

IMPATTO DELLA CONGESTIONE NASALE NELLA QUALITA' DI VITA DEL PAZIENTE ALLERGICO

Attilio Varricchio, Mario Segreto, Antonietta De Lucia
U.O.C. di O.R.L., Ospedale "S. Gennaro", ASL Na1, Napoli

INTRODUZIONE

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, infatti, hanno dimostrato gli stretti rapporti esistenti tra le patologie rino-sinusali 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-faringo-timpanico rappresenta quello più interessante delle vie aeree superiori (V.A.S.), in quanto sede di tre siti fisiopatologici (Fig.1): in senso antero-posteriore, il complesso ostio-meatale (COM), il recesso sfenoidale (RSE) e il rinofaringe (RF) (3).



Figura 1: Distretto rino-sinuso-faringo-timpanico.

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

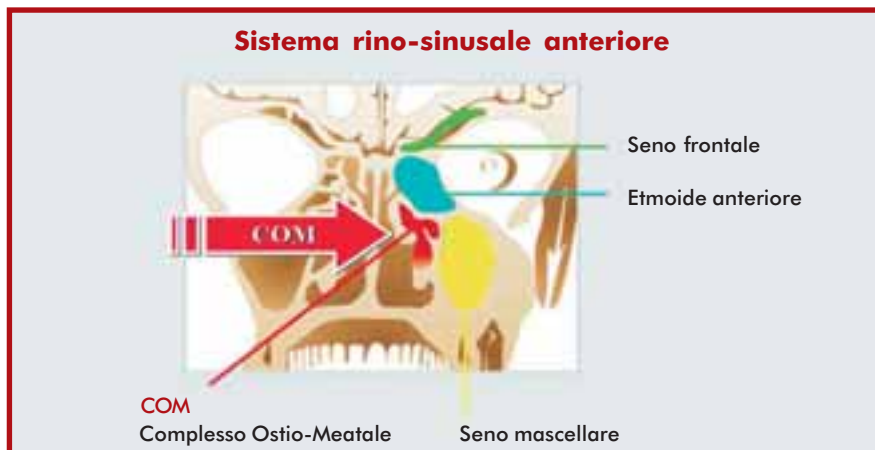


Figura 2: Complesso ostio-meatale: dall'alto in basso riconosciamo il seno frontale, il seno etmoidale anteriore e il seno mascellare.

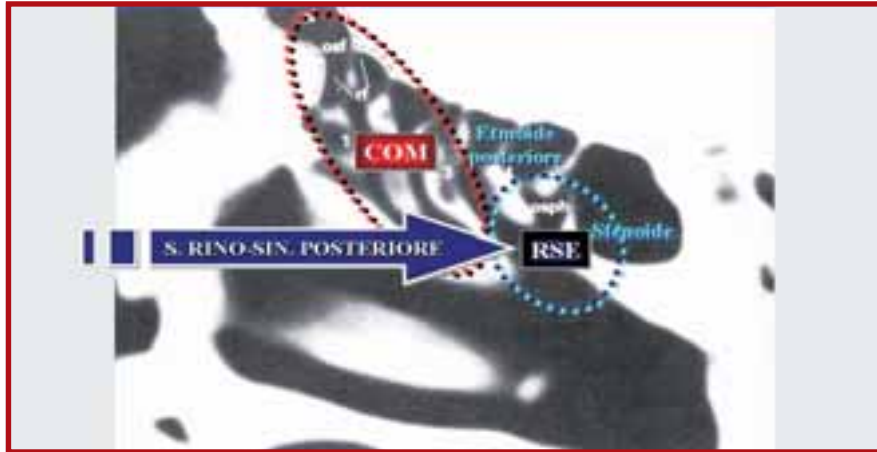


Figura 3: Recesso sfeno-etmoidale: in senso antero-posteriore riconosciamo il seno etmoidale posteriore e il seno sfenoidale.



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 *clereance 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, coinvolgere la cavità timpanica, causando un'*otite media* (Fig. 6); ovvero, in caso di post-nasal-drip, diffondere alle restanti vie aeree medio-inferiori, determinando la *sindrome rino-sinuso-laringo-tracheo-bronchiale* (Fig. 7).

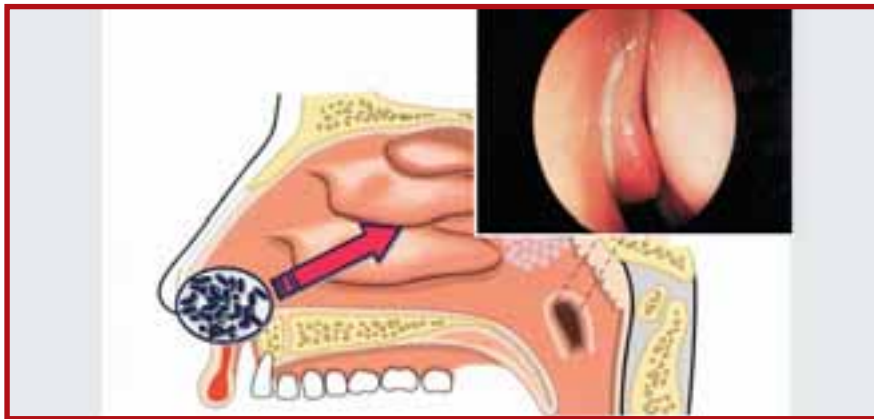


Figura 5: Rinosinusite: il COM di destra è occupato da essudato purulento.



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

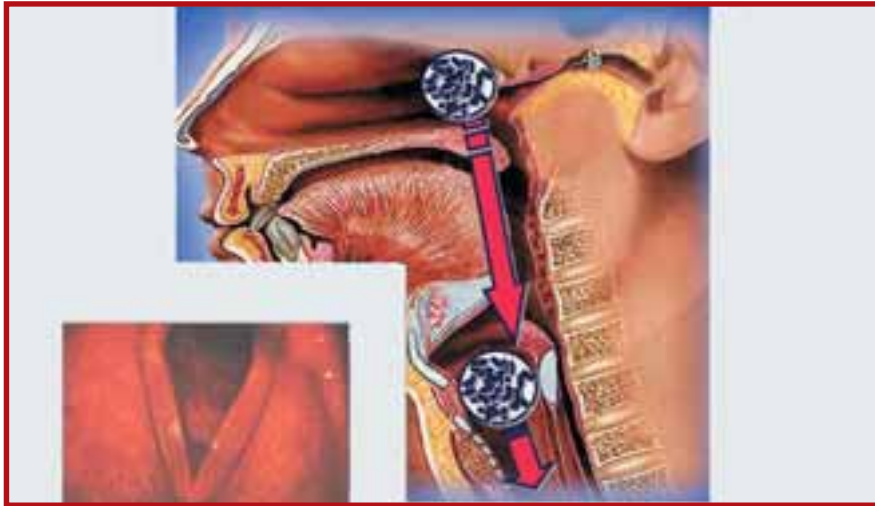


Figura 7: Rino-laringo-tracheite: iperemia del distretto laringo-tracheale.

Tale "congestione" riconosce nell'infiammazione (infettiva e/o allergica) della mucosa respiratoria il suo momento patogenetico fondamentale (7) e può essere genericamente definita come un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate essenzialmente, dalla presenza di uno o più dei seguenti sintomi: ostruzione respiratoria nasale, rinorrea, congestione congiuntivale, iposmia, rinolalia, ipoacusia, prurito e starnutazioni.

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).

Sostanzialmente, sia le forme *infettive* che 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 (11).

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, etc.) 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 (Fig. 8). 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

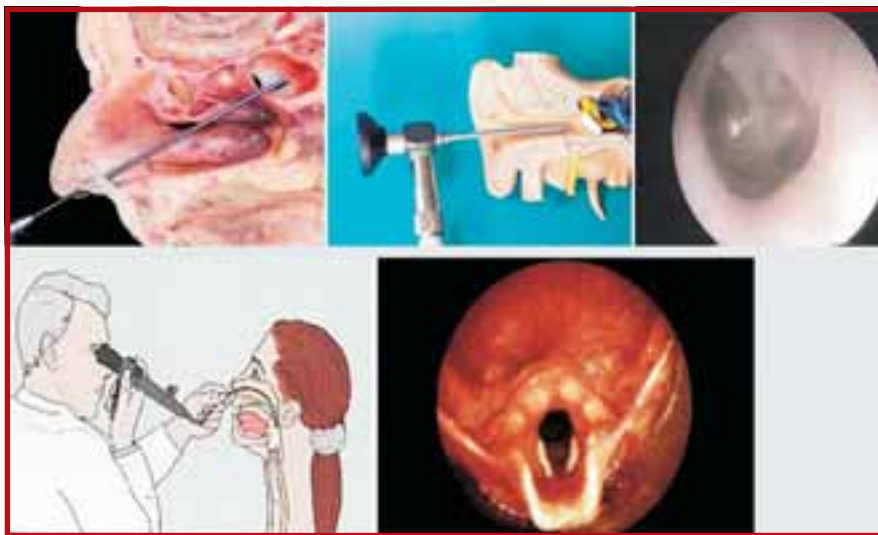


Figura 8: Fibro-endoscopia delle VAS.

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 vasomotorie non allergiche (12).

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 (13).

QUALITÀ DI VITA DEL PAZIENTE AFFETTO DA CONGESTIONE NASALE

Il concetto di "qualità di vita" è molto antico. Epicuro, nel IV secolo a. C., scrisse: "Una salda conoscenza dei bisogni inclina a ricondurre ogni assenso o diniego al benessere del corpo ed alla piena serenità dell'animo, poiché questo è il fine della vita felice".

Pur essendo tale citazione "datata", l'introduzione medico-sociologica del concetto di qualità di vita, come entità misurabile, e della misurazione della qualità di vita, come strumento utilizzabile, è relativamente recente.

Considerando, inoltre, il concetto di "Salute" coniato dall'O.M.S., in cui essa è definita "non solo come assenza di malattia, ma soprattutto come condizione di completo stato di benessere fisico, psicologico e sociale", non si cade in errore nell'affermare che la qualità di vita di un individuo è correlata alla sua pervietà respiratoria nasale.

Infatti, laddove si verifichi una congestione cronica nasale, oltre ai sintomi respiratori specifici (ostruzione, rinolalia, iposmia...), si determinano una serie di alterazioni del sonno, che vanno dal russamento semplice fino alla sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS), responsabili di una serie di disturbi comportamentali, notturni (sonno interrotto, enuresi notturna, sonnambulismo) e diurni (sonnolenza, cefale, apatia, aggressività, incapacità di concentrazione) (14).

Risulta chiaro che la strategia terapeutica della "congestione nasale" deve ripristinare la pervietà respiratoria e la clearance mucociliare del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico, e la terapia inalatoria si propone come valida opzione terapeutica in quanto, oltre ad essere efficace, sicura

e di facile uso, non è invasiva e ci permette un impegno terapeutico a lungo termine, nelle flogosi croniche e/o ricorrenti.

TERAPIA

La terapia delle patologie congestizie del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico è strettamente legata ad una precisa definizione etio-patogenetica 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 (Fig. 9).

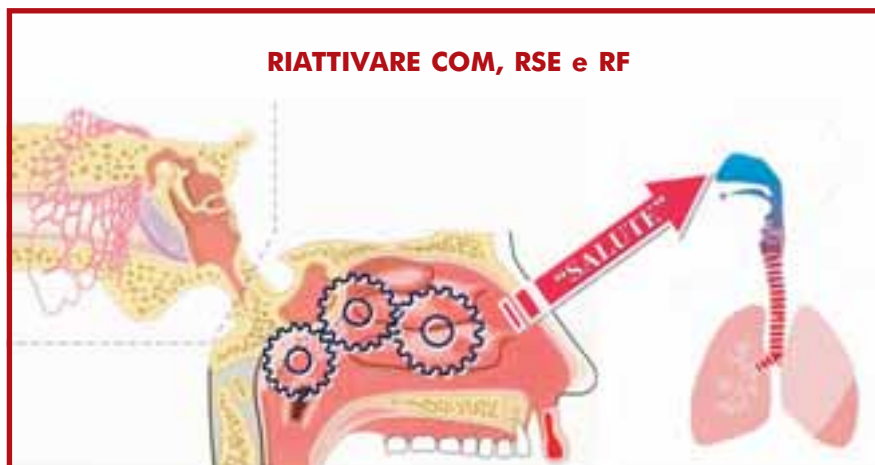


Figura 9: Obiettivo della terapia delle flogosi delle V.A.S.

Negli atti ufficiali conclusivi della Consensus Conference dell'EUFOS-2000 sulle flogosi delle V.A.S., gli Autori rilevarono la necessità di orientare la terapia medica delle patologie congestizie 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. 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 V.A.S. per le specifiche caratteristiche anatomo-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, causa principale delle infezioni recidivanti, in cui è indispensabile un trattamento topico (Fig. 10).

Purtroppo la terapia inalatoria delle V.A.S. è eseguita, troppe volte, con pericoloso empirismo, mentre bisognerebbe rispettarne semplicemente i tre punti cardine: la giusta indicazione terapeutica, la corretta tecnica inalatoria e i farmaci adatti alla nebulizzazione.



Figura 10: Biofilm.

Le indicazioni terapeutiche sono ben precise: la terapia inalatoria è indicata in tutte le flogosi acute, croniche riacutizzate e ricorrenti interessanti i distretti delle V.A.S.. 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 V.A.S.; se, invece, il DAMM è di piccole dimensioni, le particelle raggiungeranno le vie aeree medio-inferiori. Nel 2000 (16) la European Respiratory Society 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 V.A.S., 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 (17). Subito chiarimmo 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 (Fig. 11), 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.

Invece, tecnica adatta al COM e al RSE risulta essere lo spray predosato (Fig. 12), 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 aeroso-

lica specifica come la doccia nasale, capace di detergere la cavità nasale, rimuovendone gli esudati mucosi, che nel bambino sono un problema da non trascurare (18).

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 V.A.S.

Tra i corticosteroidi somministrati per via inalatoria, il mometasone furoato rappresenta quello a più basso assorbimento sistemico (Fig. 13), a più alta recettorialità tissutale e con la migliore attività antinfiammatoria (Fig. 14). Brannan (19) ha monitorato l'assorbimento sistemico di alcune molecole: dopo un anno di mono-somministrazione con spray nasale predosato, il mometasone furoato è risultato la molecola con il valore di assorbimento sistemico più basso.

In uno studio recente sono state valutate le proprietà reologiche di 5 diversi corticosteroidi in formulazione spray nasale, valutandone viscosi-



Figura 11: Schema di penetrazione ed immagine scintigrafica della goccia nasale nell'apparato digerente.



Figura 12: Spray predosato.

tà e tissotropismo: il mometasone furoato è risultato da 3,2 a 17,4 volte superiore rispetto a fluticasone propionato, beclometasone dipropionato, budesonide e triamcinolone acetonide per la viscosità, e da 3,4 a 21,4 volte migliore, riguardo al tropismo per la mucosa nasale (20), il che si traduce in un'ottimale distribuzione e permanenza di mometasone furoato nelle cavità nasali.

Inoltre un'analisi basata sui dati aggregati di 4 studi clinici randomizzati in doppio cieco, coinvolgente 991 pazienti con SAR (Rinite Allergica Stagionale), ha evidenziato, dopo solo due settimane, che il trattamento con mometasone furoato spray nasale determina una riduzione altamente significativa della congestione nasale (21).

Nella terapia inattoria delle V.A.S., l'uso dei mucolitici è indispensabile per ri-

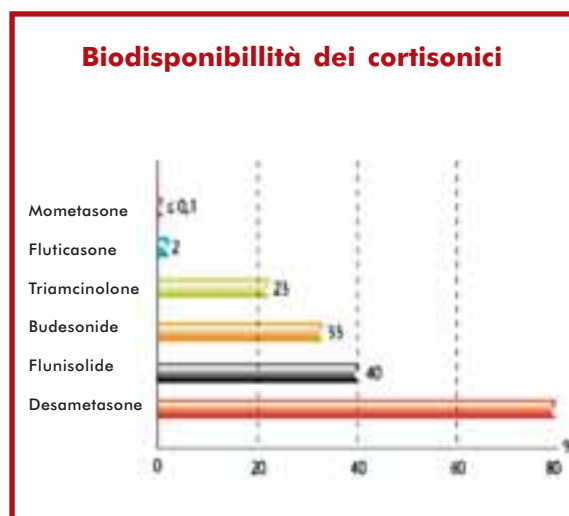


Figura 13: Percentuale di biodisponibilità di alcuni steroidi dopo somministrazione intranasale.

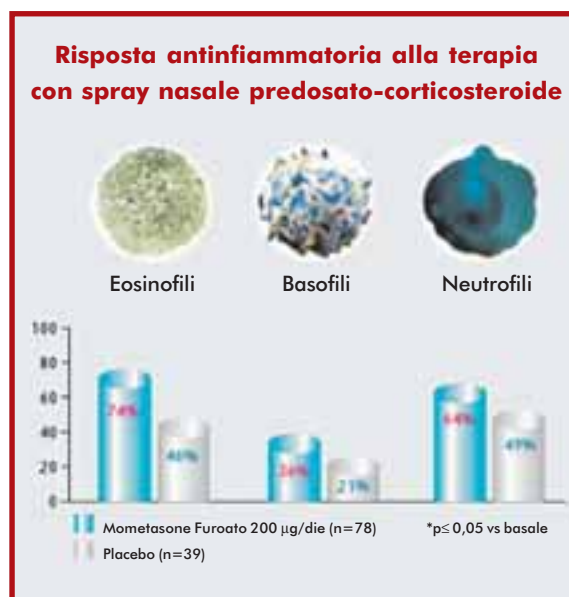


Figura 14: Percentuale di pazienti con riduzione della presenza di cellule infiammatorie nella mucosa nasale dopo 15 giorni di trattamento con mometasone furoato spray nasale.

muovere gli essudati mucosi, favorendo l'azione di altre molecole (specialmente dei corticosteroidi).

La N-Acetil-Cisteina (NAC) è senz'ombra di dubbio la molecola più efficace nell'eliminare i biofilm, veri e propri alberghi a "5 stelle" per i batteri patogeni, come si osserva nel grafico riportato nella figura 14. La N-Acetil-Cisteina (NAC) è in grado di disgregare i biofilm e l'antibiotico, ad essa associato, riesce a penetrare negli strati profondi, "eradicando" completamente i micro-organismi patogeni responsabili dell'infezione. Il Tiamfenicolo (TAF) è 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.

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 di COM, RSE e RF, "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; infatti, oltre ad offrire tutti i vantaggi propri di ogni metodica topica, si interfaccia ottimamente con le caratteristiche anatomico-funzionali delle V.A.S.

Tra i corticosteroidi somministrati per via inalatoria, il mometasone furato rappresenta quello a più basso assorbimento sistemico, a più alta recettorialità tissutale e con la migliore attività antinfiammatoria.

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. 1978. Endonasal sinus surgery with endoscopic control: from radical operation to rehabilitation of the mucosa. *Endoscopy*. Nov; 10 (4): 255-60.
4. Stammberger H. 1986. Nasal and paranasal sinus endoscopy. A diagnostic and surgical approach to recurrent sinusitis. *Endoscopy*. Nov; 18 (6): 213-8.
5. 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.
6. Djupesland 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. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J All Clin Immunol* 2003; 111 (2): S520-529.
8. 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.
9. Brandzaeg P. Immunobarriers of the mucosa of the upper respiratory and digestive pathways. *Acta Otolaryngol Stockh* 1988; 105: 172-80.
10. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis. *J All Clin Immunol* 2001; 108 (1): S2-S8.
11. 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 (6 Pt 1): 971-9.
12. Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 185-9.
13. Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. *J All Clin Immunol* 2000; 105 (6) pt. 2: S605-609.
14. Meltzer Eli O. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J All Clin Immunol* 2001; 108 (1): S45-53.
15. 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.
16. Diot P, Bonfil P, et al. Proposed guidelines for aerosoltherapy by means of nebulizers in France. *Eur. Resp. Rev.* 10: 72; 206-209.
17. Di Bernardino A, Varricchio A and Teti L. Two basic parameters to standardize the delivery of aerosolized drugs. *Respiratory Drug Delivery* 2004; IX: 315-318.
18. O'Riordan TG. Optimizing delivery of inhaled corticosteroids: matching drugs with devices. *J Aerosol Med* 2002; 15: 343-5.
19. Brannan MD, Herron JM, Afrime MB. Safety and tolerability of one-daily. Mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin Therapeutics* 1997; 19: 1331-1339.
20. Sharpe SA, Sandweiss, Tuazon J, Giordano M. Comparison of the flow properties of aqueous corticosteroid nasal sprays. *Allergy* 2002; Suppl. 73, Vol 57.
21. Berger WE et al. Mometasone furoate improves congestion in patients with moderate to severe seasonal allergic Rhinites. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (12): 1984-1989.