

Angelo Francesco Capristo - Giorgio Ciprandi - Attilio Varricchio

**LE FLOGOSI RICORRENTI
DEL DISTRETTO
RINO-SINUSO-FARINGEO**

LE FLOGOSI RICORRENTI DEL DISTRETTO RINO-SINUSO-FARINGEO

Prof. Angelo Francesco Capristo

*Direttore del Servizio Autonomo di Asma e Fisiopatologia Respiratoria Infantile "Maurizio Miraglia Del Giudice"
Dipartimento di Pediatria "F. Fede", Seconda Università degli Studi di Napoli*

Dott. Giorgio Ciprandi

Dirigente Medico Allergologo, Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino" di Genova

Dott. Attilio Varricchio

*Servizio di Foniatria ed Audiologia, Seconda Università degli Studi di Napoli
U.O.C. di O.R.L., "Ospedale S. Gennaro"- ASL Napoli 1*

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o conservata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma, o con qualsiasi sistema elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, registrazioni o altro senza un'autorizzazione scritta da parte dell'Editore.

© 2008 by MEDISERVE S.r.l.
Milano – Firenze – Napoli
contact@mediserve.it
www.mediserve.it

SOMMARIO

INTRODUZIONE

DIAGNOSI

TERAPIA

CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

LE FLOGOSI RICORRENTI DEL DISTRETTO RINO-SINUSO-FARINGEO

Angelo Francesco Capristo¹, Giorgio Ciprandi², Attilio Varricchio³

¹ *Direttore del Servizio Autonomo di Asma e Fisiopatologia Respiratoria Infantile "Maurizio Miraglia Del Giudice"
Dipartimento di Pediatria "F. Fedele", Seconda Università degli Studi di Napoli*

² *Dirigente Medico Allergologo, Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino" di Genova*

³ *Servizio di Foniatria ed Audiologia, Seconda Università degli Studi di Napoli
U.O.C. di O.R.L., "Ospedale S. Gennaro" - ASL Napoli 1*

INTRODUZIONE

L' integrità del distretto rino-sinuso-faringeo condiziona la salute di tutto l'albero respiratorio. Molti studi, infatti, hanno dimostrato gli stretti rapporti esistenti tra le patologie rino-sinuso-faringee e quelle bronchiali, descrivendole come quadri clinici consequenziali della sindrome rino-sinuso-bronchiale (S.R.S.B.) (1,2).

ANATOMIA FUNZIONALE DEL DISTRETTO RINO-SINUSO-FARINGO-TIMPANICO

Il distretto rino-sinuso-faringeo è il più interessante delle vie aeree superiori (VAS), in quanto sede di tre siti fisiopatologici (Fig. 1): in senso antero-posteriore, il complesso ostio-meatale (COM), il recesso sfenoetmoidale (RSE) e il rinofaringe (RF) (3).

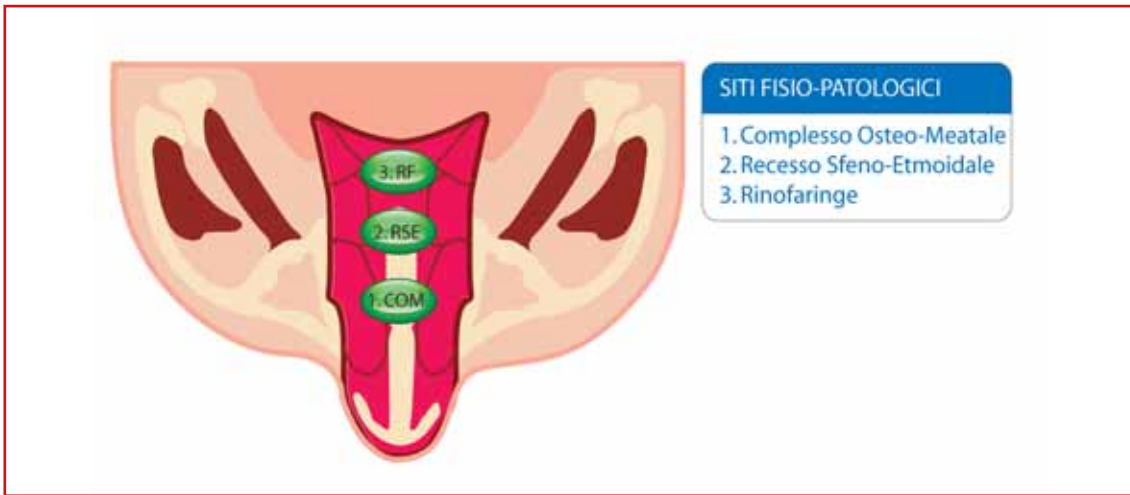


Figura 1. Distretto rino-sinuso-faringeo.

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



Figura 2. Complesso ostio-meatale: dall'alto in basso riconosciamo il seno frontale, il seno etmoidale anteriore e il seno mascellare.

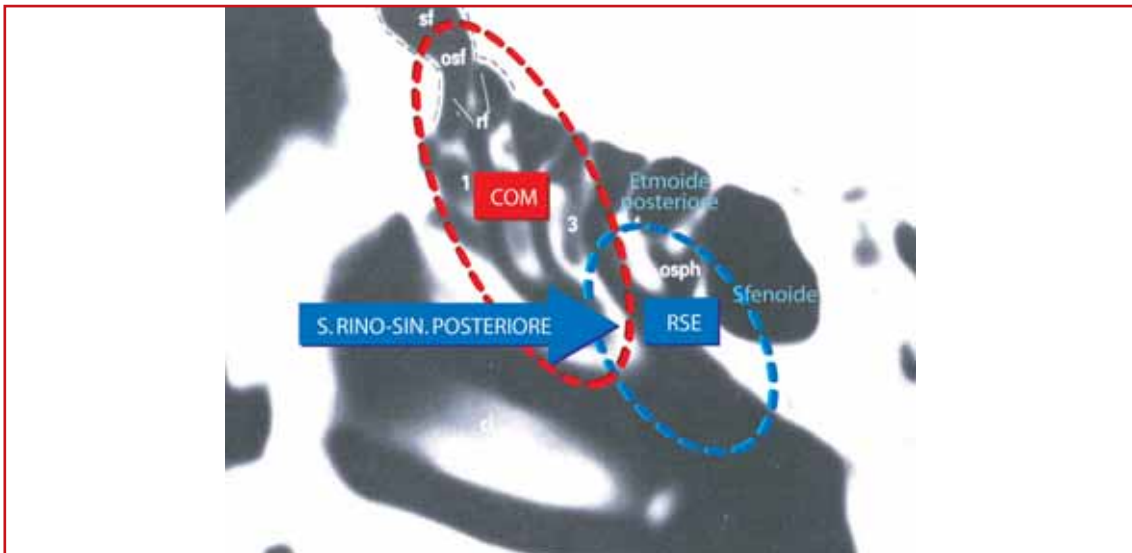


Figura 3. Recesso sfeno-etmoidale: in senso antero-posteriore riconosciamo il seno etmoidale posteriore e il seno sfenoidale.

Il RF è dei tre il sito che merita più attenzione: infatti, è sede del *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 (Fig. 4) (4).

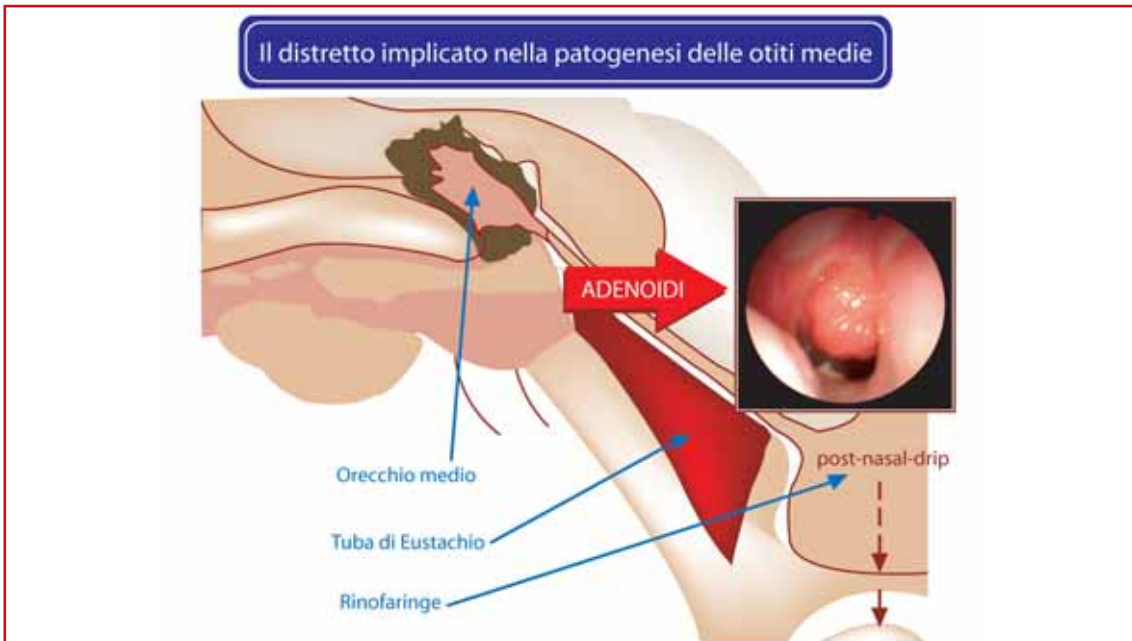


Figura 4. Rinofaringe: dall'alto in basso riconosciamo l'unità tubo-timpanica, la tonsilla adenoidea e il post-nasal drip.

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 ed 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 di COM, RSE e RF rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico (3,4), a cui seguono molto spesso complicanze infettive, per una secondaria proliferazione batterica (Fig. 5).

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

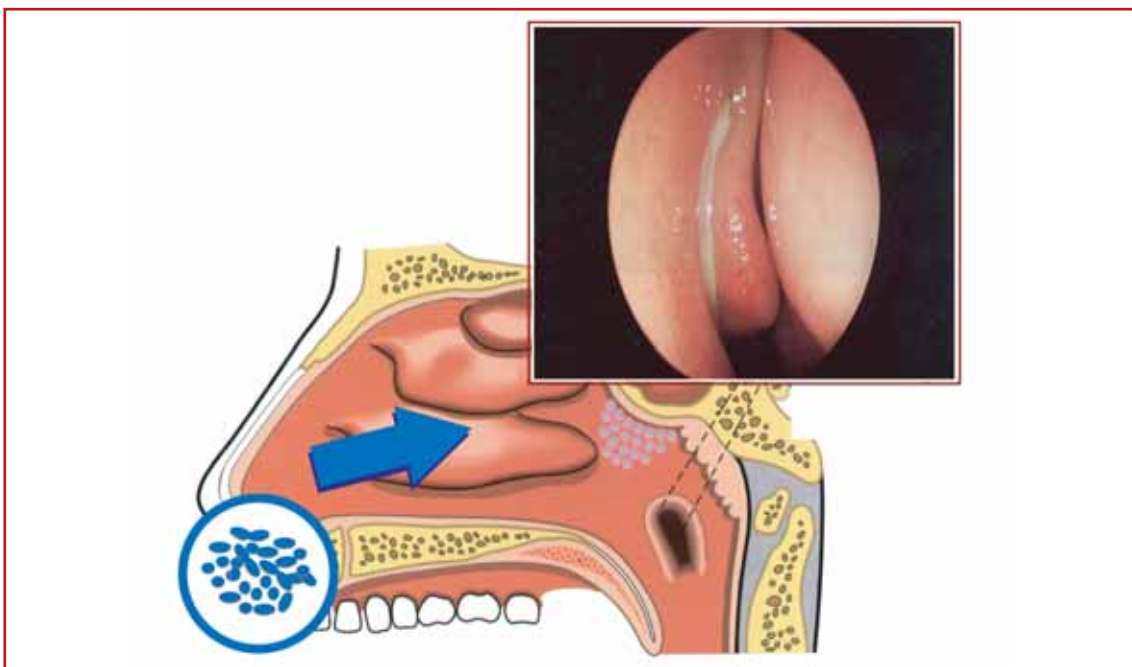


Figura 5. Rinosinusite: il COM di destra è occupato da essudato purulento.

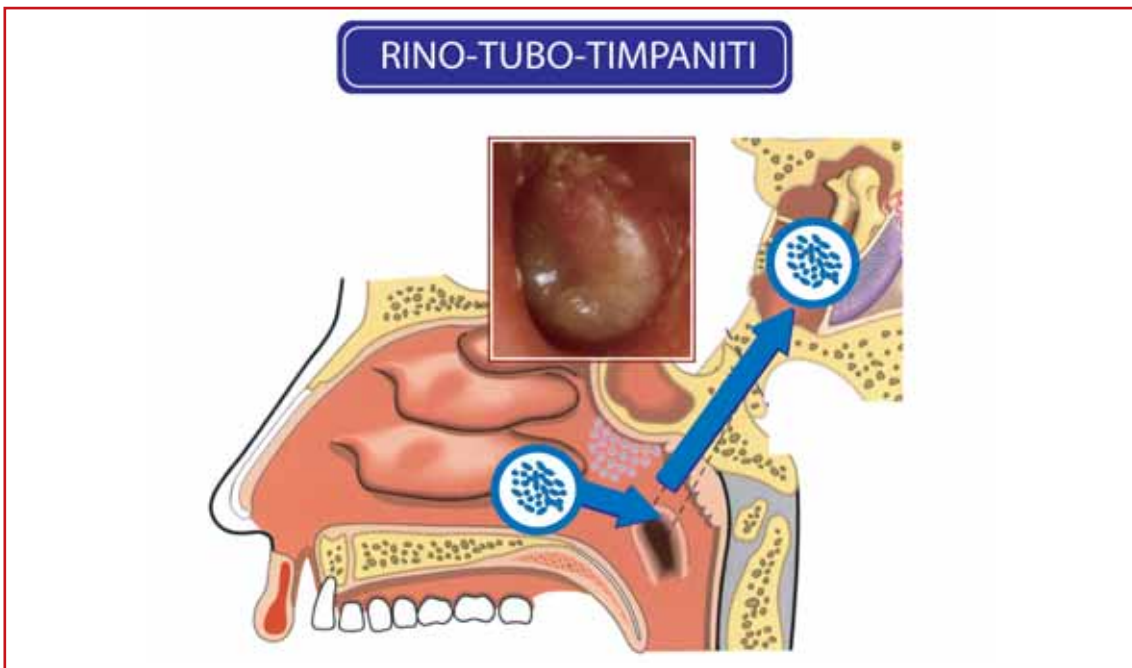


Figura 6. Rino-otite: la membrana timpanica sinistra appare totalmente estroflessa dall'essudato purulento.

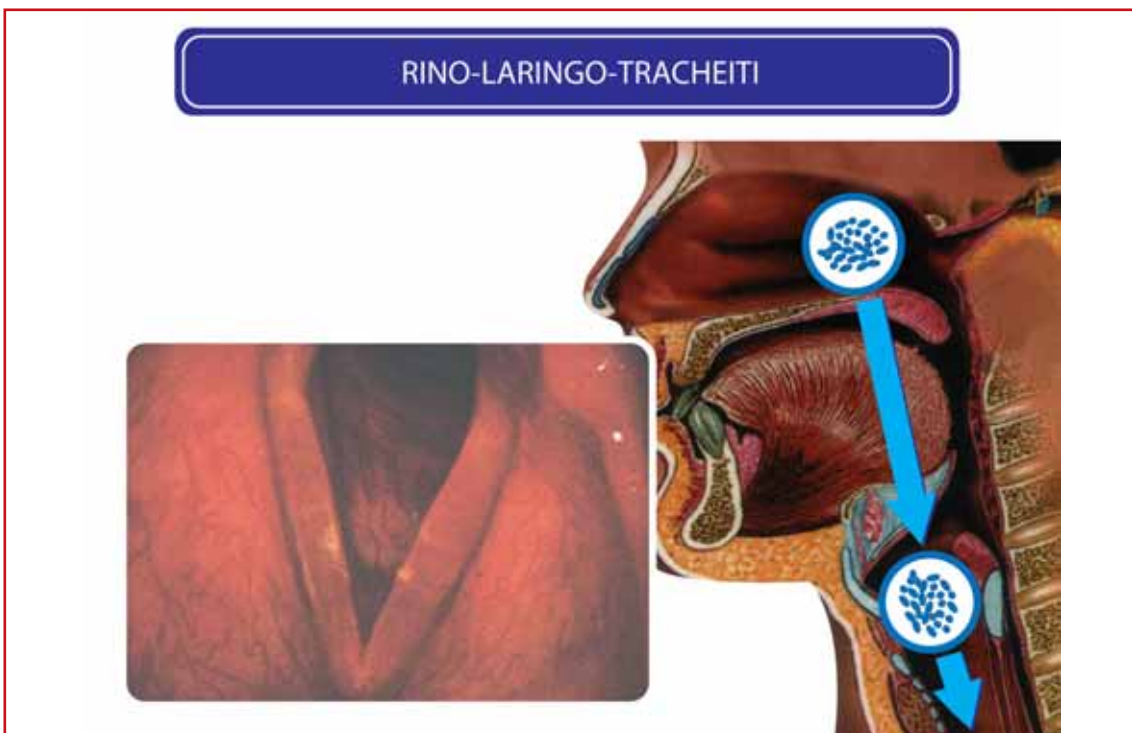


Figura 7. Rino-laringo-tracheite: iperemia del distretto laringo-tracheale.

In un recente lavoro di Cotichia, è stata dimostrata la presenza di biofilm batterici (modalità strategica di sopravvivenza dei batteri e prima causa delle infezioni ricidivanti) nel rinofaringe del 95% di bambini affetti da infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori (7) (Fig. 8).



Figura 8. Biofilm.

La congestione nasale diventa, quindi, condizione iniziale delle flogosi rino-sinuso-faringee, la cui persistenza favorisce, dapprima, la sovrapposizione batterica e, successivamente, la formazione di biofilm, che ad intermittenza, ciclicamente rilascerebbero colonie batteriche in grado di colonizzare tutte le vie aeree.

Tale "congestione" riconosce nell'infiammazione (infettiva e/o allergica) della mucosa respiratoria il suo momento patogenetico fondamentale (8) e può essere genericamente definita come un gruppo eterogeneo di patologie (classificate, solo per scopi didattico-schematici, in riniti, rino-sinusiti, e rino-faringiti) caratterizzate

essenzialmente, dalla presenza di uno o più dei seguenti sintomi: ostruzione respiratoria nasale, rinorrea, iposmia, rinolalia, ipoacusia, prurito e starnutazioni, talora associati a sintomi oculari quali chemosi, prurito, lacrimazione, iperemia e sensazione di corpo estraneo.

Se le forme infettive, per l'immaturità immunologica, raggiungono un picco di maggiore incidenza nell'età neonatale-prescolare, le forme infiammatorie (allergiche e non) colpiscono maggiormente i bambini in età scolare, gli adolescenti e gli adulti (9).

Delle forme infettive, quelle acute sono essenzialmente virali, mentre quelle 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) (10).

Le riniti allergiche sono caratterizzate da una risposta infiammatoria IgE-mediata e da un infiltrato tipicamente eosinofilo.

Le forme infiammatorie sono riconducibili all'alterazione della vasomotilità nasale o sono secondarie all'infiltrazione flogistica ad opera di vari stipiti cellulari (eosinofili, mastociti, neutrofili) o al rilascio di mediatori chimici (adrenergici, colinergici, istaminergici) (11).

Sostanzialmente, sia le forme infettive che quelle infiammatorie 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 della mucosa alla condizione flogistica, determinandone uno stato patologico (12).

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.

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 asmatiche 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. Tale metodica offre possibilità diagnostiche in precedenza inimmaginabili, soprattutto nell'inquadramento dei tre siti COM, RSE e RF. 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 ed 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, supportato dallo studio citologico della mucosa nasale per la ricerca di eosinofili, neutrofili o mastociti, cellule responsabili delle forme infiammatorie non allergiche (13).

Solo in caso di diagnosi endoscopica accertante l'interessamento sinusale e/o dell'orecchio medio, è legittimato il ricorso alle tecniche di immagine radiologica: la TC è in grado di studiare esaurientemente il sistema osseo, mentre la RMN è di estrema utilità nella definizione di patologie interessanti i tessuti molli (14).

Laddove si verifichi una congestione cronica nasale, oltre ai sintomi respiratori specifici (ostruzione, rinolalia, iposmia ...), si dovranno esaminare e valutare una serie di sintomi, che vanno dalle alterazioni del sonno: dal russamento semplice fino alla sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS), responsabili di una serie di disturbi comportamentali, notturni (sonno interrotto, enuresi) e/o diurni (sonnolenza, cefale, apatia, aggressività, incapacità di concentrazione) (15).

TERAPIA

Risulta chiaro, pertanto, da quanto esposto precedentemente, che ogni strategia terapeutica delle flogosi rino-sinuso-faringee, ha lo scopo di ripristinare la pervietà respiratoria e la clearance mucociliare del distretto.

La terapia delle flogosi del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico è strettamente legata ad 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;
- tissutale;
- coinvolgere il paziente nel programma terapeutico (Fig. 9).

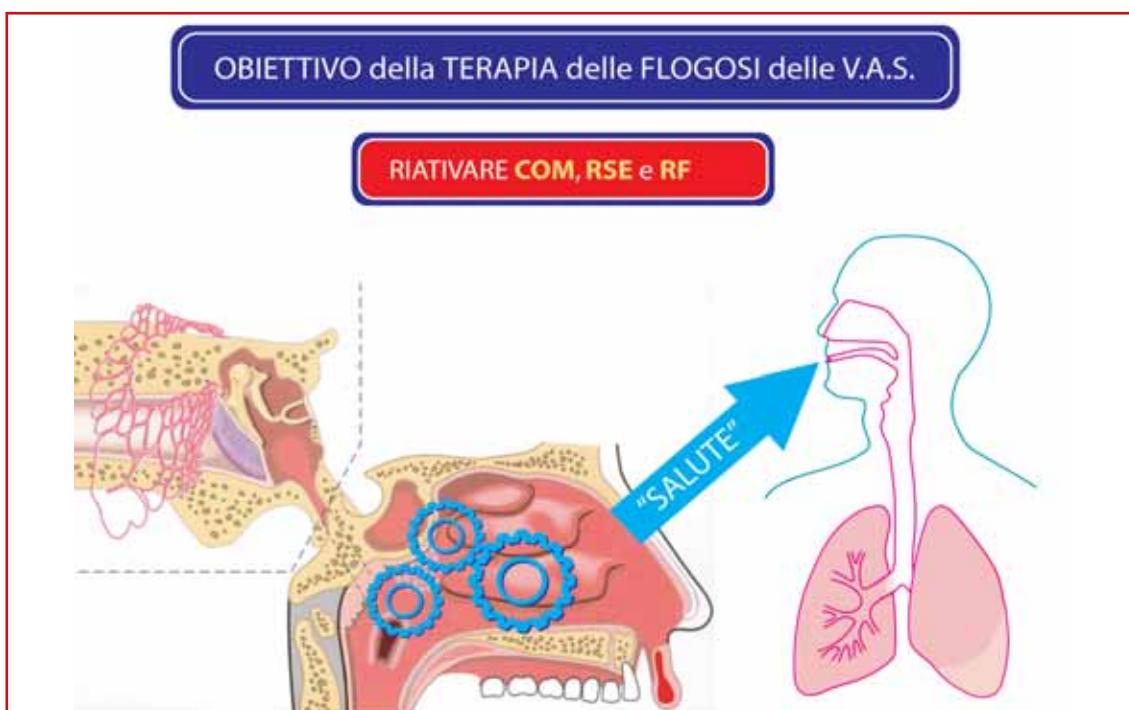


Figura 9. Obiettivo della terapia delle flogosi delle VAS.

Negli atti ufficiali conclusivi della Consensus Conference dell'EUFOS 2000 sulle flogosi delle VAS, gli Autori rilevarono la necessità di orientare la terapia medica delle patologie congestizie nasali verso metodiche atte a ripristinare il fragile ecosistema della mucosa respiratoria, senza però, indicarne alcuna.

Noi crediamo che la **terapia inalatoria** rappresenti l'opzione terapeutica più adatta a tale scopo. Infatti, la terapia inalatoria, oltre ad offrire tutti i vantaggi propri di ogni metodica topica (elevata concentrazione del farmaco, piccolissime dosi terapeutiche, ridotta concentrazione sistemica, rapidità d'azione, riduzione degli effetti collaterali e, cosa importante in età pediatrica e geriatrica, dose terapeutica non dipendente dall'assorbimento gastroenterico e dalla funzionalità epatorenale) si interfaccia ottimamente con le VAS, per le specifiche caratteristiche anatomico-funzionali (16). Inoltre, è in grado di ripristinare la normale fisiologia del naso, donando ai suoi siti buona ventilazione ed efficace clearance muco-ciliare. Infine, la terapia inalatoria contrasta direttamente i biofilm, recente scoperta microbiologica, che rappresentano una peculiare modalità strategica di sopravvivenza dei batteri.

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

1. la giusta indicazione terapeutica;
2. la corretta tecnica inalatoria;
3. i farmaci adatti alla nebulizzazione.

Le indicazioni terapeutiche sono ben precise: la terapia inalatoria è indicata in tutte le flogosi acute, croniche riacutizzate e ricorrenti interessanti il distretto rinosinusofaringeo. 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, infatti, a decidere quale distretto verrà medicato dal farmaco nebulizzato. Infatti, i device inalatori si differenziano tra loro per il diametro (DAMM: Diametro Aerodinamico Mediano di Massa) che imprimono alle particelle nebulizzate; se il DAMM è di grandi dimensioni, le particelle rimarranno nelle VAS; se, invece, il DAMM è di piccole dimensioni, le particelle raggiungeranno le vie aeree

medio-inferiori. Nel 2000 la *European Respiratory Society* ha istituito la terapia inalatoria distrettuale (17), 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 bisogno di tecniche inalatorie endonasali in grado di medicare perfettamente COM, RSE e RF.

Nel 2004 pubblicammo i risultati di un lavoro scintigrafico, in cui esaminammo le varie tecniche inalatorie comunemente usate (18). Subito chiarimmo che la goccia endonasale, non essendo nebulizzata, è una

tecnica assolutamente non indicata, in quanto non medica le tre centraline e, come si vede in figura 10, raggiunge rapidamente solo lo stomaco!

D'altra parte, stabilimmo che il "terminale ad y" è capace di medicare soltanto 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 ad y" è utile per le tracheo-bronchiti, mentre la mascherina lo è per le bronco-polmoniti.

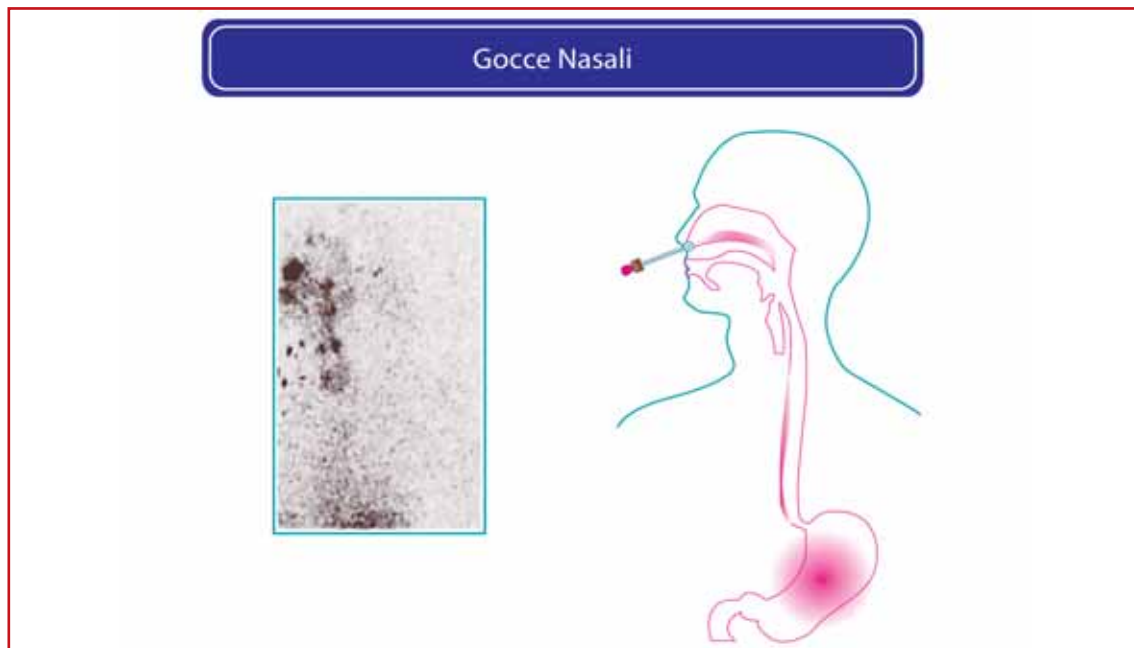


Figura 10. Schema di penetrazione ed immagine scintigrafica della goccia nasale nell'apparato digerente.

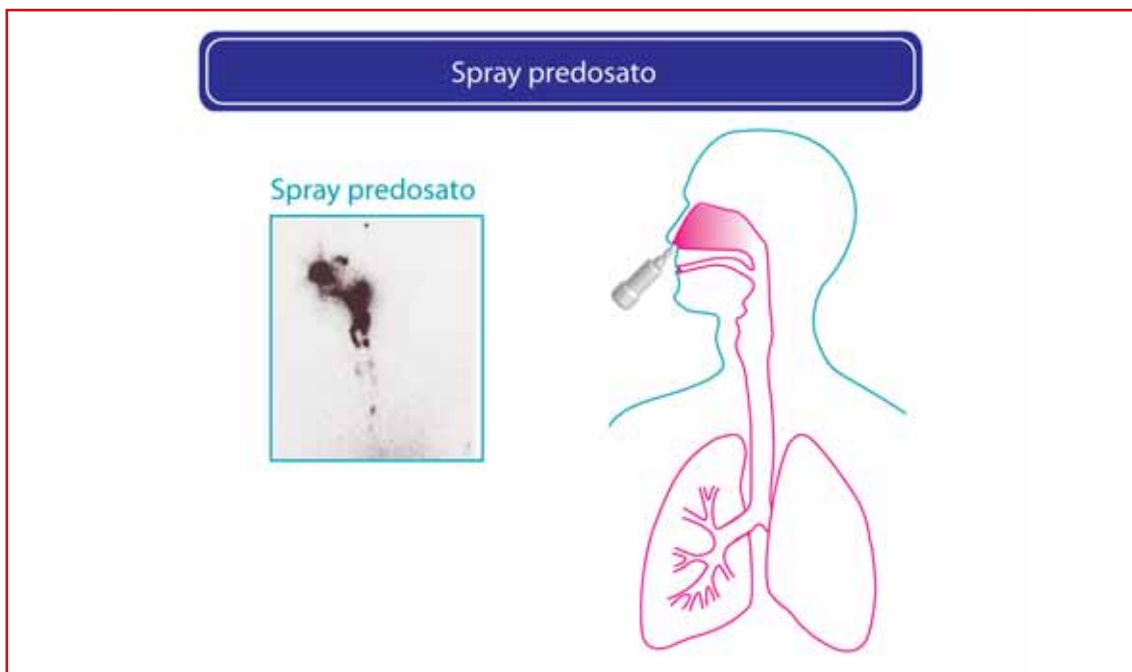


Figura 11. Spray predosato.

Invece, tecnica adatta al COM e al RSE risulta essere lo spray predosato (Fig. 11), indicato per la congestione nasale determinata da riniti virali e vasomotorie e nelle rino-sinusiti.

Laddove è necessario medicare perfettamente anche il RF, situato posteriormente nella fossa nasale, è opportuno utilizzare un'ampolla aerosolica specifica come la doccia nasale (Fig. 12), capace di detergere la cavità nasale, rimuovendone gli essudati mucosi, che nel bambino sono un problema da non trascurare (19).

Dopo aver definito la giusta indicazione terapeutica e la corretta tecnica inalatoria, è necessario stabilire quali farmaci siano adatti alla nebulizzazione e come debbano essere impiegati.

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

Tra i corticosteroidi somministrati per via inalatoria, il mometasone furoato rappresenta quello più valido in formulazione spray, con il più basso assorbimento sistemico, a la più alta recettorialità tissutale (20,21,22).

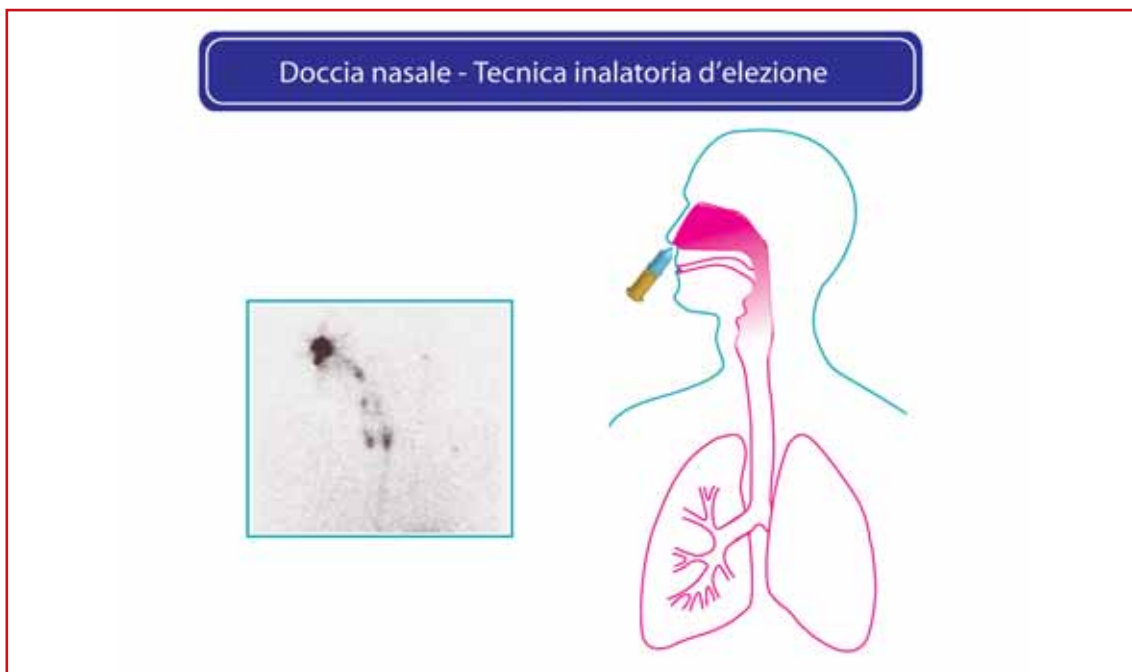


Figura 12. Doccia nasale.

Tra quelli usati per l'aerosolterapia, spicca il flunisolide, unica molecola sintetizzata per le VAS, in quanto è l'unico, tra i corticosteroidi, a possedere l'idrosolubilità, cioè la capacità di sciogliersi completamente nel solvente a formare una soluzione (23). Tale proprietà consente: una fine, costante e omogenea nebulizzazione, un'elevata bio-compatibilità con altre molecole nelle miscele terapeutiche e la penetrazione negli essudati mucosi (spiccata idrofilia).

Nella terapia inalatoria delle VAS, l'uso dei mucolitici è ritenuto indispensabile per rimuovere gli essudati mucosi, favorendo l'azione delle altre molecole (specialmente dei corticosteroidi).

La N-Acetil-Cisteina (NAC) è senz'ombra di dubbio la molecola più efficace nell'eliminare il muco e nel disgregare i biofilm batterici, veri e propri alberghi a "5 stelle" per i patogeni, come si osserva nella figura 13. La N-Acetil-Cisteina (NAC) è in grado di disgregare i biofilm e favorire l'azione dell'antibiotico, in grado di penetrare negli strati profondi, "eradicando" completamente i micro-organismi patogeni responsabili dell'infezione.

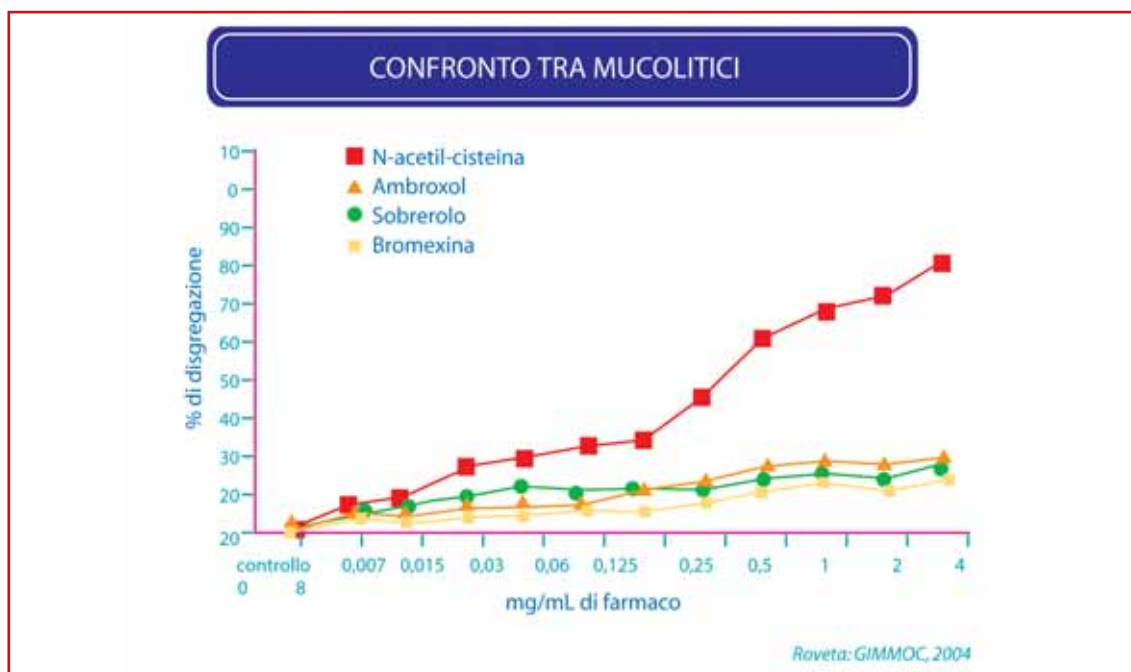


Figura 13. Confronto tra mucolitici.

Un discorso a parte meritano **gli antibiotici** somministrati per via aerosolica, il cui uso è ancora oggetto di discussione. Premesso che il vero problema dell'antibiotico-terapia nel nuovo millennio è l'aumento delle resistenze batteriche, non si spiega questo ostracismo verso una metodica che è diffusamente impiegata in altri ambiti terapeutici con varie formulazioni galeniche (colliri, gocce otologiche, pomate e creme dermatologiche).

Gli antibiotici in commercio con caratteristiche adatte all'aerosolterapia sono pochi. Essi devono possedere, innanzitutto, un'azione battericida che dipenda dalla dose e non dal tempo, preparati in soluzione acquosa, in modo tale da non essere potenzialmente assorbiti.

La loro ciliotossicità si esplica solo a concentrazioni elevate. Lo studio di Tsubokawa ha indicato per ogni molecola la concentrazione massima entro la quale non si esplicherebbe azione ciliotossica (24). Le soluzioni antibiotiche che si usano hanno concentrazioni di molto inferiori a quelle indicate dal ricercatore giapponese (25). Partendo da tali evidenze, abbiamo dimostrato in un nostro lavoro che l'uso di tobramicina nebulizzata al 3% vs l'amoxicillina/acido clavulanico, non solo offre

risultati biocompatibili, ma addirittura superiori, a fronte di ridottissimi effetti collaterali e bassi costi terapeutici (26). Dimostrata l'efficacia della metodica, abbiamo studiato nelle rinofaringiti batteriche pediatriche l'associazione NAC e Tiamfenicolo (TAF), l'antibiotico per inalazioni a più ampio spettro d'azione che, in associazione alla NAC, rappresenta l'unica terapia aerosolica ufficiale indicata per tutte le affezioni respiratorie. In questo studio abbiamo dimostrato l'eradicazione batterica e la risoluzione della sintomatologia "nasale" in oltre l'85% dei pazienti trattati (27).

CONCLUSIONI

La funzionalità del distretto rino-sinuso-faringeo sono fondamentali per la salute di tutto l'albero respiratorio; infatti, la congestione di COM, RSE e RF, "centraline fisiopatologiche", rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi del distretto, spesso complicate da infezioni 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; infatti, oltre ad offrire tutti i vantaggi propri di ogni metodica topica, si interfaccia ottimamente con le caratteristiche anatomico-funzionali delle VAS.

All'uso dei corticosteroidi inalatori, riteniamo valida l'associazione con mucolitici ed antibiotici, laddove sia dimostrata la presenza di batteri.

BIBLIOGRAFIA

1. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691-706.
2. Togias A. Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration. *J All Clin Immunol* 2003;6:1171-83.
3. Wigand ME, et al. Endonasal sinus surgery with endoscopic control: from radical operation to rehabilitation of the mucosa. *Endoscopy* 1978;10:255-60.
4. Stammberger H. Nasal and paranasal sinus endoscopy. A diagnostic and surgical approach to recurrent sinusitis. *Endoscopy* 1986;18:213-8.
5. Watkins DS, Lewis RH, Bascalin KA, et al. Expression and localization of the inducible isoform of nitric oxide synthase in nasal epithelium. *Clin Exp Allergy* 1998;28:211-9.
6. Djiupesland PG, Chatkin JM, Qian W, et al. Nitric oxide in nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol* 2001;22:19-32.
7. 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;133:110-4.
8. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J All Clin Immunol* 2003;111:S520-529.
9. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895-901.
10. Brandzaeg P. Immunobarriers of the mucosa of the upper respiratory and digestive pathways. *Acta Otolaryngol Stockh* 1988;105:172-80.
11. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis. *J All Clin Immunol* 2001; 108:S2-S8.
12. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:971-9.
13. Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:185-9.
14. Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. *J All Clin Immunol* 2000;105: S605-609.
15. Meltzer Eli O. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J All Clin Immunol* 2001;108:S45-53.
16. Ivarsson M, Ebenfelt A, Lundberg C. Do the leukocytes in the surface secretion on the adenoid have an immunological function? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997;117:872-8.

17. Diot P, Bonfil P, Faurisson F, et al. Proposed guidelines for aerosol therapy by means of nebulizers in France. *Eur Resp Rev* 2000;10:206-9.
18. Di Bernardino A, Varricchio A, Teti L. Two basic parameters to standardize the delivery of aerosolized drugs. *Respiratory Drug Delivery* 2004;IX:315-8.
19. O'Riordan TG. Optimizing delivery of inhaled corticosteroids: matching drugs with devices. *J Aerosol Med* 2002;15: 343-5.
20. Brannan MD, Herron JM, Affrime MB. Safety and tolerability of one-daily Mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin Therapeutics* 1997;19:1331-9.
21. Sharpe SA, Sandweiss V, Tuazon J, et al. Comparison of the flow properties of aqueous suspension corticosteroid nasal sprays under differing sampling conditions. *Drug Dev Ind Pharm* 2003;29:1005-12.
22. Berger WE, et al. Mometasone furoate improves congestion in patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis. *Ann Pharmacother* 2005;39:1984-9.
23. Ciprandi G, Varricchio A, Capasso M, et al. Intranasal flunisolide treatment in children with adenoidal hypertrophy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20:833-6.
24. Tsubokawa T, Saito H. A study on maximal permissible drug concentration for transnasal medication from the viewpoint of ciliary activity of the cultured human paranasal mucosa. *Nippon Jibiinkoke Gakkai Kaiho* 1994;97:226-78.
25. Ramsey BW, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340:23-30.
26. Varricchio A, Tricarico D, De Lucia A, et al. Inhaled tobramycin in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19:131-40.
27. Varricchio A, Ciprandi G, et al. Intranasal TAF treatment in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* (in press).