



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 14, n. 53

Rivista trimestrale
Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 Pisa
Reg. Trib. P.I. n. 12
del 3 giugno 2002

Otorinolaringoiatria e dintorni nel bambino e nell'adolescente

Organo ufficiale
della Società Italiana per le
Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)

Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society

www.simri.it

Approccio chirurgico alle rinosinusiti <
croniche in età pediatrica

Otite media ricorrente e cronica <
nel bambino: novità dalla Letteratura

Le manifestazioni otorinolaringoiatriche <
nelle cromosomopatie

Le stenosi laringotracheali <
nei neonati e nei bambini

Rinopatie vasomotorie in età pediatrica <
Nuove evidenze diagnostiche:
il ruolo della citologia nasale

L'endoscopia nasale nella patologia <
delle vie aeree superiori del bambino

Editoriale	3
<i>View point</i>	
Approccio chirurgico alle rinosinusiti croniche in età pediatrica	5
<i>Surgical approach to chronic rhinosinusitis in children</i>	
<i>G.C. De Vincentiis, E. Sitzia, S. Bottero, M.L. Panatta</i>	
Otite media ricorrente e cronica nel bambino: novità dalla Letteratura	13
<i>New insights into recurrent and chronic otitis media in children</i>	
<i>S. Torretta, C. Rosazza, D. Carioli, P. Marchisio</i>	
Le manifestazioni otorinolaringoiatriche nelle cromosomopatie	22
<i>Otorhinolaryngologic manifestations in chromosomal disorders</i>	
<i>E. Cantone, M. Tingo</i>	
Le stenosi laringotracheali nei neonati e nei bambini	29
<i>Laryngotracheal stenosis in infants and children</i>	
<i>N. Mansi, V. de Maio, A.M. Varricchio</i>	
Rinopatie vasomotorie in età pediatrica. Nuove evidenze diagnostiche: il ruolo della citologia nasale	35
<i>Vasomotor rhinitis in children. New diagnostic evidences: role of nasal cytology</i>	
<i>M. Gelardi, M. Landi</i>	
L'endoscopia nasale nella patologia delle vie aeree superiori del bambino	41
<i>The nasal endoscopy in the pathology of the upper airway of the child</i>	
<i>A. Varricchio, L. Malafrente, A.M. Varricchio, D. Di Maria, M. Capasso, A.F. Raucci, N. Mansi</i>	
Conferenze e meeting	47
<i>Conferences and meetings</i>	
Articoli del prossimo numero	48
<i>Forthcoming articles</i>	

Pneumologia Pediatria

Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

Volume 14, n. 53 - Marzo 2014

Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore scientifico

Francesca Santamaria (Napoli)

Codirettori scientifici

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato editoriale

Eugenio Baraldi (Padova), Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna), Alfredo Boccaccino (Benevento)

Attilio L. Boner (Verona), Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari), Salvatore Cazzato (Bologna)

Fernando Maria de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli), Ahmad Kantar (Bergamo)

Mario La Rosa (Catania), Massimo Landi (Torino)

Fabio Midulla (Roma), Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova), Marcello Verini (Chieti)

Gruppo Allergologia

coord. Gianluigi Marseglia (Pavia)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Luigi Nespoli (Varese)

Gruppo Educazione

coord. Stefania La Grutta (Palermo)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie

coord. Fabio Midulla (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Marcello Verini (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Giancarlo Tancredi (Roma)

Gruppo Infettivologia

coord. Mario Canciani (Udine)

Direttore responsabile

Eugenio Baraldi (Padova)

© Copyright 2014 by Primula Multimedia
Finito di stampare nel mese di aprile 2014

Editore

Primula Multimedia S.r.l.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

Redazione

Massimo Piccione

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.l.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)



Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, CHIEDE AL PRESIDENTE della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili di essere ammesso quale socio ordinario. Pertanto, riporta i seguenti dati personali:

DATI PERSONALI

Cognome	Nome		
Luogo e data di nascita			
Domicilio (via/piazza)			
CAP	Città	Prov.	Regione
Sede di lavoro			Reparto
Indirizzo			
Recapiti telefonici: Casa		Studio	Fax
Ospedale	Cellulare	e-mail	

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

- Universitario Ospedaliero Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

- Professore Ordinario Professore Associato Ricercatore Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

- Dirigente di 2° Livello Dirigente di 1° Livello Altro _____

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili al trattamento dei miei dati personali ai sensi del D.L. del 30 giugno 2003 n. 196.

Data _____ Firma del Richiedente _____

Soci presentatori (cognome e nome) _____ Firma _____

1) _____

2) _____

Compilare in stampatello e spedire insieme con la copia dell'avvenuto versamento (quota sociale di **euro 30,00. Specializzandi euro 10,00**) a:

Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP - Via Libero Temolo 4, 20126 Milano
c/c postale N. **67412643** intestato a: **Società Italiana di Pediatria**

È auspicabile l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 90,00**), in tal caso può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato.

Per informazioni: **Biomedica srl** - tel. **02/45498282** - fax **02/45498199** e-mail: **segreteria@sip.it**

Questo primo fascicolo del 2014 coincide con il cambio della guardia alla Direzione scientifica della rivista "Pneumologia Pediatrica": a Renato Cutrera subentriamo Stefania La Grutta, Luigi Terracciano (codirettori) ed io, Francesca Santamaria. Ci auguriamo vivamente di essere all'altezza delle aspettative di quanti si interessano di malattie respiratorie del bambino e dell'adolescente!

Il benvenuto al nuovo team editoriale lo dà un fascicolo dedicato ad un argomento importante per i pediatri e per la salute dei nostri pazienti: le malattie d'interesse otorinolaringoiatrico che più comunemente incontriamo nella nostra attività clinica quotidiana. Gli esperti che abbiamo interpellato ci hanno offerto la possibilità di aggiornarci su argomenti comuni e meno comuni, coadiuvati in alcuni casi anche dai pediatri con cui collaborano.

Le rinosinusi croniche che richiedono un approccio chirurgico, le rinopatie vasomotorie e l'otite media ricorrente e cronica richiamano a patologie acquisite del bambino che il pediatra pneumologo affronta di frequente, e per le quali la consulenza del collega otorinolaringoiatra è di *routine*.

La gestione delle malformazioni laringo-tracheali e delle manifestazioni otorinolaringoiatriche nei pazienti affetti da cromosomopatie sono argomenti che, analogamente, richiedono l'affiancamento degli specialisti in Otorinolaringoiatria, cui, d'altronde, affidiamo in genere l'esame endoscopico nel sospetto di una patologia delle vie aeree superiori.

Con l'augurio che la collaborazione con i colleghi non pediatri sia utile ai pediatri, ai nostri bambini ed alla nostra rivista!

Francesca Santamaria
santamar@unina.it



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione degli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana o inglese, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successive (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- 1) nome, cognome e affiliazione di ciascun Autore;
- 2) titolo del lavoro in italiano e in inglese;
- 3) parole chiave in italiano e in inglese;
- 4) riassunto in italiano (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 1.500);
- 5) nome, cognome, indirizzo ed e-mail dell'Autore referente della corrispondenza;
- 6) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo;
- 7) didascalie e legende delle tabelle e delle figure.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo un'introduzione, descrivere i materiali e i metodi, l'indagine statistica utilizzata, i risultati, e la discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Le **quantità** editoriali devono essere le seguenti:

Articolo	Caso clinico
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi (compreso il riassunto, esclusa la bibliografia e le tabelle)	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi (compreso il riassunto, esclusa la bibliografia e le tabelle)
Al massimo 4 figure o tabelle da 1/4 di pagina	Al massimo 4 figure o tabelle da 1/4 di pagina
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

Le **tabelle** devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme) e numerate progressivamente.

Le **figure** vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: *tif*, *jpg* e *eps* e con una risoluzione

adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®. Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®. La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

La **bibliografia** va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti, se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Ecco alcuni esempi di corrette citazioni bibliografiche distinte per tipologia:

Articoli e riviste

Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydratic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis*. J Pediatr 1989; 114: 392-395.

Libri

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Capitoli di libri o atti di congressi

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *grant* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Scienze" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

Per la corrispondenza scientifica

Dott.ssa Francesca Santamaria

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,

Sezione di Pediatria,

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Via Sergio Pansini, 5 - 80131 Napoli

santamar@unina.it

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Giovanni Carlo De Vincentiis, Emanuela Sitzia, Sergio Bottero, Maria Laura Panatta

Unità Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - IRCCS, Roma

Approccio chirurgico alle rinosinusiti croniche in età pediatrica

Surgical approach to chronic rhinosinusitis in children

Parole chiave: FESS, rinosinusiti croniche pediatriche, fibrosi cistica

Keywords: FESS, pediatric chronic rhinosinusitis, cystic fibrosis

Riassunto. L'evoluzione tecnologica degli ultimi anni ha reso possibile, in ambito medico, lo sviluppo della chirurgia endoscopica funzionale rinosinusale. Il vantaggio di tale tecnica è quello di accedere con gli endoscopi alle aree chiave per il funzionamento della clearance mucociliare, consentendo di correggere le alterazioni anatomiche che possono favorire le flogosi dei seni paranasali "maggiori"; tale "filosofia chirurgica" si adatta all'età pediatrica in considerazione della necessità di preservare strutture anatomiche in fase di accrescimento. Nel 1998 il *consensus meeting* di Bruxelles ha definito le Linee Guida per la chirurgia endoscopica in età pediatrica, distinguendo "indicazioni assolute" ed "indicazioni possibili". Le rinosinusiti croniche (RSC), se refrattarie al trattamento medico conservativo, sono indicate nel documento come possibile indicazione al trattamento chirurgico. Davanti ad una rinosinusite cronica o ricorrente dobbiamo pensare a fattori sistemici che possono sottendere questa patologia, come allergia, disordini immunitari, fibrosi cistica e discinesia ciliare primaria. Sebbene l'RSC rappresenti un'indicazione alla chirurgia pediatrica endoscopica rinosinusale (*Pediatric Endoscopic Sinus Surgery*, PESS), la chirurgia rappresenta l'ultima risorsa e va considerata dopo che tutte le altre misure terapeutiche sono state esaurite. La tecnica chirurgica è analoga all'adulto: la PESS richiede carattere di estrema attenzione alla conservazione delle strutture anatomiche e presenta caratteristiche differenti nell'indicazione, nelle misure preoperatorie, nel tipo di anestesia e nel trattamento post-operatorio.

Accettato per la pubblicazione il 21 febbraio 2014.

Corrispondenza: Giovanni Carlo De Vincentiis, Unità Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - IRCCS, piazza Sant'Onofrio 4, 00100 Roma
e-mail: giovanni.devinciis@opbg.net

Introduzione

L'evoluzione tecnologica che negli ultimi quarant'anni ha coinvolto il mondo degli audiovisivi e quello informatico ha reso possibile, in ambito medico, lo sviluppo e la diffusione della chirurgia endoscopica rinosinusale: una metodologia chirurgica che ha rappresentato una vera "rivoluzione copernicana" e che trova fondamento in una ben precisa filosofia terapeutica, finalizzata al ripristino della funzione attraverso la conservazione più ampia possibile delle strutture anatomiche a quella funzione predisposte.

Functional Endoscopic Sinus Surgery e Pediatric Endoscopic Sinus Surgery

Fu David K. Kennedy a coniare l'acronimo FESS (*Functional Endoscopic Sinus Surgery*, chirurgia endoscopica funzionale rinosinusale) [1] per definire questo tipo di chirurgia, che si pone come obiettivo la restaurazione della funzione del distretto rinosinusale mediante l'asportazione di porzioni limitate delle strutture anatomiche coinvolte nella patogenesi delle rinosinusiti (chirurgia delle cosiddette precamere etmoidali).

Il vantaggio della tecnica endoscopica rispetto ad altre tecniche è rappresentato dalla possibilità di accedere con gli endoscopi alle aree chiave per il funzionamento della clearance mucociliare, consentendo di individuare e correggere, nelle precamere etmoidali, quelle alterazioni anatomiche che possono favorire le flogosi dei seni paranasali "maggiori".

È facilmente comprensibile, date queste premesse, come una simile "filosofia chirurgica" ben si adatti soprattutto all'età pediatrica, in considerazione della necessità di preservare quanto più possibile delle strutture anatomiche in fase di accrescimento.

Questa considerazione ha portato alcuni Autori a coniare, mutuandolo dal precedente, un nuovo acronimo, PESS (*Pediatric Endoscopic Sinus Surgery*, chirurgia pediatrica endoscopica rinosinusale), dove la prima lettera non solo indica l'età pediatrica cui la chirurgia è dedicata, ma enfatizza la necessità, in questa fascia di età, di un'attenzione ancora più vigile verso la conservazione delle strutture anatomiche interessate dai processi patologici, così da non compromettere in alcun modo l'armonia dello sviluppo cranio-facciale.

Indicazioni alla chirurgia endoscopica in età pediatrica

Nel 1998 il *consensus meeting* di Bruxelles ha definito le Linee Guida per la chirurgia endoscopica in età pediatrica, prevedendo per questo tipo di chirurgia "indicazioni assolute" ed "indicazioni possibili" (Tabella 1).

Rappresentano indicazioni assolute:

- fibrosi cistica (FC) con ostruzione massiva del naso e poliposi massiva;
- polipo antrocoanale (Figura 1);
- mucocele o mucopiocele;
- complicazioni intracraniche;
- ascesso orbitario (Figura 2);
- lesioni traumatiche al canale ottico;
- dacriocistorinite condizionata da sinusiti resistenti a terapie mediche;
- sinusiti fungine;
- meningoencefaloceli;
- neoplasie, inclusi gli angiofibromi rinofaringei.

Le rinosinusiti croniche (RSC), in quel contesto, vennero considerate solo come una possibile

Tabella 1 Indicazioni alla chirurgia endoscopica rinosinusale in età pediatrica.

Indicazioni assolute

- Sinusiti con complicazioni orbitarie ed ascesso sottoperiosteale
- Sinusiti con complicazioni a carico del sistema nervoso centrale
- Poliposi massiva
- Infezioni fungine
- Neoplasie benigne o maligne

Indicazioni relative alla terapia chirurgica

- Rinosinusiti croniche con anomalie anatomiche predisponenti
- Bambini affetti da fibrosi cistica con complicanze polmonari
- Bambini affetti da asma secondaria a rinosinusite cronica non rispondente a terapie mediche
- Bambini affetti da sindrome delle ciglia immobili o da immunodeficit, non rispondenti a terapie conservative

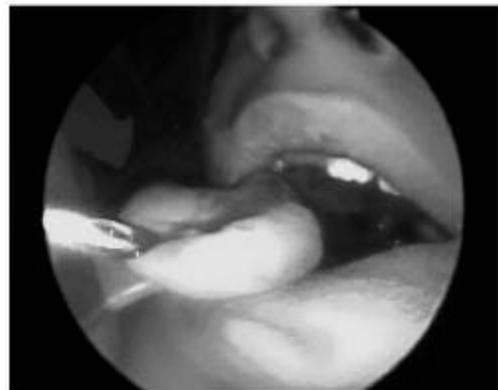


Figura 1 Polipo antrocoanale.

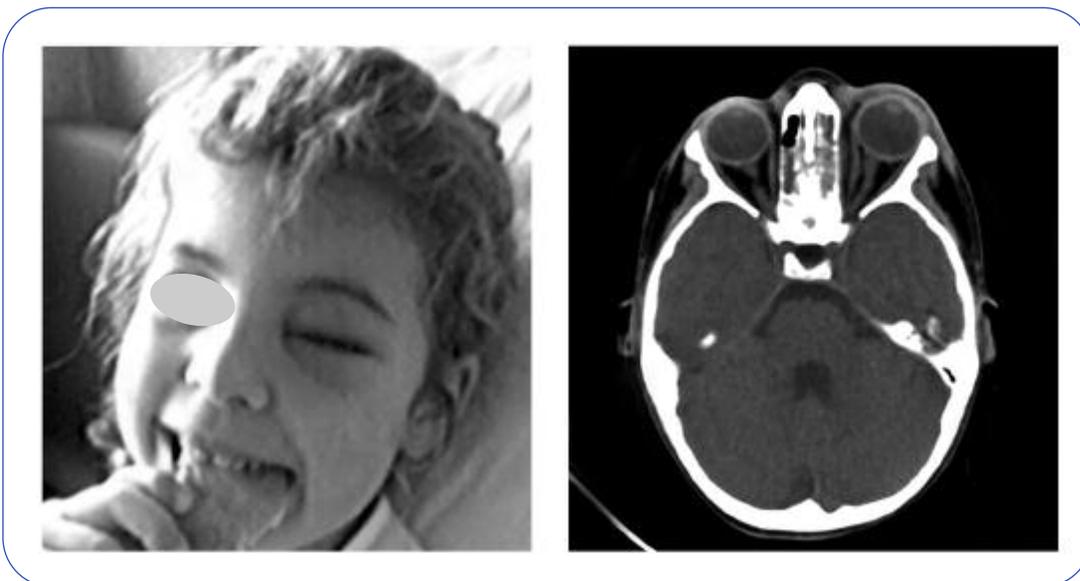


Figura 2 Cellulite orbitaria da sinusite etmoido-mascellare.

indicazione al trattamento chirurgico endoscopico, nel caso in cui fossero risultate refrattarie al corretto trattamento medico conservativo.

Trattamento chirurgico delle rinosinusiti croniche in età pediatrica

“Acute bacterial otitis media and acute bacterial sinusitis are the most common complications of viral upper respiratory infections (URI) and are probably the most common indications for the prescription of antimicrobial agents” (L’otite media acuta batterica e la sinusite batterica acuta sono le complicanze più comuni delle infezioni virali delle vie respiratorie superiori e sono probabilmente le indicazioni più comuni per la prescrizione degli agenti antimicrobici): questo il primo paragrafo delle *Clinical Practice Guideline* sul trattamento delle sinusiti [2].

La rinite infettiva rappresenta, infatti, la patologia più comune in età pediatrica (sei-sette episodi per anno) e proprio nell’età da noi considerata è più frequentemente in grado di condizionare complicanze a carico dei seni paranasali e – nei primi tre anni di vita – a carico di quel seno paranasale a funzione modificata rappresentato dall’orecchio medio [3]. Secondo il National Center for Disease statistic l’RSC rappresenta una delle patologie più frequenti, se non la più frequente, negli USA. Il documento stima che una percentuale compresa tra il

5 ed il 10 per cento di bambini affetti da URI svilupperà una rinosinusite acuta, che non infrequentemente potrà andare incontro ad una cronicizzazione: considerando una morbilità di sei-otto episodi di URI per anno, si comprende come questo problema sia rilevante nell’età da noi considerata, tanto che Ray ha stimato il costo delle terapie per l’RSC negli USA pari a 5,8 miliardi di dollari nel 1996, il 31% dei quali (1,8 miliardi) per cure somministrate a pazienti di età inferiore ai dodici anni. Per comprendere una così alta prevalenza delle rinosinusiti in età pediatrica dobbiamo considerare che tre elementi sono importanti nella normale fisiologia dei seni paranasali:

- pervietà degli osti;
- corretta funzione dell’apparato ciliare;
- qualità delle secrezioni mucose.

I turbinati delimitano, con la parete laterale delle fosse nasali, i cosiddetti meati (inferiore, medio e superiore), fessure nelle quali si aprono gli osti dei seni paranasali. È attraverso gli osti che l’aria penetra nei seni, sia per diffusione passiva che per gradiente pressorio, arricchendosi contestualmente di ossido nitrico, prodotto in notevole quantità dalla mucosa che ne tappezza le pareti.

Di particolare rilevanza ai fini del corretto funzionamento dei seni paranasali maggiori è la cosiddetta unità ostio-meatale, zona di ventilazione e drenaggio dei seni mascellare, frontale e dell’etmoide anteriore le cui anomalie, premessa fisiopatologica di numerose condizioni morbose dei seni

stessi, vanno accuratamente individuate con tecniche di endoscopia o mediante immagini topografiche computerizzate.

La funzione di drenaggio dei seni è assicurata dal corretto funzionamento della *clearance* mucociliare, vero e proprio meccanismo di difesa aspecifico comune a tutto l'albero respiratorio in virtù dell'unità anatomofunzionale della mucosa che lo riveste: una buona ventilazione, l'umidificazione, il metabolismo, la pressione osmotica ed il pH sono importanti, ai fini di una *clearance* ottimale, quanto la protezione dalle stimolazioni esterne nocive.

Un corretto equilibrio tra i due strati in cui è organizzato il muco nasale (*fase sol*, più fluida, in cui battono le ciglia dell'epitelio nasale, e *fase gel*, trasportata come un *tapis roulant* dal battito ciliare al di sopra della precedente) si verifica ad un pH compreso tra 7,5 e 7,6 ed è d'importanza critica per una *clearance* normale.

La frequenza del movimento ciliare, sincrono trasversalmente e metacrono in senso longitudinale, varia da otto a venti battiti al secondo, ed è significativamente influenzata dalla temperatura dell'aria inspirata (ottimale intorno ai 33 °C), da fattori generali, come una prolungata disidratazione, da farmaci come l'atropina o gli antistaminici, dal contatto con gli allergeni.

In età pediatrica i rilievi patologici a carico dei seni sono più frequenti rispetto all'età adulta [4]:

- per maggiore incidenza di URI;
- per dimensioni minori degli osti sinusali;
- per ruolo significativo delle vegetazioni adenoidee.

La maggior frequenza di URI, quindi, rappresenta solo uno dei fattori che condizionano la prevalenza delle rinosinusi in età pediatrica: altri fattori sono costituiti dalla maggior ristrettezza degli osti dei seni paranasali e dal ruolo giocato dal tessuto adenoideo nel determinare una disventilazione ed un ristagno di biofilm batterici.

Nei bambini al di sotto dei sei anni, inoltre, vi è più frequentemente un interessamento bilaterale ed una flogosi più severa dei seni paranasali per il ruolo giocato dall'immaturità immunitaria.

Davanti ad un'RSC o ad una rinosinusite ricorrente in età pediatrica dobbiamo sempre considerare i fattori sistemici che possono sottendere questa patologia, come l'allergia, i disordini immunitari, l'FC e la discinesia ciliare primaria [5].

Candidati alla chirurgia endoscopica dei seni paranasali sono i bambini che presentino segni e

sintomi di RSC e che non rispondano a terapie mediche adeguate, ovvero alla "massima terapia conservativa".

Sebbene l'RSC rappresenti un'indicazione alla PESS [6], la chirurgia è richiesta in poche e ben definite circostanze: altre procedure e trattamenti che tengano in considerazione l'età, i fattori predisponenti e le comorbidità possono essere d'aiuto prima di ricorrere alla soluzione chirurgica. Così come nel *glue-ear*, l'RSC può andare incontro ad una risoluzione spontanea quando il bambino raggiunge i sette-otto anni, con la progressiva maturazione del sistema immunitario.

La PESS rappresenta, quindi, l'ultima risorsa nel trattamento delle rinosinusi e va presa in considerazione dopo che tutte le altre opzioni terapeutiche sono state esaurite, tra cui una terapia medica massiva, che preveda l'utilizzo di antibiotici per dieci-quattordici giorni per via orale ed eventualmente –nella persistenza dei sintomi– per via endovenosa, il controllo delle comorbidità, il trattamento dei fattori predisponenti ed una eventuale adenoidectomia, la cui opportunità sarà discussa più avanti.

Pur non esistendo Linee Guida universalmente accettate sul trattamento chirurgico delle RSC, la maggior parte degli otorinolaringoiatri che si occupano di patologia pediatrica ritiene che le forme complicate rappresentino certamente un'indicazione alla chirurgia endoscopica. Allo stesso modo, bambini che presentano condizioni sistemiche come FC [7], immunodeficienze, infezioni fungine o neoplasie possono presentare sinusiti che impongono il ricorso a terapia chirurgica.

Possiamo così distinguere le indicazioni assolute da quelle che la maggior parte degli Autori ritiene indicazioni relative alla terapia chirurgica (cfr. *Tabella 1*). La terapia chirurgica si propone come finalità il ripristino del normale drenaggio e della normale ventilazione delle cavità paranasali. Generalmente l'ostruzione è limitata al complesso ostio-meatale, per cui il ripristino del drenaggio e della ventilazione di questa zona consente nei bambini la risoluzione anche di processi patologici più estesi.

La tecnica chirurgica è sostanzialmente analoga a quella utilizzata nell'adulto [8]: la PESS, tuttavia, richiede carattere di estrema attenzione alla conservazione delle strutture anatomiche e presenta caratteristiche differenti nell'indicazione, nelle misure preoperatorie, nel tipo di anestesia e nel trattamento post-operatorio.

Premessa essenziale al trattamento chirurgico è rappresentata dalla perfetta conoscenza delle condizioni anatomopatologiche dei seni paranasali ottenuta attraverso immagini di tomografia computerizzata (TC) che consentono lo studio dei seni in proiezione assiale, coronale e sagittale.

Queste immagini, inoltre, se correlate ad un sistema computerizzato di navigazione (*Computer Assisted Navigation System, CANS*), permettono di raggiungere con elevata precisione e relativa sicurezza zone di difficile accesso chirurgico, come il basicranio anteriore.

Un passo molto importante per rendere più agevole la procedura chirurgica è rappresentata dall'attenzione rivolta ad ottenere, in fase di preparazione all'intervento, la massima vasocostrizione possibile della mucosa che tappezza le strutture nasali, sia attraverso l'inserimento nelle fosse nasali di cottonoidi neurochirurgici imbevuti di soluzione vasocostrittrice (epinefrina 1:10.000), sia infiltrando il processo uncinato, l'ascella del turbinato medio, la porzione di setto nasale adiacente alla zona di interesse chirurgico con una soluzione di epinefrina 1:100.000 e naropina (che ha meno tossicità sul cuore e sul sistema nervoso rispetto alla lidocaina) allo 0,375 per cento, così da non raggiungere la dose tossica di 2-3 mg *pro kilo*.

La strumentazione utilizzata nella PESS non differisce da quella in uso per la chirurgia endoscopica dell'adulto se non nelle dimensioni: ogni pinza, dalle Hartmann alle ossivore a morso retrogrado, presenta dimensioni più delicate e tali da consentire al chirurgo di raggiungere la sede della patologia traumatizzando il meno possibile la mucosa delle strutture non coinvolte dal processo flogistico.

Differente il discorso per quanto riguarda le ottiche: come nell'adulto, anche nel paziente pediatrico ottiche di 4 mm di diametro a differente grado di angolazione (0° per l'etmoide e lo sfenoide, 30° per il mascellare ed il frontale e 45° per il controllo del mascellare) permettono agevolmente di "illuminare" le più differenti sedi chirurgiche, anche in pazienti nati prematuri ed operati nella prima settimana di vita per condizioni malformative. Ottiche di calibro inferiore (2,7 mm o 3 mm), infatti, non sono in grado di regalare altrettanta luminosità né profondità di campo operatorio rispetto a quelle più grandi; dunque, nella nostra esperienza maturata in tanti anni di attività presso l'Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" di Roma, il ricorso ad ottiche di calibro minore è stato raramente necessario.

Di straordinaria utilità, soprattutto nelle poliposi massive dell'FC, la possibilità di utilizzare microdebrider con lame di calibro differente (2,7 o 4 mm), in grado di rimuovere il tessuto patologico nel modo più preciso ed "esangue" possibile.

Le "tappe chirurgiche" non differiscono da quelle percorse nella chirurgia del paziente adulto (Figura 3) [9-10]:

- dopo aver infiltrato con anestetico, si medializza il turbinato medio così da visualizzare il processo uncinato e la bulla etmoidale;
- utilizzando un "palpatore" si rinviene l'ostio del seno mascellare;
- si procede ad una rimozione parziale del processo uncinato, per via anterograda od attraverso un'uncinectomia parziale retrograda;
- del processo uncinato va rimossa la porzione inferiore: se viene lasciata in sede può rappresentare la premessa ad una restenosi ed alla necessità di una revisione chirurgica;
- si confeziona una meatotomia media, così da esplorare il seno mascellare, rimuovendo secrezioni patologiche e formazioni polipoidi nel seno contenute (attenzione deve essere rivolta, nella via retrograda, ad evitare di danneggiare il dotto nasolacrimale);
- mediante una *curette* "J", si apre medialmente ed inferiormente la bulla etmoidale, che nel bambino può rappresentare la sola espressione dell'etmoide anteriore;
- la lamina papiracea rappresenta in questa fase un utile punto di reperi e di sicurezza e va pertanto visualizzata.

Questa chirurgia "di minima" è generalmente idonea alla risoluzione della maggior parte delle rinosinusiti ricorrenti. Se necessario, si può estendere la chirurgia all'etmoide posteriore ed al seno sfenoideale, che può essere sede, soprattutto nella seconda infanzia, di mucoceci, micetomi o neoplasie.

La terapia post-operatoria prevede l'uso di antibiotici per via orale, decongestionanti nasali e steroidi topici.

Nel bambino è necessario prevedere un controllo in anestesia a distanza di due settimane dall'intervento, così da poter rimuovere la fibrina e le incrostazioni che favorirebbero la formazione di sinechie, esponendo il paziente alla ricorrenza delle flogosi. L'FC rappresenta un capitolo a parte, condizionando una flogosi dei seni paranasali in una percentuale altissima di casi: ogniqualvolta si riscontri in un bambino una poliposi nasale bilaterale, l'FC

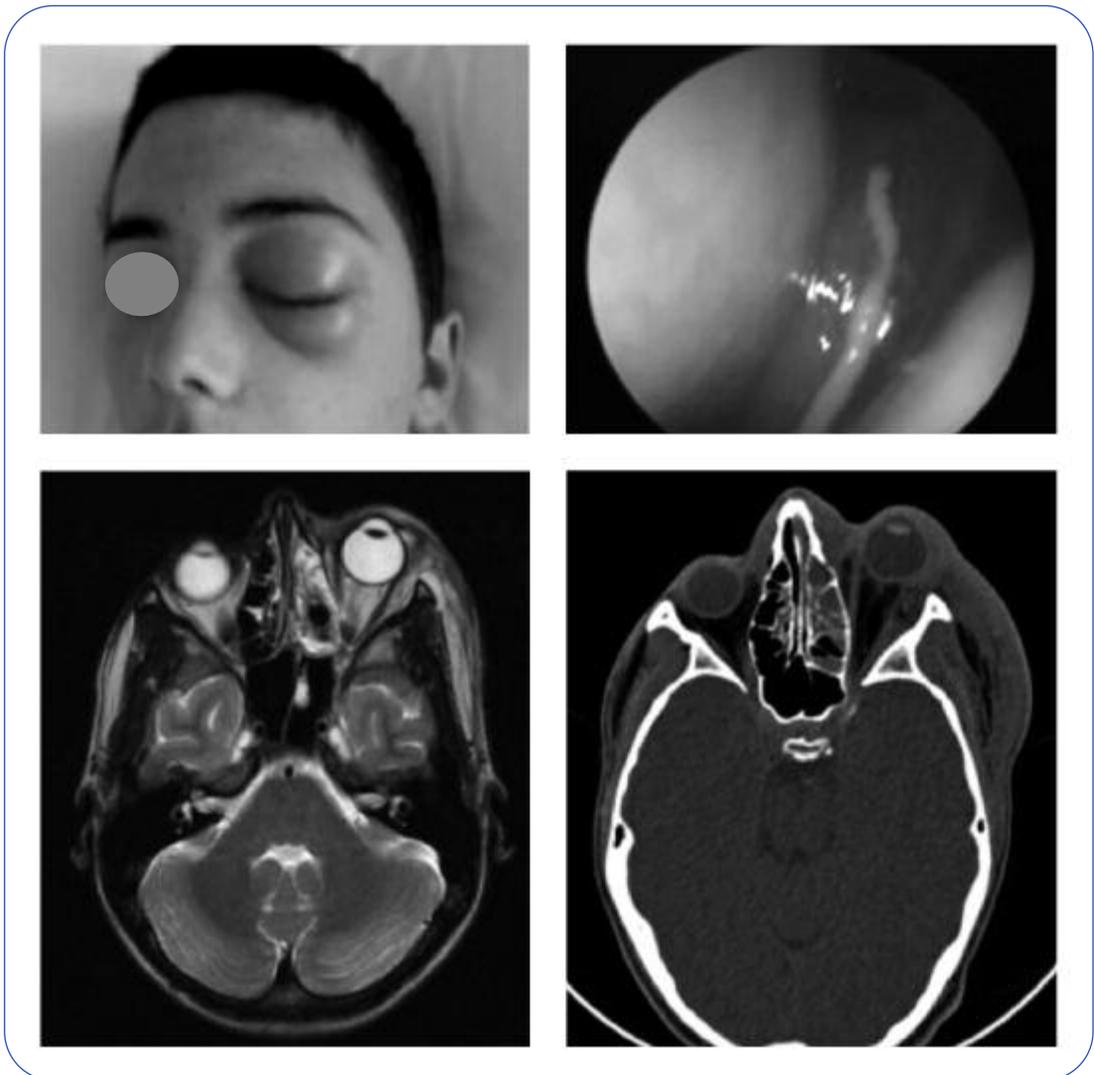


Figura 3 Cellulite orbitaria da sinusite etmoido-mascellare.

va sospettata ed il paziente indirizzato verso una definizione genetica della patologia.

La TC mostra generalmente un opacamento massivo dei seni mascellari ed etmoidali, con ipopneumatizzazione del frontale e dello sfenoide.

La parete laterale delle fosse nasali è medializzata, con decalcificazione del processo uncinato.

L'indicazione alla chirurgia endoscopica nell'FC è duplice: la prima è rappresentata dalla necessità di asportare le formazioni polipoidi, che nella maggior parte di questi pazienti occupano massivamente le fosse nasali, ripristinando la pervietà nasale.

La seconda indicazione nasce dall'osservazione che i seni paranasali, e in particolar modo i seni mascellari, impegnati da un processo flogistico cronico,

possono rappresentare nell'FC una sorta di *reservoir* di germi che, in ambiente reso anaerobico dalla condizione di persistente ostruzione, maturano resistenze verso molteplici antibiotici (germi *multi drug resistance*) e condizionano un aggravamento della condizione polmonare attraverso un meccanismo d'inalazione cronica.

Conferma a questa ipotesi il rilievo dello stesso tipo di germi (per lo più *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*) nel secreto nasale e nel liquido ottenuto dai bronchi attraverso il lavaggio bronco-alveolare.

La bonifica chirurgica dei seni mascellari è in grado di consentire un immediato miglioramento delle condizioni a carico delle alte e delle basse vie aeree, con un netto innalzamento della FEV₁

(*Forced Expiratory Volume in the 1st second*, volume espiratorio massimo nel primo secondo).

Più limitato, in età pediatrica, il ricorso alla *balloon dilatation* (Figura 4) nel trattamento delle RSC, metodica che trova più ampia applicazione nella chirurgia dell'atresia coanale e delle stenosi laringo-tracheali. Può trarne giovamento il drenaggio del seno frontale, quando necessario.

L'adenoidectomia rappresenta un'opportunità nel trattamento delle RSC, anche se non è ancora ben definito né il ruolo delle adenoidi nella genesi e nella cronicizzazione delle RSC, né le percentuali di successo nella loro risoluzione correlate all'asportazione del tessuto linfatico rinofaringeo.

L'adenoidectomia rimuove una causa di ostruzione meccanica, con conseguente ristagno di catarro e difficoltoso drenaggio dei seni paranasali, ed una condizione di persistenza di flogosi a causa dei biofilm batterici. Uno dei primi studi sul ruolo dell'adenoidectomia nella terapia delle RSC fu pubblicato da Rosenfield, che raccomandava un protocollo terapeutico che prevedesse differenti *step* nel trattamento delle RSC. Al primo gradino, rappresentato da una terapia medica adeguata, l'Autore fa seguire il ricorso all'adenoidectomia, seguita dalla PESS come ultimo *step* cui appellarsi, con una media di successo del 32, 70 ed 89% rispettivamente [11]. Ramadan riporta dati differenti, dimostrando che il 77% dei bambini sottoposti a PESS vanno incontro ad una risoluzione sintomatologica, in confronto ad una percentuale minore (47%) dei pazienti sottoposti alla sola adenoidectomia [12].

Per la maggior parte degli Autori che hanno studiato l'argomento, l'adenoidectomia permette la risoluzione dell'RSC nel 50% dei casi e va presa in considerazione inizialmente nei bambini di età inferiore ai sei anni, con rilievi modesti alla TC, non affetti da asma, che non abbiano risolto la condizione patologica con la terapia medica adeguata (cosiddetta "massima terapia medica").



Figura 4 Dilatazione con balloon dell'accesso al seno frontale.

Conclusioni

In conclusione, la PESS rappresenta una valida opzione per il trattamento delle RSC o delle rinosinuiti ricorrenti, condizione molto frequente in età pediatrica e non sempre di facile definizione diagnostica.

Alla base della ricorrenza delle flogosi rinosinusalici sono condizioni predisponenti che vanno sempre indagate ed adeguatamente trattate, come le allergie, i difetti d'immunocompetenza, l'FC e la sindrome delle ciglia immobili.

La maggior parte dei pazienti risponde ad una terapia medica adeguata.

La terapia chirurgica rappresenta l'ultima scelta terapeutica, quando trattamenti conservativi non abbiano avuto successo. In questi casi, la chirurgia endoscopica rappresenta il trattamento di scelta ed in Letteratura c'è un'ampia concordanza sull'elevata percentuale di successo e sulla bassa morbilità di tale tecnica.

Bibliografia

1. Kennedy DW. *Functional Endoscopic Sinus Surgery Technique*. Arch Otolaryngol 1985; 111: 643-649.
2. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. *Clinical practice guideline: management of sinusitis*. Pediatrics 2001; 108 (3): 798-808.
3. Ward ER, Applegate KE, Bordley C, et al. *Clinical practice guideline for diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 8 years*. Pediatrics 2013; 132 (1): e263-e280.
4. Ramadan HH. *Role of Tonsils and Adenoids in Pediatric Sinusitis*. In Balkany TJ, Gross C, Lee KJ (eds). "Pediatric Sinusitis and Sinus Surgery". New York-London: CRC press. 2005: 217-223.
5. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, et al. *Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review*. Am J Rhinol Allergy 2013; 27 (5): 387-395.
6. Ramadan HH. *Surgical management of chronic sinusitis in children*. Laryngoscope 2004; 114: 2103-2109.
7. Maw AR. *ENT surgery and cystic fibrosis*. J R Soc Med 1992; 85 (Suppl 19): 29-32.
8. Mannig S. *Surgical intervention for sinusitis in children*. Curr Allergy Asthma Rep 2001; 1: 289-296.
9. Younis RT. *Pediatric endoscopic sinus surgery*. Edited by Balkany TJ, Gross C, Lee KJ. New York-London: CRC press. 2005.
10. Wolf G, Anderhuber W, Kung F. *Development of the paranasal sinuses in children: implications for paranasal sinus surgery*. Ann Otol Rhinol laryngol 1993, 102: 705-711.
11. Rosenfield RM. *Pilot study of outcomes in pediatric rhinosinusitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121 (7): 729-736.
12. Ramadan HH. *Adenoidectomy vs endoscopic sinus surgery for the treatment of pediatric sinusitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125: 1208-1211.

Sara Torretta*, Chiara Rosazza**, Daniela Carioli*, Paola Marchisio**

Dipartimenti di Scienze Cliniche e di Comunità* e di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti**, Università degli Studi di Milano; Unità Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria* e Unità Operativa Semplice Dipartimentale Pediatria ad Alta Intensità di Cura**, Fondazione IRCCS "Ca' Granda" Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Otite media ricorrente e cronica nel bambino: novità dalla Letteratura

New insights into recurrent and chronic otitis media in children

Parole chiave: otite

Keywords: otitis

Riassunto. L'otite media acuta ricorrente e l'otite media effusiva sono patologie assai frequenti in età pediatrica che spesso portano a consultazione medica specialistica. Tali condizioni possono inoltre associarsi a complicanze, sequele o a deficit uditivi con ripercussioni sul piano comportamentale e nell'apprendimento scolastico. La ricorrenza degli episodi infiammatori a carico dell'orecchio medio, in età pediatrica, è in particolar modo frequente quando siano presenti fattori di rischio. L'impatto di alcuni di essi può essere ridotto attraverso interventi specifici, mentre altre condizioni sono difficilmente modificabili. Scopo del seguente lavoro è presentare le novità più significative della Letteratura in tema di prevenzione medica dell'otite media acuta ricorrente e di gestione dell'otite media con effusione.

Accettato per la pubblicazione il 10 febbraio 2014.

Corrispondenza: Paola Marchisio, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Unità Operativa Semplice Dipartimentale Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Fondazione IRCCS "Ca' Granda" Ospedale Maggiore Policlinico, Via Commenda 9, 20122 Milano
e-mail: paola.marchisio@unimi.it

Introduzione

L'otite media è la patologia di più frequente riscontro in età pediatrica: nei primi tre anni di vita la quasi totalità dei bambini va incontro ad almeno un episodio di otite media acuta (OMA), circa un terzo presenta tre o più episodi e la totalità dei bambini ha almeno un episodio di otite media con effusione (OME) [1].

L'OMA comporta un rilevante impegno assistenziale sia per i costi diretti (visita medica, prescrizione di antipiretici e antibiotici) che per quelli indiretti [2]. Inoltre, anche se raramente, l'OMA può dare luogo a complicanze impegnative quali la mastoidite. Gli effetti negativi del singolo episodio di OMA si moltiplicano nei casi di OMA ricorrente (OMAR), definita come tre episodi in sei mesi

o quattro episodi in un anno. La prevenzione dell'OMAR rappresenta oggi un obiettivo primario dell'assistenza pediatrica.

L'OME cronica (OMEc) viene definita come la presenza di versamento endotimpanico in assenza di segni di flogosi acuta, persistente per un periodo di tempo superiore alle dodici settimane.

L'OMEc può conseguire ad un episodio di OMA o può insorgere *de novo*, con una presentazione spesso paucisintomatica ove il sintomo d'esordio è l'ipoacusia dovuta alla presenza del versamento endotimpanico. Benché nella maggior parte dei casi l'OME sia un processo autolimitantesi (con un tasso di risoluzione spontanea entro un mese del 65% circa) [3], nel 10-20% dei casi l'episodio acuto

evolve a OMEC [4]. A lungo termine l'OMEC può portare a complicanze tra cui lo sviluppo di alterazioni a carico della membrana timpanica e della cassa timpanica (miringosclerosi, timpanosclerosi, atelektasia timpanica e colesteatoma) con sequele uditive, comportamentali e deficit di apprendimento scolastico non trascurabili in relazione all'età del paziente.

Scopo di questo articolo è presentare le novità più significative della Letteratura in tema di prevenzione medica dell'OMAR e gestione dell'OME.

Otite media acuta ricorrente

Fattori di rischio

Introduzione

L'insorgenza di un episodio isolato di OMA o di un nuovo episodio nei bambini con storia di ricorrenza è molto più frequente quando siano presenti fattori di rischio. L'impatto di alcuni di essi può essere ridotto attraverso interventi specifici, in modo da ridurre il rischio di sviluppo di OMA [5]. Fattori modificabili noti da tempo includono la partecipazione della comunità infantile (asilo nido o scuola materna), l'allattamento artificiale, l'utilizzo di biberon non ventilato, l'esposizione al fumo passivo e l'uso prolungato del ciuccio [6]. L'impatto di altri fattori associati ad un aumentato rischio di sviluppo di OMA, come prematurità, la presenza di fratelli (formato famiglia), allergie e anomalie cranio-facciali non può essere ridotto e bambini con questi fattori rimangono persistentemente ad aumentato rischio di ricorrenze.

La Letteratura sui fattori di rischio si è arricchita da nuove evidenze sul ruolo dell'utilizzo di bottigliette con tappo *push & pull* (bottigliette che presentano un tappo non rimovibile il cui utilizzo prevede il sollevamento del tappo e la suzione attraverso di esso; *Figura 1*). Torretta e collaboratori hanno infatti evidenziato che l'uso abituale del *push & pull* come tappo di bottiglia di plastica era significativamente più frequente nei bambini con una storia di OMAR (50,0%) rispetto al gruppo di controllo (24,2%, $p=0,047$) [7]. Inoltre, quando l'analisi è stata aggiustata per l'età, anche il modello finale ha dimostrato una significatività ($p<0,01$; pseudo $R^2=0,2$), con un *odds ratio* (OR) di 4,0 (*range* 1,1-15,0).

Xilitolo

Lo xilitolo è uno zucchero a cinque atomi di carbonio, ampiamente utilizzato come dolcificante al

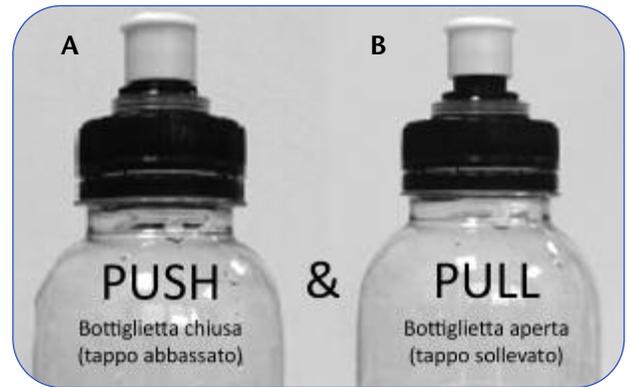


Figura 1 Bottiglietta con tappo push (A) & pull (B).

posto del saccarosio, in grado di inibire la crescita di *Streptococcus mutans* (e quindi in grado di prevenire la carie). È noto da tempo che *in vitro* lo xilitolo è in grado di ridurre marcatamente la crescita e l'adesione alle cellule respiratorie di diversi patogeni respiratori: i dati raccolti in bambini sani e in quelli con storia di OMAR sono scarsi e contrastanti e non consentono di trarre conclusioni definitive [8].

Diversi dosaggi e schemi di somministrazione e diverse preparazioni sono stati usati in modo che i risultati dei vari studi sono difficilmente comparabili. Nel più recente studio condotto in bambini a rischio di OMAR una parte del quale ha ricevuto una soluzione di xilitolo ad alta viscosità e ad elevata capacità di aderenza alla dose di cinque grammi tre volte al giorno per dodici settimane è stato dimostrato che l'incidenza di OMA non differiva tra bambini trattati e non trattati (xilitolo: 0,53 episodi vs placebo: 0,59 episodi, in un periodo di novanta giorni, rispettivamente) né l'utilizzo totale di antibiotici era modificato (xilitolo: 6,8 giorni vs placebo: 6,4 giorni per novanta giorni, rispettivamente) [9].

Vitamina D

Negli ultimi dieci anni è stato dimostrato che la vitamina D (VD) svolge un ruolo cruciale nell'immunità innata [10]. In uno studio in doppio cieco, controllato, bambini con storia di OMAR sono stati trattati con 1.000 UI/die di VD per quattro mesi durante la stagione invernale e con un gruppo trattato con placebo [11]. Il numero di bambini che hanno presentato uno o più episodi di OMA durante il periodo di studio è stato significativamente più basso nel gruppo di trattamento che nei controlli (26 vs 38, $p=0,03$). Inoltre, è stata rilevata una marcata differenza nel numero di bambini che hanno sviluppato OMA non complicata

($p < 0,001$), ma nessuna differenza nel numero di bambini con uno o più episodi di otorrea spontanea. Nessuna risposta significativa alla VD è stata evidenziata in bambini con una storia di ripetute perforazioni spontanee della membrana timpanica, suggerendo come, probabilmente, alcuni fattori eziologici non siano attualmente ancora noti (Figura 2).

Tuttavia, prima di raccomandare l'uso della VD come metodo per la prevenzione dell'OMAR sono necessari ulteriori studi per confermare quali livelli sierici siano associati ad un aumentato rischio di OMA e quale sia il dosaggio ottimale di VD che possa permettere di ottenere una significativa riduzione degli episodi.

Probiotici

Probiotici orali

I dati riguardanti le infezioni respiratorie e, in particolare, l'efficacia dei probiotici sull'OMA sono scarsi e spesso contrastanti. Una recente revisione sistematica ha sintetizzato i risultati degli studi riguardanti l'OMA mettendo in evidenza la mancanza di dati conclusivi.

Recentemente, in un *trial* in doppio cieco controllato con placebo, Cohen e collaboratori [12] hanno valutato se la somministrazione di latte nella formula integrata con probiotici (*Streptococcus Thermophilus* NCC 2496, *Streptococcus Salivarius* DSM 13084 e *Lactobacillus Rhamnosus* LPR CGMCC 1,3724) e prebiotici potesse ridurre il rischio di OMA [12].

Durante i dodici mesi di studio il gruppo trattato e quello di controllo non hanno mostrato differenze nell'incidenza di OMA (rapporto di incidenza, IRR 1,0; IC 95%: 0,8-1,2), infezioni delle basse vie respiratorie (IRR 0,9; IC 95%: 0,7-1,2), numero di cicli di antibiotici (IRR 1,0; IC 95%: 0,8-1,2) o composizione della flora nasofaringea. Questi dati indicano che attualmente la somministrazione di probiotici non può essere considerata un metodo accettabile di prevenzione dell'OMA e che ulteriori studi sono necessari.

Probiotici topici

La somministrazione topica di probiotici ha ricevuto nuova rilevanza dopo l'identificazione di ceppi di *Streptococcus Salivarius*, uno streptococco alfa-emolitico che può essere isolato dalla faringe di persone sane e senza alcuna possibilità di causare infezioni. Si tratta di un potenziale probiotico

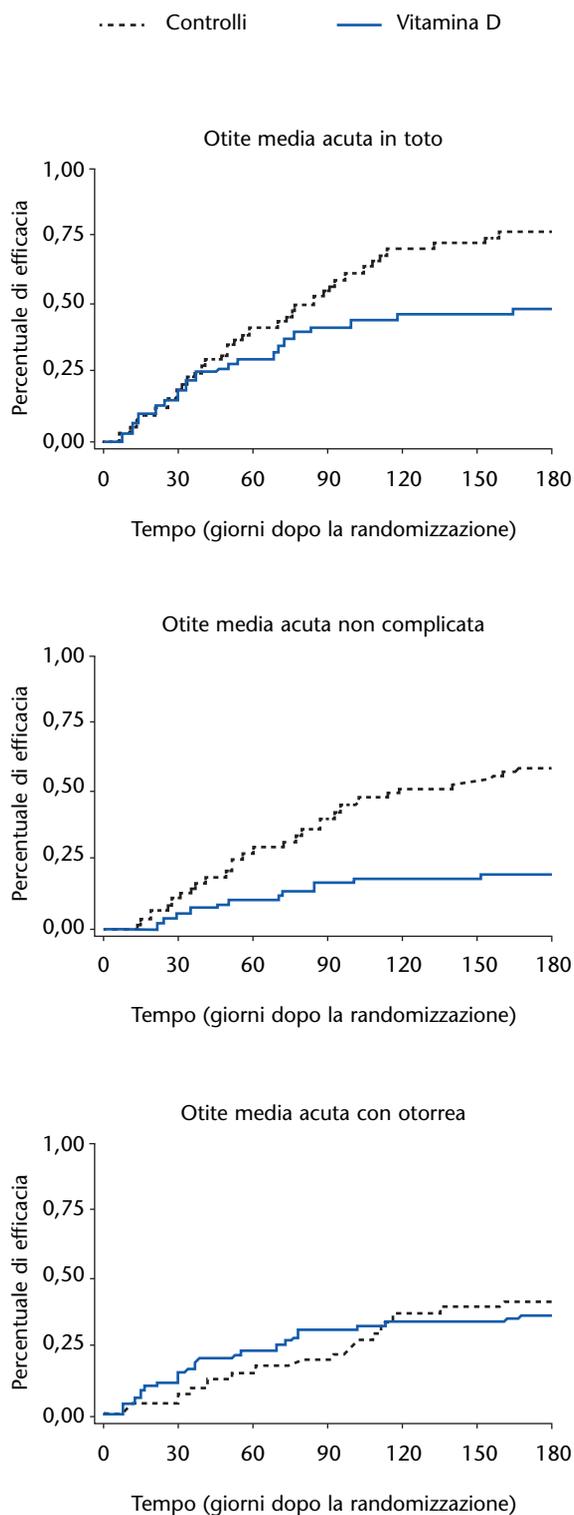


Figura 2 Efficacia preventiva della vitamina D.

nasofaringeo, grazie alle sue capacità immunomodulanti e antinfiammatorie, alla produzione di batteriocine e al buon profilo di sicurezza.

Di Pierro e collaboratori [13] hanno confrontato in un piccolo campione di bambini da tre a dodici anni con storia d'infezione streptococcica l'efficacia della somministrazione di una compressa a rilascio lento orale contenente cinque miliardi di unità formanti colonia di *Streptococcus Salivarius* K12 rispetto ai controlli. I quarantuno bambini che hanno completato il trattamento di novanta giorni hanno avuto meno episodi di faringite streptococcica (-92,2%) e/o di OMA (-40%) nel corso di novanta giorni di trattamento rispetto ai dodici mesi precedenti. Questi dati devono essere interpretati con cautela per quanto riguarda la possibile prevenzione di OMA: l'età dei bambini, ben al di sopra di quella considerabile a rischio di ricorrenza di OMA, la non precisione della diagnosi e la differenza dei periodi di osservazione durante (tre mesi) e prima del trattamento (dodici mesi). Sono in corso studi per quanto riguarda il suo uso topico per spray nasale. I risultati preliminari sono promettenti, anche se nessuna conclusione definitiva può essere attualmente tratta [14].

Medicina complementare e alternativa

Diversi studi sono stati pubblicati sull'efficacia e sulla sicurezza della Medicina complementare e alternativa (*Complementary and Alternative Medicine*, CAM) per la prevenzione di OMA nei bambini, ma i risultati sono molto spesso contraddittori. Ciò che è certo è che l'utilizzo di questo tipo di trattamenti è comune nei bambini con storia di OMA: circa il 50% assumono omeopatia o fitoterapia [15].

L'*Echinacea purpurea* non ha dimostrato di essere in grado di ridurre il rischio di OMA in bambini a rischio di età compresa tra dodici a sessanta mesi e potrebbe, paradossalmente, aumentare il rischio di recidiva [16]. Questi dati sono in contrasto con quanto pubblicato nel 2004 da Cohen e collaboratori [17]: nel loro studio una combinazione di echinacea, propoli e acido ascorbico somministrato due volte al giorno per dodici settimane a bambini da uno a cinque anni aveva permesso di ridurre la proporzione di pazienti con OMA (trattati contro placebo: 19,4 vs 43,5%, $p < 0,001$). L'omeopatia ha mostrato risultati inconcludenti per il trattamento di OMA e non sono disponibili dati per quanto riguarda OMA [18].

Un effetto positivo di propoli e soluzione di zinco nella prevenzione OMA in bambini di uno-cinque anni con una storia documentata di OMAR è stato documentato da Marchisio e collaboratori [19]. Durante un periodo di tre mesi, la ricorrenza di OMA è stata documentata nei pazienti trattati con propoli e zinco in modo significativamente inferiore rispetto al gruppo di controllo, dove è stata messa in atto solo l'eliminazione dei fattori di rischio ambientale (50,8 vs 70,5%, $p = 0,04$). Tuttavia nessun beneficio ha dimostrato l'effetto della propoli in soluzione con zinco sulla riduzione delle infezioni delle vie respiratorie non interessanti l'orecchio medio.

Vaccini

L'OMA è una malattia batterica in più del 70% dei casi e *Streptococcus Pneumoniae* è il patogeno più frequentemente isolato nel fluido dell'orecchio medio di bambini con questa malattia.

Per quanto riguarda il vaccino coniugato eptavalente (PCV7), è stato chiaramente dimostrato che, quando il vaccino è somministrato nel primo anno di vita, secondo la scheda consigliata per la prevenzione delle patologie invasive, si osserva una riduzione significativa del numero di bambini con OMA e del numero di soggetti che necessitano di posizionamento di tubi di drenaggio transtimpánico [20-22]. Al contrario, quando il PCV7 è stato somministrato in bambini già affetti da OMAR non è stato dimostrato alcun effetto positivo della vaccinazione [23-24].

L'inefficacia del PCV7 era attribuibile alla limitata efficacia della somministrazione ritardata del vaccino sulla colonizzazione nasofaringea da pneumococco. Recenti studi hanno aumentato la nostra conoscenza a questo proposito dimostrando risposte non ottimali delle cellule B e T e immaturità delle cellule presentanti l'antigene in bambini con storia di OMAR. Alcuni studi [25-27] hanno evidenziano in bambini con OMAR risposte immunitarie simili a quelle del neonato, con risposta insufficiente e immatura ai vaccini. È ragionevole pensare che la recente introduzione del vaccino pneumococcico coniugato con un maggior numero di sierotipi (PCV10 e PCV13) potrebbe aumentare ulteriormente la protezione di tutti i bambini, compresi quelli con OMAR e ritardo nello sviluppo immunitario, riducendo la circolazione di pneumococco e limitare il rischio d'infezione anche in soggetti non vaccinati.

Per quanto riguarda il vaccino antinfluenzale, tutte le preparazioni disponibili –cioè il tradizionale vaccino inattivato trivalente (*Trivalent Inactivated Influenza Vaccine*, TIV), alcuni vaccini adiuvati e il vaccino vivo attenuato– è stata dimostrata la capacità di ridurre l'incidenza di OMA a patto che la somministrazione avvenisse prima dell'inizio della stagione influenzale [28-29] e l'efficacia nel prevenire ulteriori episodi in bambini con storia conclamata di OMAR. In uno studio effettuato con un vaccino influenzale inattivato intranasale (non attualmente sul mercato), si è constatato che l'efficacia complessiva della vaccinazione nel prevenire OMA in bambini con OMAR è stata del 43,7% (IC 95%, 18,6-61,1%, $p=0,002$) [30].

Più recentemente in uno studio condotto con un vaccino trivalente virosomale adiuvato è stato evidenziato che un numero significativamente minore di bambini vaccinati con OMAR ha presentato uno o più episodi di OMA (49/90, 54,4%, vs 74/90, 82,2% nel gruppo controllo, $p<0,001$) e che il numero medio di episodi di OMA, di episodi senza perforazione e di cicli di antibiotici era significativamente inferiore nei bambini vaccinati [31].

Tuttavia, anche in questo studio, una parte di bambini con OMAR non sembra rispondere adeguatamente alla somministrazione del vaccino. Nello studio effettuato con il vaccino adiuvato virosomale la risposta positiva è stata significativamente più rilevante nei bambini con OMAR ma senza storia di perforazione della membrana timpanica che nei bambini che avevano più volte sperimentato questa complicanza (efficacia in bambini con ricorrente otorrea spontanea: 19%, $p=0,07$; efficacia nei bambini con ricorrenza ma senza otorrea spontanea: 47,6%, $p<0,001$).

Otite media effusiva cronica

Introduzione

Numerosi sono i fattori di rischio coinvolti nell'eziopatogenesi dell'OMEC, tra cui l'età inferiore all'anno, il sesso maschile, la predisposizione genetica, l'ordine di genitura elevato, il mancato allattamento al seno, la frequenza della comunità infantile, l'esposizione al fumo passivo, il reflusso faringolaringeo (RFL), l'allergia, la palatoschisi e la presenza di dismorfismi cranio-facciali, il biofilm batterico, la presenza di deficit immunitari e l'obesità. Allo stesso modo differenti sono le alternative terapeutiche proposte dalla Letteratura, comprendenti trattamenti conservativi (crenoterapia, terapia

medica) ed opzioni chirurgiche (adenoidectomia con o senza apposizione di drenaggio trans-timpanico, DTT).

Di seguito verranno discusse brevemente le più recenti acquisizioni relative all'eziopatogenesi ed al trattamento dell'OMEC in età pediatrica, con particolare riferimento alle ultime Linee Guida nazionali ed internazionali [32-33].

Fattori di rischio

Reflusso faringo-laringeo

In Letteratura ci sono evidenze a supporto del ruolo pro-infiammatorio dell'acido gastrico a livello della tuba d'Eustachio e della mucosa dell'orecchio medio [34-35]. In particolare Luo e collaboratori [34] hanno recentemente riscontrato mediante PCR nelle cellule epiteliali della mucosa adenoidea livelli citoplasmatici di pepsinogeno più elevati in pazienti con OMEC rispetto a controlli con sola ipertrofia adenoidea. Inoltre gli Autori hanno dimostrato mediante ELISA concentrazioni di pepsina e pepsinogeno-plasmatiche e a livello dell'orecchio medio maggiori nei pazienti con OME ed una correlazione positiva tra i livelli di pepsinogeno nell'orecchio medio e quelli citoplasmatici adenoidei. È stata infine riportata un'elevata prevalenza di colonizzazione mucosale di *Helicobacter pylori* a livello delle prime vie aeree (50%) nei pazienti con OME, con una resistenza alla claritromicina in quasi il 40% dei ceppi isolati [35].

Seppur la maggior parte degli articoli concordi nel ritenere che la prevalenza della malattia da reflusso gastro-esofageo sia aumentata nei pazienti affetti da OME rispetto alla popolazione generale, relativamente ai singoli episodi di RFL la mancanza di univoci criteri diagnostici è responsabile di risultati di prevalenza talora differenti. Pertanto l'esistenza di uno stretto rapporto causale tra la presenza di pepsina o pepsinogeno nell'orecchio medio e l'insorgenza di OME è attualmente incerta e quindi le evidenze ad oggi disponibili non sono sufficienti a giustificare l'utilizzo di farmaci anti-reflusso nel *management* dell'OME [36].

Allergia

L'epitelio respiratorio del soggetto allergico è caratterizzato da alterazioni infiammatorie, in particolare a livello della tuba d'Eustachio, con una conseguente disfunzione della stessa [37]. Tuttavia, seppur la maggior parte degli studi suggerisca un'associazione, ad oggi il ruolo dell'allergia nell'eziopatogenesi

dell'OME rimane controverso. Uno studio pubblicato recentemente da Kwon e collaboratori [37] ha dimostrato sia una maggior prevalenza di pazienti con rinite allergica tra gli affetti da OME, che la mancanza di una significativa differenza relativamente alla proporzione di asmatici o di pazienti con altre manifestazioni allergiche. Da ciò consegue che, tra gli atopici, i pazienti con rinite allergica devono essere trattati più aggressivamente al fine di ridurre lo sviluppo di OME [38].

Infezioni e biofilm batterico

L'OMEC per anni è stata considerata "sterile". Tuttavia le recenti acquisizioni relative al ruolo del biofilm batterico nella patogenesi delle infezioni ricorrenti e croniche a carico delle alte vie aeree ha portato ad una riconsiderazione dell'eziologia della OMEC. In particolare numerosi studi hanno recentemente attestato mediante PCR la presenza di patogeni nell'effusione endotimpanica di pazienti con OMEC e, spesso, attraverso complicate indagini di microscopia elettronica, la concomitante presenza di biofilm batterici [39-40]. I biofilm batterici sono comunità polimicrobiche complesse e dinamiche all'interno delle quali i batteri acquisiscono specifiche caratteristiche di resistenza all'aggressione da parte del sistema immunitario dell'ospite ed all'azione degli antibiotici, con il conseguente perpetuarsi dell'infezione.

I principali patogeni produttori di biofilm sono i noti otopatogeni (*Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* e *Moraxella Catarrhalis*) che colonizzano la mucosa rinofaringea ed adenoidica; questi, durante il periodico rilascio di specie patogene in forma planctonica responsabili delle riacutizzazioni infettive, porterebbero alla disseminazione del processo ed alla migrazione batterica attraverso la tuba d'Eustachio nell'orecchio medio [41-42]. Qui gli otopatogeni aderiscono all'epitelio dell'orecchio medio e sviluppano biofilm, con la conseguente cronicizzazione dell'infezione anche a livello endotimpanico e l'auto-mantenimento della stessa indipendentemente dal focolaio primario rinofaringeo.

Obesità

Alcuni studi recenti hanno suggerito l'esistenza di una correlazione tra l'insorgenza dell'OMEC e l'indice di massa corporea (*Body Index Mass*, BMI) [43]. In particolar modo Nelson e collaboratori [43] hanno riscontrato, in una coorte di pazienti

seguiti sin dalla nascita, che i bambini sottoposti a DTT presentavano a due anni d'età un rischio maggiore di avere un BMI maggiore al 85° e al 95° percentile, anche se il peso di per sé non risultava essere un fattore predittivo per lo sviluppo di otite o per l'apposizione di DTT. I dati preliminari porterebbero a supporre che le modificazioni a carico dell'orecchio medio durante l'OMEC siano coinvolte nell'alterazione del senso del gusto.

Trattamento

Terapia medica

Differenti sono i trattamenti medici proposti in caso di OMEC, sebbene la loro efficacia resti, ad oggi, dibattuta.

Una recente metanalisi ha valutato l'utilità della terapia antibiotica in pazienti con OMEC [44], in particolare in termini di miglioramento della soglia uditiva e di riduzione del ricorso al DTT, senza il riscontro di alcuna significatività. Lo studio ha documentato unicamente un effetto per la somministrazione antibiotica prolungata (quattro settimane o tre mesi), che però va ponderato in rapporto ai potenziali effetti avversi ed al rischio d'incremento delle resistenze batteriche. I dati attualmente a disposizione non supportano pertanto l'utilizzo routinario della terapia antibiotica nell'OMEC.

Allo stesso modo mancano evidenze suggestive circa l'efficacia del trattamento steroideo (topico o sistemico) nell'OMEC: una Cochrane del 2011 [45] ha documentato come, seppur l'utilizzo combinato di steroidi ed antibiotici orali porti ad una risoluzione più rapida dell'OME, nessun vantaggio a lungo termine sia in termini sintomatologici che uditivi derivi dall'assunzione di steroidi topici o sistemici.

Relativamente ad antistaminici e decongestionanti una metanalisi del 2011 [46] ha dimostrato come il loro utilizzo (come singoli trattamenti o in associazione) non porti alcun miglioramento a breve o a lungo termine, in particolare non influenzi la risoluzione dell'effusione, la soglia uditiva o la necessità di consultazione medica specialistica, a fronte dell'insorgenza di effetti collaterali in circa il 10% dei trattati. A tal proposito bisogna inoltre considerare che l'AIFA ha introdotto nel 2009 l'esplicita controindicazione all'utilizzo di vasocostrittori nasali nei bambini al di sotto dei dodici anni. Recentemente tuttavia il gruppo di Ertugay e collaboratori [47] ha valutato l'effetto della combinazione tra montelukast e

levocitirizina in pazienti con OME persistente da almeno due mesi, documentando nei trattati un miglioramento dei parametri otoscopici e timpanometrici.

Crenoterapia

La terapia termale per il trattamento dell'OMEC è molto diffusa, tuttavia forti evidenze scientifiche a suo supporto sono ad oggi mancanti in quanto gli studi sinora pubblicati sono di dimensioni campionarie ridotte e con brevi durate di trattamento e *follow-up*. Una metanalisi del 2013 [48] ha inoltre valutato l'impatto dell'autoinsufflazione nel trattamento dell'OME, senza evidenziare alcuna efficacia della procedura in termini timpanometrici o audiometrici a breve o lungo termine. Tuttavia, data la relativa facilità, economicità e l'assenza di effetti collaterali, il suo impiego potrebbe essere ragionevole non nelle forme croniche inveterate, bensì nei versamenti endotimpanici di nuova insorgenza, in attesa della risoluzione spontanea che avviene nella maggioranza dei casi come da storia naturale.

Terapia chirurgica

Le più recenti Linee Guida nazionali ed internazionali [32-33] suggeriscono l'apposizione di DTT come trattamento di prima scelta in pazienti con OMEC (cioè con OME persistente per almeno tre mesi) e documentata ipoacusia associata. Ciò significa che nelle effusioni di durata inferiore ai tre mesi non è indicato alcun trattamento chirurgico, ma il clinico deve intraprendere una vigile attesa con *follow-up* del paziente a tre mesi di distanza. In caso di effusione persistente, il paziente deve essere sottoposto alle indagini audiologiche più idonee in base all'età del soggetto. Le Linee Guida suggeriscono inoltre che, nel *management* del bambino con OMEC, particolare attenzione vada riservata ai pazienti che per comorbidità o condizioni associate (fattori fisici, cognitivi, comportamentali o sensoriali)

siano a maggior rischio di ritardo nell'acquisizione del linguaggio e nello sviluppo psicosomatico [33]. Una recentissima revisione sistematica della Letteratura [49] ha infatti dimostrato come, nelle effusioni di lunga durata, il DTT sia superiore alla sola miringotomia e/o alla vigile attesa nel miglioramento della soglia uditiva e nella riduzione della durata dell'effusione, seppure non porti a significativi miglioramenti in termini cognitivi o di acquisizione di linguaggio o *performance* scolastica.

L'adenoidectomia deve essere associata al DTT unicamente qualora coesista una concomitante problematica adenoidea documentata (ipertrofia adenoidea con ostruzione tubarica, adenoidite e/o rinosinusite cronica) [32]. A tal proposito una revisione sistematica della Letteratura del novembre 2013 ha dimostrato come l'associazione di adenoidectomia ed apposizione di DTT sia superiore al solo DTT nella riduzione del rischio di revisione chirurgica (ripetizione del DTT) e sviluppo di OME, in particolar modo nei bambini di età superiore ai quattro anni [50].

Appare pertanto fondamentale una stretta integrazione tra valutazione specialistica pediatrica ed otorinolaringoiatrica al fine di una miglior stratificazione del paziente considerando eventuali problematiche nasali o rinofaringee predisponenti lo sviluppo dell'OMEC, per un'ottimale scelta chirurgica.

Impatto dei programmi vaccinali

La vaccinazione antipneumococcica si è dimostrata efficace nella prevenzione dell'OMA e, sulla base di tale presupposto, alcuni Autori ne hanno indagato il possibile ruolo protettivo anche nei confronti dell'OME [51-52], senza tuttavia evidenze significative. In particolare El-Makhzangy e collaboratori [52] hanno condotto una metanalisi con l'inclusione di soli tre *trial* clinici randomizzati che ha escluso, sulla base delle evidenze ad oggi disponibili, alcun effetto benefico della vaccinazione antipneumococcica nell'OME.

Bibliografia

1. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, et al. *Otitis media and its consequences: beyond the earache*. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 195-203.
2. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, et al. *Acute otitis media: from diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 1209-1216.
3. Casselbrant ML, Brostoff LM, Cantekin EI, et al. *Otitis media with effusion in preschool children*. *Laryngoscope* 1985; 95: 428-436.
4. Berman S. *Otitis media in children*. *N Engl J Med* 1995; 332: 1560-1565.
5. 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.
6. Lubianca Neto JF, Hemb L, Silva DB. *Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood*. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 87-96.
7. Torretta S, Marchisio P, Cappadona M, et al. *Habitual use of push and pull plastic bottle caps is more prevalent among children with recurrent acute otitis media*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 1179-1182.
8. Azarpazhooh A, Limeback H, Lawrence HP, et al. *Xylitol for preventing acute otitis media in children up to 12 years of age*. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD007095.
9. Vernacchio L, Corwin MJ, Vezina RM, et al. *Xylitol syrup for the prevention of acute otitis media*. *Pediatrics* 2014; 133: 289-295.
10. Shaw NJ, Mughal Z. *Vitamin D and child health (extra skeletal aspects)*. *Arch Dis Child* 2013; 98: 368-372.
11. Marchisio P, Consonni D, Zampiero A, et al. *Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children*. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1055-1060.
12. Cohen R, Martin E, de La Rocque F, et al. *Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 810-814.
13. Di Pierro F, Donato G, Fomia F, et al. *Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media*. *Int J Gen Med* 2012; 5: 991-997.
14. John M, Dunne EM, Licciardi PV, et al. *Otitis media among high-risk populations: can probiotics inhibit *Streptococcus pneumoniae* colonisation and the risk of disease?* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 1101-1110.
15. Marchisio P, Bianchini S, Galeone C, et al. *Use of complementary and alternative medicine in children with recurrent acute otitis media in Italy*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 4: 441-449.
16. Wahl RA, Aldous MB, Worden KA, et al. *Echinacea purpurea and osteopathic manipulative treatment in children with recurrent otitis media: a randomized controlled trial*. *BMC Complement. Altern Med* 2008; 8: 56.
17. Cohen HA, Varsano I, Kahan E, et al. *Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 217-221.
18. Levi JR, Brody RM, McKee-Cole K, et al. *Complementary and alternative medicine for pediatric otitis media*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 926-931.
19. Marchisio P, Esposito S, Bianchini S, et al. *Effectiveness of a propolis and zinc solution in preventing acute otitis media in children with a history of recurrent acute otitis media*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23: 567-575.
20. Principi N, Baggi E, Esposito S. *Prevention of acute otitis media using currently available vaccines*. *Future Microbiol* 2012; 7: 457-465.
21. Taylor S, Marchisio P, Vergison A, et al. *Pneumococcal conjugate vaccines and otitis media*. *Int J Otolaryngol* 2012; 2012: 764573.
22. Sarasoja I, Jokinen J, Lahdenkari M, et al. *Long-term effect of pneumococcal conjugate vaccines on tympanostomy tube placements*. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 517-520.
23. Veenhoven R, Bogaert D, Ulterwaal C, et al. *Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study*. *Lancet* 2003; 361: 2189-2195.
24. van Kempen MJ, Vermeiren JS, Vanechoutte M, et al. *Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative?* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 275-285.
25. Sharma SK, Pichichero ME. *Cellular immune response in young children accounts for recurrent acute otitis media*. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 495-500.
26. Pichichero ME, Casey JR, Almudevar A. *Reducing the frequency of acute otitis media by individualized care*. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 473-478.
27. Pichichero ME, Casey JR, Almudevar A. *Nonprotective responses to pediatric vaccines occur in children who are otitis prone*. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1163-1168.
28. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, et al. *The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality*. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 97-106.

- 29.** Heikkinen T, Block SL, Toback SL, et al. *Effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccine against all-cause acute otitis media in children.* *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 669-674.
- 30.** Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, et al. *Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. A randomized single-blind clinical trial.* *Clin Infect Dis* 2002; 35: 168-174.
- 31.** Marchisio P, Esposito S, Bianchini S, et al. *Efficacy of injectable trivalent virosomal-adjuvanted inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in children with recurrent non-complicated or complicated acute otitis media.* *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 855-859.
- 32.** Bellussi L, Busoni P, Camaioni A. *Appropriatezza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia.* Linea Guida. Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG) 2008; 15: 1-64.
- 33.** Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, et al. *Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children.* *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 149: S1-S35.
- 34.** Luo HN, Yang QM, Sheng Y, et al. *Role of pepsin and pepsinogen: Linking laryngopharyngeal reflux with otitis media with effusion in children.* *Laryngoscope* 2013; Nov 27. doi: 10.1002/lary.24538.
- 35.** Melake NA, Shaker GH, Salama MA. *Incidence of Helicobacter pylori infection and their clarithromycin-resistant strains in otitis media with effusion regarding phenotypic and genotypic studies.* *Saudi Pharm J* 2012; 20: 345-353.
- 36.** Miura MS, Mascaro M, Rosenfeld RM. *Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review.* *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146: 345-352.
- 37.** Kwon C, Lee HY, Kim MG, et al. *Allergic diseases in children with otitis media with effusion.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 158-161.
- 38.** Skoner AR, Skoner KR, Skoner DP. *Allergic rhinitis, histamine, and otitis media.* *Allergy Asthma Proc* 2009; 30: 470-481.
- 39.** Daniel M, Imtiaz-Umer S, Fergie N, et al. *Bacterial involvement in otitis media with effusion.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76: 1416-1422.
- 40.** Saafan ME, Ibrahim WS, Tomoum MO. *Role of adenoid biofilm in chronic otitis media with effusion in children.* *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 2417-2425.
- 41.** Torretta S, Marchisio P, Drago L, et al. *Nasopharyngeal biofilm-producing otopathogens in children with nonsevere recurrent acute otitis media.* *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146: 991-996.
- 42.** Torretta S, Drago L, Marchisio P, et al. *Topographic distribution of biofilm-producing bacteria in adenoid subsites of children with chronic or recurrent middle ear infections.* *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013; 122: 109-113.
- 43.** Nelson HM, Daly KA, Davey CS, et al. *Otitis media and associations with overweight status in toddlers.* *Physiol Behav* 2011; 102: 511-517.
- 44.** van Zon A, van der Heijden GJ, van Dongen TM, et al. *Antibiotics for otitis media with effusion in children.* *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD009163.
- 45.** Simpson S, Lewis R, van der Voort J, et al. *Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children.* *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD009135.
- 46.** Griffin G, Flynn CA. *Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children.* *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD003423.
- 47.** Ertugay CK, Cingi C, Yaz A, et al. *Effect of combination of montelukast and levocetirizine on otitis media with effusion: a prospective, placebo-controlled trial.* *Acta Otolaryngol* 2013; 133: 1266-1272.
- 48.** Perera R, Glasziou PP, Heneghan CJ, et al. *Autoinflation for hearing loss associated with otitis media with effusion.* *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 31: CD006285.
- 49.** Wallace IF, Berkman ND, Lohr KN, et al. *Surgical Treatments for Otitis Media With Effusion: A Systematic Review.* *Pediatrics* 2014; 133: 296-311.
- 50.** Mikals SJ, Brigger MT. *Adenoidectomy as an Adjuvant to Primary Tympanostomy Tube Placement: A Systematic Review and Meta-analysis.* *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 95-101.
- 51.** Le TM, Rovers MM, Veenhoven RH, et al. *Effect of pneumococcal vaccination on otitis media with effusion in children older than 1 year.* *Eur J Pediatr* 2007; 166: 1049-1052.
- 52.** El-Makhzangy AM, Ismail NM, Galal SB, et al. *Can vaccination against pneumococci prevent otitis media with effusion?* *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 2021-2026.

Elena Cantone^{*-**, Maurizio Iengo*}

* Dipartimento di Neuroscienze, Scienze riproduttive ed Odontostomatologiche, Unità di Otorinolaringoiatria; ** Dipartimento di Medicina molecolare e Biotecnologie mediche, Università degli studi di Napoli "Federico II"

Le manifestazioni otorinolaringoiatriche nelle cromosomopatie

Otorhinolaryngologic manifestations in chromosomal disorders

Parole chiave: palatoschisi, insufficienza velare, malformazione, linguaggio, sviluppo

Keywords: : *palate cleft, velar insufficiency, malformation, language, development*

Riassunto. Le cromosomopatie sono alterazioni numeriche o strutturali dei cromosomi, correlate con una chiara e documentata patologia. Il rischio di concepire un embrione affetto dipende dall'età dei genitori ed in particolare da quella materna. Poiché in questi ultimi anni l'età media al primo parto è aumentata in maniera considerevole, l'approccio ad intraprendere e seguire nel tempo un evento considerato fisiologico quale la gestazione e il management dei pazienti non solo è radicalmente cambiato, ma ha anche favorito ed imposto una gestione multidisciplinare. Il pediatra è il principale riferimento dei bambini sindromici, tuttavia il coinvolgimento di altre figure professionali quali il cardiologo, il pneumologo, l'endocrinologo, gli specialisti della riabilitazione e non ultimo l'otorinolaringoiatra è oggi più che mai necessario. Quest'ultimo, in particolare, è sempre più spesso chiamato in causa per individuare nuovi percorsi diagnostico-terapeutici nella gestione delle problematiche flogistiche e respiratorie delle alte vie, comuni a quasi tutti i quadri sindromici. In questa review ci soffermeremo sulle manifestazioni otorinolaringoiatriche delle più comuni cromosomopatie ed affronteremo in particolare la gestione della labiopalatoschisi e delle insufficienze velari presenti in molti quadri sindromici.

Accettato per la pubblicazione il 18 gennaio 2014.

Corrispondenza: Elena Cantone, viale della Libertà 75, 81030 Lusciano (CE);
e-mail: elenacantone@libero.it

Introduzione

Le cromosomopatie sono alterazioni, numeriche o strutturali dei 46 cromosomi, correlate con una chiara e documentata patologia (*Tabella 1*).

Le anomalie numeriche degli eterocromosomi o cromosomi sessuali, hanno conseguenze meno gravi rispetto a quelle degli autosomi, in particolare

per le aspettative di vita e lo sviluppo psicomotorio. A livello fetale le più importanti cromosomopatie interessano i cromosomi 21, 13, 18, X ed Y.

I primi tre possono dare origine ad un corredo cromosomico soprannumerario che va sotto il nome di trisomia. Le trisomie 21, 13 e 18 sono senz'altro quelle maggiormente responsabili di malformazioni fetali che portano a gran parte degli aborti durante il primo trimestre di gravidanza.

In alcuni casi queste gravidanze possono procedere e portare alla nascita di neonati affetti da patologie sindromiche.

Per quanto riguarda i cromosomi sessuali, X e Y, l'aberrazione non è una vera e propria trisomia bensì la perdita o l'aggiunta di uno dei due cromosomi

Tabella 1 Classificazione delle schisi.

- Schisi del labbro con o senza schisi dell'alveolo (schisi del palato primario)
- Schisi del labbro, dell'alveolo e del palato retroincisivo
- Schisi isolate del palato retroincisivo (schisi del palato secondario)

rispetto all'assetto normale (XX o XY). Delle anomalie di struttura fanno parte delezioni, duplicazioni, inversioni e traslocazioni. Tra queste si trovano le cosiddette anomalie "bilanciate" (traslocazioni, inversioni) che predispongono alla formazione di gameti e quindi di concepimenti sbilanciati, soprattutto se portatrici sono le madri.

Nelle patologie cromosomiche con sbilanciamento (quelle di numero e parte di quelle strutturali) sono coinvolte parti di genoma più o meno grandi, ma comunque consistenti, tali da determinare per lo più condizioni cliniche gravi.

Malattie da anomalie cromosomiche di numero

Sindrome di Down

Introduzione

La Sindrome di Down (SD) o trisomia del 21 è la più comune cromosomopatia [1].

Se da un lato negli ultimi anni si è assistito ad un importante progresso nel trattamento chirurgico dei difetti cardiaci congeniti, che ha notevolmente migliorato la sopravvivenza di questi pazienti, dall'altro la sempre crescente aspettativa di vita ha rivelato la presenza di processi patologici cronici [2], che richiedono un continuo monitoraggio.

I bambini affetti da SD presentano caratteristiche anomalie morfologiche del distretto cranio-facciale (alterazioni morfologiche della tuba di Eustachio, palato corto, macroglossia, rinofaringe stretta e diffusa ipotonia muscolare) che li predispongono ad infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie (*Upper Respiratory Tract Infections*, URTI) e che richiedono un lungo *follow-up* otorinolaringoiatrico. Le più comuni manifestazioni ORL nei bambini affetti da SD includono infezioni ricorrenti dell'orecchio medio, spesso causa di alterazioni dell'udito, di apnea ostruttiva del sonno (*Obstructive Sleep Apnea*, OSA) e di rinosinusite [3].

Patologie otologiche

Circa un terzo dei bambini con SD presenta otite media effusiva (OME) [2] i cui fattori eziologici sono riconducibili all'aumento dell'incidenza di URTI da correlare alle alterazioni morfostrutturali cranio-facciali, all'imaturità del sistema immunitario ed infine al dismorfismo della tuba di Eustachio. Nel complesso questi fattori sono responsabili della cronicizzazione delle OME, che si verifica quando la durata dell'effusione supera le dodici

settimane senza risoluzione. Tale evenienza è responsabile di un'ipoacusia secondaria che spesso richiede il ripetuto posizionamento di tubi di ventilazione trans-timpanici [3].

Poiché i disturbi dell'udito, oltre ad influenzare la qualità della vita, condizionano lo sviluppo cognitivo-comportamentale ed il linguaggio, le problematiche otologiche devono essere diagnosticate e trattate tempestivamente anche con una protesizzazione acustica precoce quando necessaria [4].

Il drenaggio trans-timpanico ha lo scopo di eliminare l'effusione cronica *bypassando* la tuba di Eustachio; tuttavia la reale efficacia di questa procedura resta ancora controversa e dovrebbe essere praticata solo in caso di complicanze (atelettasia o timpanosclerosi) o di ipoacusia secondaria [5].

Inoltre il rischio anestesilogico in questi pazienti è generalmente maggiore rispetto a quello dei pazienti non sindromici. Ad oggi non vi sono studi in Letteratura che confermino l'efficacia della terapia farmacologica nella risoluzione a lungo termine di OME.

Infine, i farmaci comunemente usati sono gravati da significativi effetti avversi. Pertanto i ricercatori sono alla continua ricerca di terapie alternative o complementari alla chirurgia tra le quali sono state proposte le autoinsufflazioni, la crenoterapia e la riabilitazione tubarica.

L'autoinsufflazione prevede l'utilizzo di un dispositivo corredato di un palloncino calibrato di lattice che deve essere gonfiato con il naso attraverso un adattatore. Il dispositivo agisce introducendo aria dalle narici verso la volta della rinofaringe dove è situato l'ostio tubarico. Durante la fase di gonfiaggio del palloncino si esercita una pressione positiva sufficiente a vincere la tensione superficiale delle pareti tubariche. Se questa pressione non riesce ad equilibrare la pressione nell'orecchio medio l'insufflazione può essere seguita immediatamente da una deglutizione.

Gli effetti terapeutici della crenoterapia dipendono essenzialmente dalle caratteristiche fisiche (temperatura, osmolarità e radioattività) delle acque minerali e dalla metodologia di applicazione. L'azione antinfiammatoria, mucolitica e trofica delle acque solforose, bromiodiche e salsosolfate è ampiamente riconosciuta; meno conosciuta è invece la capacità di stimolare il sistema immunitario ed in particolare le immunoglobuline A secretorie. Per quanto riguarda la metodologia di applicazione particolarmente utili si sono dimostrate le

insufflazioni con oliva di Politzer, che, introdotta in una narice e comprimendo l'altra, determina una compressione controllata e calibrata dell'aria contenente vapori termali a livello della rinofaringe, con conseguente ventilazione della tuba di Eustachio.

La crenoterapia consente di agire migliorando la funzionalità tubarica in modo fisiologico indipendentemente dalle alterazioni morfologiche dei pazienti affetti da SD; inoltre è una terapia non invasiva e ripetibile nel tempo con risultati duraturi nei sei-otto mesi successivi al trattamento.

La rieducazione tubarica è il trattamento logopedico di riabilitazione della funzione muscolare peritubarica volto al potenziamento ed alla ottimizzazione della funzione ventilatoria e drenante della tuba. Questa tecnica può essere associata alla crenoterapia e trova applicazione nella riabilitazione post-chirurgica anche della palatoschisi e delle paralisi del velo.

Le sindromi delle apnee ostruttive del sonno

Le sindromi delle apnee ostruttive del sonno (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS*), molto comuni nell'SD, includono episodi di apnea, ipopnea, ipoventilazione con conseguente ipercapnia, sonno frammentato ed episodi di *arousal*.

I fattori predisponenti sono le alterazioni morfostrutturali ed in particolare l'ipoplasia cranio-facciale e mandibolare, la macroglossia associata a glottoptosi, la medializzazione delle tonsille palatine, l'ipertrofia adenoidea relativa in rapporto ad una rinofaringe piccola, l'obesità, l'ipotono muscolare generalizzato ed il collasso dell'ipofaringe.

L'OSAS può causare problemi cardiaci, ipertensione polmonare, ritardo della crescita e disturbi comportamentali. Inoltre la buona qualità del sonno è importante per i processi di apprendimento, attenzione e memoria. D'altra parte, i disturbi del sonno possono esacerbare difficoltà di apprendimento e disturbi comportamentali che sono la conseguenza del disturbo dello sviluppo stesso.

Il trattamento delle OSAS spesso prevede il ricorso alla chirurgia ed in particolare all'AdenoTonsillectomia (AT) che però riduce solo la metà dei sintomi da apnea [4-6]; se a questo dato si aggiunge il maggiore rischio anestesilogico degli affetti da SD è fondamentale uno studio preoperatorio dettagliato, completo di questionari per la valutazione dei disturbi respiratori del sonno e di polisonnografia per riservare la terapia chirurgica solo a casi veramente selezionati.

Rinosinusite

La rinorrea è una manifestazione clinica molto comune nei bambini affetti da SD ed è correlata alle anomalie cranio-facciali che, associate all'ipertrofia adenoidea e all'immaturità immunologica, determinano l'ostruzione respiratoria nasale e la rinosinusite. Quest'ultima è favorita dall'ipoplasia dei seni paranasali, in particolare del frontale e dello sfenoide.

La terapia locale con lavaggi nasali controlla la sintomatologia che, con la crescita e l'espansione dei seni, generalmente migliora. Solo raramente è indicato l'intervento di adenoidectomia e in casi eccezionali la chirurgia endoscopica nasale (*Functional Endoscopic Sinus Surgery, FESS*) per il trattamento delle forme croniche ed evitare complicanze broncopulmonari [3].

Management otorinolaringoiatrico

I bambini affetti da SD presentano una predisposizione a sviluppare patologie di interesse otorinolaringoiatrico; per questo motivo meritano una particolare attenzione sia per quanto riguarda lo *screening* audiologico e la diagnosi precoce che per il loro trattamento.

I recenti progressi terapeutici se da un lato hanno allungato le aspettative di vita, dall'altro lato hanno causato una maggiore incidenza di morbilità. Le manifestazioni otologiche oltre ad essere le più frequenti sono anche quelle che compromettono maggiormente lo sviluppo degli affetti da SD.

L'American Academy of Pediatrics raccomanda il test dell'udito alla nascita ed ogni sei mesi fino ai tre anni, successivamente il test è consigliato annualmente. Attualmente grazie allo *screening* uditivo neonatale alcune forme di ipoacusia possono essere diagnosticate e trattate precocemente incidendo positivamente sullo sviluppo cognitivo-comportamentale e del linguaggio [3].

Nell'inquadramento clinico oltre al bilancio audiologico è necessario uno studio endoscopico delle alte vie respiratorie, particolarmente utile in caso di OSAS o in previsione di un intervento chirurgico.

Trisomia 13

La trisomia del 13 (o sindrome di Patau) ha una prognosi infausta con sopravvivenza inferiore al 5% a tre anni di età. Le principali anomalie di interesse otorinolaringoiatrico sono: labiopalatoschisi, anomalie del naso sia di sede che di morfologia e

difetti dell'orecchio che vanno dall'inserzione più bassa all'otocefalia [7].

Trisomia 18

La trisomia del 18 (o sindrome di Edwards) ha una prognosi generalmente infausta. Le principali anomalie di interesse otorinolaringoiatrico sono a livello della faccia: micrognazia, impianto basso delle orecchie e labiopalatoschisi [8].

Sindrome di Turner

Oltre ai tipici segni clinici le caratteristiche di interesse otorinolaringoiatrico nella sindrome di Turner sono palato ogivale, labiopalatoschisi, retrognazia e malocclusioni. Nell'infanzia, l'insorgere di ripetute infiammazioni dell'orecchio è uno dei pochi segni che indirizza le pazienti al pediatra prima e all'otorinolaringoiatra poi.

Sindrome di Klinefelter

La sindrome di Klinefelter, caratterizzata da un cromosoma X supplementare (47,XXY), può presentarsi anche in mosaico con caratteristiche cliniche attenuate. Oltre ai segni tipici della sindrome le manifestazioni otorinolaringoiatriche sono anomalie auricolari, sordità percettiva e labiopalatoschisi. Sono inoltre frequenti difetti verbali, cognitivi e scarsi risultati nella scrittura, nella lettura e nel calcolo.

Triplo X

Sindrome del triplo X ha un'incidenza di uno su mille nati. Nel corso del primo anno si può sviluppare un lieve ritardo nello sviluppo neuromotorio. All'età di due anni compaiono disturbi del linguaggio. Saranno poi evidenti la perdita di coordinazione e disturbi dell'apprendimento.

Malattie da anomalie cromosomiche di struttura

Sindrome di Di George

Fino a pochi decenni fa la Letteratura riportava differenti denominazioni (sindrome di Di George, velocardiofacciale o di Shprintzen) per descrivere condizioni cliniche simili di cui attualmente possiamo riconoscere la medesima alterazione genetica: la microdelezione 22q11.

La sindrome di Di George (un caso su quattromila) si presenta con ipoplasia del timo e relativi deficit immunitari, disfunzione delle paratiroidi,

cardiopatia congenita di tipo troncoconale e dismorfismi del viso. Sono inoltre comuni deficit di attenzione ed esecuzione, disturbi cognitivi e psichiatrici (sindromi autistiche e schizofrenia), problemi di linguaggio e mancata coordinazione dei muscoli faringei, linguali ed esofagei, che possono rendere difficoltosa l'alimentazione e la fonazione [9-10]. Appare quindi evidente la necessità di una valutazione multidisciplinare del bambino.

Sindrome Grigo di Gatto ("Cri du Chat")

La sindrome "Cri du Chat" è dovuta ad una delezione di grandezza variabile del braccio corto del cromosoma 5 (5p). L'incidenza è di circa uno su 15-50.000 nati vivi.

La sindrome è caratterizzata da ritardo psicomotorio, microcefalia, anomalie del volto (sella nasale ampia, epicanto e mandibola piccola) e dall'emissione di un pianto molto tipico causato principalmente da anomalie strutturali della laringe e del sistema nervoso centrale.

Sebbene non esista una terapia specifica per la patologia, un adeguato programma riabilitativo, sia per i problemi neurologici che per il ritardo del linguaggio, dovrebbe iniziare precocemente. Inoltre, in previsione di un intervento chirurgico in anestesia generale, va considerata la possibilità di un'intubazione difficile per le malformazioni laringee ed esofagee [11].

Sindrome di Prader-Willi

La sindrome di Prader-Willi è caratterizzata dall'alterazione del cromosoma 15 con un'incidenza di uno su 15-25.000 nati vivi.

I pazienti, oltre ad avere turbe intellettive e comportamentali, possiedono tratti somatici peculiari: dolicocefalia, diametro bifrontale ristretto, occhi a mandorla e bocca piccola. Inoltre è dotato di una ipotonia marcata, con conseguente laringomalacia, scarso riflesso della tosse, reflusso gastroesofageo, limitate abilità di parola e linguaggio e deficit di forza e coordinazione motoria. All'ipotonia sono strettamente correlati la massa muscolare ridotta, l'aumento del grasso corporeo e la carenza dell'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH).

Il maggiore problema d'interesse otorinolaringoiatrico è rappresentato dalle OSAS che spesso richiedono un intervento di adenotonsillectomia; in questo caso è fondamentale una scrupolosa gestione peri-postchirurgica [12].

Labiopalatoschisi

Le schisi del labbro e del palato (LabioPalatoSchisi, LPS) (Figure 1-2), monolaterali o bilaterali, possono essere suddivise clinicamente in tre gruppi principali (cfr. *Tabella 1*).

Nella schisi completa si osserva una disgiunzione paramediana dell'osso mascellare e delle parti molli sovrastanti, cutanee, mucose e muscolari. Vi sono poi rari casi in cui la schisi interessa soltanto la muscolatura (schisi sottomucosa). Le LPS sono causa di un danno formale e funzionale complesso che concerne l'aspetto estetico del viso, la funzione fonatoria, l'occlusale e l'uditiva. La riparazione chirurgica, il trattamento ortodontico e il successivo trattamento logopedico, fra loro coordinati, tendono al ripristino di una normale armonia del viso ed al recupero di una normale fonazione ed occlusione dentaria [13].

Poiché le otiti ricorrenti per difettosa funzionalità tubarica indotta dalla malformazione si verificano spesso con necessità di cure antibiotiche, è indispensabile la valutazione precoce della capacità uditiva. I tempi previsti per effettuare la correzione rappresentano un compromesso fra l'esigenza di non intervenire troppo precocemente, con il rischio di determinare interferenze negative con lo sviluppo e la crescita del mascellare, e l'esigenza di anticipare quanto più possibile l'intervento sul linguaggio. Una correzione dopo i sei mesi, infatti, potrebbe compromettere i migliori risultati.

Occorre pertanto procedere con sollecitudine alla correzione del labbro e del velo onde consentire una migliore lallazione. Anche per la correzione del palato è bene non protrarre eccessivamente l'intervento poiché il bambino potrebbe imparare metodi non corretti di articolazione più difficili da correggere. L'osservazione logopedica deve quindi essere precoce, accurata e garantita da periodici colloqui con la famiglia.

Insufficienza velare

Introduzione

L'Insufficienza Velo-Faringea (IVF) contribuisce ad una scarsa qualità dell'alimentazione e del linguaggio, in quanto la debolezza muscolare riduce l'abilità di chiusura dello spazio aereo durante la deglutizione e la fonazione, determinando rigurgiti nasali ed ipernasalità alla fonazione [14].

L'IVF può non emergere dall'esame fisico standard ed è quindi necessario praticare un approfondimento diagnostico per valutare entità e grado del difetto. Il reflusso nasale di cibo o la difficoltà a soffiare o succhiare attraverso una cannucchia sono tutti sintomi di una disfunzione palatale, che può essere dimostrabile nel bambino anche prima che sviluppi un linguaggio completo.

Purtroppo, i pazienti con IVF non diagnosticata in tempo idoneo sviluppano dei compensi fonatori difficili da eliminare. Per questo è auspicabile una collaborazione tra chirurgo, pediatra e logopedista



Figura 1 Labioschisi.



Figura 2 Palatoschisi.

allo scopo di riconoscere ed intervenire chirurgicamente nei tempi adeguati.

L'IVF può essere presente sia nei pazienti in cui c'è integrità palatale anatomica ma ipomobilità del velo faringeo, che in quelli precedentemente trattati per palatoschisi. In effetti la chiusura dello sfintere situato tra le cavità nasale ed orale, essenziale per separare tali spazi durante la parola e la deglutizione, si ottiene attraverso la tensione del velo e la sua elevazione insieme all'azione combinata delle pareti della faringe che contribuiscono, posteriormente e lateralmente, a diminuirne il lume.

Nella fonazione, un inappropriato flusso d'aria attraverso la cavità nasale, per la presenza di una mancata chiusura dello sfintere velofaringeo, produce una qualità "nasale" dei suoni e le consonanti perdono precisione e chiarezza; le parole vengono distorte ed infine sostituite da suoni glottici. L'esame obiettivo locale del cavo orale può informare della presenza d'IVF ma l'ispezione richiede cura ed attenzione sia a riposo che in movimento. A riposo si valuterà la lunghezza del velo, la conformazione, la simmetria, la forma dell'uvola (l'uvola bifida può essere indice di schisi sottomuosa) o la presenza di cicatrici. Durante il movimento si analizzeranno il grado di motilità del velo, utile per stabilire l'importanza della rieducazione logopedica, il tipo di movimento e il rapporto fra palato molle e parete posteriore della faringe.

Da un punto di vista strumentale dirimente è l'endoscopia nasale e la videofluorografia.

L'endoscopia consente di visionare direttamente i movimenti delle strutture muscolari durante la

fonazione e di quantificare il grado d'insufficienza e il tipo di *pattern* di chiusura. La videofluorografia è un esame radiologico dinamico che consente, mediante l'introduzione di un mezzo di contrasto, di stabilire sia in visione laterale che anteroposteriore la presenza di eventuali anomalie strutturali o funzionali dello sfintere attraverso l'acquisizione delle immagini durante gli atti fonatori e l'eventuale contributo della lingua ai movimenti palatali.

Trattamento chirurgico

Attualmente le soluzioni chirurgiche più utilizzate sono: l'allungamento di palato, lembo faringeo, sfinteroplastica e l'aumento della parete posteriore della faringe.

Tutte le procedure citate hanno lo scopo, riducendo il lume faringeo o ricreando lo sfintere, sia di diminuire la fuga d'aria nasale, migliorando la rinolalia e l'intelligibilità delle parole, che di ridurre il passaggio di cibo e/o di liquidi nel naso.

Ovviamente sarà necessario un successivo periodo di trattamento logopedico per rieducare le strutture alla nuova condizione. I migliori risultati chirurgici-logopedici si hanno quando l'IVF viene diagnosticata precocemente, in quanto l'età ideale per eseguire l'intervento è tra i quattro e i sei anni, al fine di prevenire i classici compensi glottici attuati nel tentativo del paziente di rendersi comprensibile.

Si raccomanda quindi una diagnosi precoce qualora siano individuati alla nascita i tipici segni clinici descritti.

Bibliografia

1. Shete MM, Stocks RMS, Sebelik ME, et al. *Effects of adenotonsillectomy on polysomnography patterns in Down syndrome children with obstructive sleep apnea: A comparative study with children without Down syndrome.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010; 74: 241-244;
2. Mitchell RB, Call E, Kelly J. *Diagnosis and therapy for airway obstruction in children with Down syndrome.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 642-645.
3. Shott SR. *Down syndrome: Common otolaryngologic manifestations.* Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 2006; 142C: 131-140.
4. Chervin RD, Weatherly RA, Garetz SL, et al. *Pediatric sleep questionnaire: prediction of sleep apnea and outcomes.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 133 (3): 216-222.
5. Barr E, Dungworth J, Hunter K. *The prevalence of ear, nose and throat disorders in preschool children with Down's syndrome in Glasgow.* Scott Med J 2011; 56 (2): 98-103.
6. Hickey F, Hickey E, Summar KL, et al. *Medical update for children with Down syndrome for the pediatrician and family practitioner.* Adv Pediatr 2012; 59 (1): 137-157.
7. Plaiasu V, Ochiana D, Motei G, et al. *Clinical relevance of cytogenetics to pediatric practice. Postnatal findings of Patau syndrome - Review of 5 cases.* Maedica (Buchar) 2010; 5 (3): 178-185.
8. Bruns D, Campbell E. *Twenty-two survivors over the age of 1 year with full trisomy 18: Presenting and current medical conditions.* Am J Med Genet A 2013 Dec 20. doi: 10.1002/ajmg.a.36318. Epub ahead of print.
9. Butts SC. *The facial phenotype of the velo-cardio-facial syndrome.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009; 73 (3): 343-350.
10. Butts SC, Tatum SA 3rd, Mortelliti AJ, et al. *Velo-cardio-facial syndrome: the pediatric otolaryngologist's perspective.* Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 13 (6): 371-375.
11. Cerruti Mainardi P. *Cri du Chat syndrome.* Orphanet J Rare Dis 2006; 1: 33.
12. Luce FL, Sarandria D, Pozzobon G, et al. *Pediatric otorhinolaryngologic manifestations of endocrinological pathologies.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009; 73 (Suppl 1): S49-S55.
13. Campbell A, Costello BJ, Ruiz RL. *Cleft lip and palate surgery: an update of clinical outcomes for primary repair.* Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2010; 22 (1): 43-58.
14. Cantarella G, Mazzola RF, Mantovani M, et al. *Treatment of velopharyngeal insufficiency by pharyngeal and velar fat injections.* Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 145 (3): 401-403.

Nicola Mansi, Vincenzo de Maio, Alfonso Maria Varricchio

Unità Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Santobono Pausilipon" di Napoli

Le stenosi laringotracheali nei neonati e nei bambini

Laryngotracheal stenosis in infants and children

Parole chiave: stridore laringeo, dispnea, distress respiratorio

Keywords: stridor, obstructive dyspnoea, respiratory distress

Riassunto. Le stenosi laringotracheali (SLT) in età pediatrica comprendono un insieme di patologie che determinano ostruzione di vario grado del lume respiratorio. A seconda della patogenesi e della storia clinica possiamo distinguere forme congenite e forme acquisite. Le SLT congenite sono dovute ad alterazioni che avvengono nelle prime otto settimane di gestazione a carico delle diverse fasi dello sviluppo embriogenetico. Tali malformazioni, qualora determinino una significativa riduzione del lume aereo, si manifestano già alla nascita o nei primi mesi di vita costituendo un'emergenza in caso di grave compromissione respiratoria. Le SLT acquisite sono, dal punto di vista epidemiologico, prevalenti rispetto alle forme congenite. In oltre il 90% dei casi sono secondarie ad intubazione; nel rimanente 10% sono conseguenti a traumi laringotracheali esterni, ad esiti di tracheotomia o di inalazione di sostanze caustiche o ustionanti. La diagnosi di queste forme si basa sull'osservazione endoscopica, in narcosi o a paziente sveglio, con l'ausilio di ottiche flessibili e/o rigide. Il trattamento di elezione nelle stenosi laringotracheali dell'età pediatrica, sia congenite che acquisite, deve indirizzarsi verso un ripristino della pervietà delle vie respiratorie; per questo ci si può avvalere di una terapia medica, come negli emangiomi sottoglottici, ovvero di una terapia chirurgica, attraverso la via endoscopica o esterna (laringoplastiche).

Accettato per la pubblicazione il 23 gennaio 2014.

Corrispondenza: Vincenzo de Maio, via Bausan 36, 80121 Napoli;
e-mail: vincenzodemaio@virgilio.it

Introduzione

La causa primaria in oltre il 40% dei casi in cui è richiesto l'intervento del rianimatore è attribuibile al deficit respiratorio che spesso assume in tempi brevi i caratteri dell'emergenza. D'altra parte, nel neonato e nel lattante, difficoltà morfologiche o funzionali delle vie aeree si esprimono come un'ostruzione respiratoria. L'ostruzione respiratoria, infatti, condiziona il passaggio da un flusso di tipo laminare ad uno di tipo turbolento determinando la comparsa dei principali sintomi dell'insufficienza respiratoria (stridore, dispnea inspiratoria e stato d'ansia) cui talvolta si associano disfonia e disturbi della deglutizione. Lo stridore è quindi un sintomo di un'ostruzione respiratoria ed è prodotto dalle turbolenze del flusso aereo che, a sua volta, induce la vibrazione dei tessuti circostanti determinando il

caratteristico rumore. Circa il 70% dei casi di insufficienza respiratoria in età pediatrica si manifesta nel primo anno di vita; di questi circa il 50% colpisce i neonati ed i lattanti [1-2].

Vi sono dei fattori anatomofunzionali del bambino ed ancor più del neonato che generano una distinzione dall'adulto e che quindi impongono comportamenti adeguati e specifiche competenze. Tra le peculiarità anatomiche del bambino (Figura 1) ricordiamo:

- la testa è grossa e l'occipite è prominente;
- il neonato respira obbligatoriamente per il naso;
- le tonsille e le adenoidi sono quasi sempre ipertrofiche;
- la laringe è più anteriore e più cefalica (C3-C4 rispetto a C5-C6 dell'adulto);

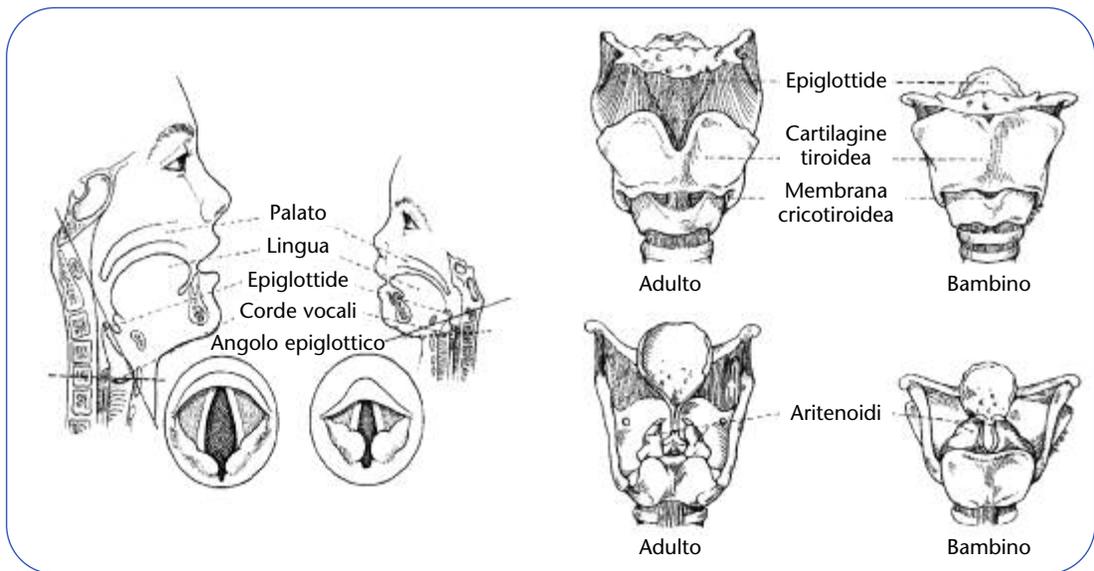


Figura 1 Peculiarità anatomiche della laringe nel bambino.

- l'epiglottide è più debole e tende a ricadere sulla glottide;
- il diametro tracheale passa da 2,2 mm nel prematuro, a 4 mm nel neonato, a 8-9 mm nel bambino (il punto più stretto della distanza corde vocali-carena è di soli 4 cm nel neonato: è facile che un tubo tracheale imbocchi un bronco);
- il consumo di O_2 è elevato (5-8 ml/kg/min) e la capacità funzionale residua è ridotta;
- la lingua è proporzionalmente più grossa.

Inoltre, con la ventilazione in maschera, i piccoli pazienti tendono facilmente a sviluppare distensione gastrica. Ciò determina il sollevamento del diaframma con diminuzione della capacità funzionale residua e della *compliance*, ma anche un aumento del rischio di rigurgito e di inalazione [3]. A queste peculiarità anatomiche si associano peculiarità funzionali quali una spiccata spasmofilia ed una maggiore tendenza all'edema della mucosa che nei processi flogistici rendono maggiore e più rapida l'ostruzione respiratoria: il diametro ridotto delle vie aeree predispone a stenosi critiche anche per un edema lieve [4-7]. A tutto ciò si aggiunge che il "gioco" dell'incremento delle pressioni intratoraciche (soprattutto nelle forme inspiratorie) produce un incremento del fisiologico reflusso gastroesofageo neonatale, che provoca a sua volta un edema ulteriore della mucosa della via aerea con aggravamento dell'ostruzione ed incremento dello stridore [8-10]. Nella pratica clinica l'ostruzione respiratoria può essere classificata in gradi, secondo Monnier [11] (Tabella 1) e la valutazione di un neonato o di un

paziente pediatrico con stridore si basa sull'analisi dei seguenti fattori:

- Qualità dei suoni respiratori patologici;
 - *Stridor*: suono inspiratorio dovuto alla turbolenza del flusso d'aria attraverso un segmento ristretto delle vie aeree superiori. Tipicamente interessa la fase inspiratoria;
 - *Stertor*: suono inspiratorio di russamento a bassa tonalità tipico dell'ostruzione rinofaringea;
 - *Wheezing*: sibilo espiratorio prodotto dal passaggio del flusso d'aria turbolento attraverso piccole vie ristrette (bronchioli);
- Storia clinica;
- Valutazione endoscopica delle tre principali funzioni laringee (respiratoria, deglutitoria e fonatoria). In particolare nella pratica clinica una prima valutazione del bambino con stridore/distress respiratorio deve prevedere un ambulatorio endoscopico dedicato con personale medico ed infermieristico formato ed istruito sulla gestione di situazioni che possono presentare il rischio di un rapido deterioramento respiratorio [12]. L'approccio endoscopico ambulatoriale può essere effettuato con ottiche flessibili (fibrorinolaringoscopi di diametro di 3,4-3,6 mm nei bambini e di 1,9-2,2 nel neonato) o rigide (ottiche da 70° e 90°) in paziente sveglio, che ci permettono di valutare la regione glottica e sopraglottica (bisogna mantenersi al di sopra del piano glottico per evitare spasmi laringei). La valutazione ambulatoriale risulta pertanto importante come *screening* nello studio di possibili compromissioni delle vie aeree, ma spesso diventa necessario una successiva

Tabella 1 Classificazione dell'ostruzione respiratoria nel bambino (secondo Monnier).

Grado I	Grado II	Grado III
Respirazione rumorosa con lieve o moderata dispnea e retrazioni toraciche	Respirazione rumorosa con dispneagrave e con retrazioni toraciche	Bambino esausto, con diminuzione sia dello stridore che delle retrazioni
Nessuna ansia e agitazione	Ansia e inquietudine	Rallentamento della frequenza respiratoria e della frequenza cardiaca
Assunzione normale di cibi e bevande	Rifiuto di cibo e bevande	Colorito cianotico e sudorazione
Interesse al gioco	Nessun interesse al gioco	Sonnolenza

endoscopia completa in camera operatoria, in narcosi, per una precisa definizione diagnostica. In generale un miglioramento sintomatologico evita la necessità di ulteriori interventi endoscopici, ma è di estrema importanza identificare quei pazienti che presentano il rischio di un rapido deterioramento respiratorio. Questo è reso possibile dal monitoraggio della frequenza cardiaca e respiratoria e della saturazione di ossigeno (SpO_2), dalla misurazione della pCO_2 , dall'utilizzo dei muscoli respiratori accessori e dall'alterazione dello stato di coscienza.

Quadri clinici

Laringomalacia

La laringomalacia è l'anomalia congenita più comune della laringe ed è la causa più frequente di stridore neonatale. L'eziologia non è nota. Secondo alcuni Autori si tratterebbe di un difetto di maturazione delle cartilagini laringee. Il reflusso gastroesofageo può svolgere un ruolo eziologico importante e certamente esso è associato in modo significativo con una maggiore gravità dei sintomi ed un decorso clinico più severo. Le tre principali anomalie anatomiche che possono causare laringomalacia, e che ne definiscono la classificazione secondo Monnier [11] (Figura 2), sono:

- Tipo I: aritenoidi voluminose rispetto al normale ricoperte spesso da mucosa ridondante che può prolapsare nel lume respiratorio durante la fase di inspirazione;
- Tipo II: epiglottide lunga e ripiegata su se stessa (epiglottide "ad omega") e con pliche ari epiglottiche brevi;
- Tipo III: epiglottide retroflessa con prolasso nel lume laringeo.

La maggior parte dei casi di laringomalacia possono essere gestiti tramite l'osservazione clinica, garantendosi un non peggioramento delle difficoltà respiratorie e di alimentazione. La gestione medica

si avvale del trattamento del reflusso gastroesofageo attraverso sia misure di posizionamento (*setting up*) sia terapia medica con farmaci inibitori di pompa protonica, antiacidi o H_2 antagonisti.

Nella maggioranza dei pazienti la sintomatologia si risolve spontaneamente nel giro di 12-24 mesi con la maturazione della struttura delle cartilagini interessate. Solo nei pazienti con distress respiratorio o gravi difficoltà ad alimentarsi sarà necessario intervenire chirurgicamente (sopraglottoplastica).

Paralisi delle corde vocali

In ordine d'incidenza la paralisi delle corde vocali rappresenta la seconda anomalia congenita della laringe. Le forme unilaterali sono solitamente idiopatiche, ma possono anche riscontrarsi forme secondarie ad una patologia del nervo periferico ovvero ad un trauma alla nascita che possono causare lesioni dovute alla trazione del nervo laringeo ricorrente. La paralisi vocale bilaterale, invece, dà luogo a stridore inspiratorio a riposo che peggiora nel bambino durante le fasi di concitazione. Può condurre ad una progressiva ostruzione delle vie aeree, che può progredire sino a determinare una tale difficoltà respiratoria da richiedere un intervento chirurgico sulle vie aeree stesse.

Le forme unilaterali possono manifestarsi durante le prime settimane di vita e spesso possono passare inosservate. La sintomatologia è caratterizzata da una voce disfonica ed una difficoltà respiratoria che si aggrava durante le fasi di agitazione. Solitamente la maggior parte di queste forme unilaterali possono essere gestite con la sola osservazione, assicurandosi che la difficoltà respiratoria e di alimentazione sia di grado lieve. Spesso va associata ad essa una terapia antireflusso. Nelle forme bilaterali si evidenzia solitamente uno stridore laringeo inspiratorio associato a segni di difficoltà respiratoria. In queste forme vanno sempre eseguiti studi radiografici (risonanza magnetica e tomografia computerizzata, TC) ed

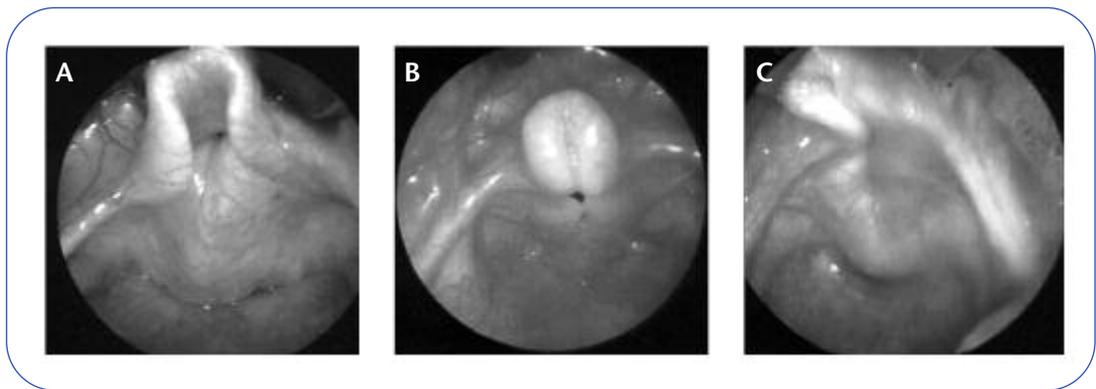


Figura 2 Laringomalacia di tipo I (A), di tipo II (B) e di tipo III (C) (secondo Monnier).

ecografici al fine di valutare eventuali anomalie del sistema nervoso centrale e del mediastino. I pazienti affetti da paralisi vocale bilaterale possono necessitare di un intervento urgente sulle vie aeree. Considerata la possibilità che una paralisi bilaterale possa essere reversibile, si preferisce agli interventi chirurgici di ampliamento dello spazio glottico (cordotomia) una tracheotomia provvisoria che può essere successivamente rimossa al momento di un recupero spontaneo che avviene completamente in più della metà dei pazienti.

Stenosi sottoglottiche congenite

Le stenosi sottoglottiche congenite sono la terza più comune anomalia congenita della laringe, più frequente nel sesso maschile. È certamente la causa più frequente di tracheotomia nei neonati.

Le stenosi sottoglottiche possono essere congenite ed acquisite. Le forme congenite possono essere classificate in un tipo membranoso (dovuto ad un'ipertrofia sottomucosa circonferenziale con eccesso di tessuto connettivo fibroso e di ghiandole mucose) ed in un tipo cartilagineo (conseguenza di un'anomalia malformativa della cartilagine cricoide). Le stenosi acquisite sono invece dovute in gran parte a danni da intubazione o a traumi. La classificazione delle stenosi laringotracheali sottoglottiche è quella di Cotton-Myer [14] che si basa sulle dimensioni dello spazio respiratorio: I grado (0-50%); II grado (51-70%); III grado (71-90%); IV grado (ostruzione completa). Le manifestazioni sintomatologiche delle stenosi sottoglottiche congenite compaiono nei primi giorni o mesi di vita e la loro gravità è direttamente proporzionale alla gravità della stenosi stessa. Nelle forme meno severe generalmente la stenosi non viene evidenziata sino a che non si determina un processo infiammatorio acuto il quale finisce per

compromettere ulteriormente il lume sottoglottico. Sintomi più comuni sono lo stridore bifasico, tosse abbaiante e voce solitamente normale. All'esame clinico i bambini affetti da tale patologia possono presentare un significativo distress respiratorio con dilatazione delle pinne nasali, rientramenti sovraclavari e/o intercostali e cianosi. Bambini difficili da intubare e/o estubare costituiscono un altro tipico campanello di allarme che desta il sospetto di stenosi congenita sottoglottica. Per confermare la diagnosi e per valutare la stenosi in lunghezza è indispensabile in questi pazienti eseguire una broncoscopia con ottica rigida. È importante in questi bambini eseguire una TC della laringe per dimensionare lo spessore della stenosi, valore utile ad indirizzare anche la scelta del trattamento chirurgico: le stenosi membranose e quindi di spessore inferiore ai 5 mm vengono generalmente trattate con terapia conservativa endoscopica mediante laser associata con la "balloon dilation" (dilatazione con palloni ad alta pressione). Per le forme in cui lo spessore è maggiore si ricorre generalmente alla chirurgia laringotracheale per via esterna (laringotracheoplastica).

Emangiomi sottoglottici

Il riscontro di emangiomi sottoglottici è più frequente nel sesso femminile. Il paziente alla nascita può non presentare sintomatologia respiratoria ma, poiché la lesione cresce rapidamente nei primi mesi di vita, può successivamente sviluppare un distress respiratorio progressivo [15]. Ricontriamo, inoltre, in questi casi tosse abbaiante con voce e pianto normali. Nella maggior parte dei pazienti si sviluppa un'ostruzione significativa delle vie aeree tale da rendere necessario un trattamento di urgenza. Spesso in questi pazienti si osservano emangiomi cutanei della testa e del collo definiti

come "angiomi sentinella". Per la diagnosi è indispensabile l'endoscopia con ottica rigida in anestesia generale al fine di valutare il grado di ostruzione delle vie aeree; la lesione è solitamente situata nella sottomucosa della regione sottoglottica, può essere unilaterale o bilaterale, di colorito rosso blaugastro, facilmente comprimibile e può estendersi ad interessare il tratto superiore della trachea. Questa patologia fino a qualche anno fa richiedeva una terapia chirurgica (laser o infiltrazione di cortisone); da qualche anno viene trattata con successo mediante la somministrazione di propranololo alla dose iniziale di 0,5 mg/kg/die (dosi crescenti sino al settimo giorno e poi dall'ottavo giorno 2 mg/kg/die in tre somministrazioni giornaliere) per circa diciotto mesi che induce, nella maggioranza dei casi, risultati favorevoli con conseguente riduzione del deficit respiratorio.

Diaframmi laringei

La sede di più frequente riscontro dei diaframmi laringei è a livello delle corde vocali vere anteriormente, anche se possono essere riscontrati a livello della regione interaritenoidica posteriore, ovvero a livello della zona sopraglottica o sottoglottica (Figura 3a). La disfonia è generalmente lieve mentre possiamo evidenziare una significativa ostruzione delle vie aeree, a seconda delle dimensioni del diaframma stesso. Al riguardo viene utilizzata la classificazione di Cohen [13] che si basa sulle dimensioni del lume (tipo I < 35%; tipo II 35-50%; tipo III 50-75% e tipo IV 75-90%). In una discreta percentuale di pazienti affetti da diaframmi laringei sono spesso associate altre anomalie del tratto respiratorio, più frequentemente una stenosi sottoglottica. La diagnosi viene effettuata mediante laringoscopia con ottica rigida in anestesia generale;

tale metodica risulterà utile per stabilire la sede della lesione e per valutare lo spessore e l'estensione orizzontale e verticale della stenosi stessa. Solitamente non viene coinvolta la glottide posteriore, il cui interessamento impedirebbe il movimento di abduzione delle corde vocali vere. La terapia varia a seconda delle dimensioni del diaframma dalla semplice osservazione per i diaframmi piccoli alla terapia chirurgica con laser per i diaframmi più estesi; spesso si associa uno *stenting* post operatorio per ridurre il rischio di recidive.

Cisti laringee

Le cisti laringee sono rare anomalie congenite della laringe. Possono distinguersi cisti saccolari e cisti duttali. Le prime, più frequenti, si formano per l'ostruzione dell'orifizio del sacculo laringeo nel ventricolo di Morgagni, il che porta a ritenzione di muco con formazione della cisti. Solitamente sono localizzate nella vallecola o nel ventricolo di Morgagni determinando un coinvolgimento variabile dello spazio respiratorio. Le cisti duttali, invece, si generano a seguito della ostruzione delle ghiandole mucose presenti nella sottomucosa. Sono più frequenti in sede glossoepiglottica (Figura 3b).

La sintomatologia, rappresentata da pianto disfonico, distress respiratorio e disfagia, risulta più o meno severa a seconda dei vari gradi di ostruzione delle vie aeree. L'endoscopia laringea con ottica rigida di 4 mm a 70° (come nella nostra esperienza) o con ottica flessibile è la metodologia di scelta per la diagnosi di cisti laringea. La aspirazione ovvero la marsupializzazione della cisti rappresentano trattamenti da eseguirsi come misura temporanea e di urgenza, mentre la gestione definitiva richiede l'asportazione completa della lesione onde evitare la sua recidiva.

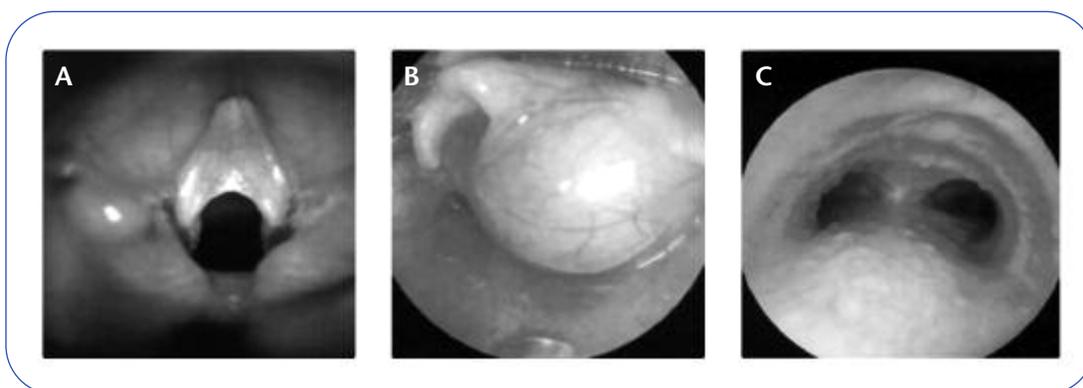


Figura 3 Diaframma glottico (A), cisti glosso-epiglottica (B) e tracheomalacia (C).

Linfangiomi laringei

I linfangiomi laringei sono conseguenti a malformazioni di vasi linfatici. Possono determinare ostruzioni delle vie aeree quando raggiungono dimensioni significative sia per compressione *ab estrinseco* del lume laringotracheale, sia per interessamento diretto del lume stesso. L'endoscopia laringea è la procedura di scelta per porre la loro diagnosi. Quando il linfangioma raggiunge dimensioni molto cospicue può essere necessaria la tracheotomia per ristabilire una via aerea. La terapia chirurgica e scleroterapia sono il cardine della terapia attuale soprattutto nelle forme di aspetto macrocistico.

Tracheomalacia

La tracheomalacia primaria è dovuta a collasso degli anelli tracheali immaturi prevalentemente in fase espiratoria. Nelle forme secondarie, si riscontra una

compressione estrinseca da parte di anelli vascolari, da cisti broncogene o da processi espansivi (Figura 3c). La diagnosi viene effettuata mediante una tracheobroncoscopia dinamica con cui si riesce ad evidenziare anche eventuali pulsazioni delle pareti tracheali che possono orientare verso la diagnosi. Nelle forme primarie raramente si rende necessario l'intervento chirurgico, poiché con la maturazione dei tessuti il lume tracheale assume una configurazione normale con risoluzione della sintomatologia. Dal momento che spesso questa maturazione avviene in tempi lunghi (quattro-cinque anni) può essere necessaria una tracheotomia provvisoria. La terapia chirurgica diventa indispensabile nelle forme secondarie (con rimozione della compressione) e nelle stenosi tracheali (malformazione degli anelli spesso con assenza della *pars* membranacea della trachea) con interventi di tracheoplastica.

Bibliografia

- Holinger LD, Lusk RP, Green CG (eds). "Pediatric laryngology and bronchoesophagology". Philadelphia-New York: Lippincott-Raven 1997.
- Mansi N, Bottero S, Narne S, et al. "Lo stridore laringeo nel bambino: protocollo diagnostico e terapeutico". Tavola Rotonda Ufficiale XIX Congresso Nazionale SIO. Napoli 2006.
- Fitch T. *Journal club. A cognitive biologist foresees breakthroughs in understanding vocal learning*. Nature 2010; 466 (7303): 163.
- Grillo HC (ed). "Surgery of the trachea and bronchi". BC Decker Inc: Hamilton-London 2004: 40-59.
- Laitman JT. "L'origine du langage articulé". La Recherche 1986; 181 (17): 1164-1173.
- Benjamin B, Holinger LD. *Laryngeal complications of endotracheal intubation*. Ann Otol Rhinol Laryngol 2008; 117: 2-20.
- Tucker HM (ed). "The larynx". Thieme: Stuttgart-New York 1993: 12.
- Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, et al. *Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring*. J Pediatr 2006; 149: 216-219.
- Lopez-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, et al. *Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates*. Pediatric 2006; 118: 299-308.
- Matthews BL, Little JP, Mc Guirt Jr WF, et al. *Reflux in infants with laryngomalacia: results of 24-hour double-probe pH monitoring*. Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120: 860-864.
- Monnier P (ed.). "Pediatric Airway Surgery: Management of Laryngotracheal Stenosis in Infants and Children". Springer: Heidelberg-Dordrecht-London-New York 2011.
- Ghidini A, Bottero S, Trozzi M, et al. *L'endoscopia nella gestione delle vie aeree nell'età pediatrica*. Relazione Ufficiale XCIX Congresso Nazionale SIO (Bari 23-26 maggio 2012). Galatina (LE): Torgraf 2012.
- Cohen SR. *Congenital glottic webs in children*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985; 99 (suppl. 121): 1.
- Myer CM, O'Connor DM, Cotton RT, *Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994; 103: 319-323.
- Sherrington CA, Sim DKY, Freezer NJ, et al. *Subglottic Haemangioma*. Archives of Disease in Childhood 1997; 76: 458-459.

Matteo Gelardi* Massimo Landi**

* Unità Operativa Semplice di Rinologia, Azienda Ospedaliera Policlinico-Universitario, Bari;
** Pediatria di Gruppo, ASL TO1, Torino, Collaboratore di ricerca, Allergologia e Pneumologia Pediatrica, Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare, CNR di Palermo

Rinopatie vasomotorie in età pediatrica Nuove evidenze diagnostiche: il ruolo della citologia nasale

Vasomotor rhinitis in children New diagnostic evidences: role of nasal cytology

Parole chiave: citologia nasale, rinite allergica, rinite non allergica, riniti sovrapposte

Keywords: nasal cytology, allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, overlapped rhinitis

Riassunto. La citologia nasale è uno strumento diagnostico molto utile in ambito rinologico, essendo in grado di rilevare le modificazioni cellulari dovute sia a stimoli irritativi (chimici o fisici) sia a stimoli infiammatori. In questi ultimi anni la citologia nasale ha permesso di identificare nuove entità nosologiche come la rinite non allergica con eosinofili, la rinite non allergica con mastociti, la rinite non allergica con neutrofilo e la rinite non allergica con eosinofili e mastociti. Il rinocitogramma, pertanto, è effettivamente in grado di distinguere le diverse forme di rinite allergica e non (il termine vasomotorio è infatti comprensivo di entrambe le forme) e può suggerire il trattamento adeguato (farmaci o immunoterapia). La tecnica è facile da eseguire ed è quindi particolarmente adatta per i bambini. Tale considerazione suggerisce l'utilità di un uso sistematico della citologia nasale nella diagnostica dei disturbi nasali in Pediatria, al fine di raggiungere una diagnosi corretta ed impostare un approccio terapeutico razionale: infatti questi due elementi sono fondamentali per evitare complicazioni e per migliorare la qualità della vita del piccolo paziente.

Accettato per la pubblicazione il 13 gennaio 2014.

Corrispondenza: Matteo Gelardi, Unità Operativa Semplice di Rinologia,
Policlinico Universitario di Bari, piazza G. Cesare 11, 70124 Bari
e-mail: gelardim@inwind.it

Introduzione

Parlando di rinopatie vasomotorie è necessario ricordare come il termine "vasomotorio" significhi semplicemente "naso ribelle" e che pertanto al suo interno si collochino sia le riniti allergiche che quelle non allergiche, meglio definite come riniti "cellulari", in base al tipo di cellula presente [1-2]. La metodica diagnostica di riferimento per il corretto inquadramento delle rinopatie è la citologia nasale che permette di rilevare le variazioni cellulari di un epitelio esposto a irritazioni (fisico-chimiche) [3-4] acute o croniche, o flogosi di diversa

natura (virale, batterica, fungina o parassitaria) [5-6] e da circa un secolo costituisce oggetto di interesse, sia in ambito clinico che scientifico.

Infatti, numerosa è stata la letteratura scientifica riguardante lo studio citologico nelle patologie nasali e in particolare delle rinopatie vasomotorie allergiche e non allergiche (con un notevole contributo al chiarimento di alcuni dei meccanismi fisiopatologici alla base delle riniti allergiche) oltre che a identificare nuove entità nosologiche quali, ad esempio, le riniti non allergiche con eosinofili

(*Non-Allergic Rhinitis with Eosinophils*, NARES), con mastcellule (*Non-Allergic Rhinitis with MAst cell*, NARMA), le forme neutrofile (*Non-Allergic Rhinitis with NEutrophils*, NARNE) ed infine le eosinofilomastocitarie (*Non-Allergic Rhinitis with Eosinophils and MAst cell*, NARESMA) [7-9].

La mucosa nasale è costituita da un epitelio pseudostratificato ciliato composto da cellule ciliate, mucipare, striate e basali. La cellula ciliata è l'elemento cellulare più differenziato della mucosa nasale [10]. Essa, assieme alla cellula mucipara, costituisce la prima linea di difesa delle vie aeree (sistema muco-ciliare).

La diagnostica citologica si basa su un assioma fondamentale: la mucosa nasale, nell'individuo sano, è costituita dai quattro citotipi che normalmente compongono l'epitelio pseudostratificato ciliato precedentemente descritto; non presenta mai altri elementi cellulari tranne che sporadici neutrofilii (Figura 1).

Il riscontro, nel rinocitogramma, di eosinofili, mastcellule, batteri, spore ed ife micotiche sarà un chiaro segno di patologia nasale. La citologia nasale nasce alla fine dell'Ottocento quando Gollash, nel 1889, interpretò i numerosi eosinofili presenti nel secreto nasale di un paziente affetto da asma bronchiale come elementi importanti nella patogenesi di questa malattia [11]. Ma il vero impulso alla citodiagnostica nasale si ebbe nel 1927, dalla segnalazione di Eyermann, che rilevò la presenza di granulociti eosinofili nelle secrezioni nasali di pazienti allergici e ne sottolineò l'importanza diagnostica [12]. Da allora, infatti, grande importanza si attribuisce al riconoscimento di specifici citotipi nelle diverse patologie nasali [13-14].

Pertanto, la citologia nasale è sempre più frequentemente impiegata nello studio delle rinospatie vasomotorie allergiche e non, riniti infettive ed infiammatorie.

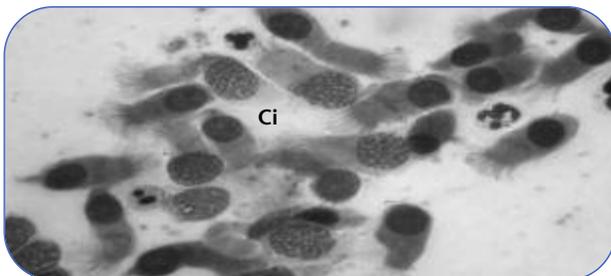


Figura 1 Rinocitogramma normale (Sono evidenti numerose cellule ciliate e rari neutrofilii). Ci, cellule ciliate.

Ad aumentare l'interesse per questa diagnostica ed a permetterne la diffusione hanno contribuito diversi fattori: da un lato la semplicità con cui vengono realizzati i prelievi, dall'altro la scarsa invasività, che consentono l'eventuale ripetizione dell'esame, spesso necessaria nel *follow-up* delle patologie vasomotorie e nel monitoraggio dell'efficacia di alcuni trattamenti medico-chirurgici. Essendo una metodica semplice, sicura, non cruenta, poco costosa, presenta le caratteristiche ideali per un'applicazione ambulatoriale, da effettuare in tutte le fasce di età [15].

La tecnica citologica prevede i seguenti momenti:

- prelievo (detto anche campionamento);
- processazione (che comprende la fissazione e la colorazione);
- osservazione microscopica.

Il prelievo citologico consiste nella raccolta di cellule superficiali della mucosa nasale e ciò può essere effettuato sia con l'ausilio di un tampone sterile (tampone comunemente utilizzato per eseguire un tampone orofaringeo), sia con l'utilizzo di una piccola curette (*scraping*) in materiale plastico monouso [16]. Il campionamento va effettuato in corrispondenza della porzione media del turbinato inferiore, notoriamente sede del giusto rapporto tra cellule ciliate e mucipare (di un quarto a favore delle ciliate). Solitamente, nel caso di piccoli pazienti, si preferisce il tampone nasale allo *scraping* in quanto più agevole e meno fastidioso, riservando lo *scraping* ai pazienti più collaboranti.

Il campionamento va effettuato sempre sotto attenta visione, in rinoscopia anteriore, per mezzo di uno *speculum* nasale ed una buona illuminazione. Come già precisato, non essendo una metodica cruenta, non richiede alcun tipo di anestesia.

Una volta effettuato il campionamento, il materiale cellulare viene disteso su un vetrino portaoggetti, fissato mediante asciugatura all'aria e successivamente colorato secondo il metodo di *May Grunwald-Giemsa* (MGG). Tale metodo di colorazione è quello solitamente utilizzato, in quanto in grado di colorare tutte le componenti cellulari della mucosa nasale, le cellule dell'immunoflogosi (neutrofilii, eosinofili, linfociti e mastcellule), i batteri, le spore micotiche e le ife fungine.

La tecnica di colorazione richiede un tempo di circa trenta minuti anche se oggi sono disponibili sistemi di colorazione rapida che, in un tempo estremamente breve (venti-trenta secondi), permettono una buona colorazione cellulare.

L'osservazione del vetrino viene effettuata mediante l'utilizzo di un comune microscopio ottico, purché provvisto di obiettivo capace di ingrandire sino a 1000X.

Per l'analisi del rinocitogramma si procede con una lettura per campi (non meno di cinquanta), al fine di reperire gli elementi cellulari importanti ai fini della diagnosi (eosinofili, mastcellule, neutrofilii, batteri, spore, etc.), calcolando, al termine della lettura, la percentuale di essi [15-16].

La citologia nasale nelle rinopatie "vasomotorie" allergiche e non allergiche

Il paziente affetto da rinite allergica (RA), stagionale o perenne, se stimolato naturalmente o mediante test di provocazione nasale specifico, sviluppa una risposta nasale immediata, cosiddetta *early phase*, ed una tardiva, denominata *late phase* [17-18].

Dal punto di vista microscopico, tali risposte sono sempre caratterizzate da un'infiltrazione mucosa di cellule immunoflogistiche (eosinofili, mastcellule, neutrofilii e linfociti), che in seguito al rilascio di numerosi mediatori chimici sono causa dei principali sintomi che caratterizzano la malattia immunoglobulina E (IgE) mediata (prurito, congestione nasale, rinorrea, starnutazione, lacrimazione, etc.). Quando l'esposizione allergenica è di bassa intensità, ma persistente nel tempo, come è tipico delle riniti perenni (ad esempio da dermatofagoidi), si realizza quella condizione cellulare, definita "Flogosi minima persistente" [19-20], caratterizzata da una persistente infiltrazione di neutrofilii e, solo in minima parte, da eosinofili (Figura 2). Raramente si riscontrano mastcellule ed importanti segni di degranolazione eosinofilo-mastocitaria. Suddetta condizione cellulare si traduce clinicamente in una sintomatologia sub-cronica, che contraddistingue i pazienti affetti da queste forme

perenni, dove i sintomi dominanti sono l'ostruzione nasale e la rinorrea mucosa.

Nelle forme di RA stagionale, il rinocitogramma potrà modificarsi a seconda se il paziente verrà esaminato durante oppure fuori dal periodo pollinico. Nella prima condizione, il paziente presenterà tutti i segni clinici della malattia: la citologia nasale sarà caratterizzata da neutrofilii, linfociti, eosinofili e mastcellule, in gran parte degranulati (Figura 3); di contro, se valutato al di fuori della stagionalità, presenterà chiaramente un "silenzio" sia clinico, sia citologico, specie se saranno trascorsi più di trenta giorni dal termine della pollinazione. In questi casi, per una diagnosi di certezza, occorrerà avvalersi o del test di provocazione nasale con allergene specifico oppure, ancor meglio, rimandare lo studio citologico al periodo di massima pollinazione dell'allergene sospetto.

Sempre nell'ambito delle riniti allergiche, un dato interessante è emerso nel corso di un nostro studio [21] nel quale è stato rilevato che i soggetti con rinite perenne e i pollinosici monosensibili hanno presentato aspetti differenti, sia per quanto riguarda la concentrazione delle cellule immunoflogistiche, sia per i valori di resistenza nasale allo studio rinomanometrico. In particolare, i pollinosici hanno mostrato livelli più elevati di infiltrazione di cellule immunoflogistiche (eosinofili, neutrofilii e mastcellule) ed un maggior aumento delle resistenze nasali. Oltre alle differenze nella tipologia cellulare, si sono riscontrate variazioni riguardanti il grado di degranolazione eosinofilo-mastocitaria, che variava a seconda del tipo di polline interessato (graminacee, parietaria, cipresso e olivo), con un maggior grado di degranolazione per i pollini appartenenti alla famiglia delle Graminacee.

L'eosinofilia nasale si riscontra nella patologia allergica in tutte le età; la presenza di batteri intra- ed extracellulari è segno di infezione batterica sovrapposta (rinosinusite allergica).

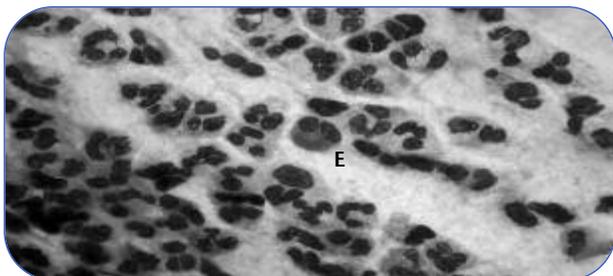


Figura 2 Rinite allergica "perenne"; "flogosi minima persistente" (Sono evidenti numerosi neutrofilii e rari eosinofili). E, eosinofilo.

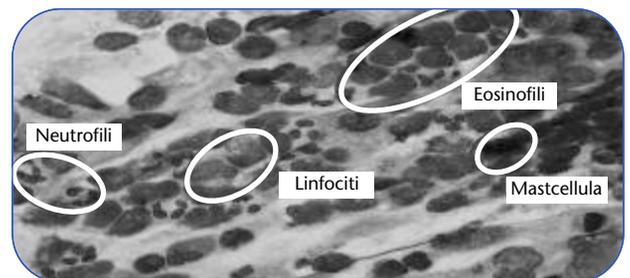


Figura 3 Rinite allergica "stagionale" (Sono evidenti numerosi neutrofilii, eosinofili, linfociti e mastcellule, in parte in fase di degranolazione).

Studiando la citologia nasale in 1.013 bambini (dati in fase di pubblicazione), di età compresa tra i primi mesi di vita e i tredici anni, abbiamo rilevato la presenza di patologie immunoflogistiche sin dalla tenera età (pochi mesi di vita), dove sia la clinica, sia gli esami allergologici (*prick test*), non erano ancora dirimenti per una determinata patologia. Inoltre, lo studio ci ha permesso di evidenziare, sempre in questa fascia di età, la presenza di rinopatie non IgE mediate, quali: NARES, NARMA, NARNE e NARESMA (Figura 4).

Queste rinopatie “cellulari” hanno un andamento cronico-progressivo, una sintomatologia più intensa, e sono causa di complicanze loco-regionali (rinosinusite, otiti ricorrenti), e a distanza (bronchiti, polmoniti, asma, sindrome rinobronchiale). Se non controllate farmacologicamente, dopo circa venti anni, possono complicare in poliposi nasale [22].

È proprio la forma NARESMA, entità nosologica recentemente descritta [8], ad essere quella a maggiore tendenza alla complicanza (poliposi

nasale e/o asma), oltre che ad una peggiore qualità della vita, con importanti disturbi del sonno (continui risvegli, roncopatia ed apnee del sonno).

Le riniti “sovrapposte”

Il contributo più importante che la citologia nasale ha dato nell’ambito della diagnostica delle rinopatie è stato quello di aver introdotto, per la prima volta, il concetto della “sovrapposizione” di più patologie nasali; è infatti possibile, grazie alla diagnostica citologica, individuare pazienti affetti da più entità nosologiche (ad esempio: RA associata a NARES; RA associata a NARESMA, etc.). La possibilità di riconoscere tali condizioni cliniche permette di evitare errate impostazioni terapeutiche [23-24].

Solitamente trattasi di pazienti che, pur avendo una positività per allergeni stagionali, presentano una sintomatologia rinitica perenne, con citologia positiva per eosinofili e/o mastcellule anche al di fuori della stagione pollinica dell’allergene corrispondente. Lo studio rinocitologico è in questi casi

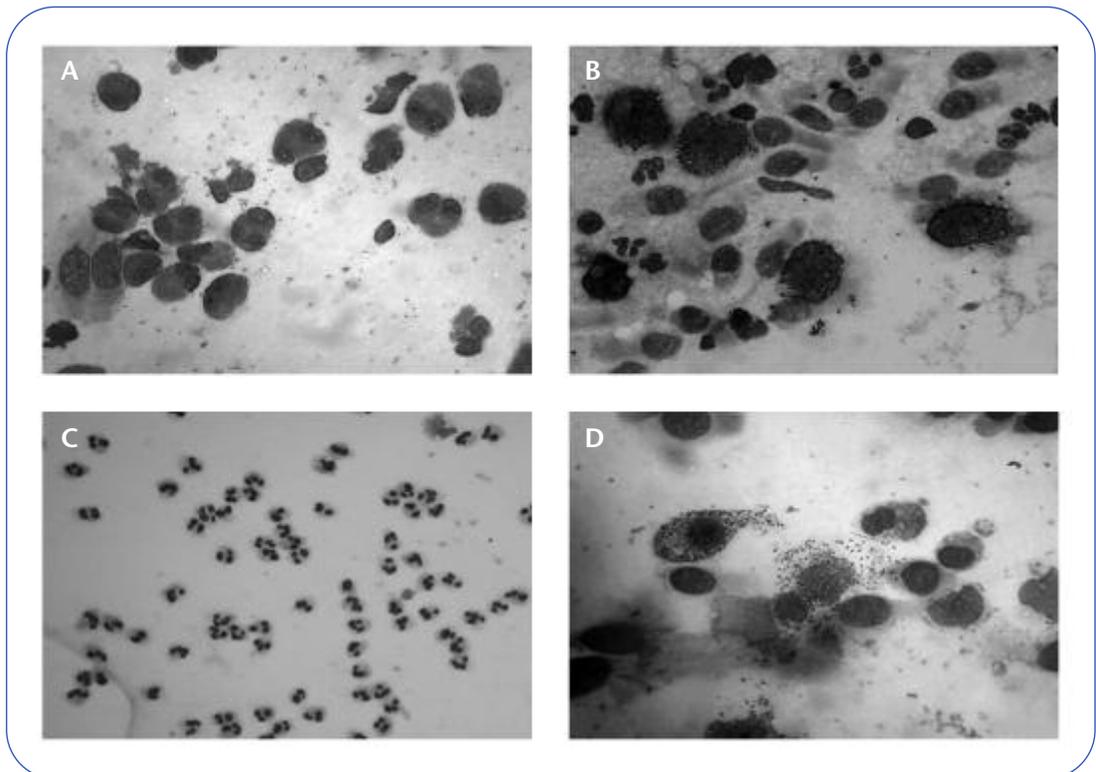


Figura 4 Riniti non allergiche “cellulari”: A) Rinite non allergica eosinofila (Non-Allergic Rhinitis with Eosinophils, NARES); B) Rinite non allergica mastocitaria (Non-Allergic Rhinitis with MAst cell, NARMA); C) Rinite non allergica neutrofila (Non-Allergic Rhinitis with NEutrophils, NARNE); D) Rinite non allergica eosinofilo-mastocitaria (Non-Allergic Rhinitis with Eosinophils and MAst cell, NARESMA).

di grande utilità, in quanto unica diagnostica in grado di "smascherare" in una sorta di "diagnosi differenziale citologica" sovrapposizioni di più patologie.

Come precedentemente ricordato, trattasi di condizioni cliniche caratterizzate da una sintomatologia vasomotoria più intensa e ad andamento cronico. Se non diagnosticate e trattate farmacologicamente in maniera adeguata e, il più delle volte, "personalizzata" (cicli di corticosteroidi nasali, a volte sistemici, antistaminici, antileucotrieni, etc.), tendono a complicare (ipertrofia dei turbinati, rinosinusite, sindrome rinobronchiale, rino-otiti, etc.).

I risvolti clinico-terapeutici di tali condizioni sono importanti non solo per l'otorinolaringoiatra e l'allergologo, ma anche per il pediatra, visto che le stesse possono essere presenti sin dalla prima infanzia. Tali pazienti, se sottoposti ad ImmunoTerapia Specifica (ITS), per un verso trarranno tutti i benefici legati all'ITS stessa (blocco della cosiddetta "marcia allergica"), per altro verso non presenteranno rilevanti miglioramenti sul piano sintomatologico, derivante dalla co-presenza della forma

"non allergica", non sensibile all'ITS. Tale condizione andrà ad inficiare le aspettative di guarigione che solitamente sono attese dal trattamento con ITS, specie di chi pensa di essere affetto dalla sola RA.

Chissà quante volte abbiamo sentito dire dai nostri pazienti: "Dottore, ho eseguito un trattamento con ITS per più di cinque anni, ma i sintomi vasomotori nasali non sono mai cessati!". A tal riguardo i suddetti pazienti dovranno essere sempre informati sulla condizione clinica sia sui programmi clinico-terapeutici, caratterizzati il più delle volte da trattamenti farmacologici cronici, da effettuare sia durante che al termine dell'ITS, al fine di un maggiore controllo dei sintomi nasali che sempre accompagnano tali rinopatie.

Alla luce di quanto su riferito è auspicabile che la citologia nasale entri in modo sistematico nell'iter diagnostico delle rinopatie, anche in ambito pediatrico, al fine di consentire una precisa diagnosi ed un razionale approccio terapeutico, condizioni essenziali per prevenire le innumerevoli complicanze e migliorare la qualità di vita del paziente [25].

Bibliografia

1. Bogaerts P, Clement P. *The diagnostic value of a cytogram in rhinopathology*. *Rhinology* 1981; 19: 203-208.
2. Malmberg H, Holopainen E. *Nasal smear as a screening test for immediate-type nasal allergy*. *Allergy* 1979; 34: 331-337.
3. Gluck U, Gebbers JO. *Cytopathology of the nasal mucosa in smokers: a possible biomarker of air pollution?* *Am J Rhinol* 1996; 10: 55-57.
4. Boysen M, Zadig E, Digerme V, et al. *Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study*. *Br J Indust Med* 1990; 47: 116-121.
5. Gelardi M, Tomaiuolo M, Cassano M, et al. *Epstein-barr virus induced cellular changes in nasal mucosa*. *Virology* 2006; 3: 6-10.
6. Bickmore JT. *Nasal cytology in allergy and infection*. *ORL Allergy* 1978; 40: 39-46.
7. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. *Non-allergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome): clinical and immunologic presentation*. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 253-257.
8. Gelardi M, Maselli Del Giudice A, Fiorella ML, et al. *Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells (NARESMA) constitutes a new severe nasal disorder*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008; 23: 325-331.
9. Connell JT. *Nasal Mastocytosis*. *J Allergy* 1969; 43: 182-189.
10. Gelardi M, Cassano P, Cassano M, et al. *Nasal cytology: description of hyperchromatic supranuclear stria as a possible marker for the anatomical and functional integrity of the ciliated cell*. *Am J Rhinol* 2003; 5: 263-268.
11. Gollash A. *Zur des asthmatischen sputums*. *Fortschritte der Medizin* 1889; 7: 361-365.
12. Eyer mann C. *Nasal manifestations of allergy*. *Ann Otol* 1927; 36: 808-815.
13. Hansel FK. *Observation on the cytology of the secretions in allergy of the nose and paranasal sinuses*. *J Allergy* 1934; 5: 357-366.
14. Bryan MP, Bryan WTK. *Cytologic diagnosis in allergic disorders*. *Otolaryngol Clin North Am* 1974; 7: 637-666.
15. Gelardi M. "Atlas of nasal cytology". Centro Scientifico Editore: Torino 2006.
16. Meltzer EO, Jalowayski AA. *Nasal cytology in clinical practice*. *Am J Rhinol* 1988; 2: 47-54.
17. Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. *Cytologic changes in the nasal secretions during the immediate nasal response*. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 1103-1112.
18. Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. *Cytologic changes in the nasal secretions during the late nasal response*. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 1068-1079.
19. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, et al. *Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitis patients with allergy due to mites*. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 971-979.
20. Ricca V, Landi M, Ferrero P, et al. *Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (1 Pt 1): 54-57.
21. Gelardi M, Maselli Del Giudice A, Candreva T, et al. *Nasal resistance and allergic inflammation depend on allergen type*. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 384-389.
22. Gelardi M, Russo C, Fiorella ML, et al. *Inflammatory cell types in nasal polyps*. *Cytopathology* 2010; 21 (3): 201-203.
23. Gelardi M, Fiorella ML, Fiorella R, et al. *When allergic rhinitis is not only allergic*. *Am J Rhinology* 2009; 23 (3): 312-315.
24. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision*. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (3): 466-476.
25. Gelardi M, Marseglia GL, Licari A, et al. *Nasal cytology in children: recent avances*. *Ital J Pediatr* 2012, 38: 51.

Attilio Varricchio*, Luigi Malafronte**, Alfonso Maria Varricchio***, Domenico Di Maria**, Michele Capasso****, Aldo Falco Raucci^, Nicola Mansi***

* Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Video-Endoscopia delle Vie Aeree Superiori, Presidio Ospedaliero "San Gennaro", ASL Na1-Centro, Napoli; ** Unità Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "G. Rummo", Benevento; *** Unità Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Santobono-Pausilipon", Napoli; **** Unità Operativa Complessa di Pediatria, Presidio Ospedaliero "Ave Gratia Plena", Piedimonte Matese (CE); ^ Unità Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria, Presidio Ospedaliero "Santa Maria delle Grazie", Pozzuoli (NA), ASL Na2-Nord, Napoli

L'endoscopia nasale nella patologia delle vie aeree superiori del bambino

The nasal endoscopy in the pathology of the upper airway of the child

Parole chiave: vie aeree superiori, endoscopia, bambino

Keywords: upper airways, endoscopy, children

Riassunto. Nel moderno approccio diagnostico di primo livello alle patologie delle vie aeree, specie in età pediatrica, non si può prescindere dalla videoendoscopia otorinolaringoiatrica. La Letteratura mondiale ha dimostrato, da oltre venti anni, l'elevata sensibilità e la grande specificità dell'esame videoendoscopico rispetto alla valutazione radiologica standard in Otorinolaringoiatria, considerando quest'ultima oramai obsoleta, inutile e dannosa! In ambito pediatrico, la miniaturizzazione delle ottiche, riducendone l'invasività, e la sicurezza degli anestetici topici, ottimizzandone la *compliance* dei piccoli pazienti, hanno promosso l'endoscopia nasale a procedura di routine ambulatoriale in Otorinolaringoiatria pediatrica. La metodica, sin dall'introduzione dell'endoscopio nel vestibolo nasale, deve essere sempre condotta mediante un percorso rapido, essenziale e soprattutto "ragionato". L'acquisizione delle immagini su supporto digitale rappresenta una condizione indispensabile per una diagnosi e un *follow-up* corretti. L'*imaging* radiologico trova una sua opportuna collocazione nello studio di secondo livello di tali patologie, chiaramente sempre dopo l'iter videoendoscopico.

Accettato per la pubblicazione il 5 febbraio 2014.

Corrispondenza: Attilio Varricchio,
via Roma 156, 80027 Frattamaggiore (Napoli)
e-mail: attilio.varricchio@aivas.it

Introduzione

Le vie aeree sono un sistema fisiopatologico unico ed integrato: molti studi, dimostrando l'integrità tra vie aeree superiori (VAS) ed inferiori, hanno sottolineato l'importanza dell'origine rinogena nella patogenesi delle malattie respiratorie, rilevando, come consequenziali, i quadri clinici della cosiddetta sindrome rinosinusobronchiale [1].

L'approccio diagnostico alle patologie delle VAS è radicalmente mutato, migliorandone sia l'obiettività che il *follow-up*, con l'introduzione della moderna endoscopia otorinolaringoiatrica, soprattutto se

videoassistita. In ambito pediatrico la miniaturizzazione delle ottiche, sia rigide che flessibili, ha permesso una minima invasività ottimizzandone la *compliance* da parte dei piccoli pazienti, offrendo una visualizzazione di siti anatomici precedentemente inimmaginabile [2].

Ciò ha reso obsolete e letteralmente inutili alcune metodiche semeiotiche tradizionali quali lo studio radiologico e/o l'esplorazione digitale della rinofaringe nella valutazione della tonsilla faringea (adenoidi). A tal proposito è giusto ricordare che a

questa rapida evoluzione della videoendoscopia in ambito otorinolaringoiatrico hanno contribuito anche le Scuole Italiane delle quali rappresentiamo solo una piccola parte.

Anatomia funzionale e fisiopatologia delle flogosi delle vie aeree superiori

Il naso, definito con la moderna anatomia funzionale "distretto rinosinusofaringeo" (RSF), rappresenta un organo di grande interesse. Sulla sua parete laterale, delineati dai tre turbinati, ci sono tre importanti siti fisiopatologici [1]. In senso anteroposteriore: il complesso ostiomeatale (COM), il recesso sfenoetmoidale (RSE) e la rinofaringe (RF).

Il COM, interposto tra il turbinato inferiore e quello medio, è lo spazio in cui drenano i tre seni paranasali del sistema rinosinusale anteriore. Nell'RSE, delimitato tra il turbinato medio e quello superiore, drena il sistema rinosinusale posteriore. L'RF, che chiude posteriormente le cavità nasali, è il sito che merita maggiore considerazione. In esso, infatti, confluisce tutta la *clearance* mucociliare del COM e dell'RSE; in condizioni patologiche tale *clearance* diventa il *post-nasal drip*.

È inoltre la sede della tonsilla faringea, la prima dell'anello del Waldeyer; detto anche NALT (*Nasal-Associated Lymphoid Tissue*) [3] e quella della "banca microbiologica" [4] (*microbial bank*), fonte principale delle riacutizzazioni infettive batteriche di tutto l'apparato respiratorio.

La corretta ventilazione di queste tre centraline fisiopatologiche (Figura 1), associata ad un'efficace *clearance* muco-ciliare, condiziona la salute dell'intero apparato respiratorio: l'aria inspirata, infatti, passando attraverso il COM e l'RSE, in condizioni fisiologiche normali, viene "climatizzata" ed arricchita di ossido nitrico rinosinusale [5], molecola

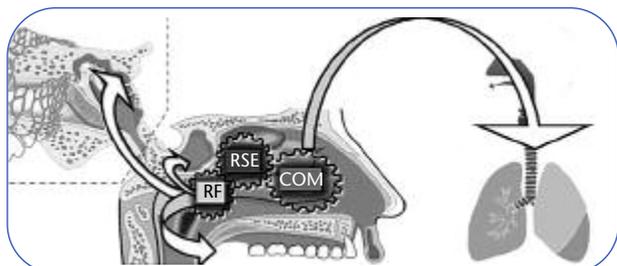


Figura 1 Le tre "centraline fisiopatologiche" condizionano la salute delle vie aeree. COM, Complesso OstioMeatale; RSE, Recesso Sfenotmoidale; RF, RinoFaringe.

gassosa dalle molteplici funzioni: regola la motilità ciliare della mucosa respiratoria, inibisce la replicazione virale e determina una valida azione broncodilatatoria.

Da quanto esposto, si deduce chiaramente l'importanza della respirazione "nasale" e il perché la respirazione "orale", se persistente, sia da considerare patologica. La "congestione" nasale nei due siti COM e l'RSE rappresenta la prima tappa patogenetica delle flogosi del distretto RSF, e riconosce nell'infiammazione della mucosa nasale il suo momento fondamentale.

Le flogosi acute sono riconducibili essenzialmente a cause allergiche e/o a cause infettive virali, a cui può sovrapporsi, secondariamente, un'infezione batterica provocata dal *microbial bank* [4] dell'RF. Tale contaminazione batterica rinofaringea può, a sua volta, coinvolgere il COM e/o l'RSE (determinando una rinosinusite anteriore e/o posteriore), la tuba di Eustachio e l'orecchio medio (causando una rino-otite media) [6] e le vie aeree medio-inferiori (provocando una rinolaringotracheite "discendente").

Le flogosi ricorrenti e croniche, sia infiammatorie che infettive, hanno un meccanismo fisiopatologico diverso.

Le cause delle forme infiammatorie ricorrenti, elencate nelle ultime Linee Guida promosse dalla SIP-SIOP (Società Italiana di Pediatria-Società Internazionale di Oncologia Pediatrica) nel 2008, sono:

- *di tipo sistemico*. Infezioni virali ricorrenti, atopia, immunodeficienze, dismetabolismi e disendocrinie (tra queste merita un cenno l'atopia: il bambino allergico si ammala più frequentemente e per più giorni, in quanto il suo naso è un albergo "a cinque stelle" per le infezioni virali); oppure
- *di tipo locale*, di pertinenza chirurgica. Iperplasia delle tonsille dell'anello del Waldeyer, turbinati ipertrofici, deviazioni settali e atresia coanale.

Le forme infettive ricorrenti e/o croniche [7], per lo più batteriche, sono secondarie alla mancata guarigione delle infezioni acute, alla cui origine ci sono cause locali e sistemiche simili a quelle precedentemente elencate per le forme infiammatorie.

Tra le cause locali di ricorrenza batterica meritano di essere menzionati i biofilm batterici [8], modalità strategica di sopravvivenza attuata da molti batteri patogeni (anche quelli del "poker infernale"). I biofilm aumentano la resistenza dei batteri alle terapie antibiotiche sistemiche e, con il rilascio

intermittente di colonie batteriche molto aggressive, sono capaci di determinare la ricorrenza delle infezioni batteriche.

Molti studi hanno dimostrato che i biofilm batterici sono la principale causa delle infezioni ricorrenti delle VAS, prediligendo come area di formazione l'RF; tra questi il lavoro di Coticchia e collaboratori [9] risulta essere il più interessante. L'Autore americano evidenzia, infatti, che l'RF di bambini affetti da infezioni respiratorie ricorrenti è "tappezzato" da biofilm batterici (>95% della superficie rinofaringea) a differenza dei bambini che accusavano solo una respirazione "orale" (<2%). Ne consegue che, per i bambini che accusano infezioni ricorrenti, il trattamento più idoneo è "medico", a differenza dei "respiratori orali", che pur non ammalandosi, vanno trattati chirurgicamente per eliminare l'ostruzione puramente meccanica.

Da quanto detto, appare chiaro il ruolo strategico dell'RF nella patogenesi delle infezioni batteriche delle VAS: da sede naturale del *microbial bank* [4], nelle infezioni ricorrenti esso diventa lo spazio prediletto dai biofilm batterici. Questi, a loro volta, con il rilascio intermittente di colonie batteriche molto aggressive, sono responsabili della contaminazione ricorrente delle VAS e delle vie aeree medio-inferiori, normalmente sterili.

In estrema sintesi, la congestione nasale, rappresenta lo *step* iniziale delle flogosi acute RSF [10] che, se non curate, possono complicare in infezioni acute o ricorrenti/croniche, per cause sistemiche e/o locali. I biofilm batterici dell'RF, rappresentano la principale causa locale di ricorrenza infettiva.

Semeiotica clinica

Nell'approccio diagnostico alle patologie RSF è sempre utile raccogliere un'attenta anamnesi.

La clinica delle rinosinusofaringiti [11] è caratterizzata essenzialmente, dalla presenza di uno o più dei seguenti sintomi (Tabella 1):

- *dispnea nasale*, che obbliga il bambino a respirare a bocca aperta (se è cronica causa gravi disturbi comportamentali, diurni e notturni, associati ad alterazioni morfogenetiche craniofacciali);
- *rinorrea* (sierosa, catarrale o purulenta) *anteriore* (10%) ma, soprattutto, *posteriore* (90%) (il gocciolamento retro-nasale (*post-nasal drip*) rinofaringeo è la causa principale delle malattie respiratorie);
- *iposmia* e secondaria *ipogeusia*: alla base dell'innappetenzza di un bambino va considerata l'eventuale congestione nasale;

- *rinolalia anteriore e/o posteriore*: con disturbi fonatori sempre da risolvere foniatricamente;
- *ipoacusia trasmissiva ed autofonia*: con i conseguenti disturbi del linguaggio e dell'apprendimento scolastico;
- *otalgia riflessa*, da differenziare dall'otodinia, secondaria a flogosi rinofaringee.

A volte i sintomi nasali sono associati a sintomi oculari in quanto il dotto lacrimo-nasale sbocca al di sotto della testa del turbinato inferiore, la cui congestione determina epifora e secondario interessamento oculare.

L'andamento cronologico dei sintomi può aiutarci a comprendere il tipo di flogosi che stiamo trattando. Sinteticamente:

- una rinite virale non dura più di dieci giorni;
- il persistere dei sintomi, oltre i dieci giorni, induce al sospetto di un coinvolgimento batterico del *microbial bank* rinofaringeo;
- oltre le dodici settimane si entra nelle forme ricorrenti/croniche.

Semeiotica strumentale

Considerando il ruolo strategico del COM, dell'RSE e dell'RF e l'impossibilità di poterli indagare senza l'ausilio delle fibre ottiche, risulta chiaro il motivo per cui, al giorno d'oggi, non è immaginabile una valutazione otorinolaringoiatrica priva della videofibroendoscopia [12]. Tale metodica offre possibilità diagnostiche, in precedenza inimmaginabili.

Nelle forme ricorrenti e croniche, qualora ne sussistano i presupposti clinico-anamnestici, sarà sempre utile un inquadramento immunoallergologico [13], mediante l'esecuzione dei test cutanei (*prick test*) orientati verso gli aeroallergeni più comuni (acari della polvere, pollini, muffe, etc.).

Le prove cutanee saranno eventualmente supportate dal dosaggio delle immunoglobuline E (IgE)

Tabella 1 Sintomatologia della patologie rinosinusofaringee.

- Dispnea nasale inspiratoria
- Rinorrea anteriore (10%) o posteriore (90%)
- Iposmia e ipogeusia secondaria
- Rinolalia chiusa anteriore e/o posteriore
- Ipoacusia trasmissiva ed autofonia
- Otaglia riflessa
- Sintomi oculari a volte associati

specifiche, in caso di discordanza tra anamnesi, storia clinica e risultato del prick test.

L'inquadramento immunoallergologico può essere integrato con lo studio della citologia della mucosa nasale (rinocitogramma): esso consente la ricerca di eosinofili, neutrofilii e mastociti, laddove è presente un'inflammatione non IgE-mediata, ma cellulo-mediata.

Video endoscopia delle vie aeree superiori

Strumentario

L'indagine per via endoscopica delle vie aeree superiori viene eseguita utilizzando:

- *ottiche rigide* dette "telendoscopi" che possono avere diametro di 2,7 mm e lente distale angolata a 0 o 30° (utili sia per la visione del distretto RSF che del distretto otologico), oppure diametro di 4 mm e lente distale angolata a 70 o 90° (utili per l'osservazione dell'RF e del distretto faringolaringeo); e

- *fibre ottiche flessibili* dette "endoscopi". Di diverso diametro (da 1,9 a 3,7 mm) e con estremità direzionabile da +130 a -180°, ma con angolo di visione a 0°. Possono avere un canale operativo per aspirazione di secrezioni e/o l'introduzione di micropinzza per prelievi biotipici utili per esempio nelle discinesie ciliari o per la rimozione di corpi estranei.

La nostre Scuole preferiscono l'utilizzo di ottiche rigide che, essendo telescopi ("cose che vedono a distanza"), non necessitano la completa penetrazione dello strumento nella fossa nasale, ottenendo immagini qualitativamente superiori rispetto agli endoscopi flessibili. Chiaramente nel bambino poco collaborante è indispensabile l'uso dei flessibili, indispensabili anche per effettuare manovre dinamiche come quella di Müller (inspirazione forzata a bocca e naso chiusi) per valutare l'impegno antero-posteriore delle tonsille palatine a livello della giunzione orofaringea.

Le ottiche, rigide o flessibili, vengono collegate ad una fonte luminosa ed ad una microtelecamera che compongono con un monitor ed un PC la colonna endoscopica per l'endoscopia di base [14-15].

Tecnica endoscopica di base

Endoscopia con ottiche rigide

Il piccolo paziente viene preparato con una nebulizzazione endonasale costituita da un

decongestionante (xilometazolina cloridrato 0,1 %) ed un anestetico locale (ossibuprocaina cloridrato 1%) in parti eguali. Le metodologie sono le seguenti:

- *Rinoscopia*. Il tempo endoscopico prevede, con l'utilizzo del telescopio di 2,7 mm con angolazione a 0 o 30°, dapprima lo studio della valvola nasale anteriore, del pavimento della fossa nasale, del turbinato inferiore fino ad arrivare all'apertura coanale, visionandone l'ostio rinofaringeo della tuba e l'eventuale impegno coanale da parte della tonsilla faringea (Figura 2), classificato in quattro stadi (I-IV) secondo la classificazione di Pasquale Cassano e collaboratori [16]. Successivamente si studiano il turbinato medio ed il suo COM, la fessura olfattoria e l'RSE;

- *Otoscopia*. La tecnica prevede l'utilizzo del telescopio di 2,7 mm con angolazione a 30° che permette di osservare la membrana timpanica nella sua totalità anche nei casi in cui il condotto presenta un'accentuazione della sua fisiologica curvatura;

- *Rinofaringoscopia*. Attraverso la via transorale con ottica di 4 mm con angolazione distale a 70-90° si può completare l'immagine parziale transnasale con la visione globale dell'RF, ottenendo il reale impegno coanale da parte della tonsilla faringea. Ciò consente una precisa indicazione all'intervento di adenoidectomia;

- *Ipofaringolaringoscopia*. Ruotando l'ottica di 4 mm con angolazione distale a 70-90° sul proprio asse di 180° si ottiene la visione del distretto faringolaringeo.



Figura 2 Vegetazione adenoidea che ostruisce la rinofaringe.

Endoscopia con fibre ottiche flessibili

Lo studio viene condotto come con le ottiche rigide, senza però soluzione di continuità nell'indagine ottenuta, angolando di circa 90° lo strumento al passaggio dell'RF.

L'endoscopio, introdotto a livello del vestibolo nasale, punterà verso la testa del turbinato inferiore, superato il quale si entrerà nel COM. Da questo, disegnando una curva a parabola, si porterà verso il basso nell'RF, passando per l'RSE.

A differenza di altri Autori [17-18] preferiamo esplorare "in entrata" il COM per due fondamentali ragioni: la prima è il rischio di dover ripetere l'esame per la limitata collaborazione del piccolo paziente, la seconda consiste nella maggiore tollerabilità all'esame: infatti, il percorso "a parabola" nel COM è lontano dall'area del setto e del pavimento della fossa nasale, più sensibili al passaggio dello strumento in quanto riccamente innervati.

L'endoscopia nasale, sia con fibre rigide che flessibili, generalmente valuta: colore e grado di ipertrofia dei tre turbinati; presenza di essudato, congestione o di mucosa iperplastica nel COM e nell'RSE e *post-nasal drip*.

Quadri patologici

Sono stati riscontrati i seguenti quadri patologici:

- *Riniti*. Presentano edema ed ipertrofia della mucosa dei turbinati. Dalle forme infettive a quelle allergiche, sia IgE-mediate che cellulose-mediate;
- *Rinosinusi*. Sono conseguenti al blocco del COM o dell'RSE per congestione ed edema della mucosa dei turbinati o per deviazione del setto

nasale con conseguente stenosi delle centraline. Nella prima infanzia sono più frequenti i quadri di rinosinusi etmoidomascellare per l'incompleto sviluppo del seno frontale e del seno sfenoidale;

- *Rinoadenoiditi*. Sono infiammazioni della tonsilla faringea, unica a possedere ghiandole mucipare e capace, per ipertrofia o iperplasia, oltre ad ostruire la coana, di determinare il *post-nasal drip*;
- *Rino-otiti*. Sono dovute alla contiguità dell'unità rinofaringotubotimpanomastoidea con *post-nasal drip* capace di coinvolgere l'orecchio medio, normalmente sterile;
- *Rinofaringiti*. Sono una delle principali affezioni della popolazione pediatrica, secondarie all'infezione della mucosa dell'RF, soprattutto virale, e ricorrenti in età pre-scolare;
- *Rinolaringotracheiti*. Sono conseguenti al *post-nasal drip* con il sintomo della tosse come elemento semeiotico predominante;
- *Ostruzione adenotonsillare*. È una condizione da valutare obiettivamente per orientarne il trattamento, medico-farmacologico o chirurgico. In caso di ipertrofia adenoidea ostruente la tuba di Eustachio e una secondaria otite media effusiva, la disostruzione è indispensabile per evitare le complicanze a carico della membrana timpanica (atrofia o atelectasia con formazione di tasche di retrazione);
- *Polipo antrocoanale*. Con origine dal seno mascellare, esso fuoriesce dall'orifizio naturale o accessorio del seno stesso impegnandosi nella fossa nasale e successivamente nella coana omolaterale, ostruendola totalmente. La stenosi nasale è monolaterale.

Bibliografia

1. Varricchio A, Ciprandi G, Varricchio AM, et al. *The nose and paranasal sinuses*. Int J Immunopathol Pharmacol 2010; 23 (1): 1-3.
2. Castelnovo P, Poletti A, Gera R. *L'indagine endoscopica delle Vie Aeree Superiori in età pediatrica*. Monza: Edizioni Area Qualità 1997.
3. Brandzaeg P. *Immunobarrriers of the mucosa of the upper respiratory and digestive pathways*. Acta Otolaryngol Stockh 1988; 105: 172-180.
4. Mark W. *Indigenous microflora and innate immunity of the head e neck*. Infect Dis Clin N Am 2007; 21: 265-282.
5. 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.
6. Colletti V, Sittoni V. *Otologia Clinica*. Milano: Libreria Editrice Internazionale 1993.
7. 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 (6 Pt 1): 971-979.
8. Wolcott RD, Ehrlich GD. *Biofilms and Chronic Infections*. JAMA 2008; 299 (22): 2682-2684.
9. Cotichia J, Zuliani G, Coleman C, et al. *Rhinosinusitis and biofilm in pediatric age*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 133: 110-114.
10. Dykewicz MS. *Rhinitis and sinusitis*. J All Clin Immunol 2003; 111 (2): S520-S529.
11. Bellioni P, Salvinelli F. *Semeiotica otorinolaringoiatrica*. Roma: Verduci Editore 1997.
12. Wang D, Clement P, Kaufman L, et al. *Fibroptic examination of the nasal cavity and nasopharynx in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1992; 24 (1): 35-44.
13. Skoner DP. *Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis*. J All Clin Immunol 2001; 108 (1): S2-S8.
14. Kindermann CA, Roithmann R, Lubianca Neto JF. *Sensitivity and specificity of nasal flexible fiberoptic endoscopy i the diagnosis of adenoid hypertrophy in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008; 72: 63-67.
15. Kubba H, Bingham BJ. *Endoscopy in the assessment of children with nasal obstruction*. J Laryngol Otol 2001; 115: 380-384.
16. Cassano P, Gelardi M, Cassano M, et al. *Adenoid tissue rhinopharyngeal obstruction grading based on fiberoptic findings: a novel approach to therapeutic management*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2003; 67 (12): 1303-1309.
17. Torretta S, Marchisio P, Cappadona M, et al. *Nasopharyngeal fiberendoscopy in children: a diagnostic challenge in current clinical practice: how we do it*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013; 77 (5): 747-751.
18. Pagella F, Pusateri A, Chu F, et al. *Adenoid assessment in paediatric patients: the role of flexible nasal endoscopy*. Int J Immunopathol Pharmacol 2011; 24: 2449-2454.



XVIII Congresso Nazionale SIMRI

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

FIRENZE
2-4 ottobre 2014
Sheraton Conference Center

Presidenti del congresso
Enrico Lombardi, Elio Novembre
Eugenio Baraldi (Presidente SIMRI)

Segreteria organizzativa
AIM Group International - Firenze
Tel. 055.23388.1
simri2014@aimgroup.eu • www.aimgroup.eu



Conferenze e meeting

Conferences and meetings

APRILE 2014

16° Congresso Nazionale della SIAIP. “La Pediatria immunoallergologica... in movimento”

Milano 3-5 aprile 2014

Segreteria organizzativa: iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Insubria Pneumologica 2014

Varese, 10-11 aprile 2014

Segreteria organizzativa: iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Neonatal Pneumology in Naples

Napoli, 11-12 aprile 2014

Segreteria organizzativa:

Maliga Viaggi ed Organizzazione Eventi - Napoli

Tel. 081.7282538 - Fax 081.7663029

E-mail: maligaeventi@olitre.it

Pediatria a Cefalù

Cefalù (PA), 24-27 aprile 2014

Segreteria organizzativa: iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

MAGGIO 2014

Il management delle patologie respiratorie: dalla diagnostica al trattamento

Roccalumera (ME), 8-9 maggio 2014

Segreteria organizzativa: iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

1° Convegno Pneumologia 2.0. “Interpretare il cambiamento nella gestione e terapia delle malattie polmonari”

4° Convegno Pneumologia interventistica “Osservare/analizzare/fare”

Firenze, 8-10 maggio 2014

Segreteria organizzativa: iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Congresso nazionale della Scuola di specializzazione in Malattie dell'apparato respiratorio dell'Università di Catania Problemi aperti in Medicina respiratoria: Confronto con gli esperti. Edizione speciale: Recenti progressi in Pneumologia

Cannizzaro (CT), 16-17 maggio 2014

Segreteria organizzativa: iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Format 2014. Laboratorio di interattività tra livelli specialistici pediatrici

Verona 23-24 maggio 2014

Segreteria organizzativa: iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Roma Pediatria. 5° edizione

Roma, 24-25 maggio 2014

Segreteria organizzativa: iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

9° Giornate pediatriche calabresi

Pizzo Calabro (VV), 25-30 maggio 2014

Segreteria organizzativa:

Viaggi Pandosia - Mendicino (CS)

Tel. 0984.632827 - E-mail: viaggipandosia@tin.it

Le sfide della Pediatria

Sorrento (NA), 28-31 maggio 2014

Segreteria organizzativa:

Center Comunicazione & Congressi - Napoli

Tel. 081.19578490 - E-mail: info@centercongressi.it

GIUGNO 2014

Pneumologia 2014

Milano 5-7 giugno 2014

Segreteria organizzativa:

Victory Project Congressi - Milano

Tel. 02.89053524 - Fax 02.201395

E-mail: info@victoryproject.it

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

L'ambiente outdoor e i disturbi respiratori in età pediatrica

Inquinamento nelle aree urbane ed effetti sulla salute respiratoria in età pediatrica: i risultati dello studio EPIAIR

- 1 *Pollution in urban areas and their effects on respiratory health in children: results of the EPIAIR study*
F. Forastiere, et al.

Inquinamento nelle aree industriali ed effetti sulla salute respiratoria in età pediatrica: i risultati degli studi italiani

- 2 *Pollution in industrial areas and their effects on respiratory health in children: results of Italian studies*
A. Biggeri, et al.

Relazione tra esposizione ad inquinanti ambientali e fenotipi di asma in età pediatrica

- 3 *Relationship between exposure to environmental pollutants and asthma phenotypes in children*
I. Annesi Maesano

Inquinamento atmosferico ed effetti sulla salute respiratoria in età pediatrica: i risultati degli studi CNR in Italia

- 4 *Air pollution and effects on respiratory health in children: results of studies by CNR in Italy*
G. Viegi

Cambiamenti climatici, eventi meteorologici estremi e salute respiratoria in età pediatrica

- 5 *Climate change, extreme weather events and respiratory health in children*
P. Michelozzi, et al.

Nuove metodologie di monitoraggio personale dell'inquinamento atmosferico mediante utilizzo di monitor passivi in età pediatrica

- 6 *New methods of monitoring staff of air pollution through the use of passive monitors in children*
D. Sarigiannis