

LE RINO-SINO-OTITI: FISIOPATOLOGIA, DIAGNOSI E TERAPIA

Attilio Varricchio, Alfonso Maria Varricchio* e Giuseppe Tortoriello.

U.O.C. di O.R.L., Ospedale “S. Gennaro”, ASL Na1.

* U.O.C. di O.R.L. dell’A.O.R.N. “Santobono –Pausilipon” di Napoli.

Con il Patrocinio dell'Ass. Italiana Vie Aeree Superiori

www.aivas.it. E-mail: info@aivas.it

Le “vie aeree” sono un unico sistema fisio-patologico; molti sono gli studi che hanno evidenziato tale unicità confermando, nella patogenesi delle malattie respiratorie, l’origine *rino-sinuso-faringea* e descrivendone i quadri clinici come consequenziali (*sindrome rino-sinuso-bronchiale*).

Il distretto *rino-sinuso-faringo-timpanico* (R.S.F.T.) è, di certo, il più interessante delle vie aeree superiori (V.A.S.).

ANATOMIA E FISIO-PATOLOGIA DEL DISTRETTO RINO-SINUSO-FARINGO-TIMPANICO

Il distretto R.S.F.T. è sede di tre importanti siti fisiopatologici (Fig.1): in senso antero-posteriore, il *complesso ostio-meatale* (COM), il *recesso sfeno-etmoidale* (RSE) e il *rino-faringe* (RF).

Figura 1: Distretto rino-sinuso-faringo-timpanico con i tre siti.

Il COM è lo spazio della parete laterale del naso in cui drenano i tre seni paranasali del *sistema rino-sinusale anteriore*; nel RSE, situato posteriormente al COM, drena il *sistema rino-sinusale posteriore* (Fig. 2).

Figura 2: Si evidenziano il sistema rinosinusale anteriore (seno frontale, seno etmoidale anteriore e seno mascellare), che drena nel COM, e il sistema rino-sinusale posteriore (seno etmoidale posteriore e seno sfenoidale) che drena nel RSE.

Il RF, posto alla fine delle cavità nasali, è il sito che merita più attenzione: in esso confluisce il post-nasal drip, principale causa delle laringo-tracheo-bronchiti discendenti; è il punto di partenza delle otiti medie; è la sede naturale della *tonsilla adenoidea* (Fig. 3).

Figura 3: Rinofaringe: sono evidenti l’unità tubo-timpanica, la tonsilla adenoidea e il post-nasal drip.

La letteratura scientifica ha riconosciuto come la corretta ventilazione e l’efficace clearance mucociliare di queste “tre centraline fisiopatologiche” possano condizionare la “salute” dell’intero apparato respiratorio. In esse, infatti, l’aria inspirata viene arricchita di ossido nitrico, molecola gassosa dalle molteplici funzioni: regola la motilità ciliare, inibisce la replicazione virale e determina un effetto broncodilatatore.

Risulta chiaro, quindi, che la “congestione” delle tre centraline (COM, RSE e RF) rappresenti la prima ed essenziale tappa patogenetica non solo delle flogosi del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico ma, anche dell’intero apparato respiratorio.

Tale fenomeno congestizio riconosce nell’infiammazione della mucosa respiratoria nasale il suo momento fondamentale, a cui seguono, molto spesso, *complicanze infettive*.

Le forme *acute*, sia *infiammatorie* che *infettive*, hanno un meccanismo fisio-patologico unitario: in condizioni normali, la presenza di una diffusa distribuzione sottomucosa di cellule immuno-flogistiche, determina uno stato infiammatorio basale e fisiologico, di tipo protettivo. Diversi stimoli possono indurre un'*iperreattività* di tale condizione basale, provocando una flogosi acuta.

Le forme *acute infettive* sono essenzialmente virali, ma spesso ad esse si sovrappone una proliferazione batterica: questa può interessare COM e/o RSE, determinando una *rino-sinusite* anteriore e/o posteriore; oppure, attraverso la tuba di Eustachio, coinvolgere l'orecchio medio, provocando un'*otite media*.

Questo spiega perché preferiamo parlare di rino-sino-otiti per legittimare l'interdipendenza fisiopatologica che nel distretto omonimo lega gli organi che lo compongono.

La clinica delle rino-sino-otiti è caratterizzata essenzialmente, dalla presenza di uno o più dei seguenti sintomi: dispnea nasale, rinorrea anteriore e, soprattutto, posteriore, iposmia, rinolalia anteriore e/o posteriore, ipoacusia trasmissiva, otodinia, a volte associati a sintomi oculari.

Le forme *infiammatorie ricorrenti*, riconoscono diverse cause, elencate nelle ultime linee guida promosse dalla SIP nel 2008:

1. *Cause sistemiche*: infezioni virali ricorrenti, atopia, immunodeficienze, fibrosi cistica, P.C.D.
2. *Cause locali*, di pertinenza chirurgica: deviazioni settali e poliposi, turbinati ipertrofici, ipertrofia delle tonsille dell'anello di Waldeyer (N.A.L.T.), polipo antrocoanale, atresia canale.

Le forme *infettive ricorrenti e/o croniche*, per lo più batteriche, sono secondarie alla mancata guarigione delle infezioni acute, alla cui origine ci sono cause *locali* e *sistemiche* simili alle precedenti. Tra le cause *locali* di *ricorrenza infettiva batterica* meritano di essere menzionati i "*biofilm*", modalità strategica di sopravvivenza attuata da molti batteri patogeni in grado di resistere alle terapie antibiotiche sistemiche. Uno studio recente della scuola americana ha dimostrato che tali biofilm occupano il 95% del rinofaringe di bambini affetti da *infezioni ricorrenti* delle V.A.S.

I biofilm batterici presenti nel rinofaringe rilascerebbero, in modo intermittente, numerose colonie, con "*habitus metabolico*" planctonico, capaci di determinare infezioni ricorrenti di tutto l'apparato respiratorio.

In conclusione, la *congestione nasale* rappresenta lo step iniziale delle *flogosi acute* rino-sino-otitiche, che, se non curate, possono complicare in *infezioni acute*. A loro volta esse possono divenire *ricorrenti e/o croniche* per cause *sistemiche* e/o *locali*, tra le quali i *biofilm batterici*, specie quelli presenti nel rinofaringe, rappresentano la principale causa di ricorrenza delle infezioni di tutto l'albero respiratorio.

DIAGNOSI DEL DISTRETTO RINO-SINUSO-FARINGO-TIMPANICO

Nella pratica clinica è sempre utile raccogliere un'attenta anamnesi per evidenziare la possibile diatesi atopica del paziente, per indagare sull'esistenza di coesistenti manifestazioni allergiche (dermatite atopica, eczema, bronchiti asmatiche ricorrenti, etc.) e stabilire l'età di insorgenza dei sintomi, la loro durata ed un'eventuale associazione con altre manifestazioni cliniche.

In merito agli esami strumentali non si può prescindere dall'indagine video-fibro-endoscopica. Tale metodica offre possibilità diagnostiche in precedenza inimmaginabili, con la possibilità di osservare direttamente i tre siti: (COM, RSE e RF). La nostra Scuola, anche in ambito pediatrico, preferisce l'utilizzo di ottiche rigide, con diverso campo visivo (0°/30°/90°) e differente diametro (da 2,7 a 4 mm), ritenendole più maneggevoli e meglio accettate dai pazienti; mentre adoperiamo le ottiche flessibili solo in età neonatale e in pazienti non collaboranti.

Soprattutto nelle forme ricorrenti e croniche, qualora ne sussistano i presupposti clinico-anamnestici, sarà sempre utile un inquadramento allergologico, mediante l'esecuzione dei tests cutanei (prick test) orientati verso gli aeroallergeni (acari della polvere, pollini, muffe). Le prove cutanee saranno eventualmente supportate dal dosaggio delle IgE totali e specifiche in caso di discordanza tra

anamnesi, storia clinica e risultato del prick test e in condizioni particolari (dermografismo, dermatite o orticaria in atto, assunzione di farmaci capaci di interferire con la risposta cutanea). L'inquadramento allergologico deve essere opportunamente integrato con lo studio della citologia della mucosa nasale per la ricerca di eosinofili, neutrofilo e mastociti, per valutare se è presente un'inflammazione tipicamente allergica o non. In caso di compromissione del distretto otologico, un'attenta valutazione audiologica diventa indispensabile.

Solo dopo una corretta diagnosi clinico-endoscopico-strumentale e in concomitanza di un insuccesso terapeutico o di complicanze acute, o in previsione di un approccio chirurgico, è legittimato il ricorso alle tecniche di immagine radiologica. Ricordiamo che se la TC è in grado di studiare esaurientemente il sistema interfaccia aria-osso, la RMN è di estrema utilità nella definizione di patologie interessanti i tessuti molli.

In caso di congestione nasale cronica, oltre ai sintomi respiratori specifici (dispnea nasale, rinolalia, iposmia...), è necessario esaminare e valutare con un esame polisomnografico, in previsione di un'eventuale correzione chirurgica, le alterazioni del sonno (dal russamento semplice fino alla O.S.A.S.), responsabili di disturbi comportamentali, notturni (sonno interrotto, enuresi) e/o diurni (sonnolenza, cefalee, apatia, aggressività, incapacità di concentrazione).

TERAPIA DEL DISTRETTO RINO-SINUSO-FARINGO-TIMPANICO

Nel trattamento delle patologie respiratorie, sia delle V.A.S. (otite, sinusite, faringo-laringite) che delle V.A.I. (tracheo-bronchiti), vorremmo ribadire l'importanza di orientare la terapia, non solo nella cura della malattia distrettuale che ci interpella, ma anche nella risoluzione della patogenesi rinogena, con l'obiettivo di:

1. ripristinare la ventilazione e la clearance mucociliare;
2. controllare l'iperreattività mucosale basale patologica;
3. rimuovere eventuali biofilm batterici rinofaringei.

Pertanto, preferiamo parlare di rino-sinusite e di rino-sino-otite per sottolineare l'origine nasale. La **terapia antibiotica sistemica** va presa in considerazione nei casi di rino-sino-otite acuta, che riconoscano un'eziologia batterica.

I patogeni responsabili di tale quadri infettivi sono principalmente *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* e *Moraxella catarrhalis* conosciuti con lo pseudonimo di "infernal trio" proprio perché sono i germi più frequentemente coinvolti nelle infezioni batteriche acute a carico dell'orecchio medio e dei seni paranasali.

In considerazione della maggiore frequenza dell'eziologia virale, sia per le rino-otiti medie che per le rino-sinusiti, di forma acuta, il punto cardine della terapia sistemica resta ancora se e quando è necessario cominciare la somministrazione dell'antibiotico sistemico.

Difatti, risulta sempre difficile identificare la sintomatologia che giustifichi l'uso dell'antibiotico già all'iniziale comparsa del quadro clinico. Ed è questa la ragione per cui, anche in età pediatrica, in caso di una rino-otite media è prevista la "vigile" attesa di 48-72 ore prima di somministrare l'antibiotico, tranne in caso di bambini di età inferiore a 12 mesi, o se in presenza di otorrea e/o di gravi sintomi. (*Guideline American Academy of Pediatrics del 2007 e Raccomandazioni Otite Media Acuta in età pediatrica 2007 – Regione Emilia Romagna*).

Tale difficoltà esiste anche per la rino-sinusite acuta: infatti, una recente metanalisi ha evidenziato un'iperprescrizione di antibiotici per tale condizione patologica, dovuta alla mancanza di sintomi patognomici che possano, da soli, giustificare la somministrazione dell'antibiotico sin dal primo momento, pur esistendo sintomi più suggestivi come: la febbre alta, la cefalea intensa e resistente agli antidolorifici, e la presenza di complicanze, quali l'edema orbitario, che rendono necessaria la scelta di iniziare la terapia antibiotica sistemica. Senza trascurare la durata della

sintomatologia, in termini di numero di giorni, che risultata essere un parametro molto specifico in tal senso.

In età pediatrica, comunque, la prescrizione dell'antibiotico è raccomandata, anche senza attendere la comparsa di segni clinici più importanti, con l'obiettivo primario di ottenere una più rapida risoluzione dell'infezione.

Condividendo gli stessi batteri patogeni, l'antibiotico di prima scelta nelle infezioni del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico è ancora l'amoxicillina per via orale alla dose di 50-60 mg/kg/die in 3 somministrazioni giornaliere, per 7-10 giorni nelle rino-otiti e per 10-14 giorni nelle rino-sinusiti.

In alternativa è possibile utilizzare l'associazione amoxicillina-acido clavulanico e le cefalosporine orali di terza generazione (come Ceftributen, Cefpodoxime, Cafixime).

L'utilizzo dei macrolidi va riservato nel caso di sospetta o accertata allergia alle penicilline e cefalosporine.

La via sistemica (Ceftriaxone) è riservata a quei casi di infezione molto grave o in presenza di complicanze serie con interessamento dell'orbita o intracranico.

In un momento economico-sanitario particolarmente difficile in cui uno degli obiettivi principali è, a parità di effetto terapeutico, il contenimento dei costi, sono stati identificati fattori specifici che possono orientarci verso la scelta di un farmaco diverso dall'amoxicillina nel trattamento delle infezioni rino-sino-otitiche. Essi sono:

- 1) resistenza del microrganismo isolato con particolare attenzione ai dati di resistenza delle diverse aree geografiche, anche regionali;
- 2) gravità dell'infezione e/o presenza di complicanze già al momento della diagnosi;
- 3) insuccesso terapeutico del farmaco di prima scelta o precedente recente trattamento con il farmaco di prima scelta;
- 4) scarsa compliance e/o presenza di effetti collaterali;
- 5) stato di immuno-compromissione;
- 6) in età pediatrica bambini che frequentano comunità come l'asilo o la scuola.

Partendo dallo scontato presupposto che le caratteristiche dello spettro d'azione e della cinetica del farmaco siano indicate per il trattamento delle rino-otiti e delle rino-sinusiti, il medico non può non considerare i seguenti fattori nella scelta di quale antibiotico utilizzare:

- 1) conoscenza dell'efficacia, della tollerabilità e della sicurezza del farmaco in precedenti infezioni nel paziente da trattare e, in campo pediatrico, il coinvolgimento dei genitori nella scelta;
- 2) compliance di quel determinato paziente da trattare (palatabilità e semplicità della schedula di dosaggio del farmaco scelto);
- 3) il costo del ciclo terapeutico a parità di efficacia clinica, ponendo però l'attenzione al fatto che vera riduzione dei costi in questo tipo di patologia si ottiene con la *riduzione delle ricorrenze*.

Un antibiotico più costoso può risultare nella gestione generale di quel paziente meno dispendioso proprio perché garantisce che il trattamento venga eseguito correttamente riducendo le ricorrenze.

In definitiva, risulta evidente che partendo dalle indicazioni suggerite dalle linee-guida, il trattamento dovrà essere poi individualizzato e la scelta dovrà ricadere sul farmaco ritenuto più opportuno per quel tipo di paziente. A tale proposito, valga come esempio la scelta di impiegare in prima battuta una *cefalosporina* di 3° generazione, palatabile e in monosomministrazione giornaliera, che è particolarmente utile in età pediatrica dove la compliance del bambino resta uno dei fattori principali perché si ottenga un successo terapeutico.

Tra queste, di particolare efficacia si è dimostrato il Ceftributen che, oltre ad aver mostrato in vitro la capacità di inibire l'adesione alla parete cellulare da parte di quei batteri principalmente coinvolti nelle infezioni delle vie aeree, allo stesso tempo si è dimostrato capace di contrastare la produzione dei "biofilm" di tali batteri.

Alla terapia sistemica, capace di curare la patologia dell'organo interessato, consigliamo in associazione la **terapia inalatoria**, opzione terapeutica capace di risolvere la *patogenesi nasale*.

Oltre ad offrire tutti i vantaggi propri di ogni metodica topica (elevata concentrazione del farmaco nella sede dell'infezione, ridotte dosi terapeutiche, minore concentrazione sistemica, rapidità d'azione, riduzione degli effetti collaterali e, cosa ancora più rilevante età pediatrica, dose terapeutica non dipendente dall'assorbimento gastro-enterico e dalla funzionalità epato-renale) essa interfaccia ottimamente con il distretto rino-sinuso-faringo-timpanico, per le sue specifiche caratteristiche anatomo-funzionali.

La *terapia inalatoria*, inoltre, è legittimata da una fiorente letteratura, in cui si dimostra che le flogosi "nasali" sono sostanzialmente superficiali, a tutto vantaggio di un trattamento topico, e che le molecole nebulizzate si distribuiscono nelle vie aeree in modo nettamente più concentrato rispetto alla somministrazione sistemica endovenosa (rapporto di 6:1!).

Purtroppo, la terapia inalatoria delle V.A.S. è eseguita, troppe volte, con pericoloso empirismo, senza rispettarne tre punti cardine:

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

Le *indicazioni terapeutiche* sono ben precise: tutte le flogosi acute, croniche riacutizzate e ricorrenti interessanti il distretto rino-sinuso-faringo-timpanico. Inoltre, la terapia inalatoria non esclude, ma sinergizza ottimamente con le terapie sistemiche.

La *tecnica inalatoria* è argomento di estremo interesse. La letteratura scientifica, pur avendo sviluppato in maniera addirittura eccessiva, una coorte infinita di lavori sulle molecole migliori da somministrare, ben poco ha prodotto sulle tecniche inalatorie. Eppure l'esito terapeutico non può prescindere dalla tecnica utilizzata: è il device inalatorio, infatti, a condizionare dove e in che nodo si depositeranno le molecole nebulizzate, in rapporto al diametro che imporrà loro: il D.A.M.M. (Diametro Aerodinamico Mediano di Massa).

Se il D.A.M.M. è di grandi dimensioni, le particelle si depositeranno nelle V.A.S.; se, invece, è di piccole dimensioni, le particelle raggiungeranno le vie aeree medio-inferiori. Nel 2000 la European Respiratory Society ha stabilito con la *terapia inalatoria distrettuale*, che:

- per le vie aeree superiori i *device endonasali* devono produrre micelle con D.A.M.M. superiore ai 10 micron;
- per le vie aeree inferiori i *device rino/oro-buccali* devono produrre micelle con D.A.M.M. inferiore ai 5 micron e maggiori di 2.

La terapia inalatoria delle V.A.S., quindi ha bisogno di *device inalatori endonasali* in grado di medicare perfettamente i tre siti: COM, RSE e RF.

Nebulizzando albumina marcata con Tecnezio⁹⁹ con varie tecniche inalatorie abbiamo dimostrato, in un lavoro pubblicato nel 2004, dove si depositano i medicinali erogati con i diversi device in uso, stabilendo che:

- la *goccia endonasale*, non essendo nebulizzata, è una tecnica assolutamente *non indicata*, in quanto, scivolando lungo il pavimento nasale, non è in grado di medicare le tre "centraline nasali" raggiungendo rapidamente solo lo stomaco!
- il *terminale ad y* medica solo le vie aeree medie (distretto laringo-tracheale), e quindi è utile nelle *laringo-tracheiti*.
- la *mascherina oro-buccale* è indicata per le vie aeree inferiori, quindi adatta alle *bronco-polmoniti*.

Quindi non sono adatti alle V.A.S.

- lo *spray predosato*, specifico per il trattamento di COM e RSE, è utile nelle *riniti* e nelle *rino-sinusiti*(Fig. 4).

- la **doccia nasale** medicando tutte e tre i siti (COM, RSE e RF), è in grado di risolvere anche le *rino-faringo-otiti*, rimuovendo l'eventuale post-nasal drip, che nel bambino rappresenta la causa principale delle tracheo-bronchiti discendenti (Fig.5).

Quindi sono gli unici device adatti alle V.A.S.

Figura 4: Schema di penetrazione ed immagine scintigrafia dello Spray predosato.

Figura 5. Schema di penetrazione ed immagine scintigrafia della doccia nasale.

In merito ai *farmaci adatti* alla *nebulizzazione*, è interessante un accenno alle molecole farmacologiche più utilizzate.

Le *soluzioni saline* rappresentano un presidio utile per il lavaggio del distretto nasale. Le ipertoniche (< 3% di NaCl) sono più valide nelle flogosi congestizie ed ipertrofiche.

I *corticosteroidi* rappresentano la classe d'eccellenza nella terapia inalatoria delle V.A.S.. Sono eccellenti nel trattamento della iperreattività mucosale nasale e dell'ipertrofia dei turbinati e della tonsilla adenoidea.

L'uso dei *mucolitici* è indispensabile per rimuovere, non solo gli essudati mucosi, favorendo l'azione di altre molecole (specialmente i corticosteroidi, ben noti per la loro lipofilia), ma anche gli eventuali biofilm, veri e propri alberghi a "5 stelle" per i batteri patogeni.

L'associazione con l'*antibiotico topico* (Tiamfenicolo), riesce ad eradicare negli strati più profondi i patogeni responsabili di ricorrenza.

CONCLUSIONI

La funzionalità del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico, e in modo particolare dei tre siti COM, RSE e RF, vere "centraline fisiopatologiche" respiratorie, è fondamentale per la salute di tutto l'albero respiratorio (Fig.6)

Figura 6. Fisiopatologia del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico e delle vie aeree medio-inferiori.

Pertanto, la congestione nasale, rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi aeree, spesso complicate da sovrapposizioni batteriche.

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

Nel trattamento delle patologie respiratorie, sia delle V.A.S. (otite, sinusite, faringo-laringite) che delle V.A.I. (tracheo-bronchiti), vorremmo ribadire l'importanza di orientare la terapia, non solo nella cura della malattia distrettuale che ci interpella, ma anche nella risoluzione della patogenesi rinogena. Noi consideriamo la terapia inalatoria una valida opzione terapeutica per tale obiettivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706.
2. Togias A. Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration. *J All Clin Immunol* 2003; 6: 1171-83.
3. Wigand ME et al. Endonasal sinus surgery with endoscopical control: from radical operation to rehabilitation of the mucosa. *Endoscopy*. Nov 1978; 10 (4): 255-60.
4. Stammberger H. Nasal and paranasal sinus endoscopy. A diagnostic and surgical approach to recurrent sinusitis. *Endoscopy*. Nov 1986; 18 (6): 213-8.
5. Watkins DS, Lewis RH, Bascalin KA et al. Expression and localization of the inducible isoform of nitric oxide synthase in nasal epithelium. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 211-9.
6. Djuupesland PG, Chatkin JM, Qian W et al. Nitric oxide in nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol* 2001; 22: 19-32.
7. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J All Clin Immunol* 2003; 111 (2): S520-529.
8. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994; 94: 895-901.
9. Brandzaeg P. Immunobarriers of the mucosa of the upper respiratory and digestive pathways. *Acta Otolaryngol Stockh* 1988; 105: 172-80.
10. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis. *J All Clin Immunol* 2001; 108 (1): S2-S8.
11. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, Bagnasco M, Canonica GW. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96 (6 Pt 1): 971-9.
12. Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 185-9.
13. Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. *J All Clin Immunol* 2000; 105 (6) pt. 2: S605-609.
14. Meltzer Eli O. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J All Clin Immunol* 2001; 108 (1): S45-53.
15. Ivarsson M, Ebenfelt A, Lundberg C. Do the leukocytes in the surface secretion on the adenoid have an immunological function? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 872-8.
16. Diot P, Bonfil P et al. Proposed guidelines for aerosoltherapy by means of nebulizers in France. *Eur. Resp. Rev.* 10: 72; 206-209.
17. Di Berardino A, Varricchio A and Teti L. Two basic parameters to standardize the delivery of aerosolized drugs. *Respiratory Drug Delivery* 2004; IX: 315-318.
18. O'Riordan TG. Optimizing delivery of inhaled corticosteroids: matching drugs with devices. *J Aerosol Med* 2002; 15: 343-5.
19. Brannan MD, Herron JM, Affrime MB. Safety and tolerability of one-daily. Mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin Therapeutics* 1997; 19: 1331-1339.
20. Sharpe SA, Sandweiss, Tuazon J, Giordano M. Comparison of the flow properties of aqueous corticosteroid nasal sprays. *Allergy* 2002; Suppl. 73, Vol 57.
21. Berger WE et al. Mometasone furoate improves congestion in patients with moderate to severe seasonal allergic Rhinitis. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (12): 1984-1989.
22. Varricchio A., Barillari U., Segreto M., Pucci S. The correct inhalation therapy of upper respiratory tract. *It J Allergol Clin Immunol* 2004;14:111-116.

23. G. Ciprandi, A. Varricchio, M. Capasso et al.. Intranasal flunisolide treatment in children with Adenoidal Hypertrophy.. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2007;20(1):121-31.
24. G. Ciprandi, A. Varricchio, M. Capasso et al.. Hypertonic saline solution in children with adenoidal hypertrophy: preliminary evidence. *European Journal of Inflammation*. 2007;5(3):1721-7.
25. Varricchio A, Ciprandi G et al. Intranasal TAF treatment in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2008 Jul-Sep;21(3):625-9.2008.
26. Ramsey BW et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1999; 340: 23-30.
27. Varricchio A, Tricarico D, De Lucia A, Utili R, Tripodi MF, Miraglia Del Giudice M, Capasso M, Sabatino G, Sgarrella M, Marseglia GL, Ciprandi G. Inhaled tobramycin in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2006; 19 (1): 131-40.
28. Randall D. Wolcott; Garth D. Ehrlich. Biofilms and Chronic Infections. *JAMA* 2008;299(22):2682-4.
29. Coticchia J. et al.: Rhinosinusitis and biofilm in pediatric age. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 2007;133:110-4.
30. Maioli E et al. In vitro activity of ceftibuten at sub-inhibitory concentrations in comparison with other antibiotics against respiratory and urinary tract pathogens *J Chemother*. 2007 Apr;19(2):152-60.)
31. Young J et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2008; 371: 908–14).
32. Esposito S., Principi N. - Rhinosinusite acuta e subacuta in età pediatrica – Linee guida SIP 2008-Area Pediatrica 2008;3;23-28).