

Moderno approccio alle flogosi delle vie aeree superiori

La moderna anatomia funzionale divide le vie aeree in distretti e di questi il rino-sinuso-faringo-timpanico è tra i più interessanti, in quanto sede di siti fisiopatologici da cui dipende la "salute" delle vie aeree. Il loro funzionamento non può prescindere da un' corretta ventilazione e da un' efficace clearance mucociliare e l'attuale orientamento terapeutico è volto a ripristinare tali meccanismi. La terapia inalatoria rappresenta un'opzione particolarmente adatta allo scopo

Il naso è un organo centrale nella fisiopatologia del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico, da cui dipende la salute di tutto l'albero respiratorio. Molti studi hanno dimostrato gli stretti rapporti esistenti tra le patologie rino-sinusalì e quelle bronchiali, descrivendole come quadri clinici consequenziali della sindrome rino-sinuso-bronchiale (SRSB).^{1,2}

Anatomia funzionale

Il distretto rino-sinuso-faringo-timpanico rappresenta quello più interessante delle vie aeree superiori (VAS), in quanto sede di tre siti fisiopatologici in senso antero-posteriore (figura 1): il complesso osteomeatale (COM), il recesso sfeno-etmoidale (RSE) e il rinofaringe (RF).³

Il COM è lo spazio in cui drenano i tre seni del sistema rino-sinusale anteriore (figura 2), mentre il RSE è quello in cui drena il sistema rino-sinusale posteriore (figura 3).

Il rinofaringe è dei tre il sito che merita più attenzione: è sede del gocciolamento retronasale (*post-nasal drip*), causa delle faringo-tracheo-bronchiti discendenti; è implicato nella patogenesi delle otiti medie; è lo spazio in cui è allocata la tonsilla adenoidea (figura 4).⁴

Dei tre siti sottolineiamo le caratteristiche anatomico-funzionali peculiari dell'età pediatrica, quali: l'assenza fino a tre anni del sistema rino-sinusale posteriore; la tuba di Eustachio corta, beante e disposta orizzontalmente, motivo per cui le otiti medie rinogene sono più frequenti nei bambini.

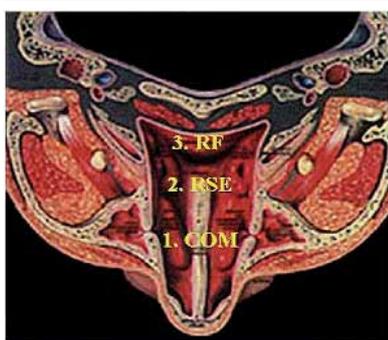
La corretta ventilazione e l'efficace

clearance mucociliare di queste "tre centraline fisiopatologiche" condiziona la salute dell'intero apparato respiratorio.

Infatti, oltre a filtrare l'aria inspirata, tali siti l'arricchiscono di ossido nitrico, molecola gassosa dalle molteplici funzioni: a livello delle alte vie aeree, l'ossido nitrico regola la motilità ciliare e inibisce la replicazione virale; a livello bronco-polmonare, oltre alle funzioni menzionate, tale gas regola il tono della muscolatura bronchiale e la resistenza vascolare polmonare, determinando un effetto broncodilatatore.^{5,6} Appunto per questo, la congestione del complesso osteomeatale, del recesso sfeno-etmoidale e del rinofaringe rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico,^{3,4} a cui seguono, molto spesso, com-

Figura 1

Distretto rino-sinuso-faringo-timpanico

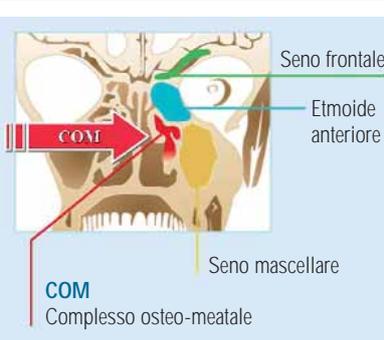


Siti fisiopatologici

1. COM: complesso osteomeatale
2. RSE: recesso sfeno-etmoidale
3. RF: rinofaringe

Figura 2

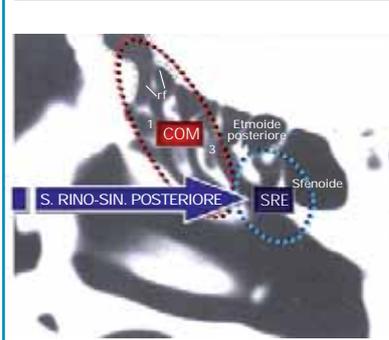
Sistema rino-sinusale anteriore



Complesso osteomeatale: dall'alto in basso riconosciamo il seno frontale, il seno etmoidale anteriore e il seno mascellare

Figura 3

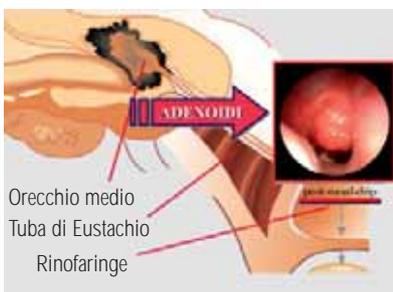
Sistema rino-sinusale posteriore



Recesso sfeno-etmoidale: in senso antero-posteriore seno etmoidale posteriore e seno sfenoidale

Figura 4

Rinofaringe



Dall'alto in basso: unità tubo-timpanica, tonsilla adenoidea e gocciolamento retronasale

plicanze infettive, per una secondaria proliferazione batterica (figura 5).

Il coinvolgimento batterico può interessare COM e/o RSE, determinando una rino-sinusite anteriore e/o posteriore (figura 5), oppure, attraverso la tuba di Eustachio, coinvolgere la cavità timpanica, causando un'otite media (figura 6), ovvero, in caso di *post-nasal drip*, diffondere alle restanti vie aeree medio-inferiori, determinando la sindrome rino-sinuso-laringo-tracheo-bronchiale (figura 7).

La reazione infiammatoria che si sviluppa in seguito a un'infezione virale o batterica ha normalmente l'effetto di distruggere i patogeni, ma talvolta può innescare una serie di eventi che possono portare all'alterazione funzionale della mucosa respiratoria.⁷

Infatti, se da un lato la fase vascolare della reazione infiammatoria (prima fase) è importante per permettere al-

le difese dell'organismo di arrivare nel sito dell'infezione e di espletare la loro funzione, dall'altro le sostanze liberate durante la fase tissutale (seconda fase) innescano spesso un meccanismo autoalimentante e degenerativo dell'infiammazione.

Se le forme infettive, per l'immaturità immunologica, raggiungono un picco di maggiore incidenza nell'età neonatale-prescolare, le forme vasomotorie (allergiche e non) colpiscono maggiormente i bambini in età scolare, gli adolescenti e gli adulti.⁸ Delle forme infettive, le acute sono essenzialmente virali, mentre le croniche, per lo più batteriche, sono secondarie alla mancata guarigione delle flogosi acute, alla cui origine ci sono cause locali (ipertrofia della tonsilla faringea, malformazioni anatomiche e funzionali) e generali (allergia, alterazioni mucociliari, deficit immunologici).⁹

Le forme vasomotorie sono riconducibili all'alterazione della vasomotilità nasale, IgE-mediata, nelle forme allergiche, o secondaria a diversi tipi di cellule (eosinofili, mastociti, neutrofili) e di mediatori chimici (adrenergici, colinergici, istaminergici) nelle forme non allergiche.¹⁰

Nelle forme allergiche elevate quantità di IgE si legano ai basofili (circolanti) e ai mastociti (tissutali); il legame a ponte dell'antigene con due IgE specifiche scatena la degranulazione delle suddette cellule e la conseguente liberazione di potenti mediatori flogistici immediati (istamina, triptasi, prostaglandine e leucotrieni) e tardivi (citochine).

La quota di allergene capace di provo-

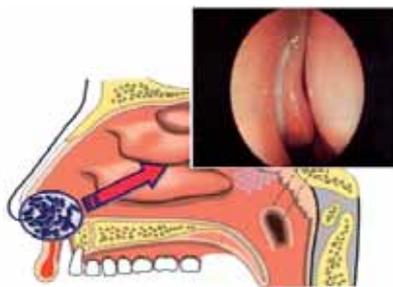
care una pronta risposta sintomatologica nasale diventa progressivamente più bassa, dopo stimoli allergenici ripetuti e protratti nel tempo, per un fenomeno definito "effetto priming"; ciò testimonia la presenza di un'infiammazione nasale persistente per cui la mucosa nasale sarebbe più pronta a reagire, anche in presenza di bassi livelli di allergene, analogamente a quanto succede per l'asma, aprendo la strada all'ipotesi formulata da Ciprandi et al sull'esistenza di una "flogosi nasale minima persistente".¹¹ La persistente esposizione all'allergene ha per conseguenza anche la comparsa di molecole di adesione epiteliali, come l'ICAM 1, principale recettore dei rhinovirus (motivo della maggiore suscettibilità del bambino allergico alle infezioni virali).

Sostanzialmente, sia le forme infettive sia quelle vasomotorie hanno un meccanismo fisiopatologico unitario: la mucosa respiratoria presenta una diffusa distribuzione sottomucosa di cellule immunoflogistiche, che determinano una condizione infiammatoria di base, fisiologica e a scopo protettivo. Stimoli diversi possono indurre l'iperreattività di tale condizione flogistica, inducendone uno stato patologico.

Partendo da queste premesse, l'attuale approccio terapeutico si è indirizzato non solo verso la risoluzione dei sintomi clinici, ma anche al controllo a lungo termine di tale condizione di iperreattività patologica basale, riducendo l'edema della mucosa nasale e, in modo particolare, dei tre siti COM, RSE e RF.

Figura 5

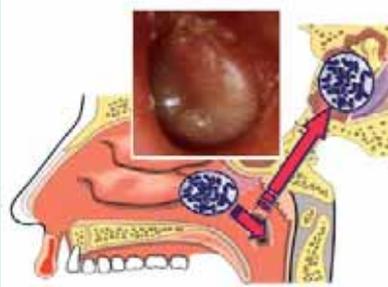
Rinosinusite



Il complesso osteo-meatale di destra è occupato da essudato purulento

Figura 6

Rino-otite



La membrana timpanica è totalmente estroflessa dall'essudato purulento

Figura 7

Rino-laringo-tracheite



Iperemia del distretto laringo-tracheale

Diagnosi

- Nella pratica clinica sarà utile raccogliere sempre un'attenta anamnesi familiare per valutare la presenza di familiarità immuno-allergica.
 - L'anamnesi personale dovrà indagare sull'esistenza di coesistenti manifestazioni atopiche (eczema, bronchiti asmatiformi ricorrenti, ecc) e dovrà valutare l'età di insorgenza dei sintomi, la durata, la stagionalità, le variazioni giornaliere, l'associazione con altre manifestazioni cliniche.
 - In merito agli esami strumentali non si può prescindere dall'indagine video-endoscopica con sistemi a fibre ottiche (figura 8). Tale metodica offre possibilità diagnostiche in precedenza inimmaginabili, soprattutto nell'inquadramento dei tre siti fisio-patologici in senso antero-posteriore.
- La nostra Scuola, anche in ambito pediatrico, utilizza ottiche rigide (a campo visivo di 0°/30°/90° e con diametro di 2.7/4 mm) più maneggevoli e affidabili, relegando l'uso di quelle flessibili solo all'età neonatale e ai pazienti non collaboranti.
- Qualora ne sussistano i presupposti clinico-anamnestici, sarà sempre utile un inquadramento allergologico, che se negativo nei risultati potrà essere supportato dallo studio citologico del secreto nasale (per la

ricerca di mastociti, eosinofili e neutrofili), utile e semplice nella sua esecuzione e in grado di indagare il 75% di riniti vasomotorie non allergiche, la cui eziopatogenesi è solo citologica.

- Un'altra procedura che spesso si esegue in pazienti affetti da flogosi ricorrenti è l'esame colturale di tamponi nasali. Ciò consente di identificare l'agente patogeno responsabile, sia esso un batterio o un micete, per eseguire successivamente una terapia specifica.¹²
- Laddove il paziente lamenta difficoltà alla respirazione nasale è possibile quantificare tale impedimento con la rinomanometria (studiando i flussi inspiratori) e qualificarne causa e sede con la rinometria acustica (utilizzando uno stimolo sonoro).
- Se dopo diagnosi endoscopica, accertante l'interessamento sinusale e/o otologico, la terapia medica non risulti efficace e ci siano i segni di complicanze, il ricorso alle tecniche radiologiche di immagine è più che legittimato. A tal proposito va sottolineata l'utilità delle tecniche radiologiche standard solo per la valutazione dello sviluppo, della pneumatizzazione e dell'integrità delle vie aeree superiori, mentre la TAC offre un valido supporto per lo studio neuro-radiologico delle strutture ossee e dei tessuti molli. Con le moderne apparecchiature è possibile,

mediante un'unica acquisizione volumetrica, un'esplorazione globale del massiccio facciale, associata a ricostruzioni bi- e tridimensionali di elevata accuratezza; il volume può inoltre essere ricostruito dall'interno, consentendo immagini di endoscopia virtuale molto vicine alla realtà anatomica. Nel caso dei seni paranasali tutti questi dati sono necessari per lo studio mirato di strutture di piccole dimensioni, come il complesso osteo-meatale.

La TAC è in genere di scarsa utilità nelle flogosi acute, mentre è indispensabile nella valutazione delle eventuali complicanze. Nelle flogosi croniche la TAC consente un ottimale bilancio di estensione, permettendo una corretta diagnosi differenziale.

La risonanza magnetica nucleare consente una maggiore panoramicità nello studio dei vari distretti, evitando la somministrazione di radiazioni ionizzanti. Può essere utile per valutare meglio il rapporto del tessuto con il periostio ed è più indicata nel sospetto di patologia neofornativa.¹³

Terapia

La terapia delle patologie congestive del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico è strettamente legata a una precisa definizione eziopatogenetica dell'ostruzione stessa, richiedendo spesso l'integrazione delle competenze di molteplici specialisti.

Le misure terapeutiche da utilizzare andranno adattate in base all'età del soggetto, alla gravità e all'espressività temporale delle manifestazioni, con l'obiettivo di:

- ridurre la flogosi;
- risolvere i sintomi;
- prevenire le recidive al fine di conseguire un significativo miglioramento della qualità di vita;
- somministrare farmaci con più basso assorbimento sistemico e più alta recettorialità tissutale;
- coinvolgere il paziente nel programma terapeutico (figura 9).

Negli atti conclusivi della consensus conference dell'European Fede-

Figura 8

Fibro-endoscopia delle vie aeree superiori

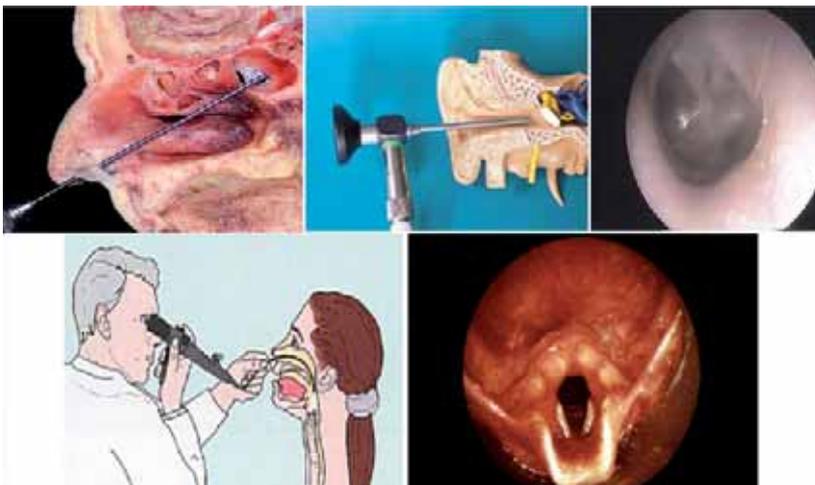
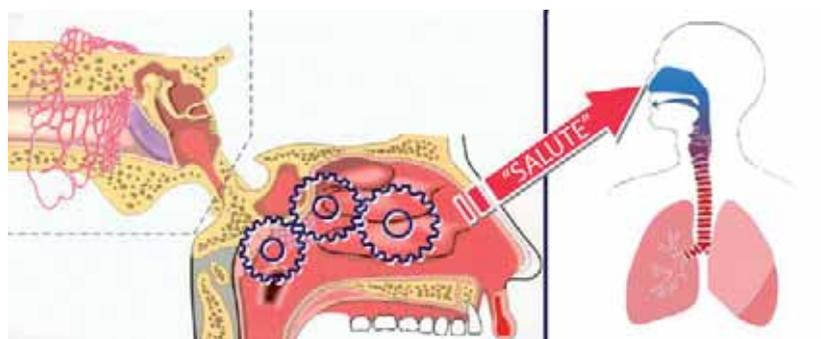


Figura 9

Obiettivo della terapia delle flogosi delle vie aeree superiori



Riattivare il complesso osteo-meatale, il recesso sfeno-etmoidale e il rinofaringe

ration of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) del 2000 sulle flogosi delle VAS gli autori rilevarono la necessità di orientare la terapia medica delle patologie congestive nasali verso metodiche atte a ripristinare il fragile eco-sistema della mucosa respiratoria, senza però indicarne alcuna.

Noi crediamo che la terapia inalatoria rappresenti l'opzione terapeutica più adatta a tale scopo: la terapia inalatoria oltre a offrire tutti i vantaggi propri di ogni metodica topica (elevata concentrazione del farmaco, basse dosi terapeutiche, ridotta concentrazione sistemica, rapidità d'azione, riduzione degli effetti collaterali e, cosa importante in età pediatrica, dose terapeutica non dipendente dall'assorbimento gastroenterico e dalla funzionalità epato-renale) si interfaccia ottimamente con le vie aeree superiori per le specifiche caratteristiche anatomico-funzionali.¹⁵ Inoltre è in grado di ripristinare la normale fisiologia del naso, donando ai suoi distretti buona ventilazione ed efficace clearance muco-ciliare. Infine, la terapia inalatoria contrasta direttamente i biofilm, recente scoperta microbiologica e causa principale delle infezioni recidivanti, in cui è indispensabile un trattamento topico (figura 10).

Purtroppo la terapia inalatoria delle VAS è eseguita spesso con pericoloso empirismo, mentre bisognerebbe rispettarne semplicemente i tre punti cardine:

- giusta indicazione terapeutica;

- corretta tecnica inalatoria;
- farmaci adatti alla nebulizzazione.

Le indicazioni terapeutiche sono ben precise: la terapia inalatoria è indicata in tutte le flogosi acute, croniche riacutizzate e ricorrenti interressanti i distretti delle VAS, inoltre si integra ottimamente con le terapie sistemiche.

La tecnica inalatoria è argomento di estremo interesse perché la letteratura scientifica pur avendo sviluppato, in maniera addirittura eccessiva, una coorte infinita di lavori sulle molecole da utilizzare, ben poco ha prodotto sulle tecniche inalatorie. Eppure l'esito terapeutico non può prescindere dalla tecnica utilizzata: sarà il device inalatorio a decidere quale distretto verrà medicato dal farmaco nebulizzato.

I device inalatori infatti si differenziano tra loro per il diametro (DAMM: diametro aerodinamico mediano di massa) che imprime alle particelle nebulizzate. Se il DAMM è di grandi dimensioni, le

particelle rimarranno nelle vie aeree superiori, mentre se il DAMM è di piccole dimensioni le particelle raggiungeranno le vie aeree medio-inferiori.

Nel 2000 la European Respiratory Society¹⁶ ha istituito la terapia inalatoria distrettuale stabilendo:

- per le vie aeree superiori device endonasali con DAMM superiore ai 10 micron;
- per le vie aeree inferiori device rino-oro-buccali con DAMM inferiore ai 5 micron.

La terapia inalatoria delle VAS quindi ha quindi bisogno di tecniche inalatorie endonasali in grado di medicare perfettamente i tre siti fisiopatologici in senso antero-posteriore (COM, RSE e RF).

Nel 2004 abbiamo pubblicato i risultati di un lavoro scintigrafico in cui abbiamo esaminato le varie tecniche inalatorie comunemente usate.¹⁷ Abbiamo subito chiarito che la goccia endonasale, non essendo nebulizzata, è una tecnica assolutamente non indicata, in quanto non medica le tre centraline e raggiunge, come si vede in figura 11, rapidamente solo lo stomaco.

D'altra parte abbiamo stabilito che il "terminale ad y" è capace di medicare solo le vie aeree medie (distretto laringo-tracheale), in quanto le sue particelle hanno un DAMM fra i 5 e i 10 micron, mentre la mascherina, nebulizzando particelle con DAMM inferiore ai 5 micron, è adatta alle vie aeree inferiori. Quindi, il terminale

Figura 10

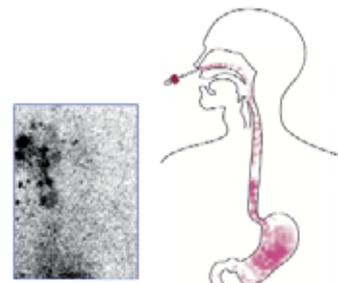
Biofilm



Biofilm di un soggetto affetto da rinosinusite cronica

Figura 11

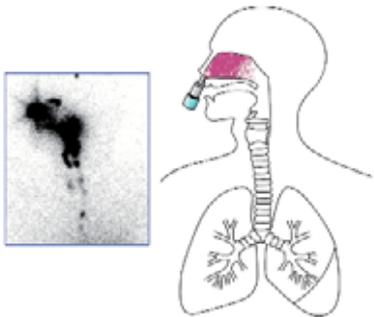
Terapia inalatoria delle vie aeree superiori: gocce nasali



Schema di penetrazione e immagine scintigrafica della goccia nasale nell'apparato digerente

Figura 12

Terapia inalatoria delle vie aeree superiori: spray predosato



ad y è utile per le tracheo-bronchiti, mentre la mascherina lo è per le broncopolmoniti.

Invece, tecnica adatta al COM e al RSE risulta essere lo spray predosato (figura 12), indicato per la congestione nasale determinata da riniti virali e vasomotorie e nelle rino-sinusiti.

Un presidio capace di medicare sia il distretto "nasale" sia quello faringeo è rappresentato dal device della fusafungina, in grado di medicare con i due dispositivi sia il naso sia la bocca.

Di tutte le molecole usate, sicuramente antibiotici e mucolitici rappresentano, in associazione ai corticosteroidi, le classi d'eccellenza nella terapia inalatoria delle VAS.

Alla somministrazione di corticosteroidi per via aerosolica possiamo associare i mucolitici, tra i quali la N-acetilcisteina (NAC) è senza ombra di dubbio la molecola più efficace nell'eliminare i biofilm, veri e propri alberghi a "5 stelle" per i batteri patogeni.

Un discorso a parte meritano gli antibiotici somministrati per via topica, il cui uso è ancora dibattuto. Premesso che il vero problema dell'antibiotico-terapia nel nuovo millennio è l'aumento delle resistenze batteriche, dovuto anche a un abuso di antibiotici sistemici (inutili nei 2/3 delle flogosi respiratorie) vige ancora un diffuso ostracismo verso una metodica (antibiotico-terapia topica) che è diffusamente impiegata in altre specialità mediche (oftalmologia, dermatologia, ecc).

Uno degli antibiotici con uno spettro

di azione mirato verso tutti i principali patogeni delle VAS e utilizzato esclusivamente per via locale è la fusafungina, la cui attività batteriostatica si esplica attraverso la modifica delle proprietà di superficie dei batteri e la funzione dei setti divisorii. Prodotto da un ceppo specifico di fungo, il *Fusarium lateritium*, la fusafungina ha dimostrato, oltre a una spiccata attività batteriostatica sugli Streptococchi di gruppo A e sugli Stafilococchi, anche un'azione inibente la capacità dell'*Haemophilus influenzae* di aderire al rinofaringe, senza indurre resistenza a se stessa o crociata con gli antibiotici comunemente prescritti nelle affezioni delle vie aeree superiori.¹⁸

L'efficacia antibatterica e antinfiammatoria della fusafungina è stata dimostrata sia nel trattamento delle riniti e delle faringiti, con riduzione dei segni e sintomi (congestione nasale, rinorrea, odinofagia, tosse, raucedine) dopo soli tre giorni di terapia, sia come farmaco coadiuvante nella terapia delle tonsilliti acute eritematose ed eritemato-pultacee. La terapia inalatoria delle VAS è indicata in tutte le flogosi acute, in quelle croniche riacutizzate e nelle riniti vasomotorie. È controindicata in tutte le forme croniche stabilizzate, nelle flogosi della tonsilla palatina, per l'incapacità dei farmaci di penetrare, e nei processi infiammatori specifici, quali TBC e lue.

Conclusioni

La pervietà respiratoria nasale e la funzionalità del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico sono fondamentali per la salute di tutto l'albero respiratorio; infatti, la congestione del complesso osteo-meatale, del recesso sfeno-etmoidale e del rinofaringe - le "centraline fisiopatologiche" - rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico, spesso complicate da proliferazioni batteriche.

La congestione nasale cronica e/o ricorrente può determinare, oltre a sintomi respiratori specifici, una serie di alterazioni del sonno e di disturbi comportamentali che si traducono in un netto peggioramento della qualità di vita, permettendoci di affermare che la pervietà e la salute dell'albero respiratorio sono alla base della salute dell'individuo.

Noi crediamo che la terapia inalatoria correttamente eseguita sia la strategia terapeutica più valida nel trattamento della congestione nasale: oltre a offrire tutti i vantaggi propri di ogni metodica topica, si interfaccia ottimamente con le caratteristiche anatomo-funzionali delle VAS. Di tutte le molecole, sicuramente antibiotici e mucolitici rappresentano, in associazione ai corticosteroidi, le classi d'eccellenza nella terapia inalatoria delle VAS.

BIBLIOGRAFIA

- Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58:691-706.
- Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J All Clin Immunol* 2003; 6:1171-83.
- Wigand ME et al. Endonasal sinus surgery with endoscopic control: from radical operation to rehabilitation of the mucosa. *Endoscopy* 1978; 10: 255-60.
- Stammlerberger H. Nasal and paranasal sinus endoscopy. A diagnostic and surgical approach to recurrent sinusitis. *Endoscopy* 1986; 18: 213-8.
- Watkins DS, Lewis RH, Bascalini KA et al. Expression and localization of the inducible isoform of nitric oxide synthase in nasal epithelium. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 211-9.
- Djuupesland PG, Chatkin JM, Qian W et al. Nitric oxide in nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol* 2001; 22: 19-32.
- Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J All Clin Immunol* 2003; 111: 520-29.
- Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD et al. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994; 94: 895-901.
- Brandzaeg P. Immunobarriers of the mucosa of the upper respiratory and digestive pathways. *Acta Otolaryngol Stockh* 1988; 105: 172-80.
- Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis. *J All Clin Immunol* 2001; 108: 2-8.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, Bagnasco M, Canonica GW. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 971-9.
- Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 185-9.
- Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. *J All Clin Immunol* 2000; 105: 605-9.
- Meltzer Eli O. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J All Clin Immunol* 2001; 108: 45-53.
- Ivarsson M, Ebenfelt A, Lundberg C. Do the leukocytes in the surface secretion on the adenoid have an immunological function? *Acta Otolaryngol* 1997; 117: 872-8.
- Diot P, Bonfil P et al. Proposed guidelines for aerosoltherapy by means of nebulizers in France. *Eur Resp Rev* 2000; 10: 72: 206-9.
- Di Berardino A, Varricchio A, Teti L. Two basic parameters to standardize the delivery of aerosolized drugs. *Respiratory Drug Delivery* 2004; 9: 315-8.
- German-Fattal M. Fusafungine, an antimicrobial with anti-inflammatory properties in respiratory tract infections. Review, and recent advances in cellular and molecular activity. *Clinical Drug Investig* 2001; 21: 653-70.