed in front of the nostrils of the patient who is asked to recognize the odor choosing from a list of 3-4 names<sup>12-14</sup>.

The forced choice and the use of common substances have always been considered an advantage in the development of an olfactometric test, as it has been shown that the identification of an odor is closely related to its familiarity, due to the fact that the establishment of mental associations between the olfactory sensation and the substance that generates it is slow.

The screening test is followed by an examination divided into three different levels for a more exhaustive evaluation of the olfactory functions: Threshold (i.e. the dose corresponding to the evocation of a general olfactory sensation), Discrimination and the Identification of the odors<sup>15</sup>.

### Computed Tomography (CT)

Without entering into the merits of the history and evolution of image diagnostics in ORL, the CT scan has undoubtedly become the most significant radiodiagnostic tool for a patient’s preoperative evaluation, for identifying any intracranial complications or anatomical alterations underlying the rhino-sinus pathology. Just as in view of the lack of or limited innovations in tubal dysfunction tests, the increasingly accurate and detailed radiodiagnostics allows to identify minor structural alterations of the Eustachian tube<sup>16-18</sup>.

### **Tube function tests**

From the clinical viewpoint, the tube function tests, although they have a long history, as the first studies date back to Antonio Valsalva, to date have not achieved a universal and definite standardization, even if they continue to be significantly useful.

Finally, in the 70's, Pagnini suggested some methods for impedance evaluation of tube function that can be performed both with closed tympanum (intact tympanic membrane) and open tympanum (tympanic perforations).

### **Quality of life**

If for "measurement" of a single symptomatology parameter it is appropriate to use specific scales, keeping in mind the degree of correlation of objective investigations, the most appropriate choice for an overall evaluation of the severity of the nasal pathologies and, in particular, of rhinosinusites and of their impact on everyday life, consists in the adoption of one of the validated quality of life questionnaires (QoL).

On the contrary, the quality of life related to the olfactory sensation is much more complicated as there are no sufficiently validated tests to assess to what extent the quality of life of patients affected by a nasal pathology, such as for instance allergic rhinitis, is compromised<sup>19</sup>. Conversely, among the tests for otological problems, the COM-5 appears to be a useful evaluation tool that can be easily administered also to paediatric patients<sup>20</sup>.

## References

- <sup>1</sup> Ahlers AA, Schonheyder HC. C-reactive protein in patients with infection. *Ugeskr Laeger* 1990;153(1):13-6.
- <sup>2</sup> Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol*. 1996;110(9):847-9.
- <sup>3</sup> Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107(12 Pt1):1586-9.
- <sup>4</sup> Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(3):370-3.
- <sup>5</sup> Casiano RR, Cohn S, Villasuso E, 3rd, Brown M, Memari F, Barquist E, et al. Comparison of antral tap with endoscopically directed nasal culture. *Laryngoscope* 2001;111(8):1333-7.
- <sup>6</sup> Fokkens W., Lund V., Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 2007; Suppl 20: 1-136.
- <sup>7</sup> Clement PAR. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology* 1984; 22: 151-155.
- <sup>8</sup> Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautiainen M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. *Rhinology* 2003;41(2):65-8.
- <sup>9</sup> Holmstrom M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology* 1990;28(3):191-6.
- <sup>10</sup> White A, Bigby T, Stevenson D. Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(2):190-5.
- <sup>11</sup> Passali D, Bellussi L, Bianchini-Ciampoli M, De Seta E. Our experiences in nasal mucociliary transport time determination. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984;97:319-23.
- <sup>12</sup> Amooore JE, Ollman BG. Practical test kits for quantitatively evaluating the sense of smell. *Rhinology* 1983;21(1):49-54.
- <sup>13</sup> Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting. *Ear Nose Throat J*. 1989;68(4):316, 22-8.
- <sup>14</sup> Simola M, Malmberg H. Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 1998;53(2):190-4.
- <sup>15</sup> Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Mar;264(3):237-43. Epub 2006 Sep 23.
- <sup>16</sup> Williams JW, Jr., Roberts L, Jr., Distell B, Simel DL. Diagnosing sinusitis by X-ray: is a single Waters view adequate? *J Gen Intern Med*. 1992;7(5):481-5.
- <sup>17</sup> Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, Kasales CJ, Mauger D, Fornadley JA. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(2):223-6.
- <sup>18</sup> Lloyd GAS, Lund VJ., Scadding GK. CT of the paranasal sinuses and bronchial endoscopic surgery: a critical analysis of 100 symptomatic patients. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 181-185.
- <sup>19</sup> Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Thompson C, Toggias A. Development and preliminary validation of the multiattribute. Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res*. 1998;7(8):693-702.
- <sup>20</sup> Vlastos IM, Kandiloros D, Manolopoulos L, Ferekidis E, Yiotakis I Quality of life in children with chronic suppurative otitis media with or without cholesteatoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(3):363-9.



## **THE ROLE OF ULTRASTRUCTURAL ANALYSIS**

In physiological conditions, the respiratory tract hygiene is maintained by an efficient muco-ciliary clearance, whose adequacy depends on a correct interaction between mucus rheology and ciliated epithelium<sup>1</sup>: the alteration of one of these elements causes mucus retention and accumulation. Primary Ciliary Dyskinesia (PCD) and Cystic Fibrosis are the two most common genetic disorders that present with a damage to ciliary clearance; in both cases, they show an autosomal recessive transmission and manifest themselves with severe respiratory symptoms appearing from the first months of life. Contrary to what happens in cystic fibrosis, where reduced chloride concentration in the airways alters the rheologic properties of mucus, thereby causing a secondary ciliary dysfunction, in PCD, the uncoordinated and reduced ciliary beat results from different ultrastructural defects and/or wrong orientation of the cilia.

Under the common name of PCD (OMIM#242650) fall a broad spectrum of hereditary disorders, which are heterogeneous from the genotypic and phenotypic viewpoints, due to morpho-structural alterations of motile cilia and flagella<sup>2,3</sup>. The pathology is equally represented in both sexes: affected males are infertile due to immotility and hypokinesia of sperm cells having a structure comparable to cilia, while female patients are hypofertile owing to an unusual frequency of ectopic pregnancies due to the malfunctioning of the cilia delineating the tubal epithelium that limits the progression of the oocytes. Hydrocephalus is present in some subjects due to defects of the ependyma cilia that hinder normal cerebrospinal fluid flow. Situs Viscerum Inversus (SVI) is observed in about 50% of patients, and rarely Situs Ambiguus. The association of SVI, sinusitis and bronchiectasis is the typical triad known as Kartagener's syndrome (OMIM#24400). The motile cilium structure is complex and is a typical example of morpho-functional adaptation: the mechanisms regulating the movement are a function of the molecular organization of the single axonemal components and of their coordination. The ciliary beat is the result of a reciprocal sliding movement between the peripheral microtubule couples, energetically enabled by ATP hydrolysis and mediated by the accessory axonema structures, and closely related to the integrity of the sub-structures and their interaction.

Sleigh<sup>4</sup> was the first to suggest the use of the phrase "primary ciliary dyskinesia" (PCD) to describe the congenital ultrastructural alterations of the cilia, while he defined the acquired ultrastructural defects as "secondary ciliary dyskinesia" (SCD). The PCD prevalence is estimated at 1:15.000/1:30.000 births. The pathology is not well known and, consequently, underestimated: radiological studies

conducted in Norway and in Japan<sup>5</sup> show that, in a population of about 60 million people, comparable therefore to the Italian population, the prevalence is 3000 subjects, with an annual incidence of about 70 new cases.

At diagnostic level, the evaluation of the cilia performed using Transmission Electron Microscopy, constitutes the ultimate test for PCD diagnosis, as ultramicroscopy is the only method that permits to differentiate primitive ciliary anomalies from secondary ones.

The ultrastructural analysis may be performed on a very small sample of respiratory epithelium usually obtained using the brushing technique on the bronchial mucosa or, more frequently, on the middle portion of the inferior nasal turbinate using the scraping technique<sup>6</sup>, which allows to obtain thin strips of perfectly preserved epithelium. It is well tolerated even by paediatric patients, it does not require anaesthesia and lasts a few seconds. Contraindications are minimal, therefore the sample can be taken on an outpatient basis on in a day hospital. Being less invasive than a biopsy, the scraping may be repeated after a short interval if the result is uncertain or, in case of positive result, for a further diagnostic confirmation. The bioptic fragments, if adequately fixed and stored in suitable conditions, may be kept for a short period of time at the sampling Center and then sent by post in refrigerated parcels to Structures that are highly specialized in PCD ultramicroscopic diagnostics, even if geographically distant.

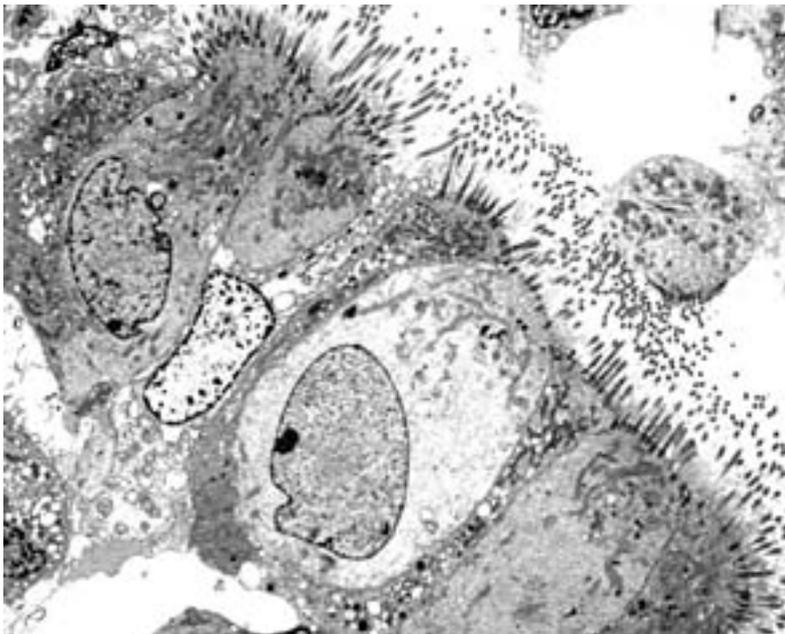
The respiratory epithelium samples are processed according to the traditional methods of Transmission Electron Microscopy: following an initial observation at the conventional optical microscope to select the appropriate areas, the ultra thin sections are cut and then examined with the TEM, using an average magnification of 50.000, in order to choose the suitable areas. Subsequently, it is necessary to observe at least 50 perfectly transverse sections of cilia originating from non adjacent cells, taking care to evaluate only the middle portion of the cilium, further magnified (x100.000) to examine the ciliary substructures. The incidence of anomalous cilia is calculated as a percentage, considering that normal subjects may also have up to 10% of altered cilia, depending on their age and lifestyles.

The spectrum of the ultrastructural defects observed in PCD is wide, but about 90% of patients present alterations of the dynein arms. In our experience, and according to the international literature, the lack of the external arm only is the most common type of anomaly; then there is the deficit of both arms and, finally, the absence of the internal arm only. Heterogeneous morpho-structural anomalies due to different axonema structural alterations, are responsible for the remaining 10% of cases of PCD. In particular, the anomalies described were: alterations of the radial bridges that stabilize the longitudinal structure of the cilium, the absence of one or both microtubules of the central couple that are responsible for

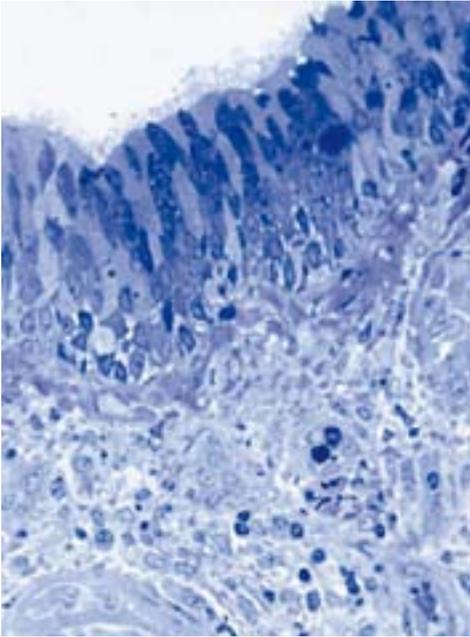
beat coordination, transposition to the center of the axonema of a peripheral couple, or primitive anomalies of the basal apparatus. Extremely rare and very severe is ciliary aplasia, i.e. the complete absence of all axonema structures, which is generally accompanied by other ciliopathies.<sup>7</sup>

In all patients affected by chronic respiratory pathologies may be found acquired aspecific ciliary alterations. The most common ultrastructural pictures are characterized by assembled cilia, alterations of the number and arrangement of peripheral microtubules, by disorganized axonemas or array defects: these are reversible and never involve the totality of cilia.

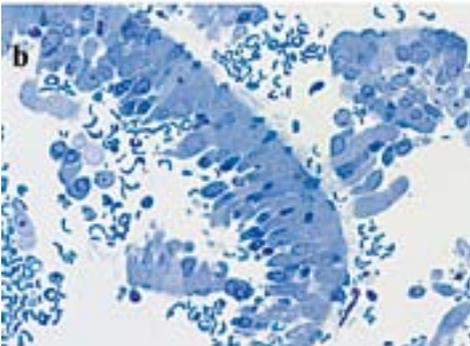
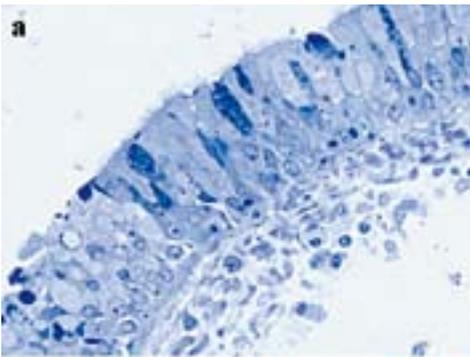
Finally, we believe that perfect knowledge of the ultrastructural aspect of normal cilia and the ability to differentiate between PCD and SCD are essential conditions for the correct evaluation of the different morphologic pictures.



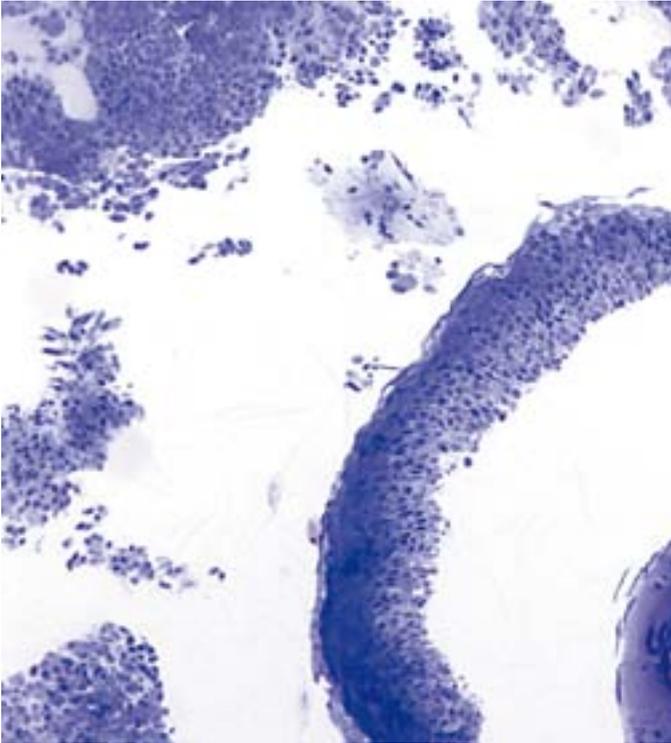
**Fig. 1:** E. M. 3500x: Mucociliary Clearance showing a cellular debris carried by the cilia.



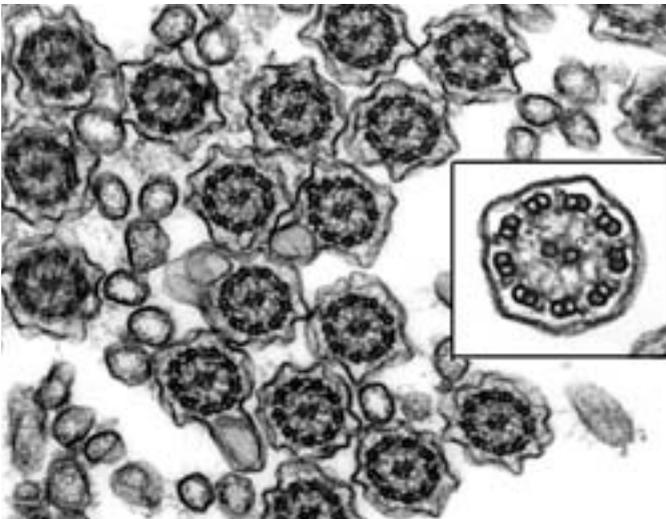
**Fig. 2:** O. M. 250x: Semi-thin section of a nasal mucosa biopsy. In addition to the epithelium, the underlying connective tissue rich in nerve ending and vessels is clearly visible.



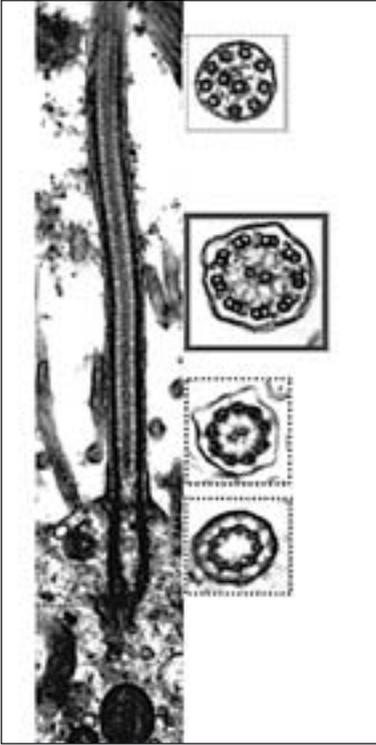
**Fig. 3:** (3A O. M. 400x; 3B O. M. 250x): Semi-thin section of nasal epithelium scraping sample. Note the preserved tissue architecture and epithelial cells. The cilia are clearly visible.



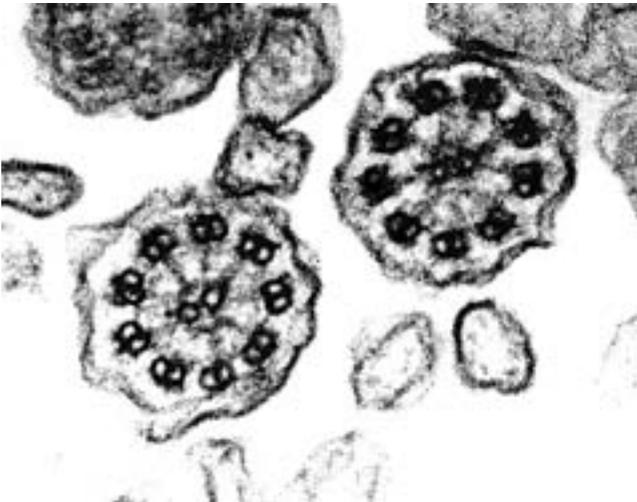
**Fig. 4:** O. M. 100x:  
Unsuitable sample.  
Respiratory epithelium  
fragments with  
squamous metaplasia.



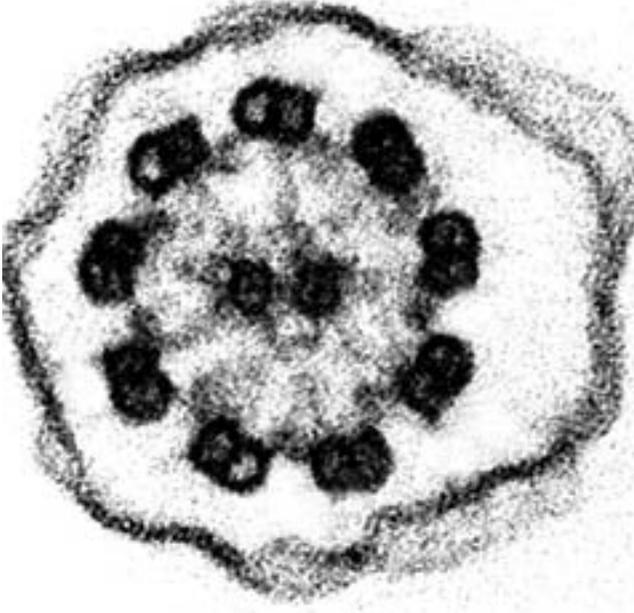
**Fig. 5:** E. M. 56000x:  
Cilia cross section with  
normal morphology  
and right reciprocal  
orientation. In the  
inset a typical ciliary  
structure 9+2 is  
clearly visible by  
high magnification  
(110000x) all the ciliary  
sub-structures are  
evident.



**Fig. 6:** E. M. 28000x: Cilium lengthwise section. Only the axonema central portion, in a perfect cross section, is to be evaluated during the respiratory cilia examination.



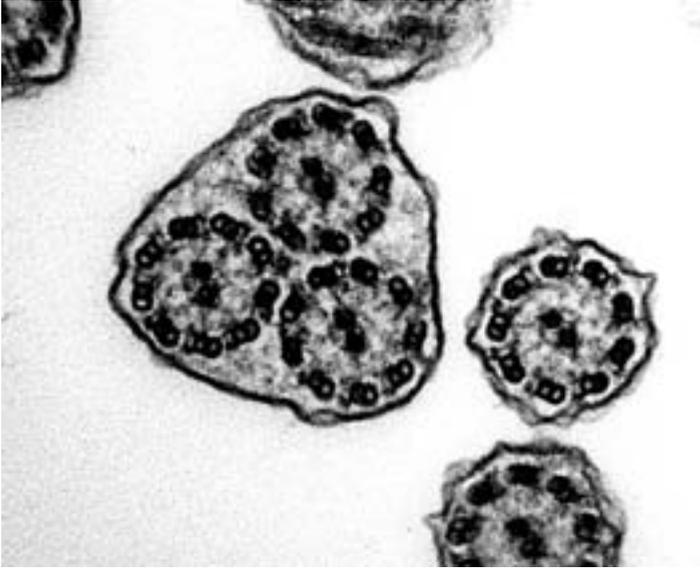
**Fig. 7:** E. M. 56000x: both dynein arms lacking.



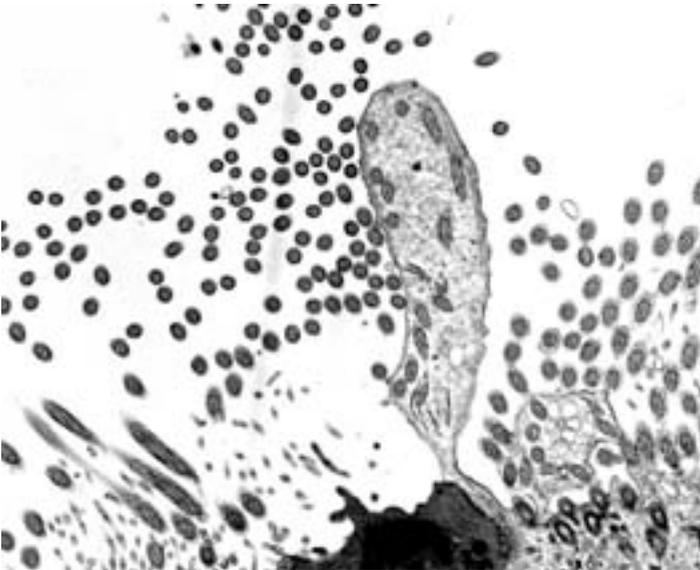
**Fig. 8:** E. M. 110000x:  
External dynein arm lacking  
and cytoplasmic matrix  
surplus.



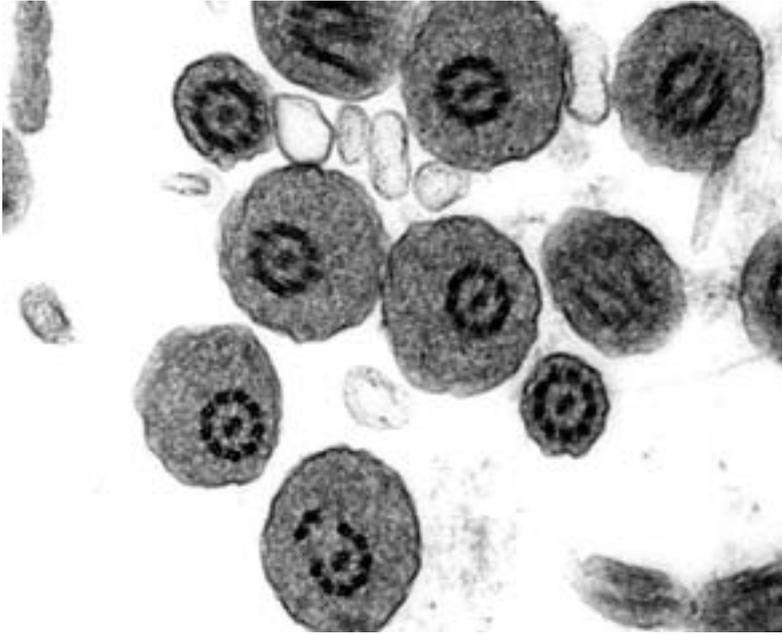
**Fig. 9:** E. M. 110000x: Internal arm lacking.



**Fig. 10:** E. M. 110000x: Secondary ciliary dyskinesia. Assembled cilia with a normal ultrastructure: tree different axonemas, symmetric and well preserved, are clearly visible into the same membrane.



**Fig. 11:** E. M. 28000x: Secondary ciliary dyskinesia. Assembled cilia lengthwise section. The axonemas inside the cilia are incomplete and wrongly ordered.



**Fig. 12:** E. M. 56000x: Secondary ciliary dyskinesia. Cytoplasmic matrix surplus.

## References

- <sup>1</sup> King M e Rubin BK: Mucus rheology relationship with transport. In: Takishima T, ed. *Airway Secretion: Physiological Bases for the control of Mucus Hypersecretion*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994:283-314.
- <sup>2</sup> Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P et al. Primary Ciliary Dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Chil* 2007; 92:1136-1140.
- <sup>3</sup> Rosenbaum JL, Witman GB. Interflagellar transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 813-25.
- <sup>4</sup> Sleight MA. Primari ciliary dyskinesia. *Lancet* 1981 29; 2:476.
- <sup>5</sup> Katsukara K, Kawamoto S, Wakabayasaki T, Belsky JL. Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a Japanes population. *Chest* 1972; 61: 56-61.
- <sup>6</sup> Caruso G, Gelardi M, Passali GC, De Santi MM. Nasal scraping in diagnosing ciliary dyskinesia. *Am J Rhinol* 2007; 21: 702-705.
- <sup>7</sup> de Santi MM, Gardi C, Barlocco EG, Canciani M, Mastella G, Lungarella G. Cilia-lacking respiratory cells in ciliary aplasia. *Biol Cell*. 1988; 64: 67-70.

## BACTERIAL BIOFILMS

### Introduction

Among the phenomena that currently appear to be more suggestive of the phenomenon of antibiotic resistance and of the epidemiologic relevance of recurrent, relapsing and chronic infectious forms, it is worth mentioning biofilm formation and bacterial internalization. Although diametrically opposed from the strategic viewpoint, biofilms amplify to excess the visibility of microorganisms, whereas internalization is a kind of camouflage inside the host cell, both phenomena have the same goal: to dodge the host specific and aspecific defences and neutralize the efficacy of antibiotic treatments.

### Bacterial Biofilms

Biofilms are structured communities of micro-organisms enclosed within an extra-cellular polymeric matrix; they represent an alternative phenotypic variety of the planktonic forms of bacteria that are capable of moving freely and are responsible for acute infections.

The development of bacteria in aggregates was identified in the XVII century by Van Leeuwenhoek, while observing his dental plaque at the optical microscope<sup>1</sup>. Bacteria organized in biofilm have been revealed by studies on sedimentary rock fossils dating back to 3 billion years ago, demonstrating how this phenotypic form appeared very early in the course of evolution<sup>2</sup>

Biofilm formation take place in 5 stages of maturation<sup>3</sup>:

1. in the first stage, the slowing down of their movement in the presence of an organic surface (i.e. mucous membrane, blood, secretions, saliva, urines) or an inorganic, possibly wrinkled and hydrophobic surface<sup>4</sup>, promotes adhesion<sup>5</sup>;
2. in the second stage, the anchoring to the surface and the contact with other attached bacteria, initiates a cascade of reactions that activate the genes responsible for the “biofilm” phenotype; adhesion, which is mediated by electrostatic attraction, is still reversible<sup>6</sup>;
3. in the third stage, the biochemical stable intercellular adhesion is established: aggregation stimulates the production of the extracellular matrix and of biochemicals (Acylated Homoserine lactones), referred to as *quorum sensing*<sup>7</sup>;

4. in the fourth stage, the biofilm grows: during the maturation process<sup>8</sup>, the bacteria reproduce so as to form tridimensional “towers” submerged in the matrix, run through by “water channels”, that help distribute nutrients and remove waste, in addition to regulating the pH gradient within the biofilm;
5. the fifth stage is characterized by the release of bacteria in planktonic form or of small “bacterial emboli” in the environment; physical environmental perturbations cause detachment of bacterial emboli which maintain the biofilm phenotype, while the planktonic forms are actively detached following enzymatic degradation of the matrix or adhesin remodeling<sup>9-11</sup>.

### **Biofilms in upper airway diseases**

According to the “Centers for Disease control and Prevention”, at least 65% of all human bacterial infections involve biofilm<sup>12</sup>.

#### Otitis media

Biofilms are more and more frequently implicated in otitis media and in persistent exudative forms<sup>13</sup>. In experimental models of otitis media from *H. influenzae*, induced in chinchillas, bacterial biofilms on the eardrum mucosa have been observed with the microscope<sup>14</sup>.

PCR was positive for *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in 24/26 specimens of tympanic effusions collected from 26 children suffering from otitis media with effusion or recurrent otitis media, whereas the cultures were positive only in 6 cases<sup>15</sup>. Confocal microscopy evaluation, combined with FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) provided the first evidence of the presence of bacterial biofilm on the middle-ear mucosa in 46 of the 50 bioptic material specimens collected from the same subjects.

In chronic suppurative otitis media, as much in the simple as in the cholesteatomatous variety, the clinical characteristics, the bioptic material analysis<sup>16,17</sup> and the experimental studies on animal models<sup>18,19</sup> provide evidence of biofilm formation.

#### Chronic rhinosinusitis

Mucosal alterations typical of chronic rhinosinusitis are ideal for formation of biofilms that have a preference for wrinkled and hydrophobic surfaces, abounding in nutrients as well as sodium, calcium and iron ions<sup>20</sup>. The implication of bacterial biofilm in chronic rhinosinusitis was confirmed by studies on animal models<sup>21,22</sup> but also by clinical evidence<sup>21, 23-25, 26-28</sup>.

*H. influenzae* is the pathogen that is more frequently involved in biofilm formation inside the paranasal sinuses, but a significant correlation between the tendency of *P. aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* to form biofilm and the persistence of chronic rhinosinusitis in spite of endoscopic surgery has also been found<sup>27</sup>.

#### Adenoiditis

In most children (94,9%) affected by rhinosinusitis and/or chronic otitis, biofilms were found on the adenoid surface, that appeared to be involved only in 1.9% of cases, when adenoidectomy had been exclusively performed for obstructive apnoeas<sup>29</sup>.

#### **Biofilm identification**

Among the imaging techniques, transmission and scanning electron microscopy allow a more traditional morphologic description, while the confocal technique (Confocal Laser Scanning Microscopy–CLSM) gives the opportunity to reconstruct the complex tridimensional biofilm structure<sup>30</sup>.

The FISH technique (Fluorescent In Situ Hybridization) is suitable for in situ identification of bacteria and of their extracellular matrix<sup>31</sup>.

The PCR (Polymerase Chain Reaction)-cloning<sup>32</sup> and the two electrophoresis techniques, DGGE (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis) and TGGE (Temperature Gradient Gel Electrophoresis) are useful to determine the non-planktonic bacteria communities.

#### **Resistance of bacteria in biofilms**

Biofilms show an enhanced resistance to antibiotics compares with the corresponding planktonic forms<sup>16</sup> that can be attributed to three main mechanisms:

1. chemico-physical resistance;
2. metabolic resistance;
3. genetic resistance.

As regards the first aspect, slime considerably slows down the penetration of antibiotics into the colony (56): for instance, ciprofloxacin, which reaches the target in 40 seconds, takes up to 21 minutes in the case of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm<sup>34</sup>.

The microorganisms contained in the biofilm that are closer to the supply network have enough resources to replicate; on the contrary, the bacteria that are farther away alter their metabolic state and remain quiescent<sup>35</sup>: in this condition, antibiotics that act by interfering with metabolic processes have little chance of damaging them.

The proximity of a large number of bacteria, which is typical of biofilm organization, promotes the transfer of genetic material: this phenomenon, combined with recurrent and/or prolonged antibiotic therapy, gives rise to resistance<sup>36</sup>.

### **Treatment of biofilm-related upper airway pathologies**

The search for a solution to the challenge presented by bacterial biofilm inactivation has stimulated ingenious strategies, the variety of which is a sign of the complexity of the problem and of the way we still have to go before we fully understand it<sup>37</sup>:

#### *Inhibition of bacterial adhesion to mucous membranes*

An effective and, at the same time, easy strategy for inhibiting bacterial adhesion consists on the systematic use of nasal irrigations (lavage) with physiological saline solutions, seawater or thermal waters. Both the physical action of the jet of water and the chemical properties attributed to hydration and to the presence of ions and biologically active molecules contribute to their efficacy.

#### *Prevention of microbial growth*

Clarithromycin has shown to inhibit *P. aeruginosa* and coagulase-negative staphylococci biofilm formation through the following mechanisms of action<sup>38</sup>:

- inhibition of alginate production by *P. aeruginosa*;
- reduced host antibody response to alginate and consequent reduced immunocomplex formation;
- interference with *quorum sensing* systems in *P. aeruginosa*.

Moxifloxacin, a fourth generation fluoroquinolone, has shown to be active against slime synthesized by different Gram-positive and Gram-negative microorganisms, as well as by a wide range of anaerobic bacteria.

#### *Interference with intercellular communication systems*

Innovative research projects deal with the hypothesis of inhibiting biofilm growth by interfering with intercellular communications systems such as those (lasR/lasI and rhlR-rhII) involved in *P. aeruginosa* biofilm development<sup>7,39</sup>.

Biochemical interference with *quorum sensing* has shown to be capable of causing in vitro detachment and disruption of already formed biofilms<sup>40</sup>.

The inhibition of bacteria in planktonic form, which is more sensitive to antibiotic treatment, may be accomplished with *quorum sensing* antagonists: RIP (Ribonucleic-acid-III-inhibiting peptide), for instance, has shown to be capable of inhibiting *S. aureus* and *S. epidermidis* biofilm formation<sup>41</sup>.

*Disruption of extracellular matrix*

The disruption of the exopolymeric matrix undoubtedly coincides with the failing of the main biofilm protection and resistance factors<sup>42-44</sup>.

The drugs acting on the rheological characteristics of mucus and the surfactant may interfere with the biofilm matrix, preventing its formation and contributing to its removal<sup>45,46</sup>. N-acetylcysteine, a mucolytic agent with antioxidant effects, has shown to interfere with the different stages of formation of *Staphylococcus epidermidis*, coagulase-negative staphylococci<sup>47</sup> and *Staphylococcus aureus*<sup>48</sup> bacterial biofilms, in addition to having a powerful disruptive effect even on consolidated biofilms. The enzymatic degradation of the matrix alginate is another mode aimed at facilitating antibiotic penetration<sup>49,50</sup>. This goal may also be achieved by manipulating the electric fields surrounding biofilms, which would inevitably interfere with the physico-chemical properties of slime<sup>51-53</sup>.

*Probiotic approach*

Similarly to what happens with the administration of the so-called “milk enzymes” in order to restore the equilibrium of intestinal commensal bacterial flora, it was hypothesized to formulate strategies aimed at promoting the development of “saprophyte” biofilms to the detriment of biofilms pathogenic for upper respiratory tract mucosa<sup>8</sup>.

## References

- 1 Donlan R. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002; 8 (9):881-890.
- 2 Westall F., de Wit M.G. Dann J., van der Gast S., de Ronde C.E.J., Gerneke D. Early Archean fossil bacteria and biofilms in hydrothermally-influenced sediments from the Barbeton greenstone belt, South Africa. *Precambrian Res* 2001; 106: 93-116.
- 3 Stoodley P., Sauer K., Davies D.G., Costerton J.W. Biofilms as complex differentiated communities. *Ann Rev Microbiol* 2002; 56: 187-209.
- 4 Characklis W.G., Mcfeters G.A., Marshall K.C. Physiological ecology in biofilm systems. In Characklis W.G., Marshall K.C. (Eds). *Biofilms*. New York: John Wiley & Sons; 1990, p.341.
- 5 Bendinger B., Rijnaarts H.H. M., Altendorf K., Zehnder A.J.B. Physicochemical cell surface and adhesive properties of coryneform bacteria related to the presence and chain length of mycolic acids. *Appl Environ Microbiol* 1993; 59: 3973.
- 6 Vlastarakos, P. V., Nikolopoulos T. P., Maragoudakis P., Tzagaroulakis A., Ferekidis E. Biofilms in Ear, Nose, and Throat Infections: How Important are They? *Laryng.* 2007 117(4):668-673.
- 7 Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, et al. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* 1998;280:295-298.
- 8 Post J.C., Stoodley P., Hall-Stoodley L., Ehrlich G.D. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:185-190.
- 9 Lee S.F., Li Y.H., Bowden G.H. Detachment of *Streptococcus mutans* biofilm cells by an endogenous enzymatic activity. *Infect Immun* 1996; 64: 1035-1038.
- 10 Baty 3<sup>rd</sup> A.M., Eastburn C.C., Diwu Z., Techkarnjanaruk S., Goodman A.E., Geesey G.G. Differentiation of chitinase-active and non-chitinase-active subpopulation of a marine bacterium during chitin degradation. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 3566-3573.
- 11 Riley M.A., Wertz J.E. Bacteriocins: evolution, ecology, and application. *Ann Rev Microbiol* 2002; 56: 117.
- 12 Potera C. Forging a link between biofilms and disease. *Science* 1999; 283:1837-1839.
- 13 Post J.C. Direct evidence of bacterial biofilms in otitis media. *Laryngoscope* 2001; 111: 2083-2094.
- 14 Post J.C., Aul J.J., White G.J., et al. PCR-based detection of bacterial DNA after antimicrobial treatment is indicative of persistent, viable bacteria in the chinchilla model of otitis media. *Am J Otolaryngol* 1996; 17:106-111.
- 15 Hall-Stoodley L., Hu F.Z., Gieseke A., et al. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA* 2006; 296:202-211.
- 16 Post J. C., Hiller N.L., Nistico L., Stoodley P., Ehrlich G.D. The role of biofilms in otolaryngologic infections: update 2007. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15(5):347-351.
- 17 Wang E.W., Jung J.Y., Pashia M.E. Otopathogenic *Pseudomonas aeruginosa* strains as competent biofilm formers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:983-989.
- 18 Dohar J.E., Hebda P.A., Veeh R., et al. Mucosal biofilm formation on middle-ear mucosa in a nonhuman primate model of chronic suppurative otitis media. *Laryngoscope* 2005;8:1469-1472.
- 19 Chole R.A., Faddis B.T. Evidence for microbial biofilms in cholesteatomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1129-1133.
- 20 Biedlingmaier J., Trifillis A. Comparison of CT scan and electron microscopic findings on endoscopically harvested middle turbinates. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:165-173.
- 21 Perloff J.R., Palmer J.N. Evidence of bacterial biofilms in a rabbit model of sinusitis. *Am J Rhinol* 2005; 19:1-6.
- 22 Palmer J. Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2006; 196: 35-39.
- 23 Cryer J., Schipor I., Perloff J.R., Palmer J.N. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004; 66:155-158.
- 24 Ramadan H.H., Sanclement J.A., Thomas J.C. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:414-417.
- 25 Ferguson B.J., Stolz D.B. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19:452-457.
- 26 Sanclement J.A., Webster P., Thomas J., Ramadan H.H. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005; 115:578-582.

- 27 Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:991-996.
- 28 Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006; 116:1121-116.
- 29 Coticchia J, Zuliani G, Coleman C., et al. Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: chronic rhinosinusitis vs obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:110-114.
- 30 Beyenal H., Donovan C., Lewandoski Z., Harkin G. Three-dimensional biofilm structure quantification. *J Microbiol Methods* 2004; 59: 395-413.
- 31 Harvey R.J., Lund V.J. Biofilms and chronic rhinosinusitis: systematic review of evidence, current concepts and directions of research. *Rhinology* 2007; 45:3-13.
- 32 Heydorn A., Nielsen A.T., Hentzer M., Stenberg C., Givskov M., Ersboll B.K., et al. Quantification of biofilm structures by the novel computer program COMSTAT. *Microbiol* 2000; 146: 2395-2407.
- 33 Vrany J.D., Stewart P.S., Suci P.A. Comparison of recalcitrance to ciprofloxacin and levofloxacin exhibited by *Pseudomonas aeruginosa* biofilm displaying rapid-transport characteristics. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 42:1352.
- 34 Suci P.A., Mittelman M.W., Yu F.P., Geesey G.G. Investigation of ciprofloxacin penetration into *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2125.
- 35 Stenberg C., Christensen B.B., Johansen T., Tostgaard Nielsen A., Andersen J.B., Givskov M., Molin S. Distribution of bacterial growth activity in flow-chamber biofilms. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65: 4108.
- 36 Mahenthiralingam E., Campbell M.E., Speert D.P. Nonmotility and phagocytic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chronically colonized patients with cystic fibrosis. *Infect Immun* 1994; 62: 596-605.
- 37 Stewart P.S. New ways to stop biofilm infections. *Lancet* 2003; 361: 97.
- 38 Kobayashi H., Airway biofilms: implications for pathogenesis and therapy of respiratory tract infections. *Treat Respir Med.* 2005;4(4):241-53.
- 39 Costerton J.W., Veeh R., Shirtliff M., et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest* 2003;112:1466-1477.
- 40 Hentzer M., Eberl L., Nielsen J., Givskov M. Quorum sensing a novel target for the treatment of biofilm infections. *Biodrugs* 2003; 17: 241-250.
- 41 Balaban N., Stoodley P, Fux C.A., Wilson S., Costerton J.W., Dell'Acqua G., et al. Prevention of staphylococcal biofilm-associated infections by the quorum sensing inhibitor RIP. *Clin Orthop* 2005; 437: 48-54.
- 42 Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell D.E., et al. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol* 1995; 49: 711-745.
- 43 Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284:1318-1322.
- 44 Rogers J., Phillip F., Olliff C. The effects of extracellular slime from *Staphylococcus epidermidis* on phagocytic ingestion and killing. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994;9:109-115.
- 45 Schlosser R.J. Surfactant and its role in chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2006; 196: 40-44.
- 46 Woodworth B.A., Smythe N., Spicer S.S., Schulte B.A., Schlosser R.J. Presence of surfactant lamellar bodies in normal and diseased sinus mucosa. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67: 199-202.
- 47 Perez -Giraldo C., Rodriguez-Benito A., Moran F.J., Hurtado C., et al. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemotherapy.* 1997; 39: 643.
- 48 Bozzolasco M., Debbia E.A., Schito G.C. Rilevanza dei biofilm batterici nelle infezioni respiratorie: problematiche terapeutiche e possibili soluzioni. *GIMMOC* 2002; 6: 203.
- 49 Hatch R.A., Schiller N.L. Alginate lyase promotes diffusion of aminoglycosides through the extracellular polysaccharide of mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 974.
- 50 Nemoto K., Hirota K., Ono T., Murakami K., Nagao D., Miyake Y. Effect of Varidase (streptokinase) on biofilm formed by *Staphylococcus aureus*. *Chemotherapy* 2000; 46: 111.
- 51 Rediske A.M., Roeder B.L., Brown M.K., Nelson J.L., Robinson R.L., Draper D.O., Schaalje G.B., Robinson R.A., Pitt W.G. Pulsed ultrasound enhances the killing of *Escherichia coli* biofilms by aminoglycoside antibiotics in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 771.
- 52 Galli J, Calò L, Ardito F, Imperiali M, Bassotti E, Passali GC, La Torre G, Paludetti G, Fadda G. Damage to ciliated epithelium in chronic rhinosinusitis: what is the role of bacterial biofilms? *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(12):902-8.

- <sup>53</sup> Galli J, Calò L, Ardito F, Imperiali M, Passali GC, Carnevale N, Fadda G, Paludetti G Bacterial biofilm identification in the rhinopharyngeal mucosa of children with recurrent infection of the upper respiratory tract and otitis media *Pediatr Med Chir.* 2008; 30(1):31-4.

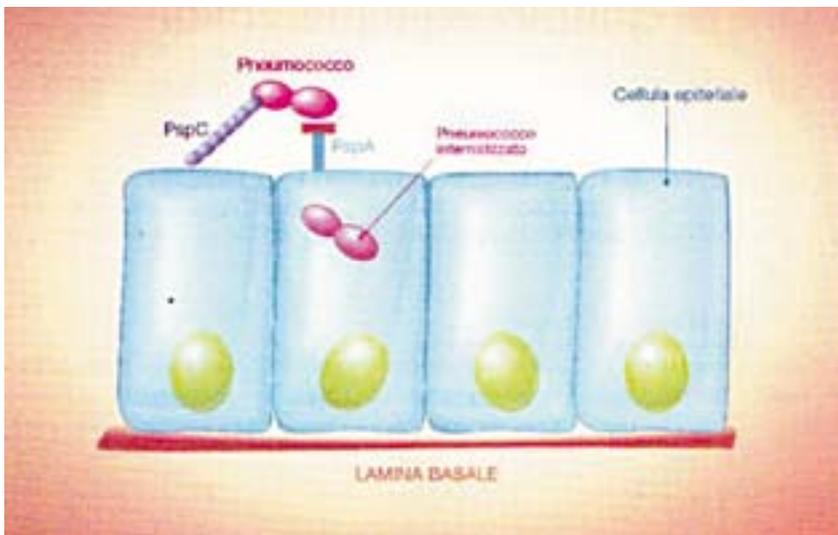
## BACTERIAL INTERNALIZATION

Among the strategies implemented by pathogenic germs to attack the upper respiratory tract, internalization is undoubtedly the most insidious. The bacteria, hidden within human epithelial or inflammatory-immune cells, that should ensure tissue integrity and neutralize aggressors, are in a privileged position that allows them to survive undisturbed and to reactivate themselves when conditions are favourable.

### Bacterial internalization mechanisms in upper airway infections

Simplifying them for teaching purposes, the adhesion and internalization processes of *Streptococcus pneumoniae* may be schematized as follows:

1. enolase, the *S. pneumoniae* adhesion molecule, interacts with the plasminogen which, activated into plasmin, degrades the extracellular matrix next to the respiratory mucosa<sup>1</sup>;
2. PspA (Pneumococcal surface antigen A) adhesin binds with ALF (Apolactoferrin) and protects the pneumococcus from the latter's bactericide effect<sup>2</sup> (Fig. 1);
3. the pneumococcus adheres to the epithelial cell through the PspC and PspA (Pneumococcal surface antigen C and A) adhesins, and after adhesion, begins internalization<sup>2</sup>.



**Fig.1:** PspA adhesin and Pneumococcus linkage.

The knowledge of the role played by the polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) is enlightening and helps understand some of the strategies implemented by the *Streptococcus*, which has devised an ingenious internalization strategy by taking advantage precisely of the pIgR recycling process<sup>3,4</sup>:

1. through the PspC adhesin (also named SpsA), *Streptococcus pneumoniae* binds the human pIgR immediately after releasing the sIgA;
2. the pIgR-pneumococcus complex undergoes endocytosis by the nasopharyngeal epithelial cell;
3. the pIgR-pneumococcus is retrograded from the apical side to the basal side of the cell (Fig. 2);
4. the pneumococcus remains buried inside the epithelial cell.

Nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHI), which is also responsible for acute otitis media, sinusitis and bronchitis, is a non encapsulated gram-negative cocco-bacillus that was able to select different modes of internalizing into the respiratory epithelium. One of the most interesting strategies involve the ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)<sup>5</sup>, which mediates reversible adhesion and trasduction between inflammatory and immune cells in order to recruit leukocytes and to promote T cell development. The NTHI binds to the ICAM-1 through a fimbria, drastically reducing the number of receptor sites available to the leukocytes<sup>5</sup>.

To enter host cells, *Mycoplasma pneumoniae* has chosen as mediator the surfactant protein-A, which is capable of reducing surface tension at the alveolar

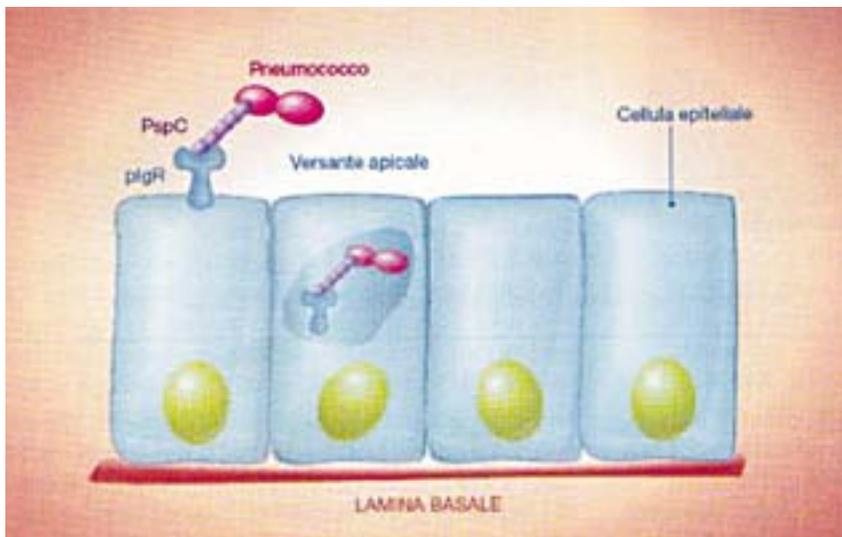


Fig.2: pIgR-pneumococcus is retrograded from the apical side to the basal side of the cell.

air-liquid interface, but is also present in extrapulmonary sites, such as the Eustachian tube and the paranasal sinuses<sup>6</sup>. *Chlamydia pneumoniae*<sup>7</sup>, which is responsible for 5% of sinusitis, is also capable of internalizing: the most disturbing aspect of this phenomenon is the fact that it is also able to enter granulocytes and to survive right at the heart of the most powerful antimicrobial effectors<sup>8</sup>.

*Streptococcus pyogenes* (group A beta-hemolytic streptococcus – GABS) could not fail to be included in the group of the most common pathogens, capable of invading eukaryotic cells in silent mode. The phenomenon cannot be completely unrelated to the failures of antibiotic therapy reported in 30% of patients affected by pharyngotonsillitis<sup>9</sup>. In effect, the survival of GABS strains for 4-7 days inside epithelial cells cultured in vitro, has been documented. Moreover, the protein F1 gene has been correlated with antimicrobial therapy failures<sup>10</sup>.

In the case of the GABS, the internalization process takes place according to the following modalities:

The F1 (*S. pyogenes* fibronectin-binding protein –SfbI) interacts with the type I amino-terminal modules of epithelial cell fibronectin to reveal the binding site<sup>11</sup>; there are at least two proofs of this passage, i.e. 1) the adhesin SfbI block by means of antibodies directed towards the latter, which prevents both GABS adhesion and internalization, 2) inert latex microgranules coated with purified SfbI protein, engulfed by eukaryotic cells, demonstrating that adhesion a SfbI is able to elicit on its own the internalization process<sup>12</sup>. The bacteria positive for the prtF2 gene, encoding protein F2, internalize with three times as much efficiency as the bacteria positive for the prtF1 gene ( $P < 0.001$ ) and 1.5 times better than bacteria that are negative for both genes<sup>13</sup>;

### **Antibiotic therapy in the light of the bacterial internalization phenomenon**

In order to contrast bacterial resistance in acute paranasal sinuses and middle ear infections from *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*<sup>14</sup>, it may be necessary to resort to alternative antimicrobial molecules capable of penetrating host cells<sup>15</sup>.

Last generation fluoroquinolones, unlike beta-lactams and macrolides, concentrate inside macrophages, neutrophils, fibroblasts, epithelial and endothelial cells<sup>16</sup>, where they remain active towards different pathogens, including *Staphylococcus aureus*<sup>17</sup>.

Their bactericidal effect derives from the ability to destroy not only pathogens in the active division phase (logarithmic phase), but also static cells or cells growing at a reduced rate<sup>18,19</sup>.

Among the last generation fluoroquinolones, moxifloxacin is a methoxy quinolone with a broad spectrum of activity against gram-positive and gram-nega-

tive bacteria<sup>20</sup>. It appeared to be from 2 to 16 times more active than ciprofloxacin and ofloxacin against staphylococci, streptococci, enterococci, anaerobes and *Chlamydia* spp.<sup>21-23</sup>.

Intracellular activity against *S. aureus* and *S. pneumoniae*, that is similar, however, to that of ciprofloxacin and ofloxacin, even if dose dependent, appears to be related to the ability of moxifloxacin to concentrate into phagosomes, resisting to insults from the intracellular environment<sup>24-26</sup>. The US acute bacterial sinusitis treatment protocol envisages a 400 mg dose once a day for 10 days, although the bacterial eradication rates for common pathogens were recorded after the first 2-4 days of treatment<sup>27</sup>.

As regards bacterial pharyngotonsillitis, the adhesion and internalization efficiency proved significantly greater in strains obtained from patients who were asymptomatic carriers of GABS relative to those isolated from subjects with documented bacterial eradication<sup>10</sup>. Since strains positive for the gene encoding protein F1 (prtF1) were identified in the pharynx of 92% (12/13) of asymptomatic carriers compared to 30% (16/54) of subjects with complete eradication ( $p=0.0001$ ), it may be postulated that protein F1 is involved in the development of the carrier status<sup>9</sup>.

These data allow to infer that beta-lactam antibiotics select positive pathogens for the protein F1 gene compared to macrolides, thus promoting bacterial resistance that can be attributed to the internalization phenomenon. Consequently, macrolides should be considered the most appropriate choice for treatment of pharyngotonsillitis from GABS, as confirmed by the high eradication rate (88%) of prtF1 gene positive isolates both among the strains sensitive to erythromycin and the resistant phenotypes<sup>28</sup>.

A valid anti-infectious activity should thus be attributed to macrolides and quinolones, respectively in the treatment of pharyngotonsillitis and acute rhinosinusitis, due to their ability to act against pathogenic bacteria, both in the typical extracellular form and in the insidious intracellular locations, by virtue of their well known tendency to penetrate epithelial cells and cells involved in host immune and inflammatory responses.

## References

- <sup>1</sup> Bergmann S, Rhode M, Preissner KT, Hammerschmidt S. The nine residue plasminogen-binding motif of the pneumococcal enolase is the major cofactor of plasmin-mediated degradation of extracellular matrix, dissolution of fibrin and transmigration. *Thromb Haemost* 2005; 94: 304-311.
- <sup>2</sup> Shaper M, Hollingshead SK, Benjamin WH Jr, Briles DE. PspA protects *Streptococcus pneumoniae* from killing by apolactoferrin, and antibody to PspA enhances killing of pneumococci by apolactoferrin. *Infect Immun* 2004; 72: 5031-5040.
- <sup>3</sup> Cundell D R, Gerard NP, Idanpaan-Heikkila I, Tuomanen E. *Streptococcus pneumoniae* anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor. *Nature* 1995; 377: 435-438.
- <sup>4</sup> Elm C, Braathen R, Bergmann S, Frank R, Vaerman J-P, Kaetzel CS, Chhatwal GS, Johansen F-E, Hammerschmidt S. Ectodomains 3 and 4 of human polymeric immunoglobulin receptor (hPIgR) mediate invasion of *Streptococcus pneumoniae* into the epithelium. *J Biological Chemistry* 2004; 279: 6296-6304.
- <sup>5</sup> Avadhanula V, Rodriguez CA, Ulett GC, Bakaletz LO, Adderson EE. Non-typeable *Haemophilus influenzae* adheres to intercellular adhesion molecule1 (ICAM 1) on respiratory epithelial cells and upregulates ICAM1 expression. *Infect Immun* 2006; 74: 830-838.
- <sup>6</sup> Khubebandani KR, Snyder JM. Surfactant protein A (SP-A): the alveolus and beyond. *FASEB J* 2001; 15: 59-69.
- <sup>7</sup> Grayston JT. Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 757-764.
- <sup>8</sup> Gieffers J, van Zandbergen G, Rupp J, Sayk F, Kruger S, Ehlers S, Solbach W, Maass M. Phagocytes transmit *Chlamydia pneumoniae* from the lungs to the vasculature. *Eur Resp J* 2004; 23: 506-510.
- <sup>9</sup> Neeman R, Keller N, Barzilai A, Korenman Z, Sela S. Prevalence of internalisation-associated gene, prtF1, among persisting group-A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. *Lancet* 1998; 35:1974-7.
- <sup>10</sup> Sela S, Barzilai A. Why do we fail with penicillin in the treatment of group A streptococcus infections? *Ann Med* 1999; 31(5):303-7.
- <sup>11</sup> Ensenberger MG, Annis DS, Mosher DF. Actions of the functional upstream domain of protein F1 of *Streptococcus pyogenes* on the conformation of fibronectin. *Biophys Chem* 2004; 112:201-7.
- <sup>12</sup> Molinari G, Talay SR, Valentin-Weigand P, Rohde M, Chhatwal GS. The fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes*, SfbI, is involved in the internalization of group A streptococci by epithelial cells. *Infect Immun* 1997; 65(4):1357-63.
- <sup>13</sup> Gorton D, Norton R, Layton R, Smith H, Ketheesan N. Presence of fibronectin-binding protein gene prtF2 in invasive group A streptococci in tropical Australia is associated with increased internalisation efficiency. *Microbes Infect* 2005; 7(3):421-6.
- <sup>14</sup> Marouni MJ, Sela S. Fate of *Streptococcus pyogenes* and epithelial cells following internalization. *J Med Microbiol* 2004; 53(1):1-7.
- <sup>15</sup> Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg RN. The Alexander Project Group: The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 229-246.
- <sup>16</sup> Florea NR, Tessier PR, Zhang C, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin at simulated epithelial lining fluid drug concentrations against *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1215-21.
- <sup>17</sup> Pascual A. Uptake and intracellular activity of antimicrobial agents in phagocytic cells. *Rev Med Microbiol* 1995; 6: 228-235.
- <sup>18</sup> Buggy BP, Schaberg DR, Swartz RD. Intraleukocytic sequestration as a cause of persistent *Staphylococcus aureus* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1984; 76: 1035-1040.
- <sup>19</sup> Gradelski E, Kolek B, Bonner D, Fung-Tomc J. Bactericidal mechanism of gatifloxacin compared with other quinolones. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:185.
- <sup>20</sup> Dalhoff A, Matutat S, Ullmann U. Effect of quinolones against slowly growing bacteria. *Chemotherapy* 1995; 41:92-9.
- <sup>21</sup> Dalhoff A, Petersen U, Endermann R. In vitro activity of BAY 12-8039, a new methoxyquinolone. *Chemotherapy (Basel)* 1996; 42: 410-425.
- <sup>22</sup> Fass RJ. In vitro activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1818-1824.

- 23 Goldstein E, Citron DM, Hudspeth M, Gerardo SH, Merriam CV. In vitro activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone, compared with activities of 11 other oral antimicrobial agents against 390 aerobic and anaerobic bacteria isolated from human and animal bite wound skin and soft tissue infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1552-1557.
- 24 Pascual A, Garcia I, Ballesta S, Perea JE. Uptake and intracellular activity of moxifloxacin in human neutrophils and tissue-cultured epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 12-15.
- 25 Garcia I, Pascual A, Guzmán MC, Perea JE. Uptake and intracellular activity of sparfloxacin in human polymorphonuclear leukocytes and tissue-culture cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1053-1056.
- 26 Liu P, Muller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentration versus tissue concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 285-90.
- 27 Cafini F, Alou L, Sevillano D, Valero E, Prieto J. Bactericidal activity of moxifloxacin against multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* at clinically achievable serum and epithelial lining fluid concentrations compared with three other antimicrobials. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2004; 24: 334-338.
- 28 Cocuzza CE, Lanzafame A, Sisto F, Broccolo F, Mattina R. Prevalence of the internalization-associated gene prtF1 in a bacterial population of *Streptococcus pyogenes* isolated from children with acute pharyngotonsillitis before and after antibiotic therapy. *Microb Drug Resist* 2004; 10(3): 264-8.

## **RHINOPHARYNGITIS**

The term acute rhinopharyngitis is often used, especially in Anglophone literature, as synonymous of common cold. It can be understood as an upper airway inflammation lasting less than a week, or it can simply indicate an inflammation of the lymphoid tissue in the rhinopharynx. The latter includes Santorini-Lushka's pharyngeal tonsil situated posterior to the superior wall of the rhinopharynx and the tubal tonsils (or Eustachian or Gerlach tonsils), next to the fibrocartilagenous portion of the tube to form, together with the palatine tonsils and the lingual tonsil, the well known anatomic-functional unit called Waldeyer's ring. The lymphoid tissue in the rhinopharynx thus belongs to MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), a proper secondary lymphatic organ, not to be confused with the NALT (Nose Associated Lymphoid Tissue) which, instead, consists of lymphoid tissue scattered in the nasal mucosa with lymphocyte aggregates and epithelial infiltration. From the histologic viewpoint, the lymphoid tissue in the rhinopharynx is not different from that of the palatine tonsils, except for the lining epithelium. As regards the plasma cell populations, in the rhinopharynx there is a greater prevalence of IgA, IgM and IgD producing plasma cells, compared to IgG producing ones, which are predominant in the tonsils. With regard to sIgA, the secretory component was found only in the respiratory lining epithelium of the lymphoid tissue and not at the level of the tonsils.

Acute rhinopharyngitis is certainly the most frequent infectious disease in paediatric age<sup>1</sup> with an average of about 5 episodes occurring every year in the first five years of life. A slight prevalence has been recorded in male subjects (1.2M:1F). In adolescents<sup>2</sup> and adults, the estimated incidence was 2-4 episodes/year. No variations were recorded in relation to the nutritional status<sup>3</sup>. Rhinopharyngitis is often part of a cold syndrome of the upper respiratory tract and is most frequent in relation to temperature changes from the months of October to March, also because people typically tend to spend most of the cold season inside. Other contributing social environmental factors, besides schools and all types of communities, are the family size, the educational level, malnutrition, the absence or short duration of breastfeeding, pollution and exposure to passive smoking<sup>3</sup>. Individual contributing factors are age, gender, iron deficiency, laryngopharyngeal reflux episodes, presence of adenoid tissue, episodes of OMA during the previous winter season, the occurrence of the first OMA episode before the first six months of life, history of OME and an allergic condition.

From the aetiological viewpoint, *Rhinoviruses* are present in 90% of cases of acute rhinopharyngitis. Besides these, other responsible viral agents are *Adeno-*

viruses (especially serological types 1-7, 7a, 9, 14 e 15), influenza and parainfluenza viruses, Coronaviruses, Epstein-Barr virus, Respiratory Syncytial viruses (RSV). Bacterial infections may thus be favored by a concomitant viral infection or set in due to the presence of potential pathogens or the absence of interfering microorganisms. Bacterial interference plays an important role in preventing the invasion from potentially pathogenic bacteria<sup>4</sup>. In acute rhinopharyngitis, there is a reduced incidence of normal, resident flora, consisting mainly of *Streptococcus viridans*, coagulase-negative *Staphylococcus*, non-pathogenic *Neisseria*, *emolytic Streptococcus*  $\alpha$  capable of inhibiting colonization in patients and bacterial growth in vitro. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type-b and non-typeable (often associated) together with type A *Streptococcus*, *Moraxella catarrhalis* are the most common species, found in over 75% of acute rhinopharyngitis.

Along with viral and bacterial aetiology, the hypothesis was advanced that laryngopharyngeal reflux may be able to reach also the rhinopharyngeal region, thus determining rhinopharyngitis and rhinosinuitis<sup>5</sup>.

The pathogenetic mechanism by which the refluxed acid material may involve the nose and paranasal sinuses is still unclear. Two possible mechanisms have been suggested. The first<sup>6</sup> refers to a direct action of the refluxed material acidity on the nasal and sinus respiratory mucosa, in the same way as it would occur at the level of the hypopharyngolaryngeal region. The second mechanism<sup>7</sup>, refers to a reflex arch, as was hypothesized at the laryngeal level, characterized by an hyperactivity of the autonomic nervous system induced by the refluxed material that would subsequently cause nasal oedema with ostia obstruction.

In allergic subjects, an interaction between viral infection and nasal allergy has been documented, capable of enhancing some inflammatory responses with release of histamine and other chemical mediators<sup>8</sup>.

Allergy could also play a role in the onset of rhinopharyngitis, both in relation to posterior nasal secretions and due to hypertrophy of the lymphoid tissue in the rhinopharynx.

Acute rhinopharyngitis chiefly presents with a combination of factors, such as nasal obstruction with or without rhinorrhoea, coughing, myalgia. Usually, it is not associated with fever, although a 38-39°C temperature is possible in younger subjects. Cervical lymph nodes increased in volume, non painful and with elastic consistency are also present.

From the diagnostic viewpoint, the endoscopic examination allows to document the nasal mucosa characteristics, the presence of nasal and rhinopharyngeal secretions, the lymphoid tissue hypertrophy. In the large majority of cases, laboratory tests are unnecessary.

Acute rhinopharyngitis is usually a benign and self-limiting pathology. Bacterial complications consist of otitis media and rhinosinusitis. In the literature, OMA is recognized as a possible complication of acute rhinopharyngitis in a percentage ranging from 29 to 50% of cases<sup>9</sup>. Acute rhinopharyngitis caused by *Rhinovirus* and *Adenovirus* are associated with a higher incidence of OMA<sup>10</sup>. Early analysis of rhinopharyngeal bacterial cultures with ongoing rhinopharyngitis has also documented what seemed to be obvious: the presence of pathogenic bacteria in the rhinopharynx increases the risk of OMA. A recent study conducted by Revai et al<sup>11</sup> has confirmed the significant correlation between rhinopharyngeal colonization with multiple bacteria and incidence of OMA. Children simultaneously colonized by *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* present the highest risk of developing OMA<sup>11</sup>. In *S. pneumoniae*, the serotypes 6, 19 and 23 are found to be those more frequently associated with OMA.

Rhinosinusitis and acute rhinopharyngitis are significantly associated ( $P < 0.05$ ) with a different age dependent incidence<sup>12</sup>. Brook and Gober<sup>13</sup> first documented how nasal and rhinopharyngeal bacterial flora in non-sinusitis prone children contains more aerobic and anaerobic microorganisms capable of interference and less potentially pathogenic bacteria than sinusitis-prone children. From the microbiology viewpoint, the association *S. pneumoniae* and *H. influenzae* is the most frequently found in subjects with endoscopically documented complications of rhinosinusitis<sup>12</sup>. At present, the important role played by bacterial biofilms in rhinopharyngeal complications is well documented. Biofilms at the rhinopharyngeal level could act as a chronic reserve for pathogens resistant to standard antibiotic therapy and their destruction resulting from adenoidectomy would explain the clinical advantages observed after surgery.

In the field of prevention, some Authors<sup>14</sup> suggest vaccination with septivalent pneumococcal vaccine (PCV7). However, at present, the studies in the Literature on the usefulness of vaccines in preventing colonization of the rhinopharynx by pathogenic bacteria are lacking. Bacterial lysates obtained through mechanical lysis, rather than by chemical lysis, would be able to preserve the antigens of the most common bacterial strains responsible for respiratory tract infections inducing an immune response. At this time, however, there are no positive data to confirm their efficacy. The use of immunomodulators<sup>15</sup> (ridostin, IRS-19, poly-oxidonium) is also controversial.

Anti-flu vaccination would determine, at the level of the rhinopharyngeal lymphoid tissue, an increase in positive CD68 cells (macrophage marker) and lymphocytes B at different antibody secreting stages, in particular around the germinal centres and in the mantle zones, but also outside the follicles<sup>16</sup>.

The old saying according to which an acute rhinopharyngitis, or a common cold, lasts seven days if treated, and one week if untreated, is still valid. There are no sure and effective antiviral treatments and symptomatic therapy includes the use of decongestants, antihistamines, antitussives. Intranasal ipratropium bromide may be used to reduce rhinorrhoea, if this is a particularly troublesome symptom. Nedocromil sodium improves sneezing, sore throat sensation and coughing, if taken within 24 hours of onset of symptoms. We believe that in acute uncomplicated rhinopharyngitis, it is appropriate to use symptomatic drugs, such as paracetamol alone or associated with antihistamines. Herbal remedies or homeopathic drugs are widely used in acute rhinopharyngitis, but there are no studies that allow to document their efficacy with certainty. High doses of vitamin C and large-scale trials on its use have failed to shown its efficacy in reducing the risk of common cold <sup>17</sup>, and the same goes for the administration of vitamin E <sup>18</sup>.

A review of data in the international literature carried out by Gonzales-de Dios et al <sup>19</sup> rules out the use of antibiotic therapy in acute rhinopharyngitis with evidence level A. Antibiotic therapy may, however, be considered in case of positive history of previous otitis, for ages < 6 months, in the presence of immunodeficiency.

## References

- <sup>1</sup> Aymard M, Valette M, Luciani J. The Sentinel Physicians from the Grippe et Infections Respiratoires Aiguës Pédiatriques Network. Burden of influenza in children: preliminary data from a pilot survey network on community diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 22: S211-14, 2003.
- <sup>2</sup> White CB, Foshee WS. Upper respiratory tract infections in adolescents. *Adolesc Med*. 11:225-49, 2000.
- <sup>3</sup> Duarte DMG, Botelho C. Clinical profile in children under five year old with acute respiratory tract infections. *J Pediatr (Rio J)* 76: 207-12, 2000.
- <sup>4</sup> Brook I, Gober AE. In vitro bacterial interference in the nasopharynx of otitis media-prone and non-otitis media-prone children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 126: 1011-1013, 2000.
- <sup>5</sup> Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1991 22:249-56, 1991.
- <sup>6</sup> Beste DJ, Conley SF, Brown CW. Gastroesophageal reflux complicating choanal atresia repair. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 29: 51-8, 1994.
- <sup>7</sup> Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 13:197-202, 1999.
- <sup>8</sup> Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 108: S9-15, 2001.
- <sup>9</sup> Winther B, Doyle WJ, Alper CM. A high prevalence of new onset otitis media during parent diagnosed common colds. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 70: 1725-30, 2006.
- <sup>10</sup> Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S, Fan J, Henrickson KJ. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*. 46: 815-23, 2008.
- <sup>11</sup> Revai K, Mamidi D, Chonmaitree T Association of Nasopharyngeal Bacterial Colonization during Upper Respiratory Tract Infection and the Development of Acute Otitis Media. *Clinical Infectious Diseases* 46:34-7; 2008.
- <sup>12</sup> Tosca MA, Riccio AM, Marseglia GL, Caligo G, Pallestrini E, Ameli F, Mira E, Castelnuovo P, Pagella F, Ricci A, Ciprandi G, Canonica GW. Nasal endoscopy in asthmatic children: assessment of rhinosinusitis and adenoiditis incidence, correlations with cytology and microbiology. *Clin Exp Allergy* 31:609-15, 2001.
- <sup>13</sup> Brook I, Gober AE. Bacterial interference in the nasopharynx and nasal cavity of sinusitis prone and non-sinusitis prone children. *Acta Otolaryngol*. 119:832-6, 1999.
- <sup>14</sup> Revai K, McCormick DP, Patel J, Grady JJ, Saeed K, Chonmaitree T. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatrics*. 117:1823-9, 2006.
- <sup>15</sup> Vavilova VP. Experience in the use of present day immunomodulators for prophylaxis of exacerbations of chronic adenoiditis and development of pharyngeal tonsil hypertrophy in poor health children. *Vestn Otorinolaringol*. 3:44-7, 2003.
- <sup>16</sup> Haug Eriksson J-C: Influenza Vaccination with Focus on the Immunobiology of the Upper Respiratory Tract. University of Bergen, Norway, 1-72, 2008.
- <sup>17</sup> Douglas RM, Hemila H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 3:CD000980, 2007.
- <sup>18</sup> Hemila H, Viriamo J, Albanes D, Kaprio J. The Effect of Vitamin E on Common Cold Incidence Is Modified by Age, Smoking and Residential Neighborhood. *J Am College of Nutrition*, 25: 332-339, 2006.
- <sup>19</sup> J. González de Dios, C. Ochoa Sangrador, G. Álvarez Calatayud : Manejo racional de la antibioterapia en las infecciones otorrinolaringológicas en la infancia:revisión crítica de las mejores pruebas científicas. *Acta Otorrinolaringol Esp* 57: 66-81, 2006.



## **RHINOSINUSITIS**

### **Classification**

According to the EP3OS 2007<sup>1</sup> (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis), rhinosinusitis is defined as “inflammation of the nose and the paranasal sinuses, characterized by two or more symptoms: blockage/congestion, discharge anterior/post-nasal drip, facial pain or pressure, hypo/anosmia and either endoscopic signs of: mucopurulent discharge from middle meatus, oedema/mucosal obstruction primarily in middle meatus, nasal polyps, and/or CT changes within the ostiomeatal complex and/or sinuses”.

In odontogenic maxillary sinusitis, in iatrogenic ones caused by external surgeries on the facial bones and in those secondary to external trauma, inflammation doesn't involve the nose primarily; thus these pathological processes should be considered as sinusitis.

In rhinosinusitis, the paranasal sinuses involvement is initially a consequence of an inflammatory process originating from the mucosa lining the nasal cavities and one or more sinuses, that resolves in full clinical and anatomic-pathological recovery, or shows a tendency to relapse and possible chronicization that manifests itself with mucosal hyperplasia and gets worse with time.

The inflammatory process is influenced and enhanced by turbinate and septum anatomical alterations, congenital or post-traumatic malformations of the lateral wall of the nose, by nasal hyperactivity states, such as allergies and neuro-humoral dysfunctions, by primary or secondary ciliary dyskinesias, or by immune dysfunctions.

From a strictly temporal viewpoint, rhinosinusitis is defined as acute when the symptoms are present for less than 6-8 weeks or when it recurs less than four times a year with a duration of at least 10 days and resolves with an adequate medical treatment with no evidence of hyperplastic mucosal changes. If typical signs and symptoms persist for more than 8 weeks, or more than four episodes with at least 10 days duration occur in one year, then chronicization is probable, especially if the symptomatology does not fully resolve with adequate medical treatment. The chronic form is confirmed by radiology (CT) and shows irreversible mucosal hyperplastic changes.

Rhinosinusitis is defined as recurrent if it presents with a frequency of more than 4 episodes per year, is triggered by the same microbial agents and with persistent mucosal changes between episodes<sup>2</sup>. Conversely, the disease is defined as relapsing when, in the presence of persistent mucosal changes, more than 4 acute episodes occur per year triggered by different germs.

## **Epidemiology**

Since rhinosinusitis is the most frequent sequela of common cold or vasomotor rhinopathies, it is by far the most treated upper airway pathology not only in adults, but also in children. Taking into account that at least 90% of the population presents common cold episodes in the space of one year, the socio-economic impact of rhinosinusitis is easily assessed<sup>3</sup>. The prevalence of the rhinosinusites is particularly significant in patients affected by lower and upper airway pathology: the incidence of rhinosinus sequelae is, in fact, 25-30% in rhinitic patients and 43% in asthmatic patients<sup>4</sup>.

## **Pathogenesis**

Different congenital or acquired conditions, anatomical or functional, endogenous or exogenous, have been found to be the cause of the multifactorial origin of rhinosinusitis; in order to clinically manifest themselves with the typical symptomatology, they all share the same pathogenetic mechanism, characterized by oedema and mucosal inflammation in the key areas represented by the ostiomeatal complex, for the anterior paranasal region, and by the sphenoid recess, for the posterior<sup>5</sup>.

The ostiomeatal complex, a delicate area of the lateral wall of the nose, may be considered a true functional unit that comprises maxillary sinus ostia, anterior ethmoid cells and their ostia, ethmoid infundibulum, hiatus semilunaris and middle meatus.

Ostia obstruction may be biased by anatomical alterations of the regions described above, but there is no doubt that persistent or recurrent episodes of viral rhinitis and vasomotor rhinopathies, whether or not allergic, are the most frequent causes of ostium mucosa oedema.

Predisposing factors for rhinosinusitis are also rightly considered all the conditions determining changes in normal mucus composition, such as cystic fibrosis or in normal ciliary motility (primary ciliary dyskinesia, Young's syndrome and Kartagener's syndrome<sup>6</sup>.)

Ostium occlusion controls the cascade of pathogenetic events that form part of the pathological sinus cycle: an occluded ostium is unable to aerate the cavity or drain secretions and the reduced O<sub>2</sub> concentration, associated with the stasis of mucus, determines a pH change which alters the physiological metabolism of the mucosa. All this results in persistent epithelial and ciliary changes that modify the mucociliary transport function and impair local immune defences; all these changes result in a reduction of sIgA synthesis and, consequently, of bacteriostatic activity, viral neutralization, opsonization and aggregation of bacterial toxins typical of this immunoglobulin class. In brief,

the changes in the sinuses environment create an ideal pabulum for bacterial multiplication.

The aetiopathogenetic mechanisms underlying allergic fungal rhinosinusitis require a separate mention. This clinical condition is characterized by mucosal hypereosinophilia phenomenon not connected with type I hypersensitivity reactions, but due to the attraction of these inflammatory cells by chemokines and cytokines whose production is stimulated by the presence of fungal antigens, to which the subject is sensitive, present in the nasal mucus. According to this theory, advanced by the Mayo Clinic in Rochester about ten years ago, the eosinophils in chronic rhinosinusitis are in transit from the blood vessels through the tissue as they migrate into the nasal mucus, surrounding the fungi and releasing the Major Basic Protein (MBP) and other mediators and lytic enzymes; however the chronic inflammatory process which sets in, also damages the respiratory epithelium. Only later, the sub-acute and chronic bacterial overlap is produced by the induced mucosal damage<sup>7</sup> (Figg. 2-5).

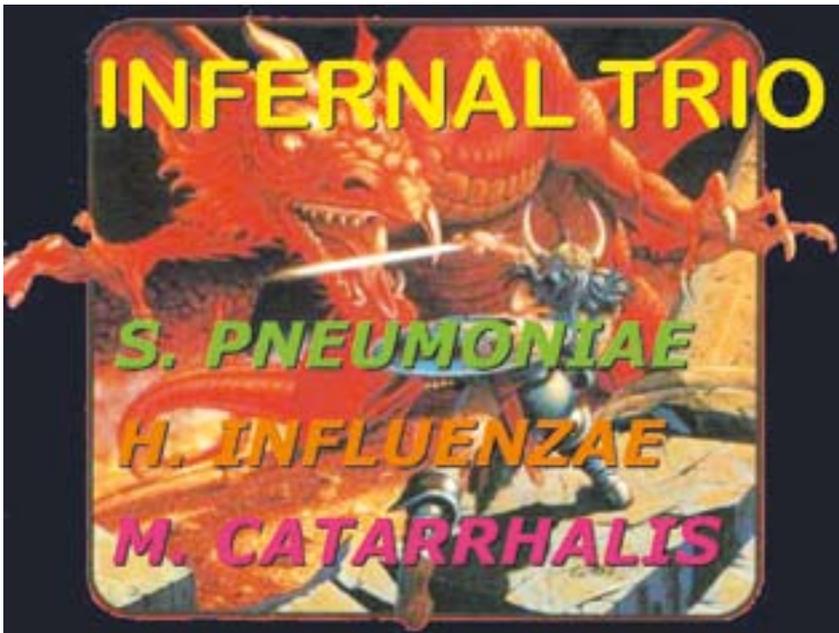
The correlation between gastro-oesophageal reflux disease (GER) and chronic rhinosinusitis is controversial, but it was recently corroborated by studies that show a higher rate of recurrence of chronic rhinosinusitis, whether or not associated with nasal polyposis, in patients with GERD (Gastro-Esophageal Reflux Disease)<sup>8</sup>; these studies emphasize the importance of a specific treatment aimed at controlling the underlying condition to prevent recurrence and chronicization of the sinus pathology<sup>9</sup>.

### Microbiology

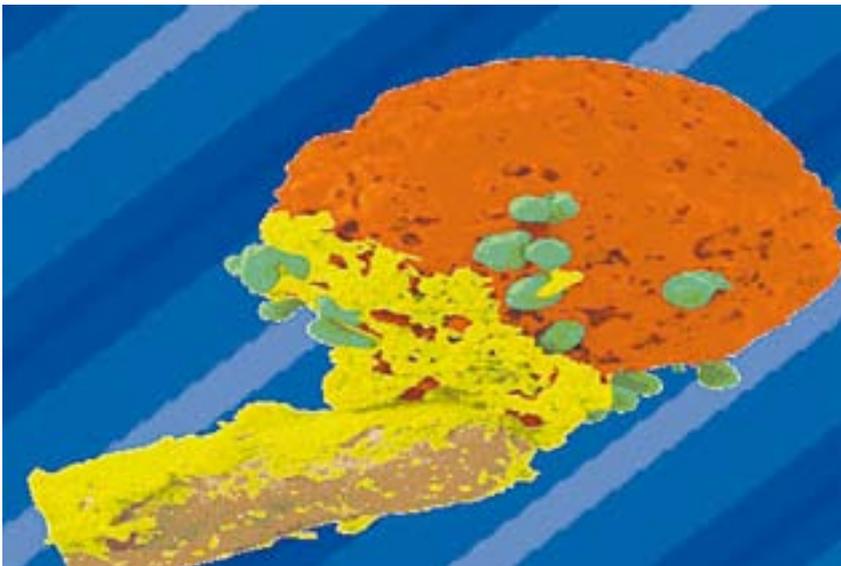
Among the etiological agents capable of triggering the pathological sinus cycle that results in acute rhinosinusitis, we should mention, first of all, all the viruses responsible for epidemic cold syndromes (*Rhinovirus*, *Coronavirus*, *Mixovirus* and *Adenovirus*).

As regards bacteria, various epidemiological studies have shown that the aetiological agents responsible for acute rhinosinusitis, as well as for the recurrences both in adults and children, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, are isolated respectively in about 25-30%, 20%, 15-20%<sup>20</sup> of cases. We named this true microbial alliance “Infernal trio” (Fig. 1). Furthermore, *Staphylococcus aureus* (3%), enterobacteriaceae and some anaerobic bacteria are less frequently isolated<sup>10</sup>.

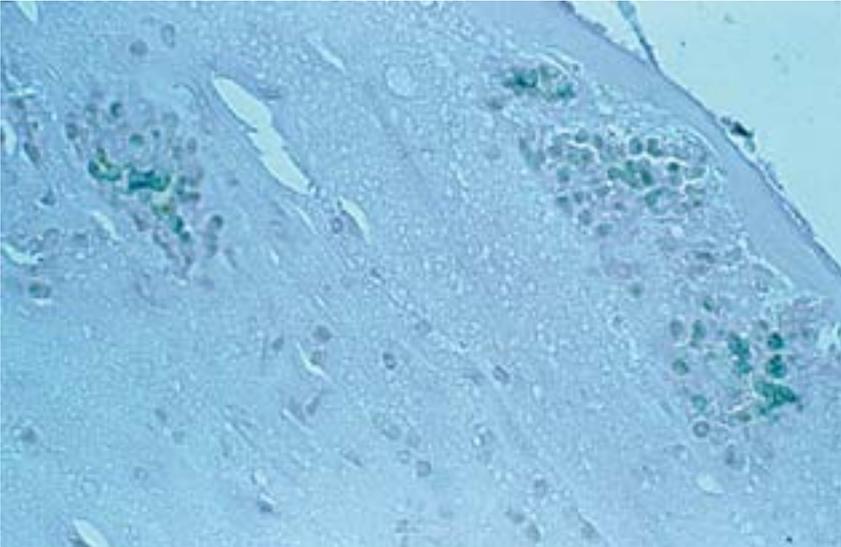
The pathogenic role of the Pneumococcus and *Moraxella* was recently reassessed in the light of the bacterial internalization and biofilm formation phenomena indicated by a number of studies as resistance mechanisms to the standard antibiotic therapy<sup>11-12</sup>.



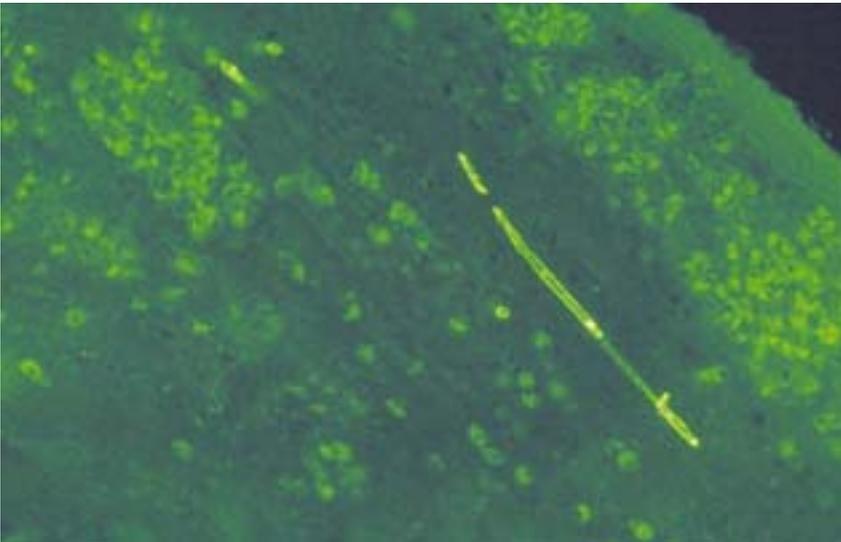
**Fig. 1:** The “Infernal trio”



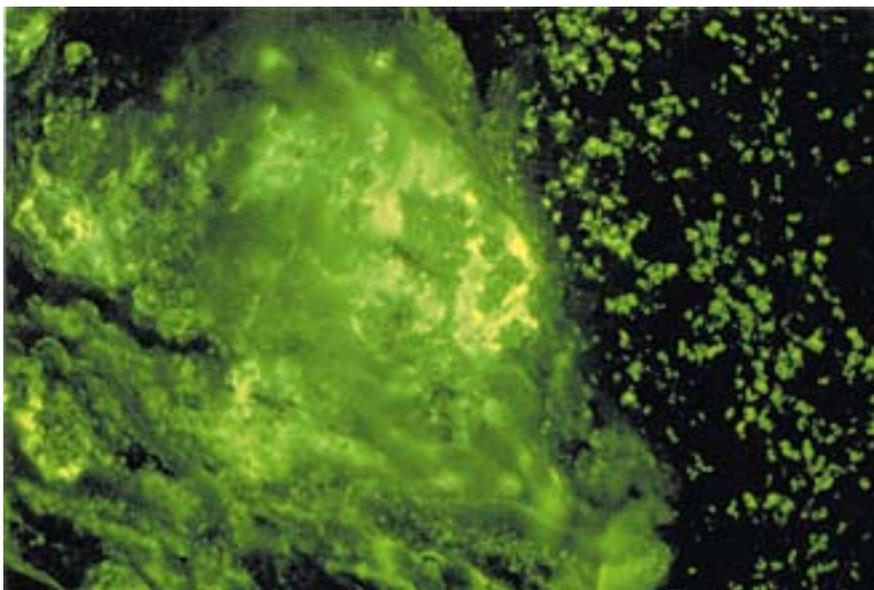
**Fig. 2:** Eosinophil Fungal Sinusitis: the eosinophil releases MBP on a fungal hypha (propriety of Mayo Clinic).



**Fig. 3:** Mucus standard staining (GMS) in a patient affected by CRS. No hyphae are detectable (propriety of Mayo Clinic).



**Fig. 4:** By the chitinase-immunofluorescence technique, used in the same specimen, a fungal hypha is detected (propriety of Mayo Clinic).



**Fig. 5:** Eosinophils releasing MBP in the mucus (propriety of Mayo Clinic).

A digression should now be made to describe and clarify the immune and inflammatory mechanisms underlying hyperplastic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Nasal polyposis (NP), like asthma, represents, according to the latest physiopathology findings, the final expression of a chronic inflammatory process where the respiratory mucosa, which becomes irritated by stimuli that are often very different in nature, such as viruses, bacteria, fungal antigens, aero-allergens, chemical particles, environmental pollutants, is chronically damaged by mediators released by cells typical of the inflammatory and immune response. On a par with the inhaled allergens and the fungal antigens of the AFS theory, the expression of some bacterial antigens, such as the *Staphylococcus aureus* enterotoxins, may also trigger the eosinophil-mediated immune response in immunologically predisposed subjects<sup>13</sup>.

### **Diagnosis**

The diagnosis of the nasosinusal inflammatory pathology should be based, first of all, on objective evaluation of the nose performed with fiberoptic endoscopy, followed by a series of instrumental tests aimed at evaluating nasal function, such as active anterior rhinomanometry (AAR) performed in basal conditions and with all its applications (Nasal Decongestion Test, Valve Dilation Test, Nasal Provocation Test), acoustic rhinometry (AR) and mucociliary transport time determination.

Some laboratory tests, such as bacteriological analysis of secretions with antibiotic assay or imaging techniques should be reserved to more severe cases, to immunocompromised patients or with important systemic pathologies, if orbital or intracranial complications are suspected, and always before referring the patient to surgical treatment.

### Medical Therapy

The objectives of the rhinosinusitis treatment are: eradication of the infection, reduction of the pathology duration and prevention of relapses.

Thus, the choice of the most appropriate antibiotic plays a key role: this choice must be guided by certain pharmacodynamics/pharmacokinetics criteria such as the antibacterial spectrum and the Minimum Inhibiting Concentration (MIC) values, but also by the evaluation of other parameters, such as the patient's intolerances or allergies, his general condition, concurrent pharmacological treatments and, obviously, any antibiotic resistance to causal pathogens (Fig. 6).

The reduction of the pathology duration may be obtained through an adequate "support therapy" aimed at restoring the naso-sinusal physiology; in this sense, there is indication for nasal vasoconstrictors for pharmacological decongestion of ostium mucosa, mucolytics for the restoration of mucociliary clearance and topical corticosteroids because of their powerful anti-inflammatory action. Final-

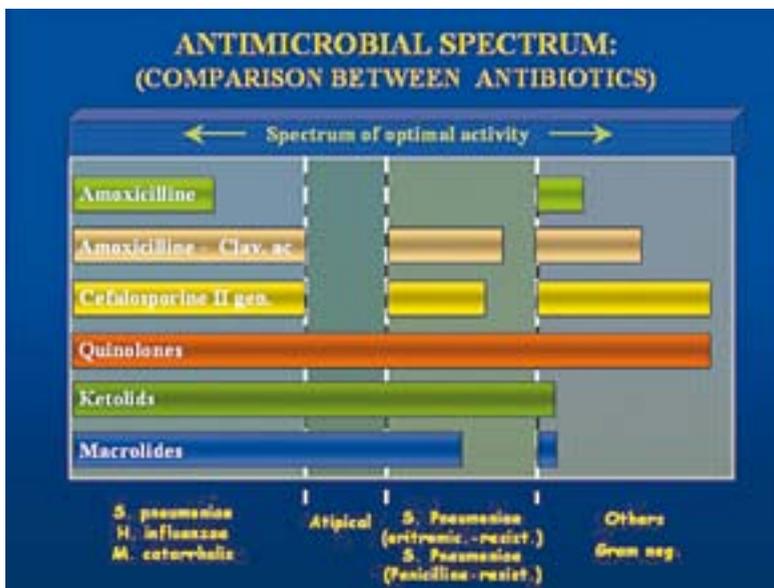


Fig. 6: Antibiotics activity spectrum.

ly, antihistamines, antileucotrienes and thermal therapy should be considered as adjuvant therapy directed towards prevention of relapses and chronicization of the pathology.

### **Surgical therapy**

The surgical option always represents the failure of the medical therapy which should, in any case, be tried in the first place. The surgical therapy, although the methods have reached high standards and allow for a minimally invasive and selective approach, should always be reserved for rhinosinusitis presenting with severe complications such as: osteomyelitis or cerebral abscess (Figg. 7, 8) (absolute indication) or aggressive clinical pictures from the beginning, or to recurrent, chronic and hyperplastic polypoid rhinosinusitis resistant to medical therapy.

Its ability to respect the mucosa and the principles regulating rhinosinusal homeostasis and physiology, make Functional Endoscopic Sinus Surgery (or FESS according to the acronym introduced by Kennedy in 1985<sup>14</sup>), the gold standard procedure for surgical treatment of recurrent and chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. If the aim of endoscopic surgery is not to restore nasosinusal physiological mechanisms, but only to improve symptomatology by removing polyps or correcting morphostructural alterations responsible for nasal obstruction, the surgical procedure is called ESS (Endoscopic Sinus Surgery).



**Fig. 7:** Axial CT scan showing a frontal sinus osteomyelitis.



**Fig. 8:** Coronal CT scan showing a cerebral temporal abscess in a patient with massive nasal polyposis

## References

- <sup>1</sup> W Fokkens, V Lund, J Mullol, on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology Suppl.* 20, 2007.
- <sup>2</sup> Passali D, Bellussi L. Revision of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis (EP3OS) with particular attention to acute and recurrent rhinosinusitis *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007 Feb;27(1 Suppl 86):1-21.
- <sup>3</sup> Wald ER. Rhinitis and acute and chronic sinusitis. In: Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA, eds. *Pediatric Otolaryngology*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co.; 1:843-858. 1996.
- <sup>4</sup> Kaliner M. Treatment of sinusitis in the next millennium. *Allergy Asthma Proc.* 1998;19(4):181-4.
- <sup>5</sup> Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M et al EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy* 2005; 60: 583-601.
- <sup>6</sup> Sleigh MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet.* 1981 Aug 29;2(8244):476.
- <sup>7</sup> Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(9):877-84.
- <sup>8</sup> Di Biase JK, Olusola BF, Huerter JV, Quigley EM. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 843-850.
- <sup>9</sup> Bothwell MR, Parsons DS, Facs F, Talbot A, Barbero JG. Outcome of reflux therapy on paediatric rhinosinusitis. *Otolaryngol. HNS.* 1999; 121: 255-262.
- <sup>10</sup> Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W, Klugman K, Kohno S, Low DE, et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(Suppl 2):12-42.
- <sup>11</sup> Passariello C, Schippa S, Conti C, Russo P, Poggiali F, Garaci E, et al. Rhinoviruses promote internalisation of *Staphylococcus aureus* into non-fully permissive cultured pneumocytes. *Microbes Infect.* 2006 Mar;8(3):758-66.
- <sup>12</sup> Gurr PA, Chakraverty A, Calnan V. The detection of *Mycoplasma Pneumoniae* and *Clamydia pneumoniae* in pediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1(5): 334-44.
- <sup>13</sup> Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, Holtappels G, Tavernier J, van Cauwenberge P, Bachert C. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Nov;118(5):1133-41.
- <sup>14</sup> Lund VJ, MacKay IS. Outcome assessment of endoscopic sinus surgery. *J R Soc Med.* 1994;87(2):70-2.

## RHINO-OTITIS

### Definitions

Rhino-otitis is an inflammatory process involving the middle ear and the rhinopharynx mucosa, with the Eustachian tube acting as mediator. The functional interdependence of nose, rhinopharynx and Eustachian tube has been known for a long time and has earned the definition of rhinopharyngotubal unit.

If we perform a synchronic observation of the middle ear pathological pictures, we have reason to identify well defined pathological varieties:

- Acute Otitis Media (AOM): rapid onset of symptoms and signs of middle ear inflammation; bulging of the tympanic membrane is often present and has the highest predictive value for the presence of middle ear effusion (MEE);
- Acute Recurrent Otitis Media: 3-4 episodes of acute otitis media in 6 months or 4-6 episodes in 1 year;
- Otitis Media with Effusion (OME): presence of fluid in the middle ear in the absence of symptoms or signs of acute inflammation;
- Chronic Purulent Otitis Media: persistent drainage of purulent material from the middle ear through the external auditory canal;
- Chronic purulent otitis media with cholesteatoma;
- Atelectasis of tympanic membrane, mastoid and middle ear.

On the other hand, if we follow the diachronic evolution of the single cases of otitis media, we must agree with Paparella et al.<sup>1</sup>, who consider the different clinical forms as stages along a *continuum* tending towards irreversible modifications (granulation tissue, cholesterinic granuloma, cholesteatoma,) after overcoming transitional phases with a biunique trend (i.e. AOM  $\longleftrightarrow$  OME).

### Epidemiology

A significant increase of rhino-otitis has been recorded in the last years. The increased attendance of day nurseries and nursery schools to meet the parents' working needs, constitutes a significant factor in the increased incidence of rhino-otitis as the chances of being exposed to respiratory pathogens have multiplied<sup>2</sup>.

According to the "Greater Boston Otitis Media Study Group"<sup>3</sup>, the peak of both AOM and OME is reached between 3 and 12 months of life and, at the age of 7, about 75% of children have suffered at least 3 episodes of acute otitis media<sup>2-4</sup>.

Middle ear pathologies are most common in crowded areas and in developing Countries<sup>5</sup>. The risk of suffering from recurrent or prolonged forms of otitis media is increased in the presence of familiar predisposition for otitis, in addition to

the number of the child's daily contacts: therefore, the child kept at home is more protected than his peer who attends a day nursery; for the latter, the risk increases with the size of the day nursery itself<sup>5</sup>.

A greater frequency of otitis prone subjects among children exposed to passive cigarette smoking has been pointed out long ago, while breastfeeding seems to be an interesting protective factor<sup>6</sup>.

Palatoschisis, craniofacial alterations (Crouzon, Apert, Turner, Pierre Robin syndromes) and Down's syndrome are associated with an increased prevalence of chronic MEE caused by tubal dysfunction<sup>7</sup>.

Immune system and mucociliary transport dysfunctions are other indisputable risk factors<sup>8</sup>. Based on the results from epidemiological, anatomical, physiological and immunological studies, it may be legitimately hypothesized that the susceptibility to recurrent episodes of acute otitis media and to persistent middle ear effusion has a significant genetic basis<sup>9</sup>.

American Natives and Eskimos of both Alaska and Canada are prone to repeated attacks of acute otitis media with tympanic perforation and chronic purulent otorrhoea<sup>10</sup>. A similar behaviour was observed in Australian Aboriginals and in the Maori tribes of New Zealand. The common denominator appears to be the hereditary tendency to develop a patulous and semi-patulous Eustachian tube that allows the reflux of infected secretions from the rhinopharynx to the middle ear<sup>11</sup>.

### **Aetiology**

With the exception of barotraumatic forms, the remaining forms of effusion in the middle ear should be considered exudates resulting from the mucous metaplasia of the tympanic mucosa caused by inflammation<sup>12-13</sup>. The latter may be secondary to viral or bacterial infections, to local allergic reactions or to gastro-oesophageal reflux. Among the cytokines, the IL-2, IL-10, the TGF-beta, IL-4, IL-5 and G-M CSF play a central role in chronic inflammation of the middle ear<sup>13</sup>.

The aetiology of otitis media is currently traced back to environmental and individual factors.

Among the environmental factors that deserve mentioning there is schooling, the winter season, viral epidemics, exposure to passive smoking, while the additional effect of air pollution is dubious<sup>14</sup>.

Homøe's studies<sup>15</sup> revealed that the prevalence of otitis media among Eskimos increased after the colonization of Greenland (1721) due to social, cultural, housing and dietary changes inevitably brought about by the contact with the colonizers.

Among the individual factors prevail adenoid hypertrophy, craniofacial malformations, immune and allergy related factors. It is still not understood what makes “otitis prone” a percentage of children ranging from 5 to 10% of the general population. These small patients suffer from 4 or more episodes of AOM in the first year of life and frequently present a rhinopharynx colonized by *S. pneumoniae*, nontypeable *H. influenzae* and *M. catarrhalis*, which are also the main middle ear pathogens. A double antibody production in response to the above pathogens has been described: the specific mucosal sIgA reduce the colonization length and frequency, while the serum IgG protect from otitis media, but have no influence on colonization<sup>16</sup>. In otitis media prone children, immune responses activated towards specific strains are effective, whereas the wide spectrum antibody reaction is inadequate.

The mechanism responsible for the association between otitis media and allergy is unclear.

Tewfik et al.<sup>17</sup> have detected higher levels of eosinophils, T lymphocytes, IL-4 and IL-5 positive cells, compared to non atopic subjects. Th2 cells and cytokines have been detected not only in middle ear effusions, but also in the adenoid tissue of atopic children.

The study conducted by Hurst<sup>18</sup> represents the first scientific evidence of the efficacy of antiallergy therapy in preventing or reducing the duration of OME.

Food allergy has also been correlated with recurrent OME<sup>19</sup>.

The most commonly implicated infectious agents are the so-called “*Infernal Trio*”, consisting of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*<sup>20-21</sup>, besides staphylococci and viruses<sup>22</sup>. *Beta-hemolytic streptococcus*, *staphylococcus aureus*, gram-negative organisms such *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Pseudomonas aeruginosa* were isolated in a small percentage of adult patients and in a significant percentage (20%) of newborns and children<sup>5</sup>. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* e *Mycobacterium tuberculosis* were occasionally isolated from the exudate collected from the middle ear<sup>2</sup>. A new bacterium, *Alloiococcus otitidis*, was isolated in relatively recent times<sup>23</sup>. Anaerobic bacteria, such as *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* and *Bacteroides*, are often isolated in chronic forms.

Between 15 and 22% of primary aetiological agents have a viral nature (*Respiratory Syncytial Virus*, *Rhinovirus*, *Influenza* viruses, *parainfluenza* viruses, *Enterovirus*, *Adenovirus*, *Cytomagalovirus*, *Herpes simplex*, *Epstein-Barr Virus*) independent of the age of the affected subject<sup>2</sup>. Analyses conducted with more sophisticated techniques, such as PCR, allowed to identify viral strains in about 50% of AOM cases<sup>24</sup>.

## **Pathogenesis**

Starting from the physiology of the Eustachian tube, it is not difficult to imagine the pathogenetic mechanisms of rhino-otitis<sup>25-26</sup>. In the child, the tube is shorter (on average, 18 mm), more horizontal (10° angle compared to 45° in the adult) and more immature from the functional viewpoint than in the adult<sup>27</sup>.

The tubal ventilation block may be due to any hypothetical intrinsic (inflammation of the tube mucosa, congenital tubal stenosis) or extrinsic obstacle, causing mechanical obstruction of the pharyngeal ostium<sup>28</sup>. The dysfunction of the tensor veli palatini dynamics leads to the same result. With regard to the drainage function, if the tube remains permanently open, there is an “inversion” of the drainage direction causing infected secretions from the rhinopharynx to be sucked up into the middle ear, introducing viral and/or bacterial elements. With the help of computer tomography, it was possible to document soft tissue loss in the cartilaginous portion of the Eustachian tube in patients with open tube<sup>28</sup>.

## **Clinical Pictures**

Acute otitis media, the most common form of bacterial infection in the United States, is characterized by the presence of fluid in the middle ear combined with symptoms and signs of acute inflammation<sup>21</sup>. A crucial feature for differential diagnosis is the position of the tympanic membrane which is generally bulging in acute otitis media and in neutral position or retracted in otitis media with effusion<sup>29</sup>.

In half of the cases, the clinical resolution of AOM is reported to occur in 3 months, in 30-40% of cases there is a transformation into recurrent forms and in 5-10%, it becomes persistent.

Because of its high incidence, as well as its high rate of spontaneous resolution, otitis media with effusion should be considered a “natural” phenomenon during the first years of life<sup>30</sup>.

The question concerning the possibility that a persistent effusion in the middle ear could interfere with speech development or whether a medical or surgical treatment is more appropriate, is still food for thought. According to the American Academy of Pediatrics, there are significant data in favour of a positive correlation between effusion in the middle ear, transmissive hearing loss and delayed language and cognitive development<sup>31-32</sup>. On the contrary, Roberts et al.<sup>33</sup> concluded that, for a child without development problems, OME does not constitute a substantial risk factor for delayed language development or for learning.

No significant beneficial effects on language and behavioural aspects have emerged from OME screening campaigns conducted on all children within 4 years of age by Simpson et al.<sup>34</sup>.

## Prevention

A greater emphasis should be placed on the importance of preventing otitis media, especially its chronic forms, by reducing the risk factors and implementing new and more effective vaccines<sup>35</sup>.

The reduction of the number of rhinopharyngeal inflammations is a significant rhino-otitis prevention tool. In particular, some consider antimicrobial prophylaxis, usually carried out with amoxicillin-ampicillin and sulfisoxazol, effective in preventing new episodes of acute otitis media mainly in younger children<sup>2</sup>. Diagnosis and treatment of nasal allergies may also help prevent recurrent episodes and improve response to therapy<sup>36</sup>.

The administration of gamma globulin should be limited to cases of confirmed immunoglobulin deficiency and should, in any case, be associated with treatment of otitis media.

In connection with prevention, we cannot fail to mention the importance of acting upon environmental factors such as: extending breastfeeding, avoiding day nurseries, especially large and crowded ones, avoiding exposure of the child to passive smoking, avoiding, as far as possible, contact with any implicated allergens. The therapy with vaccines against the main pathogenic germs has not yielded completely satisfactory results. At present, however, the anti-pneumococcal vaccine is recommended in children with altered immune response to the polysaccharide antigen.

Considering the significant role played by viruses in middle ear infections, the flu vaccine may prove an interesting prevention tool, if it is true that in children 6 to 30 months old who received this vaccine, a reduction of about one third (32%) of otitis media episodes has been observed<sup>36</sup>.

## Therapy

High doses of amoxicillin (90 mg per kg daily in three administrations) continues to be the first choice antibiotic in treatment of isolated episodes. Amoxicillin combined with clavulanic acid and cephalosporins are used for resistant infections<sup>37-39</sup>, caused mainly by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. Following these phenomena, the United States also promote a more rational and limited use of antibiotic therapy, differentiating between first and second choice antibiotics, for cases of uncomplicated AOM or recurrent forms/unresponsive to therapy, respectively. Second (cefuroxime axetil, ceftriaxone) and third generation (cefdinir, cefpodoxime) cephalosporins represent a significant alternative, because of the wide spectrum of activity and the possibility of improving compliance using a simplified dosage pattern of two or even one daily dose<sup>40</sup>.

Macrolides are the possible alternative in the presence of allergy to penicillin<sup>21</sup>. In any case, the treatment should have a duration of at least 10 days.

Long-term antibiotic prophylaxis has enjoyed great popularity for some time, chilled by the increase of resistant species.

Oral or nasal corticosteroids, alone or in combination with other agents, such as antibiotics, proved to be capable of promoting a faster resolution of short-term OME, but did not show any long-term beneficial effects on effusion or associated hypoacusia<sup>41</sup>.

In the 3 to 12 age group, thermal therapy finds a specific indication for recurrent episodes of rhino-otitis. Sulphur thermal waters and those containing sodium chloride, bromide and iodide are capable of resolving and preventing recurrent and relapsing upper airway inflammation<sup>42</sup>. Sulphurous waters aid assembly of secretory IgA dimers that contribute to the bacteriostatic effects of these waters. The increase in granulopexy activity is attributed to the stimulation of the innate immune defences. Moreover, sulphur dioxide is able to promote production of Surface Tension Lowering Substance. Sulphurous waters are contraindicated in acute rhino-otitis and in chronic forms in asthmatic and/or atopic patients.

In the case of waters containing sodium chloride, bromide and iodide, the sodium chloride acts as an expectorant due to the hyperosmolarity effect; bromide acts as a sedative, while the antiseptic action is fulfilled by iodide. As a whole, these waters are capable of inhibiting prostaglandin synthesis, a property that translates into an interesting anti-inflammatory effect. The waters containing sodium chloride, bromide and iodide may also be used in acute forms and in subjects affected by hyper-reactive forms involving the upper respiratory tract.

If the aim is to reach the tympanic cavity to resolve the effusion build up in the middle ear, it is necessary to resort to the Politzer crenotherapy in the case of children<sup>43</sup> or tubal catheterism for adults<sup>44</sup>.

In connection with tubal dysfunction in OME pathogenesis, favorable results for pathology evolution may be obtained by combining a myofunctional approach with environmental hygiene measures. The basic principles of the functional approach are: active ventilation of the middle ear, correction of wrong habits at the buccal level, increased frequency of deglutition, activation of jaw and palate movements which can be reached by the use of chewing gum<sup>45</sup>.

For treatment of the “glue ear”, simple devices have also been proposed for autoinsufflation of air in the middle ear<sup>46</sup>.

## **Guidelines**

The systematic recourse to antimicrobial therapy for AOM and often also for OME has been brought into question since 1994, following the publication

in the USA of practical guidelines on OME (“Otitis Media With Effusion in Young Children,”) by the “*Agency for Healthcare Policy and Research*” later known as “*Agency for Healthcare Research and Quality*”<sup>47</sup>. The document represented an important starting point, even if limited to children 1 to 3 years old, for standardization of the treatment of otitis media, and was followed up with the 2004 revision, applicable to children aged 2 months through 12 years, with no exclusions for developmental disabilities and predisposing pathologies<sup>47</sup>.

The Committee has formulated some recommendations that can be summarized as follows:

1. pneumatic otoscopy is indicated as the basic diagnostic tool for differential diagnosis of acute otitis media;
2. when an OME diagnosis is made, it is necessary to document laterality, duration of effusion and severity of associated symptoms;
3. it is important to identify children with OME at risk for language and learning problems in order to intervene more promptly;
4. a watchful waiting approach is legitimate for 3 months from effusion onset (if known) or diagnosis in children with OME not at risk;
5. the instrumental evaluation of auditory threshold should be performed when OME persists for at least 3 months, at any time that a language delay is present or significant hypoacusia is suspected;
6. children with OME who are not at risk should be re-examined at 3 to 6 month intervals until effusion is no longer present, significant hypoacusia is identified or structural abnormalities of the tympanic membrane or middle ear are identified;
7. when a child becomes a surgical candidate, tympanostomy tube insertion is the preferred initial procedure; adenoidectomy should not be performed unless a different indication has been identified (nasal obstruction, chronic adenoiditis); the next surgical option consists of adenoidectomy and myringotomy with or without tube insertion; tonsillectomy alone or myringotomy alone should not be used to treat OME;
8. universal screening in healthy and asymptomatic children is unnecessary;
9. antihistamines and decongestants should not be used for treatment; antibiotics and cortisones do not have long-term efficacy and should not be prescribed for routine treatment;
10. tympanometry can be used to confirm the diagnosis of OME;
11. when a child is referred by a physician for ORL, audiological, phoniatric evaluation, the physician should provide all the documentation related to the effusion duration, the reason for referral (evaluation, surgery) and any

anamnestic data referring to acute otitis media episodes and to the child's development;

12. complementary or alternative medicines, based on a lack of scientific evidence documenting efficacy should be avoided;

13. in the absence of a clear causal relationship between allergy and OME, allergy treatment for OME lacks sufficient evidence of efficacy.

At the same time, guidelines (*Clinical Practice Guideline*) for diagnosis and treatment of acute otitis media were formulated by the dedicated Committee of the "American Academy of Pediatrics" and of the "American Academy of Family Physicians"<sup>48</sup>. Although on most of the recommendations contained in the publication a high degree of agreement was reached among the different Authors, there is still a slight disagreement.

According to these practical guideline and also to our opinion, the critical points are represented by:

1. accurate diagnosis of otitis media with a precise differential diagnosis of the acute form and the form with effusion;

2. treatment of otalgia, regardless of any antibiotic therapy,

3. in the case of older children and, in any case, not under 2 years of age, it is not possible to adopt a watchful waiting approach and postpone for 48-72 hours the antimicrobial treatment, so long as the situation is under tight control and the full cooperation of the parents is assured;

4. the first choice antibiotic consists of high doses of ampicillin (80-90 mg/kg/die), unless the symptoms are specially severe or the same treatment has already proven ineffective in previous episodes;

5. education of the parents to remove risk factors, lowering the probability of recurrent forms<sup>49</sup>.

Some paediatricians believe that antibiotic therapy can be avoided in the first days of otitis media onset, by administering drugs to control pain and temperature, and by carefully monitoring the clinical course<sup>50</sup>. Only if no improvement is observed within a few days, the antimicrobial treatment is started. Since *Streptococcus pneumoniae* is often responsible for persistent otitis media and is associated with a high rate of complications, abstention from antibiotic treatment is considered by others dangerous and not advisable<sup>5</sup>. In any case, the "wait and see" approach in acute otitis media is unjustified in children under 2 years of age<sup>51</sup>.

## References

- 1 Paparella MM, Schachern PA, Cureoglu S. Chronic silent otitis media. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002;64(2):65-72.
- 2 Bluestone CD, Klein JO. Otitis media, atelectasia, and eustachian tube dysfunction. In Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA. *Pediatric otolaryngology.* Philadelphia, PA: WA Saunders eds. 1996, pp. 1525-1545.
- 3 Teele DW, Klein JO, Rosner B. The Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: A prospective cohort study. *J Infect Dis* 1989; 160: 83-94.
- 4 Klein JO. Otitis media. *Clin Infect Dis J* 1994; 19: 823-33.
- 5 Kenna MA Diagnosis and Management of Acute Otitis Media and Otitis Media with Effusion. In *Pediatric Otorhinolaryngology- Principles and Practice Pathways.* Wetmore RF, Muntz HR, McGill TJ, Potsic WP, Healy GB, Lusk RP eds. Thieme New York-Stuttgart, 2000; pp. 263-279.
- 6 Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK, et al. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants. Prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics* 1997; 99: 318-333.
- 7 Pappas DG, Flexer C, Shackelford L. Otolological and habilitative management of children with Down syndrome. *Laryngoscope* 1994; 104: 1065-1070.
- 8 Avery ME, First LR eds *Pediatric medicine 2<sup>nd</sup> ed.* Philadelphia: Willams and Wilkins. 1994, pp.1127-1158.
- 9 Casselbrant ML, Mandel EM. The genetics of otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001;1(4):353-7.
- 10 Reed D., Struve S., Maynard JE. Otitis media and hearing deficiency among Eskimo children: A cohort study. *Am J Publ Health* 1967; 57: 1675.
- 11 Tschopp CF. Chronic otitis media and cholesteatoma in Alaskan native children. In McCabe BF, Sade J, Abramson M, eds *Cholesteatoma: First International Conference.* Aesculapius, New York, 1977, pp. 290-292.
- 12 Tran Ba Huy P, Sauvaget E, Portier F. Seromucous otitis. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2007; 124(3):120-5.
- 13 Smirnova MG, Kiselev SL, Gnuchev NV, Birchall JP, Pearson JP. Role of the pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, interleukin-6 and interleukin-8 in the pathogenesis of the otitis media with effusion. *Eur Cytokine Netw.* 2002;13(2):161-72.
- 14 Heinrich J, Raghuyamshi VS. Air pollution and otitis media: a review of evidence from epidemiologic studies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(4):302-9.
- 15 Homøe P. Otitis media in Greenland. Studies on historical, epidemiological, microbiological, and immunological aspects. *Int J Circumpolar Health.* 2001; 60 Suppl 2:1-54.
- 16 Faden H. The microbiologic and immunologic basis for recurrent otitis media in children. *Eur J Pediatr.* 2001;160(7):407-13.
- 17 Tewfik TL, Mazer B. The links between allergy and otitis media with effusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;14(3):187-90.
- 18 Hurst D.S. Efficacy of allergy immunotherapy as a treatment for patients with chronic otitis media with effusion. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol.* 2008; 72: 1215-1223.
- 19 Arroyave CM. Recurrent otitis media with effusion and food allergy in pediatric patients. *Rev Alerg Mex.* 2001;48(5):141-4.
- 20 Pichichero ME, Casey JR. Otitis media. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3(8):1073-90.
- 21 Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. *Am Fam Physician.* 2007;76(11):1650-8.
- 22 Heikkinen T. Role of viruses in the pathogenesis of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(5 Suppl):S17-22; discussion S22-3.
- 23 Bosley GS, Whitney AM, Pruckler JM et al. Characterization of ear fluid isolates of *Alloiooccus otitidis* from patients with recurrent otitis media. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2876-2880.
- 24 Chonmaitee T, Howie VW, Truant AL. Presence of various respiratory viruses in middle ear fluids and nasal wash specimens from children with acute otitis media. *Pediatrics* 1986; 77: 698-702.
- 25 du Toit DF. Relevance of the pharyngotympanic tube. *SADJ.* 2003;58(8):335-7.
- 26 Seibert JW, Danner CJ. Eustachian tube function and the middle ear. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006; 39(6):1221-35.

- 27 Takahashi H, Masahiko M, Hojio I. Compliance of the eustachian tube in patients with otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol* 1987; 3: 154.
- 28 Grimmer JF, Poe DS. Update on eustachian tube dysfunction and the patulous eustachian tube. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;13(5):277-82.
- 29 Pichichero ME. Acute otitis media: Part I. Improving diagnostic accuracy. *Am Fam Physician.* 2000; 61(7):2051-6.
- 30 de Ru JA, Grote JJ. Otitis media with effusion: disease or defense? A review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(3):331-9.
- 31 Nittrouer S. The relation between speech perception and phonemic awareness: Evidence from low-SES children and children with chronic OM. *J Speech Hear Res* 1996; 39: 1059-1070.
- 32 Gravel JS, Wallace IF, Ruben RJ, Auditory consequences of early mild hearing loss associated with otitis media. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116: 219-221.
- 33 Roberts J, Hunter L, Gravel J, Rosenfeld R, Berman S, Haggard M, Hall J, Lannon C, Moore D, Vernon-Feagans L, Wallace I. Otitis media, hearing loss, and language learning: controversies and current research. *J Dev Behav Pediatr.* 2004;25(2):110-22.
- 34 Simpson SA, Thomas CL, van der Linden MK, Macmillan H, van der Wouden JC, Butler C. Identification of children in the first four years of life for early treatment for otitis media with effusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (1):CD004163.
- 35 Mandel EM, Casselbrant ML. Recent developments in the treatment of otitis media with effusion. *32: Drugs.* 2006;66(12):1565-76.
- 36 Clements DA, Langdon L, Bland C, et al. Influenza A vaccine decrease the incidence of otitis media in 6-30 months-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1113-1117.
- 37 Pappas DE, Owen Hendley J. Otitis media. A scholarly review of the evidence. *Minerva Pediatr.* 2003;55(5):407-14.
- 38 Pichichero ME, Casey JR. Acute otitis media disease management. *Minerva Pediatr.* 2003;55(5):415-38.
- 39 Tigges BB. Acute otitis media and pneumococcal resistance: making judicious management decisions. *Nurse Pract.* 2000; 25(1): 69, 73-80.
- 40 Leibovitz E, Greenberg D. Acute otitis media in children: current epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and treatment. *Chang Gung Med J.* 2004;27(7):475-88.
- 41 Thomas CL, Simpson S, Butler CC, van der Voort JH. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *36: Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD001935.
- 42 Bellussi L, De Benedetto M, Giordano C, Mira E, Plaudetti G, Scaglione F. Il termalismo e le patologie delle vie aeree superiori. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2006; 26:22-29.
- 43 Caligaris R, Ottoboni S. Ricerche sul Politzer crenoterapico quale chinesiterapia delle ipoacusie di trasmissione. *Med Clin Term* 1992; 6: 89.
- 44 Nappi G, De Vita C, Ma sciocchi MM, De Luca S. Studio clinico effettuato mediante utilizzo dell'acqua sulfurea "Madonna Assunta" nella sordità rinogena. *Med Clin Term* 1998; 103: 44-5.
- 45 Kouwen H, van Balen FA, Dejonckere PH. Functional tubal therapy for persistent otitis media with effusion in children: myth or evidence? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(7):943-51.
- 46 Perera R, Haynes J, Glasziou P, Heneghan CJ. Autoinflation for hearing loss associated with otitis media with effusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4):CD006285.
- 47 Kenna MA. Otitis media and the new guidelines. *J Otolaryngol.* 2005;34 Suppl 1:S24-32.
- 48 Lieberthal AS. Acute otitis media guidelines: review and update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006; 6(4):334-41.
- 49 Barenkamp SJ. Implementing guidelines for the treatment of acute otitis media. *Adv Pediatr.* 2006; 53:241-54.
- 50 Hoberman A, Paradise JL, Reynolds EA et al. Efficacy of Auralgan for treating ear pain in children with acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 675-8.
- 51 Corbeel L. What is new in otitis media? *Eur J Pediatr.* 2007;166(6):511-9.

## **RHINOBRONCHIAL SYNDROME**

### **Definition**

Already in 1819 Laennec had postulated the existence of a syndrome that combined the upper and lower airways in a single pathological entity; later, Flurin and St. Clair Thompson (1910) resumed this aetiopathogenetic hypothesis and, in 1920, Slavin proposed the definition of “rhinobronchial syndrome” (SRB). The most up-to-date and appropriate definition of rhinobronchial syndrome is “a nosological entity that is realized when an hyper-reactive inflammatory process, chronic or recurrent, or an anatomical alteration of the rhinosinus region, favor the development of an inflammatory condition, either infectious or immunological, of the lower airways, that can also manifest itself with a functionality impairment”<sup>1</sup>.

### **Epidemiology**

40-75% of patients affected by asthma also suffer from allergic rhinitis, and 20-30% of rhinitis sufferers have asthma episodes<sup>2</sup>; moreover, the large majority of allergic non asthmatic patients show, in any case, a certain degree of bronchial hyperactivity to methacholine testing. Furthermore rhinitis, in addition to definitely being a predisposing factor for the development of asthma, has a negative effect on the latter’s natural history, determining an increased drug consumption.

7% of asthmatic subjects present with nasal polyposis, while 30% of subjects with nasal polyposis develop bronchial asthma, usually intrinsic, severe and corticoreistant. Moreover, the frequency of the ASA triad (aspirin intolerance, asthma and nasal polyposis) increases tenfold in asthmatic patients compared to the general population<sup>3</sup>.

Finally, 30-45% of patients affected by chronic rhinosinusitis will develop asthma in the course of the sinus disease natural history<sup>1</sup>.

### **Aetiopathogenesis**

Various upper airway inflammatory processes of infectious and/or allergic origin may be responsible for the pathogenesis of the rhinobronchial syndrome. Among these, the more frequently implicated nasosinusal diseases are allergic rhinitis, rhinosinusitis, rhinosinusal polyposis, adenoid hypertrophy, septum deviation and turbinate hypertrophy. These are all pathologies that cause chronic alterations in rhinosinus homeostatis and which, in the long run, induce important alterations also at the lower airway level. Table 1 summarizes the most important naso-bronchial connection mechanisms, divided into direct and indirect mechanisms<sup>4,1</sup>.

---

**Direct**

post-nasal drip  
Naso-bronchial reflex  
Mucosal inflammation

**Indirect**

Conditioning and defence function reduction  
Increased beta-adrenergic receptors function blockage

---

**Tab. 1:** Rinobronchial syndrome. Pathogenetic direct and indirect mechanisms.

**Clinical picture in adults and children**

Initially, the dominant factor is the rhinosinusitis component which presents with the typical symptomatology, characterized by two or more of the following symptoms: nasal obstruction, headache, post-nasal drip, facial pain, hypo/anosmia, sneezing, halitosis, fever, etc. In this phase, mild bronchial obstruction phenomena may also be present, especially in the early morning hours, due to shifting of rhinopharyngeal secretions towards the lower airways during the night<sup>5</sup>.

As the natural history of the pathology progresses and, therefore, as the rhinosinus alterations stabilize, bronchial pathology is also constantly reported, until it becomes the dominant factor in the clinical picture, characterized in this phase, by chronic emphysematous bronchitis, which manifests with an obstructive type of respiratory failure, characterized by a reduction of bronchial flow specific conductance and by enhanced aspecific bronchial reactivity. The differential analysis is between rinobronchial syndrome and primary extrinsic asthma with onset in youth, seasonal bronchospasm episodes and, above all, positive specific bronchial challenge tests.<sup>1</sup>

It is essential both for the otolaryngologist and the pulmonologist to find in the patient's medical history the so-called "common symptoms", such as chronic cough and fever, in order to accurately evaluate whether they can fit, for instance, in the clinical picture of the sinus pathology that the ORL is managing or whether they should be seen as warning elements of an evolution towards a full-blown rinobronchial syndrome.

Consequently, the first action to be envisaged in the rinobronchial syndrome diagnostic protocol should be the rinobronchial medical history, followed by the ORL and broncopulmonary clinical examination carried out, where possible, using endoscopic methods.

The clinical examination is completed with chest X-ray in order to evaluate the bronco-pulmonary involvement, with microbiological and cytological tests (eosinophil count), immunologic dosages (sIgA), nasal function study (rhinomanometry, acoustic rhinometry, mucociliary transport time, Nasal Challenge Test (NCT), pulmonary function study (spirometry, aspecific bronchial challenge test), allergological study (PRICK test, RAST) and with a possible imaging evaluation of the rhinosinus region<sup>6,7</sup>.

### **Medical therapy**

The treatment of the rhinobronchial syndrome cannot leave aside the therapeutic management of the district diseases responsible for its onset. In other words, it is essentially centered, on the one hand, on the eradication of all upper and lower airway infections contributing to syndrome chronicization and self-maintenance, on the other, on the restoration of rhinosinus homeostasis.

Medical therapy envisages the use of antibiotics, mucoregulators, topical and systemic cortisones, nasal decongestants, antihistamines, theophyllines, beta-2-stimulants, antileucotrienes, according to conventional methods and dosages used for treatment of rhinosinus pathologies (which are referred to in the specific chapter of this volume), of asthma pathologies and broncopulmonary pathologies.

Recently, (2006) Ragab and Coll. reported on the efficacy, in the context of a double-blind randomized study, of medical therapy in the treatment of patients affected by chronic rhinosinusitis associated with bronchial asthma<sup>8</sup>. In particular, the Authors reported the validity of an integrated medical treatment protocol, consisting of oral antibiotics associated with nasal lavages and topical nasal corticosteroids, in relieving both specific nasal symptoms (rhinorrhoea, nasal obstruction, post-nasal drip, headache, facial pain, etc.) and the bronchial symptoms, obtaining an improvement of the FEV1 and a significant reduction in consumption of anti-asthma medications (bronchodilators and inhaled corticosteroids) in the patients enrolled in the study.

### **Surgical therapy**

When airway pathologies cannot be easily managed by medical treatment, mainly due to the development of irreversible anatomical alterations at the rhinosinus level, the surgical approach becomes mandatory.

In this sense, the 26 international experts subscribing to the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EP3OS), after a careful EBM review of the literature, established that endoscopic naso-sinus surgery performed to resolve chronic rhinosinus pathologies (with or without concomitant polyposis) has significant beneficial effects also on bronchial symptomatology and on the

number of anti-asthma medicines consumed by the patients<sup>3</sup>. Specifically, in consideration of the totality of studies examined by EP3OS, after an average follow-up period of about 6.5 years, 90% of asthmatic patients report an improvement of their asthma in terms of reduction of asthma attacks and of the medicines taken, after undergoing endoscopic naso-sinus surgery.

### **Rhinobronchial syndrome: the Italian experience**

In 2003, an interdisciplinary study group, formed within the framework of AIMAR (Associazione Scientifica Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Respiratorie – Interdisciplinary Scientific Association for the Study of Respiratory Diseases) and SIO (Società Italiana di Otorinolaringoiatria–Italian Society of Otorhinolaryngology) developed a spontaneous multi-center observational study, jointly conducted by 18 Pulmonology and Otorhinolaryngology Study Units (S.U.), aimed at defining the nosological frame of the syndrome.

More specifically, the study objectives were: to clearly identify the characteristic symptoms of the rhinobronchial syndrome and their prevalence, and, based on this, recognize the risk factors affecting its onset and evolution, standardize the most appropriate diagnostic course, identifying with certainty the first level examinations and when, on the contrary, further examinations are needed, propose them as second level tests.

A total of 230 patients were enrolled, 18 to 70 years of age, of both sexes, who presented with a major symptom of the upper airways (nasal obstruction, posterior rhinorrhoea, cough) associated with a major symptom of the lower airways associated with 2 or more minor symptoms of the upper airways (anterior rhinorrhoea, itching, hypo-anosmia, hypo-ageusia, halitosis, pain on frontal, maxillary and nasal pyramid digital pressure, nasal haemorrhage, fever).

Every patient enrolled in the study had his medical history taken, from the otolaryngology viewpoint, and underwent an ORL clinical examination with upper airway endoscopy (with rigid or flexible optics) associated, based on the specific needs and the clinical-organizational situation, to active anterior rhinomanometry (AAR), study of mucociliary transport time, nasal decongestion test, splanchnocranium facial CT, nasal cytology, olfactometry, nasal challenge test.

From the pulmonology viewpoint, the main stages of the diagnostic procedure were: medical history and pulmonology clinical examination, respiratory function study complete with reversibility or bronchial challenge test, microbiological examination of sputum, skin tests for allergens, chest X-ray 2p, possible high definition chest CT.

The patients included in the study received, after completion of the diagnostic tests, a therapeutic plan freely prescribed by the specialist who had initially taken

charge of the patient. Three months after enrolment, the patients received a follow-up visit, during which the agreed parameters were recorded.

Table 2 summarizes the frequency of observed major and minor symptoms of upper and lower airways in patients suffering from “confirmed” RBS.

The major symptoms showing a higher degree of correlation, in terms of statistical significance, with clinically and diagnostically confirmed presence of RBS were: cough ( $p < 0.001$ ), dyspnea ( $p < 0.005$ ) and rhinorrhoea ( $p < 0.01$ ). The nasal endoscopy objective analysis revealed the presence of pathological nasal secretions in 100% of patients with confirmed RBS compared to 21% of “non confirmed” patients ( $p < 0.05$ ); another significant data is the high prevalence of rhinosinus polyposis (50 %) in patients with RBS compared to unaffected patients ( $p < 0.05$ ).

More than half of patients (52 %) received a nasal topical cortisone therapy, and the specialists involved in the study thought it advisable to start an oral antibiotic therapy in 49% of cases; moreover, in about 1/3 of patients, it was necessary to use inhaled corticosteroids to manage the lower airway symptoms. Nasal lavages as support therapy were suggested to about 30% of patients. Other therapies prescribed with lower frequency were: mucolytics (22%), systemic corticosteroids (16%), beta-2 adrenergic agonists (15%), antihistamines (9%), anti-leucotrienes (7%).

Finally, the re-examination of patients 3 months after enrolment showed an improvement in symptoms in 84% of patients affected by confirmed rhinobronchial syndrome, a stable condition in 11% of patients and a deterioration in 4%.

SYMPTOM	FREQUENCY
Nasal obstruction	93 %
Rhinorrhoea	75 %
Dyspnea	69 %
Expectoration	62 %
Cough	96 %
Nasal itching	20%
Anosmia	62 %
Halitosis	15 %
Pharyngodynia	23 %

**Tab. 2:** RBS AIMAR-SIO study: major and minor symptoms frequency in Italy.

## References

- <sup>1</sup> De Benedetto F, De Benedetto M. Rhinobronchial Syndrome. *Sentrix Global Health Communications* 2007
- <sup>2</sup> Corren J.: The relationship between allergic rhinitis and bronchial asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5(1): 35-37.
- <sup>3</sup> Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007;(20):1-136
- <sup>4</sup> Bellussi L., Marchi G., Passàli D.: La sindrome rino-bronchiale. In: *Lezioni di Clinica Otorinolaringoiatrica*. Vol. 3, p.295. Passali D, (Eds). Grafiche Mazzuchelli, Milano, 1996.
- <sup>5</sup> Ferrara A, Di Girolamo S, Passàli D. Rhinobronchial sindrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1994;14 Suppl 43:47-55.
- <sup>6</sup> Passali D, Bellussi L, Damiani V, Passali GC, Passali FM, Celestino D. Allergic rhinitis in Italy: epidemiology and definition of most commonly used diagnostic and therapeutic modalities. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003 Aug;23(4):257-64.
- <sup>7</sup> Ferrara A., Passàli D.: Le sindromi rino-bronchiali. In: *Terapia inalatoria, basi teorico-pratiche*. Ferrara A., La Rosa M., Passàli D. (Eds). Edizioni Scientifiche Valeas, Milano, 113-127, 1993.
- <sup>8</sup> Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J.* 2006 Jul;28(1):68-74.



**torgraf** ■

Finito di stampare nel mese di aprile 2009  
presso lo stabilimento tipolitografico della **torgraf**  
S.P. 362 km. 15,300 - Zona Industriale - 73013 **GALATINA** (Lecce)  
Telefono +39 0836.561417 - Fax +39 0836.569901  
e-mail: [stampa@torgraf.it](mailto:stampa@torgraf.it)