



**ASSOCIAZIONE  
OTORINOLARINGOLOGI  
OSPEDALIERI  
ITALIANI**  
Presidente: **GIUSEPPE SPRIANO**

# **TERAPIA MEDICA IN OTORINOLARINGOIATRIA**

a cura di  
**PAOLO PISANI**

**torgraf**

**QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO**



ASSOCIAZIONE  
OTORINOLARINGOLOGI  
OSPEDALIERI  
ITALIANI  
Presidente: GIUSEPPE SPRIANO

# **TERAPIA MEDICA IN OTORINOLARINGOIATRIA**

a cura di  
**Paolo Pisani**

**QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO**

© Quaderni Monografici di Aggiornamento A.O.O.I.

# TERAPIA MEDICA IN OTORINOLARINGOIATRIA

a cura di

**Paolo Pisani**

S.O.C. ORL e Chirurgia Cervico-Facciale  
Ospedale Cardinal Massaja – Asti



La riproduzione di questo volume o di parte di esso e la sua diffusione in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, microfilm, registrazioni od altro, sono proibite senza il permesso scritto della A.O.O.I. (Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani).

*Realizzazione editoriale e stampa:*

**TorGraf**

S.P. 362 km. 15.300

73013 Galatina (Le)

Telefono 0836.561417

Fax 0836.569901

e-mail: stampa@torgraf.it

## PRESENTAZIONE

*È un piacere ed un onore presentare questo Quaderno Monografico di aggiornamento AOOI su “La terapia medica in otorinolaringoiatria” realizzato da Paolo Pisani e Collaboratori.*

*L'argomento è molto importante perché anche se la nostra Disciplina è inserita tra quelle chirurgiche molti sono i casi che beneficiano di un trattamento medico.*

*Nell'ambito della patologia pediatrica vi sono processi patologici flogistici delle prime vie respiratorie e dell'orecchio medio che richiedono una diagnostica otorinolaringoiatrica e che, per competenza, devono accedere ai nostri ambulatori.*

*La patologia infiammatoria delle prime vie aeree, naso-sinusale e faringolaringea richiede, alla prima osservazione, una terapia medica. Il miglioramento dei mezzi diagnostici e l'evoluzione della ricerca farmacologica rendono opportuna la necessità di puntualizzare, in un volume monografico dedicato, il corretto trattamento.*

*Oltre la patologia flogistica molte altre patologie richiedono trattamenti medici. In ambito Audio-vestibologico le sordità improvvise, le sindromi vertiginose, gli acufeni ed altre cocleo-labirintopatie richiedono un moderno aggiornamento dei principi farmacologici di trattamento.*

*Vi è inoltre la necessità di curare la sintomatologia secondaria ad interventi chirurgici eseguiti sul distretto cervico-facciale come il dolore, l'edema, lo stitlicidio emorragico o di curare fenomeni clinici secondari a patologie extra-distrettuali come quelli da reflusso gastro-esofageo. Appare quindi opportuno e pertinente poter disporre di un Quaderno Monografico su questa tematica che possa guidare gli Otorinolaringoiatri su un percorso comune e corretto nel trattamento medico di queste diverse patologie e lo sforzo compiuto dagli Autori nel coordinare e sintetizzare con rigore scientifico la grande mole di dati della letteratura e presentare le esperienze cliniche personali è evidente. L'impegno è particolarmente gravoso per la natura trasversale della ricerca in tale ambito patologico: infatti ogni ipotesi etio-patogenetica tanto infettiva, vascolare e/o traumatica, classiche, o da cause autoimmuni, neurologiche, oncologiche, ematologiche, interseca linee di ricerca che spesso vengono sviluppate in altri ambiti specialistici. La molteplicità dei trattamenti proposti e l'analisi e la valutazione dei risultati ottenuti rappresentano l'esito di un critico e capillare lavoro.*

*La sintesi e la trattazione sistematica di tutti gli aspetti clinici, degli esami strumentali necessari, delle possibili diagnosi differenziali, dei principi terapeutici applicati o ancora sperimentali rappresentano una valida fonte di consultazione per tutti gli specialisti Otorinolaringoiatri Ospedalieri e per specialisti di altre discipline in assoluta assonanza con i principi di formazione ed aggiornamento dell'AOOI.*

*Disporre nella propria biblioteca di questo Volume e la frequente consultazione dello stesso sarà per gli Autori la migliore ricompensa per lo sforzo fatto. A loro va il ringraziamento di tutti i Soci AOOI con la consapevolezza di aver aggiunto un nuovo ed importante elemento scientifico di aggiornamento che va ad aggiungersi a molti altri Quaderni fino ad ora prodotti.*

*Giuseppe Spriano  
Presidente AOOI*

## PREFAZIONE

*L'otorinolaringoiatria è certamente una specialità a prevalente impostazione chirurgica, anche se, a motivo delle peculiari competenze di organo e di distretto che contraddistinguono la nostra specialità, l'otorinolaringoiatra, nella pratica clinica quotidiana, è spesso chiamato a confrontarsi con patologie che richiedono un approccio terapeutico di prevalente, se non esclusivo, trattamento medico.*

*Non esiste nella letteratura italiana degli ultimi 20 anni un testo che in modo organico sviluppi le tematiche connesse alle indicazioni ed al razionale della terapia medica in ambito otorinolaringoiatrico.*

*Ciò comporta il fatto che lo specialista spesso si trovi nella necessità di dover attingere a varie fonti, in modo spesso dispersivo se non contraddittorio, per ottenere le informazioni necessarie per affrontare in modo adeguato una patologia ORL che richieda un trattamento medico.*

*Lo scopo dichiarato della presente opera è quello di fornire una visione scientificamente aggiornata ed esaustiva su indicazioni, limiti e possibilità dell'uso dei farmaci nel trattamento delle patologie dei distretti di competenza otorinolaringoiatrica, alla luce delle più recenti acquisizioni della "evidence based medicine", mediante l'analisi di linee guida, revisioni bibliografiche e raccomandazioni, senza tralasciare la validità dell'esperienza maturata dai singoli Autori nel corso della loro vita professionale.*

*Gli argomenti che abbiamo voluto trattare vanno dalle basi razionali dell'impiego degli antibiotici in ambito otorinolaringoiatrico ai trattamenti delle più classiche patologie flogistico-infettive inerenti la sfera ORL, quali quelle dell'orecchio, del faringe e del distretto naso-sinusale, passando dalla cura delle patologie uditive, vestibolari ed olfatto-gustative, per arrivare ad argomenti di confine, ma di sempre più emergente interesse nell'ambito della nostra specialità, come la terapia del dolore e delle patologie da reflusso.*

*Il presente Quaderno di Aggiornamento AOOI rappresenta il frutto di uno sforzo nel quale ho voluto coinvolgere, oltre ai miei Collaboratori, un gruppo di Colleghi, nonché amici, ai quali va tutto il mio ringraziamento per la competenza e la disponibilità manifestata.*

*La speranza e l'auspicio di tutti noi è che il risultato ottenuto possa venire incontro alle esigenze di tutti gli specialisti otorinolaringoiatri, ospedalieri e non, fornendo uno strumento di consultazione e approfondimento che risulti di valido aiuto nello svolgimento dell'attività clinica di ogni giorno.*

*Paolo Pisani*

## **AUTORI**

### **Bagnato Giuseppe**

S.O.C. ORL e Chirurgia Cervico-Facciale  
Ospedale Cardinal Massaja – Asti

### **Biglino Alberto**

S.O.C.D.U. Malattie Infettive  
Ospedale Cardinal Massaja – Asti

### **Camaioni Angelo**

U.O.C. ORL  
Azienda Ospedaliera San Giovanni – Addolorata – Roma

### **Canzi Pietro**

Dipartimento di Otorinolaringoiatria  
Policlinico “San Matteo” – Università degli Studi di Pavia

### **Cappelletto Guido**

S.O.S. Terapia del Dolore  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
“S. Maria della Misericordia” – Udine

### **Cappelli Alessandro**

U.O. ORL e Chirurgia Cervico-Facciale  
Ospedale GB Morgagni – Forlì

### **Carbonaro Vito**

S.C. ORL  
Ospedale Martini, ASL TO 1 – Torino

### **Ciaceri Donatella**

S.O.C. Direzione Sanitaria  
Ospedale Cardinal Massaja – Asti

### **Colombo Andrea**

S.O.C. ORL e Chirurgia Cervico Facciale  
Ospedale Cardinal Massaja – Asti

### **Cordone Andrea**

S.C. ORL  
P.O. Metropolitan ASL 3 “Genovese” – Genova



**Costanzo Alberto**

S.O.C. ORL e Chirurgia Cervico Facciale  
Ospedale Cardinal Massaja – Asti

**Crosetti Erica**

S.C. ORL  
Ospedale Martini, ASL TO 1 – Torino

**Cuda Domenico**

Centro per lo Studio e la Cura degli Acufeni (CeSCA) U.O. ORL  
Ospedale “Guglielmo da Saliceto” – Piacenza

**Damiani Valerio**

U.O.C. ORL  
Azienda Ospedaliera San Giovanni – Addolorata – Roma

**Danesi Giovanni**

U.O. ORL  
“Ospedali Riuniti” – Bergamo

**De Caria Antonio**

Centro per lo Studio e la Cura degli Acufeni (CeSCA) U.O. ORL  
Ospedale “Guglielmo da Saliceto” – Piacenza

**De Matteis Pier Luigi**

S.C. ORL Chirurgia Maxillo facciale/Odontostomatologia  
Ospedale Regionale Aosta

**Fantozzi Cesare**

S.O.C. ORL e Chirurgia Cervico Facciale  
Ospedale Cardinal Massaja – Asti

**Faro Carmelo**

S.O.C. ORL e Chirurgia Cervico Facciale  
Ospedale Cardinal Massaja – Asti

**Ghelardi Paolo**

S.O.C. Direzione Sanitaria  
Ospedale Cardinal Massaja – Asti

**Gibelli Stefano**

U.O. ORL  
Ospedale “Fatebenefratelli e Oftalmico” – Milano

**Iemma Maurizio**

S.C. ORL  
Azienda Ospedaliera Universitaria “S. Giovanni di Dio  
e Ruggi d’Aragona” – Salerno

**Leone Carlo Antonio**

U.O.C. ORL e Chirurgia Cervicofacciale  
Ospedale Monaldi – Napoli

**Marchioni Daniele**

Clinica di ORL  
Policlinico di Modena

**Mochi Paolo**

Centro per lo Studio e la Cura degli Acufeni (CeSCA) U.O. ORL  
Ospedale “Guglielmo da Saliceto” – Piacenza

**Mosca Francesco**

U.O.C. ORL e Chirurgia Cervicofacciale  
Ospedale Monaldi – Napoli

**Mottola Giampiero**

S.C. ORL  
Azienda Ospedaliera Universitaria  
“S. Giovanni di Dio e Ruggi d’Aragona”, – Salerno

**Nardone Massimiliano**

U.O. ORL  
“Ospedale Riuniti” – Bergamo

**Palma Stefano**

S.O.C. ORL  
Azienda Ospedaliera Universitaria  
“S. Maria della Misericordia” – Udine

**Perfumo Giuliano**

Aosta

**Piantanida Renato**

S.C. ORL  
Ospedale “A. Manzoni” – Lecco

**Piccinini Alessia**

Clinica di ORL  
Policlinico di Modena

**Piemonte Marco**

S.O.C. ORL  
Azienda Ospedaliero-Universitaria “S. Maria della Misericordia” – Udine

**Pisani Pisani**

S.O.C. ORL e Chirurgia Cervico-Facciale  
Ospedale Cardinal Massaja – Asti

**Presutti Livio**

Clinica ORL  
Policlinico di Modena

**Prioglio Luca**

S.C. ORL  
P.O. Metropolitan ASL 3 “Genovese” – Genova

**Raso Ferninando**

U.O. ORL e Chirurgia Cervico-Facciale  
ARNAS Garibaldi – Catania

**Re Raffaella**

S.O.C. ORL e Chirurgia Cervico Facciale  
Ospedale Cardinal Massaja – Asti

**Richichi Matteo**

U.O. ORL  
Ospedale “Fatebenefratelli e Oftalmico” – Milano

**Righi Stefano**

S.C. ORL Chirurgia Maxillo facciale/Odontostomatologia  
Ospedale Regionale Aosta

**Rizzuto Antonio**

S.O.C. ORL  
Azienda Ospedaliera Universitaria  
“S. Maria della Misericordia” – Udine

**Roggero Nicolò**

S.O.C. ORL e Chirurgia Cervico Facciale  
Ospedale Cardinal Massaja – Asti

**Scasso Felice**

S.C. ORL  
P.O. Metropolitan ASL 3 “Genovese” – Genova

**Simone Matteo**

U.O.C. ORL  
Università degli Studi di Foggia

**Soloperto Davide**

Clinica ORL  
Policlinico di Modena

**Sperati Giorgio**

Genova

**Succo Giovanni**

S.C. ORL

Ospedale Martini, ASL TO 1 – Torino

**Tremante Eugenio**

U.O.C. ORL e Chirurgia Cervicofacciale

Ospedale Monaldi – Napoli

**Vicini Claudio**

U.O. ORL e Chirurgia Cervico Facciale

Ospedale GB Morgagni – Forlì

**Viti Claudio**

U.O.C. ORL

Azienda Ospedaliera San Giovanni – Addolorata – Roma



## INDICE

### **Presentazione**

G. Spriano . . . . . » 4

### **Prefazione**

P. Pisani . . . . . » 6

### **Autori**

. . . . . » 7

### **La terapia medica nella storia**

G. Sperati . . . . . » 15

### **Razionale della terapia antibiotica in ORL**

A. Biglino . . . . . » 25

### **Antibioticoprofilassi perioperatoria in ORL**

A. Biglino, P. Pisani . . . . . » 37

### **Patologie flogistiche dell'orecchio**

C. A. Leone, E. Tremante, F. Mosca . . . . . » 41

### **Patologie flogistiche faringo-tonsillari**

A. Camaioni, M. Simone, V. Damiani, C. Viti . . . . . » 55

### **Patologie flogistiche naso-sinusal**

A. Colombo, C. Fantozzi, G. Bagnato, P. Pisani . . . . . » 71

### **Patologie flogistiche laringo-tracheali**

V. Carbonaro, E. Crosetti, G. Succo . . . . . » 83

### **Patologie flogistiche rinofaringee**

A. Costanzo, C. Faro, R. Re, P. Pisani . . . . . » 95

### **Patologie flogistiche delle ghiandole salivari**

R. Piantanida . . . . . » 103

### **Patologie flogistico-suppurative degli spazi del collo**

A. Biglino, P. Pisani . . . . . » 115

<b>Terapia medica della poliposi nasale</b>	
P. Pisani, A. Colombo, A. Costanzo . . . . .	» 125
<b>La rinite allergica e la iper-reattività nasale</b>	
D. Marchioni, D. Soloperto, A. Piccinini, L. Presutti . . . . .	» 135
<b>La terapia medica della vertigine</b>	
C. Vicini, A. Cappelli . . . . .	» 151
<b>Malattia di Meniere</b>	
P. Pisani, A. Costanzo, N. Roggero, C. Fantozzi . . . . .	» 189
<b>Terapia medica della sordità improvvisa e progressiva</b>	
M. Richichi, S. Gibelli . . . . .	» 201
<b>Acufeni: razionale di terapia</b>	
D. Cuda, A. De Caria, P. Mochi . . . . .	» 221
<b>Paralisi del nervo facciale</b>	
M. Nardone, G. Danesi . . . . .	» 235
<b>Terapia del dolore in ORL</b>	
S. Palma, M. Piemonte, A. Rizzuto, G. Cappelletto . . . . .	» 247
<b>La terapia termale in ORL</b>	
G. Perfumo, S. Righi, P.L. De Matteis, P. Canzi . . . . .	» 271
<b>Trattamento delle patologie ORL da reflusso</b>	
F. Scasso, A. Cordone, L. Prioglio . . . . .	» 281
<b>I disordini di gusto e olfatto</b>	
F. Raso . . . . .	» 291
<b>Immunoterapia e vaccinoterapia</b>	
M. Iemma, G. Mottola . . . . .	» 309
<b>Terapia botulinica in ORL</b>	
C. Fantozzi, A. Colombo, P. Pisani . . . . .	» 317
<i>Appendice: L'utilizzo di farmaci "off label"</i>	
P. Ghelardi, D. Ciaceri . . . . .	» 325

## LA TERAPIA MEDICA NELLA STORIA

G. Sperati

L'uomo primitivo per curare malattie e ferite ricorreva a rituali magico-religiosi imposti dalla superstizione e dall'ignoranza, ma utilizzava anche quanto gli veniva suggerito dall'esperienza, diretta o indiretta. L'inizio di una primitiva attività terapeutica fu senza dubbio determinato dall'istinto di sopravvivenza, il principale istinto naturale, che spinse l'uomo a ricercare i mezzi per contrastare i sintomi delle malattie, dei traumi o delle ferite e, sperimentatane l'utilità, a mantenerne la memoria e a trasmetterla ai propri simili. Così andò formandosi un primo bagaglio di conoscenze elementari e di atti, divenuti con l'evoluzione dei veri e propri riflessi condizionati, come il comprimere con la mano a scopo antalgico la parte dolente (specie l'addome), il raffreddare le ferite con acqua per arrestare il sanguinamento, il mantenere fermo un arto traumatizzato, ecc.

Anche l'imitazione del particolare comportamento di alcuni animali fu certamente all'origine dei primi tentativi di cura. È noto, ad esempio, che daini e capre masticano la pianta del dittamo per curarsi le ferite (Fig. 1),



**Fig. 1:** Daino che mangia il dittamo per curarsi le ferite (incisione cinquecentesca dai "Commentari a Dioscoride" di Ruelio, riportata da Benedicenti<sup>4</sup>). Questo comportamento di alcuni ungulati, noto da secoli, fu oggetto di molti scritti, tra cui, ultima, una poesia del Pascoli: "Dittamo nato all'umile finestra/.../ te con la freccia tremolante al dosso/ cerca nei monti il daino selvaggio/.



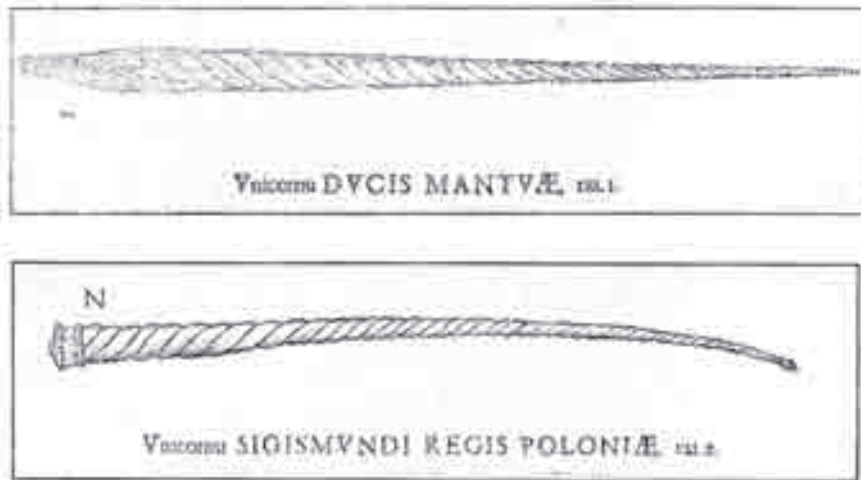


**Fig. 2:** Conosciuto universalmente come uno dei maggiori anatomici del '500, Gabriele Fallopio fu anche un insigne studioso di Farmacognosia, materia che insegnò a Padova, oltre alla Anatomia e alla Chirurgia.



**Fig. 3:** La mitica pianta del nepentes, citata da Omero, e dotata di poteri allucinogeni e soporiferi. È stata da alcuni identificata nella mandragora, da altri nel giusquiamo, da altri ancora nello stramonio, ma soltanto come pura ipotesi. (Incisione cinquecentesca riportata da Benedicenti<sup>4</sup>)

pratica che fu acquisita dall'uomo per imitazione, secondo quanto testimoniarono, già in tempi lontani, Aristotele<sup>1</sup> e Dioscoride<sup>2</sup>. Le proprietà curative di vari vegetali, entrati a far parte di antichi erbari medici, vennero scoperte proprio osservando i loro effetti sugli animali, come, ad esempio, il silfio, assunto come purga dalle pecore<sup>3</sup>, o come la lattuga, il tritico verde o il finocchio che cani e gatti assumono per curarsi<sup>4</sup>. Questi vegetali entrarono poi a far parte delle farmacopee e vi restarono addirittura fino al XVIII secolo. Fu questa, in epoca preistorica, l'origine della terapia medica, gestita, quando andarono formandosi le prime aggregazioni sociali, da sciamani, stregoni, uomini di medicina che riassumevano nella loro persona le funzioni di medico e di capo religioso. Una terapia che, col passare dei secoli e con il progredire della civiltà, si sarebbe arricchita di farmaci e di sostanze, molto spesso prive di alcun potere curativo, ma che, in alcuni casi, grazie all'intelligenza, alla perseveranza, allo spirito di osservazione e al desiderio di sperimentare di alcuni uomini illuminati, avrebbe potuto contare su principi attivi di indiscussa e persi-



**Fig. 4:** L'unicorno fu un animale mitico, descritto con molta fantasia da autori di varie epoche fino al XVIII secolo, ma che nessuno era mai riuscito a vedere. Il suo corno (si scoprì poi che era l'appendice ossea del narvalo) era ritenuto dotato di poteri taumaturgici. Raschiandolo si otteneva una polvere che, inserita in elettuari, era usata come antidoto e come farmaco onnipotente. La sua rarità ne alzò alle stelle il prezzo, tanto che solo re, principi e papi se ne potevano permettere l'acquisto (in Aldrovandi U. "De quadrupedibus...", Bologna 1639).

stente utilità, usati a volte singolarmente ("simplicia") e a volte associati ad altri ("composita").

Rileggendo oggi gli antichi testi che trattano delle sostanze allora usate a scopo terapeutico, ci si sorprende in primo luogo per il numero enorme di esse, davvero spropositato, specie di quelle di origine vegetale, in secondo luogo perché scritti di epoche assai lontane tra loro, dal periodo greco-romano (Teofrasto<sup>3</sup>, Dioscoride<sup>2</sup>, Plinio<sup>5</sup>) a quello arabo (Razès, Avicenna)<sup>6</sup> fino all'età rinascimentale (Mattioli<sup>7</sup>, Brasavola<sup>8</sup>, Fallopio) (Fig. 2), riportano in gran parte le stesse prescrizioni tramandate attraverso i secoli. Inoltre in questi libri vengono descritti farmaci, o supposti tali, oscuri, misteriosi e ancora oggi indecifrabili, come il moly, il nepenthes o la pietra aetite (Fig. 3), altri del tutto fantasiosi e strabilianti, come la mumia, la pietra bezoar e l'unicorno (Fig. 4) e altri ancora addirittura disgustosi, come la polvere di cimici, la carne di topo o di vipera, lo sterco e l'urina umana o di animali<sup>4</sup>. Per contro alcune sostanze, già in uso in tempi antichissimi, erano dotate di una reale azione farmacologica: l'ellboro, il ricino, l'oppio, il giusquiamo, l'allume, l'acido acetico e molte altre rimasero infatti per millenni nelle farmacopee ufficiali fino all'età moderna. Queste sostanze erano già note agli autori greci (da Ippocrate<sup>9</sup> a Dioscoride<sup>2</sup>) e successivamente a quelli di cultura latina (da Plinio<sup>5</sup> a Celso<sup>10</sup> e a Galeno<sup>11</sup>) che, con i loro scritti, li tramandarono ai posteri (Fig. 5).



**Fig. 5:** La Storia Naturale di Caio Plinio Secondo è un'opera enciclopedica che contiene, nei libri dal 28° al 32°, un numero notevolissimo di notizie circa i farmaci in uso fino al I secolo d.C.



**Fig. 6:** Monaci che coltivano le piante medicinali nel “giardino dei semplici” del convento (dipinto di G. Starnina, Firenze, Galleria degli Uffizi).

In Occidente, dopo la grande stagione dei classici greci e latini, il patrimonio culturale del passato, comprese le nozioni di farmacologia, fu gelosamente conservato e trascritto nei grandi monasteri medievali. In ognuno di essi venivano anche coltivate, in appositi spazi (orti dei semplici) le piante medicinali utili, impedendo così che andassero disperse le conquiste precedenti e dando anche una realizzazione pratica agli insegnamenti degli antichi testi. (Fig. 6)

In quel tempo, inoltre, i contatti tra popolazioni di diversa origine portavano inevitabilmente a scambi culturali di ogni genere e tra questi non va dimenticata l'acquisizione di nuovi metodi di cura e di nuovi medicinali provenienti da paesi lontani. I cinesi, ad esempio, già nel III secolo conoscevano la canfora, l'aconito e il rabarbaro, ma fu soprattutto attraverso gli arabi che, tra il IX e il XII secolo, questi farmaci e altri, come il cardamomo, la noce vomica, l'aloë, la cannabis indica (già conosciuta da Erodoto), il tamarindo, la cassia, la senna ecc. entrarono a far parte delle farmacopee occidentali<sup>4</sup>. Queste, nel XVI secolo, si arricchirono di nuove droghe e di nuovi principi attivi grazie alla scoperta dell'America: la coca, la salsapariglia, il guaiaco (Fig. 7), la china, la cascara, la gialappa, l'ipecacuana ed altri ancora ebbero una eccezionale diffusione fino al principio del XX secolo. In tutto il '500 la trattatistica farmaceutica rimase in massima parte legata agli antichi ricettari di origine galenico-araba con l'aggiunta delle nuove droghe di recente scoperta.

### LEGNO SANTO.



**Fig. 7:** Il guaiaco, o legno santo, importato dall'America, fu usato, con la salsapariglia e il mercurio come antiluetico (dall'Erbario di Castore Durante, Venezia 1602).

Con operazioni diverse si preparavano composti, galenici e magistrali, costituiti da un gran numero di sostanze semplici derivate dal regno vegetale, ma anche, pur se in minor misura, da quello animale e da quello minerale. Proprio in quel secolo la Medicina e la Farmacia iniziarono ad aprirsi alla chimica, grazie, in particolare, all'opera di Paracelso<sup>12</sup> che aveva iniziato a contestare le teorie umorali galeniche e aveva aperto una nuova via alchemica sperimentale che superava nettamente i tentativi fantasiosi compiuti in passato dai primi alchimisti (Fig. 8). Paracelso fu il vero iniziatore della farmacochimica e sviluppò gli studi su molti elementi, come il piombo, lo zinco, il mercurio, lo zolfo, l'arsenico, l'alluminio e l'antimonio, elementi che erano già in uso da tempo, ma che, in conseguenza delle sue ricerche, ebbero una diffusione assai più ampia, inoltre egli ebbe il merito di aver avviato i procedimenti di estrazione dei principi attivi delle droghe vegetali<sup>4</sup>.

Dopo questa rivoluzione le farmacie divennero gradualmente dei veri laboratori attrezzati per la preparazione di composti chimici sotto forma di elisir, di spiriti sulfurei, di spiriti mercuriali, di sali, di estratti, ecc.<sup>13</sup> Era ancora una pratica del tutto artigianale e ancora rudimentale, ma costituiva un indubbio, notevole passo in avanti rispetto al passato.

Il progresso delle scienze nel XVII e XVIII secolo, grazie all'avvento dello sperimentalismo (Galilei), della iatrochimica (van Helmont) e della iatromeccanica (Borelli) portò una ulteriore evoluzione dell'arte farmaceutica. Alla fine del '700, con l'affermazione della chimica moderna, dopo gli studi di Boyle, di Lavoisier, di Priestley, la preparazione dei farmaci per un verso si semplificò, si razionalizzò, ma, allo stesso tempo, le farmacie, a causa di procedimenti sempre più lunghi e complessi, cominciarono ad abbandonare il carattere di laboratorio destinato alla preparazione dei farmaci che avevano sempre avuto, cedendo questo compito alle nascenti industrie<sup>13</sup>. Questo passaggio sarebbe divenuto sempre più evidente nel corso di tutto il XIX secolo.

Non va dimenticato, tuttavia, che nel sei/settecento le numerose farmacopoe occidentali (ne esisteva almeno una per ogni singolo stato), pur dimostrando di saper acquisire gradatamente le novità proposte dalla scienza, continuavano a riportare non poche sostanze prive di un sicuro effetto farmacologico, ma irrinunciabili o perché facenti parte di una secolare tradizione, o perché ritenute dalla credulità popolare delle insostituibili panacee, o, infine perché costituivano un affare commerciale di rilevanti proporzioni. Caso emblematico fu quello della famosa triaca, o teriaca di Andromaco (il medico di Nerone) costituita inizialmente di ben 65 sostanze diverse tra cui la carne di vipera era l'elemento essenziale. Considerata nell'antichità come l'antidoto principale per gli avvelenamenti, divenne col tempo un rimedio universale, uno specifico sovrano, e come tale venduto a caro prezzo.

La sua preparazione avveniva, nelle varie città, nel corso di una cerimonia pubblica, sotto il diretto controllo delle autorità per essere poi distribuita alle farmacie. (Fig. 9) Anche altre sostanze di dubbia utilità, ma di antica tradizione, continuavano ad essere ricordate nei formulari settecenteschi, alcune di esse a dir poco curiose come lo sterco e l'urina umani o di animali che si trovano ancora citati nell'undicesima edizione della Farmacopea di Nicolas Lemery del 1720 e nel trattatello di Shuring ("De merdae usu medico", Dresda 1725).

Nel XIX secolo e nella prima parte del XX dalle farmacopee andarono gradualmente scomparendo quelle sostanze e quei composti, usati in passato, la cui inutilità veniva man mano dimostrata dai progressi della Medicina e, sostituiti in parte da nuovi farmaci prodotti per sintesi dall'industria. Mi riferisco, ad esempio, agli analgesici come l'acido salicilico (1876), la fenacetina (1887), l'aspirina (1899), sintetizzati dalla Bayer o l'antipirina (1883) e il piramidone (1893) prodotti dalla Meister, Lucius & Bruning (la futura Hoechst). Questi farmaci entrarono in commercio solamente alla fine dell'ottocento e rappresentarono una alternativa, quan-



Philippus Aureolus Theophrastus Paracelsus.  
in Wendt von Pöthenheim.

**Fig. 8:** Paracelso, l'iniziatore della farmacochimica, era convinto che tutte le sostanze erano veleni, dipendeva solo dalla dose ("Omnia venenum sunt nec sine veneno quicquam existit. Dosis sola facit ut venenum non sit")<sup>12</sup>.

THERIAQUE  
PARACELSIQUE



La Compagnie des Apothicaires de Paris expose publiquement  
Le venin des Drogues qui doivent servir dans le Theriaque de  
la THERIAQUE.

L'Université des Arts en présence des Magistrats & de la Faculté  
de Médecine, le Lundi 25 Septembre 1776. à trois heures précises,  
en leur Salle à L'Université, rue de l'Arrière, Charbourg des  
Mans.

Sur une table exposé plusieurs espèces de venin, depuis ceux devenus depuis  
ceux jugés de, après que à être possible à la préparation à un  
collage de ces venins, en présence des Magistrats & de la  
Faculté de Médecine.

On pourra se retirer au Salon de L'Université des Apothicaires, rue de l'Arrière,  
de l'Université, où on se trouvera plus d'explication.

Paris le 25 Septembre 1776.

Paracelsus de Pöthenheim, in Wendt von Pöthenheim.

**Fig. 9:** Avviso di esposizione pubblica dei componenti della triaca a cura degli speciali parigini. La preparazione del farmaco era sorvegliata rigidamente dalle autorità cittadine e dalla Facoltà di Medicina.

tomeno parziale, al consumo dei derivati dell'oppio, che, fino ad allora, erano stati l'unica arma valida nella lotta contro il dolore. Tra questi ultimi fu soprattutto il laudano, preparato per la prima volta nel 1760 da Sydenham, ad essere considerato l'antalgico principe, cui si aggiunse, nel 1804, la morfina isolata da Seturner. Due farmaci che avrebbero avuto, nel corso del XIX secolo, un impiego assai frequente a causa degli innumerevoli conflitti che caratterizzarono tutto l'ottocento nelle più diverse parti del mondo (campagne napoleoniche, rivoluzioni nazionali, guerre di indipendenza europee e americane, invasioni coloniali, guerra di Crimea, conflitto franco-prussiano). Le guerre contribuirono probabilmente anche alla diffusione dei principi di asepsi e di antisepsi per la prevenzione delle infezioni e fu proprio nella seconda metà del secolo che si moltiplicò l'uso dei disinfettanti: acido fenico, permanganato potassico, creosoto, tintura di iodio, alcol etilico, acqua ossigenata divennero in breve presidi insostituibili<sup>14</sup>.

Nel XX secolo i progressi sostanziali delle scienze, e in particolare della Farmacologia, della Biologia, della Biochimica e della Immunologia, portarono all'impiego di un numero sempre crescente di nuovi farmaci destinati alla cura delle più varie malattie e, finalmente, all'altrettanto progressivo abbandono di medicamenti ormai obsoleti.

In effetti in quei cento anni l'evoluzione delle scienze mediche fu così rapida ed imponente da superare largamente quanto faticosamente raggiunto durante i precedenti trenta secoli.

Sarebbe troppo lungo enumerare i farmaci entrati a far parte delle Farmacopee Ufficiali nel corso del XX secolo, e in particolare nella sua seconda metà, ma non si può non ricordare che alcuni di essi, come gli antibiotici, i corticosteroidi e i chemioterapici antineoplastici hanno davvero fatto compiere alla terapia medica un eccezionale salto di qualità, influenzando, come mai in passato, sulla salute dell'uomo e sulla sua aspettativa di vita. In questi ultimi anni l'affermazione delle grandi industrie farmaceutiche e l'evoluzione della società stessa hanno determinato la scomparsa quasi totale dei prodotti galenici, magistrali e estrattivi, sostituiti da quelli sintetici industriali. È cambiata la professione stessa del Farmacista, la cui occupazione principale consisteva nella preparazione dei farmaci ed è oggi ridotta, in pratica, alla sola vendita di prodotti già confezionati. L'Ars Pharmaceutica ha perso l'aspetto artigianale che la caratterizzò per secoli. Come ho detto, attualmente, i prodotti galenici in dotazione alle farmacie sono rimasti pochissimi e sempre meno richiesti, ma ricordo che cinquant'anni fa, agli inizi della mia carriera professionale, questo tipo di farmaci era ancora di largo consumo ed era un utile complemento ai medicinali prodotti dall'industria. Il loro impiego era fortemente raccomandato dai responsabili della spesa sanitaria di ospedali, istituti mutualistici,

ambulatori pubblici per evidenti motivi economici, dato il loro basso costo. Ricordo ad esempio, che l'INAM (Istituto Nazionale Assistenza Malattie), la più grande istituzione mutualistica italiana del tempo, pubblicò, subito dopo la fine della seconda guerra mondiale, un vademecum in cui erano raccolte circa 300 ricette galeniche, utilizzabili per le più varie malattie (Fig. 10). L'Istituto faceva una capillare propaganda presso i propri medici convenzionati (erano il 90% del totale) perché utilizzassero questi preparati invece delle "specialità", assai più costose, prodotte dall'industria farmaceutica. Anche l'ORL, come le altre discipline, fruiva in quegli anni di prodotti galenici e ricordo bene quelli usati più comunemente: le istillazioni auricolari di glicerina fenicata o di alcol borico, le pennellature tonsillari di bleu di metilene, il clorato di potassio per le faringiti, le inalazioni di borato di sodio per le laringiti, le istillazioni nasali di olio gomenolato, le pennellature endolaringee di glicerina iodata, le applicazioni cutanee di fucsina fenica (rosso Castellani), di alcol salicilico, di mercurocromo, le anestesie locali per contatto con il famoso liquido di Bonin (soluzione alcolica di mentolo, fenolo e cocaina). Dagli anni '70 in poi i preparati galenici vennero usati sempre più raramente fino a scomparire quasi del tutto ed anche quei pochi rimasti in dotazione alle farmacie vengono ormai prodotti anch'essi industrialmente. È la conclusione definitiva di un ciclo, di un tipo di terapia medica che ha avuto origini millenarie e che ha lasciato tracce fondamentali nella storia della medicina.



Fig. 10: Alcuni farmaci di interesse ORL consigliati nel Vademecum Galenico INAM del 1949.



**Bibliografia**

1. Aristotele – Opere – a cura di A. Russo, Bari, Laterza 1987, vol. IV, vol. V.
2. Dioscoride – De Materia Medica libri sex – Int. M. Virgilio, Firenze, Giunta 1518.
3. Teofrasto – De Historia plantarum libri X – Amsterdam, H. Laurentium 1644.
4. Benedicenti A. – Malati, medici e farmacisti- Milano, Hoepli 1947.
5. Plinio – Storia Naturale – a cura di G. B. Conte, Torino, Einaudi 1982, vol. IV, lib. 28-32.
6. Sterpellone L., Elsheik M. S. – La Medicina araba – Milano, ed. Ciba 1995.
7. Mattioli P. A. – I discorsi nei sei libri della materia medicinale... – Venezia, Valgrisi 1557.
8. Brasavola A. M. – Examen omnium trochiscorum, unguentorum... – Venezia, Giunta 1551.
9. Ippocrate – Opera Omnia – a cura di E. Littré, Parigi 1839-1861.
10. Celso – Della Medicina – a cura di Del Lungo A., Firenze, Sansoni 1985.
11. Galeno – Opera Omnia – a cura di K. Kuhn, Lipsia 1821-1833.
12. Paracelso – Il labirinto dei medici – Genova, Il Basilisco 1982.
13. Saginati L. – Arte farmaceutica e piante medicinali – Pisa, Pacini 1996.
14. Berruti G. – Formulario terapeutico ragionato – Torino, Paravia 1874.

## **RAZIONALE DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA IN ORL**

A. Biglino

La scelta corretta dell'antibiotico nelle patologie infettive di interesse ORL non si discosta dai criteri generali che orientano tanto la terapia antibiotica empirica, quanto la profilassi perioperatoria. Per quanto concerne la terapia, ricordiamo che ben raramente il medico, nel momento della decisione terapeutica, ha a disposizione un dato microbiologico che lo possa guidare. Pertanto tale decisione – in questo come in molte altre applicazioni dell'antibioticoterapia – deve essere presa quasi sempre in modo empirico, sebbene su basi razionali, ponendosi tre domande fondamentali:

1. Quale germe, con maggior probabilità, è causa del processo infettivo in atto in quel determinato distretto e in quel determinato paziente?
2. Quali probabilità vi sono, tenuto conto dell'evoluzione attuale della sensibilità batterica agli antibiotici, della storia recente del paziente e delle terapie già effettuate, che ci si trovi di fronte a germi resistenti all'antibiotico che si è deciso di impiegare?
3. La molecola scelta riuscirà a raggiungere e mantenere nel sito dell'infezione concentrazioni ottimali al fine di debellare l'infezione?

### **1. Scelta della molecola in base al sito di infezione e ai fattori di rischio del paziente**

#### **A. SINUSITI, OTITI E OTOMASTOIDITI BATTERICHE**

Le cavità nasali, il rinofaringe e le cavità pneumatizzate dei seni paranasali, sono normalmente colonizzati da una flora batterica residente cui possono transitoriamente associarsi quali colonizzanti – ma con la capacità di virulentarsi – germi acquisiti dall'ambiente esterno, generalmente tramite “droplets” emessi con tosse o starnuti da altri soggetti. Così, mentre la flora residente abituale comprende germi a bassissima virulenza, veri e propri commensali quali Micrococchi, Stafilococchi coagulasi-negativi, Mycoplasmi, Neisseriae e Corynebatteri non patogeni, va ricordato che ad essa spesso si associano *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e più raramente *Streptococcus pyogenes*, germi dotati di meccanismi di virulenza che, se attivati, ne promuovono l'in-

vasività a livello locale (o talora addirittura a livello sistemico, causando batteriemie), oltre a *Moraxella*, attivo produttore di  $\beta$ -lattamasi. Quella appena descritta rappresenta la flora tipica del rinofaringe, che possiamo pertanto ritrovare quale causa di infezione nelle cavità annesse, ossia nei seni paranasali e nell'orecchio medio quando l'edema o l'infiammazione locale ne ostacolano il drenaggio. Pertanto la scelta dell'antibiotico in caso di **sinusite batterica acuta**, o di **otite media acuta** dovrà cadere su molecole con spettro di azione relativamente ampio, in grado di inibire le specie batteriche sopra menzionate tra cui due Gram-positivi (Pneumococco, Streptococco A  $\beta$ -emolitico) e due Gram-negativi (Haemophilus, Moraxella). Il Co-Trimoxazolo, le Amino-penicilline (Ampicillina, Amoxicillina), le Cefalosporine di II e III generazione, sia orali (es. Cefaclor; Cefixime, Cefitibuten, Cefpodoxime), sia parenterali (Cefuroxime, Ceftriaxone, Cefotaxime), oltre ad alcuni Macrolidi (Claritromicina), Azalidi (Azitromicina), Ketolidi (Telitromicina) e ai Fluorochinoloni attivi su Pneumococchi (Levo- e Moxifloxacina) possiedono uno spettro di azione teoricamente in grado di colpire tutti i germi sopra citati. Tuttavia l'incremento delle resistenze batteriche nei confronti di alcune tra le molecole prima citate, come vedremo nel paragrafo successivo, nonché le esigenze pratiche di somministrazione ambulatoriale e l'impossibilità di impiegare Fluorochinoloni e Ketolidi nell'infanzia restringono significativamente il campo di scelta del medico all'Amoxicillina-Clavulanato come farmaco di prima linea, e alle cefalosporine di II e III generazione, nonché ad Azitromicina e (nelle sinusiti, in pazienti adulti) a Fluorochinoloni e Telitromicina come farmaci di seconda linea.

Nelle **otiti e sinusiti croniche/recidivanti**, soprattutto a causa delle manovre strumentali invasive e dei ripetuti cicli di terapia antibiotica, la flora batterica si arricchisce di altri germi; compaiono spesso in questi casi Enterobatteri (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus*, talora *Pseudomonas*) che – se non acquisiti in ospedale – sono tipicamente sensibili alle Cefalosporine di III generazione e all'Ampicillina, Amoxicillina e Penicilline a spettro esteso (Piperacillina, Ticarcillina) purché protette da inibitori delle  $\beta$ -lattamasi, come pure ai Fluorochinoloni, ma non ai Macrolidi. Poiché nelle sinusiti mascellari di origine odontogena si aggiungono talora alcuni anaerobi quali Peptostreptococchi, *Bacteroides* o *Prevotella*, va ricordato che questi germi sono poco sensibili alle Cefalosporine, e per nulla al Co-trimoxazolo e ai Fluorochinoloni di impiego corrente, per cui è d'obbligo in questi casi il ricorso a Penicilline ad ampio spettro, protette da inibitori delle  $\beta$ -lattamasi, o a Carbapenemi.

L'**otite esterna maligna**, processo infettivo acuto ad andamento aggressivo coinvolgente il condotto uditivo esterno, l'osso temporale e le strutture adiacenti, comporta una mortalità elevata che a seconda dei casi

varia tra il 40 e l'80%. Il paziente presenta sempre una compromissione della risposta immune (inclusa l'infezione da HIV) o una malattia diabetica in cattivo compenso. Nella maggior parte dei casi il germe responsabile è *Pseudomonas aeruginosa*; nei pazienti con gravi patologie onco-ematologiche o infezione da HIV la flora responsabile può arricchirsi con *S. aureus*, Enterobatteri (*Proteus*, *Klebsiella*) e miceti (*Aspergilli* e *Candida*). Il cardine della terapia antibiotica è rappresentato da molecole con elevata attività intrinseca verso *Pseudomonas* ed altri Enterobatteri; pertanto i Fluorochinoloni per via venosa a dosaggio elevato (Ciprofloxacina 400 mg ogni 12 ore; Levofloxacina 750 mg ogni 24 ore [dosaggio *off-label*]) permettono di ottenere una risposta favorevole nel 90% dei casi, grazie anche all'ottima penetrazione nelle strutture ossee. Poiché, come si vedrà più in dettaglio al paragrafo 2, la resistenza di *Pseudomonas spp.* nei confronti di Fluorochinoloni sta raggiungendo livelli preoccupanti (in alcuni casi sino al 40-50% dei ceppi) può essere utile associare una Penicillina antipseudomonas (Piperacillina-Tazobactam 4,5 g EV ogni 8 o anche ogni 6 ore). Di nessuna utilità sono gli antibiotici topici, mentre l'ossigenoterapia iperbarica, da alcuni suggerita, non è supportata da studi randomizzati controllati e non avrebbe un razionale s'impiego in quanto i germi coinvolti sono aerobi o microaerofili.

## B. INFEZIONI DELL'OROFARINGE

La flora batterica tipica dell'orofaringe presenta, rispetto a quella del rinofaringe, alcune differenze significative di cui occorre tener conto nella scelta empirica dell'antibiotico. La presenza costante di anaerobi Gram-positivi (*Peptostreptococcus*, *Actinomyces bovis*, *israelii* ecc) e Gram-negativi, *Bacteroides*, *Veillonella*; talora *Fusobacterium*) e quella saltuaria di Enterobatteri quali commensali rende difficile la colonizzazione da parte di germi potenzialmente invasivi quali Pneumococchi e *Haemophilus*, che solo raramente e in situazioni particolari, quali la prima infanzia, possono esser causa di epiglottite acuta. Tuttavia gli stessi anaerobi, in associazione con Enterobatteri, possono essere responsabili di gravi manifestazioni invasive locali quali l'angina di Ludwig e la gengivite ulcero-necrotica di Vincent in pazienti defedati o immunocompromessi, o infezioni degli spazi del collo dopo estrazioni dentarie e interventi chirurgici (queste ultime patologie sono trattate estesamente in un capitolo a parte \*\*). Infine, accanto ad altri colonizzanti abituali quali Streptococchi alfa-emolitici (viridanti), anemolitici e Stafilococchi coagulasi-negativi, può comparire lo Streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A (*S. pyogenes*) quale causa di faringo-tonsilliti acute e relative complicanze locali (ascesso peri-tonsillare/retrofaringeo) o immunologiche (reumatismo articolare, glomerulonefriti, PANDAS ovvero Pediatric Autoimmune Neu-

ropsychiatric Disorder associated with group A Streptococcal infection). Nelle **faringo-tonsilliti acute** si dovrà sempre tenere presente la possibile etiologia da *S. pyogenes*, quale unico responsabile di gravi complicanze sistemiche cardiache, renali e neurologiche, la cui eradicazione va pertanto perseguita non solo qualora il germe venga isolato, ma anche quando le caratteristiche del paziente (fascia di età e quadro clinico) ne rendono altamente probabile il ruolo causale. Nella popolazione generale, circa il 60-70% delle faringo-tonsilliti sono di origine virale mentre *S. pyogenes* è in causa in non più del 20-30% dei casi, pur rappresentando il maggior responsabile delle forme batteriche. Tuttavia nella fascia di età compresa tra i tre anni e l'adolescenza *S. pyogenes* può causare il 50% o più degli episodi, rappresentando quindi il principale agente etiologico di faringo-tonsilliti batteriche. Inoltre va considerato il quadro clinico, fortemente associato ad infezione streptococcica se insorto nella stagione invernale o all'inizio della primavera, in assenza di sintomi respiratori (tosse, coriza) e comprendente invece viva faringodinia/odinofagia, febbre elevata, cefalea, nausea, vomito, dolore addominale (nei bambini), essudato faringotonsillare a chiazze, linfadenopatia laterocervicale estremamente dolente.

L'antibiotico ancor oggi più attivo nei confronti di *S. pyogenes* rimane la Benzilpenicillina o Penicillina G, mentre la Penicillina orale (Fenossimetil penicillina o Penicillina V) è oggi introvabile in Italia. La preparazione intramuscolare a rilascio protratto (Penicillina G-benzatina) pur di difficile reperimento, garantisce con un'unica somministrazione livelli costanti di farmaco per circa 10 giorni, requisito fondamentale di qualunque terapia penicillinica per un'efficace profilassi primaria del reumatismo articolare acuto ottenibile tramite l'eradicazione di *S. pyogenes*. Altre Penicilline efficaci per via orale sono l'Ampicillina e l'Amoxicillina, purché comunque somministrate per non meno di 7 giorni. In anni recenti è andato crescendo il numero di fallimenti al trattamento penicillinico, con mancata risoluzione clinica o recidive da persistenza dello Streptococco. Queste evenienze, raramente dovute a resistenza intrinseca del germe, sono riconducibili a terapie orali con Ampicillina - Amoxicillina di durata inferiore ai 7-10 gg (dove il vantaggio della Penicillina G intramuscolare ritardo), a reinfezioni, o alla presenza -seppur non frequente- di altri germi quali Anaerobi, *Haemophilus*, *Moraxella*, *S. aureus* in grado di produrre  $\beta$ -lattamasi che inattivano le Penicilline (v. Meccanismi di resistenza). Pertanto può essere razionale iniziare il trattamento con Amoxicillina-Clavulanato o con Cefalosporine di III generazione per via orale, resistenti a questo tipo di  $\beta$ -lattamasi e che hanno dimostrato la capacità di eradicare *S. pyogenes* in soli 5 giorni (Ceftibuten, Cefpodoxime). Tra le altre molecole attive su *S. pyogenes*, i Macrolidi (Claritromicina, Azitromicina) riman-

gono farmaci ideali per le favorevoli caratteristiche farmacocinetiche (v. paragrafo) e in caso di allergia alle Beta-lattamine (Penicilline e Cefalosporine), nonostante recenti segnalazioni di resistenza *in-vitro* da parte di tutti gli Streptococchi che tuttavia, nel caso di *S. pyogenes*, spesso non trovano un riscontro clinico (v. paragrafo seguente). Infine, in soggetti di età superiore a 12 anni, un Ketolide (Telitromicina) si è parimenti dimostrato in grado di eradicare l'infezione in tempi rapidi quando il trattamento con Penicilline, Cefalosporine o Macrolidi non è adeguato. Sono invece del tutto sconsigliabili Co-trimoxazolo e tetracicline per l'elevatissima frequenza di ceppi resistenti.

**L'epiglottite acuta** rappresenta una situazione di estrema gravità, in cui la terapia costituisce un intervento di urgenza atto a prevenire l'ostruzione delle vie aeree e la morte che può insorgere rapidamente; l'antibiotico va quindi somministrato sempre per via parenterale. Tradizionalmente considerata più frequente in bambini di età compresa tra 2 e 7 anni, a seguito delle campagne di vaccinazione contro *H. influenzae* tale patologia si sta ora manifestando in prevalenza nell'età adulta. La mortalità può variare dal 7 al 20% ed è direttamente correlata all'ostruzione delle vie aeree. Quasi sempre è dovuta a *Haemophilus influenzae* e più raramente a Streptococchi (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*) o Stafilococchi. Per questo motivo, e tenuto conto del fatto che più del 25% dei ceppi di *H. influenzae* sono oggi resistenti all'Ampicillina, la terapia empirica attualmente più indicata è una Cefalosporina di III generazione (Ceftriaxone 50-75 mg/kg ogni 24 ore; Cefotaxime 75-150 mg/kg/die in 3 dosi). Come seconda scelta può essere usata l'associazione Ampicillina-Sulbactam, o di Amoxicillina-Clavulanato 150 mg/kg/die in 3 dosi per via venosa. In individui immunocompromessi possono comparire germi diversi da quelli prima citati (enterobatteri, ad es. *Klebsiella*). Pur essendo consigliata l'ospedalizzazione al minimo sospetto di E.A., il trattamento antibiotico va comunque instaurato nell'attesa, se possibile già a domicilio; una volta ospedalizzato, il paziente va gestito in terapia intensiva.

**L'angina di Ludwig** è una cellulite acuta necrotizzante (o gangrenosa) dei tessuti molli del pavimento buccale e del collo, con ostruzione progressiva delle vie aeree. La mortalità, superiore al 50% in era pre-antibiotica, è ora ridotta a meno del 10%. L'infezione origina quasi sempre da infezioni dentarie o ascessi odontogeni del secondo e terzo molare, invade rapidamente lo spazio sottomandibolare e può estendersi lateralmente e all'indietro sino a raggiungere lo spazio retrofaringeo, circondando ed ostruendo le vie respiratorie. La stessa origine odontogena dell'infezione giustifica il costante ruolo causale di cocchi e bacilli anaerobi (*Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella* e *Actinomyces*), di cui va sempre tenuto conto nell'impostare la terapia antibiotica; tutta-

via la flora batterica responsabile è spesso polimicrobica, includendo anche Streptococchi del cavo orale e assai più raramente Enterobatteri. Pertanto si dovrà ricorrere a molecole dotate di sicura attività anti-anaerobia ma con spettro esteso anche a Streptococchi ed Enterobatteri (ad es. Ampicillina-Sulbactam o Amoxicillina-Clavulanato per via venosa a dosaggi non inferiori a 8 g/die di Ampicillina o rispettivamente di Amoxicillina, nell'adulto con funzionalità renale conservata), eventualmente associate a Metronidazolo, 1500-2000 mg/die per via venosa; la Clindamicina, al dosaggio di 1800-2400 mg/die in tre-quattro somministrazioni è un validissima alternativa (specie in caso di documentata allergia alle Penicilline) anche in monoterapia, ma è totalmente inefficace sugli Enterobatteri, per cui in caso di pur rara presenza di questi ultimi germi va associata a un Fluorochinolone.

## 2. Meccanismi di resistenza di cui tenere conto nella scelta dell'antibiotico

I fenomeni di resistenza più frequenti tra i germi che abbiamo prima ricordato sono riconducibili ai seguenti meccanismi:

- a. **produzione di  $\beta$ -lattamasi**, enzimi che degradano le Penicilline (inclusa l'Ampicillina e derivati) e le Cefalosporine di I generazione, oppure di  **$\beta$ -lattamasi a spettro esteso** tipicamente prodotte da ceppi nosocomiali di Enterobatteri Gram-negativi. La produzione di  $\beta$ -lattamasi è ormai presente nel 30% di ceppi di Haemophilus influenzae e nell'80% dei ceppi di Moraxella; pertanto Ampicillina e Amoxicillina, se impiegate in questo contesto, devono sempre essere associate a un inibitore delle  $\beta$ -lattamasi, rispettivamente Sulbactam e Acido clavulanico; nell'ambito delle Cefalosporine, va tenuto presente che quelle di II e soprattutto di III generazione sono nettamente più stabili nei confronti di queste  $\beta$ -lattamasi rispetto a quelle di I generazione. Per contro, le  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso inattivano completamente le Cefalosporine di III generazione e possono ridurre notevolmente l'efficacia di Cefalosporine di IV generazione (Cefepime), nonché di Penicilline ad ampio spettro anche se associate a inibitori delle  $\beta$ -lattamasi (Piperacillina-Tazobactam, Ticarcillina-Clavulanato). Le  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso sono caratteristiche dei ceppi di Enterobatteri di origine nosocomiale (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* e in minor misura *Proteus spp*), sebbene anche in comunità inizino a circolare *E. coli* e *Klebsiella* con questa temibile caratteristica, con una prevalenza variabile tra il 5 e il 10% degli isolati. Di conseguenza, nei casi croni-

cizzati e recidivanti di otite media e sinusite, con storia di interventi o trattamenti invasivi in ambito ospedaliero, è bene effettuare sempre prelievi microbiologici per poter disporre di un antibiogramma (dove questi germi sono segnalati come organismi “alert” o “sentinella”) per la loro pericolosità in caso di infezioni invasive quali polmoniti o batteriemie. Nei casi che possono essere sostenuti da tali germi (v. sopra) occorre utilizzare empiricamente Cefalosporine di IV generazione (Cefepime), o meglio Fluorochinoloni (Levofloxacina, Moxifloxacina) o ancora Carbapenemi (Meropenem, Ertapenem, Imipenem/Cilastatina), questi ultimi somministrabili solo per via parenterale.

**b. modificazione del sito di legame delle  $\beta$ -lattamine alla parete batterica** (Penicillin Biding Proteins; PBP). Questo meccanismo di resistenza è caratteristico di Pneumococchi e altri Gram+ (Stafilococchi); per contro, *Streptococcus pyogenes* conserva quasi inalterata la sensibilità a Penicillina G, Ampicillina e derivati. Va subito detto che questo tipo di resistenza non viene assolutamente contrastato dagli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi; rimangono pertanto del tutto inattive anche associazioni quali Ampicillina-Sulbactam o Amoxicillina-Clavulanato. Tuttavia i ceppi meticillino (oxacillino)-resistenti di *S. aureus* (MRSA) o *S. epidermidis* (MRSE) costituiscono problemi tipicamente ospedalieri; oltre a ciò, come precedentemente ricordato, gli Stafilococchi sono raramente in causa nelle infezioni non complicate di orecchio medio e seni paranasali. Per contro, il fenomeno della Penicillino-resistenza di *S. pneumoniae*, che comporta resistenza ad Ampicillina e derivati (anche se protetti da inibitori delle  $\beta$ -lattamasi), a Cefalosporine di III generazione (Ceftriaxone, Cefotaxime) nonché a Carbapenemi, sta divenendo preoccupante in alcuni Paesi, con percentuali di ceppi resistenti pari o superiori al 20-25% in Spagna, Francia, e di poco inferiori nel Regno Unito e in USA. All'opposto in Italia la frequenza di Pneumococchi penicillino-resistenti è ancora assai modesta, collocandosi attorno al 2-4% dei ceppi isolati; inoltre esistono due livelli di resistenza (intermedio, con MIC da 0,1 a 1,0 mg/L ed elevato, con MIC > 1,0 mg/L), dei quali solo il secondo – estremamente raro in Italia – rende inefficace l'antibiotico, mentre i ceppi a resistenza intermedia rispondono a dosi più elevate di Ampicillina e Amoxicillina, o di Cefalosporine di III generazione (Ceftriaxone, Cefotaxime). Considerata l'importanza di *S. pneumoniae* nelle patologie infettive dell'orecchio medio e dei seni paranasali, può essere consigliabile effettuare prelievi microbiologici in caso di mancata risposta a trattamenti con antibiotici  $\beta$ -lattamici, e trattare empiricamente con



fluorochinoloni anti-pneumococcici quali Levofloxacinina o Moxifloxacinina. Si ricorda che tali molecole non sono utilizzabili in età pediatrica, ove si può ricorrere a dosi elevate di Cefalosporine di III generazione o, in caso di resistenza di grado elevato, a Linezolid con prescrizione "off-label". Ma soprattutto nelle riacutizzazioni di sinusiti e oto-mastoiditi croniche, ove esiste un concreto rischio di meningite per contiguità, è bene affrontare la terapia con associazioni di Cefalosporine di III generazione a dosaggio elevato (nell'adulto Cefotaxime 6-8 g/die EV o Ceftriaxone 4 g/die EV) associate a Vancomicina 2 g/die EV o Linezolid 600 mg x 2 EV.

**c. resistenza ai Fluorochinoloni.** Mentre *S.pneumoniae* conserva inalterata la sensibilità nei confronti di Levo- e Moxifloxacinina, non così si comportano gli Enterobatteri Gram- (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, talora *Pseudomonas*) che vediamo comparire tipicamente nelle sinusiti, otiti medie e oto-mastoiditi cronicizzate. I ceppi nosocomiali di questi germi, oltre a produrre  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (v. sopra), stanno sviluppando in misura crescente resistenza ai Fluorochinoloni, che in alcuni casi può giungere al 50% degli isolati, specie per quanto riguarda *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*; sebbene questo fenomeno sia ancora raro nei ceppi isolati in comunità, occorre tenerne conto in caso di insuccessi terapeutici o di pazienti ricoverati in ospedale nei 3 mesi precedenti. Pitout JD Multiresistant Enterobacteriaceae: new threat of an old problem. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008 Oct;6(5):657-69.

**d. resistenza ai Macrolidi e Lincosamidi**

I Macrolidi, per decenni tra gli antibiotici più impiegati nelle infezioni delle vie aeree (in particolare dell'orecchio medio e del faringe) risentono di una crescente resistenza da parte di tutti gli Streptococchi, che in Italia oscilla tra il 20 e il 40% dei ceppi isolati. In realtà esistono due livelli di resistenza; un basso livello (con MIC per l'Eritromicina tra 0,5 e 32 mg/L), mediato da una pompa di efflusso che estromette l'antibiotico dal germe, e un alto livello (MIC > 32 mg/L) mediato da un enzima che impedisce l'attacco dell'antibiotico ai ribosomi batterici. A questo dato apparentemente preoccupante tuttavia non fa riscontro, almeno nel caso di Azitromicina, una ridotta capacità di eradicare *S. pyogenes* nelle faringotonsilliti acute in età pediatrica rispetto alla Penicillina, eradicazione che avviene con soli tre giorni di terapia come dimostrato in alcuni studi clinici, seppure con un dosaggio elevato (20 mg/Kg/die). Questo fenomeno è stato attribuito alle favorevoli caratteristiche farmacocinetiche dei macrolidi, in grado di penetrare in siti "difficili" (orecchio medio e

cavità paranasali in genere, organi linfopiteliali del rino-orofaringe) ove la diffusione di antibiotici idrosolubili quali le Penicilline e Cefalosporine è ridotta; tuttavia tale dato evidentemente incoraggiante è stato ottenuto negli Stati Uniti, dove le resistenze di Streptococchi ai Macrolidi sono in genere di livello basso o intermedio (v. sopra) mentre in Italia sono in gran parte di livello elevato. Per tale motivo, soprattutto se nella storia recente del paziente figura uso di Macrolidi, riteniamo prudente ricorrere a Penicilline, Cefalosporine o (limitatamente ad alcune situazioni prime ricordate) ai Fluorochinoloni. Ovviamente, a fronte delle percentuali di resistenza sopra indicate, in altre situazioni caratterizzate da maggior gravità, quali polmoniti da *S. pneumoniae* o infezioni invasive streptococciche, l'impiego di macrolidi in monoterapia è da evitare. Ricordiamo infine che analoghi dati di resistenza nei confronti di Streptococchi sono ormai riportati anche per le Lincosamidi (Clindamicina) il cui uso generalmente consigliato in soggetti allergici alle Penicilline è da considerare con cautela in caso di infezioni invasive.

### **3. Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di cui tenere conto**

La sensibilità di un germe all'antibiotico non è certamente l'unico fattore in grado di condizionare l'efficacia clinica del farmaco. In effetti, un ruolo cruciale in tal senso è da attribuire anche alla capacità della molecola – veicolata dal sangue – di diffondere nei tessuti interessati dall'infezione, nonché alla correlazione tra questa caratteristica farmacocinetica (PK) e quella farmacodinamica (PD) consistente nell'effetto battericida o batteriostatico. Per quanto riguarda il puro aspetto farmacocinetico, i tessuti interessati dalle infezioni nella pratica ORL presentano, specie a livello dell'orecchio medio e dei seni paranasali, una certa resistenza alla diffusione di alcune molecole; in particolare gli antibiotici idrosolubili (Penicilline, Cefalosporine, Carbapenemi) hanno un volume di distribuzione limitato e non raggiungono concentrazioni molto elevate in tali compartimenti. Tuttavia queste molecole sono caratterizzate da un rapporto tra farmacocinetica e farmacodinamica (PK/PD) che vede l'effetto battericida strettamente dipendente dal tempo di contatto tra antibiotico e germe, e non dalla concentrazione del farmaco stesso, purché quest'ultima sia appena superiore a quella minima inibente il germe. Pertanto, tranne alcune eccezioni (che riguardano Cefalosporine a lunga emivita, quali ad es. Ceftriaxone, Cefixima, Cefpodoxime), la dose giornaliera di Penicilline, Cefalosporine, Carbapenemi e anche di Vancomi-

cina andrebbe ripartita in più somministrazioni, al fine di garantire livelli di farmaco costanti e pertanto efficaci quand'anche non particolarmente elevati. Purtroppo le stesse case produttrici indicano di somministrare questi farmaci – vedi Amoxicillina o alcune Cefalosporine orali a breve emivita – ogni 12 ore, anziché ogni 8 o addirittura ogni 6 ore, regime ottimale nel caso di Piperacillina-Tazobactam, Carbapenemi, o Vancomicina. Per contro, molecole liposolubili come Macrolidi e Ketolidi, Fluorochinoloni e Rifampicina diffondono liberamente in molti compartimenti dell'organismo, oltre che all'interno delle cellule, raggiungendo nell'epitelio delle vie aeree concentrazioni che nel caso dei Macrolidi sono centinaia di volte superiori a quelle ematiche. A ciò si deve verosimilmente l'apparente discrepanza tra le crescenti resistenze di Streptococchi ai Macrolidi e l'efficacia clinica invariata – secondo alcuni studi – verso *S. pyogenes*. Per queste molecole, all'opposto di quanto prima detto per i beta-lattamici, il rapporto PK/PD evidenzia una stretta associazione tra concentrazione del farmaco e farmacodinamica; in altre parole, più elevata è la concentrazione, maggiore è l'effetto battericida. È pertanto razionale e maggiormente efficace sul piano clinico la somministrazione di questi farmaci in dose unica giornaliera, purché sia la massima possibile nei limiti della tollerabilità, anziché somministrarne la stessa quantità in dosi refratte (v. Azitromicina, Levo-Moxifloxacina, Telitromicina).

***Bibliografia essenziale***

1. Christian-Kopp S. et al. Antibiotic dosing for acute otitis media in children: a weighty issue. *Pediatr Emerg Care* 2010; 28(1):19-25.
2. Pelton S et al. Recent avances in otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28 (10 Suppl): S133-7.
3. Greenberg D et al. Acute otitis media in children: association with day-care centers – antibacterial resistance, treatment and prevention. *Pediatr drugs* 2008; 10(2):75-83.
4. Courter JD et al. Increased Clinical Failures When Treating Acute Otitis Media with Macrolides: A Meta-Analysis. *Ann Pharmacother.* 2010.
5. Leibovitz E et al. Current management of pediatric acute otitis media. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(2):151-61.
6. Handzel O et al. Necrotizing (malignant) external otitis. *Am Fam Physician.* 2003;68:309-312.
7. Phillips JS, Jones SE. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otitis externa.
8. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004617.
9. Brook I. Antibacterial therapy for acute group A streptococcal pharyngotonsillitis: short-course versus traditional 10-days oral regimens. *Paediatr Drugs* 2002; 4(11):747-54.
10. Brook I. et al. Management of group A streptococcal pharyngotonsillitis in children. *J Fam Pract* 2006; 55(12):S1-11.
11. Berger G, et al. The rising incidence of adult acute epiglottitis and epiglottic abscess. *Am J Otolaryngol.* 2003;24:374-383.
12. Sack JL, Brock CD. Identifying acute epiglottitis in adults. High degree of awareness, close monitoring are key. *Postgrad Med.* 2002;112:81-82, 85-86.
13. Saifeldeen K, Evans R. Ludwig's angina. *Emerg Med J.* 2004;21:242-243.
14. Lode H.M. Clinical Impact of antibiotic-resistant Gram-positive pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2009; 48(1): 1-12.
15. Jacobus MR. Combating resistance: application of the emerging science of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 Suppl.2: S122-126.
16. Viale P, Pea F. The Antimicrobial therapy puzzle. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1764-71.



## **ANTIBIOTICOPROFILASSI PERIOPERATORIA IN ORL**

*A. Biglino, P. Pisani*

L'antibioticoprofilassi in chirurgia ha lo scopo di:

- ridurre il rischio di infezioni del sito chirurgico, sia *locali* (infezioni della ferita, di impianti protesici, di compartimenti profondi), sia *sistemiche* (batteriemie con localizzazioni secondarie, sepsi) direttamente connesse all'atto operatorio.
- utilizzare gli antibiotici secondo quanto evidenziato dalle prove di efficacia, al fine di evitare prescrizioni inutili (lo scopo è di prevenire e non di curare le infezioni).
- minimizzare gli effetti avversi degli antibiotici sulla flora batterica del paziente e sull'ecosistema microbico ospedaliero.

### **Generalità**

È dimostrato che gli atti chirurgici comportano rischi di infezione postoperatoria diversi a seconda del tipo di intervento (0,8-5% nella chirurgia pulita, sino all'11-15% in quella pulito-contaminata e al 16-20% in quella contaminata), con un considerevole aumento dei costi dovuti a reinterventi, ospedalizzazione prolungata, terapie addizionali, giornate lavorative perse, spese legali. Nel caso degli interventi pulito-contaminati, il rischio infettivo può essere ridotto a meno del 3% con una corretta antibioticoprofilassi perioperatoria.

Lo scopo della profilassi non è quello di curare infezioni già presenti al momento dell'intervento, per le quali devono essere utilizzati antibiotici, dosaggi e tempi di somministrazione differenti, bensì di impedire la crescita di germi nel sito dell'intervento.

La contaminazione batterica avviene durante l'intervento; la possibilità che i batteri giungano nella ferita dopo la sutura (attraverso la ferita stessa o per via linfatica o ematica) è estremamente rara.

### **Razionale di scelta dei farmaci**

Le molecole indicate in profilassi perioperatoria devono tener conto della flora batterica tipica del sito su cui si interviene. **Il primo requisito di un**

**antibiotico** da utilizzare in profilassi chirurgica consiste quindi nel possedere attività antistafilococcica, essendo questo germe spesso presente sulla cute, ma anche una sicura attività nei confronti dei germi che possono colonizzare strutture profonde oggetto di intervento. Pertanto, in chirurgia ORL l'antibiotico impiegato a fini di profilassi deve essere attivo anche su germi anaerobi Gram-positivi e negativi e su Enterobatteri.

**Il secondo requisito** è quello di garantire elevati livelli tissutali, dall'incisione della cute alla fine dell'intervento; sono quindi da preferire farmaci con basso legame sieroproteico, da somministrare **in singola dose** immediatamente prima dell'intervento (considerata l'emivita breve di queste molecole, l'FDA ammette dosi ulteriori se l'atto chirurgico dura più di 2-4 ore). In ogni caso deve essere utilizzato un farmaco battericida.

<b>CHIRURGIA OTORINOLARINGOIATRICA</b>	<b>PROFILASSI</b>
<b>Chirurgia della testa e del collo</b> <u>contaminata o pulito-contaminata</u> (Laringo/faringectomia; dissezione radicale del collo; chirurgia oncologica)	Raccomandata ( <i>Non va estesa oltre le 24 ore dalla prima dose</i> ). Antibiotico: - Amoxicillina-Clavulanato 2,2 g - o Ampicillina-Sulbactam 3 g
<b>Chirurgia dell'orecchio</b> medio/interno; Setto-rinoplastica; inserzione di innesti o materiale protesico	Raccomandata Antibiotico: Cefazolina 2 g ev
<b>Chirurgia della testa e del collo</b> <u>pulita</u> (es. escissione di linfonodi)	<b>Non raccomandata</b>
<b>Chirurgia del naso o dei seni paranasali</b>	<b>Non raccomandata</b> (esistono <u>prove della non efficacia</u> da RCT)
<b>Tonsillectomia</b>	<b>Non raccomandata</b> (non esistono prove di efficacia da RCT)
<b>Chirurgia tiroidea</b>	<b>Non raccomandata</b> (esistono <u>prove della non efficacia</u> da studi retrospettivi)
Se <b>allergia alle betalattamine</b> , o in caso di dimostrata o <b>possibile* colonizzazione da MRSA</b> : Clindamicina 600 mg ev in sol. fisiologica 100 mL + Gentamicina 1,5 mg/kg e.v in sol. fisiologica 100 mL.	

Tab. 1

***Bibliografia essenziale***

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: *Antibiotic Prophylaxis in Surgery*, Edinburgh, July 2008. [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/104/index.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/104/index.html)
2. SNLG (Sistema Nazionale Linee-Guida): *Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto* – Roma (ISS) 2008. [www.snlg-iss.it](http://www.snlg-iss.it)





## **PATOLOGIE FLOGISTICHE DELL'ORECCHIO**

*C. A. Leone, E. Tremante, F. Mosca*

L'orecchio si divide anatomicamente in tre compartimenti: esterno, comprendente il padiglione auricolare, il condotto uditivo esterno e la membrana timpanica, medio con la cassa del timpano, la catena degli ossicini, la mastoide e la tuba di Eustachio e interno nelle sue porzioni acustica (coclea) e vestibolare (canali semicircolari, utricolo e sacco).

Pertanto le patologie flogistiche dell'orecchio vengono classificate, in rapporto al distretto interessato, in otiti esterne, otiti medie e labirintiti.

### **Otiti esterne**

Si definisce otite esterna un'infezione del padiglione o del condotto uditivo esterno, solitamente associata a un'infezione batterica, fungina o virale della cute e/o del tessuto sottocutaneo.

In genere tali processi infettivi sono conseguenti a una patogenicità di uno o più ceppi microbici della flora residente. Condizioni sistemiche quali anemia, avitaminosi, endocrinopatie, diabete, carenze nutrizionali, immunodeficienze possono ridurre la resistenza alle infezioni favorendo un'otite esterna.

Il condotto uditivo esterno rappresenta l'unica parte del corpo rivestita da cute a cul-de-sac, con un ambiente umido e una temperatura vicina a quella degli organi interni, condizioni estremamente favorevoli a una crescita batterica o micotica.

La pelle è molto sottile e adagiata sulla cartilagine nel terzo laterale e direttamente sull'osso all'interno; la presenza di peli, chiamati tragi, particolarmente spessi, può essere un impedimento al ricambio. Inoltre, la fuoriuscita di cerume, secrezioni e corpi estranei può essere impedita da una curvatura alla giunzione tra cartilagine e osso (Tab. I).

Occorre ricordare che nel condotto uditivo esterno è presente, in condizioni non patologiche, una flora batterica in grado di virulentare (Tab. II)<sup>1</sup>.

Tuttavia esistono anche fattori protettivi che, in un soggetto sano, ostacolano l'insorgenza di un'otite esterna. Tra questi il cerume, avente un pH di 6.9 che, insieme al lysozima, inibisce la crescita batterica, mentre

Sudorazione
Umidità
Presenza di corpi estranei
Acqua contaminata da batteri
Alte temperature ambientali
Uso di protesi acustiche
Uso di auricolari
Malattie croniche dermatologiche
Eczema

**Tab. I:** Fattori predisponenti un'otite esterna

Stafilococco epidermidis
Micrococchi
Stafilococco aureus coagulasi positiva
Streptococco piogene di gruppo A
Difteroidi aerobi (corinebatteri) e anaerobi (propionibatteri)

**Tab. II:** Flora microbica residente nell'orecchio esterno

la sua componente lipidica lo rende idrofobo ostacolando il ristagno di acqua. Il canale inoltre è difeso da una migrazione epiteliale dalla membrana timpanica verso l'esterno.

La microbiologia dell'otite esterna acuta a volte si associa a un aspetto clinico specifico (Tab. III)<sup>2</sup>.

Prima della II guerra mondiale i dati epidemiologici evidenziavano che l'eziopatogenesi più frequente dell'otite esterna era l'infezione fungina. Attualmente tale incidenza è diminuita al 10% mentre il principale responsabile risulta essere lo *pseudomonas aeruginosa*.

Si riporta in Tab. IV e nella Fig. 1 l'incidenza percentuale dei microorganismi responsabili di un'otite esterna acuta.

Otite esterna diffusa	Pseudomonas aeruginosa Proteus mirabilis Batteri coliformi (E. coli, Klebsiella pneumonias, Enterobacter)
Otite esterna bollosa	Pseudomonas aeruginosa
Otite esterna circoscritta	Stafilococco aureus
Otite esterna granulosa	Pseudomonas aeruginosa Proteus mirabilis
Otite esterna maligna	Pseudomonas aeruginosa
Pericondrite	Pseudomonas aeruginosa
Erisipela	Streptococco B emolitico di gruppo A
Dermatite erisipelatoide Ectima	Strepto e Stafilococchi singolarmente o in associazione

**Tab. III:** aspetti clinici ed eziologia

Pseudomonas aeruginosa	38.0 %
Staphylococcus epidermidis	9.1 %
Staphylococcus aureus	7.8 %
Microbacterium otitidis	6.6 %
Microbacterium alconae	2.9 %
Staphylococcus caprae	2.6 %
Staphylococcus auricularis	2.0 %
Enterococcus faecalis	1.9 %
Enterobacter cloacae	1.6 %
Staphylococcus capitis subsp. Ureolyticus	1.4 %
Staphylococcus haemolyticus	1.3 %

**Tab. IV:** Incidenza della eziologia

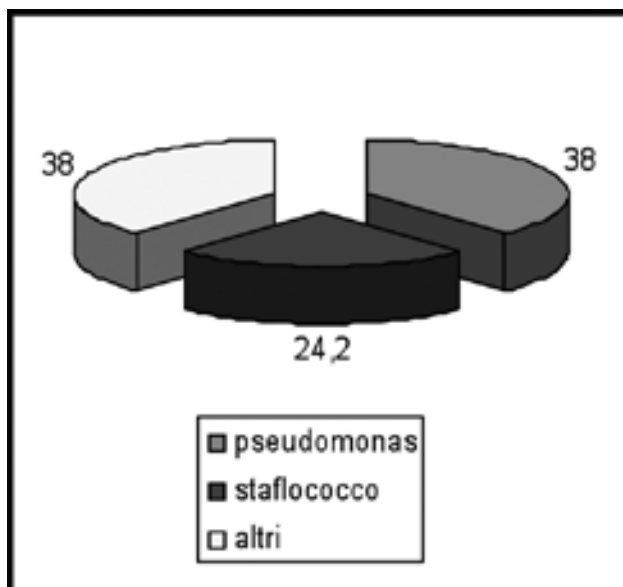


Fig. 1: Incidenza della eziologia.

### Terapia dell'otite esterna

La terapia dell'otite esterna acuta si avvale di trattamenti farmacologici per uso topico e sistemico.

Per una scelta appropriata del tipo di trattamento è utile attenersi alle linee guida 2006 dell'American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery<sup>3</sup>:

#### Linee Guida 2006

##### American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery

- Il clinico deve fare diagnosi differenziale tra otite esterna e altre cause di otalgia e flogosi
- Il clinico deve valutare i fattori che modificano il trattamento (perforazioni, drenaggi, diabete, immunodeficienze, radioterapia)
- Trattamento del dolore adeguato ai sintomi (forte raccomandazione)
- Trattamento iniziale topico per otite esterna non complicata
- Trattamento sistemico se la patologia si estende oltre il canale o se esistono fattori di rischio
- Scelta della terapia topica basata su efficacia, assenza di effetti collaterali, compliance e costi

- Il clinico deve spiegare come si somministrano i farmaci
- Quando il canale è ostruito è necessaria una toilette atraumatica o il posizionamento di un tamponcino di merocel (o entrambi)
- Membrana perforata: prescrivere farmaci locali non ototossici
- Follow-up: se la terapia iniziale non risponde entro 48-72 ore rivalutazione del paziente.

I principi fondamentali nel trattamento dell'otite esterna sono:

- Pulizia frequente e accurata
- Uso ragionato degli antibiotici topici e sistemici
- Trattamento del dolore e della flogosi
- Raccomandazioni per la prevenzione di recidive.

Nel caso in cui si scelga l'uso di farmaci per uso topico sarà opportuno seguire le procedure indicate dalle linee guida dell'American Society of Health System Pharmacists:

1. Lava le mani accuratamente con sapone e acqua calda.
2. Pulisci delicatamente il padiglione con una salvietta sterile e successivamente asciuga.
3. Riscalda le gocce alla temperatura corporea tenendo il contenitore nel palmo di una mano per alcuni minuti.
4. Se le gocce sono in sospensione agita bene il contenitore per almeno 10 secondi.
5. Verifica che il deflussore delle gocce non sia scheggiato o rotto.
6. Tieni inclinato il deflussore delle gocce verso il basso.
7. Stenditi sul lato opposto all'orecchio da medicare. Stira il padiglione indietro e in alto (nei bambini al di sotto dei 3 anni stira il padiglione indietro e in basso) per aprire il condotto uditivo esterno.
8. Evita il contatto del deflussore contro l'orecchio e ogni altro tipo di oggetto.
9. Instilla il numero esatto di gocce nel tuo condotto poi massaggia gentilmente il trago per facilitare la penetrazione delle gocce nel condotto.
10. Tieni il capo reclinato da un lato per pochi minuti.
11. Lava le mani per rimuovere le tracce del medicamento.

Per quanto concerne la scelta del tipo di farmaco da utilizzare nel corso di un trattamento topico è opportuno seguire le indicazioni delle linee guida dell'American Academy Family Physician che allegano anche alcune raccomandazioni<sup>4</sup> e il relativo livello di evidenza (Tab. V).

In Tab. VI sono elencati i farmaci più comunemente impiegati con i principali vantaggi e svantaggi<sup>5</sup>.

<b>RACCOMANDAZIONE</b>	<b>LIVELLO DI EVIDENZE</b>	<b>COMMENTI</b>
Pulire il condotto e controllare l'integrità della membrana	C	Usare curette o aspirazione piuttosto che l'irrigazione finché non si visualizza la MT
Sedare il dolore con analgesici	A	Paracetamolo o FANS se il dolore è moderato, considerare gli oppioidi se necessario
Usare gocce acidificanti e/o antibiotiche se la patologia è avanzata	C	Selezionare antibatterici o antifungini secondo evidenza
Aggiungere antibiotici orali se esistono problemi di immunocompetenza	C	Considerare la possibilità di otite esterna maligna, in caso di dolore intenso o febbre > 39, necrosi, condrite, paralisi facciale, vertigine
Prescrivere raccomandazioni igieniche preventive	C	Asciugare il canale dopo il bagno, usare gocce acidificanti evitare cotton-fioc

**Tab. V:** Linee guida 2006 American Academy Phamily Physician

<b>Classe</b>	<b>VANTAGGI</b>	<b>SVANTAGGI</b>
Acido acetico 2%	Basso costo, efficace	Può irritare il canale, ototossicità incerta
Acido Borico 3%	Basso costo, non irritante, utile in profilassi con alcool 90%	Efficace nelle forme lievi, se associato ad alcool poco irritante
Steroidi	Riducono di 0.8 giorni la risoluzione di OE, più utili nelle forme croniche	Atrofia cutanea se uso prolungato
Polimixina B	Discreta efficacia	Nessuna attività contro lo Staphilococco
Aminoglicosidici	Efficaci, meno irritanti	Ototossici Neomicina (dermatite da contatto nel 15%)
Chinolonic	Alta efficacia, assenza di sensibilizzazioni, non ototossico	Costo
Nistatina, fluconazolo, clotrimazolo	Antimicotici poco irritanti, uso ogni 6 ore, meglio le soluzioni (no crema)	
Acido bórico in soluzione alcoolica (70%), satura	Efficace, basso costo, non irritante, utile in profilassi	

**Tab. VI:** i farmaci topici più comunemente impiegati

NOME COMMERCIALE	PRINCIPI ATTIVI
ANAUAN	POLIMIXINAB NEOMICINA LIDOCAINA
BETAFLOROTO	BETAMETASONE TETRACICLINA
DESALFA	DESAMETASONE NEOMICINA
GENTAM/ BECLOM.DOC OTO	generico
LOCALYN OTO	FLUOCINOLONE NEOMICINA
LOCORTEN OTO	FLUMETASONE CLIOCHINOLO
MEDIFLOX OTO	CIPROFLOXACINA IDROCORTISONE
MIXOLONE OTO	IDROCORTISONE POLIMIXINAB NEOMICINA LIDOCAINA
OFTACOLOX OTO	CIPROFLOXACINA
OTALGAN	FENAZONE PROCAINA
OTOMIDONE	FENAZONE PROCAINA
OTOPAX	FENAZONE PROCAINA
TOBRADEX	TOBRAMICINA DESAMETASONE
TOBRAL	TOBRAMICINA
AUREOMIX *	CLORTETRACICLINA SULFACETAMIDE

\* = doppia registrazione oftalmologica e otologica

**Tab. VII:** nome commerciale e principi attivi dei principali farmaci topici.

Nella tabella VII sono riportate le molecole principali utilizzate per via topica con i relativi nomi commerciali.

(Fonte: [www.prontuariofarmaceutico.it](http://www.prontuariofarmaceutico.it)).

Le otiti micotiche (otomicosi) rappresentano il 10% circa delle infezioni acute dell'orecchio esterno. Secondo Arayza<sup>6</sup> l'Aspergillus è responsabile nel 63% dei casi, la Candida albicans nel 26% e l'Aspergillus niger nel 21%. Il totale delle percentuali risulta superiore a 100 in quanto tali forme spesso si manifestano in associazione.

Nelle otomicosi è consigliabile intervenire con una terapia specifica; il glicerolo topico agisce da dissecante mentre una buona risposta è data dall'uso del clotrimazolo (Canesten spray cut)<sup>7</sup>; in alternativa ottimi risultati sono prodotti dall'uso del miconazolo (Daktarin soluzione cutanea 2%) e dell'econazolo (Pevaryl soluzione cutanea spray).



Alcune infezioni da *Aspergillus*, resistenti al clotrimazolo, devono essere trattate con itraconazolo orale (Sporanox)<sup>5</sup>.

L'antibioticoterapia sistemica viene usata:

- In casi di otite esterna estesa al di fuori del condotto
- Nei casi di insuccesso della terapia locale
- Nei casi di otite esterna necrotizzante
- Nel paziente anziano
- In pazienti immunocompromessi o diabetici
- Nei casi con otite media associata.

La perforazione, da sola, non costituisce indicazione al trattamento sistemico<sup>8</sup>.

Un uso ragionato della terapia sistemica antibiotica in rapporto alla eziologia più frequente e agli spettri di attività dei farmaci prevede che si usi un chinolonico per os (o in alternativa il Ceftriaxone im). In età pediatrica l'antibiotico di prima scelta è l'amoxicillina + clavulanico (o in alternativa Ceftriaxone im).

Nelle recidive è opportuna la terapia mirata da antibiogramma.

Occorre tenere conto<sup>2</sup> che esiste una resistenza selettiva ad antibiotici come riportato in tabella VIII<sup>9</sup>:

Staph. epidermidis	23%	neomicina-resistente
	11%	oxacillina-resistente
	12%	ofloxacin-resistente
Staph. aureus	6.3%	neomycina-resistente
	2.7%	oxacillina-resistente
	4.5%	ofloxacin-resistente
P. aeruginosa	0.05%	chinolone-resistente
	0.1%	neomicina resistente

**Tab. VIII:** resistenza agli antibiotici rispetto al ceppo batterico responsabile

Opzioni terapeutiche particolari:

Nell'otite esterna necrotizzante trova indicazione il ricorso alla terapia iperbarica<sup>10</sup> associata a una terapia sistemica mirata proseguita per almeno 6 settimane<sup>11</sup>. Nella sindrome di Ramsay Hunt molti autori consigliano l'uso dell'Acyclovir (risultati controversi) mentre nell'otite esterna cronica recidivante è consigliato l'uso del Tacrolimus 0.1% (immunosoppressore topico)<sup>12</sup>.

## Terapia dell'otite media acuta e dell'otite media con effusione

L'otite media acuta (AOM) è una delle più comuni patologie dell'infanzia e la principale responsabile dell'uso di antibiotici in questa età. È stato stimato che circa l'80% degli episodi di otite media acuta nella prima infanzia è causato, in particolare, da tre microrganismi: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*<sup>15,16</sup>.

L'otite media acuta (AOM) è una infiammazione dell'orecchio medio che si manifesta con sintomi locali (otodinia e frizionamento del padiglione) e sistemici (febbre, irritabilità e disturbi del sonno) spesso preceduta da una storia clinica di patologia delle alte vie aeree caratterizzata da tosse e rinorrea.

L'otite media con effusione (OME) è una infiammazione dell'orecchio medio accompagnata da accumulo di fluido nella cassa timpanica senza i sintomi di uno stato acuto, spesso asintomatica.

	Otodinia Febbre Irritabilità	Effusione nell'orec- chio medio	Membrana timpanica opaca	Estroflessione membrana timpanica	Impedenza timpanica alterata	Ipoacusia
<b>AOM</b>	presente	presente	presente	talora presente	presente	presente
<b>OME</b>	general- mente assente	presente	talora assente	generalmente assente	presente	presente

### Diagnosi differenziale tra AOM e OME (scottish guidelines)<sup>13</sup>

#### Otite media acuta (AOM)

- Effusione dell'orecchio medio dimostrata dall'otoscopia pneumatica, timpanometria, livelli idroaerei **più**
- Evidenza di segni di infiammazione acuta (membrana timpanica opaca o eritematosa **più**)
- Sintomi di otalgia, irritabilità o febbre.

**Otite media con effusione (OME)** senza sintomi di AOM con o senza evidenza di infiammazione.

## Terapia dell'otite media

L'amoxicillina è considerato l'antibiotico di scelta per il suo ampio spettro d'azione, l'efficacia, la bassa tossicità e il basso costo. Poiché in molti casi di AOM la risoluzione è spontanea, in molte nazioni e in molte linee guida la raccomandazione è di non trattare l'AOM con antibiotico-terapia, tranne nei casi in cui sia presente febbre alta e persistenza di sintomi dopo 48-72 ore di terapia con analgesici<sup>15,17</sup>.

L'American Academy of Pediatrics raccomanda un tempestivo trattamento antibiotico nei seguenti casi:

1. bambini di età inferiore ai 6 mesi anche se i sintomi sono blandi e la febbre non è elevata, per prevenire i rischi di complicanze
2. bambini di età compresa fra i 6 e i 24 mesi con febbre di/o superiore a 39 C° con otodinia intensa
3. bambini di età superiore ai 24 mesi con febbre e otodinia intense o nei casi in cui le condizioni generali peggiorano dopo 48-72 ore di terapia sintomatica
4. bambini di età superiore ai 24 mesi con associate patologie quali immunodeficienze, palatoschisi, malformazioni.

## Terapia dell'AOM<sup>14</sup>

- È raccomandata un'adeguata analgesia per tutti i bambini con AOM [D].
- Differire la terapia antibiotica per i bambini a basso rischio con AOM [A].
- Nel caso di antibiotico-terapia differita ricorrere all'uso di antibiotici nel caso di peggioramento dei sintomi [D].
- L'amoxicillina rappresenta l'antibiotico di prima scelta in tutti i casi di AOM. Nei bambini al di sotto dei 4 anni, l'amoxicillina dovrebbe essere dosata a 80 mg/kg/die per 5-10 giorni [C]. Nel caso di allergia all'amoxicillina, l'azitromicina dosata a 30 mg/kg monodose rappresenta la terapia appropriata.
- Trattare l'AOM clinicamente resistente all'amoxicillina dopo 72 ore di terapia con amoxicillina/clavulanico (80 mg/kg/die) per 10 giorni o azitromicina 20 mg/kg/die per 3 giorni [C].
- Se i sintomi persistono si dovrebbe optare per 1-3 dosi di ceftriaxone intramuscolo [C].

## Terapia dell'OME<sup>14</sup>

- I bambini con otite media con effusione dovrebbero essere esaminati a intervalli di 3 mesi per valutare la scomparsa dell'effusione [D].
- Bambini con evidenza di effusione mucoide o danno anatomico dell'orecchio medio dovrebbero essere indirizzati all'otorinolaringoiatra se l'effusione persiste oltre i 3 mesi [D].
- Bambini con effusione sierosa dovrebbero essere indirizzati all'otorinolaringoiatra se l'effusione persiste per 6 mesi e c'è evidenza di ipoacusia o ritardo del linguaggio [D].
- Bambini con un'asintomatica effusione dell'orecchio medio (senza apparenti problemi comportamentali) possono essere seguiti senza venir indirizzati allo specialista ORL [D].
- I genitori dei bambini con OME dovrebbero essere informati sui migliori approcci per ottimizzare lo sviluppo del linguaggio nel sospetto di una probabile ipoacusia [C].

## Terapia dell'otite media cronica colesteatomatosa

Il trattamento di elezione nell'otite media cronica colesteatomatosa è la chirurgia. Tuttavia vi sono situazioni in cui è necessario differire l'intervento per le condizioni critiche generali del paziente che lo esporrebbero a enormi rischi anestesilogici o casi in cui il paziente si rifiuta di sottoporsi all'intervento chirurgico. In queste circostanze risulta indispensabile impostare una terapia che riduca il rischio di progressione della malattia e delle gravi complicanze a essa legate<sup>18</sup>.

Le possibili complicanze di un'otite media cronica colesteatomatosa dipendono da:

1. Sovrainfezioni batteriche
2. Lisi
3. Ostacolo al drenaggio delle secrezioni
4. Macerazione cutanea.

La terapia medica, pertanto, sarà adattata al tipo di complicanza insorta<sup>18</sup>.

1. Sovrainfezioni batteriche

I patogeni più frequentemente isolati sono lo *Pseudomonas Aeruginosa* (Federspil<sup>25</sup> – 41%; Elies<sup>23</sup> – 21%; Luckhaupt<sup>32</sup> – 63%) e lo *Staphylococcus aureus* (Federspil<sup>25</sup> – 2%; Elies<sup>23</sup> – 25%; Luckhaupt<sup>32</sup> – 16%). Per quanto riguarda il ruolo svolto dagli anae-

- robi secondo Sugita<sup>33</sup> le specie più frequentemente isolate sono i *Bacteroides*, i *Peptococcus* e i *Peptostreptococcus*.
2. Lisi  
Fenomeno legato all'attivazione di osteoclasti attraverso un meccanismo mediato dalle linfocine a loro volta liberate dalle cellule infiammatorie coinvolte nella risposta difensiva.
  3. Ostacolo al drenaggio delle secrezioni  
Può essere causato dalla presenza di polipi epitimpanici che determinano la progressione verso l'interno del colesteatoma.
  4. Macerazione cutanea  
Presente nella porzione profonda del condotto uditivo esterno in caso di otorrea; può essere legata anche a una sovrainfezione fungina dipendente dall'uso prolungato di prodotti topici a base di antibiotici e di cortisone.

Tali meccanismi eziopatogenetici rivelano la loro stretta interdipendenza consentendo di identificare, come *primum movens* delle possibili complicanze, la sovrainfezione batterica: pertanto il trattamento medico del colesteatoma è il trattamento dell'infezione (quando presente). Esistono numerosi studi clinici che hanno documentato l'efficacia del trattamento con antibiotici topici anche nei confronti dei germi presenti nell'otite cronica colesteatomatosa<sup>19,20,21,22</sup>.

Nel corso degli anni si è passati dall'utilizzazione della neomicina e della bacitracina, alla gentamicina e tobramicina, mentre solo in epoca relativamente recente l'uso dei fluorochinolonic<sup>22,24,26,28</sup> ha consentito di trattare con efficacia lo *Pseudomonas Aeruginosa* frequentemente presente in tale patologia, con l'indubbio vantaggio di una riduzione del rischio di ototossicità non trascurabile per la gentamicina<sup>29,30,31,35</sup> e di reazioni allergiche<sup>27</sup>.

Associare una terapia antibiotica sistemica a quella topica risulta efficace nei casi più resistenti<sup>24,34</sup>.

Una accurata toeletta locale condotta, settimanalmente, con aspirazioni in otomicroscopia e con lavaggi con sostanze antisettiche si rivela di grande utilità nel potenziare l'efficacia della antibioticoterapia. Una soluzione di acido acetico al tre per cento, abbassando il pH della cute e attraverso le sue proprietà antibatteriche e antifungine consente di ottenere una riduzione della carica batterica. L'assenza di ototossicità, la buona compliance e il basso costo la rendono un trattamento ideale per rimuovere l'accumulo di secrezioni e squame epiteliali consentendo un miglior contatto delle sostanze antibiotiche instillate. La temperatura di tale soluzione deve aggirarsi sui 37° per evitare una eventuale reazione labirintica.

**Bibliografia**

1. Stroman DW, Roland PS, Dohar J, Burt W: Microbiology of normal external auditory canal. *Laryngoscope*, 2001 Nov; 111 (11Pt 1): 2054-9.
2. Roland PS, Stroman DW: Microbiology of acute otitis externa. *Laryngoscope*, 2002, 112 (7 Pt 1): 1166-77, Jul.
3. Rosenfeld RM, Brown I, Cannon CR et al.: Clinical Practice guideline: acute otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Apr 2006; 134 (4 Suppl): 14-23.
4. Osguthorpe ID, Nielsen DR: Otitis externa: review and clinical update. *Am Fam Physician* 2006, 74: 1510-6.
5. Sander R. Otitis externa: A practical guide to treatment and prevention, *Am Fam Physician*, 2001, mar 1; 63 (5): 927-36, 941-2.
6. Araiza J, Canseco P, Bonifaz A: Otomycosis: clinical and mycological study of 97 cases. *Rev. Laryngol otol rhinol*, 2006; 127 (4): 251-4
7. Ong YK, Chee G. Infections of the external ear. *Ann Acad Med Singapore* 2005 May;34(4):330-4.
8. Weber PC, Roland PS, Hannley M, Friedman R, Manolidis S, Matz G, Owens F, Rybak L, Stewart MG. Then development of antibiotic resistant organism with the use if ototopical medication. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Mar;130(3 Suppl):S89-94.
9. Pallestrini EA, Marcucci L, Schito GC: Antibioticoterapia in otorinolaringoiatria, pag. 16-18, Edizione accademia nazionale di medicina, 2000.
10. Tisch M, Lorenz KJ, Harm M, Lampl L, Maier H. The treatment of necrotizing otitis externa with a combination of surgery, antibiotics, specific immunoglobulins and hyperbaric oxygen therapy. Results of the Ulm Treatment Concept] *HNO.* 2003 Apr;51(4):315-20.
11. Soundry E et al Arch.Characteristic and prognosis of malignat external otitis with facial paralysis. *Otolaryngol Head Neeck Surg.* 2007 133:1002-4).
12. Harth W et al. Topical tacrolimus treatment for chronic dermatitis of the ear *Eur.J. Dermatol.* 2007;17(5):405-11.
13. The Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN), [www.Sign.ac.uk](http://www.Sign.ac.uk).
14. UMHS Otitis Media Guideline, July 2007.
15. Dagan R, Wald E, Schilder A. A Otite Média Aguda deve ser tratada com antibióticos? In: Sih T, Chinski A, Eavey R, Godinho RN. IV Manual de Otorrinolaringologia Pediátrica da IAPO. São Paulo: Lis Ed. 2006. p. 200-13.
16. American Academy of pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451.
17. Le Saux N, Gaboury I, Baird M, Klassen TP, MacCormick J, Blanchard C et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years of age. *CMAJ* 2005;172:335-41.
18. B. Morra: Terapia non chirurgica del colesteatoma, Divisione Ospedaliera di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino.

19. Alper CM, Dohar JE et al.: Treatment of chronic suppurative otitis media with topical tobramycin and dexamethasone. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126, 165-73 2000.
20. Browning GG, Gatehouse S, Calder IT: Medical management of active chronic otitis media: a controlled study. *J Laryngol Otol* 102, 491-5, 1988.
21. Connolly AA, Picozzi GL, Browning GG: Randomized trial of neomycin/dexamethasone spray vs drop preparation for the treatment of active chronic mucosal otitis media. *Clin Otolaryngol* 22, 529-31, 1997.
22. Dohar JE, Alper CM, et al: Treatment of chronic suppurative otitis media with topical ciprofloxacin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107, 865-71, 1998.
23. Elies W: Local chemotherapy of selected bacterial infections of the ear. *J Antimicrob Chemother* 26, 303-5, 1990.
24. Esposito S, D'Errico G, Montanaro C: Topical and oral treatment of chronic otitis media with ciprofloxacin. A preliminary study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116, 557-9, 1990.
25. Federspil P, Feidt H, Koch A: "Microbial spectrum in chronic otitis media and therapeutic conclusions" pp 595-598 *Proc. 3rd International Conference on Cholesteatoma*, Tos M., Thomsen J. And Peitersen E. Eds, Kugler & Ghedini, Amsterdam, 1989.
26. Fradis M, Brodsky A, Ben-David J, Srugo I, Larboni J, Podoshin L: Chronic otitis media treated topically with ciprofloxacin or tobramycin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123, 1057-60, 1997.
27. Fraki JE, Kalimo K, Tuohimaa P, Aantaa E: Contact allergy to various components of topical preparations for treatment of external otitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 100, 414-8, 1985.
28. Garcia Rodriguez JA, Garcia Sanchez JE, Garcia Garcia MI et al.: Efficacy of topical ciprofloxacin in the treatment of ear infections in adults. *J Antimicrob Chemother* 31, 452-3, 1993.
29. Green KM, Lappin DW, Curley JW, de Carpentier JP: Systemic absorption of gentamicin ear drops. *J Laryngol Otol* 111, 960-2, 1997.
30. Lancaster JL, Mortimore S, et al.: Systemic absorption of gentamicin in the management of active mucosal chronic otitis media. *Clin Otolaryngol* 24, 435-9, 1999.
31. Lancaster JL, Makura ZG, Porter G, McCormick M: Topical aminoglycosides in the management of active mucosal chronic suppurative otitis media.
32. Luckhaupt H, Rose H.G. Bedeutung und Problematik der Pseudomonas-Infektion in der HNO-Heilkunde *HNO*, 33, 551-553, 1985.
33. Sugita R.: Bacterial studies on chronic otitis media *Jpn J Otol* 80, 907-919, 1977.
34. Supiyaphun P, Kerekhanjanarong V, et al.: Comparison of ofloxacin otic solution with oral amoxicillin plus chloramphenicol ear drop in treatment of chronic suppurative otitis media with acute exacerbation. *J Med Assoc Thai* 83, 61-8, 2000.
35. Tutkun A, Ozagar A, Koc A, Batman C, Uneri C, Sehitoglu MA: Treatment of chronic ear disease. Topical ciprofloxacin vs topical gentamicin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121, 1414-6, 1995.

## **PATOLOGIE FLOGISTICHE FARINGO-TONSILLARI**

A. Camaioni, M. Simone, V. Damiani, C. Viti

Le faringotonsilliti sono una delle maggiori cause di ricorso alle cure mediche nel mondo. Si calcola che nei paesi sviluppati circa l'8% delle prestazioni erogate, tra quelle fornite dal proprio medico curante e quelle di altri specialisti (soprattutto ORL), siano da attribuire a questo tipo di patologia. Ne sono affetti maggiormente i bambini ed i giovani adulti (incidenza dal 20% al 30%, mentre nella popolazione adulta dal 5% al 15%) e la patologia è più frequente durante i mesi invernali. In un lavoro del 2002 Howel et al<sup>1</sup> hanno valutato l'impatto delle infezioni ricorrenti di faringe e tonsille sui bambini e sulle loro famiglie. Del campione da loro studiato (1190 bambini), circa il 70% ebbe infezioni faringotonsillari nell'anno precedente allo studio e di questi circa l'80% aveva avuto da 4 a 15 episodi con durata, nella maggior parte dei casi, da 3 a 5 giorni. Ciò aveva portato ad una notevole assenza scolastica (circa l'80% si era assentato nell'anno da 10 a più di 20 giorni). Inoltre la patologia aveva avuto un grosso impatto anche sulla famiglia del piccolo paziente; infatti i genitori erano costretti (50% dei casi) a prendere ferie o permessi dal lavoro per assistere il piccolo malato e spesso (50% dei casi circa) vi erano in famiglia contagi crociati fra i membri con aggravamento della situazione. C'è, infine, da prendere in considerazione anche l'esborso economico che la famiglia sostiene per le cure mediche del piccolo malato ed il mancato profitto che deriva dal periodo di assenza lavorativa.

Con il termine di **faringotonsillite** si intende un'infezione della faringe che coinvolge anche la regione amigdaloidica. Essa classicamente viene suddivisa in acuta, in cui prevalgono i segni e sintomi classici dell'infezione ed a cui possono risultare complicanze anche gravi (ad esempio gli ascessi peritonsillari, le sinusiti e le otiti medie) e cronica, in cui l'andamento è molto più subdolo e la cui pericolosità è dovuta, oltre naturalmente alle possibili riacutizzazioni con le loro complicanze, soprattutto alla possibile comparsa di *malattie focali*. Un altro tipo di classificazione divide le faringotonsilliti da un punto di vista eziologico in *non specifiche* che a loro volta possono essere virali o batteriche e *specifiche* dovute a patogeni appunto "specifici" quali Mycobacterium Tuberculosis, Mycobacterium Leprae, Treponema Pallidum ed infezioni Micotiche.



## Eziologia

Le faringotonsilliti sono causate da un'ampia varietà di patogeni. I virus rendono conto di circa il 60% dei casi e quelli maggiormente implicati sono gli *Adenovirus* (come per le riniti acute), i *Rhinovirus*, il *Parainfluenzale*, l'*EBV*, il *Virus Respiratorio Sinciziale*, l'*Influenzale*, il *CMV* e *HSV 1* e *2*. I rimanenti casi sono da attribuire a batteri, tra i quali il microrganismo più frequentemente chiamato in causa è lo *Streptococcus Pyogenes* (streptococco – emolitico di gruppo A di Lancefield) che copre dal 15% al 30% circa dei casi nei pazienti di età dai 3 ai 15 anni, mentre al di fuori di questo range di età è molto meno frequente (circa 10-15% dei casi), prevalendo le forme virali. Altri batteri implicati, sebbene molto meno frequentemente, sono gli *streptococchi – emolitici di altri gruppi* (C e G), i *batteri atipici* (*Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydiae pneumoniae*), l'*Haemophilus influenzae*, la *Neisseria gonorrhoeae* e non meno importante il *Corynebacterium diphtheriae* (bacillo di Klebbs-Loeffler)<sup>2</sup>. Discorso a parte meritano agenti infettivi molto rari nei paesi occidentali, ma la cui infezione è alquanto grave (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* e *Treponema pallidum*).

## Segni e Sintomi

Le principali linee guida internazionali, così come i principali autori sono concordi nell'affermare che sulla base della sola *presentazione clinica* risulta alquanto difficile distinguere l'agente eziologico causa della faringotonsillite. Infatti, a prescindere dallo specifico patogeno implicato, il quadro clinico risulta spesso sovrapponibile<sup>3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15</sup>.

La faringotonsillite si presenta sempre con *febbre*, *mal di gola*, *iperemia tonsillare* e *faringea*, *essudato tonsillare*, *poliadenopatie* (quasi sempre bilaterali e dei primi livelli), *disfagia/odinofagia* e *cefalea*, ma in percentuale variabile per numero di segni/sintomi presenti contemporaneamente e per la gravità degli stessi.

Volendo tracciare dei quadri più caratteristici si può propendere per una **eziologia virale** quando prevalgono l'iperemia, la febbre ( $T \leq 38,5^\circ \text{C}$ ) e se sono presenti segni/sintomi extradistrettuali (tosse secca e stizzosa, rinorrea e/o diarrea); mentre è più probabile un'**eziologia batterica** se prevalgono l'essudato purulento (placche tonsillari), l'iperemia (con colore violaceo come da congestione), la febbre ( $T > 38,5^\circ \text{C}$ ) e la disfagia/odinofagia.

## Diagnosi

È molto importante pervenire ad una diagnosi eziologica precisa in modo da rendere la terapia più specifica ed efficace, soprattutto in relazione alle nuove resistenze agli antibiotici ed all'abbattimento dei costi dovuti alla prescrizione di medicinali superflui.

Fra tutti i patogeni certamente lo streptococco – emolitico di gruppo A è il più importante poiché causa una grossa parte delle infezioni faringotonsillari (15-30%) e può portare all'insorgenza sia di complicanze suppurative sia di quelle *malattie focali* (febbre reumatica e glomerulonefrite post-streptococcica) che sono la principale causa di cardiopatie acquisite e di danni renali nei bambini dei paesi in via di sviluppo. A tal proposito bisogna ricordare che tali complicanze non suppurative nei paesi sviluppati sono ormai rare, tanto che molti autori non considerano più la loro prevenzione indicazione all'utilizzo di terapia antibiotica<sup>13,14,15</sup>.

Si è già accennato al fatto che non vi siano segni e sintomi patognomonici, a questo si deve aggiungere che anche i **dati laboratoristici**, sebbene di aiuto (vi è infatti una certa correlazione con la *leucocitosi* e l'*aumento di proteina C-reattiva* e *VES*), non bastino a dare diagnosi di certezza.

Attualmente l'unico modo per ottenere una diagnosi microbiologica è usare un **test rapido per la detezione di antigeni streptococcici** (buona specificità, ma scarsa sensibilità; sebbene siano da poco in commercio test a metodica immuno-ottica molto più sensibili) o effettuare una **coltura da tampone faringotonsillare** (gold standard per la sua elevata specificità e sensibilità, ma per ottenere il risultato bisogna aspettare 48 ore). Non c'è, però, accordo fra i maggiori esperti internazionali riguardo le modalità di utilizzo di questi due presidi. Infatti le principali linee guida si dividono fra l'utilizzo del solo esame colturale, l'utilizzo del test rapido e dell'esame colturale solo sui soggetti con test rapido negativo (data la alta percentuale di falsi negativi), e nel non effettuare nessuno dei due (tenuto conto dei costi elevati, calcolati in circa 40 \$ per la coltura e 50 \$ per il test rapido, soprattutto alla luce della bassa percentuale di complicanze nei paesi sviluppati). Sembra ragionevole nella nostra realtà territoriale utilizzare l'algoritmo decisionale proposto dai colleghi dell'Emilia-Romagna (cui sicuramente il resto delle regioni italiane sarà più simile) nella loro Linea Guida Regionale per le Faringotonsilliti in età pediatrica (2007) per decidere: quando e se utilizzare il test rapido e l'esame colturale, e quando utilizzare la terapia antibiotica (Tab. 1 e Fig. 2).

<b>McIsaac</b>	<b>Score</b>
temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1
assenza di tosse	1
adenopatia dolente laterocervicale anteriore	1
tumefazione o essudato tonsillare	1
età 3-14 anni	1
<i>totale</i>	<i>0-5</i>

Tab. 1: Score di McIsaac per il sospetto clinico di faringotonsillite streptococcica.

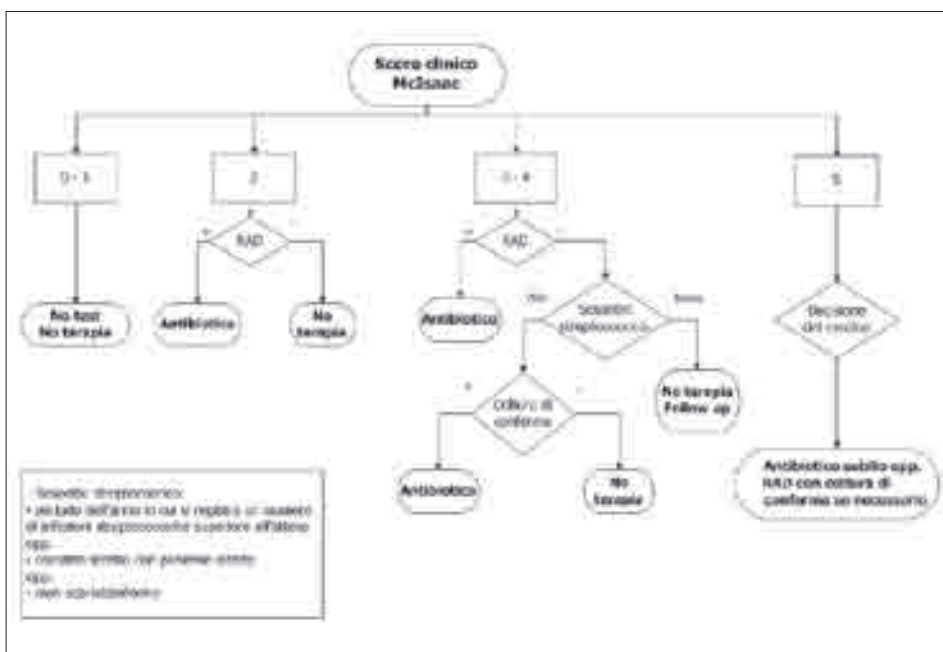


Fig. 2: Algoritmo decisionale.

## Terapia

Come già accennato e come riportato nell'algoritmo decisionale, la terapia antibiotica dovrebbe essere riservata solo ai pazienti che hanno mal di gola ed in cui vi sia un forte sospetto di faringotonsillite streptococcica con eventualmente un esame colturale/test rapido positivi<sup>14</sup>. Gli obiettivi che si intende raggiungere mediante la terapia antibiotica sono diversi:

1. Abbattere l'incidenza delle malattie focali (ancora oggi maggiore causa di danni renali e miocardiopatie acquisite fra i bambini nei paesi in via di sviluppo)
2. Accelerare la risoluzione dei sintomi faringotonsillari
3. Abbassare la possibilità di contagio e quindi di epidemie da piogene
4. Abbattere la percentuale di complicanze suppurative da streptococco – emolitico di gruppo A.

### *Abbattere l'incidenza delle malattie focali*

I primi studi sulla relazione tra streptococco – emolitico di gruppo A e malattie focali e sulla loro efficace prevenzione mediante l'utilizzo della penicillina risalgono al 1950 (gli studi Fort Warren effettuati negli U.S.A.); attualmente molte altre pubblicazioni in letteratura hanno dimostrato che dal 1980 circa la percentuale di pazienti che hanno sviluppato una febbre reumatica o una glomerulonefrite post-streptococcica dopo faringotonsillite da piogeno siano diminuite notevolmente (nel 1994, ultimo anno in cui il Center for Disease Control and Prevention ne riportava la statistica, la febbre reumatica aveva una incidenza 60 volte inferiore a quella del 1950 essendo passata da circa 60/100.000/anno a 0,49-1,88/100.000/anno). Ciò comporta un notevole incremento del  $NNT_B$  (number needed to treat for benefit – numero di pazienti da trattare per avere un beneficio) che passa da 63 circa per prevenire un caso di febbre reumatica nel 1950 ad un numero compreso fra 3.000 e 4.000<sup>6,8,13,14,15</sup>. Sulla base di questo molti autori ormai non riconoscono più la riduzione dell'incidenza delle malattie focali come indicazione alla antibioticoterapia.

### *Accelerare la risoluzione dei sintomi faringotonsillari*

Vi sono molte evidenze in letteratura che dimostrano come gli antibiotici riducano i segni/sintomi maggiori (febbre, mal di testa e mal di gola) delle faringotonsilliti ad origine streptococcica con differenze statisticamente significative, soprattutto ai primi giorni di malattia (il vantaggio è di circa 24 h al terzo giorno di terapia, per poi rimanere all'incirca costante). La stima di  $NNT_B$  per ottenere questo vantaggio è di circa 3,7 per i pazienti con esame colturale positivo per il piogene e di circa 6,5 per quelli con

esame negativo. Sulla base di queste evidenze di letteratura vi è, però, disaccordo riguardo il loro reale utilizzo per accelerare il sollievo sintomatologico, dal momento che ad una settimana la differenza non è più significativa (NdA – bisogna però ricordare che le faringotonsilliti, a dispetto della eziologia, sono patologie autolimitanti che guariscono spontaneamente in circa 7 giorni, perciò la differenza a 7 giorni non potrà mai essere significativa dal momento che sia in presenza di terapia, sia in sua assenza i sintomi scompaiono)<sup>3,4,5,7,8,10,11,12,13,15</sup>; inoltre gli studi che hanno confrontato la terapia antibiotica con la banale terapia analgesica/anti-infiammatoria non hanno dimostrato evidenze di superiorità dell'antibiotico rispetto ai farmaci sintomatici, meno cari e con meno effetti collaterali, nell'alleviare i sintomi<sup>6,9,14</sup>.

*Abbassare le probabilità di contagio e quindi di epidemia da streptococco – emolitico di gruppo A*

Sostanzialmente le principali linee guida internazionali sono in accordo riguardo l'utilizzo dell'antibiotico per evitare la diffusione delle infezioni da streptococco – emolitico di gruppo A, sebbene tutte indichino che questo è stato dimostrato in letteratura solo per popolazioni istituzionalizzate (gli studi erano, infatti, effettuati tutti in caserme o collegi) e che nella popolazione generale non vi siano evidenze di un effettivo vantaggio dell'antibiotico nel prevenire la diffusione del batterio<sup>3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14</sup>.

*Abbatere la percentuale di complicanze suppurative dovute all'infezione da S. Pyogenes*

Nella recente review della Cochrane Collaboration (Del Mar 1997 rivista nel 2009) gli autori sostengono che la terapia antibiotica VS placebo diminuisce il rischio di sviluppare una complicanza suppurativa in seguito ad infezione da S. Pyogenes (circa 1/3 per le otiti medie acute rispetto al placebo, 1/2 per le sinusiti acute ed il 1/6 per gli ascessi peritonsillari). Nonostante questi dati la discussione sulla reale necessità del trattamento antibiotico per la prevenzione di queste complicanze è ancora aperta. Infatti l'incidenza delle stesse risulta attualmente molto bassa tanto che nella migliore delle casistiche l'NNT<sub>B</sub> risulta essere nell'ordine di 27.

**QUALE MOLECOLA E CHE TIPO DI SCHEMA TERAPEUTICO SCEGLIERE?**

Un efficace antibiotico contro lo streptococco – emolitico di gruppo A deve possedere: spettro ristretto, che naturalmente includa il batterio, basso costo ed uno schema posologico che favorisca la compliance del paziente.

Table II. Examples of Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis

DRUG	DOSE	COST*	
		Generic	Brand
<b>Preferred Treatment</b>			
<b>Pediatrics (child &lt; 66 lbs/ 27 kg)</b>			
Amoxicillin suspension or tablets <sup>1</sup>	40 mg/kg/d divided BID-TID	\$5	\$5
	250 mg (250 mg 3 tabs) daily	\$5	\$5
Penicillin VK	250 mg dose BID-TID	\$9	\$9
Benzathine penicillin G <sup>2</sup>	600,000 U IM one dose	NA	\$19
<b>In penicillin-allergic</b>			
<b>Erythromycin</b>			
Eryl succinate (EES)	40 mg/kg/d divided TID-QID (max 1 g/d)	\$6	\$17
Ecostat (same base as EES)	36-30 mg/kg/d (divided BID-TID) (max 1 g/d)	NA	\$9
Azithromycin <sup>3,4</sup>	12 mg/kg/d once daily x 5 days (max 500 mg) <sup>5</sup>	NA	\$23
Cephalexin <sup>6,7</sup>	25-50 mg/kg/d divided BID-QID	\$13	NA
<b>Adolescents and Adults (&gt; 66 lbs/ 27 kg)</b>			
Penicillin VK	500 mg dose BID-TID	\$9-11	NA
Amoxicillin	750 mg (250 mg 3 tabs) daily	\$5	\$5
Benzathine penicillin G <sup>2</sup>	1.2 million IM one dose	NA	\$35
<b>In penicillin-allergic</b>			
<b>Erythromycin</b>			
<b>Erythromycin base</b>			
• Ery-tab (enteric-coated)	250 mg QID; 333 mg TID; 500 mg BID	\$6; NA; \$7	\$10; \$11; \$8
• Ery-Mylin (amoxicillin-coated)	250 mg QID; 333 mg TID	\$6; NA	NA
• PCE Dispersib (polymer-coated tabs)	333 mg TID	NA	\$66
• Eryc (delayed release caps with enteric-coated pellets)	250 mg QID	\$10	\$25
Eryl succinate (EES)	400 mg/dose QID	NA	\$9
Azithromycin <sup>3,4</sup>	500 mg/day 1, then 250 mg daily x 4 days	\$16	\$52
Cephalexin <sup>6,7</sup>	250-500 mg/dose QID	\$9	\$72-162
<b>Alternative for Initial Therapy or for Treatment Failure<sup>8</sup></b>			
<b>Pediatrics (40 kg child)</b>			
Amoxicillin-clavulanic acid <sup>9</sup>	250 mg amoxicillin with 62.5 mg clavulanic acid 40 mg/kg/d divided BID, max 500 mg/day of amoxicillin	\$33	\$68
Ceftriaxone (ceft) <sup>10</sup>		NA	\$63
Cephalexin	50 mg/kg/d divided BID	\$15	NA
Clindamycin	22-30 mg/kg/d divided BID-TID	NA	\$55
Cefadroxil	20-30 mg/kg/d divided TID-QID	NA	\$26
	30 mg/kg/d divided BID-QD		
<b>Adolescents and Adults</b>			
Amoxicillin-clavulanic acid <sup>9</sup>	500 mg amoxicillin with 125 mg clavulanic acid BID	\$46	\$97
Ceftriaxone	250 mg/dose BID	\$41	\$142
Cephalexin	250-500 mg/dose QID	\$9	\$72-162
Clindamycin	600 mg/kg/d divided BID-QID	\$34-73	\$55-116

Note: Antibiotics not effective against GAS/BSF: tetracyclines, trimethoprim, sulfonamides, chloramphenicol & fluoroquinolones.  
<sup>1</sup> Cost = Average Wholesale Price based + 10% for brand products and Maximum Allowable Cost (MAC) + \$1 for generic on 30-day supply.  
<sup>2</sup> American Society for Health Care & Blue Cross Blue Shield of Michigan Blue Cross, 2013/04.  
<sup>3</sup> Amoxicillin suspension is generally preferred due to significantly higher compliance since generic formulation is more palatable than tablets.  
<sup>4</sup> The potential for leading to broader resistance remains a concern, since azithromycin has a somewhat broader coverage than penicillin, but not as broad as the alternative drug chosen here.  
<sup>5</sup> Benzathine penicillin G injection has somewhat better efficacy than orally. Most if compliance doubtful as if treatment failure clearly due to non-compliance in taking pills. Fatal for 2-3 days at any injection. Increased risk of anaphylaxis.  
<sup>6</sup> Better compliance due to high incidence of GI side effects from erythromycin.  
<sup>7</sup> This dose is higher than the usual dose for stable adults and requires 3 days over 5 days as can be used when treating adults.  
<sup>8</sup> Acceptable for patients who do not exhibit immediate-type hypersensitivity to beta-lactam antibiotics.  
<sup>9</sup> Other properties of amoxicillin/clavulanic acid that do not provide the clavulanic dose recommended for this purpose (e.g., two tablets each with 250 mg amoxicillin can total twice as much clavulanic as one tablet with 500 mg amoxicillin).

Tutti i principali autori e le linee guida internazionali considerano la penicillina, data ad oggi la virtuale assenza di resistenze, il farmaco di scelta, verso cui misurare l'efficacia di altri eventuali principi attivi.

Nella tabella 2 (Linea guida sulle Faringiti acute della Michigan University – Ottobre 2006) vengono riportati compiutamente i principali schemi terapeutici per la terapia delle faringotonsilliti sia in età pediatrica che adulta ed il relativo costo per principio attivo (espresso in dollari, ma comunque utile per farsi un'idea).

In Italia la produzione di fenossimetilpenicillina (penicillina V) è stata sospesa dal 2002 e dal 2004 il farmaco non si trova più nelle farmacie. Pertanto nel nostro paese ha indicazione come terapia di scelta l'utilizzo della **amoxicillina** al dosaggio previsto nella precedente tabella. Due trial clinici randomizzati hanno dimostrato che in caso di faringotonsillite da piogeno, l'amoxicillina è efficace almeno quanto la penicillina V nell'eradicazione batteriologica e nella remissione dei sintomi<sup>16,17</sup>.

Per quanto riguarda le **cefalosporine**, una grossa meta-analisi su 22 trial clinici randomizzati di cui il 40% con score Jadad > 2 (e quindi di alta qualità), mettendo a confronto l'efficacia nella guarigione clinica e batteriologica (intesa come eradicazione del germe) di varie cefalosporine di 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> classe somministrate per 5 giorni VS la classica penicillina V per 10 giorni, ha dimostrato la maggiore efficacia delle cefalosporine sia nella guarigione clinica, ma soprattutto nella capacità di sterilizzare il faringe del paziente. Lo studio, quindi, conclude che le cefalosporine somministrate per 5 giorni potrebbero essere una valida alternativa alla penicillina V, vista anche la migliore adesione al piano terapeutico da parte del paziente che deve assumere farmaci per meno giorni e meno volte al giorno<sup>18</sup>. Bisogna considerarne, però, il maggiore costo.

Per quanto riguarda i **macrolidi**, invece, numerosi sono gli studi in letteratura che ne documentano la crescente inefficacia, per lo sviluppo di resistenze da parte dello streptococco piogeno. In due recenti articoli che raccolgono le casistiche di Grecia e Belgio la resistenza ai macrolidi è stata calcolata in rispettivamente 24% e 13% delle specie di streptococco piogene isolate<sup>19,20</sup>. Inoltre vi era grossa concordanza fra il genotipo del batterio ed il fenotipo resistente (il fenotipo M rende da solo conto di circa il 50% delle resistenze). Nel nostro paese la percentuale di resistenza ai macrolidi risulta essere circa il 20% per eritromicina e 10% per clindamicina. Bisogna anche ricordare che i macrolidi somministrabili in una/due dosi giornaliere creano più facilmente resistenze rispetto a quelli somministrati ogni 8 ore<sup>14</sup>.

## IL PERCHÉ DEGLI SCHEMI TERAPEUTICI ALTERNATIVI:

### FALLIMENTO DELLA TERAPIA STANDARD CON PENICILLINA V

Nonostante l'efficacia dello schema terapeutico classico con penicillina orale e la dimostrata assenza di resistenza alla penicillina, attualmente l'incidenza di fallimento terapeutico nelle faringotonsilliti da streptococco – emolitico di gruppo A è di circa il 30%. Vari motivi sono stati presi in considerazione per spiegare il fenomeno, ma i più importanti sono: la reinfezione crociata da familiare affetto, la copatogenicità (per cui altri batteri presenti nella faringe e produttori di beta-lattamasi proteggono il piogene dalla penicillina), l'eradicazione della normale flora saprofita competitiva (in particolare gli streptococchi – emolitici) da parte dell'antibiotico e, soprattutto, la *mancata compliance* del paziente (spesso bambino) ad una terapia lunga (10 giorni) e con dosi da assumere più volte al giorno (oltretutto il sapore della penicillina V in sospensione è alquanto sgradevole – vedi tabella 2 nella quale per i bambini è consigliata la sospensione di amoxicillina come prima scelta, che è molto più palatabile). Vi sono inoltre da considerare i casi di pazienti allergici alla penicillina e che quindi necessitano di altri principi attivi per trattare questo tipo di patologia.

### TERAPIA DI SUPPORTO: QUANDO E CHE FARMACI USARE

Poiché l'antibiotico non è molto efficace nell'alleviare la sintomatologia, soprattutto dolorosa, delle infezioni faringo-tonsillari (basti ricordare che la maggior parte di queste sono ad origine virale), recentemente diversi autori hanno cercato di valutare l'efficacia di terapie di supporto specialmente analgesiche.

I farmaci la cui efficacia è stata meglio studiata sono il paracetamolo, l'ibuprofene ed i corticosteroidi. In una meta-analisi di trial clinici randomizzati (Thomas, Del Mar et al; 2000) si è dimostrato come l'utilizzo dell'ibuprofene così come di altri FANS o del paracetamolo otteneva un 70% di miglioramento del sintomo dolore a 6 ore dall'assunzione negli adulti, ed un'efficacia minore (25% dopo due ore e 56% al secondo giorno), ma sempre considerevole, nei bambini. In questa meta-analisi erano valutati anche altri presidi e si dimostrava una certa efficacia, soprattutto a lungo termine (maggiore delle 24 h) e maggiormente nella prevenzione delle recidive, mediante l'utilizzo della vaccinazione contro influenza e pneumococco, e della sovra-colonizzazione indotta del faringe con specie batteriche saprofite<sup>21</sup>.

Ancora più recentemente sempre gli stessi autori (Del Mar et al 2009) hanno valutato l'efficacia dei corticosteroidi nel sollievo sintomatologico dei pazienti affetti da faringo-tonsillite, mediante una meta-analisi dei trial clinici randomizzati presenti in letteratura. Gli autori hanno valutato



diversi tipi di steroidi (betametasona, desametasona e prednisone) e diverse modalità di somministrazione (orale ed intramuscolare). I farmaci steroidei risultarono utili nel risolvere completamente il sintomo dolore a 48 h (con un  $NNT_B$  di circa 3) dimostrando un iniziale effetto antidolorifero già dopo sole 6 ore dall'assunzione e riportando pochissimi eventi avversi<sup>22</sup>.

Pertanto si può a ragione affermare che le terapie di supporto con farmaci steroidei o FANS sono utili nel trattare la sintomatologia delle infezioni faringo-tonsillari, dal momento che la maggior parte di queste sono ad origine virale (e quindi non si giovano della terapia antibiotica) e che questa categoria di farmaci non ha grossi effetti avversi e può essere prescritta insieme all'antibiotico qualora quest'ultimo fosse necessario.

#### COME TRATTARE LE FARINGOTONSILLITI RICORRENTI

Nelle recenti linee guida *Appropriatezza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia* (2008)<sup>23</sup>, gli autori, sostanzialmente riprendendo le indicazioni proposte dalla linea guida del SIGN del 1999, sanciscono che “a fronte delle prove disponibili (NdA – gli studi attuali tra cui i tre trial clinici di Paradise, non hanno dimostrato la superiorità della tonsillectomia rispetto alla antibioticotera, e viceversa, per la terapia delle tonsilliti croniche ricorrenti → la tonsillectomia risulta, infatti, superiore solo nei primi 2 anni circa, ma con costi decisamente maggiori) e considerando la tendenza della tonsillite recidivante a migliorare nel tempo, si raccomanda di limitare le indicazioni alla tonsillectomia ai soli casi di tonsillite ricorrente di comprovata gravità che soddisfino, sia per i bambini che per gli adulti, tutti i seguenti criteri: *cinque o più episodi di tonsillite per anno, episodi invalidanti tali da impedire le normali attività e sintomi perduranti per almeno un anno*”. La linea guida ribadisce, inoltre, che è necessario, precedentemente all'intervento, un periodo di osservazione di almeno 6 mesi, utilizzando un diario clinico; e per i casi di minore gravità che rispondano alla antibioticotera si raccomanda l'attesa vigile sconsigliando l'intervento.

Per quanto riguarda gli schemi terapeutici, potranno essere utilizzati gli stessi schemi proposti per la tonsillite acuta (in effetti sono tutti episodi di *riacutizzazione* di tonsilliti croniche).

#### LE FARINGOTONSILLITI A DIVERSA EZIOLOGIA

Sebbene la parte da leoni nell'eziologia delle faringotonsilliti sia fatta da alcuni virus e dallo streptococco piogeno, non bisogna dimenticare che esistono anche altri patogeni capaci di portare una infezione faringotonsillare acuta. Tra questi i più importanti sono il *Virus di Epstein-*

Barr (mononucleosi infettiva) ed il *Corynebacterium diphtheriae* (bacillo di Klebbs-Loeffler, difterite).

#### LA MONONUCLEOSI<sup>24</sup>

La mononucleosi infettiva è una sindrome clinica, causata dal Virus di Epstein-Barr, comune negli adolescenti e che tipicamente si caratterizza per *febbre, faringotonsillite, adenopatie diffuse, malessere, linfocitosi assoluta e linfociti atipici, splenomegalia, epatomegalia ed ittero*. L'incidenza di questa malattia è di circa 6-8/1000 ragazzi fra i 10 ed i 19 anni, mentre scende molto nelle fasce d'età inferiore e superiore. Inoltre l'incidenza è molto maggiore nelle comunità formate da giovani adulti (es. tra i militari o gli studenti di college) con range tra 11-48 casi/1000. L'EBV è un herpes virus che replica primariamente nei linfociti B, ma può replicarsi anche nelle cellule epiteliali della mucosa faringea e dei dotti salivari, in particolare parotideo. La diffusione avviene principalmente con la saliva e perciò la patologia è detta anche *malattia del primo bacio*.

I sintomi principali di esordio sono: *mal di gola, adenopatie* (cervicali, inguinali ed ascellari), *febbre, ipertrofia tonsillare, faringite, petecchie palatali, splenomegalia ed epatomegalia con ittero* (questi ultimi tre soprattutto nei pazienti più adulti).

La diagnosi è effettuata tramite *criteri anamnestici* (spesso questi pazienti hanno già provato diversi cicli di terapia antibiotica senza successo → ricordare che l'utilizzo di ampicillina/amoxicillina porta in alta percentuale di casi alla comparsa di rash cutaneo scarlattiniforme, sintomo quasi patognomonico di mononucleosi) e *clinici* (criteri di Hoagland): presenza di febbre, faringite ed adenopatia con almeno il 50% di linfociti in formula ed almeno il 10% di atipici oppure il 20% di atipici anche senza linfocitosi, seguiti sempre dalla conferma con test sierologici (test di agglutinazione o ricerca di anticorpi contro il VCA o l'EBNA → è bene ricordare che durante la prima settimana di malattia il risultato di questi test è poco affidabile in quanto gli anticorpi che provocano l'agglutinazione o quelli diretti contro gli antigeni virali non sono ancora prodotti completamente).

La **terapia** si basa soprattutto su farmaci e cure di supporto. È molto importante l'*adeguata idratazione* del paziente che è portato a bere poco per l'odinofagia; hanno un importante ruolo i *FANS* o *l'acetaminofene* per la riduzione della febbre e delle mialgie e *spray/colluttori disinfettanti e contenenti anestetici locali* (es. xilocaina al 2%) per dare sollievo dal mal di gola. Secondo una meta-analisi di cinque trial clinici randomizzati (Torre D, Tambini R; 1999) l'utilizzo dell'*Acyclovir* non porta significativi miglioramenti clinici per cui non è raccomandato.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei *farmaci steroidei* un recente trial randomizzato (Roy M et al; 2004) in cui veniva usato desametasone alla dose di 0.3 mg/kg, ha dimostrato che i pazienti ottenevano un miglioramento dei sintomi a 12 h, ma questo non si manteneva nel tempo, indicando che potrebbero essere necessarie dosi ripetute. Basandosi sui case report e sull'esperienza clinica, i corticosteroidi potrebbero essere usati soprattutto nei casi di edema faringeo con compromissione respiratoria.

È bene inoltre ricordare che, sebbene raramente, i pazienti potrebbero andare incontro a rotture spleniche per cui è necessario evitare attività che comportino traumatismi addominali anche lievi per almeno 4 settimane (es. sport di contatto, ma anche andare a cavallo o in motocicletta).

#### LA DIFTERITE<sup>25</sup>

La difterite è una malattia infettiva contagiosa divenuta ormai rara, nel nostro paese, grazie alla vaccinazione obbligatoria istituita con la legge n° 891 del 6 giugno 1939 (oggi si usa il cosiddetto vaccino esavalente che protegge anche dalla poliomielite, tetano, epatite B, pertosse e dalle infezioni invasive da *Haemophilus Influenzae* tipo B). Sebbene non si registrino più casi nel nostro paese dal 1990 è bene ricordare questa importante patologia visti i nuovi flussi migratori (è molto frequente fra contadini russi) e la sua gravità.

Il *Corynebacterium diptheriae* deve la sua aggressività alla produzione di una particolare esotossina (tossina difterica) che bloccando la sintesi proteica cellulare porta a morte la cellula stessa.

La malattia è caratterizzata da *lesioni locali* (faringe, laringe, naso, congiuntiva, cute) determinate dalla azione diretta del microbo e dall'azione della sua potente esotossina, e da *lesioni a distanza* (soprattutto miocardio, apparato surrenale e sistema nervoso) che derivano dall'azione della tossina passata in circolo.

Al livello locale l'esotossina difterica provoca una necrosi fibrinoide che coinvolge l'epitelio tonsillare e gli strati sottoepiteliali più superficiali, spiegando la tenace aderenza che le pseudo-membrane tipiche di questa faringo-tonsillite hanno con gli strati tonsillari sottostanti ed il facile sanguinamento che si provoca nel tentativo di staccarle. La tossina, inoltre, in circolo, provoca una *insufficienza cardiocircolatoria precoce* cui segue spesso una insufficienza surrenalica e renale (per l'ipotensione arteriosa) ed una *insufficienza cardiocircolatoria tardiva* dovuta soprattutto alle lesioni miocardiche (miolisi, degenerazione torpida e grassa, edema interstiziale ed infiltrazione di linfociti ed elementi parvirotondo-cellulare); può interessare anche il *sistema nervoso centrale* provocando lesioni di tipo regressivo, con scomparsa della

guaina mielinica e conseguente paralisi precoci (che di solito interessano il palato molle) e tardive (interessano i nervi cranici e spinali).

L'angina difterica (incubazione 3-7 giorni) si presenta, oltre che con le già citate pseudo-membrane, anche con adenopatie sotto-angolomandibolari di consistenza dura, dolenti e dolorabili. Vi è anche un modico rialzo termico con febbre che di rado supera i 39°C e sempre netta dissociazione tra polso e temperatura (inizialmente il polso è molto piccolo e frequentissimo, poi diventa bradicardico per una prevalenza vagale, con possibile comparsa di aritmie ed extrasistoli).

Quando si valuta una angina pseudo-membranosa con membrane tenacemente aderenti (è quasi un segno patognomonico il sanguinamento dopo tentativo di asportazione) bisogna sempre sospettare una difterite. La diagnosi di certezza viene effettuata mediante tampone faringeo, ma questo non deve ritardare la terapia.

La **terapia** si basa essenzialmente sul siero anti-difterico la cui dose varia fra 20.000-200.000 UA in rapporto alla gravità del singolo caso e che viene iniettato intramuscolarmente, previo piccolo ponfo di prova sottocutaneo per valutare eventuali reazioni allergiche. Contro il germe albergato in faringe si può associare una antibiotico-terapia ricordando che il *Corynebacterium* risulta sensibile alle comuni penicilline, ai macrolidi ed alle tetracicline.

**Bibliografia**

1. Denise Howel, Simon Webster, Jane Hayes, Andrew Barton and Liam Donaldson. *The impact of recurrent throat infection on children and their families*. Fam Pract; 2002; 19(3): 242-246.
2. Anna Stiernquist-Desatnik and Arne Orrling. *Pharyngotonsillitis*. Periodontol 2000; 2009 Feb; 49:140-50.
3. Finnish Medical Society Duodecim (FMSD). *Sore throat and tonsillitis*. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [Internet]. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2007 Feb 2.
4. ICSI. Institute for Clinical Systems Improvement. *Acute pharyngitis. Health care guideline*. May 2005. Sixth edition.
5. University of Michigan Health System. *Pharyngitis*. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 2006 Oct. 10 p.
6. SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of sore throat and indication for tonsillectomy. A National Clinical Guideline*. Edinburgh (Scotland), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); January 1999. SIGN publication n. 34.
7. Scientific Organisation of Flemish GPs, WVVH. *Acute Sore Throat: Guidelines for good clinical practice*. 1999.
8. Dutch College of General Practitioners, NHG. *Standard Acute Sore Throat*. 1999.
9. National Health Service, PRODIGY. *Acute Sore Throat*. 2004
10. Agence du Médicament. *Antibiotic therapy by general way in general practice: ENT infections*. 1999.
11. CMA. Canadian Medical Association. *Diagnosis and Management of Sore Throat*. 2001.
12. IDSA. Infectious Disease Society of America. *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis*. 2002.
13. ACP/ASIM. American College of Physician & American Society of Internal Medicine – Center for Disease Control and Prevention. *Principles of Appropriate Antibiotic Use for Acute Pharyngitis in Adults*. Ann Intern Med; 2001; 134:509-517.
14. Agenzia Sanitaria Regionale dell'Emilia-Romagna & Regione Emilia-Romagna. *Far-ingotonsillite in età pediatrica*. 2007.
15. Spinks A., Glasziou PP., Del Mar C. *Antibiotics for sore throat (Review)*; 2009; The Cochrane Library, Issue 3.
16. Feder H.M. Jr, Gerber M.A., Randolph M.F., Stelmach P.S., Kaplan E.L. *Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin*. Pediatrics; 1999; 103 (1): 47-51.
17. Gopichand I., Williams G.D., Medendorp S.V., Saracusa C., Sabella C., Lampe J.B., Garcia R.E., Lebrun L., Goldfarb J. *Randomized, single-blinded comparative study of the efficacy of amoxicillin (40 mg/Kg/day) versus standard-dose penicillin V in the treatment of group A streptococcal pharyngitis in children*. Clin Pediatr (Phila); 1998; 37: 341-346.

18. J.R. Casey and M.E. Pichichero. *Metaanalysis of short course antibiotic treatment for Group A Streptococci Tonsillopharyngitis*; 2005; 24(10): 909-917.
19. S. Malhotra-Kumar, C. Lammens, S. Chapelle, M. Wijdooghe, J. Piessens, K. Van Herck and H. Goossens. *Macrolide- and Telithromycin-resistant Streptococcus pyogenes, Belgium, 1999–2003*; Emerg Infect Dis; 2006; 11(6): 939-942.
20. I.N. Grivea, A. Al-Lahham, G.D. Katopodis, G.A. Syrogiannopoulos and R.R. Reinert. *Resistance to Erythromycin and Telithromycin in Streptococcus Pyogenes Isolates Obtained between 1999 and 2002 from Greek Children with Tonsillopharyngitis: Phenotypic and Genotypic Analysis*; Antimicrob Agents Chemother; 2006; 50(1):256-261.
21. Michael Thomas, Chris Del Mar and Paul Glasziou; *How effective are treatment other than antibiotics for acute sore throat?*; Br J Gen Pract; 2000; **50**: 817-820.
22. Gail Hayward, Matthew Thompson, Carl Heneghan, Rafael Perera, Chris Del Mar and Paul Glasziou; *Corticosteroids for pain relief in sore throat: systematic review and meta-analysis*; BMJ; 2009; 339:b2976.
23. Sistema Nazionale per le Linee Guida *Appropriatezza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia*; Documento 15; Marzo 2008.
24. Mark H. Ebell. *Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis*; Am Fam Physician; 2004; 70(7):1279-1287.
25. Giovanni Rossi; *Trattato di Otorinolaringoiatria*; VI Edizione 2004.



## **PATOLOGIE FLOGISTICHE NASO-SINUSALI**

*A. Colombo, C. Fantozzi, G. Bagnato, P. Pisani*

### **Introduzione**

Le flogosi naso-sinusali rappresentano una patologia di frequente riscontro per l'otorinolaringoiatra. I processi flogistici a carico di questo distretto sono stati distinti in passato in forme di "rinite" e di "sinusite" anche se i due quadri tendono spesso ad associarsi clinicamente. L'acquisizione di nuove nozioni di anatomofisiologia hanno evidenziato il ruolo chiave esercitato dal cosiddetto "complesso ostio-meatale" nella correlazione fisiopatologica tra le flogosi a carico della mucosa delle fosse nasali e delle cavità paranasali. Queste evidenze fisiopatologiche hanno giustificato l'osservata frequente associazione dei due quadri clinici e hanno portato nel tempo all'abbandono dei termini "rinite" e "sinusite" a favore del termine "rinosinusite".

### **Definizione**

La European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps del 2007<sup>1</sup> ha definito la "rinosinusite" come infiammazione della mucosa del naso e dei seni paranasali e ne ha stabilito i criteri diagnostici come riportato in Tab. 1.

#### **ANAMNESTICI**

- Due o più sintomi, uno dei quali deve essere blocco/ostruzione/congestione nasale o scolo nasale (rinorrea anteriore o posteriore)  
+/- algie/senso di pressione facciale  
+/- riduzione o perdita dell'olfatto

#### **ENDOSCOPICI**

- Segni endoscopici di
  - poliposi e/o
  - scolo mucopurulento principalmente dal meato medio e/o edema mucoso ostruente il meato medio

#### **RADIOGRAFICI**

- Evidenza alla tomografia computerizzata (TC) di alterazioni a carico della mucosa del complesso ostiomeatale e/o dei seni paranasali

**Tab. 1:** Criteri diagnostici di rinosinusite



**Rinosinusite acuta virale**

Durata dei sintomi inferiore a 10 giorni

**Rinosinusite acuta non virale**

Sintomatologia persistente dopo 10 giorni o peggiorata dopo 5 giorni ma con durata complessiva inferiore a 12 settimane

**Rinosinusite cronica**

Durata dei sintomi maggiore di 12 settimane

**Tab. 2:** Classificazione della rinosinusite

La durata dei sintomi distingue le forme di rinosinusite acuta virale dalle forme acute non virali e dalle forme croniche (Tab. 2).

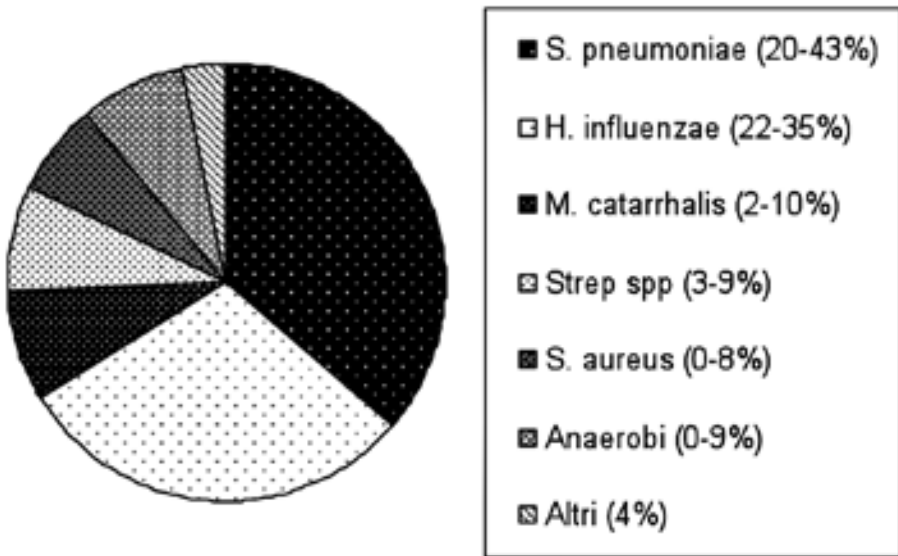
Le forme acute che si presentano più volte durante l'anno con completo benessere tra un episodio e l'altro si definiscono "acute ricorrenti". Le forme croniche sono distinte in forme "con poliposi nasale" e in forme "senza poliposi" sulla base del quadro rinoscopico.

**Agenti patogeni**

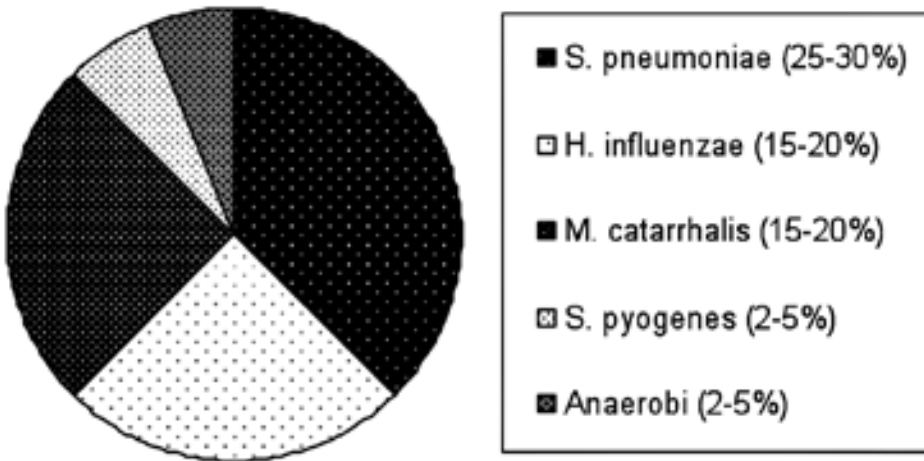
Nelle forme acute virali (raffreddore comune) gli agenti patogeni più comunemente implicati sono i Rhinovirus, i Coronavirus, i Mixovirus e gli Adenovirus<sup>2</sup>.

Nelle forme acute non virali le specie batteriche più comunemente isolate sono lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae* e la *Moraxella catarrhalis*, quest'ultima più frequente nei bambini<sup>3</sup>. Questi patogeni rappresentano da soli l'agente eziologico in oltre il 75% dei casi di rinosinusite acuta. Meno frequentemente sono stati isolati in corso di rinosinusite acuta ceppi di *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* e anaerobi (Fig. 1, 2). Nelle forme di rinosinusite cronica e ricorrente sono più frequentemente isolati germi anaerobi come il *Peptostreptococcus* spp, il *Fusobacterium* sp, la *Prevotella* sp<sup>4</sup>.

Una considerazione a parte meritano le infezioni fungine (prevalentemente, ma non esclusivamente, da *Aspergillus*). La manifestazione clinica di questi patogeni è fortemente influenzata dallo stato immunologico dell'ospite e il tipo di manifestazione clinica può essere sia acuta che cronica. Il paziente immunocompetente manifesta generalmente forme non invasive, dall'andamento cronico (fungus ball, rinosinusite fungina eosinofila); il paziente immunocompromesso presenta forme invasive che possono avere decorso acuto (micosi acuta invasiva) o cronico (rinosinusite cronica invasiva, rinosinusite granulomatosa)<sup>5</sup>.



**Fig. 1:** Microbiologia della rinosinusite acuta nell'adulto (Da Anon BJ, Jacobs MR, Poole MD, et Al *Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis 2004. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130 (1 suppl): 1-45*).



**Fig. 2:** Microbiologia della rinosinusite acuta nel bambino (Da Anon BJ, Jacobs MR, Poole MD, et Al *Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis 2004. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130 (1 suppl): 1-45*).

## Terapia medica

La più recente revisione sistematica dei dati in letteratura circa le prove di efficacia della terapia medica nella rinosinusite è stata condotta nel 2007 dal gruppo che ha pubblicato la European Position Paper<sup>1</sup> (Tab. 6, 7, 8, 9).

## Rinosinusite acuta

L'**antibioticoterapia** è da considerarsi trattamento di prima scelta nelle forme acute non virali sia nell'adulto che nel bambino. Gli autori concordano su una durata del trattamento di 7-14 giorni e in letteratura i dati disponibili mostrano una maggiore efficacia delle penicilline nei confronti di placebo con miglioramento anche del quadro radiologico<sup>6</sup>. Nessuna differenza significativa è stata dimostrata per quanto riguarda efficacia e occorrenza di eventi avversi nel confronto tra penicilline (amoxicillina, penicillina V) e non penicilline (cefalosporine, macrolidi, minocicline). L'associazione amoxicillina-clavulanato presenterebbe efficacia di cura/miglioramento sintomatologico paragonabili alle altre classi prima citate. La scelta dell'antibiotico, spesso empirica in assenza di esame colturale con antibiogramma, deve prendere in considerazione lo spettro di agenti patogeni comunemente in gioco nelle forme rinosinusitiche e le antibiotico resistenze (Fig. 3). Negli ultimi 20 anni si è infatti osservato in tutto il



**Fig. 3:** Spettro antibatterico: confronto tra diversi antibiotici (Da Passali D, Bellussi L Revision of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis (EP3OS) with particular attention to acute and recurrent rhinosinusitis. Acta Otorhinolaryngol Ital 2007; 27: 1-21)

TERAPIA INIZIALE	EFFICACIA CLINICA CALCOLATA (%)	EFFICACIA BATTERIOLOGICA CALCOLATA (%)	TERAPIA DI SCELTA (NESSUN BENEFICIO O PEGGIORAMENTO DOPO 72 ORE)
<b>SINTOMATOLOGIA LIEVE IN ASSENZA DI PREGRESSA TERAPIA ANTIBIOTICA (ULTIME 4-6 SETTIMANE)</b>			
Amoxicillina/clavulanato (1,75-4 g / 250 mg /die)	90-91	97-99	
Amoxicillina (1,5-4 g /die)	87-88	91-92	Gatifloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina
Cefpedoxime proetil	87	91	Amoxicillina/clavulanato 4g/250 mg
Cefalosime axetil	85	87	Ceftriaxone
Cefdinir	83	85	Associazione di classi di molecole differenti
Allergici a lattamici	TMP/SMX	83	84
	Doxiciclina	81	80
	Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina	77	73
	Tetraciclina	77	73
<b>SINTOMATOLOGIA LIEVE RECENTEMENTE SOTTOPOSTA A TERAPIA ANTIBIOTICA (ULTIME 4-6 SETTIMANE)</b>			
<b>SINTOMATOLOGIA MODERATA</b>			
Gatifloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina	92	100	
Amoxicillina/clavulanato (4 g / 250 mg)	91	99	
Ceftriaxone	91	99	
Associazione di classi di molecole differenti			
Allergici a lattamici	Gatifloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina	92	100
	Clindamicina e Rifampicina		

**Tab. 3:** Antibioticoterapia raccomandata per adulti affetti da rinosinusite acuta (Da Anon BJ, Jacobs MR, Poole MD, et Al Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis 2004. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130 (1 suppl): 1-45).

mondo un incremento di antibiotico resistenza nei ceppi prevalenti nelle forme acute di rinosinusite. L'incremento di ceppi produttori di betalattamasi, che è tra i fattori che hanno condizionato questa antibiotico resistenza, è stato confermato anche in Italia<sup>7</sup>.

Secondo le linee guida proposte dall'American Academy nel 2004<sup>8</sup> (Tab. 3), un paziente adulto con sintomatologia lieve che non è stato sottoposto a terapia antibiotica nelle precedenti 4-6 settimane può essere trattato correttamente con amoxicillina + acido clavulanico o cefalosporine di II o III generazione. In presenza di un'allergia ad antibiotici beta-lattamici può essere indicato l'uso di macrolidi. In caso di terapia antibiotica eseguita nelle precedenti 4-6 settimane o in caso di sintomatologia più severa vi è raccomandazione al ricorso a fluorochinoloni (levofloxacina, moxifloxacina), amoxicillina + acido clavulanico a dosaggio elevato, ceftriaxone o una associazione di diverse classi di antibiotico (quale amoxicillina + acido clavulanico a dosaggio elevato + cefixime).

Il gruppo di lavoro EP3OS<sup>1</sup> considera antibioticoterapia efficace e sicura nel trattamento della rinosinusite acuta batterica il ricorso a amoxicillina/clavulanato, cefalosporine di II e III generazione, fluorochinoloni, macrolidi. Sotto un profilo pratico si può quindi indicare il ricorso ad amoxicillina

MOLECOLA	POSOLOGIA ADULTI	POSOLOGIA BAMBINI
Amoxicillina	1 gr x3/die	30-50 mg/kg/die in 3 somministrazioni
Amoxicillina/ Acido clavulanico	1 gr x3/die	30-50 mg/kg/die in 3 somministrazioni
Ceftibuten	400 mg/die	9 mg/kg/die
Cefpodoxime profeti	200 mg x2/die	8 mg/kg/die in 2 somministrazioni
Moxifloxacina	400 mg/die	Non utilizzabile
Levofloxacina	500 mg/die	Non utilizzabile
Claritromicina	500 mg x2/die	7,5 mg/kg x2/die
Azitromicina	500 mg/die	10-12 mg/kg seguiti da 5 mg/kg/die

**Tab. 4:** Dosaggi per os dei principali antibiotici impiegati nel trattamento della rinosinusite acuta (Da Bassetti M, Repetto E Antibioticoterapia della rinosinusite. Argomenti di Acta Otorhinolaryngol Ital 2008; 2: 41-45)

associata ad acido clavulanico o a cefalosporine di II e III generazione nel trattamento di prima linea nelle forme di rinosinusite acuta batterica non complicata. I chinolonici sono indicati nelle forme più severe o come seconda linea se insuccesso terapeutico nei soli adulti. I macrolidi sono utili nei pazienti con allergia a  $\beta$  lattamici e, in associazione ad antibiotici di prima scelta, in presenza di una sospetta eziologia imputabile a germi intracellulari (Tab. 4).

Il trattamento con **corticosteroidi topico intranasale** trova indicazione in associazione alla terapia antibiotica nelle forme di rinosinusite acuta non virale con effetto significativo per quanto riguarda il controllo della sintomatologia (riduzione più rapida della congestione nasale e delle algie facciali) (Tab. 5). Pochi dati sono disponibili in letteratura riguardo l'efficacia di un trattamento cortisonico topico come monoterapia in alternativa alla antibioticoterapia<sup>9</sup>; in attesa di ulteriori approfondimenti in proposito la monoterapia cortisonica topica trova maggiore indicazione nel trattamento sintomatico delle forme acute virali. Non vi è evidenza riguardo ad un possibile effetto profilattico di un trattamento cortisonico topico nasale nel prevenire ricorrenze di rinosinusite acuta.

Il trattamento con **corticosteroidi per os** in aggiunta alla terapia antibiotica ha dimostrato in letteratura un effetto positivo sul controllo del dolore.

AUTORE E ANNO	CORTICOSTEROIDE INTRANASALE	ANTIBIOTICO ASSOCIATO	N. PAZIENTI	ATTIVITÀ
Qvarnberg 1992	Budesonide	Eritromicina	20	Significativo effetto sui sintomi nasali, dolore e sensibilità al volto. Outcome clinico finale senza differenze
Meltzer 1993	Flunisolide	Amoxicillina/clavulanato	180	Efficacia complessiva significativamente superiore con flunisolide
Barlan 1997	Budesonide	Amoxicillina/clavulanato	89 pazienti pediatrici	Miglioramento della tosse e della secrezione nasale alla fine della seconda settimana di trattamento nel gruppo budesonide
Meltzer 2000	Mometasone furoato	Amoxicillina/clavulanato	407	Attività significativa su congestione, dolore al volto, cefalea e rinorrea. Nessuna azione significativa sullo scolo retronasale
Dolor 2001	Fluticasone propionato	Cefuroxime axetil	95	Significativo miglioramento dei sintomi espresso dal paziente
Nayak 2002	Mometasone furoato	Amoxicillina/clavulanato	967	Miglioramento del Total Symptom Score (congestione nasale, dolore al volto, rinorrea e scolo retro nasale)
Meltzer 2005	Mometasone furoato	Amoxicillina	981	Significativo miglioramento del Total Symptom Score, congestione nasale, dolore al volto, cefalea. Significativamente superiore sia dell'antibiotico sia del placebo

**Tab. 5:** Principali studi clinici sull'impiego dei corticosteroidi intranasali in associazione ad antibiotici nel trattamento della rinosinusite acuta batterica (Da Passalacqua G Il ruolo degli steroidi topici nasali nella rinosinusite. Argomenti di Acta Otorhinolaryngol Ital 2008; 2: 37-40)

La somministrazione per os, a differenza del trattamento cortisonico topico, deve però tenere conto dei possibili effetti collaterali sistemici. Il trattamento con **antistaminici per os** ha presentato in letteratura validi effetti sulla sintomatologia (riduzione della starnutazione e della ostruzione nasale) in associazione con antibioticoterapia in pazienti affetti da rinite allergica.

Le **docce nasali** con soluzione salina isotonica e ipertonica non hanno presentato in letteratura dei miglioramenti significativi sintomatologici in aggiunta a terapia antibiotica nelle forme di rinosinusite acuta. Nessun effetto significativo è risultato dalle irrigazioni mascellari. Nel paziente pediatrico l'esperienza clinica suggerisce un ruolo favorevole delle docce nasali isotoniche ma sono assenti in letteratura studi ad alto livello di evidenza che dimostrino questo effetto.

I **decongestionanti nasali**, similmente alle docce nasali, nelle forme di rinosinusite acuta non sembrerebbero fornire ulteriori benefici rispetto alla sola terapia antibiotica. L'effetto di decongestione sarebbe più marcato a livello dei turbinati e del complesso ostio-meatale senza però evidenza di efficacia a livello della mucosa dei seni paranasali. Nonostante questi dati, in Letteratura l'esperienza clinica supporta l'utilizzo di questa classe di farmaci per decongestione del meato medio ma ad uso topico e non attraverso spray o gocce nasali. Anche nel paziente pediatrico non vi sono evidenze che indichino un effetto additivo al trattamento antibiotico; inoltre in questi paziente va tenuto in debita considerazione il dosaggio e i possibili effetti collaterali sistemici derivanti da questa categoria di farmaci.

Al momento in letteratura esistono studi clinici che suggeriscono in modo non univoco un effetto benefico dei **mucolitici** in aggiunta al trattamento antibiotico sia nella popolazione adulta che pediatrica.

Il trattamento con **antimicotici** ad alte dosi e per via sia topica che sistemica rappresenta il presidio di prima scelta, in aggiunta all'eventuale trattamento chirurgico, nei pazienti immunocompromessi affetti da micosi acuta invasiva<sup>10</sup>

## Rinosinusite cronica

L'**antibioticoterapia** nelle forme croniche non presenta dati in Letteratura sufficienti ad evidenziarne con chiarezza le indicazioni sia nell'adulto che nel bambino. Nelle riacutizzazioni ci sono segnalazioni di benefici nel controllo sintomatologico, anche mediante utilizzo topico, di un ciclo a breve termine di antibioticoterapia ma al momento non esistono studi in doppio cieco che confermino queste osservazioni. Per quanto riguarda

<b>TERAPIA</b>	<b>LIVELLO DI EVIDENZA</b>
Antibiotico per os	Ia
Corticosteroide topico	Ib
Combinazione di antibiotico per os e steroide topico	Ib
Corticosteroide per os	Ib
Antistaminico per os	Ib
Docce nasali	Ib (esito negativo)
Decongestionanti	Ib (esito negativo)
Mucolitici	Ib (esito dubbio)

**Tab. 6:** Evidenze nel trattamento della rinosinusite acuta nell'adulto (Da Fokkens W, Lund V, Mullol J on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 2007; 20 (suppl): 1-136).

<b>TERAPIA</b>	<b>LIVELLO DI EVIDENZA</b>
Antibiotico per os	Ia
Corticosteroide topico	IV
Combinazione di antibiotico per os e steroide topico	Ib
Decongestionanti topici	III (esito negativo)
Docce saline nasali	IV

**Tab. 7:** Evidenze nel trattamento della rinosinusite acuta nel bambino (Da Fokkens W, Lund V, Mullol J on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 2007; 20 (suppl): 1-136).

le forme senza poliposi nasale dell'adulto esistono dati riguardo ad una efficacia di trattamento a lungo termine a basse dosi di macrolide (ad esempio: roxitromicina 150 mg/die per 3 mesi), sebbene il meccanismo di azione di tale approccio terapeutico non sia ancora chiaro.

In generale vari studi dimostrano come amoxicillina/acido clavulanico, fluorochinoloni e cefalosporine orali siano efficaci nel trattamento di rinosinusiti croniche per una durata della somministrazione compresa tra 2 e 6 settimane.



Mentre sono incerti i risultati del trattamento con **corticosteroide topico** nelle forme croniche senza poliposi nasale, questo trattamento risulta efficace nelle forme croniche con poliposi riducendo la dimensione delle formazioni polipoidi, i sintomi da ostruzione nasale, la rinorrea e la starnutazione. Dai dati in letteratura questo trattamento avrebbe minore efficacia sul miglioramento dell'olfatto.

Analoghe evidenze sarebbero a carico del trattamento con **corticosteroide per os**. La somministrazione per os, a differenza del trattamento cortisonico topico, deve però tenere conto dei possibili effetti collaterali sistemici.

Il trattamento con **antistaminici per os** ha in letteratura dati discordanti riguardo ad un possibile effetto benefico nelle forme di rinosinusite cronica. Il trattamento con **docce nasali** avrebbe effetto benefico sulla sintomatologia ed è frequentemente raccomandato nel postoperatorio; mancano però studi che ne dimostrino l'efficacia in monoterapia con elevati livelli di evidenza. Effetti positivi sono riportati anche nel trattamento della rinosinusite cronica nel paziente pediatrico.

Non vi è evidenza di un possibile effetto benefico di un trattamento con **decongestionanti nasali topici o sistemici** nelle forme di rinosinusite cronica.

Al momento in letteratura esistono studi clinici che suggeriscono in modo non univoco un effetto benefico dei **mucolitici** nelle forme di rinosinusite cronica.

Il trattamento con **antimicotici per via orale e/o sistemica** non presenterebbe evidenze in trial clinici di un effetto benefico nel trattamento di forme di rinosinusite cronica.

Le preparazioni di **lisati batterici** sembrerebbero avere un effetto positivo nella riduzione di frequenza delle riacutizzazioni rinosinusitiche. Non esistono dati nel trattamento delle forme associate a poliposi nasale.

## Terapia chirurgica

Alcune forme di rinosinusite acuta e cronica richiedono un trattamento chirurgico<sup>11</sup>. In particolare va sottolineato che la comparsa di segni/sintomi che inducano il sospetto di complicanze endocraniche o a carico dell'orbita, così come di forme sinusitiche nel paziente immunocompromesso, richiedano la pronta ospedalizzazione del paziente e, in casi specifici (raccolte ascessuali, micosi acuta invasiva<sup>10</sup>), il trattamento chirurgico. Il fungus ball non ha risposta sufficiente alla terapia medica ed ha come prima indicazione il trattamento chirurgico<sup>12</sup>.

<b>TERAPIA</b>	<b>LIVELLO DI EVIDENZA</b>
Antibiotico orale (< 2 settimane)	Ib (esito negativo)
Antibiotico orale (> 12 settimane)	Ib
Antibiotico topico	III
Steroidi topici	Ib (esito negativo)
Steroidi orali	Nessuno
Antistaminico per os in pazienti allergici	Nessuno
Docce saline nasali	Ib (in trattamenti associati)
Decongestionanti topici / orali	Nessuno
Mucolitici	III
Antimicotici sistemici	Ib (esito negativo)
Antimicotici topici	Ib (esito negativo)
Lisati batterici	Ib

**Tab. 8:** Evidenze nel trattamento della rinosinusite cronica senza poliposi nasale nell'adulto (Da Fokkens W, Lund V, Mullol J on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. Rhinology 2007; 20 (suppl): 1-136)

<b>TERAPIA</b>	<b>LIVELLO DI EVIDENZA</b>
Antibiotico orale (< 2 settimane)	Nessuno
Antibiotico orale (> 12 settimane)	Nessuno
Antibiotico topico	Nessuno
Steroidi topici	Ib
Steroidi orali	Ib
Antistaminico per os in pazienti allergici	Ib (esito negativo)
Docce nasali	Ib (in trattamenti associati)
Decongestionanti topici / orali	Nessuno (in trattamento singolo)
Mucolitici	Nessuno
Antimicotici sistemici	Ib (esito negativo)
Antimicotici topici	Ib (esito negativo)
Lisati batterici	Nessuno

**Tab. 9:** Evidenze nel trattamento della rinosinusite cronica con poliposi nasale nell'adulto (Da Fokkens W, Lund V, Mullol J on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. Rhinology 2007; 20 (suppl): 1-136)

**Bibliografia**

1. Fokkens W, Lund V, Mullol J on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 2007; 20 (suppl): 1-136.
2. De Benedetto M, Salerni L, De Benedetto L, Passali GC, Passali D. Le rinosinusi: aggiornamenti in tema di eziopatogenesi e antibioticoterapia. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26 (suppl 1): 5-22.
3. Gwaltney JM. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1209-23.
4. Brook I Microbiology and antimicrobial management of sinusitis. *J Laryngol Otol* 2005; 119: 251-8.
5. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, Ponikau J, Buzina W, et al Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope* 2009; 119: 1809-18.
6. Williams Jr JW, Aguilar C, Cornell J, Chiquette E, Dolor RJ, et al Antibiotics for acute maxillary sinusitis (Cochrane Review). *Cochrane database Syst Rev* 2003(4).
7. Nicoletti G, Blandino G, Caccamo F, et al The Italian Epidemiological survey 1997-1999. Antimicrobial susceptibility data of *Haemophilus Influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* and *Moraxella catarrhalis* in Italy. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 263-9.
8. Anon BJ, Jacobs MR, Poole MD, et al Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis 2004. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130 (1 suppl): 1-45.
9. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin and placebo. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2005; 116: 1289-95.
10. Rizk SS, Kraus DH, Gerresheim G, Mudan S Aggressive combination treatment for invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients. *Ear Nose Throat J* 2000; 79: 278-85.
11. Castelnovo P, Battaglia P, Simoncello F Quando è necessaria la chirurgia. Argomenti di *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008; 2: 50-54.
12. Pagella F, Matti E, DeBernardi F, Semino L, Cavanna C, et al Paranasal sinus fungus ball *Mycoses* 2007; 50: 451-6.

## **PATOLOGIE FLOGISTICHE LARINGO-TRACHEALI**

*V. Carbonaro, E. Crosetti, G. Succo*

Le flogosi della laringe e della trachea possono interessare separatamente o contemporaneamente laringe e trachea. Insorgono come laringite o sono conseguenti a faringolaringite. In genere insorgono nel corso di infezioni prevalentemente virali. Possono manifestarsi nel corso di malattie infettive generali come l'influenza, il morbillo, la scarlattina, la pertosse, in seguito a bruschi raffreddamenti, in seguito all'inalazione di gas, polveri, vapori irritanti o fumo. Un capitolo a se stante è rappresentato dalle forme allergiche.

Nei bambini non sono rare tracheiti recidivanti, molto spesso da mettersi in rapporto alla presenza di riniti e adenoiditi. L'infiammazione della trachea può protrarsi per due o tre settimane.

Distinguiamo forme acute, croniche ed allergiche. La sintomatologia può comprendere dolore, febbre, tosse secca o produttiva, disfonia e talora dispnea.

La terapia delle flogosi laringee e tracheali è finalizzata al controllo della sintomatologia e, soprattutto, al mantenimento della pervietà della via aerea.

Descriviamo quindi:

- Trattamento delle forme acute
- Trattamento delle forme croniche aspecifiche
- Trattamento delle forme croniche specifiche.

### **Trattamento delle forme acute**

Le laringotracheiti acute riconoscono prevalentemente un'eziologia virale e sono frequenti tanto negli adulti quanto nei bambini. Ma in questi ultimi occorre porre particolare attenzione al piccolo paziente in quanto sono flogosi facilmente dispneizzanti e spesso richiedono l'ospedalizzazione. In particolare la tracheo-laringite sottoglottica determina ipersecrezione e può causare una rapida infiltrazione edematosa dell'albero respiratorio. L'**umidificazione** ambientale è molto importante per prevenire l'essiccazione della superficie epiteliale infiammata limitando l'ispessimento delle secrezioni. Contribuisce inoltre al mantenimento di una adeguata attività mucociliare della mucosa respiratoria. Il vapore nebulizzato dovrà

essere preferibilmente tiepido. Aria fredda o eccessivamente calda sono in genere mal tollerate. In ogni caso i pazienti con laringite acuta devono osservare il più possibile il riposo della voce.

L'efficacia della somministrazione dei **corticosteroidi**, per via sistemica e per brevi periodi, è sempre stata molto discussa. La letteratura, dagli anni '50 ad oggi riporta studi con risultati decisamente contrastanti. Tale categoria di farmaci può essere indicata per ridurre la flogosi e l'edema dei tessuti sottoglottici, quando se ne decide l'impiego devono essere somministrati a dosi relativamente elevate fino alla regressione dei sintomi di ostruzione respiratoria e quindi sospesi<sup>2,10,11,12,13</sup>.

L'uso dei **sedativi**, con cautela ed a basso dosaggio, può aiutare ad alleviare il disagio correlato all'ansia nelle forme più gravi e nei bambini (mai oppiacei perché causano depressione respiratoria).

Gli **antibiotici** sono indicati nelle forme ad eziologia batterica. Il loro impiego viene generalmente deciso in maniera del tutto empirica. Raramente infatti si ricorre all'esame batteriologico eseguito sull'essudato laringotracheale. È noto inoltre che laringotracheite acuta è una malattia ad eziologia quasi esclusivamente virale, tuttavia la somministrazione di un antibiotico ad ampio spettro, soprattutto nell'età pediatrica, è prassi comune. Si è rilevato infatti che tale comportamento si attua in circa il 75-85% dei casi<sup>7</sup>. Il rationale di tale atteggiamento sta nella frequenza di infezioni batteriche secondarie, in particolar modo nei bambini che più facilmente possono andare incontro a complicanze quali l'epiglottite. Pertanto nella maggioranza dei pazienti con laringotracheite acuta non è necessario un trattamento antibiotico. Tuttavia nei pazienti in cui persista la febbre o si assista ad una modificazione della sintomatologia in senso peggiorativo deve essere considerata la possibilità di un'infezione batterica secondaria. In questi casi è indicato il trattamento antibiotico, possibilmente previa coltura ed antibiogramma. I batteri più frequentemente responsabili dell'infezione sono: H. Influenzae, S. Aureus, Streptococchi del Gruppo A e Pneumococchi.

In caso si voglia attuare un trattamento empirico con antibiotico ad ampio spettro, è razionale l'impiego iniziale di lattamici quali l'amoxicillina o l'ampicillina associate a ad inibitore della lattamasi, oppure di una cefalosporina di terza generazione<sup>10</sup>.

Dagli anni '90 è stato introdotto l'uso dell'**epinefrina racemizzata** nebulizzata. Essa viene somministrata mediante respirazione a pressione positiva nei casi di croup ospedalizzati e per i quali possa essere indicata la tracheotomia, al fine di poter evitare l'intervento<sup>1,2,12,16</sup>. Viene utilizzata una soluzione di **5 ml di epinefrina racemica al 2%** diluita in **40 ml di acqua sterile**. La nebulizzazione deve essere effettuata a **cicli ripetuti di circa 15 minuti** ciascuno.

Un discorso a parte va fatto per l'**epiglottite acuta**, che secondo alcuni Autori (Robert S. Daum, Bastian W. Robert...) andrebbe più propriamente denominata sopraglottite, o laringite sopraglottica acuta, in quanto il processo patologico interessa quasi sempre, oltre all'epiglottide, anche le pliche ariepiglottiche ed i tessuti molli aritenoidi.

Trattasi di affezione che colpisce più facilmente i bambini. L'epiglottite rappresenta da 5 a 9/10.000 delle cause di ricovero in ospedali pediatrici e circa il 3/100.000 fra le cause di ricovero ospedaliero per gli adulti<sup>10,183,104</sup>. Colpisce più frequentemente gli uomini rispetto alle donne con un rapporto di 3 a 1. Fattori predisponenti sono il mieloma multiplo, il morbo di Hodgkin, la leucemia mielomonocitica e tutte quelle patologie che comportano immunosoppressione.

Si tratta di un'infezione batterica quasi sempre causata da *Haemophilus Influenzae* di tipo b, meno frequentemente sono in causa *H. parainfluenzale*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*.

È caratterizzata da edema marcato dell'epiglottide e delle aritenoidi, febbre elevata e shock.

Il grave rischio in questi pazienti è costituito dalla possibile ostruzione totale delle vie aeree anche in maniera improvvisa. Fin dagli anni '40 si è sostenuta l'opportunità del ricovero ospedaliero e della tracheotomia per mettere i pazienti in condizioni di sicurezza<sup>2,3,7</sup>. Attualmente un'ampia letteratura medica sostiene l'efficacia dell'intubazione naso-tracheale al posto della tracheotomia che non è esente da possibili complicanze<sup>1,2,13</sup>. Nell'adulto non vi è altrettanta unanimità nel considerare l'opportunità di procedere alla tracheotomia o, in alternativa, all'intubazione naso-tracheale<sup>8</sup>.

In attesa di un eventuale antibiogramma le epiglottiti possono essere trattate con **ceftriaxone** o con la combinazione di **ampicillina** e **cloramfenicolo**. Per quanto riguarda la durata del trattamento un **periodo di 7-8 giorni** è in genere ritenuto appropriato.

Anche nei casi di epiglottite non esistono dati certi concernenti l'efficacia dei corticosteroidi somministrati per via sistemica.

Nessun beneficio dalla terapia con epinefrina racemica.

Possono essere utili i sedativi che non comportino depressione respiratoria.<sup>2,8,13</sup>

Le laringiti membranose aspecifiche sono in genere associate ad altre affezioni morbose quali la mononucleosi infettiva, altre malattie virali o l'infezione di Vincent. Il trattamento medico ricalca a grandi linee quello utilizzato per il croup o per l'epiglottite.

Va ricordata inoltre la possibilità della localizzazione laringea dell'Herpes. Questa si manifesta più frequentemente in bambini di età compresa fra i sei mesi ed i tre anni, ciò è dovuto al fatto che la maggior parte degli adulti ha in genere già sviluppato anticorpi circolanti contro il virus. Si

manifesta in associazione ad una gengivostomatite erpetica. Trattasi di una grave malattia febbrile dei lattanti e della prima infanzia. I sintomi sono la disfonia, la tosse stizzosa e lo stridore respiratorio. Normalmente la malattia dura da 1 a 3 settimane e guarisce spontaneamente. Il trattamento è finalizzato alla prevenzione ed alla cura delle eventuali complicanze. Pertanto nei casi gravi si potrà rendere necessario l'utilizzo degli **antibiotici per il controllo delle infezioni secondarie** delle ulcere della mucosa. Raramente è richiesta la tracheotomia. Nei pazienti che presentano infezioni ricorrenti possono essere utili cicli di vaccinazioni<sup>3,4,7</sup>.

### Trattamento delle forme croniche

Dobbiamo in questo caso distinguere le forme croniche aspecifiche dalle forme croniche specifiche e granulomatose.

#### *Laringotracheiti croniche aspecifiche*

Riscontriamo più frequentemente delle forme di flogosi "semplice" caratterizzata da fenomeni di ipertrofia di vario grado della mucosa laringea e, con minor frequenza, di quella tracheale. Nei casi più avanzati si può giungere a vere e proprie alterazioni polipoidi sia delle corde vocali vere sia delle false corde.

Meno frequentemente si riscontrano laringiti o laringotracheiti secche o atrofiche. Trattasi in genere di pazienti che sono stati sottoposti a trattamenti radianti. Altre volte possono essere l'evoluzione di una flogosi cronica ipertrofica, ma possono anche inserirsi nel quadro della sindrome di Sjögren<sup>3,4</sup>.

#### *Terapia*

Innanzitutto **devono essere eliminati i fattori irritanti quali il tabacco e l'alcool**. Particolare attenzione deve essere posta alle infezioni polmonari, sinusali e allergie che possono costringere alla respirazione orale. Ridurre per quanto possibile l'uso o l'abuso della voce. A questo proposito può rendersi necessaria una corretta reimpostazione della voce, ciò potrà richiedere l'aiuto del logopedista.

L'uso degli steroidi topici è attuato e sostenuto da molti clinici al fine di ridurre lo stato infiammatorio della mucosa. Alcuni studiosi hanno tuttavia prospettato l'ipotesi che l'utilizzo degli steroidi topici possa causare una miopatia della mucosa laringea.

L'**idratazione** attraverso assunzione di abbondanti liquidi per os è importante per fluidificare le secrezioni. Altrettanto dicasi per l'**umidificazione dell'ambiente** anche mediante un umidificatore da tenere anche accanto al letto.

I farmaci espettoranti possono essere utili per stimolare e fluidificare le secrezioni durante le riacutizzazioni della flogosi.

Il **trattamento antireflusso** è indicato nei pazienti in cui sia stata posta la diagnosi clinico-strumentale. Tuttavia è possibile instaurare il trattamento su base empirica. Oltre all'impiego di farmaci ad azione antiacida o di inibitori di pompa protonica, in ogni caso si dovrà prescrivere l'astinenza da alcool, caffeina e cibi speziati. Il paziente sarà invitato a coricarsi non prima che siano trascorse almeno tre ore dall'ultimo pasto<sup>4,9,10</sup>. Nei casi di flogosi cronica secca o atrofica le ghiandole mucose sono parzialmente o completamente assenti. Sarà quindi in questi casi ancor più importante l'idratazione e l'umidificazione ambientale. Da proscrivere i corticosteroidi. Una certa utilità la si può ottenere con la somministrazione di sali di iodio al fine di stimolare la secrezione delle ghiandole residue<sup>3,4</sup>.

In tutti i casi è sempre buona regola porre attenzione alle condizioni della funzionalità nasale. In caso di **afezioni naso-sinusal** esse **devono essere trattate** per poter limitare al minimo la respirazione orale, riducendo l'effetto irritativo che tale tipo di respirazione facilita sulle mucose laringotracheali e dell'albero respiratorio in generale.

Nei casi di artrite crico-aritenoidea è indicato l'impiego dei **salicilati o degli steroidi**. L'iniezione di steroidi periarticolari è stata proposta<sup>4</sup> per consentire un miglioramento a lungo termine dell'artrite acuta non anchilosante, contribuendo a prevenire la cronicizzazione del processo flogistico. Il paziente che ha avuto un'artrite acuta dovrebbe essere sottoposto ad indagine laringoscopia periodica a causa dell'elevata probabilità di andare incontro a fissazione cordale.

#### *Laringotracheiti croniche granulomatose*

Sono essenzialmente manifestazioni laringee e laringotracheali di affezioni sistemiche o a partenza da altri organi. Consideriamo quindi la tubercolosi, la lue, la lebbra, la sarcoidosi e le micosi.

L'infezione **tubercolare laringotracheale** è quasi sempre una manifestazione della tubercolosi polmonare attiva. Per quanto riguarda la localizzazione laringea nel 50% dei casi sono interessate le corde vocali poi, in ordine di frequenza, le false corde ed i ventricoli.

Il trattamento è uguale a quello che si instaura per la malattia polmonare. **L'isoniazide, la rifampicina e l'etambutolo** vengono somministrati in associazione tra loro, ciò serve ad evitare la comparsa di micobatteri resistenti. La risposta alla terapia è in genere rapida, in caso di presenza di dolore questo scompare nell'arco di alcuni giorni dall'inizio del trattamento, le ulcere richiedono alcune settimane per la cicatrizzazione. Il trattamento, anche delle forme localizzate, deve comunque essere concordato con il tisiologo<sup>4,5</sup>.



La **sifilide**, causata dal *Treponema pallidum*, è malattia sistemica cronica che si trasmette per contagio sessuale o per via transplacentare. L'interessamento laringeo e tracheale sono decisamente rari, tanto nella sifilide acquisita quanto in quella congenita. Il trattamento di scelta si attua con **penicillina alla dose di sei milioni di unità al giorno per sei giorni**<sup>4</sup>.

La lebbra è causata dal *Mycobacterium lepre*, rara alle nostre latitudini. È malattia a bassa contagiosità, è necessaria una prolungata esposizione al batterio per contrarla. La lebbra può guarire spontaneamente. I farmaci di scelta sono la **rifampicina e dapsone** che devono essere somministrati per periodi molto lunghi, fino a quattro anni.

La **sarcoidosi** è una malattia cronica granulomatosa sistemica. L'eziologia non è conosciuta.

Il più delle volte la diagnosi viene posta con una radiografia del torace di routine in pazienti peraltro asintomatici. La localizzazione laringea colpisce meno del 5% dei pazienti affetti da sarcoidosi. La terapia della sarcoidosi deve essere differenziata per ogni singolo paziente, ciò a causa dell'elevata eterogeneità del decorso e delle manifestazioni cliniche. Il trattamento della sarcoidosi laringo-tracheale viene instaurato solo se si determinano fenomeni ostruttivi e deve essere concordato con lo specialista pneumologo e con l'internista. L'uso dei corticosteroidi riduce rapidamente l'edema. È indicato l'impiego del **prednisone a 1mg/kg/die per 4-6 settimane** quindi si riduce rapidamente la posologia a **0,25mg/kg/die per almeno altri 3 mesi**, successivamente si procede con somministrazioni a giorni alterni. Nei casi in cui si abbia una progressione della sintomatologia nonostante la somministrazione di prednisone, oppure si manifestino importanti effetti collaterali correlati all'assunzione dei glucocorticoidi si può ricorrere all'impiego del **methotrexate** o della **ciclofosfamide**. Raramente, nei casi in cui si abbia una rapida e progressiva ostruzione respiratoria, può rendersi necessaria la tracheotomia<sup>3,4</sup>.

La laringite e la **laringotracheite micotica** sono piuttosto rare. In Europa occidentale sono causate prevalentemente dalla *Candida albicans*, saprofita del tratto gastrointestinale. In caso di malattia essa si manifesta per lo più come una lieve infezione muco-cutanea. Meno frequentemente si sviluppa un'infezione più grave, localizzata o sistemica. In ogni caso sono colpiti più facilmente soggetti sottoposti a trattamenti antibiotici prolungati, radiotrattati o immunosoppressi. La localizzazione laringea si manifesta solitamente in soggetti affetti da candidiasi cutanea o mucosa. In assenza di terapia adeguata possono svilupparsi fenomeni cicatriziali. In molti casi l'infezione guarisce spontaneamente, spesso dopo la sospensione di un trattamento antibiotico. Il ketoconazolo, il fluconazolo e l'itraconazolo assunti per via orale sono efficaci nel trattamento dell'in-

fezione laringo-tracheale<sup>6,10,14</sup>. (L'amfotericina B è invece il trattamento di scelta per la candidiasi sistemica).

Ricordiamo infine l'artrite dell'articolazione cricoaritenoidica in quanto manifestazione di flogosi cronica che causa stenosi laringea. L'articolazione è interessata in circa il 25% dei casi di artrite reumatoide. Altre cause sono la gotta, il lupus eritematoso e altre malattie del collagene. Rare sono l'artrite infettiva, tubercolare e da gonorrea<sup>3,4</sup>.

<b>AFFEZIONE</b>	<b>TRATTAMENTO</b>	<b>PROVVEDIMENTI IGIENICO-AMBIENTALI</b>
<b>Laringotracheite acuta virale</b> <i>(la grande maggioranza dei casi)</i>	<i>Non indicato</i> nella maggioranza dei casi  <i>Nelle forme dispneizzanti:</i> - Epinefrina racemizzata nebulizzata - Glucocorticoidi, a dosaggio pieno e per brevi periodi (utilità discussa) - Blandi sedativi (no oppiacei)	Idratazione del paziente  Umidificazione ambientale
<b>Laringotracheite acuta batterica</b>	- Antibioticoterapia empirica o, meglio, previa batteriocoltura	Idratazione del paziente  Umidificazione ambientale
<b>Epiglottite</b>	- Antibioticoterapia empirica in attesa di antibiogramma (mediamente 7-8 giorni di trattamento) esempi: * Ceftriaxone * Ampicillina + cloramfenicolo * Ampicillina + tazobactam * Glucocorticoidi, a dosaggio pieno e per brevi periodi (utilità discussa)  - Blandi sedativi (no oppiacei) Nessun beneficio con epinefrina racemica	Idratazione del paziente  Umidificazione ambientale

**Tab. 1:** Trattamento medico delle laringo-tracheiti acute.

AFFEZIONE	TRATTAMENTO	PROVVEDIMENTI IGIENICO-AMBIENTALI
<b>Laringotracheiti croniche aspecifiche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trattamento antireflusso</li> <li>- Trattamento delle affezioni naso-sinusali</li> </ul>	<p>Eliminare i fattori irritanti quali il tabacco e l'alcool</p> <p>Idratazione del paziente</p> <p>Umidificazione ambientale</p> <p>Limitare uso ed abuso della voce</p>
<b>Laringotracheite tubercolare</b>	<p><b>Isoniazide, Rifampicina ed Etambutolo</b> somministrati in associazione</p>	<p>Eliminare i fattori irritanti, soprattutto tabacco ed alcool</p> <p>Idratazione del paziente</p> <p>Umidificazione ambientale</p>
<b>Sifilide laringotracheale</b>	<p><b>Penicillina</b> alla dose di sei milioni di unità al giorno per sei giorni</p>	
<b>Sarcoidosi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Prednisone a 1mg/kg/die per 4-6 settimane</b> quindi si riduce la posologia a <b>0,25mg/kg/die</b> per almeno altri <b>3 mesi</b></li> <li>- Methotrexate o ciclofosfamide se non vi è risposta al prednisone o in caso di importanti effetti collaterali da glucocorticoidi</li> </ul>	
<b>Laringotracheite micotica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Itraconazolo 100 mg al dì per os per 15 giorni</li> <li>- Fluconazolo 100 mg al dì per os per 10-14 giorni</li> <li>- Ketoconazolo 200 mg al dì per una settimana</li> </ul>	

**Tab. 2:** Trattamento medico delle laringo-tracheiti croniche

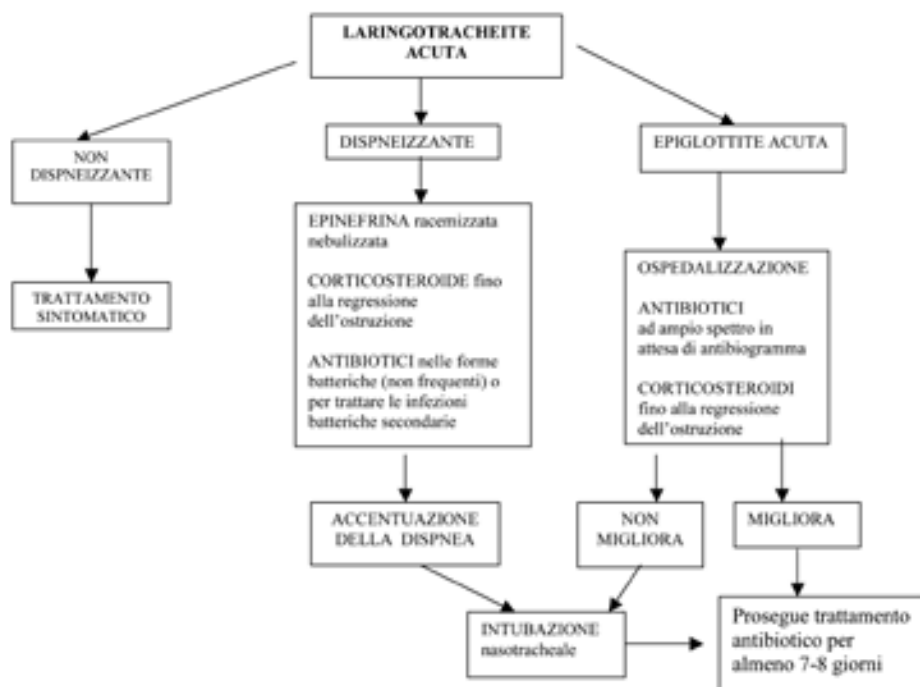


Fig. 1: Flow-chart terapeutica I.

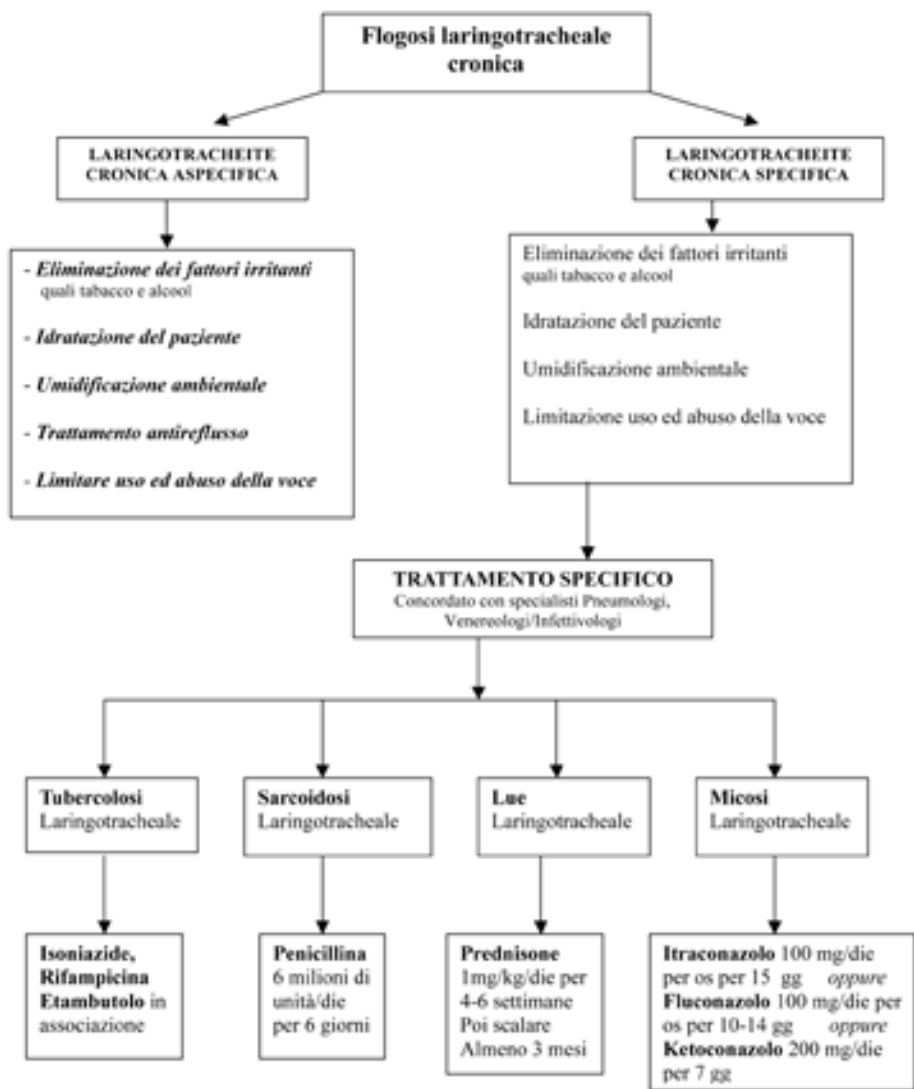


Fig. 2: Flow-chart terapeutica II.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Acevedo JL, Lander L, Choi S, Shah RK. Airway management in pediatric epiglottitis: a national perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Apr;140(4):548-51.
2. Andreassen U. K., Husum B., Tos M.: Acute epiglottitis in adults. A management based on 17 year material. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 28:155-157, 1984.
3. Ballenger J.J. "Diseases Of The Nose, Throat, Ear, Head And Neck" by Lea and Fabiger – Pennsylvania 19355-9725 USA – 1991.
4. Bastian R.W: Flogosi laringee acute; Flogosi laringee criniche aspecifiche; Patologie laringee croniche granulomatose. in Ballenger J.J. "Diseases Of The Nose, Throat, Ear, Head And Neck" by Lea and Fabiger – Pennsylvania 19355-9725 USA – 1991.
5. Bhat VK, Latha P, Upadhya D, Hegde J.: Clinicopathological review of tubercular laryngitis in 32 cases of pulmonary Kochs. *Am J Otolaryngol.* 2009 Sep-Oct;30(5):327-30.
6. Chandran SK, Lyons KM, Divi V, Geyer M, Sataloff RT.: Fungal laryngitis. *Ear Nose Throat J.* 2009Aug;88(8):1026-7.
7. Cherry J.D. Laringite, Laringotracheite, Croup spasmodico, Laringotracheobronchite in: Feign R.D. – Cherry J. D. – Trattato di Infettivologia Pediatrica – (Textbook of Pediatric Infections Diseases by W.B. Saunder Company) – Centro Scientifico Torinese 2002.
8. Daum R. S., Smith A. L. Epiglottite (Sopraglottite) in: Feign R.D. – Cherry J. D. – Trattato di Infettivologia Pediatrica – (Textbook of Pediatric Infections Diseases by W.B. Saunder Company) – Centro Scientifico Torinese 2002.
9. Feign R.D. – Cherry J. D. – Trattato di Infettivologia Pediatrica – (Textbook of Pediatric Infections Diseases by W.B. Saunder Company) – Centro Scientifico Torinese 2002.
10. Goodman & Gilman – Le basi farmacologiche della terapia 11/ed – Lawrence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker – McGraw-Hill, Inc., New York. Edizione italiana: Cesare R. Sirtori, Fabio Celotti, Giancarlo Folco, Guido Franceschini, Stefano Govoni, Angelo Sala. – The McGraw-Hill Companies Group Italia – 2006.
11. Koren G., Frand M., Barzilay Z.: Corticosteroid treatment of laryngotracheitis vs spasmodic croup in children. *Am.J. Dis. Child.* 137:941-944,1983.
12. Kuusela A., Vesikari T.: A randomized double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone and racemia epinephrine in the treatment of croup. *Acta Paediatr. Scand.* 77:99-104, 1988.
13. Mazza D, Wilkinson F, Turner T, Harris C; Evidence based guideline for the management of croup. *Health for Kids Guideline Development Group Aust Fam Physician.* 2008 Jun;37(6 Spec No):14-20.
14. Nunes FP, Bishop T, Prasad ML, Madison JM, Kim DY.: Laryngeal candidiasis mimicking malignancy. *Laryngoscope.* 2008 Nov;118(11):1957-9.
15. Simpson GT, Javaheri A, Janfaza P: Acute cricoarytenoid arthritis: Local periarticular steroid injection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 89:558-562, 1980.
16. Walker DM: Update on epinephrine (adrenaline) for pediatric emergencies. Section of Pediatric Emergency Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06504, USA. *Curr Opin Pediatr* 2009 Jun;21(3):313-9.



## **PATOLOGIE FLOGISTICHE RINOFARINGEE**

*A. Costanzo, C. Faro, R. Re, P. Pisani*

Con il termine “*rinofaringite*” vengono correntemente indicate una serie di patologie flogistiche interessanti il cavo rinofaringeo ed essenzialmente riconducibili al raffreddore comune (la c.d. rinofaringite acuta degli Autori anglosassoni) ed alle adenoiditi, acute e croniche<sup>1,2</sup>.

La **rinofaringite acuta (RA)** rappresenta la patologia infettiva più frequente, con una media di circa 5 episodi/anno nei soggetti in età pediatrica e di 2-3 episodi/anno nei soggetti adulti.

La causa più frequente nella comparsa di una RA è rappresentata da una infezione virale.

Circa il 50% delle RA sono causate da rhinovirus, un ulteriore 15% è determinato da infezioni da coronavirus; i restanti casi sono correlati ad infezioni da virus parainfluenzali, adenovirus, RSA virus, enterovirus... Complessivamente oltre 200 tipologie di virus possono determinare una RA.

Tosse, faringodinia, rinorrea, congestione nasale e cefalea rappresentano i sintomi più frequenti.

La sintomatologia compare di regola dopo 2-5 giorni dall'infezione, raggiunge il picco dopo 2-3 giorni e tende a risolversi spontaneamente nel giro di 7-10 giorni anche se alcuni sintomi possono protrarsi fino a 3 settimane. L'abitudine al fumo sembra determinare un prolungamento della sintomatologia di circa 3 giorni.

Una infezione rinofaringea di natura virale determina una risposta infiammatoria assai vivace: leucociti polimorfonucleati sono infatti presenti in quantità elevata sia nel sangue che a livello mucoso, così come i livelli interleuchina-8, importante mediatore infiammatorio in presenza di infezioni da rhinovirus, sono notevolmente aumentati nelle secrezioni nasali.

Ciò fa sì che ogni trattamento indirizzato a migliorare la sintomatologia in caso di una RA debba essere indirizzato da un lato verso l'infezione virale primaria e dall'altro verso i meccanismi della risposta flogistica<sup>3</sup>.

Il trattamento della RA è essenzialmente sintomatico; farmaci ad azione analgesica ed antipiretica quali paracetamolo e ibuprofene sono indicati. Nonostante i processi infiammatori secondari ad una infezione virale non siano mai stati considerati un processo istamino-mediato, gli antistaminici hanno sempre rivestito un ruolo preminente nel trattamento di una



RA, a motivo dell'azione positiva di tali farmaci, e specificatamente degli antistaminici di prima generazione, sui sintomi nasali.

A lungo i comuni preparati in uso per le forme di raffreddore comune sono stati caratterizzati dall'associazione di antistaminici e decongestionanti, saltuariamente associati ad un mucolitico.

Al di là di tali abitudini, gli antistaminici trovano indicazione razionale solo nel caso di concomitanti allergie accertate o presunte.

I decongestionanti, sia per via sistemica, in questo caso soprattutto in associazione, che per via topica, vengono correntemente utilizzati nel controllare la sintomatologia nasale.

I decongestionanti nasali in particolare, e soprattutto i derivati imidazolici (xilometazolina, ossimetazolina...), risultano utili nel controllo dell'ostruzione nasale; in ogni caso la loro somministrazione deve essere di breve durata e sono da proscrivere nei bambini, negli anziani e nei cardiopatici. Gli antibiotici non sono attivi nei confronti dei virus determinanti una RA e possono causare danni a motivo dei loro potenziali effetti collaterali e della possibile interferenza batterica nei confronti dei normali aerobi e anaerobi non-patogeni che colonizzano il rinofaringe nei soggetti normali. Il loro uso trova indicazione razionale solo in presenza di sovrainfezioni o complicanze batteriche quali rinosinusiti, otiti medie, bronchiti...

Non esistono farmaci antivirali ad azione dimostrata in presenza di una RA.

Per quanto riguarda i trattamenti cosiddetti "alternativi" nella cura della RA, esistono una revisione Cochrane del 2003 relativa all'uso dello zinco e una del 2007 relativa all'utilizzo dell'echinacea.

La prima ha permesso di valutare come positivo l'uso dello zinco, se somministrato entro le prime 24 ore dall'insorgenza dei sintomi, nel ridurre la durata e l'entità della sintomatologia. Peraltro, l'osservazione di possibili iposmie indotte dalla somministrazione topica di gel nasali a base di zinco, ha indotto la FDA a scoraggiarne l'impiego.

Analogamente, la revisione Cochrane del 2007 ha permesso di valutare di complessivo beneficio l'impiego dell'echinacea in presenza di una RA, senza evidenziarne effetti collaterali indesiderati significativi.

In conclusione in presenza di una RA di natura virale appare razionale instaurare una terapia di tipo sintomatico mediante l'impiego di: paracetamolo per os, al dosaggio di 500-3000 mg/die nell'adulto, oppure ibuprofene per os, con dosaggio variabile, sempre per un soggetto adulto, tra 400 e 1600 mg /die.

Nel paziente pediatrico, i dosaggi di riferimento variano da 250 a 1000 mg/die in 4-6 somministrazioni, per il paracetamolo, mentre per l'ibuprofene il dosaggio raccomandato è di 10-30 mg/kg/die in 3-4 somministrazioni.

Con il termine **adenoidite acuta** si intende un processo flogistico rinofaringeo interessante in modo prevalente il tessuto adenoideo. Il quadro clinico è tipico dell'età pediatrica, spesso associato ad una tonsillite acuta. La fisiologica atrofia del tessuto linfatico adenoideo la rende quasi eccezionale dopo i 14-16 anni di vita.

La sintomatologia di una adenoidite acuta è rappresentata da febbre, ostruzione respiratoria nasale e rinorrea con secrezione sierosa nelle forme virali e muco-purulenta nelle forme batteriche.

Nelle forme virali il corredo sintomatologico tende a regredire spontaneamente dopo 48-72 ore; nelle forme batteriche tende a protrarsi per 7-10 giorni.

L'eziologia è più frequentemente virale, supportata dagli stessi virus in causa nel determinismo della rinofaringite acuta sopra descritta; la presenza di infezioni batteriche viene favorita da una concomitante infezione virale, dalla presenza di potenziali patogeni o dall'assenza di organismi interferenti<sup>4</sup>.

Con tale termine vengono correntemente indicati una serie di batteri aerobi (Streptococchi alfa e gamma emolitici, *Lactobacillus* spp...) e anaerobi (*Peptostreptococcus anaerobius*, *Prevotella oralis*, *Prevotella pigmentata*, *Bacteroides fragilis*...) facenti parte della normale flora rinofaringea.

Tali batteri, modificando il microambiente batterico, producendo sostanze ad azione antagonista e riducendo le sostanze nutrizionali disponibili, svolgono un'azione di tipo "competitivo" nei confronti dei batteri patogeni esogeni<sup>1,4</sup>.

Quando, nelle forme di adenoide acuta o, meno frequentemente, in quelle di rinofaringite acuta, la flora normale residente viene a ridursi, come nel caso di improprie somministrazioni di antibiotici, si apre la strada per la colonizzazione da parte di batteri patogeni quali *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* e *Streptococco beta-emolitico*<sup>4,5</sup>.

Per quanto con percentuali spesso sensibilmente variabili tra nazione e nazione, tali batteri sviluppano in modo crescente ceppi beta-lattamasi produttori: in particolare, in Italia la percentuale di ceppi resistenti di *Haemophilus influenzae* e di *Moraxella catarrhalis* è stimata rispettivamente nel 15% e nel 85%.

Tutto ciò ha fondamentali ripercussioni per quanto riguarda l'instaurazione di una terapia antibiotica razionale.

Per quanto l'amoxicillina sia ancora oggi considerato da molti Autori un farmaco di prima scelta in presenza di una infezione delle alte vie respiratorie, il dato sovraesposto relativo ai ceppi batterici produttori di beta-lattamasi porta a preferire l'amoxicillina-clavulanato come antibiotico di prima linea nel trattamento di una adenoidite acuta. L'alternativa è rappre-

sentata da cefalosporine di seconda generazione (cefprozil, cefuroxime axetil, cefpodoxime proxetil...) in quanto attivi nei confronti di *Moraxella catarrhalis* ed *Haemophilus influenzae* penicillino resistenti.

I chinolonici (levofloxacin, moxifloxacin...), sicuramente attivi, per le loro caratteristiche sono indicati come farmaci di secondo livello nel paziente adulto.

I macrolidi, a fronte di una resistenza del 25% circa, trovano indicazione esclusiva in presenza di soggetti allergici.

Possibili schemi di terapia antibiotica per pazienti pediatrici ed adulti sono riportati in Tab. 1 e 2.

In analogia a quanto precedentemente riportato nel trattamento della RA di natura virale, l'utilizzo di farmaci sintomatici come paracetamolo o ibuprofene trova indicazione quale trattamento di supporto in associazione all'antibiotico.

<b>Amoxicillina-clavulanato</b>	40-50 mg/kg/die da dividere BID-TID
<i>in alternativa</i>	
<b>Cefuroxime axetil</b>	20 mg/kg/die da dividere BID
<b>Cefalexina</b>	25-50 mg/kg/die da dividere BID-QID
<b>Cefaclor</b>	20-40 mg/kg/die da dividere TID
<b>Cefpodoxime proxetil</b>	8 mg/kg/die da dividere BID
<i>in soggetti allergici</i>	
<b>Azitromicina</b>	12 mg/kg/die in unica somministrazione
<b>Claritromicina</b>	15 mg/kg/die da dividere BID

**Tab. 1:** Schema di terapia in soggetti pediatrici

<b>Amoxicillina-clavulanato</b>	1 g per 2-3 volte al dì
<i>in alternativa</i>	
<b>Cefuroxime axetil</b>	500 mg per 2 volte al dì
<b>Cefalexina</b>	1 g per 3 volte al dì
<b>Cefpodoxime proxetil</b>	100-200 mg per 2 volte al dì
<i>in soggetti allergici</i>	
<b>Azitromicina</b>	500 mg in unica somministrazione
<b>Claritromicina</b>	250 mg per 2 volte al dì

**Tab. 2:** Schema di terapia in soggetti adulti

Antistaminici e decongestionanti possono essere associati secondo le indicazioni e le limitazioni già esposte a riguardo del trattamento della rinofaringite acuta virale.

I cortisonici quali betametasone, desametasone e prednisone, somministrati per os, si sono dimostrati utili nel controllo della flogosi e del dolore. Anche i cortisonici ad azione topica hanno dimostrato efficacia nella riduzione della flogosi rinofaringea e nasale associata. Il principale limite alla somministrazione del cortisonico ad azione topica è rappresentato dall'età del paziente: il beclometasone può essere prescritto nei bambini a partire dai 3 anni, il fluticasone dai quattro anni in su, la budesonide, il triamcinolone acetone, la flunisolide ed il mometasone furoato possono essere somministrati a partire dai 6 anni<sup>6</sup>.

Con il termine **adenoidite cronica** si intendono una serie di quadri patologici sostanzialmente riconducibili ad una ipertrofia ostruttiva di varia entità del tessuto linfatico rinofaringeo e/o condizioni di infezione batterica cronica a carico del tessuto linfatico stesso. In analogia a quanto riportato per le forme di adenoidite acuta, anche l'adenoidite cronica è sostanzialmente esclusiva dell'età giovanile.

Possono essere in modo sommario distinte due fondamentali entità patologiche: quella in cui prevale la componente ipertrofica/ostruttiva e quella in cui prevale la ricorrenza di fenomeni infettivi, spesso associati ad analoghe manifestazioni a carico dei distretti vicini, quali seni paranasali ed orecchio.

Indipendentemente dalla tipologia del quadro clinico espresso, l'indicazione di scelta in presenza di una adenoidite cronica è rappresentata dall'intervento chirurgico di adenoidectomia, in via esclusiva o variamente associato a tonsillectomia, paracentesi timpanica con posizionamento di tubi di drenaggio, chirurgia endoscopica naso-sinusale... L'asportazione delle vegetazioni adenoidee è infatti in grado da un lato di rimuovere l'ostacolo meccanico rappresentato da un'ipertrofia di grado elevato (III-IV) (Fig. 1) e dall'altro di asportare il tessuto portatore di una carica batterica patogena altrimenti difficilmente eliminabile<sup>5,7</sup>.

Dal punto di vista batteriologico, infatti, un'adenoidite cronica si caratterizza per alcune peculiarità:

- *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *M. catarrhalis* sono i batteri più frequentemente isolati;
- Nella quasi totalità dei casi si tratta di infezioni pluribatteriche;
- Stessi ceppi batterici sono presenti a livello delle adenoidi e della parete nasale laterale;
- Selezione di ceppi beta-lattamasi produttori e fenomeni di internalizzazione batterica creano una sempre maggiore antibiotico-resistenza;

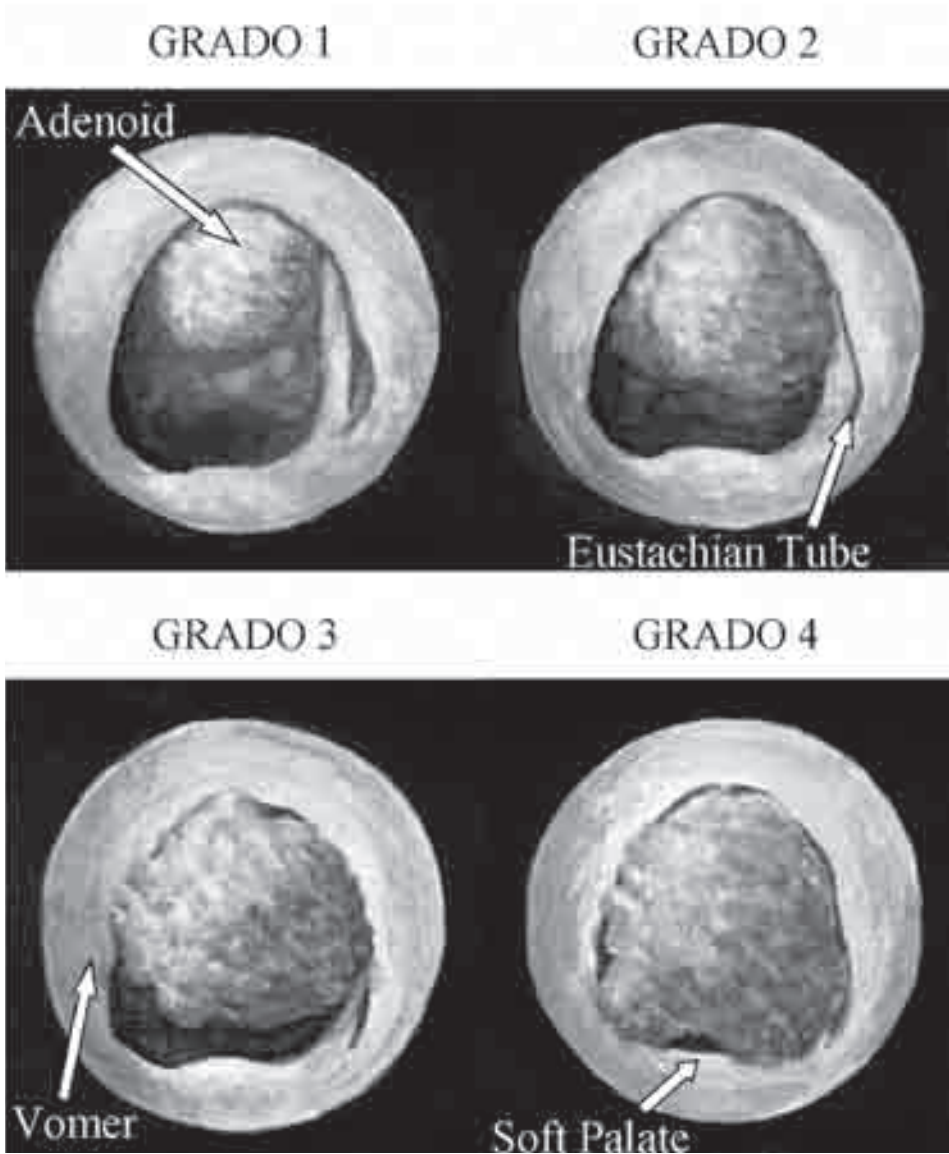


Fig. 1: Classificazione del grado di ipertrofia adenoidea (Da: Parish SR et Al.<sup>16</sup>, modificata).

- In presenza di complicanze rino-sinusalì ed auricolari, i batteri presenti a livello adenoideo tendono a formare biofilms in oltre il 90% dei casi<sup>4,8,9,10,11,12,13,14</sup>.

Tutto ciò fa sì che una terapia medica possa risultare non sempre adeguata nel trattamento di infezioni di tali tipologie.

Ciò non di meno, in presenza di condizioni che controindichino un intervento chirurgico o che ne richiedano una programmazione dilazionata, una terapia medica può essere ragionevolmente instaurata partendo da alcuni presupposti:

- in presenza di un quadro prevalentemente ostruttivo, senza fenomeni significativi di tipo infettivo ricorrente è razionalmente impostabile un trattamento che associ una terapia cortisonica per os di durata non superiore ai 10 giorni, facendo seguire a questa un trattamento variamente modulato con cortisonici ad azione topica secondo le indicazioni già precedentemente espresse;
- nei casi in cui la componente ipertrofica del tessuto linfatico rinofaringeo possa essere riconducibile ad una GERD una terapia con inibitori di pompa protonica può essere indicata anche in soggetti pediatrici (Omeprazolo a dosaggio di 10 mg/die per soggetti di peso variabile tra 10 e 20 Kg o a dosaggio di 20 mg/die per soggetti >20 Kg);
- quando le infezioni ricorrenti a livello locale e regionale rappresentano l'espressione clinica prevalente, una terapia antibiotica razionale non può prescindere dalle peculiarità batteriologiche sopra citate e dai conseguenti fenomeni di antibiotico-resistenza. In tale caso, fermo restando un'indicazione di prima scelta sovrapponibile a quello presentato in Tab. 1 e 2 per le forme acute, in presenza di una mancata risposta può essere indicato ricorrere, nell'adulto a chinolonici, ed in particolare alla Moxifloxacina, e nel soggetto pediatrico associare un macrolide quale la Claritromicina all'Amoxicillina-clavulanato o ad una cefalosporina di seconda generazione.

Secondo il razionale per cui l'ipertrofia adenoidea indotta dalle infezioni ricorrenti possa modificare struttura e funzione dell'epitelio, e quindi ridurre l'attività macrofagica, ha recentemente trovato diffusione l'impiego di immunomodulatori, quasi il Fosfoglucono.

L'azione di tali sostanze si svolge stimolando la formazione dei precursori dei macrofagi, ovvero i monociti.

L'associazione con Iodio e vitamina B5 può limitare l'ipertrofia del tessuto linfatico, interagendo con il suo trofismo.<sup>15</sup>

**Bibliografia**

1. Passali D. La patologia infiammatoria ed infettiva delle prime vie aeree. Relazione ufficiale XCVI Congresso Nazionale SIO, 2009.
2. Albera R, Rossi G. Otorinolaringoiatria. Minerva Medica Ed, 2008, Torino.
3. Tami TA, Chung SJ. Advances in treating the common cold: an update for otolaryngologists. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 10: 179-183.
4. Brook I. Effects of antimicrobial therapy on the microbial flora of the adenoids. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1331-1337.
5. McClay JE. Resistant bacteria in the adenoids. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 625-629.
6. Derendorf H, Meltzer EO: Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008; 63: 1292-1300.
7. Sistema Nazionale per le Linee Guida. Appropriatelyzza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia; Documento 15; 2008.
8. Bellussi L, De Benedetto M, Lauriello M, Passali GC, Passali D. Il fenomeno dell'internalizzazione batterica e l'attività intracellulare di chinolonici e macrolidi. *Acta otorhinol ital* 2007; 27, suppl 87: 1-11.
9. Bellussi LM, De Benedetto M, Lauriello M, Passali D. I biofilm batterici nella patologia cronica di competenza ORL. *Argomenti di Acta otorhinol ital* 2008; 2: 1-11.
10. Post JC, Hiller NL, Nistico L, Stoodley P, Ehrlich GD. The role of biofilms in otolaryngologic infections: update 2007. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15: 347-351.
11. Bernstein JM, Dryja D, Murphy TF. Molecular typing of paired bacterial isolates from the adenoid and lateral wall of the nose in children undergoing adenoidectomy: implications in acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 593-597.
12. Coticchia J, Zuliani GC, Coleman C, Carron M, Gurrola J, Hauptert M, Berk R. Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 110-114.
13. Galli J, Ardito F, Calò L, Mancinelli L, Imperiali M, Parrilla C, Picciotti PM, Fadda G. Recurrent upper airway infections and bacterial biofilms. *J Laryngol Otol* 2007; 121: 341-344.
14. Winther B, Gross BC, Hendley JO, Early SV. Location of bacterial biofilm in the mucus overlying the adenoid by light microscopy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 1239-1245.
15. Babineau TJ, Hackford A, Kenler A, Bistrrian B, Forse RA, Fairchild PG, Heard S, Keroack M, Caushay P, Benotti P. A phase II multicenter, double blind, randomized, placebo- controlled study of three dosages of an immunomodulator (PGC-Glucan) in high- risk surgical patients. *Arch. Surg.* 1994 Nov; 129 (11) : 1204-1.
16. Parish SR, Coronel M, Lee JJ, Brown SM. Validation of a new grading system for endoscopic examination of adenoid hypertrophy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135: 684-687.

## **PATOLOGIE FLOGISTICHE DELLE GHIANDOLE SALIVARI**

*R. Piantanida*

### **Introduzione**

La patologia infiammatoria delle ghiandole salivari (GS) comprende un gruppo eterogeneo di affezioni che possono colpire sia le ghiandole salivari maggiori che le minori.

Queste condizioni possono essere legate ad una eziologia infettiva, autoimmune, granulomatosa e talvolta idiopatica, con un'associazione non infrequente a malattie sistemiche.

Non è agevole pertanto cercare di impostare una disamina completa dell'argomento, anche se una valutazione schematica risulta verosimilmente la più efficace.

In primo luogo dovrebbe essere opportuno distinguere le affezioni che riguardano le GS (SIALOADENITI) da quelle che coinvolgono i dotti salivari (SIALODOCHITI), mentre un discorso a parte è legato alle condizioni nelle quali si determina uno stato infiammatorio conseguente alla formazione di calcoli salivari (SIALOLITIASI).

In realtà appare più pratico procedere ad un inquadramento classificativo come quella di Fu, proposto nel 2001 e ripreso da Saibert<sup>1</sup> ed esposto nella tabella 1, o nell'ambito di una valutazione che tenga viceversa conto dell'eziologia delle condizioni è tuttora di grande attualità la Classificazione di Seifert del 1997<sup>2</sup>, esposta nella tabella 2.

In passato, la classificazione di queste forme era comunque legata ad una diagnosi differenziale; un concetto diverso è stato proposto da Marchal et Al. cercando di distinguere queste forme in base alla loro diversa presentazione clinica, considerando la frequenza degli episodi e la combinazione con i sintomi associati; in questo senso, data la trascurabile quota della patologia flogistica acuta a carico delle ghiandole salivari minori, appare più opportuna la separazione tra ghiandola parotide e ghiandola sottomandibolare, a causa della differente eziologia e frequenza di questi disordini.

Le tumefazioni a carico delle ghiandole salivari vano distinte in Acute e Progressive (Croniche).

Per ACUTA si definisce la comparsa in un paziente che presentava in precedenza una ghiandola salivare normale, con la comparsa improvvisa di una tumefazione sfumata, mal definita della ghiandola in toto o di una



- Sialoadeniti infettive	Parotite epidemica Parotite da citomegalovirus Sialoadeniti batteriche Tubercolosi
- Sialoadeniti ostruttive	Scialolitiasi Cisti da ritenzione Stravasamento di muco Adenosi sclerosante policistica
- Scialometaplasia necrotizzante	
- Sialoadenite cistica HIV-associata	
- Sarcoidosi	
- Fibrosi cistica	
- Sialoadeniti autoimmuni	
- Amiloidosi	
- Sialoadenosi	

**Tab. 1:** Classificazione delle Sialoadeniti

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infezioni batteriche</li> <li>• Disordini secretori</li> <li>• Alterazione del sistema duttale</li> <li>• Danni da raggi</li> <li>• Malattie croniche generalizzate</li> <li>• Malattie autoimmuni</li> <li>• Altre malattie sistemiche (disfunzioni ormonali, disordini metabolici, malattie neurologiche, aberrazioni genetiche)</li> </ul>
--

**Tab. 2:** Classificazione delle Sialoadeniti per Eziologia

porzione della stessa, a margini mal definiti, associata a dolore e, più raramente, eritema e secrezione purulenta visibile dalla papilla.

La presentazione PROGRESSIVA (CRONICA) comporta la comparsa graduale di una tumefazione diffusa della ghiandola in toto o di una massa isolata, per lo più non associata a dolore, talvolta con coinvolgimento della cute (possibile segno di neoplasia o TBC).

### Scialoadenite acuta suppurativa

Va considerata la patologia flogistica delle GS più frequente, colpisce in maniera equilibrata i due sessi, principalmente nella 5-6<sup>a</sup> decade e maggiormente la parotide rispetto alla sottomandibolare.

L'eziologia vede coinvolti in ordine di frequenza:

1. *Stafilococco aureus*
2. *Streptococco pyogenes*
3. *Streptococco viridans*
4. *Streptococco pneumomiae*
5. *Hemophilus influenzae*

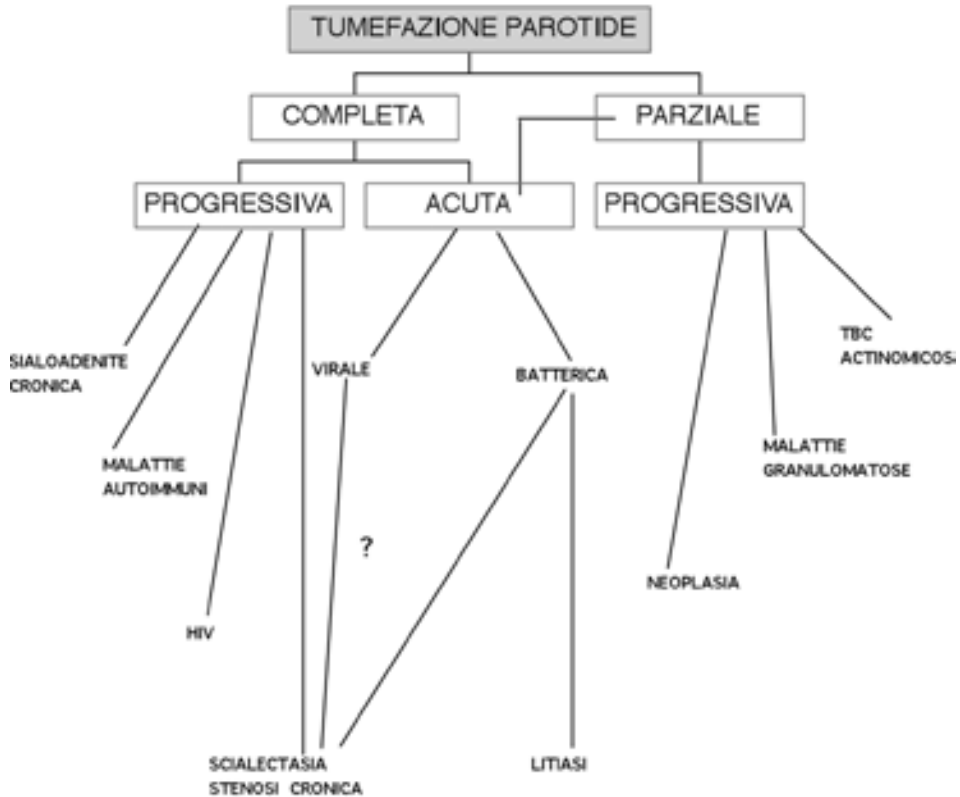
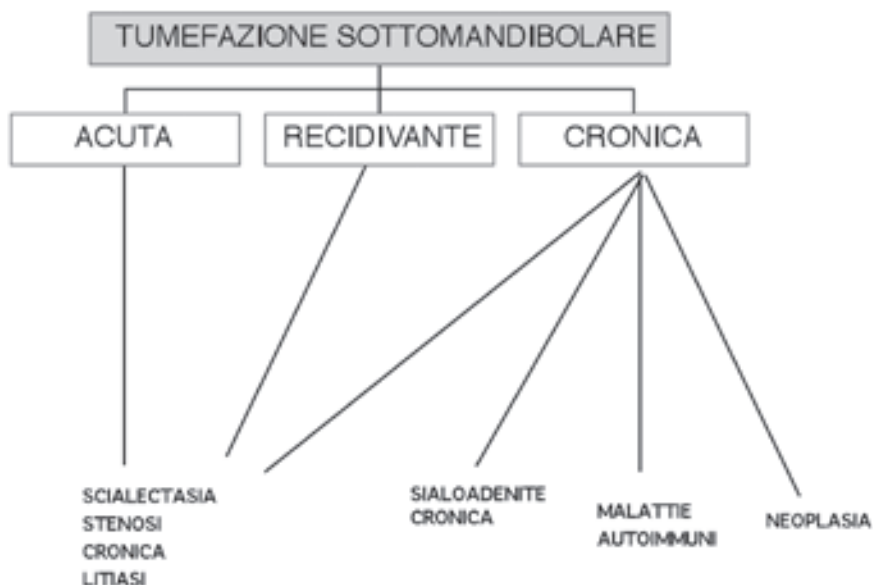


Fig. 1: Diagnosi differenziale delle tumefazioni parotidее.



**Fig. 2:** Diagnosi differenziale delle tumefazioni sottomandibolari.

anche se in epoca recente è segnalato un sempre maggior frequente coinvolgimento dei germi anaerobi<sup>3</sup>.

Nella patogenesi intervengono fattori diversi che determinano la riduzione del flusso salivare, come la presenza di calcoli intraduttali, l'uso di farmaci (antidepressivi, diuretici, atropina) o uno stato di disidratazione, ad es. che fa seguito a interventi chirurgici, soprattutto addominali. Non va trascurata tuttavia, la possibilità che si tratti di episodi che fanno seguito a traumi, che concomitano a malformazioni duttali o che sono sintomi rivelatori di neoplasie salivari.

Tra le ragioni che rendono più frequente la localizzazione parotidea va ascritta la posizione del dotto di Stenone in sede retro molare, area ad alta localizzazione batterica, mentre in corrispondenza dello sbocco della ghiandola sottomandibolare si espleta una detersione del pavimento orale per il movimento continuo della saliva e l'alto contenuto in mucina dello stesso.

La sintomatologia prevede manifestazioni generali, quali febbre cefalea e malessere, oltre che, naturalmente, locali, quali la presenza di una tumefazione dolente della ghiandola (monolaterale, salvo casi eccezionali) l'emissione di pus dal dotto e, nei casi più avanzati, la presenza di edema ed iperemia della cute (fino alla fistolizzazione spontanea) e trisma.

La diagnosi si basa, oltre che sull'esame obiettivo, sulla valutazione degli indici di flogosi ematochimici, ed eventualmente sull'imaging, con Ecografia e/o TAC delle GS.

Nell'ambito della terapia va compresa la opportunità di un prelievo della secrezione purulenta per esame colturale ed antibiogramma (con la susseguente terapia mirata); qualora ciò non fosse possibile, la scelta dell'antibiotico deve tenere conto delle possibili resistenze batteriche.

In tal senso appare ragionevole utilizzare le penicilline sintetiche capaci di vincere la produzione di beta-lattamasi (Amoxicillina + ac. Clavulanico), o in alternativa di cefalosporine. Nei soggetti allergici va fatto ricorso alla clindamicina o alla vancomicina, eventualmente con l'aggiunta di metronidazolo nel dubbio di una componente anaerobica<sup>4</sup>.

È raccomandato l'impiego di steroidi e di analgesici per via sistemica oltre che una adeguata reidratazione e.v. nei casi che lo richiedessero. Non c'è consenso sull'utilità di trattamenti locali (blandi massaggi, applicazioni calde, lavaggi antibiotici attraverso il dotto salivare), anche se, in generale, vanno considerati come di valido supporto.

In caso di mancato miglioramento, di interessamento del nervo faciale o di diffusione ai piani fasciali va prevista una soluzione chirurgica (parotidectomia conservativa) pur tenendo conto della estrema difficoltà di esecuzione di questa procedura, in presenza di una flogosi acuta.

### **Scialoadeniti batteriche croniche**

Ancora una volta è più frequente nella parotide; la causa scatenante è la riduzione del flusso salivare da cui deriva una stasi: nella maggior parte dei casi è secondaria alla riacerbazione di parotiti suppurative acute, meno frequentemente è secondaria ad una parotite dell'infanzia (spesso la parotide recidivante infantile – JRP, di cui si parlerà in seguito) ed ancora più raramente a S. di Sjogren o semplicemente idiopatica.

La probabile sequenza patogenetica prevede che a seguito di disidratazione o per patologie sistemiche si determini una riduzione del flusso salivare e conseguente lieve flogosi ghiandolare; da ciò derivano ectasia e deformazioni duttali con metaplasia dell'epitelio in tale sede, con aumento della quota mucosa ed ulteriore riduzione del flusso salivare. In questo modo si apre la porta ad infezioni per via ascendente (dal cavo orale) e da ciò infine un ciclo vizioso che determina la progressione della malattia. È interessante segnalare che anche nelle forme monolaterali si è osservato una riduzione del flusso nella ghiandola indenne, mentre la ghiandola sottomandibolare risulta relativamente

protetta dal più abbondante flusso salivare e dal maggior potere antibatterico del muco.

Nell'ambito del percorso diagnostico entrano diverse possibilità di indagine strumentale: la scialografia, l'ecografia, la Tac/Rmn e, più recentemente, la sialendoscopia, oltre alle indagini microbiologiche e citologico sul secreto.

Il percorso logico che, a nostro avviso, connette tutte queste indagini, in una condizione clinica di questo genere, è presentata nel seguente flow-chart (Fig. 3).

Per quanto ritenuto un esame in qualche modo obsoleto, alla Scialografia viene attribuito un significato terapeutico, in quanto si avrebbe un effetto di lavaggio, dilatazione e antisepsi da parte del mezzo di contrasto iodato. L'obiettivo della terapia medica è quello di affrontare la fase acuta, nonché di prevenire le recidive, evitando alterazioni strutturali permanenti della ghiandola, responsabili, come si è visto, della persistenza della patologia.

Per quanto riguarda la terapia della *fase acuta* la scelta dell'antibiotico vede ancora in prima fila l'associazione tra amoxicillina ed acido clavulanico, se possibile previa verifica colturale, nelle dosi di 10-30 mg/kg/ die, oltre a farmaci antinfiammatori ed analgesici (compresi se necessari steroidi) e ad una adeguata idratazione, compreso un equilibrato apporto di elettroliti (K, Mg) e all'uso di collutori locali, come la clorexidina.

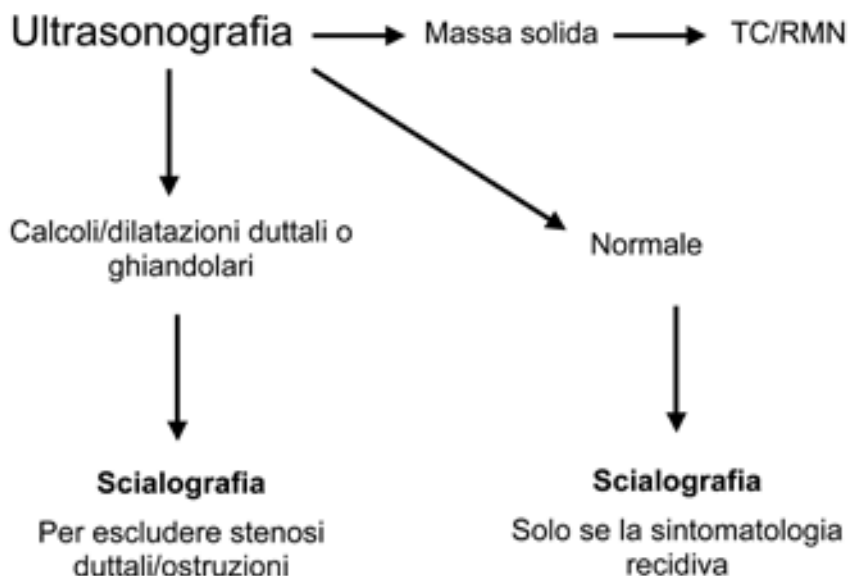


Fig. 3: Flow chart per le indagini diagnostiche radiologiche in caso di sialoadenite cronica.

Può essere di giovamento un delicato massaggio locale e l'applicazione di fonti di calore, oltre alla specillazione del dotto per favorire la fuoriuscita di pus.

Ai fini della *prevenzione delle recidive* è stata proposta la somministrazione su base regolare dello stesso antibiotico, con gli stessi dosaggi, ma per brevi intervalli ripetuti (week-end therapy), oltre al mantenimento di una buona idratazione e di una antisepsi locale attraverso i collutori.

Va detto che, nella maggior parte dei casi, quando si instaura una situazione di questo tipo, gli effetti preventivi sono scarsi; in questo senso vanno previsti altri trattamenti più impegnativi, che vanno dall'instillazione periodica intraduttale di penicillina, alla neurectomia intratimpanica omolaterale fino alla parotidectomia conservativa.

### **Scialoadeniti virali**

L'insieme di queste condizioni vengono talvolta inquadrato come scialodeni acute non suppurative, ai fini di stressare il carattere clinico più evidente nella diagnosi differenziale.

Allo stesso modo c'è chi ritiene di distinguere in termini classificativi solo tra le Forme EPIDEMICHE e le forme NON EPIDEMICHE, lasciando uno spazio particolare alle condizioni associate a infezione da HIV.

Nell'ambito della PAROTITE ACUTA EPIDEMICA, giova ricordare gli aspetti più tipici.

Si tratta dell'infezione in assoluto più frequente della ghiandole salivari<sup>5</sup>, che si presenta con la tumefazione di una o di entrambe le ghiandole parotidi. Nell'85% dei casi, colpisce i bambini al di sotto dei 15 anni; la papilla di Stenone può essere irritata o congesta, ma non è visibile secrezione purulenta. I sintomi ghiandolari sono preceduti spesso da uno-tre giorni di prodromi, con astenia, malessere generale, inappetenza, mal di gola e febbre; la tumefazione dura in genere da due giorni ad una settimana, senza che compaia mai pus dal dotto.

I riscontri di laboratorio comprendono leucocitopenia, con linfocitosi relativa, ed una variazione delle amilasi seriche: nella prima settimana c'è un picco che si normalizza nel corso della seconda o terza settimana. Il titolo anticorpale per il core virale appare alla fine dell'infezione e scompare entro 8 mesi, mentre gli anticorpi per le proteine di superficie hanno una comparsa più tardiva ma persistono per 5 anni<sup>6</sup>; da studi epidemiologici appare che il 95% degli adulti presenta anticorpi specifici.

L'agente eziologico è un Paramixovirus, del gruppo influenzale e parainfluenzale; la diffusione avviene per via aerea, attraverso le particelle di

saliva e con lo starnuto, raggiungendo un alto tasso di diffusibilità, nelle aree densamente popolate ed in comunità, dopo una incubazione di 2-3 settimane.

La massima incidenza è tra i 4-6 anni, anche se l'introduzione del vaccino obbligatorio ha ridotto drasticamente la stessa incidenza.

Le tante temute complicazioni comprendono l'orchite (25% degli adulti maschi giovani!), la pancreatite, l'ipoacusia neurosensoriale (1/20.000 nei bambini, rappresentando la causa principale di sordità percettiva acquisita dell'infanzia) e la meningoencefalite; può essere causa di aborto se contratta nel primo trimestre di gravidanza a seguito di fibroelastosi endocardiaca del feto.

Il trattamento è sintomatico, con analgesici ed antipiretici (paracetamolo), oltre ad una adeguata reidratazione.

Nelle forme NON EPIDEMICHE, i virus responsabili, sono in genere dello stesso gruppo influenzale e parainfluenzale (tipo 1 e 3), oltre che Coxsackie (A e B), Echovirus, Citomegalovirus e Adenovirus, sebbene soprattutto nel gruppo legato alle infezioni da HIV; la sintomatologia è sostanzialmente la stessa.

Le manifestazioni parotidiche da INFEZIONE HIV si presentano come un aumento di volume della ghiandola (o più spesso di entrambe) per la presenza di cisti linfoepiteliali multiple; il loro riscontro può essere verificato con esame ecografico e con l'aspirazione di liquido sieroso, contenente macrofagi e linfociti in quantità.

La loro comparsa non è stata associata alla prognosi della manifestazione sistemica.

Tuttavia, a seguito della presenza di numerosi linfonodi in sede parotidea, il loro coinvolgimento contribuisce all'aumento di volume della/e ghiandola; non va peraltro trascurata la possibilità della presenza sincrona di una neoplasia (per l'aumentata incidenza nei pazienti sieropositivi) o di infezioni causate da pseudocysti carinii, adenovirus o citomegalovirus, che possono esser presenti nella saliva.

Un rilievo clinico sospetto va naturalmente confermato con il test specifico; la terapia non può che essere sintomatica.

### **Scialoadeniti granulomatose**

Le S. granulomatose dai Mycobatteri (TBC) sono patologie rare, sebbene in costante aumento dal 1985. In genere è coinvolto il M. Tuberculosis, con localizzazione prevalente alla parotide nelle forme localizzate ed alle gh. sottomandibolari nelle forme sistemiche<sup>7</sup>.

Esiste una forma *Parenchimale* diffusa, in cui l'intera ghiandola è interessata con noduli irregolari, mentre nella forma *Localizzata*, in realtà si assiste ad un coinvolgimento dei linfonodi intraparotidei, rappresentati da masse solide isolate.

La sintomatologia è ambigua, in quanto i disturbi di ordine generale, con febricola, sudorazione notturna, perdita di peso possono essere assenti; l'aumento di volume della ghiandola mima una condizione neoplastica e la citologia può non essere dirimente, per cui nella maggior parte dei casi la diagnosi è postoperatoria, all'esame istologico.

Nelle forme di ACTINOMICOSI, il germe più frequentemente implicato è l'A. Israeli, oltre ad A. Bovis e naeslundi, batteri gram negativi; concorrono spesso forme di debilitazione generale, di immunosoppressione e/o di cattiva igiene orale o microtraumi ripetuti<sup>8</sup>.

Ad un iniziale interessamento diffuso della ghiandola, clinicamente indistinguibile da una neoplasia, con raro interessamento del n. faciale, fa seguito un interessamento cutaneo, anche a focolai multipli, con la tendenza alla fistolizzazione; le caratteristiche citologiche sono abbastanza tipiche, ed alla diagnosi va impostata terapia con penicillina (o clindamicina o eritrocina), nei casi più gravi con terapia parenterale, anche per sei settimane, a cui fa seguito terapia per via orale, anche per sei mesi.

Esiste infine un coinvolgimento parotideo in corso di SARCOIDOSI (forma granulomatosa sistemica ad andamento cronico); in questi casi sono coinvolti pazienti affetti dalla patologia a livello generale, con tumefazione fissa, indolente, non fluttuante.

La diagnosi può essere ottenuta anche dalla biopsia di una gh. salivare minore nel prolabio, sebbene con una sensibilità del 58%, mentre il test cutaneo (Kveim test), arriva ad una positività del 70%<sup>9</sup>.

Il trattamento è legato all'impiego per lunghi periodi di steroidi ed eventualmente di sintomatici.

La Fig. 5 riassume in un flow chart l'iter diagnostico corretto nei confronti di una massa parotidea, con il sospetto di lesione granulomatosa.

## Altre Sialoadeniti

La PAROTITE GIOVANILE RICORRENTE (JRP, per gli Autori Anglosassoni) è caratterizzata da episodi ricorrenti di tumefazione acuta o subacuta delle parotidi, uni- o bilaterali, associati a febbre e dolore.

Dalla papilla, spesso molto iperemica, è talvolta apprezzabile secrezione muco-purulenta e gli episodi si ripetono a distanza di mesi, con i bambini del tutto asintomatici tra gli episodi.



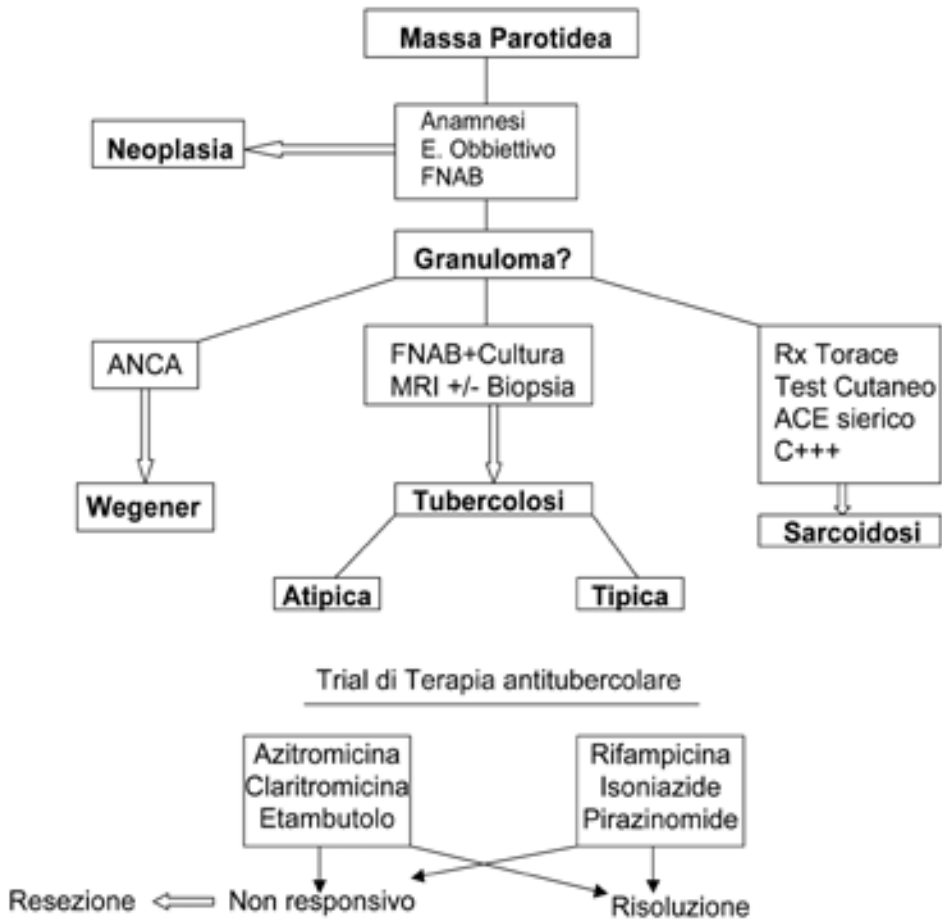


Fig. 5

L'età di esordio è stata descritta tra 8 mesi e 16 anni, con un picco tra 5 a 7 anni<sup>10</sup> e la sintomatologia normalmente scompare con la pubertà (92% adulti a 22 anni asintomatici, indipendentemente dal trattamento). Tra i fattori eziologici vengono considerate delle malformazioni congenite dei dotti parotidei, una certa familiarità ed una ridotta secrezione salivare, primitiva o secondaria ad infezioni.

La valutazione istologica rivela una massiva infiltrazione linfocitaria, con la tendenza alla formazione di follicoli linfatici e di cisti duttali (sialec-tasie). Non esiste terapia anche se si somministrano tradizionalmente antibiotici ed antinfiammatori, per ridurre la severità degli episodi acuti;

in epoca più recente la sialendoscopia ha dimostrato una certa efficacia in questi casi<sup>11,12</sup>.

La SIALOADENITE DA 131 Iodio è la più frequente complicanza del trattamento radiometabolico con 131 I per il carcinoma tiroideo differenziato. È legata alla capacità delle ghiandole salivari di concentrare lo 131 I, circa 20 volte più del siero ed al fatto che circa un quarto di quanto somministrato viene eliminato proprio con la saliva<sup>13</sup>.

La parotide, per la maggior presenza di cellule sierose è più esposta; si determinano alterazioni duttali e vascolari, nonché la variazione del contenuto in proteine e sali.

Esiste una *forma precoce*, in cui il coinvolgimento è bilaterale, con una tumefazione transitoria, dolore e riduzione del flusso salivare; la condizione è dose-dipendente e va incontro a risoluzione spontanea nel giro di pochi giorni.

Viceversa nella *forma tardiva*, si determinano dei veri e propri tappi mucosi con ostruzione dei dotti, produzione di saliva particolarmente salata e predisposta ad infezioni per via ascendente.

Per la diagnosi è ovviamente decisiva l'anamnesi, mentre per il trattamento è ancora una volta ritenuta di notevole ausilio la sialendoscopia, che consente la dilatazione dei dotti, la rimozione di tappi mucosi, e lavaggi locali con steroidi<sup>14</sup>.

Nella SIALOADENITE DA GRAFFIO DI GATTO<sup>15</sup>, sono in realtà coinvolti i linfonodi adiacenti alle ghiandole salivari, che possono successivamente essere coinvolte per continuità.

Nel contatto con i gatti si realizza la penetrazione attraverso il graffio della *Bartonella Henselae*, battere gram negativo, identificabile anche con sierologia specifica; sebbene regolarmente prescritti gli antibiotici non sembrano essere efficaci nell'abbreviare il decorso della malattia che è comunque spontaneo, con risoluzione completa nel giro di alcuni mesi.

**Bibliografia**

1. Seibert RW. Diseases of the salivary glands. In: Bluestone CD, Stool SE Eds. Pediatric Otorhinolaryngology. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 948-960.
2. Seifert G. Aetiological and histological classification of sialoadenitis. Pathologica, 1997, 89(1), 324-331.
3. Brook I., The bacteriology of Salivary Gland Infections, Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2009, Aug; 21 (3), 269-274.
4. Fairbanks D.N., Antibiotic therapy in Otolaryngology – Head & Neck Surgery AAO-HNS Foundation, 2007, 85.
5. Bann SG, Litman N (1979) Mumps virus. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases, 2nd Edition. New York: John Wiley & Sons: 971-977.
6. Woolley A.L., MD (1996) Salivary gland diseases in children. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 4: 385-391.
7. M Kanlikama, Mumbuc S, Bayazit Y, Sirikci A (2000) Management strategy of mycobacterial cervical lymphadenitis. J Laryngol Otol. 114: 274-8.
8. Belmont MJ, Behar PM, Wax MK (1999), Atypical presentation of actinomycosis. Head Neck 21: 264-268.
9. Marx RE, Hartman KS, Retman KA (1988). A prospective study comparing incisional labial to incisional parotid biopsies in the detection and confirmation of sarcoidosis, Sjogrens disease, sialosis and lymphoma. J Rheumatol, 15:621-629.
10. Cahn L, Eisenbud LR, Blake MN, Stern D (1964) Biopsies of normal-appearing palates of patients with known sarcoidosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 18:342-345.
11. Bradley P J (1997) Salivary Gland Diseases in Children, Chapter in Scott-Brown's Diseases of the Ear, Nose and Throat 6th Edition, Volume Paediatrics. Edited by Cinnamon M. and Adams D. Publishers Blackwell, London.
12. Nahalieli O. et Al. Juvenile Recurrent Parotitis: a new method of diagnosis and treatment. Pediatrics, 2004, 114: 9-12.
13. Modak S, Pandit-Taskar N, Kushner BH, Kramer K, Smith-Jones P, Larson S, Cheung NK. Transient sialoadenitis: a complication of 131I therapy. Pediatr Blood Cancer. 2008 Jun;50(6):1271-3.
14. Marchal F, Dulguerov, P (2003) Sialolithiasis management: The state of the art. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 129: 951-956.
15. Malatskey S, Fradis M, Ben-Davis J, Podoshin L (2000) Cat-scratch disease of the parotid gland. Ann Otol Rhinol Laryngol 109: 679-682.

**PATOLOGIE FLOGISTICO-SUPPURATIVE  
DEGLI SPAZI DEL COLLO**

*A. Biglino, P. Pisani*

Con il termine “infezioni degli spazi profondi del collo” si intendono una serie di quadri clinici che si manifestano, a livello degli spazi virtuali e dei piani fasciali che contraddistinguono la regione cervicale, sotto forma di celluliti acute o di vere e proprie raccolte ascessuali, nella maggioranza dei casi ad eziologia batterica<sup>1,2,3</sup>.

In era pre-antibiotica, il 70% delle infezioni degli spazi profondi del collo derivava da infezioni faringee e tonsillari, così che lo spazio parafaringeo risultava il più frequentemente coinvolto.

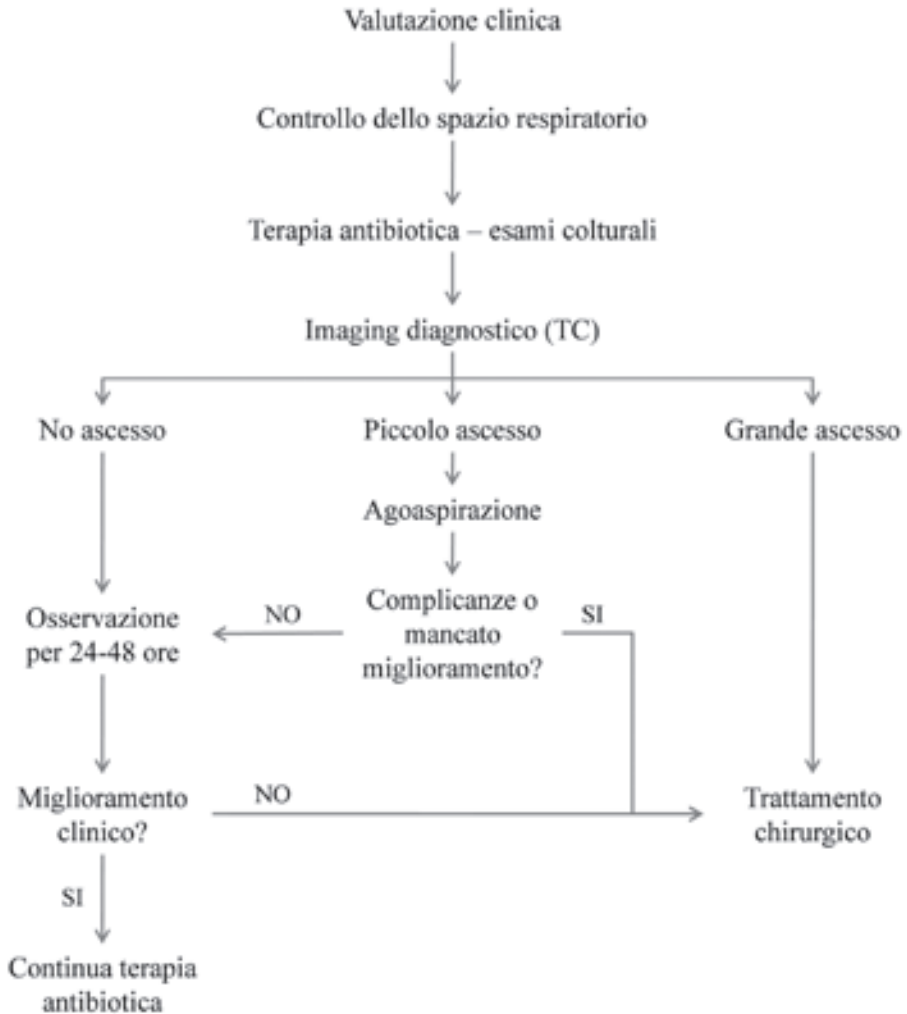
Attualmente le infezioni odontogene risultano la causa di gran lunga più frequente, con conseguente maggiore interessamento dello spazio sottomandibolare. Altre cause sono rappresentate da infezioni salivari, infezioni delle alte vie respiratorie, traumi, corpi estranei, manovre invasive, estensione di infezioni superficiali... In ogni caso, in una percentuale variabile tra 20 e 40% l'eziologia può restare ignota.

Nella popolazione pediatrica la tonsillite acuta con coinvolgimento dello spazio peritonsillare è ancora la più frequente causa di infezione degli spazi profondi del collo.

I processi infettivi degli spazi profondi del collo, pur essendo sostenuti da germi a virulenza intermedia, si sviluppano nella compagine di tessuti lassi e lungo piani fasciali che ne facilitano una rapida diffusione per gravità, così che un trattamento antibiotico, come trattamento esclusivo o associato a manovre chirurgiche di drenaggio, assume carattere di trattamento d'urgenza, allo scopo di evitare complicanze sia locali che sistemiche quali la sepsi e lo shock settico (Fig. 1).

Per quanto una corretta diagnostica microbiologica sia di fondamentale importanza nel mirare la scelta dei farmaci, in attesa del risultato dei prelievi batteriologici, deve sempre valere il criterio di scelta empirica basato sulla localizzazione del processo infettivo, in genere correlata a peculiari associazioni batteriche, nonché alla eventuale presenza di concomitanti fattori di immunodepressione<sup>4,5,6</sup>.

Una corretta raccolta del materiale per la diagnostica microbiologica è condizione indispensabile per poter ottenere risultati probanti e deve rispettare alcune, fondamentali, regole:



**Fig. 1:** Flow-chart decisionale del trattamento degli ascessi degli spazi profondi del collo.

- una corretta campionatura da eventuali raccolte deve essere ottenuta mediante agoaspirazione con accesso possibilmente da cute sana così che la flora residente non possa inquinare il prelievo batteriologico;
- il pus drenato chirurgicamente è in genere un pessimo campione in quanto il contatto con l'aria inattiva rapidamente i germi anaerobi e microaerofili presenti;

- il trasporto del materiale deve avvenire nello stesso contenitore utilizzato per il prelievo ed essere il più rapido possibile;
- sul materiale raccolto dovranno essere eseguite oltre alla colorazione di Gram, anche quella di Ziehl-Nielsen per micobatteri e possibilmente per miceti;
- l'emocultura rappresenta lo strumento diagnostico dirimente in caso di possibile batteriemia.

## **Infezioni odontogene**

Le infezioni odontogene, prevalentemente connesse con infezioni della polpa dentaria e del periodonzio, rappresentano, come già sopra riportato, la causa più frequente di infezioni cervicali profonde (circa il 25% dei casi). Il processo infettivo tende a diffondersi per continuità, lungo i piani fasciali, o per contiguità, dopo aver interessato l'osso mandibolare o mascellare, verso gli spazi masticatori o negli spazi sublinguale, sottomandibolare e retro/parafaringeo<sup>4,6,7</sup>.

Sono di origine odontogena circa il 52% dei casi di "angina di Ludwig", il 48% dei casi di infezione dello spazio sottomandibolare, l'11% delle infezioni interessanti lo spazio faringeo laterale.

Le infezioni di origine odontogena sono tipicamente polimicrobiche, in oltre l'80% dei casi rappresentate da:

- anaerobi obbligati e microaerofili (*Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Actinomyces*);
- Streptococchi "viridanti" (*S. mutans*, *sanguis*, *mitis*, *salivarius*)
- *Corynebacterium*.

In pazienti portatori di patologie caratterizzate da deficit dell'immunità umorale e della fagocitosi quali diabete e neoplasie locali, possono facilmente comparire Enterobatteri Gram- (*E. Coli*, *Klebsiella*...) e Stafilococchi.

Quando l'infezione di partenza è rappresentata da una sinusite mascellare odontogena la flora batterica si arricchisce di germi tipicamente colonizzanti le vie aeree, quali:

- *Streptococcus pneumoniae*,
- *Haemophilus influenzae*,
- *Moraxella catarrhalis*.

Nelle infezioni odontogene oro-facciali coinvolgenti gli spazi masticatori, quello buccale, canino e parotideo, nonché gli spazi sublinguale e sottomandibolare (angina di Ludwig), accanto a cocci e bacilli anaerobi sono

quasi invariabilmente presenti Gram-positivi aerobi quali Streptococchi viridanti.

Una corretta terapia deve quindi includere Ampicillina-Sulbactam o Amoxicillina-Clavulanato al dosaggio di 12 g/die EV, associata a Metronidazolo 1,5-2 g/die EV, oppure Cefotetan 2g EV ogni 12 ore, o ancora Clindamicina 600 mg EV ogni 6 ore, tenendo conto che quest'ultimo farmaco è inattivo sui peraltro inusuali Enterobatteri gram-negativi.

Nelle infezioni odontogene degli spazi laterali del collo e retrofaringeo la flora può arricchirsi di Stafilococchi, germi più virulenti e talora meticillino-resistenti (soprattutto in ambito ospedaliero ma non solo). In tali casi può essere utile associare un Glicopeptide (Vancomicina o Teicoplanina) oppure Linezolid inizialmente per via endovenosa.

Nelle localizzazioni osteomielitiche tipiche della mandibola è frequente la presenza di batteri del genere Actinomyces, ragione per cui la terapia deve includere sempre una Penicillina, meglio se protetta (Ampicillina-Sulbactam o Amoxicillina-Clavulanato).

Nel caso sia utile controllare un'eventuale componente Gram-negativa, garantire una soddisfacente penetrazione ossea o per facilitare una terapia orale di lunga data, può essere indicata l'associazione di un Fluorochinolone.

Il trattamento va in genere protratto per mai meno di 4-6 settimane, pena una elevata frequenza di recidive. Con una tale strategia si riescono ad ottenere guarigioni in circa 2/3 dei casi.

Il ruolo della terapia iperbarica, in caso di osteomieliti croniche, rimane a oggi assai controverso ed ancora da chiarire, in assenza di studi randomizzati e controllati.

### **Faringo-tonsilliti batteriche e ascessi peritonsillari**

Le faringo-tonsilliti batteriche e gli ascessi peritonsillari, pur rappresentando non più del 5-10% delle cause determinanti una infezione degli spazi profondi del collo, occupano una posizione di primo piano per le peculiarità della possibile estensione del processo suppurativo verso lo spazio faringeo laterale con possibili coinvolgimenti del comparto vascolare posteriore e dello spazio retrofaringeo e potenziale evoluzione mediastinica.

Oltre a ciò, in percentuale significativa l'infezione, soprattutto nell'ascesso peritonsillare, è sostenuta da germi altamente virulenti quali Streptococchi b-emolitici di gruppo A (*Streptococcus pyogenes*) o associazioni di germi anaerobi e microaerofili, cui possono aggiungersi, principalmente in soggetti defedati, Enterobatteri Gram-negativi.

In caso di faringo-tonsilliti batteriche o ascessi peritonsillari, quindi, una corretta terapia antibiotica deve tenere conto, oltre che della flora anaerobia propria dell'orofaringe, delle associazioni batteriche incentrate sullo Streptococco piogene negli ascessi peritonsillari, e sugli Enterobatteri che caratterizzano tali infezioni nei soggetti immunocompromessi.

Il trattamento in caso di un ascesso peritonsillare non potrà prescindere da una penicillina protetta ad elevato dosaggio per via EV (Ampicillina-Sulbactam o Amoxicillina-Clavulanato 12 g/die), associata a Metronidazolo 1,5-2 g/die EV, e in soggetti immunocompromessi quali diabetici o uremici cronici, da Carbapenemi (Imipenem o Meropenem) o Fluorochinoloni (Ciprofloxacina, Levofloxacina EV) sempre da associare al Metronidazolo EV.

### **Infezioni di cavo orale e orofaringe**

Processi flogistici insorti a livello delle mucose del cavo orale e del faringe possono essere responsabili di infezioni degli spazi profondi del collo in circa il 10% dei casi. Nella maggioranza dei casi si tratta di pazienti defedati, diabetici gravi, uremici cronici, neutropenici gravi... che sviluppano lesioni mucose ampiamente destruenti, quali le gengivo-stomatiti necrotizzanti da associazione anaerobi/spirochete, che dimostrano una spiccata tendenza all'estensione del processo settico verso lo spazio faringeo-laterale e/o gli spazi sublinguale e sottomandibolare o, ancora, a sviluppare una batteriemia.

In tali casi, in attesa di un preciso riscontro diagnostico microbiologico, un trattamento con un Carbapenemico o un'associazione Piperacillina-Tazobactam o Cefalosporina di III generazione + Amikacina andrebbe abbinato a molecole attive sui Gram-positivi, quali Vancomicina, Teicoplanina o Linezolid.

### **Infezioni rino-sinusali e rinofaringee**

Nei casi in cui la porta d'ingresso dell'infezione è localizzata a tale livello, è fondamentale l'associazione tra Ampicillina-Sulbactam o Amoxicillina-Clavulanato con Fluorochinoloni "respiratori" (Levofloxacina, Moxifloxacina...) per la presenza di Pneumococchi, Haemophilus influenzae e Moraxella.



## **Scialoadeniti**

I processi suppurativi a partenza dalle ghiandole salivari sono supportate nella grande maggioranza dei casi da Stafilococchi aurei e da Streptococchi viridanti; in tali casi una molecola a spiccata attività su entrambe le popolazioni, quale la Clindamicina, al dosaggio di 600 mg EV ogni 6 ore, è da considerare il farmaco di prima scelta.

## **Complicanze delle infezioni degli spazi del collo**

Un processo infettivo interessante gli spazi del collo può determinare l'insorgenza di complicanze legate alla sua diffusione.

Tale diffusione può verificarsi sia per contiguità che per disseminazione ematogena.

L'estensione diretta del processo infettivo verso strutture adiacenti comporta la comparsa di complicanze dalla prognosi spesso infausta quali mediastiniti e tromboflebiti suppurative.

Una mediastinite acuta secondaria ad una propagazione dagli spazi del collo interessa, in era antibiotica, circa il 5% dei pazienti affetti da tale patologia e si sviluppa prevalentemente a livello di mediastino posteriore, seno cavernoso e giugulare interna (sindrome di Lemierre). La mortalità è in ogni caso assai elevata: può raggiungere il 40% nelle mediastiniti posteriori, il 15-30% nelle tromboflebiti del seno cavernoso ed il 20-40% nella sindrome di Lemierre.

Dal punto di vista batteriologico la flora è rappresentata prevalentemente da anaerobi obbligati, Streptococchi e Corynebatteri cui possono aggiungersi Pseudomonas, Stafilococchi ed Enterobatteriacee.

In presenza di una diffusione per contiguità di un processo infettivo degli spazi del collo, la terapia antibiotica deve assumere il significato di un vero e proprio intervento di emergenza da impostare immediatamente anche in assenza di qualsiasi ausilio microbiologico. Sono indicate Penicilline ad ampio spettro protette da inibitori della b-lattamasi (es: Piperacillina/Tazobactam al dosaggio minimo di 12-16 g/die EV con funzionalità renale normale), associate a Clindamicina 600 mg o Metronidazolo 500 mg EV ogni 8 ore, oppure Carbapenemi (Imipenem 3g o Meropenem 3-6 g/die EV).

Le complicanze sistemiche sono tutte connesse alla penetrazione in circolo dei germi, fenomeno frequente in presenza di infezioni degli spazi del collo e assai temibile in presenza di tromboflebiti settiche del seno cavernoso o della giugulare.

La mortalità risulta in tali casi assai elevata ed è direttamente correlata ad alcuni fattori:

- virulenza del germe;
- risposta immunitaria del paziente;
- tempestività del trattamento antibiotico;
- eventuali antibiotico-resistenze.

### **Infezioni post-chirurgiche**

Le infezioni chirurgiche nella chirurgia pulito-contaminata della testa e collo occupano un ruolo significativo solo negli interventi oncologici maggiori con accesso orofaringeo, con un'incidenza che può superare il 30-40%. Ciò è dovuto ad una flora batterica locale, particolarmente ricca in presenza di tessuto neoplastico, rappresentata da Streptococchi, anaerobi, Enterobatteri (E. coli, Klebsiella...) e talora da Stafilococchi di origine cutanea<sup>4,5,8,9,10</sup>.

Fermo restando la fondamentale importanza della profilassi antibiotica nella prevenzione di tali infezioni, in presenza di una tale complicanza chirurgica, l'indicazione al trattamento antibiotico sostanzialmente ricalca quanto sopra indicato nel trattamento delle infezioni profonde del collo; data la rilevante presenza nei nostri ospedali di Stafilococchi meticillino-resistenti (MRSA), va sempre considerata l'associazione con Vancomicina 2 g/die in 4 somministrazioni o in per fusione continua, o Teicoplanina 400 mg/die (monitorare la funzionalità renale!) oppure con Linezolid.

INFEZIONE	CAUSE PIU' PROBABILI	TERAPIA SUGGERITA
Infezioni odontogene orofacciali (inclusa angina di Ludwig)	Streptococchi viridanti; Anaerobi ( <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.)	Ampicillina-Sulbactam 2 g IV ogni 4 ore + Metronidazolo 0,5 g EV ogni 6-8 h Oppure: Clindamicina 600 mg EV ogni 6 h Oppure: Cefotetan 2 g EV ogni 12 ore*
Infezioni odontogene parafaringee o retrofaringee	Streptococchi viridanti; <i>Staphylococcus aureus</i> ; Anaerobi ( <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.)	Come sopra; Considerare associazione con Vancomicina 2 g/die EV o Linezolid 600 mg x 2 EV
Infezioni originanti nel rinofaringe / seni paranasali	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> ; Streptococchi viridanti; Anaerobi ( <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.)	Levofloxacina 500 mg EV ogni 12 - 24 h + Metronidazolo 0,5 g EV ogni 6 - 8 h Oppure: Moxifloxacina 400 mg EV ogni 24 h <sup>§</sup> Oppure: Ampicillina-Sulbactam 2 g IV ogni 4 ore + Metronidazolo 0,5 g EV ogni 6 - 8 h
Infezioni otogene cervicofacciali	Come per infezioni originanti nel rinofaringe; considerare anche <i>Actinomyces israelii</i> , <i>Actinobacillus</i> , <i>Arachnia</i>	Come sopra
Tromboflebite suppurativa giugulare (s. di Lemierre); tromboflebite del seno cavernoso	Come per infezioni di origine odontogena o rinofaringea; <i>Fusobacterium necrophorum</i>	Come per le infezioni odontogene; considerare in alternativa un Carbapenemico (es. Meropenem 3-6 g/die EV)
Osteomielite mandibolare	Come per infezioni odontogene	Ampicillina-Sulbactam 2 g IV ogni 4 ore + metronidazolo 0,5 g EV ogni 6-8 h Oppure: Moxifloxacina 400 mg/die EV
Spondilite con estensione prevertebrale / mediastinica	<i>Staphylococcus aureus</i> ; Enterobatteri Gram- facoltativi	Vancomicina + Tobramicina o Ciprofloxacina
Scialoadeniti / parotidite suppurativa	<i>Staphylococcus aureus</i> ; Streptococchi viridanti; Anaerobi ( <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.)	Vancomicina 2 g/die o teicoplanina (400 mg/die dopo opportuno carico) + Metronidazolo 0,5 gr EV ogni 6-8 h

N.B.: I dosaggi si riferiscono a pazienti adulti con funzionalità renale normale. In presenza di condizioni immunodepressive (es. neutropenia in pazienti neoplastici) consultare l'infettivologo. La terapia antibiotica non esime dall'esecuzione di prelievi batteriologici (inclusa l'emocoltura).

\* Descritto rischio di sindromi emorragiche; monitorizzare i parametri emocoagulativi

<sup>§</sup> Farmaco al momento disponibile in Italia solo per via orale; di prossima introduzione la formulazione endovenosa

**Tab. 1:** Terapia antibiotica empirica suggerita nelle fasi iniziali del trattamento delle infezioni degli spazi profondi testa-collo. Da: Mandell E, Bennett JE, Dolin R: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier, 2005 p. 797 (parzialmente modificata dall'Autore)

**Bibliografia**

1. Huang TT, Liu TC, Chen PR, Tseng FY, Yeh TH, Chen YS. Deep neck infections: analysis of 185 cases. *Head & Neck* 2004; 26: 854-860.
2. Parhiscar A, Har-El G. Deep neck abscess: a retrospective review of 210 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 1051-1054.
3. Dolin R, eds Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.
4. Biglino A: Terapia medica delle infezioni profonde del collo. In: Pisani P: *Patologie flogistico-suppurative degli spazi del collo*. 2006, 73-83 Mengotti Ed, Genova.
5. Guidelines for prevention of Surgical Site Infections. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1999; 20: 247-278.
6. Ridder GJ, Technau-Ihling K, Sander A, Boedeker CC. Spectrum and management of deep neck space infections: an 8-year experience of 234 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 709-714.
7. Sichel JY, Attal P, Hocwald E, Eliashar R. Redefining parapharyngeal space infections. *Annal Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 117-123.
8. Johnson JT, Kachman K, Wagner RL, Myers EN. Comparison of ampicillin/sulbactam versus clindamycin in the prevention of infection in patients undergoing head and neck surgery. *Head & Neck* 1997; 19: 367-371.
9. Penel N, Lefebvre D, Fournier C, Sarini J, Kara A, Lefebvre JL. Risk factors for wound infections in head and neck cancer surgery: a prospective study. *Head & Neck* 2001; 23: 447-455.
10. Rodrigo JP, Suarez C, Bernaldez R, Collado D, The Piperacillin-Tazobactam Head and Neck Study Group. Efficacy of piperacillin-Tazobactam in the treatment of surgical wound infection after clean-contaminated head and neck oncologic surgery. *Head & Neck* 2004; 26: 823-828.



## **TERAPIA MEDICA DELLA POLIPOSIS NASALE**

*P. Pisani, A. Colombo, A. Costanzo*

La poliposi naso-sinusale (PNS) è una malattia infiammatoria cronica che interessa il complesso naso-seni paranasali<sup>1,2,3,4,5</sup>.

Da un punto di vista classificativo è possibile definire una PNS secondo la classificazione endoscopica/radiologica di Lund – Mackay (Tab. 1) o secondo la classificazione clinica di Stammberger (Tab. 2).

Il razionale del trattamento della poliposi è rappresentato dal controllo della sintomatologia correlata, ricuperando una adeguata pervietà aerea naso-sinusale, riducendo rinorrea e congestione nasale, migliorando l'iposmia<sup>6</sup>. Nel raggiungimento di tali obiettivi è necessario saper combinare terapia medica e terapia chirurgica allo scopo di ottimizzarne i risultati e di ridurre gli effetti collaterali.

In presenza di una PNS, una terapia medica trova indicazione come:

- Trattamento esclusivo
- Trattamento pre-operatorio
- Trattamento post-operatorio
- Trattamento delle recidive.

Stadio I:	poliposi isolata del meato medio, superiore o supremo
Stadio II:	poliposi extrameatale, o del recesso sfenoetmoidale, o della fessura olfattoria
Stadio III:	poliposi massiva

**Tab. 1:** Classificazione endoscopica secondo Lund-Mackay

Gruppo I:	polipo antro-coanale
Gruppo II:	polipo coanale/poliposi isolata
Gruppo III:	poliposi associata a rinosinusite cronica senza eosinofilia
Gruppo IV:	poliposi associata a rinosinusite cronica con marcata eosinofilia
Gruppo V:	poliposi associata ad altre patologie: fibrosi cistica e sindrome di Kartagener

**Tab. 2:** Classificazione clinica di Stammberger

### Trattamento esclusivo

La **terapia cortisonica** rappresenta il trattamento medico di elezione con l'obiettivo di ottenere un miglioramento stabile e duraturo della sintomatologia funzionale dei pazienti affetti da PNS, mediante una riduzione del volume e dell'estensione dei polipi<sup>2,3,4,5,6,7</sup>.

In ogni caso è indispensabile sempre attentamente valutare i potenziali rischi iatrogeni legati all'utilizzo dei cortisonici nel trattamento di una patologia come la PNS, patologia benigna a basso rischio di complicanze.

La corticoterapia rappresenta una terapia particolare in quanto utilizza un ormone naturale o un composto derivato dall'ormone naturale la cui sintesi è effettuata con l'intento di ottenere il massimo dell'effetto terapeutico ed il minimo dell'effetto ormonale. L'idrocortisone è la molecola madre da cui derivano gli anti-infiammatori steroidei naturali o di sintesi. L'emivita biologica e l'attività anti-infiammatoria variano in funzione del prodotto come espresso in Tab. 3.

Una terapia cortisonica può essere somministrata per via sistemica o per via locale.

MOLECOLA	NOME COMMERCIALE	EMIVITA PLASMATICA	EMIVITA BIOLOGICA	EFFETTO ANTINFIAMMATORIO
Idrocortisone	Flebocortid Soluortef	90 min	8-12 ore	1
Prednisone	Deltacortene	60 min	12-36 ore	4
Metilprednisolone	Depomedrol Medrol Solumedrol Urbason	200 min	12-36 ore	5
Triamcinolone	Kenacort Triacort	200-300 min	12-36 ore	5
Desametasone	Decadron Megacort Soldesam	200 min	> 36 ore	30
Betametasone	Bentelan Celestone Betametasone	200 min	> 36 ore	25
Deflazacort	Deflan Flantadin	120 min	24-48 ore	3-4

**Tab. 3:** Proprietà farmacologiche ed anti-infiammatorie dei principali cortisonici

### *La via sistemica*

Scarsa è la bibliografia concernente le indicazioni, le modalità di somministrazione ed i risultati di una terapia cortisonica per via sistemica in caso di ostruzione nasale e di poliposi naso-sinusale. I cortisonici per via generale sono sicuramente efficaci sull'ostruzione nasale in senso lato: contrariamente alla somministrazione per via locale, la somministrazione per via sistemica ha come bersaglio la mucosa delle vie aeree superiori nella sua totalità<sup>2,4</sup>.

Una corticoterapia iniettabile può essere indicata nelle poliposi massive a spiccata componente infiammatoria, soprattutto in presenza di una forma asmatica associata.

Molta attenzione va prestata nell'impiego di preparati iniettabili "retard" a causa degli effetti secondari legati alla diminuzione della secrezione del cortisolo endogeno. La presenza di importanti variazioni inter-individuali sul piano metabolico rendono difficile l'identificazione di un dosaggio sicuro, soprattutto in presenza di ulteriori somministrazioni.

A causa di tali motivi la corticoterapia iniettabile retard non trova più indicazione, secondo la maggioranza degli autori, nel trattamento della poliposi naso-sinusale<sup>2</sup>.

La terapia cortisonica per via sistemica è attualmente nella maggioranza dei casi prescritta per via orale secondo gli schemi della cosiddetta "flash therapy".

Una terapia "flash" permette di ottimizzare i vantaggi del cortisone rispettando l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, non interferendo con il metabolismo fosfo-calcico, garantendo una buona tolleranza gastrica e non modificando il metabolismo glucidico né quello idro-sodico nel soggetto sano.

Le regole per una corretta terapia "flash" sono:

- utilizzo di un corticoide a emivita biologica breve;
- dosaggio in base al peso (es.: 1 mg/kg/die di prednisone);
- somministrazione in dose unica al mattino (rispetto del ritmo circadiano);
- durata della terapia inferiore o uguale a 10 giorni;
- arresto senza necessità di dosaggi a scalare;
- associazione sistematica di un antibiotico se vi sono segni di una eziologia infettiva o di una forma flogistica;
- possibilità di ripetere una terapia "flash" fino a 4 volte all'anno.

Una terapia cortisonica per via sistemica "flash" trova indicazione in caso di:

- un trattamento di prima intenzione di una poliposi nasale, eventualmente associata ad una antibioticoterapia, nell'ottica di una "poli-



- pectomia medica” per un rapido miglioramento della sintomatologia e come preliminare di una terapia cortisonica locale;
- in fase di preparazione ad un intervento di polipectomia nasale per ridurre le dimensioni dei polipi e la flogosi locale;
  - nel postoperatorio con una azione anti-infiammatoria e favorente la cicatrizzazione;
  - nelle riprese evolutive della poliposi naso-sinusale.

In alcuni casi un trattamento cortisonico per os può essere diversamente temporizzato, secondo i canoni della cosiddetta cura sequenziale, del trattamento continuativo e del trattamento alterno.

La terapia cortisonica sequenziale prevede l'utilizzo del farmaco ad una dose minimale efficace, a giorni alterni, inizialmente a settimane alterne, poi una settimana su tre, su quattro... in funzione dell'andamento clinico. Il trattamento continuo prevede invece una somministrazione giornaliera alla dose minima efficace; quando la stessa somministrazione avviene a giorni alterni per tempi protratti si configura un trattamento alterno.

In ogni caso le indicazioni di tali forme di trattamento sono assai limitate a causa dei non trascurabili rischi correlati. Possono essere utilizzate in presenza di concomitanti patologie respiratorie responsive alla terapia cortisonica<sup>2</sup>.

#### *La via locale*

Rappresenta una delle più utilizzate metodologie terapeutiche nel trattamento della PNS.

Si distinguono una terapia cortisonica topica per via inalatoria ed una terapia cortisonica per infiltrazione locale.

A partire dagli anni 50-60 l'impiego di infiltrazioni di cortisonici, prevalentemente idrocortisone e prednisolone, a livello locale nasale ha trovato indicazione nel trattamento di riniti allergiche e poliposi nasali. Limite di tale metodica si è dimostrata la possibilità di determinare deficit visivi di tipo transitorio, ma occasionalmente anche permanenti. Per quanto tale complicanza fosse stata osservata prevalentemente in caso di infiltrazione intraturbinale piuttosto che nel contesto di masse polipoidi, la tecnica è stata progressivamente abbandonata. Seppur dati recenti sembrano ridimensionare la incidenza di possibili complicanze oculari, non esiste approvazione da parte del Food and Drug Administration relativamente all'uso di steroidi per via infiltrativa locale nel trattamento della poliposi nasale<sup>8</sup>.

La terapia cortisonica topica per via inalatoria rappresenta un trattamento della PNS altamente raccomandabile per la sua efficacia e la relativa innocuità<sup>3</sup>.

Nel corso degli ultimi anni, una sempre maggiore conoscenza dei meccanismi recettoriali ha permesso lo sviluppo di molecole caratterizzate da una attività potente e localizzata, a fronte di minimi rischi di diffusione sistemica. I cortisonici di sintesi meno recente (flunisolide, beclometasone dipropionato, triamcinolone acetone e budesonide) si caratterizzano per una biodisponibilità più elevata, variabile tra 34% e 49%; i più recenti mometasone furoato, fluticasone propionato e fluticasone furoato, a fronte di una maggiore attività, si caratterizzano per un assorbimento sistemico < 1%<sup>9</sup>.

Riducendo le dimensioni delle masse polipoidi e, conseguentemente, la sintomatologia locale associata, una terapia cortisonica topica risulta efficace nel trattamento delle poliposi limitate e come terapia di mantenimento dopo un ciclo di terapia cortisonica sistemica che ha determinato una buona riduzione delle neoformazioni polipoidi<sup>10</sup>.

Numerosi cortisonici ad azione locale, sotto varie formulazioni, sono attualmente in commercio. I più utilizzati sono:

- **Beclometasone** (Becotide, Turbinal)
- **Fluticasone** (Flixonase, Ticavent)
- **Fluticasone furoato** (Avamys)
- **Triamcinolone acetone** (Nasacort)
- **Flunisolide** (Lunis, Syntaris)
- **Budesonide** (Aircort, Eltair, Rhinocort)
- **Mometasone furoato** (Nasonex, Rinelon).

Le dosi consigliate variano, a seconda del prodotto, tra 200 e 400 microg./die in 1 o più somministrazioni. In casi selezionati si possono raggiungere dosaggi più elevati (fino a 1600 microg./die), seppur sempre ben inferiori al dosaggio potenzialmente in grado di determinare effetti ormonali ( $\geq 8000$  microg./die).

Il beclometasone può essere prescritto nei bambini a partire dai 3 anni, il fluticasone dai quattro anni in su, la budesonide, il triamcinolone acetone, la flunisolide ed il mometasone furoato possono essere somministrati a partire dai 6 anni<sup>2,3,6,7,9,10</sup>.

La **terapia antibiotica** trova un preciso ruolo nel trattamento medico della PNS nel dichiarato intento di ottenere un controllo delle sovrainfezioni batteriche, particolarmente frequenti nelle poliposi di gruppo IV e V secondo Stammberger e III secondo Lund-Mackay.

I microrganismi più frequentemente coinvolti son rappresentati da *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Sulla scorta di tali rilievi microbiologici, gli antibiotici più correntemente utilizzati sono rappresentati dall'amoxicillina/acido clavulanico, dalle cefalosporine resistenti alle betalattamasi (ceftibuten, cefpodoxime), e dai chinolonici (ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina). Più controverso appare il ruolo dei macrolidi (claritromicina, azitromicina) e dell'amoxicillina<sup>3,6,11</sup>.

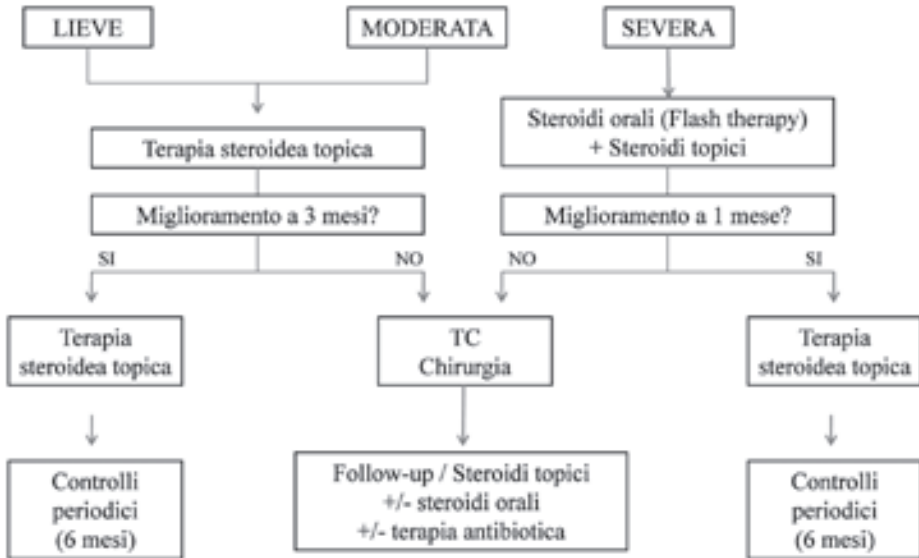
Oltre alla terapia cortisonica ed alla antibioticoterapia, altri farmaci (antistaminici, decongestionanti, antimicotici...) hanno trovato indicazioni nel trattamento della PNS.

I livelli di evidenza, il grado di raccomandazione e la rilevanza dei vari farmaci utilizzabili sono riportati in Tab. 4.

Una proposta di flow-chart terapeutica in caso di una poliposi naso-sinuziale bilaterale è riportata in Fig. 1<sup>3</sup>.

TERAPIA	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DI RACCOMANDAZIONE	RILEVANZA
Antibiotici orali short term	dati assenti	D	no
Antibiotici orali long term	Ib	A	si
Steroidi topici	Ib	A	si
Steroidi orali	Ib	A	si
Decongestionanti topici/orali	dati assenti	D	no
Mucolitici	dati assenti	D	no
Antimicotici sistemici	Ib	D	no
Antimicotici topici	Ib	A	no
Antistaminici orali in pz. allergici	Ib	A	si
Inibitori di pompa	II	C	no
Immunomodulatori	dati assenti	D	no
Anti-leucotrieni	III	C	no

**Tab. 4:** Evidenza di trattamento e raccomandazioni per adulti con poliposi nasale<sup>3</sup>



**Fig. 1** Flow-chart terapeutica<sup>3</sup>: Poliposi naso-sinusale bilaterale sintomatica (ostruzione nasale e/o rinorrea +/- dolore frontale, cefalea, iposmia).

### Tattamento pre-operatorio

La terapia cortisonica occupa un posto di primaria importanza nel trattamento medico pre-operatorio della PNS<sup>12</sup>.

Nei pazienti con poliposi di media entità o avanzate (gruppo II e III secondo Lund-Mackay) è indicata una terapia corticosteroidica sistemica preoperatoria di breve durata, mediamente 5 giorni, a dosaggi non elevati, nell'intento di ottenere una riduzione dell'edema delle masse polipoidi. È buona regola protrarre la terapia steroidea per altri 7-10 giorni post-intervento.

Anche la terapia antibiotica appare indicata in fase pre-operatoria allo scopo di ridurre l'infiammazione dei tessuti e controllare il sanguinamento intra-operatorio. Le molecole più correntemente utilizzate sono l'amoxicillina/acido clavulanico, la levofloxacina e la ciprofloxacina. I macrolidi (azitromicina, claritromicina) possono essere una buona alternativa in caso di allergia o intolleranza.

In presenza di una evidente sovra infezione batterica, situazione più facilmente riscontrabile in PNS avanzate, un antibiogramma deve guidare la scelta della terapia antibiotica che deve iniziare circa 5-7 giorni prima dell'intervento ed essere successivamente protratta per ulteriori 7-14 giorni.

In poliposi in stadi iniziali (Lund-Mackay I, Stammberger I e II), in assenza di sovra infezioni evidenti, la terapia medica pre-operatoria può ridursi alla normale profilassi peri-operatoria.

### **Trattamento post-operatorio**

Nel post-operatorio una terapia antibiotica o steroidea per via sistemica trovano indicazione come proseguimento di un programmato trattamento peri-operatorio secondo gli schemi sovra citati.

Lavaggi nasali con soluzione isotonica sono da molti autori consigliati per l'azione meccanica di lavaggio delle fosse nasali.

Una terapia cortisonica locale, a partire da 15-30 giorni post-intervento, contribuisce a stabilizzare il risultato riducendo sensibilmente il numero di recidive.

Usualmente si prescrivono cicli di durata variabile, usualmente 2-3 mesi, seguiti da periodi di interruzione variamente modulati sulla scorta dei risultati dei controlli endoscopici. Lo spray viene somministrato con la modalità di 2 puffs per narice 1 volta al dì oppure con 1 puff per narice 2 volte al giorno.

In uno studio recente<sup>13</sup> l'impiego di mometasone furoato al dosaggio di 200 microg/die in unica somministrazione per una durata di 24 settimane ha permesso di osservare una minore incidenza di recidive dopo FESS.

In Tab. 5 sono riportati le evidenze di trattamento e le raccomandazioni EPOS 2007 in relazione alle varie possibilità di terapia<sup>3</sup>.

### **Trattamento delle recidive**

La comparsa di una recidiva di PNS dopo un trattamento chirurgico o medico rappresenta una evenienza non certo eccezionale.

In linea di massima la comparsa di una recidiva limitata pone una indicazione ad una terapia medica di prima battuta mentre la comparsa di una recidiva massiva deve prioritariamente indirizzare ad una terapia chirurgica<sup>6</sup>.

Quando indicata, una terapia medica adeguata si fonda su un trattamento corticosteroidico per via sistemica a dosi piene, seguito da una terapia steroidea locale di mantenimento. Una antibioticoterapia può essere vantaggiosamente associata, soprattutto in caso di una evidente sovra infezione.

<b>TERAPIA</b>	<b>LIVELLO</b>	<b>RACCOMANDAZIONE</b>	<b>RILEVANZA</b>
Antibiotici orali short term < 2 settimane	manca dato	D	nell'immediato post-operatorio
antibiotici orali long term > 12 settimane	Ib	A	si
steroidi topici dopo FESS	Ib	B	si
steroidi orali	manca dato	D	si
docce nasali	manca dato	D	si

**Tab. 5:** Evidenza di trattamento e raccomandazioni nel trattamento post-operatorio<sup>3</sup>

**Bibliografia**

1. Freche C, Fontanel JP: L'obstruction nasale. SFORL, Paris, 1996.
2. Freche C, Fontanel JP, Peynegre R: La polypose naso-sinusienne. SFORL, Paris, 2000.
3. Fokkens W, Lund VJ, Mullol J, European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol*, 2007; suppl. 20: 1-136.
4. Passali D: Consensus conference on nasal polyposis. *Acta otorhinol ital* 2004; 24, suppl 77: 1-61.
5. Passali D, Bellussi L: Revisione della Position Paper Europea sulla rinosinusite e poliposi nasale (EP3OS) con particolare riguardo all'inquadramento delle rinosinusiti acute e ricorrenti. *Acta otorhinol ital*, 2007; 27, suppl 86: 1-21.
6. Castelnuovo P, De Bernardi F, Delù G, Padoan G, Bignami M, De Zen M, Latorre P, Maretti D, Palma P: Trattamento ragionato della poliposi nasale. *Acta otorhinol ital*, 2005; 25, suppl 80: 1-29.
7. Mygind N: Advances in the medical treatment of nasal polyps. *Allergy* 1999; 54, suppl 53: 12-16.
8. Becker SS, Duncavage JA: The role of steroid injection in the management of sino-nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16: 38-43.
9. Derendorf H, Meltzer EO: Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008; 63: 1292-1300.
10. Jankowski R, Klossek JM, Attali V, Coste A, Serrano E. Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis. *Allergy* 2009; 64: 944-950.
11. Fairbanks DN: Antimicrobial therapy in Otolaryngology – Head and Neck surgery. 10<sup>th</sup> Edition. Alexandria, USA: American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Foundation 2001.
12. Wright ED, Agrawal S: Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel perioperative sinus endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope* 2007; 117, suppl 115: 1-28.
13. Stjarne P, Olsson P, Alenius M: Use of Mometasone Furoate to prevent polyp relapse after endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 296-302.

## **LA RINITE ALLERGICA E LA IPER-REATTIVITÀ NASALE**

*D. Marchioni, D. Soloperto, A. Piccinini, L. Presutti*

### **Introduzione**

Le cavità nasali possono essere frequentemente sede di processi infiammatori acuti o cronici, nell'adulto e/o nel bambino, ad eziologia variabile, definiti comunemente riniti. Dietro questo termine esistono però molteplici entità eziologiche, diverse per epidemiologia, patogenesi e trattamento.

La classificazione delle riniti rimane pertanto molto complessa, nonostante numerosi tentativi di strategie classificative siano stati fatti in passato. Le più recenti scoperte nel campo della citologia nasale hanno contribuito ad ampliare le conoscenze su questo argomento, permettendo una diagnostica più specifica e quindi una terapia più mirata. Una recente classificazione suddivide le riniti in:

<b>INFETTIVA</b>	<i>virale</i>
	<i>batterica</i>
	<i>da altri agenti</i>
<b>ALLERGICA</b>	<i>intermittente</i>
	<i>persistente</i>
<b>OCCUPAZIONALE (allergica e non)</b>	<i>intermittente</i>
	<i>persistente</i>
<b>DA FARMACI</b>	<i>da aspirina</i>
	<i>altri farmaci</i>
<b>ORMONALE</b>	
<b>ALTRE CAUSE</b>	<i>NARES</i>
	<i>Da irritanti</i>
	<i>Da cibi</i>
	<i>Da causa emotiva</i>
	<i>Vasomotoria</i>
	<i>Atrofica</i>
<i>Da RGE</i>	
<b>IDIOPATICA</b>	



Nella suddetta classificazione la rinite vasomotoria, che rappresenta una delle riniti più frequenti, viene menzionata fra altre cause, in particolare la NARES fa parte di questa categoria, è pertanto indispensabile classificare la rinite vasomotoria in base alla preponderanza cellulare dividendola in:

- rinite non allergica eosinofila (NARES)
- rinite non allergica mastocitaria (NARMA)
- rinite non allergica neutrofila (NARNE)
- rinite non allergica eosinofila-mastocitaria (NARESMA).

Nonostante la complessità classificativa della rinite, le linee guida attuali sul trattamento medico sono ben standardizzate per quanto riguarda il capitolo delle rinite allergiche; non vi sono invece linee guida riguardo il trattamento delle riniti vasomotorie.

### **Rinite infettiva**

Fra le forme infettive, la rinite e la rinosinusite virale rappresentano la più frequente. I virus più comunemente responsabili di questa forma sono i Rhinovirus, i virus influenzali e parainfluenzali.

Le forme batteriche sono invece causate da *Streptococcus Pneumoniae* (20-35%) ed *Hemophilus Influentiae* (6-26%). Agenti patogeni come lo *Pseudomonas* o lo *Stafilococco* possono ritrovarsi in particolari condizioni di immunodepressione, nella fibrosi cistica o in alcune forme di discinesia ciliare. Se ne distinguono una forma acuta, una acuta ricorrente, una cronica ed infine un'esacerbazione acuta di una forma cronica. Il quadro citologico classico è rappresentato dalla presenza allo striscio nasale di numerosi elementi cellulari infiammatori quali granulociti neutrofili, macrofagi e linfociti, solitamente associati a quadro di metaplasia mucipara. Nelle forme batteriche è possibile inoltre individuare diverse colonie batteriche libere e fagocitate all'interno del citoplasma dei macrofagi.

La terapia è basata su farmaci decongestionanti ed antibiotici (nelle forme batteriche), somministrati per via topica e sistemica.

Il trattamento sarà dosato in base al quadro citologico e sono richiesti dei controlli citologici periodici per il proseguimento dell'iter terapeutico.

### **Rinite infiammatoria**

Si verifica quando un'esposizione continua ad agenti irritanti, quali fumo o inquinamento, determina una compromissione della clearance mucocigliare.

Viene in tal modo favorita da un lato la colonizzazione batterica, mentre si attua contemporaneamente una distruzione e ristrutturazione del tessuto che provoca insufficienza dei sistemi difensivi, condizione comune anche in patologie quali sindromi delle ciglia immobili, deficit di IgA e fibrosi cistica.

La flogosi cronica determina progressivamente un'alterazione dell'epitelio respiratorio della mucosa nasale, che può evolvere verso una forma di metaplasia mucipara o di metaplasia platicellulare.

La metaplasia mucipara, detta anche rinite proliferativa, è più frequente nei giovani e mostra un incremento delle cellule mucipare. La metaplasia platicellulare, detta anche rinite atrofica, è tipica dell'anziano ed è caratterizzata da un aumento di cellule squamose.

In questi casi è fondamentale eliminare o allontanare lo stimolo flogogeno irritante. Essendo uno stato cronico non reversibile il follow-up del paziente è necessario e nelle metaplasie mucipare è inoltre importante trattare il paziente mediante lavaggi nasali ripetuti e giornalieri e prevenire gli episodi batterici dovuti al ristagno catarrale nelle fosse nasali.

### **Rinite occupazionale**

Si sviluppa in seguito ad agenti dispersi nell'aria presenti in ambiente lavorativo e può essere dovuta a reazione allergica o a meccanismi non allergici di ipersensibilità. Sono sostanzialmente agenti irritanti come polvere di legno, agenti chimici, lattice e altri.

### **Rinite da farmaci**

Tra i farmaci che possono causare questo tipo di rinite troviamo al primo posto l'aspirina ed i FANS, basti pensare alla triade ASA. Altri farmaci possono essere la reserpina, la guanetidina, gli ACE inibitori e gli alfa adrenergici.

### **La rinite vasomotoria**

Queste riniti si caratterizzano per una spiccata iperreattività nasale, con rinorrea limpida e test allergologici negativi. Stimoli aspecifici esogeni o endogeni (termici, chimici, ottici, climatici, farmacologici o meccanici) determinano una reazione vasomotoria nasale caratterizzata da una prevalenza del sistema parasimpatico con la liberazione di mediatori

quali l'istamina, sostanza P ed altri mediatori dell'infiammazione. Rappresentano il 70-75% di tutte le riniti croniche.

Le più frequenti si distinguono in base alla prevalenza di infiltrato flogistico a livello citologico e sono: la NARES, la mastocitaria, la neutrofila e la NARESMA, di recente identificazione. La NARES, o rinite non allergica e non infettiva, si sviluppa durante l'età adulta, con una prevalenza dell'1-2%, non si accompagna a sintomi oculari e può avere una sintomatologia con prevalente rinorrea, una con prevalenza ostruttiva ed una con starnutazione e prurito. All'esame citologico si osserva prevalenza di infiltrato eosinofilo (50-70%) e predispone alla poliposi. Può accompagnarsi ad eosinofilia plasmatica.

La rinite mastocitaria (NARMA) è spesso sotto-diagnosticata, come la NARES, perché la diagnosi è esclusivamente citologica. Si caratterizza per un'intensa sintomatologia e può portare allo sviluppo di poliposi naso-sinusale.

La forma neutrofila (NARNE) è la forma più frequente ed è solitamente legata all'esposizione a sostanze irritanti.

Recentemente Gelardi et al. hanno identificato una nuova forma, definita NARESMA, in cui l'infiltrato flogistico è dato dalla presenza concomitante di eosinofili e mastcellule. Rappresenterebbe una forma particolarmente severa, con forte associazione a poliposi naso sinusale ed asma.

Il trattamento medico sarà impostato in base all'infiltrato cellulare ritrovato all'esame citologico; nelle forme con prevalente eosinofilia allo striscio (NARES) la terapia sarà a base di corticosteroidi sia topico che per via generale a scalare, la regolazione farmacologica sarà modulata sulla base dei controlli citologici periodici eseguiti per verificare l'eventuale decremento delle cellule eosinofile. Le riniti a prevalenza mastocitaria, nelle quali prevale una sintomatologia spiccata determinata dalla degranolazione mastocitaria (severa rinorrea e starnutazione), verranno trattate mediante farmaci antistaminici sistemici e corticosteroidi topici, le NARESMA invece impongono un trattamento combinato mediante antistaminici e corticosteroidi da regolare in base alla preponderanza cellulare visibile al citologico. Tutte queste forme di rinite (NARES, NARMA, NARESMA) richiedono inoltre un lungo follow-up della cavità nasale mediante esame endoscopico data la frequente associazione con poliposi nasale.

Un capitolo a parte è rappresentato dalle riniti vasomotorie ad infiltrato neutrofilo, le quali di questo gruppo sono le più frequenti e, secondo la nostra esperienza, possono essere trattate chirurgicamente mediante turbinoplastica con radiofrequenza ottenendo discreti risultati stabili nel tempo.

## Rinite allergica

La rinite allergica è definita su base clinica come un disturbo sintomatico del naso provocato da una infiammazione IgE mediata, che segue il contatto della mucosa nasale con un allergene. Gli allergeni sono antigeni che inducono la produzione di IgE e con esse reagiscono. La rinite allergica è la più comune malattia mediata da IgE, con una prevalenza che supera il 20% della popolazione. La flogosi allergica è legata all'esposizione all'allergene e la sintesi persistente e prolungata nel tempo di IgE allergene specifiche costituisce il momento eziopatogenetico principale per il soggetto allergico.

Gli allergeni sono solitamente di origine animale o vegetale, ma possono comprendere anche diverse sostanze chimiche. Molti allergeni possiedono azioni biologiche, per cui si possono avere enzimi, inibitori enzimatici, proteine regolatrici e di trasporto. Fra gli allergeni più comuni troviamo quelli inalatori, in particolare gli acari della polvere ed i pollini. Gli acari sono la principale sorgente allergenica della polvere domestica e pazienti affetti da rinite allergica persistente ne sono sensibilizzati. I più comuni appartengono alla specie *Dermatophagoides*, si nutrono di desquamazioni della cute umana e si ritrovano in particolare nei materassi dei letti e cuscini, in condizioni di caldo ed umidità. I pollini più frequentemente causa di allergie sono invece le Graminacee, arbusti come *Compositae* ed *Urticacee*, betulle, ulivo e altri. I diversi tipi di polline variano con il clima, la localizzazione geografica e la temperatura. A seconda di come vengono trasportati dal vento si distinguono i pollini anemofili, particolarmente aerodinamici, trasportati dal vento, percorrono anche lunghe distanze, come ad esempio le Graminacee, *Artemisia* e *Ambrosia (Compositae)* e *Parietaria (Urticacee)* e pollini entomofili, trasportati dagli insetti che fungono da vettori, poco aerodispersi e necessitano di un contatto diretto (agricoltori).

Altri allergeni molto comuni fra gli inalanti sono gli epiteli degli animali domestici, funghi ed insetti. Esiste infine una reattività crociata fra allergeni inalatori ed alimentari, infatti la rinite è uno dei sintomi più comuni di allergia alimentare nei soggetti con interessamento multiorgano. In base all'esposizione all'allergene si distingue una rinite allergica stagionale, causata da allergeni indoor (es: acari), e una rinite allergica perenne, causata da allergeni outdoor (es: pollini). Tra i fattori di rischio studiati si trovano: genetica e familiarità (AntigeniHLA responsabili; studi sui gemelli positivi). Tra i Fattori di Rischio Precoci: fumo materno; introduzione precoce nella dieta di cibi solidi; esposizione precoce a allergeni soprattutto outdoor; esposizione ad ambiente industrializzato; esposizione maggiore al fumo; inquinanti; ambienti confinati e aerati artificialmente.

Un'ulteriore classificazione basata sulle linee guida ARIA prevede la suddivisione della rinite in:

<b>INTERMITTENTE</b>	Sintomi presenti <ul style="list-style-type: none"> <li>• meno di 4 giorni/settimana</li> <li>• meno di 4 settimane/mese</li> </ul>
<b>PERSISTENTE</b>	Sintomi presenti <ul style="list-style-type: none"> <li>• più di 4 giorni/settimana</li> <li>• più di 4 settimane/mese</li> </ul>
<b>LIEVE</b>	Se non è presente alcuno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• alterazioni del sonno</li> <li>• limitazioni del tempo libero o della attività sportiva</li> <li>• limitazioni del rendimento scolastico e lavorativo</li> <li>• sintomi molto fastidiosi</li> </ul>
<b>MODERATA/GRAVE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se è presente almeno uno degli aspetti riportati sopra</li> </ul>

A livello istologico la flogosi allergica è sostenuta dall'infiltrazione della mucosa nasale operata da mastociti, linfociti Th2 ed eosinofili. Il mastocita è la cellula effettrice primaria della reazione allergica, soprattutto nella fase precoce. L'interazione fra allergene e due molecole di IgE allergene-specifiche contigue (formatesi dopo la fase di "sensibilizzazione" nei confronti di quella specifica sostanza) determina il rilascio di mediatori preformati e neosintetizzati, in particolare l'istamina, le PG e il PAF. L'istamina, in questa fase precoce, determina vasodilatazione ed edema delle mucose, responsabili del quadro sintomatologico di ostruzione nasale e rinorrea e, tramite stimolazione dei recettori irritativi, starnutazione e prurito nasale. Dopo 4-8 ore segue la fase tardiva, in cui si ha il reclutamento di altre cellule infiammatorie, quali neutrofili, eosinofili, linfociti e macrofagi. Queste popolazioni cellulari causano un'inflammatione minima persistente, con persistenza dei sintomi anche in assenza dell'allergene scatenante, e l'effetto priming, che determina la pronta ricomparsa dei sintomi nasali, in presenza di stimolazioni allergeniche minime. Il concetto di flogosi minima persistente è di particolare importanza in quanto anche durante le fasi intercritiche, dove il soggetto è asintomatico è presente un infiltrato cellulare patologico eosinofilo a livello della mucosa nasale che richiede un trattamento specifico.

Alla sintomatologia prima descritta possono associarsi anche frequentemente sintomi oculari (rinocongiuntivite allergica). Nel quadro sintomatologico possono prevalere o gli starnuti (pazienti cosiddetti sneezers) o la rinorrea (pazienti runners).

L'infiammazione allergica non sempre si limita alle vie aeree nasali. Infatti, vi sono diverse patologie associate alla rinite. Un'associazione importante, dimostrata e sottolineata in diversi articoli della letteratura, è con la patologia asmatica. L'asma e la rinite spesso coesistono nello stesso paziente in maniera costante, di solito la rinite insorge prima, inoltre la positività ai test cutanei e la presenza di rinite allergica sono fattori di rischio significativi per lo sviluppo di asma. Molti pazienti con rinite allergica hanno iperreattività bronchiale non specifica. Anche se esistono delle differenze tra rinite ed asma, si suppone che le vie aeree superiori ed inferiori siano affette da un processo infiammatorio comune e, probabilmente evolutivo, che può essere sostenuto ed amplificato da meccanismi interconnessi. La patologia allergica è verosimilmente sistemica. La stimolazione specifica bronchiale induce infiammazione nasale e la stimolazione specifica nasale induce infiammazione bronchiale.

Le similitudini tra vie aeree superiori ed inferiori sono di ordine:

- epidemiologico, diversi studi dimostrano l'associazione rinite allergica-asma;
- anatomico, l'epitelio che riveste l'albero respiratorio è sostanzialmente lo stesso dalle cavità nasali fino ai bronchioli terminali (one air way-one disease);
- fisiologico, il naso ed i bronchi sono dotati della stessa innervazione;
- immunopatologico, perché le popolazioni cellulari che infiltrano le vie aeree superiori ed inferiori sono le stesse;
- fisiopatologico, in quanto la riduzione del flusso aereo è la principale caratteristica di asma e rinite allergica;
- terapeutico, in quanto entrambe le patologie si trattano con le stesse classi di farmaci.

Quando si considera la diagnosi di rinite ed asma dovrebbe essere quindi effettuata una valutazione delle vie aeree sia superiori che inferiori.

Altre comorbidità sono principalmente rappresentate da sinusite e congiuntivite, mentre l'associazione tra rinite allergica e poliposi nasale e otite media è meno chiara e conosciuta.

## Terapia della rinite allergica

<b>Allontanamento dell'allergene</b>	<i>Sempre, dove possibile</i>
<b>Educazione del paziente</b>	<i>Sempre</i>
<b>Trattamento farmacologico</b>	<i>Sicurezza</i>
	<i>Efficacia</i>
	<i>Facilità di somministrazione</i>
<b>Immunoterapia</b>	<i>Efficace</i>
	<i>Prescritta dallo specialista</i>
	<i>Può alterare il corso naturale della malattia</i>

### *H1- antistaminici per via sistemica*

In media riducono i sintomi nasali di un 7% (5-9%) in più rispetto al placebo. L'effetto principale è ottenuto sulla risposta neuromediata di alcuni sintomi come prurito, starnuti e rinorrea. In particolare la desloratadina, la fexofenadina, la citirizina e la levocitirizina hanno un effetto modesto sull'ostruzione nasale. Migliorano la sintomatologia allergica anche in altre sedi come la congiuntiva, il palato, la cute e le basse vie respiratorie. Nelle riniti persistenti la terapia andrebbe mantenuta in maniera regolare e costante e non effettuata al bisogno. I possibili effetti avversi conseguenti alla somministrazione di questi farmaci riguardano soprattutto gli antistaminici di prima generazione (clorofenamina, difenildramina), i quali determinano un'importante sedazione riducendo la performance lavorativa e scolastica e andrebbero per questo motivo evitati.

La seconda generazione di antistaminici (acrivastina, citirizina, levocitirizina, fexofenadine, loratidina e mizolastina) presenta invece un minor effetto sedante, la fexofenadina in particolare risulta essere quella con un minor effetto sedativo. Inoltre questi ultimi non causano un significativo prolungamento del QT alle dosi terapeutiche e hanno meno interazioni con altri farmaci, ad eccezione dell'aumentato rischio di aritmia ventricolare quando la mizolastina viene somministrata in associazione ad alcuni farmaci antiaritmici, antibiotici e B-bloccanti.

### *H1 antistaminici topici intranasali*

Sui sintomi della rinite l'utilizzo dell'Azelaestina a livello topico intranasale presenta effetti terapeutici maggiori rispetto all'utilizzo degli antistaminici per via orale. Ovviamente questa via di somministrazione non riduce

i sintomi mediati dall'istamina su altre sedi (per esempio congiuntiva, faringe, basse vie respiratorie). Si tratta di farmaci maneggevoli, sicuri e con una azione immediata nel giro di 15 minuti. Le possibili reazioni avverse sono legate principalmente a irritazioni locali. Gli antistaminici sia ad uso topico che sistemico vengono usati come prima linea nelle riniti intermittenti con sintomatologia lieve-moderata e nelle riniti persistenti con sintomatologia di grado lieve. Vengono utilizzati inoltre anche in associazione a steroidi topici intranasali nei gradi più severi di riniti persistenti che non riescono ad essere controllate mediante l'utilizzo di corticosteroidi isolati.

#### *Corticosteroidi per via topica intranasale*

In letteratura meta-analisi dimostrano come i corticosteroidi per via topica abbiano un effetto superiore rispetto agli antistaminici, perché la loro azione determina una soppressione dell'infiammazione in più punti della cascata infiammatoria. È infatti stato evidenziato come l'utilizzo di corticosteroidi topici migliori i sintomi della rinite di circa un 17% in più rispetto al placebo, con un effetto variabile per quanto riguarda i sintomi delle congiuntiviti allergiche associate. L'azione di questi farmaci comincia 6-8 ore dopo la prima dose, il miglioramento clinico potrebbe non essere apparente prima di qualche giorno e l'effetto massimo tende a svilupparsi nel giro di 2 settimane. Per questo motivo soprattutto nel caso di riniti stagionali si consiglia di iniziare il trattamento 2 settimane prima dell'esposizione all'allergene. L'assorbimento sistemico è trascurabile per quanto riguarda il mometasone e il fluticasone, mentre risulta essere piuttosto elevato per il betametasone e il desametasone il cui utilizzo deve essere pertanto limitato nel tempo. Un ulteriore dato emerso da diversi studi è come l'utilizzo associato di inibitori del CYP3A come l'itraconazolo o il ritonavir potrebbero aumentare la biodisponibilità del corticosteroide intranasale. Si segnalano irritazione nasale locale, epistassi e faringodinia in circa il 10% dei pazienti come effetti avversi; in generale comunque una riduzione di questi effetti avversi rimane correlata a un corretto utilizzo del farmaco.

Una soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario potrebbe risultare solo in caso di utilizzo su multipli siti anatomici (cute, naso, vie aree...); è comunque indicato monitorare la crescita nei bambini. In letteratura è stato inoltre descritto un aumento della pressione intraoculare, sarebbe pertanto indicato nei pazienti con storia di glaucoma uno stretto monitoraggio. Vengono utilizzati come trattamento di prima linea nel caso di riniti persistenti con sintomi severi o in seguito al fallimento della monoterapia con antistaminici; inoltre l'utilizzo di lavaggi nasali con corticosteroidi è indicato nel trattamento iniziale della poliposi e di ostruzioni nasali severe.



### *Glucocorticoidi sistemici per via sistemica*

Sono raramente indicati nel trattamento delle riniti, eccetto in caso di pazienti che presentano:

- ostruzioni nasali severe
- sintomi severi mal controllati dalla terapia convenzionale.

In questi casi selezionati trova quindi indicazione un ciclo di terapia a breve termine. I corticosteroidi per via orale andrebbero usati per brevi periodi e comunque in associazione a cortisonici topici intranasali. La terapia indicata per gli adulti è di 0,5 mg/kg alla mattina a stomaco pieno per un periodo di 5-10 giorni.

### *Antileucotrieni*

Esistono due tipi di antileucotrieni: gli antagonisti recettoriali (es. montelukast, zafirlukast) e gli inibitori di sintesi (es. zileuton).

Dagli studi condotti in letteratura l'utilizzo degli antileucotrieni dà una risposta minore rispetto all'utilizzo degli antistaminici, infatti il miglioramento dei sintomi in seguito alla somministrazione di antileucotrieni rispetto al placebo è di circa il 5%. L'efficacia è minore anche rispetto ai corticosteroidi topici. Il loro utilizzo è pertanto fonte di discussione, senza contare che l'associazione di antileucotrieni e antistaminici non sembra migliorarne l'efficacia di quest'ultimi anche se rimane comunque più efficace rispetto all'utilizzo dei corticosteroidi topici utilizzati singolarmente.

Tendenzialmente sono farmaci ben tollerati, occasionalmente possono provocare mal di testa, rashes e sintomi gastrointestinali, in letteratura sono stati riportati inoltre rarissimi casi di sindrome di Churg-Strauss.

L'indicazione all'uso di questi farmaci sembra essere limitata ai casi di associazione con l'asma o ai casi di riniti persistenti; pazienti che presentano un'intolleranza all'aspirina inoltre evidenziano un marcato miglioramento dei sintomi in seguito alla somministrazione di antileucotrieni.

### *Anticolinergici topici*

Determinano un'evidente riduzione della rinorrea ma non hanno effetto sugli altri sintomi. Devono essere somministrati almeno tre volte al giorno, principalmente la mattina (infatti la rinorrea è maggiormente presente al mattino). Il loro uso potrebbe essere efficace in caso di rinorrea acquosa persistente nonostante l'utilizzo di corticosteroidi topici e antistaminici, oppure nei casi di rinite pseudo allergica in cui il sintomo principale sia la rinorrea acquosa principalmente a seguito di bruschi cambiamenti di temperatura o agenti irritanti.

Possibili reazioni avverse sono la secchezza nasale ed epistassi, inoltre benché rari sono stati descritti effetti anticolinergici a livello sistemico come ritenzione urinaria e glaucoma.

Vengono quindi principalmente utilizzati in caso di riniti pseudo allergiche o in caso di rinorrea persistente da altre cause.

#### *Decongestionanti nasali*

L'efedrina è un alfa1 agonista (utilizzabile in gocce) e la xilometazolina è un alfa2 agonista (utilizzabile sia in gocce che spray nasali sia in adulti che bambini al di sopra dei 3 mesi di età) sono farmaci simpatico mimetici che determinano un aumento della vasocostrizione nasale in modo da migliorare l'ostruzione nasale sia nelle riniti allergiche che in quelle non allergiche. L'oximetazolina in particolare ha un'azione che inizia dieci minuti dopo l'applicazione e dura per 12 ore. L'utilizzo costante di questi farmaci però può condurre a una forma di rinite vasomotoria, con una riduzione fino alla scomparsa dell'effetto del farmaco somministrato (tachifilassi) e la comparsa di un'ostruzione nasale cronica molto marcata. Inoltre possono provocare irritazione nasale e un aumento della rinorrea. Per evitare quest'effetto rebound, l'utilizzo di questi farmaci è indicato per un periodo breve, minore di 10 giorni, in particolare possono risultare utili in caso di disfunzioni tubariche ad esempio durante voli aerei, post-URTI per ridurre la congestione naso sinusale, per aumentare la pervietà nasale prima dell'utilizzo di corticosteroidi nasali.

#### *Decongestionanti orali (pseudo efedrina)*

Non determinano un effetto rebound ma sono meno efficaci, rispetto alle preparazioni topiche, sull'ostruzione nasale. L'effetto ha una durata variabile dai 30 min alle 6 ore, può avere anche una durata maggiore nel caso di preparazioni a lento rilascio.

Sono farmaci che però presentano importanti effetti collaterali come ipertensione, insonnia, presentano importanti interazione con farmaci antidepressivi, possono provocare agitazione e tachicardia. Pertanto il loro utilizzo non viene raccomandato.

#### *Cromoni: sodio cromoglicato e nedocromile di sodio*

Questi farmaci inibiscono la degranolazione delle mast cells, inibendo in questo modo il rilascio dei mediatori allergici e dell'infiammazione. Il cromoglicato di sodio ha uno scarso effetto sulle riniti, con un effetto modesto sull'ostruzione nasale. Sono farmaci che necessitano di 4-5 applicazioni al giorno. Tendenzialmente sono farmaci ben tollerati, il loro utilizzo è possibile anche in gravidanza; vengono utilizzati in bambini e adulti che presentano sintomi moderati e sporadiche riacutizzazioni stagionali o a seguito di limitate esposizioni a fattori scatenanti. Vengono inoltre utiliz-

zati anche come gocce oculari come terapia topica della congiuntivite associata. Possibili reazioni avverse sono l'irritazione locale, broncospasmi transitori, occasionali alterazioni del gusto e cefalea.

#### *Terapia immunoallergenica*

Si tratta di somministrazioni ripetute di allergene al fine di ridurre i sintomi, si tratta di una terapia particolarmente efficace ed è in pratica l'unico trattamento in grado di modificare la storia naturale della rinite allergica, inducendo a volte una potenziale remissione a lungo termine della malattia.

Considerando che antistaminici e corticosteroidi rimangono il trattamento di prima linea, l'immunoterapia può essere comunque consigliata in quei soggetti con una risposta IgE mediata nei quali non è possibile ottenere un allontanamento adeguato dall'allergene o nei quali il trattamento di prima linea non ha dato una risposta soddisfacente. Possibili reazioni avverse sono dolore e gonfiore nel sito di iniezione che si verifica nella maggior parte dei pazienti; inoltre si possono verificare reazioni sistemiche, in particolare in pazienti asmatici, quali orticaria, angioedema, asma e shock anafilattico. Per questi motivi l'immunoterapia va praticata solamente sotto attenta sorveglianza di medici specialisti allergologi, con la possibilità di avere a disposizione immediata l'adrenalina, inoltre i pazienti andrebbero mantenuti in osservazione per almeno 1 ora. Le attuali indicazioni all'immunoterapia ne prevedono l'utilizzo in caso di riniti allergiche IgE mediate di tipo stagionale (polline indotte) e/o in caso di congiuntiviti qualora la risposta alle terapie convenzionali di prima linea sia scarsa. Può essere inoltre indicata, rispetto alle terapie topiche convenzionali, in pazienti attentamente selezionati che presentano ad esempio allergie ad animali domestici ed in cui non è possibile rimuovere l'esposizione all'allergene (per esempio in allergie occupazionali in veterinari). L'utilizzo è inoltre possibile in pazienti che presentano reazioni allergiche di tipo sistemico in seguito a punture di insetti (vespe o ape).

#### *Immunoterapia sublinguale*

Viene proposta in alternativa alla via sub cutanea. Risulta essere efficace sia in pazienti affetti da rinite che in pazienti asmatici, inoltre sembrerebbe ben tollerata, in letteratura non vengono infatti riportati reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione. Una recente meta-analisi della Cochrane ha evidenziato come il trattamento risulta essere sicuro, ben tollerato e in grado di ridurre significativamente sia i sintomi che la necessità di terapia topica in caso di rinite allergica. Attualmente gli studi in letteratura sono concentrati sull'ottimizzazione del dosaggio d'allergene da somministrare e sulla selezione dei pazienti da sottoporre a que-

sto tipo di cura. Gli studi futuri avranno quindi il compito di quantificare, in follow up a distanza, quelli che sono i reali benefici e la reale riduzione dei sintomi a lungo termine, così come avviene per la somministrazione sottocutanea.

#### *Antiimmunoglobuline E*

Attualmente l'utilizzo è indicato solamente in pazienti al di sopra dei 12 anni con un storia di asma allergico severo. Ovviamente i pazienti che presentano un associazione tra asma e rinite allergica ottengono un miglioramento, oltre che della sintomatologia asmatica, anche di quella nasale a seguito della somministrazione. Un possibile utilizzo futuro potrebbe vedere l'associazione di anti immunoglobuline e immunoterapia.

#### *Chirurgia*

Il ricorso alla terapia chirurgica avviene solo in una piccola percentuale di pazienti nei quali coesiste una anomalia anatomica suscettibile di correzione al fine di migliorare l'efficacia dei trattamenti topici. Le indicazioni alla chirurgia prevedono:

- un'ipertrofia dei turbinati inferiori resistente a terapia medica,
- variazioni anatomiche del setto che determinano alterazioni funzionali e una maggiore difficoltà all'utilizzo della terapia topica.

## **Riniti allergiche in età pediatrica**

#### *First-line treatments*

Antistaminici: la terapia consigliata è un'unica somministrazione giornaliera con un antistaminico con una lunga durata d'azione, la compliance risulta infatti sicuramente maggiore rispetto a somministrazioni multiple quotidiane. Gli antistaminici sono utili se i sintomi principali sono rappresentati da rinorrea e starnuti, o se oltre alla sintomatologia nasale sono presenti sintomi come congiuntivite e rash cutanei. Desloratadina, cetirizina e levocetirizina migliorano inoltre la congestione nasale.

Steroidi nasali: corticosteroidi nasali con uno scarso assorbimento sistemico possono essere utilizzati al un dosaggio minimo al fine di controllare sintomi severi con un netto miglioramento sull'ostruzione e sulla congestione nasale.

#### *Second line treatment*

Nei casi di forte congestione nasale può essere indicata la somministrazione a breve termine (< 14 giorni) di lavaggi nasali con corticosteroidi (es. Beclometasone e Fluticasone) e decongestionanti topici. Un breve

ciclo di terapia con corticosteroidi per via orale può essere indicato nel tentativo di migliorare ostruzioni nasali severe associate a sintomi sistemici nel caso di riniti allergiche stagionali. Nei casi in cui persiste una ipertrofia marcata dei turbinati inferiori nonostante la terapia medica può essere inoltre indicato il trattamento chirurgico. Casi di rinorrea refrattaria a terapia possono essere trattati mediante l'utilizzo di ipratropio bromide allo 0,03%. Nelle riniti stagionali possono inoltre trovare indicazione lavaggi nasali con soluzione salina al fine di determinare un miglioramento della sintomatologia e un minore ricorso ad antistaminici.

**Bibliografia**

1. Allergic rhinitis and its impact on asthma guidelines. *The J Allergy Clin Immunol* 2001 Nov;108(5):147-163.
2. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, Ryan D, Walker SM, Clark AT, Dixon TA, Jolles SR, Siddique N, Cullinan P, Howarth PH, Nasser SM BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008 Jan;38(1):19-42.
3. Laforest L, Bousquet J, Pietri G et al. Quality of life during pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis with or without asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136:281.
4. Siracusa A, Desrosiers M, Marabini A. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1519-34.
5. Joss JD, Craig TJ. Seasonal allergic conjunctivitis: overview and treatment update. *J Am Osteopath Assoc* 1999; 99:S13-8.
6. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004; 116:338-44.
7. Nayak AS, Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy* 2001;56:1077-80.
8. Ciprandi G, Cosentino C, Milanese M, Mondino C, Canonica GW. Fexofenadine reduces nasal congestion in perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2001; 56:1068-70.
9. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:479-84.
10. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:1624-9.
11. Homer JJ, Gazis TG. Cushing's syndrome induced by betamethasone nose drops. In rhinological disease betamethasone should be regarded as systemic corticosteroid. *BMJ* 1999;318:1355.
12. Wilson AM, Orr LC, Coutie WJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of once daily fexofenadine versus the combination of montelukast plus loratadine on domiciliary nasal peak flow and symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:126-32.
13. Pawankar R. Exploring the role of leukotriene receptor antagonists in the management of allergic rhinitis and comorbid asthma. *Clin Exp Allergy Rev* 2003; 3:74-80.
14. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lotvall J. Comparison of a nasal glucocorticoid, anti-leukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:949-55.
15. Youten LJ, Atkinson BA, Lee TH. The incidence and nature of adverse reactions to injection immunotherapy in bee and wasp venom allergy. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:159-65.
16. Frew AJ. Injection immunotherapy. British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party. *BMJ* 1993; 307: 919-23.

17. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:881-91.
18. Agache I, Deleanu D, Khaltaev N, Bousquet J. *Pneumologia*. 2009 Oct-Dec;58(4):255-8 Allergic rhinitis and its impact upon asthma – update (ARIA 2008). Romanian perspective.
19. Gelardi M, Maselli del Giudice A, Fiorella ML, Fiorella R, Russo C, Soleti P, Di Giocchino M, Ciprandi G. Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells constitutes a new severe nasal disorder. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008 Apr-Jun;21(2):325-31.
20. Gelardi M, Russo C, Fiorella ML, Fiorella R, Canonica GW, Passalacqua G. When allergic rhinitis is not only allergic. *Am J Rhinol Allergy*. 2009 May-Jun;23(3):312-5.

## **LA TERAPIA MEDICA DELLA VERTIGINE**

*C. Vicini, A. Cappelli*

Nonostante il progressivo sviluppo delle conoscenze anatomo-patologiche e fisiopatologiche del sistema dell'equilibrio maturatesi negli ultimi decenni, la notevole complessità del sistema vestibolare rende ragione delle molteplici manifestazioni cliniche vertiginose, spesso estremamente multiformi e a patogenesi ancora oggi frequentemente ignota. Basta infatti pensare alle plurime interrelazioni labirintiche estese a tutto il Sistema Nervoso Centrale, con la sfera psico-emotiva o con i sistemi di regolazione neurovegetativa, neuroendocrina e involontaria. Ben lungi da schemi preconfezionati, la terapia della vertigine necessita pertanto ancora oggi di un approccio "globale" al quadro clinico di ogni singolo paziente e si avvale attualmente di strumenti farmacologici, riabilitativi e chirurgici, spesso combinati fra loro ai fini di una maggiore efficacia terapeutica.

Sebbene la terapia farmacologica non solo svolga un ruolo centrale, essa rappresenta comunque il patrimonio più condiviso fra le diverse attività mediche, MMG o specialista. In Tab. 1 sono riportate in maniera sintetica le principali categorie di farmaci impiegati per la terapia della vertigine in relazione al supposto e prevalente meccanismo di azione<sup>10,18,19</sup>. Molti di loro sono perfettamente noti in ambito neurologico e non meritano particolare menzione. In breve la terapia farmacologica della vertigine può schematicamente essere suddivisa come riportato nella tabella 1 (pagina successiva).

Le rarissime indicazioni chirurgiche (peraltro quasi esclusive della malattia di Menière), affiancate e sempre più sostituite dalla terapia ablativa con Gentamicina e le sempre più importanti terapie fisiche, di competenza specialistica, otorinolaringoiatrica, saranno trattate in altra sede.

**A) I farmaci sintomatici o vestibolosoppressori**, miranti in particolare a finalità "sintomatiche":

- vengono utilizzati come antivertiginosi, antinausea e antivomito, grazie alla loro capacità di ridurre la sintomatologia neurovegetativa associata alle crisi vertiginose maggiori.
- la loro azione consiste in una modulazione dell'attività dei neuro-mediatori centrali che intervengono nell'arco trieuronale alla base del riflesso vestibolo-oculomotore, determinando in genere



A) Farmaci <b><i>sintomatici</i></b> , detti anche <b><i>“farmaci vestibolo-soppressori”</i></b> .	1. Anticolinergici o vagolitici (Scopolamina)
	2. Antistaminici (Meclizina, Dimenidrato, Prometazina)
	3. Benzodiazepine (Diazepam, Lorazepam, Clonazepam)
	4. Neurolettici (Tietilperazina, Proclorperazina, Levosulpiride)
B) Farmaci di <b><i>“appoggio”</i></b>	1. Ondasentrone cloridrato, Domperidone, Metoclopramide
	2. Antidepressivi (Amitriptilina, Nortriptilina, Paroxetina cloridrato)
	3. Antiansia ed ipnotici (Zolditen)
C) Farmaci <b><i>eziologici</i></b>	1. Azione antinfettiva (Aciclovir, terapie antibiotiche mirate)
	2. Azione antiemcranica (Flunarizina, Pizotifene, Beta-bloccanti)
	3. Azione “vascolare” comprendente a sua volta: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normalizzazione dei fattori di rischio cardio-vascolari.</li> <li>- Azione diretta sui fattori ematici (antiaggregante, anticoagulante, trombolitica).</li> <li>- Utilizzo di farmaci vasodilatatori.</li> </ul>
D) Farmaci <b><i>patogenetici</i></b>	1. Antidropica (Glicerolo, Mannitolo, Diuretici)
	2. Antiedema (Desametasone)
	3. Antiinfiammatori (?): FANS
E) Farmaci <b><i>ad attività mista</i></b> (attività sul microcircolo, sulla neurotrasmissione e/o sul metabolismo neuronale):	- Istamino-simili (Betaistina)
	- Calcio-antagonisti (Cinnarizina, Flunarizina, Nimodipina)
	- Farmaci ad azione complessa (Nicergolina, Buflomedil, Diidroergocriptina, Diidroergotossina, Piribedil, Pentossifillina, Ginkgo Biloba, Vincamina, Piracetam, Citicolina, Carbogeno)
	- Antiepilettici (Fenitoina, Gabapentin, Carbamazepina)

Tab. 1

- un'inibizione dei nuclei vestibolari e del recettore, al fine di ridurre il nistagmo indotto dall'imbalance vestibolare o i disturbi cinetosi<sup>11,12</sup>.
- il loro trattamento deve essere di durata breve (giorni) per evitare che l'inibizione dell'attività dei nuclei vestibolari ritardi o comprometta i processi di compenso vestibolare centrale, fra i più utilizzati ricordiamo levosulpiride e tietilperazina.

Appartengono a tale classe:

**1.** Gli **anticolinergici** o **vagolitici** (Belladonna e un suo alcaloide, l'Atropina e Scopolamina) sono stati impiegati per lungo tempo e spesso in associazione alla Prometazina, in diverse formulazioni (orale, perilinguale ed iniettiva).

Tali farmaci, utilizzati sia come anticinetosici che come antivertiginosi, sono capaci di influenzare i recettori muscarinici, esercitando un'inibizione diretta sui nuclei vestibolari<sup>2</sup> e inibendo il nistagmo ottococinetico e il nistagmo evocato calorico<sup>9</sup>.

La sostanza vagolitica impiegata ancora oggi è la Scopolamina (**Tran-scop®**), agente anticolinergico ad azione centrale, che, somministrandosi per via transdermica (cerotto), appare di facile impiego clinico nella prevenzione della cinetosi (azione antiemetica), riducendo significativamente la vertigine e la nausea. La sua posologia è di un cerotto nella zona retroauricolare almeno 2 ore prima del bisogno, anche con il vomito in atto. L'effetto dura fino a 3 giorni.

Interessante riportare anche un effetto della scopolamina sulla compensazione centrale, essendo in grado di indurre un'ipercompensazione transitoria reversibile a seguito di un'imbalance vestibolare<sup>20</sup>. Gli effetti indesiderati della scopolamina, come per l'atropina, derivano dall'attività antagonista aspecifica sui recettori muscarinici e quindi non propriamente solo vestibolari<sup>1</sup>, indicendo pertanto secchezza delle fauci, tachicardia, costipazione, emicrania, agitazione, confusione mentale, delirio, midriasi e cicloplegia, fino anche ad un attacco di glaucoma nei pazienti più anziani.

**2.** Gli agenti **antistaminici** comprendono sostanze che presentano un effetto principalmente H1-antagonista (tutti gli antistaminici), ma in parte anche anticolinergico, anti-alfa-adrenergico e antiserotoninergico, variabile a seconda del composto utilizzato. Accanto ad un'azione vestiboloplegica ancora oggetto di studio in campo di sperimentazione animale<sup>14,17</sup> e ad un'interazione inibitoria dimostrata a livello del recettore labirintico periferico<sup>5</sup>, l'attività principale degli antistaminici sfruttabile nel trattamento delle vertigini acute risulta sicuramente quella antiemetica e sedativa. Il preciso meccanismo responsabile degli effetti antiemetici degli antistaminici appare oggi ancora incerto, seppur sembri essere correlato

principalmente alla loro attività anticolinergica sui recettori muscarinici. Rispetto alla Scopolamina<sup>8</sup>, anche dopo l'inizio dei sintomi, gli antistaminici prevengono la cinetosi e riducono la severità dei disturbi sintomatologici<sup>16</sup>. Tra gli effetti collaterali meno tollerati degli antistaminici si segnalano la sedazione, la xerostomia, turbe dell'accomodazione visiva, l'interazione con altri farmaci (potenziamento di tutti gli altri deprimenti del SNC, alcool e IMAO) e rischio di sovradosaggio, specialmente in bambini piccoli, con alterazioni del SNC fino al coma profondo e al collasso cardiocircolatorio.

Tra le molecole più utilizzabili nel trattamento vertiginoso ricordiamo:

- La **Meclizina**: somministrata "per os", presenta un rapido inizio d'azione (1 ora) dopo la somministrazione e grazie alla sua lunga durata d'azione (8-24 ore), appare utilizzabile nella profilassi e nel trattamento della nausea, del vomito e della vertigine associata alla cinetosi, alla radioterapia e alle patologie interessanti il sistema vestibolare<sup>5</sup>.
- Il **Dimenidrato (Dimenidrato®, Lomarin®, Motozina®, Travelgum®, Valontan®, Xamamina®)**: a differenza della Meclizina, presenta un più elevato potenziale di induzione della sedazione e viene impiegata anch'essa nella prevenzione e nel trattamento della nausea, del vomito e della vertigine associata alla cinetosi. Il Travelgum per esempio può essere masticato ai primi sintomi di nausea, con una durata di effetto da 1 a 3 ore. È possibile negli adulti ripetere la somministrazione dopo 3-4 ore, fino ad un massimo di 3-4 volte/die.
- La **Prometazina (Farganese®)**, derivato fenotiazinico con spiccate proprietà antistaminiche (antagonista dei recettori H1) e in parte anche anticolinergica e antidopaminergica (blocco recettori D2 della CRZ e mesolimbica centrale). Ben assorbita a livello per os, le concentrazioni di picco plasmatico sono raggiunte in 2-3 ore e presentano una durata di attività di circa 4-6 ore. Per almeno tre decenni, la Prometazina è stata ampiamente utilizzata in formulazione iniettiva nelle fasi acute di decompensazione vestibolare (Malattia di Ménière, Neurite Vestibolare e Labirintectomia), grazie alla sua attività antivertiginosa, antiemetica, sedativa ed ansiolitica, nonostante il principale effetto collaterale proprio di tutta la classe farmacologica degli antistaminici, rappresentato dalla sonnolenza, che ne limita oggi l'utilizzo a favore di altre classi di vestiboloplegici. Dosi terapeutiche di Prohetazina hanno scarso effetto sui sistemi cardiovascolare e respiratorio. La posologia negli adulti varia da 25 a 100 mg nelle 24 ore, ripartiti in più somministrazioni ai pasti. Per via parenterale, la dose è di 25-50 mg/die per iniezione intramu-

scolare profonda, senza mai superare i 100 mg/die. Controindicazioni al suo utilizzo sono per altro: l'allattamento, i bambini sotto i 2 anni d'età, l'assunzione di IMAO, il glaucoma, l'ipertrofia prostatica, l'ostruzioni del collo vescicale, le affezioni delle basse vie (compresa asma), la stenosi pilorica o di altri tratti dell'apparato gastroenterico e urogenitale, gli stati comatosi, le intossicazioni da alcool, l'associazione con mielodepressori, barbiturici e altri depressori del SNC. Ad alte dosi e per via parenterale, la Prometazina può determinare la comparsa di effetti extrapiramidali, specialmente nei bambini.

**3. Le Benzodiazepine**, nonostante le incertezze sull'esatto meccanismo d'azione, incentivano l'attività gabaergica con un effetto attivante sui canali del cloro<sup>5</sup>, attivando le vie vestibolo-cerebellari inibitorie e inducendo pertanto una soppressione a livello dei nuclei vestibolari. Inoltre tali sostanze portano ad una riduzione del tono e dei riflessi posturali, interagendo con i motoneuroni di tipo gamma. In generale, le benzodiazepine producono sedazione, ipnosi, ansiolisi ed amnesia anterograda aumentando la trasmissione inibitoria nel SNC (particolarmente nel sistema limbico). A livello vertiginoso, accanto alla loro azione vestiboplegica ed antiemetica, altro elemento vantaggioso di questa classe è la notevole riduzione della componente ansiosa, che il paziente spesso lamenta durante l'attacco vertiginoso, grazie proprio all'amnesia anterograda temporanea inducibile soprattutto dopo somministrazione endovenosa. Ciò permette quindi una riduzione dell'ansia e dell'apprensione, portando i pazienti a non avere ricordo di eventi o procedure spiacevoli. Tuttavia, come le fenotiazine, anche le benzodiazepine possono interferire con i meccanismi di compenso vestibolare e sono perciò oggi indicate principalmente alle sole condizioni acute della sintomatologia vertiginosa, proscrivendone invece l'utilizzo nelle fasi di remissione o nelle forme vertiginose di vecchia data. Altri effetti collaterali sono rappresentati dalla ipotonia muscolare, dalla disartria, dall'atassia, dalle turbe del visus e dalla depressione dei centri del respiro e del ritmo cardiaco. Le molecole benzodiazepiniche maggiormente impiegate sono rappresentate da:

- Il **Diazepam** (**Aliseum®**, **Ansiolin®**, **Diazemuls®**, **Diazepam®**, **Micronoan®**, **Noan®**, **Tranquirit®**, **Valium®**, **Vantran®**), avendo una rapido inizio d'azione (2-3 minuti) ed effetti particolarmente prolungati a causa dell'emivita relativamente lunga e alla lunga permanenza dei suoi metaboliti attivi (almeno 24-48 ore), è ampiamente usato ancora oggi per produrre sedazione e amnesia anterograda durante eventi spiacevoli o procedure dolorose, anche ambulatoriali. Non sono infrequenti dolore all'iniezione, trombofle-

- bite e trombosi venose, soprattutto quando il farmaco è iniettato in vene di piccolo diametro sul dorso della mano. Nonostante che il diazepam possa anche essere dato per via intramuscolare, questa via è generalmente meno soddisfacente rispetto a quella orale o endovenosa, dal momento che è spesso dolorosa ed associata con una biodisponibilità sistemica ridotta. La posologia varia da 2 mg per 2-3 vv/die a 5 mg per 1-2 volte/die, senza mai superare un periodo di trattamento superiore alle 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.
- Il **Lorazepam** (**Control®**, **Lorans®**, **Lorazepam ABC®**, **L. Allen®**, **L. Dorom®**, **L. EG®**, **L. Hexal®**, **L.M.G®**, **L. Pliva®**, **L. Ratio®**, **L. Sandoz®**, **L.Teva®**, **Tavor®**, **Zeloram®**) è caratterizzato da un inizio d'azione relativamente lento (di solito entro 10-20 min) e da una rapida eliminazione. Produce di solito in 30 minuti una amnesia anterograda intensa e prolungata, che di solito dura fino a 4 ore. Provoca complicazioni locali con una probabilità minore rispetto al diazepam acquoso; la posologia è di 1-7,5 mg/die, ripartite in diverse somministrazioni.
  - Il Clonazepam (**Rivotril®**) ben assorbito dopo assunzione per via orale, raggiunge il picco plasmatico dopo 2-4 ore, con una emivita di eliminazione di circa 26 ore<sup>4</sup>. La sua posologia è strettamente individuale, dipendendo dall'età del paziente, dalla risposta clinica e della tolleranza e aumentando progressivamente la posologia.

**4.** Nell'ambito degli agenti vestibolosoppressori trovano posto anche i **farmaci neurolettici (o antipsicotici)**, dotati di attività antidopaminergica sia centrale che periferica.

- La **Tietilperazina (Torecan®)** e la **Proclorperazina (Stemetil®)** rappresentano farmaci ampiamente utilizzati in ambito otoneurologico grazie alla loro *attività antivertiginosa ed antiemetica*, ma con effetti ipnotici modesti a differenza degli antistaminici. Gli effetti collaterali che ne limitano oggi un loro ampio utilizzo in ambito clinico sono rappresentati dagli effetti extrapiramidali (irrequietezza motoria), per altro reversibili e dalla loro azione sfavorevole sul compenso vestibolare. La posologia del Torecan varia da 6,5 mg a 19,5 mg/die a stomaco vuoto, per periodi di tempo non lunghi e con larghi intervalli fra tali periodi.
- Tra i farmaci vestibolosoppressori, una particolare menzione spetta anche alla **Levosulpiride (Levobren®, Levopraid®)**. Il meccanismo dell'azione antivertiginosa trova ragione principalmente nell'attività antidopaminergica a livello centrale e vestibolare della Levosulpiride, con conseguente potenziamento dell'inibizione

GABAergica verso il nucleo vestibolare mediale grazie all'elevata selettività di azione per i recettori di tipo D2 e poca o nulla affinità per i recettori di tipo D1 e per quelli serotoninergici, noradrenergici, istaminergici e muscarinici. La levosulpiride è un farmaco neurolettico derivato dalla benzamide, che, in formulazione di enantiomero levogiro rispetto alla sulpiride, presenta come vantaggi il mantenimento di un'efficace azione *antivertiginosa ed antiemetica* a dosi molto basse (25 mg per 3 volte al dì), ha un minor rischio di effetti collaterali della versione racemica precedente (ginecomastia, secchezza delle fauci e talvolta ipertensione) e presenta un'immediatezza d'azione grazie alla idrosolubilizzazione del farmaco. Inoltre, a differenza dei neurolettici e delle benzodiazepine, la Levosulpiride, oltre che in fase acuta, può trovare un *utilizzo anche nei trattamenti prolungati*, essendo ininfluente sull'instaurazione e sul mantenimento del compenso vestibolare. La sua posologia è di 75 mg/die ripartiti prima dei pasti. Le controindicazioni al suo utilizzo comprendono il feocromocitoma, epilessia, stati maniacali o fasi maniacali di psicosi maniaco-depressive, mastopatie maligne, contemporaneo utilizzo di neurolettici, in concomitanza con emorragie, perforazioni o ostruzioni intestinali, gravidanza presunta o accertata e durante il periodo di allattamento.

**B)** Esistono “**farmaci di appoggio**” utilizzabili più settorialmente nel trattamento acuto della vertigine, o sfruttandone la potente azione antiemetica (l'**Ondasentrone cloridrato**, il **Domperidone** e la **Metoclopramide**) o una funzione antidepressiva e sedativa (l'**Amitriptilina cloridrato**, la **Nortriptilina** e la **Paroxetina cloridrato**) al fin di regolarizzare i disturbi psico-affettivi acuti, sempre presenti nel paziente vertiginoso, anche se in misura variabile sulla base della soggettività psico-fisica individuale.

Nell'ambito di questa classe, ricordiamo:

- **Antagonisti del recettore 5-HT<sub>3</sub>**. La 5-idrossitriptamina (5 HT) ha un ruolo importante nel controllo centrale e periferico della nausea e del vomito. Nello stomaco e nel piccolo intestino, i recettori 5-HT<sub>3</sub> sono presenti sulle fibre afferenti vagali nel plesso mioenterico. Oppioidi, agenti citotossici, radioterapia e stress chirurgico liberano 5-HT che agisce su recettori 5-HT<sub>3</sub> periferici e causa nausea e vomito. Nel SNC, il neurotrasmettitore è localmente rilasciato da neuroni afferenti vagali nel midollo allungato e nell'area postrema, e si combina con recettori 5-HT<sub>3</sub> nella CTZ e nel NTS, aumentando così l'eccitabilità del centro del vomito. In anni recenti, antagonisti del recettore 5-HT<sub>3</sub> (**Ondasentrone cloridrato - Zofran®**)

- sono stati usati ampiamente nella prevenzione e nel trattamento dell'emesi associata alla chemioterapia e radioterapia, e nel controllo della nausea e del vomito postoperatorio. L'Ondasentrone, somministrabile per via orale o parenterale e con limitazione in soggetti con insufficienza epatica, nonostante l'alto costo, può essere pertanto sfruttato, anche in associazione con altri agenti antiemetici, nel trattamento acuto della nausea e del vomito incoercibili, con margini di azione maggiori rispetto alla stessa Levosulpiride. La sua posologia è in genere di 4 mg somministrati per via intramuscolare o endovenosa lenta. Tra gli effetti collaterali si includono costipazione, mal di testa, sensazione di calore e arrossamento, disturbi visivi transitori e occasionalmente dolore toracico e aritmie cardiache (che possono essere correlati con antagonismo per altri sottotipi recettoriali 5-HT) e rare reazioni di ipersensibilità.
- **Domperidone (Digestivo Giuliani®, Domperidone Jet®, Domperidone Teva®, Gastronorm®, Motilum®, Peridon®).** Il domperidone è un altro farmaco a potente attività antiemetica, sfruttabile anche durante la chemioterapia con farmaci citotossici, grazie a un meccanismo d'azione anti-dopaminergico, sia a livello centrale che periferico. Tale farmaco antagonizza anche i recettori  $D_2$  nella chemoreceptor trigger zone (CTZ) e nel nucleo del tratto solitario (NTS), ma è meno probabile che provochi reazioni distoniche acute rispetto alla metoclopramide, dal momento che non attraversa prontamente la barriera emato-encefalica. In dosi elevate, domperidone può causare aritmie cardiache, che talvolta sono fatali. È usato principalmente come farmaco antiemetico durante la chemioterapia con farmaci citotossici, e non è di solito raccomandato per la nausea ed il vomito post-operatorio. La sua posologia massima è di 30-45 mg/die ripartiti in 3-4 somministrazioni, almeno 15-30 minuti prima dei pasti.
  - **Metoclopramide (Citroplus®, Metroclopramide Cl. Biol.®, Plasil®, Pramidin®, Randum®).** Avendo la Dopamina un ruolo fisiologico importante sui recettori  $D_2$  nella CTZ e nell'NTS, tutti i farmaci, tra cui la Metoclopramide, che antagonizzano i recettori  $D_2$  nel SNC hanno proprietà antiemetiche, utili anche nel prevenire o trattare la nausea ed il vomito perioperatorio. La metoclopramide utilizzabile come agente procinetico ed antiemetico, nonostante svolga le sue azioni grazie ad un meccanismo prettamente anti-dopaminergico, a dosi elevate, è in grado di antagonizzare i recettori 5-HT<sub>3</sub> nella CTZ e nel NTS. Rispetto al Domperidone, la metoclopramide produce un antagonismo più diffuso dei recettori  $D_2$  nel corpo striato, grazie ad un passaggio più veloce attraverso la barriera emato-encefalica, producendo pertanto un *maggior rischio di effetti extrapiramidali in*

*modo dose-dipendente*, soprattutto nei *bambini, giovani donne e soggetti anziani*. Questi effetti possono essere prevenuti o trattati da farmaci con proprietà antimuscariniche che agiscono centralmente (per es., Prociclidina e Benzatropina), o dalle benzodiazepine. Altre reazioni acute, a parte l'iperattività e la sonnolenza, sono relativamente rare. La posologia del Plasil è in genere di 30 mg/die ripartiti in 3 volte/die e prima dei pasti. Ciò ha comportato pertanto negli anni recenti un sempre minor utilizzo della metoclopramide, a favore di altri agenti farmacologici più efficaci, non solo in campo antivertiginoso ma anche nel trattamento e nella profilassi della nausea e del vomito post-operatorio<sup>6,7</sup>.

- I **farmaci Antidepressivi** rappresentano un'altra classe farmacologica "di appoggio" nel trattamento dei disturbi psico-affettivi particolarmente intensi nelle vertigini acute, il cui utilizzo appare d'altra parte limitato, considerato l'elevato rischio di effetti collaterali anche gravi soprattutto nei pazienti anziani e di interazioni con molteplici altre classi farmacologiche.

- Gli **Antidepressivi Triciclici**, tra cui l'**Amitriptilina cloridrato (Adepril®)**, **Laroxyl®**, **Triptizol®**) e il suo metabolita la **Nortriptilina (Noritren®)**, sono inibitori della ricaptazione di noradrenalina e della serotonina, operando una conseguente down regulation recettoriale. La Nortriptilina, in particolare, avendo una minore attività sui recettori alfa-adrenergici, istaminici e muscarinici rispetto alla molecola madre, presenta un minor rischio di effetti antimuscarinici (offuscamento visione, xerostomia, ritenzione urinaria, stipsi, aggravamento di un glaucoma), cardiovascolari alfa-adrenergico mediati (tachicardia, ipotensione ortostatica) e sedativi. La posologia della Nortriptilina è di 75 mg iniziali (ripertiti in 3 somministrazioni), aumentabili di 25 mg (ogni giorno od ogni 2 giorni), fino ad un totae di 150 mg o eventualmente di 225 mg/die, per anche 2-3 settimane dopoche l'effetto ottimale è stato raggiunto e poi lentamente ridotta (almeno 25 mg ogni 3-8 giorni). Le controindicazioni all'utilizzo dei farmaci di tale classe includono: gravi malattie cardiache, malattie epatiche, renali, prostatiche, tiroidee, glaucoma, ipotensione ortostatica, disordini convulsivi e l'uso di un IMAO. Gli antidepressivi triciclici dovrebbero inoltre essere usati con cautela in pazienti anziani per i possibili effetti anticolinergici e catacolaminergici. Il loro principale utilizzo nella terapia medica farmacologica vertiginosa consiste nella profilassi antiemicranica e nel trattamento acuto dei disturbi psicoaf-



fettivi particolarmente intensi di accompagnamento alla vertigine acuta, grazie al miglioramento dell'umore e dello stato di allerta mentale.

- La **Paroxetina cloridrato (Sereupin®)** è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, con conseguente down regulation dei recettori 5HT1 e 5HT2 dopo somministrazione protratta. Tale farmaco, grazie alla sua attività selettiva, presenta un minor rischio di effetti anticolinergici e una cardiotossicità più bassa rispetto agli antidepressivi triciclici/policiclici. Trova utilizzo nel trattamento della depressione (20 mg/die), anche accompagnata da ansia e nel trattamento degli attacchi di panico o da stress post-traumatico. La posologia è di 20-50 mg/die una volta al giorno, con aumenti graduali di 10 mg e sulla base della risposta del paziente. Le principali controindicazioni comprendono l'assunzione recente o concomitante di IMAO, la somministrazione in età pediatrica, la gravidanza e l'allattamento, mentre precauzioni dovrebbero essere utilizzate in caso di pazienti epilettici, anamnesi clinica di mania, o in caso di assunzione di anticoagulanti orali, cimetidina o di farmaci pro-serotoninergici.
- Lo **Zolpidem (Adormix®, Ambien®, Ambien CR®, Edluar®, Damixan®, Hypnogen®, Ivedal®, Lioran®, Myslee®, Nyta-mel®, Sanval®, Stilnoct®, Stilnox®, Stilnox CR®, Sucedal®, Zoldem®, Zolnod® e Zolpihexal®)** è un ipnotico non benzodiazepinico, che trova anche indicazione nel trattamento a breve termine dell'insonnia, grazie all'azione GABAergica, per affinità con i recettori GABA<sub>A</sub>. La sua posologia è in genere di 10 mg/die assunti prima di coricarsi, da ridursi in pazienti anziani, debilitati o con insufficienza epatica. Il suo utilizzo nell'ambito della patologie vertiginose, pur concepibile in situazioni particolari e periodi sicuramente brevi, appare d'altra parte limitato dai molteplici effetti collaterali, che risultano presenti a qualsiasi dosaggio e che possono comprendere: amnesia anterograda, allucinazioni, deliri, atassia, incoordinazione motoria, euforia e/o disforia, aumento dell'appetito, aumento della libido, impulsività, perdita di memoria, cefalea, insonnia di rimbalzo, tolleranza e tossicodipendenza. Una dose eccessiva di zolpidem può inoltre provocare sedazione eccessiva e una depressione della funzione respiratoria, che può progredire fino anche al coma e, eventualmente, alla morte, specialmente se in combinazione con alcol, oppiacei o altri depressori del SNC.

**C)** Nell'ambito della “**terapia eziologica**”, le valenze richieste risultano:

1. Azione antinfettiva (Aciclovir, terapie antibiotiche mirate);
2. Azione antiemicranica (Flunarizina, Pizotifene, Beta-bloccanti);
3. Azione “vascolare” comprendente a sua volta:
  - Normalizzazione dei fattori di rischio cardio-vascolari
  - Azione diretta sui fattori ematici (antiaggregante, anticoagulante, trombolitica)
  - Utilizzo di farmaci vasodilatatori.

**D)** Utilizzo di farmaci ad azione complessa, favorevoli al compenso vestibolare.

**1.** La **terapia “eziologica” antinfettiva** trova esplicazione nell'utilizzo di farmaci antivirali, tipo l'**Aciclovir** (es. **Zovirax®**), in alcune forme di labirintite virale erpetica evidente o di farmaci antibiotici mirati contro il germe in causa e alla dose massima consentita dall'eventuale tossicità del farmaco in labirintiti sierose e purulente complicanti le flogosi batteriche dell'orecchio medio.

**2.** Nella **terapia “eziologica” antiemicranica**, oltre alla Flunarizina (trattata in seguito), trovano posto i:

- I **Betabloccanti** (atenololo, metoprololo, nadololo e propranololo), agenti attraverso un effetto sui sistemi monoaminergici centrali, incluso quello serotoninergico. Essi sono controindicati in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, nel diabete mellito, nello scompenso cardiaco e nelle malattie vascolari periferiche. Vi è una controindicazione parziale in gravidanza. Atenololo e nadololo sono eliminati per via renale e presentano minor effetti collaterali a carico del SNC. La terapia deve essere cominciata a basse dosi ed aumentata progressivamente, se necessario, con possibilità di ridurla lentamente, al momento del controllo degli attacchi. La sospensione improvvisa di un beta-bloccante può indurre una cefalea da rebound con un aumento della frequenza degli attacchi e la comparsa di segni adrenergici, come un aumento della pressione arteriosa.
- Il **Pizotifene (Sandomigran®)** è un antagonista dei recettori della serotonina, con modesti effetti antiistaminici e colinergici. Nonostante il suo relativo abbandono nella profilassi antiemicrania cefalalgica a vantaggio di altre molecole, il suo utilizzo nel trattamento di profilassi della vertigine emicranica sembra ancora evidenziare ancora una buona efficacia, pur non essendo privo di effetti sfavorevoli, tra i quali in particolare l'aumento ponderale, che necessita di un'adeguata informativa preventiva (83-86). La dose abituale massima è di 1,5 mg/die ripartiti in tre volte/die, raggiungibile gradualmente dopo 3-4 giorni.

**3. La terapia “eziologica” della vertigine vascolare** prevede principalmente:

- A. la normalizzazione dei fattori di rischio cardio-vascolari, resa possibile mediante farmaci ad azione mirata sulle patologie di base concomitanti e se necessaria, anche sull’emodiluizione operata attraverso cauti salassi, come in caso di policitemia e di aumento dell’ematocrito;
- B. molecole ad azione diretta sui meccanismi patogenetici specifici coinvolti, comprendendo, in primis, farmaci ad azione diretta sui fattori ematici e in particolare con:
  - Azione antiaggregante, riducendo la formazione o l’azione dei segnali chimici che promuovono l’aggregazione piastrinica, come ad esempio attraverso l’**Acido acetilsalicilico** (es. **Cardioaspirina®**). Questo infatti inibisce irreversibilmente la cicloossigenasi, enzima chiave piastrinico nella sintesi delle prostaglandine, con durata d’azione pari alla durata delle stesse piastrine (7-10 giorni). La posologia della cardioaspirina è di 100 mg/die. La sua indicazione comprende le forme caratterizzate da alterazione cronica dei markers emoreologici. Il basso rischio di effetti collaterali e l’alta compliance ne hanno reso l’utilizzo particolarmente diffuso.
  - Azione anticoagulante, svolta attraverso due tipi di farmaci:
    - **L’Eparina (Calcieparina®, Croneparina®, ecc.)** è un anticoagulante iniettabile ad azione rapida (pochi minuti dall’iniezione endovenosa), a differenza degli anticoagulanti orali il cui effetto massimo può richiedere anche 8-12 ore, come il Warfarin. Il farmaco è somministrabile per iniezione sottocutanea profonda o per via endovenosa. La sua principale indicazione è rivolta ai casi di trombosi in atto, in associazione in seguito, alla somministrazione di anticoagulanti orali. Il meccanismo d’azione si fonda su un potenziamento dell’attività proteolitica dell’antitrombina III e una conseguente abolizione della formazione di fibrina e quindi una limitazione all’espansione dei trombi. La principale complicanza dell’eparina è rappresentata dall’emorragia, riducibile con l’infusione continua piuttosto che con la somministrazione intermittente e con l’eventuale ausilio della protamina solfato. Altre complicanze consistono nelle reazioni di ipersensibilità (shock, febbre, orticaria, brividi) e nella trombocitopenia. L’eparina è controindicata nei pazienti ipersensibili al farmaco, alle donne in gravidanza, nei pazienti con disturbi della coagulazione, negli alcolisti e nei soggetti sottoposti ad interventi chirurgici sull’encefalo, sull’occhio o al midollo spinale.

- Gli anticoagulanti orali cumarinici, rappresentati per esempio dal **Warfarin (Coumadin®)**, devono la loro azione sulle capacità di antagonizzare le funzioni di cofattore della vitamina K, provocando la produzione di fattori della coagulazione inattivi. La principale indicazione al loro utilizzo comprende le forme secondarie a cardiopatia ad alto rischio trombo-embolico. Gli effetti di Warfarin possono essere antagonizzati dalla somministrazione di vitamina K e risultano, a differenza dell'eparina, ostacolati da una più lenta comparsa d'azione (8-12 ore) e da una più lenta risoluzione (circa 24 ore). Il Warfarin può essere assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale. Gli effetti indesiderati comprendono principalmente l'emorragia e le interazioni con numerosi farmaci (alcol, cimetidina, cloramfenicolo, cotrimoxazolo, disulfiram, metronidazolo, fenilbutazone, acido acetil salicilico, barbiturici, glutetimide, griseofulvina, rifampicina).
- Azione trombolitica, svolta mediante farmaci in grado di attivare la conversione del plasminogeno in plasmina, una proteasi della serina che idrolizza la fibrina e che perciò dissolve i trombi. Tali farmaci, somministrabili principalmente per via endovenosa, comprendono la **Streptokinasi**, l'**Urokinasi** e da ultimo, l'**Attivatore tissutale del plasminogeno (tPA)**, che, a basse dosi, consentirebbe un'azione "fibrina selettivo", dal momento che, a differenza degli altri, ha il vantaggio di scindere solo la fibrina, senza che avvenga la degradazione indesiderata di altre molecole, in particolare del fibrinogeno. L'effetto indesiderato principale comprende l'emorragia. Le controindicazioni al farmaco comprendono i recenti accidenti cerebrovascolari, la gravidanza e le ferite in via di cicatrizzazione.

Nell'ambito dei farmaci ad azione vascolare diretta, gli anticoagulanti orali e gli enzimi trombolitici presentano sicuramente un maggior rischio di effetti collaterali, tale da non renderli facilmente utilizzabili al di fuori delle "Stroke Unit".

C. Nelle vertigini vascolari troverebbe indicazione inoltre un utilizzo di trattamenti emoreologici alternativi fondati su farmaci vasodilatatori, comprendendo:

- La **Papaverina (Papaverina Colridr®, Papaverina Hè Teofarma®, Papaverina Rit. Lirc. Hè®)**, vasodilatatore ad azione miolitica diretta, alcaloide dell'oppio, usata in medicina per le sue proprietà antispastiche, narcotiche e vasodilatatrici, è una sostanza completamente priva di effetti analgesici sul sistema nervoso centrale, determinando invece un effetto miorilassante

particolarmente spiccato a livello della muscolatura liscia delle grandi e medie arterie, soprattutto quando la muscolatura liscia si trovi in stato di ipertono. Per questo la Papaverina è indicata nelle vasculopatie su base spastica dei distretti coronarici, polmonari, splancnici, cerebrali e naturalmente labirintici, trovando così utilità specialmente nei pazienti anziani con problematiche vascolari (ipertensione e dislipidemia), con vasculopatie caratterizzate da spasmo arterioso piuttosto che da sclerosi dei vasi. La sua posologia risulta di 3-10 granuli nelle 24 ore e di 2-6 fiale nelle 24 ore, per via intramuscolare o sottocutanea. È controindicata in caso di ipersensibilità individuale accertata verso il prodotto, patologie epatiche, glaucoma, stenosi organiche digestive, emorragie in atto, infarto del miocardio, ictus recenti ed in caso di aritmie (blocco cardiaco atrio-ventricolare completo o depressione conduzione atrio-ventricolare) se somministrata per via endovenosa. L'impiego di papaverina deve avvenire con cautela in pazienti con riduzione della motilità gastrointestinale, con aritmie ipocinetiche, in trattamento con sulfamidici e betabloccanti e nei soggetti parkinsoniani trattati con levodopa (per antagonismo terapeutico). L'uso del medicinale nella gravidanza nell'allattamento è da limitarsi ai casi di stretta necessità, limitatamente a brevi periodi di tempo e sotto diretto controllo medico. La sua somministrazione deve essere interrotta in caso di comparsa di segni di ipersensibilità a livello epatico, quali ittero, eosinofilia, alterazione dei test di funzione epatica. La papaverina può indurre sonnolenza, disturbi gastrointestinali, con turbe dell'alvo, cefalea, astenia, rash cutanei, sudorazione, ipotensione ortostatica, vertigini e disturbi a livello epatico da reazione d'ipersensibilità (ittero, eosinofilia ed alterazioni dei test di funzionalità epatica). La somministrazione per via parenterale di alte dosi di papaverina può indurre aritmia cardiaca. I sintomi di un sovradosaggio possono includere nausea, vomito, stanchezza, depressione del sistema nervoso centrale, nistagmo, diplopia, diaforesi, vertigini, tachicardia sinusale, fino ad aritmie cardiache. Dopo sovradosaggio per via orale è stata riferita acidosi metabolica con iperventilazione, iperglicemia ed ipokaliemia.

- Il **Ciclandelato (Ciclospasmol®)** è una molecola spasmolitica, caratterizzata da un'azione diretta, di tipo papaverinico, sulla muscolatura liscia delle pareti vasali, che si instaura gradualmente e perdura nel tempo. Il ciclandelato migliora le condizioni metabolico-emodinamiche dei distretti cerebrali sia nell'ani-

male da esperimento che nell'uomo dove sembra contrastare il deterioramento intellettuale tipico dei cerebropatici, trovando pertanto un ampio campo di applicazione nelle varie affezioni connesse all'insufficienza circolatoria e nelle vasculopatie periferiche e cerebrali. Il Ciclandelato non possiede azione ipotensiva a lungo termine, pertanto non dispensa da trattamento specifico della ipertensione arteriosa. Da recenti studi farmacologici e biochimici è emerso l'aspetto multifattoriale del suo meccanismo d'azione: 1) affinità di legame specifico con i recettori b2.adrenergici; 2) antagonismo nei confronti dell'accumulo intracellulare di calcio; 3) inibizione dell'enzima fosfodiesterasi di piastrine umane; 4) inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da agenti quali trombina, ADP, PAF; 5) inibizione dell'HMGCoA reduttasi (che condiziona la sintesi del colesterolo) e dell'enzima aldoso-reduttasi. La sua posologia risulta di 2 compresse rivestite 2 volte al giorno, al mattino e alla sera o dopo i due pasti principali. Il Ciclandelato è controindicato in caso di nota ipersensibilità al farmaco. Particolari precauzioni dovrebbero essere adottate nei pazienti con gravi affezioni coronariche obliteranti, con glaucoma o in soggetti con recenti accidenti cerebrovascolari (4 settimane almeno), per possibile allungamento del tempo di emorragia dovuto agli effetti vasodilatatori del farmaco. Non sono mai state ravvisate interazioni farmacologiche negative né incompatibilità d'uso con altri farmaci di comune impiego nella terapia pertinente. Il Ciclandelato non compromette la capacità di guidare e l'uso di macchine e deve essere utilizzato in gravidanza ed allattamento solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico. Gli effetti indesiderati comprendono lievi arrossamenti del volto, cefalea, senso di stanchezza e tachicardia (solo nelle prime settimane), modesti disturbi gastrointestinali (minimizzabili somministrando il medicamento con i pasti o con antiacidi), manifestazioni allergiche cutanee (reversibili dopo interruzione del trattamento). Non emergono in Letteratura sindromi da iperdosaggio, essendo ben tollerato anche nei trattamenti prolungati.

- Lo **Xantinolo Nicotinato (Complamin®)** è un coadiuvante nel trattamento delle vasculopatie periferiche. Lo xantinolo nicotinato esplica una serie di azioni farmacologiche che possono essere verificate clinicamente e sperimentalmente: diminuisce le resistenze vascolari periferiche, aumenta la gittata cardiaca, riduce la pressione venosa, attiva la fibrinolisi, diminuisce il tasso di fibrinogeno aumentato, inibisce la tendenza all'aggre-

gazione delle piastrine, aumenta la sintesi dei piridin nucleotidi (NAD e NADP) e la concentrazione degli adenin nucleotidi (AMP, ADP e ATP) e infine inibisce la lipolisi e riduce i tassi di colesterolo e dei trigliceridi aumentati. La sua posologia è variabile, in genere per via orale da 900 mg a 1800 mg, prima o durante i pasti, precedibile eventualmente da un trattamento, anche massivo da 1500 a 9000 mg, per fleboclisi o per via intramuscolare. È controindicato in caso di ipersensibilità nota verso il prodotto, affezioni cardiache scompensate, emorragie acute, infarto cerebrale, infarto miocardico in fase acuta (è sconsigliato l'uso del prodotto anche in caso di insufficienza coronarica per il pericolo di infarto miocardico), associazione con farmaci IMAO, con simpaticolitici o con ganglioplegici ed ulcera gastroduodenale in fase evolutiva. Nei pazienti con pressione labile o in soggetti ipertesi con forte componente vasospastica, la terapia va effettuata sotto attento controllo medico. Utilizzando soluzioni per infusione, è necessario tenere sotto stretta sorveglianza i pazienti con insufficienza cardiaca grave, edema polmonare, oliguria o anuria. In caso di somministrazione prolungata e ad alte dosi: controllare la glicemia nei diabetici e sorvegliare attentamente i soggetti con iperuricemia di notevole entità, o con insufficienza epatica grave (transaminasi, fosfatasi alcalina). Dal punto di vista interattivo farmacologico, non si consiglia la somministrazione contemporanea con ganglioplegici e simpaticolitici. Precauzioni particolari devono essere attuate in donne in stato di gravidanza, nelle quali la sostanza va somministrata solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico e nei soggetti con labilità pressoria e con forte componente vasospastica, nei quali lo Xantolino Nicotinato può causare una diminuzione della pressione arteriosa. Non presenta alcun effetto sulla capacità di guida da parte dei pazienti. Nonostante sia un farmaco di solito ben tollerato, tra gli effetti indesiderati si annovera l'insorgenza di arrossamento della cute e sensazione di calore (al viso e nella metà superiore del corpo), prurito, eritemi e raramente ipotensione arteriosa. Con il proseguo della terapia, nella maggior parte dei casi, queste reazioni collaterali scompaiono dopo una decina di giorni o, almeno diminuiscono di intensità. È comunque consigliabile preavvertire il paziente dell'insorgenza di tali fenomeni.

- Il **Naftidrofurile (Praxilene®)** è un vasodilatatore periferico, particolarmente dotato di attività vasodinamica ed eumeta-

lica, a livello di tessuto nervoso e muscolare. Il Naftidrofurile esplica le sue attività terapeutiche con i seguenti meccanismi d'azione: 1) attivazione della circolazione per azione spasmolitica diretta (8 volte superiore a quella della papaverina); 2) neutralizzazione delle sostanze algogene (bradichinina), accumulatesi nei tessuti in stato di sofferenza ischemica; 3) attività anestetica locale (4.8 volte superiore rispettivamente a quella della novocaina); 4) effetto antiaterogeno plasmatico, che si traduce nella riduzione delle beta – lipoproteine sieriche e del colesterolo. In ambito clinico, trova soprattutto indicazione nel trattamento delle ulcere venose croniche. La sua posologia è di 1 compressa rivestita a rilascio modificato da 200 mg, 2 o 3 volte al giorno, durante i pasti. Le controindicazioni comprendono l'ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o l'assunzione di farmaci antiaritmici e betabloccanti. Come per ogni farmaco attivo sulla vasodilatazione, l'uso di Naftidrofurile non è indicato nelle emorragie cerebrali recenti. Occorre evitare l'associazione con antiaritmici e betabloccanti, che potrebbero avere un effetto additivo. Nelle donne in stato di gravidanza, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. Il farmaco inoltre non influenzerebbe le capacità di guida e di vigilanza. Gli effetti indesiderati comprendono cefalea, nausea, vertigini, diarrea, anoressia ed eruzione cutanea. In caso di sovradosaggio, possono manifestarsi disturbi della conduzione intracardiaca e/o un effetto convulsivante.

- La **Raubasina (Lamuran®)**, alcaloide della Rauwolfia Serpentina, è un farmaco vasodilatatore coadiuvante nel trattamento dei disturbi dell'irrorazione arteriosa periferica. Essa svolge un'azione vasodilatatrice, incrementando contemporaneamente il flusso arterioso e quindi l'irrorazione specie dei distretti periferici e cerebrali, consentendo di evitare indesiderabili riduzioni pressorie, eventualmente attribuibili alla vasodilatazione stessa. L'azione vasodilatatrice sui vasi arteriosi sarebbe dovuta a: 1) una componente rilassante diretta sulla muscolatura liscia arteriosa; 2) una componente simpaticolitica (alfa-1 antagonista); 3) una componente centrale con inibizione dei centri vasomotori bulbari. La Raubasina inoltre non influenza sfavorevolmente il metabolismo dei carboidrati e perciò può essere impiegata anche nel trattamento dei disturbi dell'irrorazione ematica in soggetti diabetici. La terapia di attacco: 1-2 fiale al dì (10-20 mg) per iniezione



endovenosa lenta o per iniezione intramuscolare, per almeno una settimana oppure 1 confetto 3 volte al giorno, oppure 40 gocce 3 volte al dì (la somministrazione intramuscolare può occasionalmente causare l'insorgenza di dolore in sede d'iniezione). La via parenterale può essere associata a quella orale e viceversa, non superando complessivamente la dose di 80 mg (20 mg per via parenterale e 60 mg per os). La terapia di mantenimento consiste invece in 1-2 confetti/die oppure 20 gocce (= 10 mg) 3-4 volte/die, fino ad un massimo di 40 gocce 3 volte al dì. In casi particolarmente gravi si può salire fino a 1 confetto 3 volte/die, associandovi una terapia parenterale (endovenosa o intramuscolare) con 1 fiala al giorno. È controindicata in caso di ipersensibilità al farmaco, gravi cardiopatie, sindromi emorragiche, ipertensione endocranica, insufficienza cardiaca scompensata, stenosi valvolare, forte riduzione del letto circolatorio polmonare, glaucoma, primi tre mesi di gravidanza, o durante o nelle due settimane successive al trattamento con IMAO. Particolare cautela deve essere prestata al trattamento di pazienti anziani cardiopatici scompensati e negli asmatici (per rischio di crisi indotte). Dal punto di vista interattivo farmacologico, qualora si somministrino contemporaneamente farmaci ipotensivi, specie a base di reserpina, va tenuto presente che la Raubasina agisce in senso potenziante, rendendo spesso necessaria una riduzione della dose. Il farmaco è controindicato durante i primi tre mesi di gravidanza. Successivamente e durante l'allattamento il farmaco va somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Il farmaco, ai normali dosaggi terapeutici, non altera lo stato di vigilanza sull'uso di macchine. Il farmaco è in genere ben tollerato, essendo stato rilevato, in qualche raro caso, vertigini, ipotensione, sudorazione, rossore al volto, dopo iniezione endovenosa rapida e somministrazione di dosi elevate (oltre 20 mg). Tali manifestazioni si evitano per lo più iniettando il farmaco lentamente ed attenendosi alle dosi consigliate. È stata altresì occasionalmente segnalata la comparsa di confusione mentale, tachicardie, nausea, reazioni allergiche. In caso di disturbi cardio-circolatori o altri disturbi generali, può essere necessaria la sospensione della terapia. In caso di sovradosaggio, i disturbi in genere provocati consistono in ipotensione, tachicardia, vertigini, sudorazione, eccitazione psichica, sedazione e reazioni cutanee su base allergica.

D. Nell'ambito della “**terapia patogenetica**” trovano indicazione le valenze:

1. Antidropica (Glicerolo, Mannitolo, Diuretici)
2. Antiedema (Desametasone)
3. Antiinfiammatori (?): FANS.

**1.** Un'azione patogenetica antidropica trova ampia utilizzazione nella Malattia di Ménière, al fine di ridurre lo scompenso cocleo-vestibolare acuto indotto dall'idrope endolinfatica, in associazione a farmaci vestibolosoppressori ed antiemetici.

Ciò può realizzarsi, in fase acuta, mediante la somministrazione endovenosa di agenti osmosattivi (Glicerolo e Mannitolo) che si propongono di richiamare fluidi dagli spazi labirintici, per altro con la limitazione di un breve effetto depletivo (esauribile in poche ore) e con l'impossibilità di somministrazioni ripetute che risulterebbero mal tollerate per il paziente.

- Il **Glicerolo** è un agente depletivo di natura osmotica utilizzabile nell'idrope endolinfatica, ed utilizzabile ad un dosaggio di circa 0,5-0,75 g/kg. I suoi effetti collaterali comprendono cefalea, ipertensione e secchezza delle fauci.
- Il **Mannitolo** è invece l'agente iperosmotico più utilizzato in Italia e risulta costituito da uno zucchero a 6 atomi di carbonio, ottenuto per riduzione del mannosio. Tale diuretico osmotico svolge la sua azione aumentando la pressione osmotica dell'ultrafiltrato a livello dei nefroni renali, permettendo, grazie alle sue caratteristiche chimico-fisiche, una maggior escrezione di acqua piuttosto che di sodio. Il mannitolo è impiegato come diuretico, in casi d'ipertensione, in stati edematosi e per diminuire la pressione intracranica, intraoculare (glaucoma) ed intrauricolare. Una volta assunto per via orale, l'escrezione renale avviene entro circa 1 ora dall'assunzione. Le controindicazioni comprendono un'ipersensibilità ai componenti della formulazione, lo scompenso cardiaco, l'anuria, la congestione polmonare e/o l'edema di grado notevole, un grave stato di disidratazione, la gravidanza, l'età pediatrica e l'emorragia intracranica. Come effetti indesiderati si possono verificare nausea, vomito, cefalea, confusione e disorientamento. Sono stati segnalati anche edema polmonare, squilibri elettrolitici, secchezza delle fauci, acidosi, polidipsia, diarrea, ritenzione urinaria, edema, visione annebbiata, brachialgia, necrosi cutanea, tromboflebite, vertigine, orticaria, ipotensione, ipertensione, aritmie cardiache.

Anche l'utilizzo di farmaci ad azione diuretica trova il suo presupposto fisiopatogenetico nell'azione anti-idropica, al fine di favorire una riduzione della ritenzione idrica ed antagonizzare pertanto il transitorio aumento

della pressione endolinfatica nel trattamento della Malattia di Ménière. I diuretici maggiormente utilizzati sono rappresentati da:

- I **Diuretici Tiazidici**, come l'**Idroclorotiazide (Esidrex®, Moduretic®)** o il **Clortalidone (Igroton®)**, mediante un'inibizione del riassorbimento renale di Sodio e di Cloro nella membrana del tubulo distale, determinano un aumento dell'escrezione di Na e Cl senza modificazioni dell'equilibrio acido-base, una perdita di potassio, una riduzione dell'escrezione urinaria di Calcio e una riduzione delle resistenze vascolari periferiche con effetti ipotensivi permanenti. Gli effetti indesiderati più comuni comprendono pertanto l'ipokaliemia, l'iperuricemia, l'ipotensione ortostatica, l'ipercalcemia, l'iperglicemia. Utile pertanto l'associazione con un risparmiatore di potassio (spironolattone o triamterene). Il Clortalidone, rispetto all'idroclorotiazide, ha una durata d'azione molto più lunga. La loro azione più blanda rispetto ad altri farmaci della stessa classe, insieme alla limitazione degli effetti indesiderati, li rendono più favoriti nella prevenzione dell'idrope.
- I **Diuretici risparmiatori di potassio**, comprendono farmaci ad azione sul tubulo distale renale, inibendo il riassorbimento di Na e la secrezione di K e di H e vengono spesso utilizzati in associazione con il tiazidico. Sono rappresentati dal:
  - Lo **Spironolattone (Aldactone®, Spirolang®, Uractone®)**, agente inibente gli scambi renali Na/K antagonizzando l'azione dell'Aldosterone sui siti intracellulari citoplasmatici. Suo metabolita attivo è il Canrenone, disponibile anche in commercio sotto forma di **Canreonato di potassio (Kanrenol®)** alla dose di 100 mg ogni 24 ore per 10 giorni. Gli effetti indesiderati comprendono un'attività ormonale (ginecomastia, irregolarità mestruali), un'iperkaliemia, la nausea, la letargia e la confusione mentale.
  - Il **Triamterene**, agente inibente i canali Na/K tubulari distali indipendentemente dall'azione dell'Aldosterone. I suoi effetti collaterali includono crampi alle gambe e possibilità di aumento dell'azoto ureico o di acido urico e ritenzione di potassio.
- I **Diuretici inibitori dell'anidrasi carbonica**, come l'**Acetazolamide (Diamox®)**, agente inibitore dell'anidrasi carbonica a livello tubulare renale prossimale, favorendo l'escrezione di ioni sodio e potassio e la ritenzione di ioni idrogeno. L'effetto diuretico dell'acetazolamide risulta piuttosto debole rispetto ad altri farmaci della stessa classe. Gli effetti indesiderati comprendono l'acidosi metabolica, la perdita di potassio, la sonnolenza e le parestesie.
- I **Diuretici dell'ansa**, come la **Furosemide (es. Lasix®)**, agenti inibenti il cotrasporto renale di sodio, potassio e cloro nel tratto

ascendente dell'ansa di Henle, con un meccanismo d'azione particolarmente più rapido rispetto ad altri farmaci della stessa classe. Gli effetti indesiderati comprendono l'ototossicità, l'iperuricemia, l'ipovolemia acuta (shock, ipotensione e aritmie cardiache) ed ipokaliemia (antagonizzabile da incrementi del potassio dietetico o da diuretici risparmiatori di potassio).

L'assenza di lavori scientifici giustificanti un effetto positivo dei diuretici in generale (come emerge da una recente revisione Cochrane del 2006) e le numerose prove a favore di una serie di effetti collaterali in soggetti predisposti derivanti dall'uso prolungato dei diuretici (acidosi metabolica con ipokaliemia e ipocloremia, parestesie alle estremità e disturbi gastrointestinali, iperuricemia, nefrocalinosi, insufficienza renale ed epatica), portano oggi a limitarne l'utilizzo prolungato nel tempo e a favorirne invece la somministrazione, anche in dosi consistenti, alla prima insorgenza dei sintomi cocleari.

**2. La terapia antiedemigena**, come il **Desametasone (Decadron®)**, **Luxazone®**, **Visumetazone®**), come la terapia diuretica, rientra nella terapia patogenetica delle vertigini. Il Desametasone trova infatti un'indicazione prioritaria nel tentativo di ridurre la durata dell'episodio vertiginoso nella Malattia di Meniere e nella Neurite Vestibolare, al fine di ridurre la flogosi e di facilitare il compenso, in associazione a una precoce mobilitazione ed eventualmente anche a ginnastica vestibolare (dosi variabili da 30 mg/die di prednisolone orale fino a 500/mg/die di idrocortisone per infusione a scalare fino ad un massimo di 8-10 giorni). Diversi potrebbero essere i meccanismi patogenetici coinvolti: una modulazione del compenso, riduzione della risposta immune dell'orecchio interno<sup>13</sup>, un effetto antiedemigeno sul nervo<sup>13</sup> o un effetto antiemetico.

Anche nelle labirintiti sierose complicanti le flogosi batteriche, accanto alla preminente azione antibiotica, appare utile ed ammesso anche il trattamento steroideo.

Così pure, risulta utile il ricorso alle terapie corticosteroidi nelle labirintopatie ad eziopatogenesi autoimmune.

**3.** Non è stato ancora ben definita invece l'esistenza di un preciso ruolo patogenetico dei FANS nel trattamento dell'instabilità da colpo di frusta.

**E)** I Farmaci **ad attività mista** comprendono molecole agenti a livello vascolare sull'attività microcircolatoria, sulla neurotrasmissione modulatore cerebrale e/o sul metabolismo neuronale, comprendendo in questo gruppo molto eterogeneo:

- Istamino-simili (Betaistina);
- Calcio-antagonisti (Cinnarizina, Flunarizina, Nimodipina).
- Farmaci ad azione complessa (Nicergolina, Buflomedil, Diidroergocriptina, Diidroergotossina, Piribedil, Pentossifillina, Ginkgo Biloba, Vincamina, Piracetam, Citicolina, Carbogeno).
- Antiepilettici (Fenitoina, Gabapentin, Carbamazepina).
  - La **Betaistina (Microser®)**, **Vertiserc®**) è un agonista istamingergico, che ha dimostrato un'azione vasodilatatoria a livello del microcircolo labirintico cocleare e un'azione di inibizione dei nuclei vestibolari grazie all'azione H3 antagonista<sup>17</sup> ed H1/H2 agonista. Tale attività da un lato favorisce il flusso ematico a livello vestibolo-cocleare e dall'altro promuove il rilascio d'istamina o di altri neurotrasmettitori a livello dei nuclei vestibolari, con conseguente riduzione dell'attività elettrica degli stessi e con effetto pertanto antivertiginoso. Studi sperimentali sugli animali di laboratorio hanno evidenziato una azione di miglioramento del flusso ematico, una normalizzazione dell'attività delle cellule cigliate esterne dei recettori vestibolari un miglioramento delle funzioni del sistema vestibolare istamingergico centrale. Nella Malattia di Ménière, in particolare, una serie di studi clinici sembrano provare una efficacia nella riduzione del numero e della intensità delle crisi vertiginose mentre meno significativi appaiono gli effetti sui altri sintomi quali l'ipoacusia, gli acufeni e la fullness. Essendo l'effetto della Betaistina dose-dipendente, numerosi studi in Letteratura hanno evidenziato l'elevata efficacia della Betaistina a dosaggi compresi tra 32 e 48 mg/die e per periodi variabili da 5 a 3 mesi, con elevate percentuali di successo terapeutico rispetto al placebo, anche di oltre il 90%. Il suo utilizzo d'altra parte trova ragione soprattutto nel trattamento cronico a lungo termine dei disturbi vertiginosi, grazie ad una azione di accelerazione sul compenso vestibolare, anche in pazienti sottoposti ad esercizi di rieducazione vestibolare<sup>4,15</sup>.
  - Nell'ambito dei farmaci a possibile azione vestiboloplegica, ricordiamo anche i **Calcioantagonisti**, con effetto antivertiginoso documentato da diversi Autori, grazie anche all'attività anticolinergica e/o antistaminica posseduta da questa classe farmacologica<sup>11,12</sup>. Accanto al buon effetto antivertiginoso, i calcioantagonisti trovano una loro efficacia anche come farmaci ad attività patogenetica di prevenzione nel trattamento della Malattia di Ménière e della "Vertigine Ricorrente Benigna", dal momento che molti di questi pazienti presentano un'alta prevalenza di emicrania<sup>13</sup>. In virtù delle sue proprietà emoreologiche, anticolinergiche e antigabaergiche (con con-

seguinte inibizione sulla risposta vestibolo-oculomotoria), la Nimodipina può essere utilizzata con efficacia nella prevenzione della Malattia di Ménière, a fronte anche degli scarsi effetti collaterali. Fanno parte di questa classe:

- La **Cinnarizina (Cinazyn®, Stugeron®, Toliman®)** è un debole antagonista dei canali per il calcio, previene la vasocostrizione attraverso il blocco dell'ingresso del calcio extracellulare nelle fibroculture vascolari lisce vasali ed esercita un'azione antagonista sui recettori H1. Le sue indicazioni comprendono le turbe vascolari centrali e periferiche, specialmente su base arteriosclerotica e post-traumatica, le sequele post-apoplettiche o i disturbi vestibolari di natura funzionale ed organica, compresa la cinetosi in virtù delle sue azioni antimuscariniche ed anti-staminiche. La posologia consigliata, dose dipendente, comprende: 1) per le turbe della circolazione cerebrale, 25 gocce per 2 volte/die o 1 capsula da 75 o 100 mg per 2 volte/die; 2) per il trattamento dei disturbi vestibolari, 8 gocce per 3 volte/die o 12 gocce per 2 volte/die; 3) per la cinetosi, 8 gocce da assumere mezz'ora prima di intraprendere il viaggio e da ripetere ogni 6 ore. La Cinnarizina deve essere preferibilmente assunta dopo i pasti, usando particolare cautela nei soggetti anziani e senza mai superare le dosi massime consigliate. Gli effetti collaterali includono sonnolenza, disturbi gastro-intestinali, generalmente transitori. In caso di trattamenti di lunga durata, possono comparire fenomeni extrapiramidali nei pazienti anziani. Le controindicazioni comprendono l'ipersensibilità individuale accertata per il farmaco, l'ictus cerebrale in fase acuta, l'ipotensione, l'insufficienza cardiaca congestizia o le aritmie. Le interazioni farmacologiche possono determinare un potenziamento degli effetti antistaminici con ipnotici, sedativi e con altre sostanze ad azione anticolinergica e a effetto depressivo sul SNC. Gli IMAO e gli antidepressivi triciclici aumentano in particolare l'effetto antimuscarinico e sedativo.
- La **Flunarizina (Flugeral®, Flunagen®, Gradient®, Issium®, Sibelium®, Vasculene®)**, derivata dalla Cinnarizina, presenta come meccanismo d'azione un blocco dei canali del calcio, un'inibizione della vasocostrizione, un'attività anticonvulsivante ed un bloccante dopaminergico. Le sue azioni prevalenti consistono nel trattamento profilattico dell'emigrania e nel trattamento sintomatico delle vertigini vestibolari dovute ad alterazioni funzionali del sistema vestibolare. La posologia della dose di attacco più comune è in genere di 10 mg in genere serali,

da ridursi a 5 dopo i 65 anni. Nella terapia di mantenimento, la dose deve essere possibilmente ridotta e somministrata a giorni alterni e comunque per un periodo non superiore ai 6 mesi. Gli effetti collaterali comprendono sonnolenza e/o astenia (di norma transitori), aumento di peso e/o aumento dell'appetito. Nel trattamento a lungo termine, sono stati segnalati depressione e disturbi extrapiramidali, per i quali risultano particolarmente a rischio gli anziani. Con minor frequenza si segnala galattorrea (da incremento della prolattina per azione antidopaminergica), nausea, insonnia, ansietà, secchezza delle fauci, dolori muscolari ed eruzioni cutanee. È controindicata in soggetti con depressione in atto o pregressa, con Morbo di Parkinson o con altri disturbi extrapiramidali (tremori, acatisia, rigidità, bradicinesia, discinesie oro-facciali), in soggetti con disturbi cardio-circolatori (ipotensione, insufficienza cardiaca congestizia e aritmie), o in caso di gravidanza e di allattamento. La concomitante assunzione d'ipnotici, di alcool e di IMAO possono causare un'eccessiva sedazione.

- Meno utilizzata ma comunque appartenente alla stessa classe è la **Nimodipina (Nimodop®, Periplum®)**, calcioantagonista e inibente l'ingresso del calcio in vari tipi di cellule e in particolare, nelle cellule muscolari lisce dei vasi arteriosi cerebrali, inibendo pertanto la vasocostrizione cerebrale. Il suo utilizzo comprende la prevenzione e la terapia dei deficit neurologici ischemici e del vasospasmo cerebrale, anche conseguente a emorragia subaracnoidea. La posologia è in genere rappresentata da 1 compressa o 15 gtt (30 mg) per 3 volte al giorno, aumentabili fino a 60 mg per 3 volte al giorno, lontano dai pasti. Gli effetti indesiderati comprendono cefalea, disturbi gastro-intestinali, nausea, vertigini, astenia, rash cutanei e ipertensione. La controindicazione è rappresentata dall'ipersensibilità individuale accertata per il farmaco, nonché dalla gravidanza e dall'allattamento. Maggior precauzione deve realizzarsi nei soggetti ipertesi in trattamento, per il rischio di ipotensione o in pazienti con disturbi cardio-circolatori (ipotensione, insufficienza cardiaca congestizia e aritmie). Infine, la terapia con Nimodipina deve essere sospesa ogni qual volta che compaiono dolori toracici durante il trattamento.
- Farmaci ad azione complessa:
  - La **Nicergolina (Cebran®, Nicergolina Ang®, Nicergolina Sandoz®, Sermion®)** appare indicata nelle turbe metabolico-vascolari cerebrali acute e croniche da arteriosclerosi, nella

trombosi, nell'embolia cerebrale, nell'ischemia cerebrale transitoria, nelle turbe metabolico-vascolari periferiche (arteriopatie organiche e funzionali degli arti, morbo di Raynaud, altre sindromi da alterata irrorazione periferica) e in generale nelle vertigini centrali tipiche dell'età avanzata. In generale alle dosi terapeutiche, la Nicergolina non modifica la pressione arteriosa, pur provocando nei soggetti ipertesi una graduale diminuzione dei valori pressori, potenziando l'effetto dei farmaci anti-ipertensivi. La Nicergolina ha dimostrato in generale di migliorare le condizioni metabolico-ematiche del distretto cerebrale ed appare inoltre dotata di attività antiaggregante piastrinica, svolgendo inoltre favorevoli effetti emoreologici. La posologia per via orale consiste in 5-10 mg per 3 volte al giorno a intervalli regolari (preferibilmente lontano dai pasti e per periodi prolungati). Per via intramuscolare, la dose consigliata è di 2-4 mg (2-4 ml) due volte al giorno. In fleboclisi lenta, la dose raccomandata è di 4-8 mg per dose in 100 ml di soluzione fisiologica salina o glucosata. L'unica vera controindicazione all'utilizzo della Nicergolina è rappresentata dall'ipersensibilità idiosincrasica al farmaco. Dal punto di vista interattivo farmacologico, la nicergolina può potenziare l'effetto dei farmaci antiipertensivi. Ciò spiega, perché, seppur in generale alle dosi terapeutiche la Nicergolina non modifica la pressione arteriosa, nei soggetti ipertesi può indurre graduale diminuzione dei valori pressori. Anche nei pazienti iperuricemici o con anamnesi di gotta e/o in trattamento con farmaci che possono interferire con il metabolismo e l'escrezione dell'acido urico, il farmaco va somministrato con cautela. Benché negli studi tossicologici la nicergolina non abbia dimostrato alcuna attività teratogena, nelle donne in stato di gravidanza il prodotto deve essere somministrato in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del Medico. Non sono note interferenze sulla capacità di guida e sull'uso di macchine. Tra gli effetti indesiderati, in rari casi, sono stati rilevati effetti collaterali in genere non gravi, quali ipotensione e vertigini, disturbi gastrici, senso di calore, rossore cutaneo, sonnolenza, insonnia. In rari casi sono stati rilevati effetti collaterali clinicamente non gravi, quali ipotensione e vertigini, disturbi gastrici, senso di calore, rossore cutaneo, sonnolenza, insonnia. Non sono stati descritti in letteratura casi di sovradosaggio.

- Il **Buflomedil** (**Buflan®**, **Buflan retard®**, **Buflocit®**, **Buflocit retard®**, **Flomed®**, **Irrodan®**, **Loftyl®**, **Loftyl Plus®**) viene solitamente utilizzato nell'insufficienza circolatoria arteriosa degli arti,



nella sindrome e malattia di Raynaud, nella claudicatio intermittens e in diverse manifestazioni di insufficienza cerebrovascolare (vertigine, tinnito, deterioramento mentale, alterazione della personalità, labilità della memoria e della capacità di concentrazione, disorientamento spazio-temporale, sequele della apoplessia cerebrale e degli interventi di neurochirurgia). Le esperienze farmacologiche hanno dimostrato che il buflomedil aumenta il flusso ematico senza provocare variazioni delle costanti emodinamiche, quali la pressione arteriosa. Si ritiene che il buflomedil cloridrato esplichi differenti azioni: 1) calcio antagonista simile, a livello delle fibrocellule muscolari lisce presenti negli sfinteri arteriolar precapillari che impedisce perciò lo spasmo delle arteriole e dei vasi periferici più piccoli; 2) inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da collagene, ADP, adrenalina, migliorando il flusso ematico a livello microcircolatorio; 3) migliora la deformabilità della membrana eritrocitaria quando questa tende ad irrigidirsi in condizioni di acidosi tissutale; 4) riduce il consumo dell'O<sub>2</sub> tissutale senza che si instaurino fenomeni di ipossia o anossia cellulare e senza influenzare negativamente il meccanismo di respirazione cellulare; 5) inibisce l'attivazione alfa adrenergica ostacolando la contrazione delle fibrocellule della muscolatura liscia arteriolare causata dalla noradrenalina, esplicando un'azione vasodilatatrice. La posologia per via orale è in genere di 300-600 mg/die e per via parenterale 50-200 mg/die, in dosi suddivise. Le controindicazioni all'utilizzo di tale farmaco sono rappresentate dall'ipersensibilità al farmaco, dai primi tre mesi di gravidanza e durante l'allattamento. Dal momento che il prodotto può causare sonnolenza e vertigini, si consiglia particolare prudenza nei pazienti con attività che richiedono integrità del grado di vigilanza (guida di autoveicoli, ecc.). Il farmaco non presenta rischi di assuefazione o di farmaco-dipendenza. Non si conoscono finora interazioni con altri farmaci. Il Buflomedil è di norma ben tollerato sia per trattamenti brevi che prolungati, presentando, occasionalmente, disturbi gastrointestinali (gastralgie, pirosi e nausea), cefalea, vertigini, sonnolenza, insonnia, vampate di rossore e prurito. Sono stati segnalati, a seguito dell'uso del Buflomedil, anche alcuni casi di tachicardia, fibrillazione atriale, aumento della creatinemia, aumento del flusso mestruale, ipertensione, aumento della diuresi, epistassi, psoriasi. L'iperdosaggio si manifesta con tachicardia e ipotensione.

- La **Diidroergocriptina (Daverium®)** è un alcaloide diidrogenato della segale cornuta con attività adrenosimpaticolitiche,

che ha recentemente dimostrato di possedere, oltre ad un'attività dopamino-agonista, anche un'attività neuroprotettiva. L'azione neuroprotettiva si esplica attraverso un'azione diretta della diidroergocriptina di aumento del contenuto intracerebrale di glutazione ridotto, importante fattore endogeno di protezione (scavenger) contro la citotossicità dei radicali liberi dell'ossigeno altamente reattivi, proteggendo dal danno neuronale indotto sia in modelli "in vitro" (invecchiamento o stimolo eccito-tossico) sia in modelli "in vivo" (invecchiamento, ischemia o neuro-tossine). L'alfa-diidroergocriptina inoltre è in genere dotata di elevata affinità per i recettori dopaminergici nei confronti dei quali ha una potente attività agonista sia nel sistema tubero-infundibolare o limbico che nel sistema nigro-striatale e per queste sue proprietà risulta particolarmente utile nel trattamento delle sindromi da carenza dopaminergica. Da ciò deriva pertanto la sua utilità nel trattamento delle turbe vascolari cerebrali e periferiche, così come in neurologia viene utilizzata nel trattamento della cefalea e del Morbo di Parkinson e in ginecologia nel trattamento della iperprolattinemia. La dose iniziale consigliata è di 5 mg due volte al giorno, fino ad un dosaggio di mantenimento di 60-120 mg/die, da raggiungere gradualmente e con aumenti bisettimanali di 5 mg/die. Le sue controindicazioni comprendono l'ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti, la gravidanza accertata o presunta, le età pediatriche e in relazione al suo effetto inibitorio sulla secrezione latte, l'uso del prodotto è, inoltre, controindicato durante l'allattamento al seno. Particolare precauzioni dovrebbero essere utilizzate durante la guida o l'uso di macchinari (per l'aumentato rischio di sonnolenza), nelle donne con galattorea, amenorrea prolattino-dipendente o disturbi mestruali (per possibile recupero di fertilità) ed infine, se somministrato ad alte dosi, anche nei pazienti con anamnesi di disturbi psicotici, gravi affezioni cardiovascolari, ulcera peptica od emorragie gastroenteriche. Nell'ambito delle potenziali interazioni, non si può escludere la possibilità di interazioni tra alfa-diidroergocriptina e farmaci psico-attivi o ipotensivi, in relazione ad un possibile effetto potenziante. Il principale effetto collaterale della Diidroergocriptina è rappresentato dalla sonnolenza, seguito, in alcuni soggetti, da nausea, vomito, gastralgia, pirosi, dispepsia, stipsi, vertigini, ipotensione, ipotensione ortostatica, lipotimia, astenia, ansia, cefalea e tachicardia. Gli effetti collaterali si manifestano in genere durante i primi giorni di terapia e sono generalmente transitori. Un eventuale sovradosaggio può

essere causa di ipotensione, nausea e vomito, antagonizzabili con la somministrazione di metoclopramide come antidoto.

- La **Diidroergotossina (Hydergina®, Hydergina Press®)** interagisce con i sistemi neurotrasmettitoriali monoaminergici (specie dopaminergici) e svolge un effetto riattivante sul metabolismo neuronale. In particolare, agisce sul sistema nervoso centrale, stimolando il sistema dopaminergico e serotoninergico ed esercitando un'influenza sul metabolismo energetico cerebrale. Ricerche effettuate utilizzando la Diidroergotossina marcata hanno messo in evidenza uno spiccato tropismo del farmaco per la frazione sinaptosomiale della cellula nervosa. Risulta particolarmente indicata nei casi di disturbi legati all'insufficienza cerebrale senile (confusione e disorientamento, ridotta vivacità mentale, diminuita memoria dei fatti recenti, scarsa cura della persona, calo di motivazione e iniziativa, indifferenza all'ambiente, scarsa socievolezza, labilità emotiva, irritabilità, scarsa cooperazione, ansietà, umore depresso, affaticabilità). La posologia orale è di circa 4.5 mg/die, sotto forma di compresse o di gocce. La principale controindicazione è rappresentata dall'ipersensibilità verso i componenti. È necessaria ricorrere a particolare cautela nei casi di associazione a farmaci deprimenti il SNC o in caso di grave bradicardia e nei pazienti ipertesi, dal momento che, dopo somministrazione parenterale, potrebbe determinarsi un'ipotensione posturale. Dal punto di vista interattivo farmacologico, va evitata l'associazione del farmaco con i simpaticomimetici e con i vasocostrittori. Dai dati sperimentali e clinici, non sono mai emersi elementi che consiglino particolari precauzioni in gravidanza ed allattamento, nè risultano controindicazioni nella capacità di guidare veicoli. La Diidroergotossina è ben tollerata anche per trattamenti prolungati (nausea e senso di ostruzione nasale possono comparire eccezionalmente, ma sono abitualmente prevenute assumendo la molecola ai pasti). Raramente possono manifestarsi eruzioni cutanee su base allergica. Dosi anche molto superiori a quelle raccomandate non hanno mai dato effetti tossici, riscontrandosi comunque, a sovradosaggi acuti, ostruzione nasale, cefalea, eruzioni cutanee, nausea, vomito, ipotensione e collasso circolatorio.
- Il **Piribedil (Trivastan®, Trivastan Ritardo 50®)** è un derivato della piperazina, agonista dei recettori dopaminergici D2 e D3, con ulteriore effetto adrenergico  $\alpha$ 2-antagonista. Come agonista dopaminergico, svolge la sua attività nelle arteriopatie cere-

brali e periferiche migliorando il flusso ematico per la sua attività sui recettori dopaminergici arteriosi. La sua azione si traduce in una ridistribuzione della massa sanguigna a favore delle arterie cerebrali e muscolari, senza modificazioni del regime pressorio generale (attività anti-ischemica) e nella stimolazione del sistema dopaminergico che regola l'umore e la vigilanza in particolare nelle affezioni neurovascolari cerebrali. Tra le sue indicazioni, ricordiamo il trattamento delle turbe vascolari periferiche, degli accidenti vascolari cerebrali di origine vertebrobasilare o carotidea (emiplegie, afasie di Wernicke e di Broca, insufficienza circolatoria cerebrale cronica, ischemia cerebrale conseguente a intervento chirurgico), delle vertigini (vertigini post-traumatiche e di origine vascolare, malattia di Menière, acufeni isolati), delle manifestazioni ischemiche retiniche e dei deficit cognitivo-comportamentali degli anziani. Sono molteplici le azioni clinico-farmacologiche del Piribedil evidenziate in Letteratura: un incremento della capacità di memoria e di lavoro negli adulti normali, un miglioramento dello stato psico-fisiologico in persone anziane, (memoria e capacità d'attenzione, con incremento della velocità delle reazioni psicomotorie), un potenziamento dell'apprendimento di abilità cognitive in soggetti sani adulti più anziani ed un effetto migliorativo nella sindrome delle gambe senza riposo. La posologia orale di circa 60-80 mg/die, frazionabili in 3 somministrazioni, somministrabili sempre alla fine dei pasti ed aumentabili progressivamente di un confetto ogni due giorni. Le sue controindicazioni sono date dall'ipersensibilità individuale accertata verso il farmaco, dal collasso cardio-circolatorio, dall'infarto del miocardio in fase acuta, dall'edema polmonare acuto e dalla gravidanza. Il Piribedil è stato associato a sonnolenza e a episodi di attacchi di sonno improvviso, particolarmente nei pazienti con malattia di Parkinson, con necessità di particolare cautela durante la guida o l'uso di macchinari. Dal punto di vista interattivo farmacologico, dovrebbe essere evitata una somministrazione concomitante con i bloccanti ganglionari e con gli IMAO e particolare cautela dovrebbe essere utilizzata anche in caso di associazione con i neurolettici. È raro osservare effetti secondari (turbe digestive minori tipo nausea, vomito o diarrea, o stato confusionale). Il Piribedil può provocare sonnolenza e molto raramente è stata associata a eccessiva sonnolenza diurna e ad episodi di attacchi di sonno improvviso (da tenere in considerazione in pazienti con particolari mansioni lavorative o turnisti). Tali effetti sopravvengono soprattutto nei soggetti

predisposti e scompaiono con la riduzione della posologia. Per il Piribedil non esistono dati sul rischio di sovradosaggio accidentale poiché, a forti dosi, presenta effetti emetizzanti per stimolazione diretta della C.T.Z. (Chemoreceptive Trigger Zone).

- La **Pentoxifillina (Trental®)** trova indicazione nei disturbi dell'irrorazione periferica su base aterosclerotica (claudicatio intermittens, dolori a riposo), diabetica (angiopatia diabetica), flogistica (endoangioite obliterante), nei disturbi trofici (sindrome post-trombotica, ulcus cruris, gangrena e congelamenti) e nelle angioneuropatie (acrocianosi e morbo di Raynaud). Trova naturalmente anche indicazione nelle sequele da alterata irrorazione cerebrale, oculare ed auricolare. La pentoxifillina è caratterizzata da una capacità di modificare le proprietà reologiche del sangue, normalizzando le condizioni di perfusione, riducendo la viscosità ematica e ripristinando la dinamica degli scambi metabolici a livello della microcircolazione. La sua azione si esplica infatti mediante l'aumento della flessibilità dei globuli rossi, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica ed il miglioramento dell'attività fibrinolitica. La posologia giornaliera per fleboclisi varia da 100 a 600 mg giornalieri, suddivisi in almeno 2 infusioni (mattino e pomeriggio), mentre per via orale varia da 800 a 1200 mg/die, dopo i pasti. Tra gli effetti indesiderati, si ricordano i disturbi gastroenterici, la cefalea, le vertigini, le reazioni d'ipersensibilità, di tipo cutaneo (prurito, esantema, orticaria) o sotto forma di edema angioneurotico (rapidamente reversibili con la sospensione del trattamento), flush cutanei, tachicardie, angine pectoris, ipotensione e casi molto rari di emorragia (cutanea, retiniche o mucosali). Le controindicazioni sono rappresentate dall'ipersensibilità individuale accertata verso la pentoxifillina, dalla gravidanza, dall'infarto miocardico recente, dalle emorragie gravi, dai gravi stati di sclerosi cerebrale e coronarica con ipotensione, nonché dalle gravi aritmie. In corso di trattamento è necessario adeguare la posologia degli eventuali farmaci anti-ipertensivi somministrati contemporaneamente allo scopo di evitare sinergismo d'azione. Non sono note alterazioni nella capacità di guida di autoveicoli durante il trattamento con Pentoxifillina. Nel corso della terapia parenterale con alte dosi ed in pazienti diabetici, regolati con insulina od ipoglicemizzanti orali, si può verificare potenziamento dell'effetto di questi preparati, rendendo pertanto necessario un adeguamento delle terapie ipoglicemizzanti. In caso di intossicazione possono comparire vampate di calore, perdita di coscienza, vomito a tipo fondo di

- caffè, areflessia e convulsioni tonico-cloniche, fino a veri propri stati di shock.
- Il **Ginkgo Biloba**, costituito da due gruppi di componenti attivi (flavonoidi e i derivati terpenici – ginkgolidi), è noto per le sue proprietà vasoattive, specialmente nei confronti della microcircolazione cerebrale, in virtù della sua potente azione antagonista sul PAF (Platelet Activating Factor), inibendone il legame coi recettori specifici. Il PAF è infatti mille volte più potente dell'istamina nel favorire la liberazione di leucotrieni ed altri fattori pro-infiammatori da parte degli eosinofili, responsabili di aggregazione piastrinica, broncocostrizione asmatica e di vasotrisione coronarica. Sebbene la sua azione sia ancora oggetto di numerosi studi, il Ginkgo è particolarmente noto per i suoi effetti positivi sulle funzioni cerebrali e su quelle della circolazione in generale. Tale farmaco permette infatti di aumentare il flusso sanguigno e la produzione di ATP cerebrale, è un valido antiossidante in grado di prevenire l'ispesimento delle arterie, migliora la circolazione delle estremità, delle orecchie e degli occhi e regola il tono e l'elasticità dei vasi sanguigni, da quelli più sottili alle arterie più grandi. Sul piano prettamente otoneurologico, il Ginkgo Biloba favorirebbe inoltre l'instaurarsi del compenso vestibolare. La sua posologia in genere varia da 60 a 180 mg al giorno. È controindicato in caso di gravidanza e in allattamento o almeno 14 giorni prima di un qualsiasi tipo di intervento chirurgico od odontoiatrico. Sebbene i casi di effetti collaterali siano molto rari, ciò non esime dal porre la dovuta cautela nella somministrazione del Ginkgo in associazione con diversi farmaci. In particolare, particolare attenzione deve essere posta alla sua associazione con anticoagulanti (potenziamento d'azione con riduzione del tempo di coagulazione), con l'Acido Acetilsalicilico (a sua volta potente antiaggregante piastrinico), con il Warfarin (rischio aumentato di emorragia cerebrale), Pentosifillina, Ticlopidina e Trombolitici (possibile aumento del rischio di emorragie) IMAO e Papaverina (per sinergismo d'azione) e diuretici tiazidici (rischio ipertensivo). Il rischio di tali effetti aumenta soprattutto in caso di utilizzo prolungato del Ginkgo Biloba. Gli effetti collaterali ad alte dosi includono invece irritabilità agitazione, diarrea, nausea, e vomito.
  - Il **Piracetam (Cerebropan®)**, **Nootropil®**, **Psycoton®**) agisce sul S.N.C. attivando selettivamente le funzioni corticali. Esso agisce infatti sulle cellule nervose, determinando importanti

modificazioni metaboliche, soprattutto a livello dell'acido adenosintrifosforico (ATP), i cui tassi di produzione e di utilizzazione risultano considerevolmente aumentati per azione del farmaco. Tale aumento porta ad un migliorato metabolismo cerebrale nel suo complesso (sintesi dei fosfolipidi, delle proteine, ecc.), con conseguente miglioramento delle condizioni circolatorie e di ossigenazione locali. In particolare, a livello delle cellule nervose determina importanti modificazioni metaboliche che si traducono in una maggior disponibilità ed in un aumento dell'utilizzazione dell'energia chimica da parte delle cellule stesse. Le indicazioni al suo utilizzo comprendono le turbe mnesiche e dell'attenzione (deterioramento cognitivo di grado lieve), dovute a patologie degenerative e vascolari dell'anziano, oltre che il trattamento dei disturbi di disassuefazione degli alcoolisti. La posologia oscilla dai 3600 mg fino a 6 g giornalieri, assumibili indifferentemente per via orale o parenterale (data l'elevata biodisponibilità). La sua principale controindicazione è rappresentata dall'ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Non sono note interazioni con altri farmaci di comune impiego e non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In presenza di insufficienza renale, il prodotto va somministrato con cautela a dosaggi ridotti. Il prodotto non è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento. Non sono inoltre riportati casi di sovradosaggio.

- La **Citicolina (Cebroton®)**, **Citicolin®**, **Citicolina ANG®**, **Citicolina Dorom®**, **Citicolina Pliva®**, **Citicolina Sandoz®**, **Disfofocin®**, **Logan 1000®**, **Nicholin®**, **Nicolsint Sintoclar®**) è un intermediario della biosintesi della fosfatidilcolina. Molteplici risultano le sue attività: miglioramento delle attività ATP-asiche di membrana ed effetto antiedema, miglioramento della respirazione mitocondriale dopo trauma indotto, stimolazione della biosintesi di fosfolipidi, RNA e proteine cerebrali in corso di ischemia intermittente, effetto antagonista sull'aumento degli acidi grassi liberi indotto da ischemia cerebrale totale e sperimentale, risparmio del consumo energetico cerebrale in condizioni ipossiche, evidenziato a livello sinaptosomiale, riduzione dei valori di soglia della "reazione di allerta" e della risposta muscolare con effetto facilitante sul sistema piramidale e inibente sul sistema extrapiramidale, correzione dello squilibrio di neurotrasmettitori catecolaminici indotto da trauma sperimentale con protezione delle alterazioni emodina-

- miche e funzionali, azione facilitatrice sul recupero dei potenziali evocati antidromici dopo ischemia, effetto vasoattivo su base metabolica, miglioramento dell'emodinamica microcircolatoria, ed infine azione antiaggregante e antidislipidenica. Le indicazioni al suo utilizzo comprendono pertanto il trattamento di supporto delle sindromi parkinsoniane, le affezioni cerebrovascolari su base traumatica, degenerativa e aterosclerotiche, con le conseguenti manifestazioni patologiche (disturbi neurologici, psichici, intellettivi, cefalea, vertigini, parestesie, tremori, acufeni). La posologia risulta in genere di 1000 mg/die. Le controindicazioni al suo utilizzo comprendono un'ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti. Il farmaco non è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento, anche se, in ogni caso, va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il controllo medico. Non influisce sulle capacità di guida degli autoveicoli. Dal punto di vista interattivo farmacologico, il farmaco esplica un'azione sinergica con L-dopa (di cui consente la riduzione del dosaggio) nel morbo di Parkinson e può essere usato in concomitanza con antiemorragici, antiedemigeni e liquidi di perfusione. Gli effetti collaterali comprendono emicrania, dolore addominale e diarrea. La Citicolina evidenzia una elevata biodisponibilità tissutale: viene captata a livello cerebrale e in misura maggiore in presenza di lesioni cerebrali.
- La **Vincamina (Vasonett®, Vincatreis®)** viene utilizzata nelle manifestazioni cliniche da insufficiente irrorazione cerebrale, a seguito di affezioni vascolari dell'encefalo, nelle sindromi organiche e funzionali da alterata circolazione cerebrale (acuta o progressiva), nell'arteriosclerosi cerebrale, nell'ischemia cerebrale e nei disturbi neuropsichici correlati (riduzione della memoria e della concentrazione). La Vincamina è un alcaloide naturale della Vinca Minor L., capace di ridurre le resistenze vascolari nel territorio cerebrale e in quello coronarico. Dotata di blando effetto ipotensivo, pur senza modificare la gittata cardiaca (volume/minuto) e stimolando l'utilizzazione tissutale dell'ossigeno, la vincamina è indicata nelle forme di deficit circolatorio cerebrale da arteriosclerosi e nelle manifestazioni di ischemia cerebrale in generale, e in particolare, nelle crisi vascolari cerebrali. Tende inoltre ad accrescere l'irrorazione dei centri nervosi, con conseguente aumentata assunzione di ossigeno e miglioramento del metabolismo cerebrale. La sua posologia varia da 40 a 60 mg/die per via orale, da 15 a 30 mg/die per via intramuscolari e da 15 a 45 mg/die per fleboclisi. Le controindicazioni



al suo utilizzo sono rappresentate da neoformazioni cerebrali, con ipertensione endocranica, dall'ipersensibilità individuale accertata verso il prodotto e in caso di gravidanza accertata o presunta. La posologia deve essere progressiva ed il trattamento istituito eventualmente sotto sorveglianza elettrocardiografica, sia nei disturbi organici del ritmo cardiaco, sia negli esiti di infarto del miocardio, evitando la somministrazione parenterale. In presenza di eccitabilità miocardica modificata da ipocaliemia è opportuno, prima della somministrazione di vincamina, normalizzare detto parametro. Al pari di altri farmaci della medesima classe, la Vincamina non ha azione ipotensiva a lungo termine e non dispensa dal trattamento specifico dell'ipertensione arteriosa. Non presenta effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso delle macchine. Non sono inoltre riportati interazioni farmacologiche, effetti indesiderati o casi di sovradosaggio in Letteratura.

- Il **Carbogeno** è una miscela gassosa, composta da biossido di carbonio ed ossigeno (5% e 95% rispettivamente), la cui inalazione provoca un'acidosi respiratoria controllata, con conseguente vasodilatazione della circolazione endocranica, aumento del flusso ematico e di apporto di ossigeno all'orecchio interno. Il carbogeno viene somministrato per via inalatoria per 3-5 giorni e più volte al giorno, richiedendo un'ospedalizzazione del paziente e viene utilizzato nel trattamento di molteplici patologie cocleo-vestibolari.

Un breve accenno meritano gli **Antiepilettici**, che, pur con la necessità di ulteriori studi, possono rappresentare una nuova classe di farmaci antivertiginosi, grazie all'azione bloccante sui canali del sodio e del calcio e agli effetti sul sistema GABAergico. Sono compresi in tale classe:

- La **Fenitoina (Dintoina®)**, anticonvulsione, con dimostrata efficacia anticinetosica in pazienti resistenti ad altri trattamenti, come dimostrato da **Knox et al, 1994 (chain...)**. La posologia prevede 3-4 compresse/die. Le controindicazioni al suo utilizzo comprendono l'ipersensibilità al farmaco, le aritmie cardiache, nonché la gravidanza e l'allattamento. Particolari precauzioni devono essere attuate in pazienti con ipotensione e grave insufficienza cardiaca, in soggetti con ridotta funzionalità epatica e renale (riduzione dosaggio) o nei diabetici. Gli effetti collaterali includono confusione mentale, depressione, sindrome cerebellare e vestibolare, neuropatia periferica, epatite tossica, anoressia, epigastralgia, leucopenia, piastrinopenia, agranulo-

- citosi, anemia aplastica ed allergia. Molteplici per altro sono le interazioni farmacologiche<sup>6</sup>.
- Il **Gabapentin (Gabapentin Teva®, Neurontin®)**, altro anti-convulsione, ad azione GABA agonista, è stato utilizzato con successo come agente vestibolo-soppressore, con capacità d'inibizione di alcuni nistagmi centrali. La posologia iniziale è di 600 mg/die o meno (in tre somministrazioni giornaliere), aumentabile giornalmente di non più di 600 mg/die fino al raggiungimento di 900-1200 mg/die. Le controindicazioni al suo utilizzo comprendono l'ipersensibilità al farmaco, l'età pediatrica, la gravidanza e l'allattamento. Particolari precauzioni devono essere utilizzate nei pazienti con disturbi epilettici critici misti che includono crisi di assenza, farmaci ad attività cardiologica e in pazienti con attività a rischio in caso di sonnolenza o capogiri. Inoltre, in caso di interruzione di trattamento, è necessario ridurre gradualmente il dosaggio.
  - La **Carbamazepina (Carbamazepina EG®, Carbamazepina Rathiofarm®, Carbamazepina Teva®, Tegretol®)** trova particolare indicazione nel trattamento dei disturbi parossistici vertiginosi presenti della sindrome da conflitto microvascolare. La posologia è di 200 mg per 1-2 volte/die, aumentando il dosaggio fino alla risposta ottimale (in genere 400 mg per 2-3 volte/die). Molteplici risultano gli effetti collaterali derivati dall'utilizzo di tale farmaco, di natura sia neurologica, psichiatrica, ematologica, epatica, cardiovascolare, endocrina e metabolica, sugli organi di senso, muscolo-scheletrica e respiratoria. Le sue controindicazioni includono l'ipersensibilità al farmaco o agli antidepressivi triciclici, il blocco atrio-ventricolare, pregresse o attuali malattie ematologiche, alterata produzione di porfirine, assunzione contemporanea di IMAO, la gravidanza e l'allattamento. Molteplici sono inoltre le interazioni farmacologiche anche con questa molecola. Particolari precauzioni devono essere utilizzate negli anziani e nei pazienti che abbiano sofferto precedentemente di disturbi epatici, ematologici, cardiaci, renali, cardiaci, ritenzione urinaria e glaucoma.

**Bibliografia**

1. BARTON JS, HUAMAN AG, SHARPE JA.: Muscarinic antagonists in the treatment of acquired pendular and downbeat nystagmus: a double-blind, randomized trial of three intravenous drugs. *Ann Neurol* 35:319-325, 1994.
2. DEREBERY MJ.: The diagnosis and treatment of dizziness. *Med Clin North Am* 83:163-77, 1999.
3. GANACA MM ET AL. Clonazepam in the pharmacological treatment of vertigo and tinnitus. *International Tinnitus Journal*, 8, 1,50-53, 2002.
4. KINGMA H, BONINK M, MEULENBROEKS A, KONIJNENBERG H.: Dose-dependent effect of betahistine on the vestibulo-ocular reflex: a double-blind placebo controlled study in patients with paroxysmal vertigo. *Acta Otolaryngologica* 117(5):641-6, 1997.
5. KLASCO RK ed. USP DI: Drug information for the healthcare professional: Microdex Greenwood Village, Colo: 2003.
6. KNOX GW, WOODARD D, CHELEN W, FERGUSON R, JOHNSON L.: Phenytoin for motion sickness: clinical evaluation. *Laryngoscope* 104: 935-939, 1994.
7. KOHL RL.: Failure of metoclopramide to control emesis or nausea due to stressful angular or linear acceleration. *Aviat Space Environ Med* 58: 125-131, 1987.
8. LUETJE, C. M. AND J. WOOTEN: Clinical manifestations of transdermal scopolamine addiction. *Ear Nose Throat J* 75(4): 210-4, 1996.
9. PYYKKO, MAGNUSSON M, SCHALEN L, ENBOM H.: Pharmacological treatment of vertigo. *Acta Otorinolaryngol Suppl.*, 455: 77-81, 1988.
10. RASCOL O et Al.: Antivertigo medications and drug induced vertigo. A pharmacological review. *Drugs.*, 50:777-791, 1995.
11. RASCOL O, CLANET M, MONTASTRUC JL.: Calcium antagonists and the vestibular system: a critical review of flunarizine as an antivertigo drug. *Fundam Clin Pharmacol*, 3, 1989, 79s-87s.
12. RASCOL O, HAIN TC, BREFEL C, BENAZET M, CLANET M, MONTASTRUC J.: Antivertigo medications and drug-induced vertigo. *A Pharmacological Review. Drug* 50 (5) 777-791, 1995.
13. RASSEKH CH, HARKER LA: The prevalence of migraine in Menierès disease. *Laryngoscope* 102: 135-138, 1992.
14. SERAFIN M, KHATEB A, WAELE CD, VIDAL PP, MUHLTHALER M.: In vitro properties of medial vestibular neurones. In: *Vestibular and brain stem control of head and body movement* (Ed. H Shimazu and Y. Shinoda), Karger, 111-121, 1992.
15. STRUPP, M., D. HUPERT, ET AL.: Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Menierès disease. Comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol* 128(5): 520-4, 2008.
16. TAKEDA N, MASHAHIRO M, HASEGAWA S, KUBO T, MATSUNAGA T.: Neurochemical mechanisms of motion sickness. *Am J Otolaryngol* 10: 351-359, 1989.
17. TIMMERMAN H.: Pharmacotherapy of vertigo: Any news to be expected? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1994:Suppl 513:28-32.

18. VICINI C., CAMPANINI A., CIUFFOLOTTI R., MARCHI C.: Le vertigini: le terapie farmacologiche e non farmacologiche. *Neurol Sci* 25:S19–S28, 2004.
19. WOOD CD: Antimotion sickness and antiemetic drugs. *Drugs* 17:471-479, 1979.
20. ZEE DS.: The management of patients with vestibular disorders. In: HO Barber, JA Sharpe (eds). *Vestibular disorders*. Yearbook Med. Pub, Chicago, 254-274, 1988.



## **MALATTIA DI MENIERE**

*P. Pisani, A. Costanzo, N. Roggero, C. Fantozzi*

Con il termine “Malattia di Meniere” (MM) si intende un quadro clinico caratterizzato da:

- episodi vertiginosi ricorrenti;
- pienezza auricolare;
- acufeni;
- ipoacusia neurosensoriale.

Esistono forme di malattia di Meniere “tipiche”, nelle quali osserviamo l’associazione di sintomi uditivi e vestibolari, e forme di malattia di Meniere “atipiche”, ovvero caratterizzate dalla presenza di soli sintomi uditivi o vestibolari.

Secondo il “Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere disease” della American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Foundation<sup>1</sup>, sotto il profilo diagnostico, la MM può essere classificata secondo 4 livelli di certezza (Tab. 1). Sotto il profilo istopatologico, la ipotesi più accreditata è quella dell’idropo endolinfatica<sup>2</sup>.

<b>M. di Meniere certa</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Malattia di Meniere definita</li><li>- Conferma istopatologica</li></ul>
<b>M. di Meniere definita</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Due o più episodi vertiginosi definiti di almeno 20 minuti</li><li>- Ipoacusia documentata audiometricamente in almeno 1 caso</li><li>- Acufene o pienezza auricolare nell’orecchio interessato</li><li>- Esclusione di altre cause</li></ul>
<b>M. di Meniere probabile</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Un episodio vertiginoso definito</li><li>- Ipoacusia documentata audiometricamente in almeno 1 caso</li><li>- Acufene o pienezza auricolare nell’orecchio interessato</li><li>- Esclusione di altre cause</li></ul>
<b>M. di Meniere possibile</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Episodiche vertigini menieriformi senza ipoacusia documentata, o</li><li>- Ipoacusia neurosensoriale, fluttuante o stabilizzata, con disequilibrio ma senza episodi definitivi</li><li>- Esclusione di altre cause</li></ul>

**Tab. 1**

Come sostenuto ancora recentemente da Minor e Collaboratori, l'aumento della pressione endolinfatica può produrre microlesioni a carico del labirinto membranoso. Il ripetersi di tali lesioni sarebbe responsabile dell'intermittenza delle fasi acute; la riparazione delle lesioni stesse si correlerebbe al recupero uditivo.

Al di là di una ampia accettazione della teoria idropica, la MM, a tutt'oggi, continua ad essere non completamente compresa sia sotto il profilo eziologico che fisiopatologico.

Tutto ciò, associato alla capricciosa natura della malattia stessa, ha determinato una sostanziale difficoltà nella valutazione prospettica dell'efficacia delle varie opzioni terapeutiche proponibili, così che il trattamento della MM riveste ancora attualmente il significato di un approccio prevalentemente empirico<sup>3</sup>.

### **Approccio terapeutico**

Nel trattamento della MM gli obiettivi ragionevolmente perseguibili sono rappresentati da:

- riduzione del numero e della severità delle crisi vertiginose;
- controllo dell'ipoacusia e degli acufeni associati a tali attacchi;
- miglioramento della sintomatologia cronica (instabilità, acufeni...);
- prevenzione della progressione della malattia.

È quindi ragionevole approcciare la MM quale una patologia ad andamento cronico nella quale ogni trattamento non risulta peraltro mirato all'eliminazione della causa che sottende alla malattia.

Al momento attuale nessuno dei trattamenti proposti si è dimostrato in grado di ottenere una conservazione a lungo termine dell'udito, mentre, d'altro canto, i correnti regimi terapeutici sono in grado di controllare la patologia vertiginosa in circa l'80% dei soggetti<sup>3</sup>.

Nel trattamento della MM distinguiamo due tipologie: il trattamento della fase acuta ed il trattamento della fase intercritica o di malattia cronicizzata.

### **Trattamento della fase acuta**

In presenza di un episodio acuto di MM, la strategia terapeutica si pone l'obiettivo di:

- ridurre la sintomatologia vertiginosa;
- controllare l'idrope endolinfatica;
- migliorare l'ipoacusia.

In fase acuta i farmaci di più comune utilizzo sono quindi rappresentati da: vestibolo-soppressori, anti-emetici, diuretici, cortisonici.

Tra i farmaci ad azione vestiboloplegica ed anti-emetica i più utilizzati sono:

- benzodiazepine;
- anti-istaminici;
- antidopaminergici;
- derivati fenotiazinici;
- Scopolamina.

Le benzodiazepine (diazepam – lorazepam) agiscono sul sistema GABA-ergico cerebellare che inibisce la risposta dei nuclei vestibolari. Le benzodiazepine hanno un'ottima azione vestibolo-soppressiva e ansiolitica ma inibiscono i fenomeni di compenso vestibolare, così da essere indicate, per brevi periodi, nelle fasi acute.

Gli antiistaminici, quali la meclizina e il dimenidrato, sono potenti antiveriginosi ed antiemetici; il loro impiego deve però essere limitato in caso di pazienti con glaucoma o patologie prostatiche.

La metoclopramide è un antidopaminergico caratterizzato da una notevole maneggevolezza, somministrabile sia per os che per via parenterale o rettale. Dosi elevate e somministrazione prolungata possono peraltro determinare sintomi extrapiramidali e alterazioni endocrinologiche.

La prometazina è un derivato fenotiazinico con attività antisitaminica, anticolinergica e antidopaminergica, così da svolgere una ottima azione antiemetica e ansiolitica. La proclorperazina, altro derivato fenotiazinico, trova indicazione nel trattamento di vomito e nausea severa.

La scopolamina è un alcaloide naturale della belladonna con proprietà anticolinergiche preventive su nausea e vomito.

Per un opportuno approfondimento su tali farmaci si invia al capitolo 13.

La terapia cortisonica viene utilizzata, nel trattamento delle forme acute di MM, sia sulla base di potenziali correlazioni con patologie allergiche ed immunitarie che sull'evidenza di una reversibilità di vertigine, acufene e ipoacusia, probabilmente attraverso un meccanismo che porta ad una riduzione della pressione endolinfatica.

La terapia cortisonica può essere somministrata per os, per via parenterale o per via intratimpanica.

I cortisonici più correntemente utilizzati sono:

- betametasona (Bentelan, Celestone);
- desametasona (Decadron, Urbason);
- Idrocortisone (Flebocortid);
- Metilprednisolone (Solumedrol, Medrol);
- Prednisone (Deltacortene).



In presenza di una fase acuta di MM, una somministrazione intramuscolare o endovenosa di metilprednisolone, desametasone o betametasone può essere adeguata al controllo della perdita uditiva e della sintomatologia vertiginosa.

In alternativa alla terapia parenterale o come proseguimento di un simile trattamento di prima istanza un ciclo di prednisone per os al dosaggio di 1 mg/kg/die per la durata di 5-14 giorni può essere vantaggiosamente impostato<sup>2,3</sup>. In ogni caso non esistono studi clinici prospettici sul ruolo del cortisonico per via sistemica quale unico trattamento nella MM in fase acuta<sup>4</sup>. Se il paziente risponde scarsamente o non risponde alla terapia cortisonica come sopra impostata, ed il suo udito tende a peggiorare, un trattamento con desametasone intratimpanico può essere indicato<sup>2,3,5,6</sup>. La somministrazione di steroidi per via transtimpanica, pur in assenza di forti evidenze cliniche, ha recentemente acquisito notevole popolarità nel trattamento della MM. Per quanto non scevra di possibili effetti secondari indesiderati (dolore, vertigini, otiti, perdite uditive...) la somministrazione trans-timpanica è agevole e non gravata dalle controindicazioni proprie della somministrazione per via sistemica di farmaci steroidei.

Le modalità e le cadenze di somministrazione sono assai varie come evidenziato in Tab. 2.

I risultati riportati in letteratura, relativi al trattamento della MM con desametasone intratimpanico, non appaiono certamente definitivi. Barrs<sup>6</sup>, nel riportare percentuali di successo proprie e di altri Autori variabili tra 96% e 47%

AUTORI	DOSE	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	CADENZA	N.° SOMMINISTRAZIONI
Barrs et Al 2001	4 mg/ml	PE- tube	2 gg + settimanale	5
Hillman et Al 2003	16 mg/ml	iniezione trans-timpanica	settimanale	3
Barrs 2004	10 mg/ml	PE-tube	2 gg + settimanale	5
Sennaroglu et Al - 2001	1 mg/ml	DTT + instillazione gocce	giornaliera per 3 mesi	90

**Tab. 2:** Desametasone intratimpanico: modalità di somministrazione

per quanto riguarda il sintomo vertigine, sottolinea come la maggioranza dei pazienti necessitino di più cicli di trattamento nel corso della loro vita. Ancora meno significativi risultano i dati relativi ad ipoacusia ed acufeni<sup>4,7,8</sup>. In particolare Silverstein e Coll.<sup>9</sup>, in uno studio randomizzato in doppio cieco, hanno potuto verificare una scarsa efficacia del desametasone trans-timpanico nei casi di MM in fase acuta nei quali la sintomatologia prevalente era rappresentata da ipoacusia, acufeni e “fullness” auricolare.

Nel trattamento della riacutizzazione di MM vengono spesso utilizzati diuretici osmotici, con lo specifico intento di ridurre l'idrope endolinfatica. Glicerolo e Mannitolo, somministrati per via parenterale e per breve periodo, sono i più correntemente impiegati in fase critica. La loro efficacia, elettrococleograficamente obiettivabile in una normalizzazione del rapporto SP:AP, è peraltro di breve durata.

Un algoritmo decisionale proponibile in presenza di una MM in fase acuta è riportato in Fig. 1.

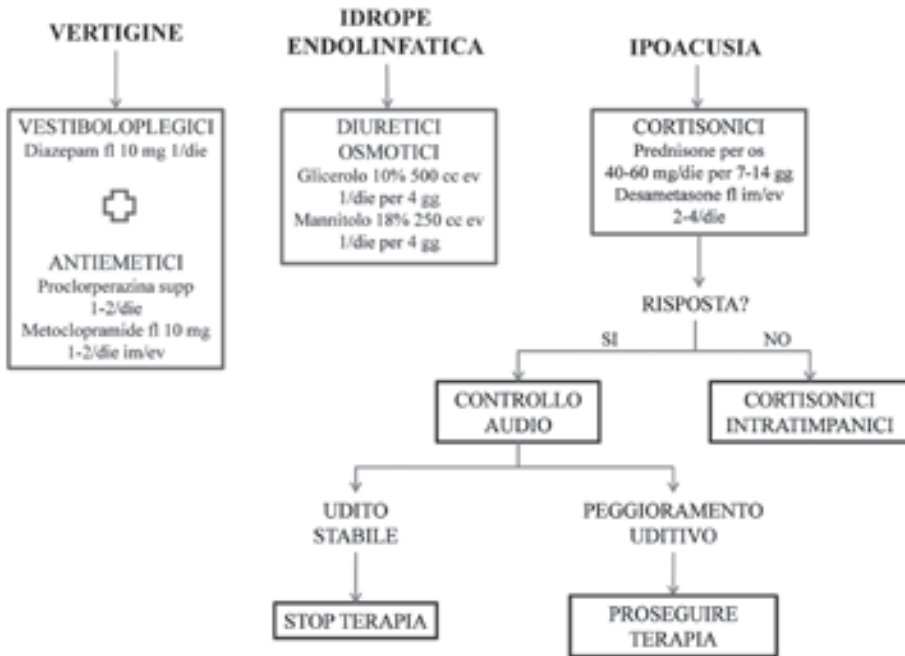


Fig. 1: Trattamento della m. di Meniere in fase acuta.

## **Trattamento della fase intercritica**

La gestione della MM cronica (o cosiddetta “fase intercritica”) si basa su:

- correzione dello stile di vita;
- terapia medica;
- terapia chirurgica.

In molti pazienti con una diagnosi di MM definita, esistono delle correlazioni tra l'insorgenza di riacutizzazioni della sintomatologia ed alcune condizioni “trigger”.

Tra queste devono essere ricordate:

- assunzione di cibi ad elevata concentrazione di sodio,
- caffeina,
- alcolici e super-alcolici,
- nicotina,
- stress ed affaticamento fisico,
- allergie,
- disordini ormonali.

Sulla scorta di tali evidenze vengono da più parti consigliate modifiche dello stile di vita e restrizioni alimentari.

Tutti i pazienti portatori di MM sono invitati a ridurre l'intake giornaliero di sodio a 1,5-2 g/die, così come ad astenersi da caffeina, fumo e alcolici e a ridurre al minimo il consumo di cioccolato. L'introduzione di liquidi deve essere regolare, tra 1 e 1,5 l/die; non esistono prove relative all'utilità di una restrizione dell'idratazione o, al contrario, di una iperidratazione.

Nella fase intercritica della MM una terapia medica può essere vantaggiosamente instaurata con il preciso intento di prevenire la comparsa di riacutizzazioni di malattia.

I farmaci più correntemente utilizzati a tale scopo sono i diuretici; vasodilatatori e cortisonici possono essere eventualmente associati.

Nonostante recenti studi abbiamo ampiamente messo in discussione l'utilità della loro somministrazione nelle fasi intercritiche della malattia, i diuretici restano i farmaci più comunemente utilizzati nella prevenzione delle riacutizzazioni della MM in quanto ritenuti in grado di ridurre la pressione ed il volume dei liquidi endolinfatici o, in subordine, di ridurre la produzione di endolinfa a livello della stria vascolare<sup>3</sup>.

I diuretici correntemente impiegati fanno parte di 4 classi:

- diuretici tiazidici (clorotiazide);
- diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone);

- diuretici dell'ansa (furosemide);
- inibitori dell'anidraasi carbonica (acetazolamide).

I diuretici più correntemente utilizzati nel trattamento della m. di Meniere in fase cronica sono l'idroclorotiazide, ad un dosaggio di 25-100 mg/die per os, e l'acetazolamide ad un dosaggio di 125-250 mg/die per os. L'impiego di tali farmaci viene quasi sempre abbinato a provvedimenti restrittivi relativi all'assunzione di sodio.

Usualmente la terapia viene protratta per almeno 3 mesi ed eventualmente sospesa, in assenza di riacutizzazione della malattia. La persistenza o la ricomparsa della sintomatologia consigliano una prosecuzione della terapia, eventualmente con aumento della posologia.

Sulla scorta di ipotesi che vedrebbero alterazioni del microcircolo come possibili cause di alterazioni ischemiche a livello della stria vascolare, vari farmaci ad azione vasodilatatrice sono stati proposti nel trattamento della MM. Tra questi la Betaistina ha avuto riscontri positivi, seppur non generalmente accettati, nella gestione del sintomo vertigine, forse anche a causa della sua azione inibitrice sui nuclei vestibolari.

In una revisione Cochrane del 2004, non è stato peraltro possibile produrre un sufficiente grado di evidenza circa l'uso della Betaistina nel trattamento della MM, in particolare per quanto concerne ipoacusia, acufeni e fullness auricolare.

Analogamente a quanto sopra indicato per il trattamento della fase acuta, i cortisonici possono trovare indicazione nella fase cronica della malattia, soprattutto per via trans-timpanica. Nel già citato studio randomizzato in doppio cieco<sup>9</sup> relativo alla somministrazione di desametasone per via intratimpanica, gli Autori hanno potuto evidenziare una qualche efficacia in casi di patologie di lieve e media gravità mentre non sono risultate differenze nei confronti di placebo in casi di malattia grave.

Quando non è possibile controllare l'andamento della malattia con gli schemi terapeutici sopra esposti, un trattamento di tipo "demolitivo" può essere ragionevolmente messo in atto.

A tale scopo può essere vantaggiosamente utilizzata l'azione vestibolotossica peculiare di alcuni antibiotici aminoglicosidici quali la streptomina e la gentamicina.

Se in un non più recente passato la somministrazione parenterale di streptomina ha trovato indicazione nel trattamento della MM ricorrente, soprattutto nella sua espressione bilaterale, negli ultimi 30 anni si è ampiamente affermata la tecnica della somministrazione per via intratimpanica della gentamicina<sup>2,3,10,11,12,13</sup>.

Gli effetti collaterali indesiderati di tale metodica sono rappresentati da instabilità temporanea, nistagmo e perdita uditiva.

Molti protocolli di somministrazione della gentamicina per via intratimpanica sono stati proposti (Tab. 3).

In linea generale tale varietà di modalità di somministrazione può essere ricondotta a 3 differenti categorie:

- somministrazioni giornaliere fino alla comparsa di sintomi vestibolari (titration therapy);
- multiple somministrazioni giornaliere (ablation therapy);
- somministrazione singola, eventualmente ripetuta dopo 30 giorni (low dose titration therapy).

AUTORI	DOSE	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	CADENZA	N.° SOMMINISTRAZIONI
Hirsch, Kamerer 1997	30 mg/ml	iniezione trans-timpanica	settimanale/ bisettimanale	1-9 (media: 3)
Rauch, Oas 1997	40 mg/ml	iniezione trans-timpanica	b.i.d. per 2 gg	4
Driscoll et Al 1997	40 mg/ml	iniezione trans-timpanica	15-30 giorni	1-4
Murofushi et Al 1997	30 mg/ml	iniezione trans-timpanica	giornaliera	2-5
Sennaroglu et Al 2001	20 mg/ml	DTT	3 volte/die per 5 gg	15
Harner et Al 2001	40 mg/ml	iniezione trans-timpanica	mensile	1-3
Wu, Minor 2003	26.7 mg/ml	Siringotomia	settimanale	1-7 (mediana: 2)
Perez et Al 2003	26.7 mg/ml	Siringotomia	settimanale	3
Nguyen et Al 2009	26.7 mg/ml	iniezione trans-timpanica	3 settimane	1-12 (mediana: 1)

**Tab. 3:** Gentamicina intratimpanica: modalità di somministrazione

In generale i risultati ottenuti con la somministrazione di gentamicina intratimpanica sono assai lusinghieri: il controllo della sintomatologia vertiginosa si ottiene in circa l'80-90% dei casi; con il passare del tempo, la necessità di ricorrere ad ulteriori cicli terapeutici non è infrequente.

La comparsa di un peggioramento uditivo è valutabile in circa il 20% dei casi.

Non esistono, in Letteratura, chiare indicazioni relative alla scelta dello schema da utilizzare.

L'analisi di alcune meta-analisi<sup>10,11,12</sup> fornisce infatti risultati discordanti.

Da un lato alcuni Autori<sup>11,12</sup> sottolineano l'efficacia e la ridotta percentuale di complicanze della "low-dose therapy" mentre altri<sup>10</sup> individuano nella "titration therapy" la modalità di somministrazione in grado di ottenere i migliori risultati in termini di riduzione dei sintomi e controllo della perdita uditiva.

Nonostante la facilità di somministrazione si associ a buoni risultati, nondimeno la somministrazione intratimpanica di gentamicina deve sempre essere indicata con cautela.

Dal momento che la possibile evoluzione in una forma di MM bilaterale è stimabile attorno ad un 10-15%, il rischio di sviluppare una ipofunzione labirintica bilaterale nel corso della vita non è evenienza trascurabile per il paziente menierico. Il disequilibrio e l'oscillopsia che ne possono derivare possono quindi risultare invalidanti oltre che irreversibili.

Secondo alcuni Autori<sup>14</sup> la somministrazione di gentamicina per via transtimpanica può trovare utile indicazione anche nel caso di crisi otolitiche di Tumarkin.

Per completezza giova ricordare che esistono in Letteratura alcune segnalazioni relative all'utilità di generatori di pressione positiva pulsata associati ad aeratore trans-timpanico (Meniett device therapy) in pazienti affetti da MM.

I risultati di tale trattamento risultano validi nel trattamento a breve termine, con risultati discordanti per quanto riguarda l'efficacia sul lungo periodo<sup>2,3,15</sup>.

La terapia chirurgica trova indicazione nel trattamento della MM in caso di forme di malattia definita, invalidante, non responsiva a terapia medica.

Possiamo distinguere:

- chirurgia del sacco endolinfatico;
- cocleo-sacculostomia;
- labirintectomia;
- sezione selettiva del nervo vestibolare.

Pur esulando dallo spirito della presente esposizione, possiamo sommarariamente ricordare che:

- il ruolo della chirurgia del sacco endolinfatico rimane assai controverso e tale chirurgia è riservata a casi limitati e selezionati;
- lo cocleo-sacculotomia viene correntemente citata solo per motivi storici;
- la labirintectomia può trovare indicazione solo in caso di cofosi omolaterale;
- la sezione del nervo vestibolare è attualmente il “gold standard” della chirurgia della MM, con miglioramento della sintomatologia vertiginosa in oltre il 90% dei casi a fronte di un peggioramento uditivo inferiore al 20%. In ogni caso la buona validità del trattamento medico ha drasticamente ridotto i casi realmente eligibili a tale chirurgia<sup>2,3,9,13</sup>.

Un algoritmo decisionale proponibile in presenza di una m. di Meniere in fase intercritica è riportato in Fig. 2.



**Fig. 2:** Trattamento della m. di Meniere in fase intercritica.

**Bibliografia**

1. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 181-185.
2. Sajjadi H, Paparella MM. Meniere' disease. *Lancet* 2008; 372: 406-414.
3. Coehlo DH, Lalwani AK. Medical management of Meniere's disease. *Laryngoscope*, 2008; 118: 1099-1108.
4. Cope D, Bova R. Steroids in Otolaryngology. *Laryngoscope* 2008; 118: 1556-1560.
5. Barrs DM, Keyser JS, Stallworth C, McElveen JT. Intratympanic steroid injections for intractable Meniere's disease. *Laryngoscope* 2001; 111: 2100-2104.
6. Barrs DM. Intratympanic injections of Dexamethasone for long-term control of vertigo. *Laryngoscope* 2004; 114: 1910-1914.
7. Hillman TM, Arriaga MA, Chen DA. Intratympanic steroids: do they acutely improve hearing in cases of cochlear hydrops? *Laryngoscope* 2003; 113: 1903-1907.
8. Kitajiri S, Tabuchi K, Hiraumi H, Hirose T. Is corticosteroid therapy effective for sudden-onset sensorineural hearing loss at lower frequencies? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 365-367.
9. Silverstein H, Smouha E, Jones R. Natural history vs surgery for Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 100: 6-16.
10. Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, Harris JP. Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease: a meta-analysis. *Otol Neurotol* 2004; 25: 544-552.
11. Cohen-Kerem R, Kisilevsky V, Einarson TR, Kozer E, Koren G, Rutka JA. Intratympanic Gentamicin for Meniere's disease: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2004; 114: 2085-2091.
12. Nguyen KD, Minor LB, Della Santina CC, Carey JP. Time course of repeated intratympanic Gentamicin for Meniere's disease. *Laryngoscope* 2009; 119: 792-798.
13. Sennaroglu L, Sennaroglu G, Gursel B, Mottaghian Dini F. Intratympanic dexamethasone, intratympanic gentamicin, and endolymphatic sac surgery for intractable vertigo in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 537-543.
14. Hirsch BE, Kamerer DB. Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease. *Am J Otol* 1997; 18: 44-51.
15. Gates GA, Verrall A, Green JD, Tucci DL, Telian SA. Meniett clinical trial: long-term follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 1311-1316.





## **TERAPIA MEDICA DELLA SORDITÀ IMPROVVISA E PROGRESSIVA**

*M. Richichi, S. Gibelli*

**Con il termine ipoacusia improvvisa si identifica un deficit uditivo di tipo percettivo, insorto improvvisamente o comunque in meno di 24 ore.**

La diagnosi, almeno in una prima fase, è relativamente semplice e si fonda sull'anamnesi (in particolare modalità di insorgenza e sintomi associati), la visita ORL (normale), l'esame audiometrico (in urgenza). Identificheremo così una sordità insorta in meno di 24 ore, in un soggetto generalmente adulto, in pieno benessere, unilaterale, raramente bilaterale, nella gran parte dei casi isolata. In circa 1/3 dei casi saranno presenti ronzii, vertigini e/o disturbi dell'equilibrio. Diciamo subito che l'associazione di questi ultimi sintomi in particolare della vertigine, rappresenta un indice prognostico sfavorevole nei confronti della possibilità di un recupero uditivo, tanto più frequente quanto minore è l'entità del danno uditivo iniziale. L'esame audiometrico evidenzierà un deficit uditivo neurosensoriale superiore a 30 dB in almeno 3 frequenze contigue.

### **Considerazioni fisiopatologiche**

La terapia dell'ipoacusia improvvisa prevede l'uso di numerosi farmaci appartenenti a diverse categorie. I risultati sono variabili, contrastanti, spesso insoddisfacenti, sempre controversi. E ciò è normale quando si considerino le attuali incertezze eziopatogenetiche.

I modelli biologici inadeguati non consentono ancora una immediata trasposizione clinica delle nuove acquisizioni di farmacologia sperimentale, né la farmacologia clinica, per mancanza di soddisfacenti studi controllati, ha potuto sinora fornire indicazioni convincenti. Per non parlare poi della storia naturale della malattia, a volte favorevole, di cui occorre tenere conto quando si decide di promuovere un'azione terapeutica.

Pesano inoltre negativamente alcune peculiarità anatomico-fisiologiche del labirinto anteriore quali la vascolarizzazione terminale (comunque il labirinto è l'ultimo prato del sistema vertebro-basilare), le incertezze sull'innervazione, l'ipotesi di una vasoregolazione unicamente dipen-

dente da situazioni metabolico-funzionali locali. È vero che recettori alfa 1 e alfa 2 adrenergici sono stati rilevati nella coclea, ma il ruolo del sistema neurovegetativo nella regolazione della circolazione cocleare rimane controverso. Per uscire da questa situazione complessa, per non dire confusa, occorre ricordare alcune nozioni di fisiologia cocleare e ricercare in esse spunti che possano influenzare la nostra scelta terapeutica.

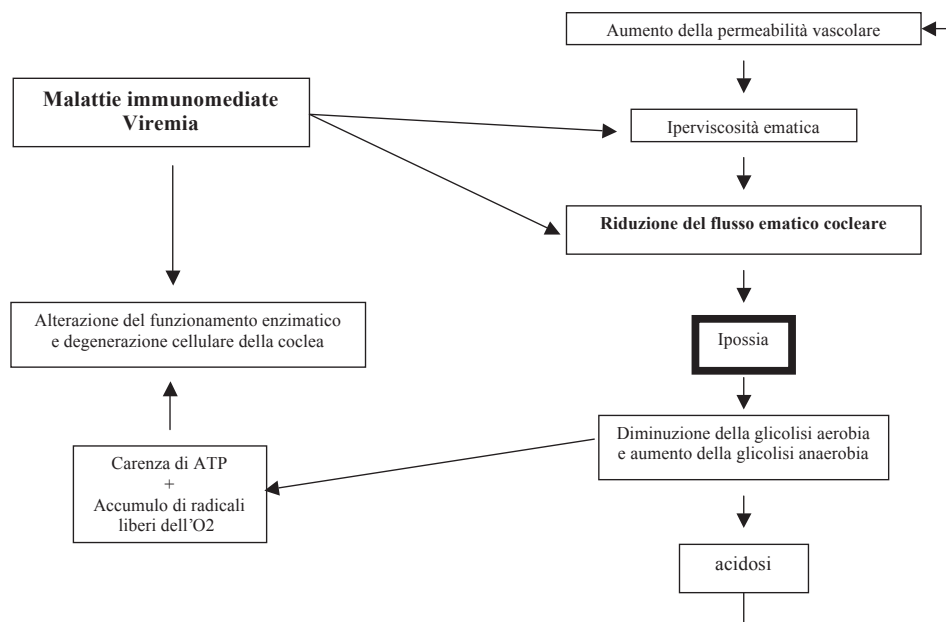
1. La conversione dello stimolo meccanico in segnale bioelettrico è un processo ad elevato consumo di O<sub>2</sub>. Le pompe ioniche (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>), la sintesi dei neurotrasmettitori (glutammato-acetilcolina-metenkefalina), necessari alla trasformazione, sono ossigeno dipendenti.
2. l'O<sub>2</sub>, il cui serbatoio cocleare è essenzialmente la stria vascolare, viene ceduto alle cellule neurosensoriali per diffusione dalla perilinfa; ma attenzione, sembra esistere un meccanismo di riserva che può essere artificialmente attivato in caso di necessità. L'ipotesi "fondata" è che l'orecchio medio sia una sorta di "camera di compensazione" attraverso cui l'O<sub>2</sub> possa diffondere direttamente ai liquidi endolabirintici (alla perilinfa).
3. l'O<sub>2</sub> utilizza per il suo trasporto due carrier: l'emoglobina ed il plasma. Ebbene la quota disciolta nel plasma, prontamente e totalmente disponibile, a differenza di quella legata all'Hb, può essere strumentalmente e direi facilmente incrementata, respirando O<sub>2</sub> ad una pressione superiore rispetto a quella atmosferica.

Questi dati fisiologici evidenziano come il metabolismo dell'O<sub>2</sub> sia fondamentale nel funzionamento "normale" della coclea. Logico attendersi che lo sia anche in una situazione anormale o patologica.

Ebbene nelle ipoacusie improvvise si determina proprio una ipossia, una carenza di ossigeno nella perilinfa (e questo è un dato sperimentale, l'unico riscontrato in vivo) quale che sia l'iniziale noxa patogena<sup>1</sup>.

Non giova più di tanto, quindi, discutere di eziologia vascolare o virale, dal momento che l'evento finale è comunque lo stesso: l'ipossia.

È infatti oramai accettato che la replicazione virale (Tav. 1), al pari di un incidente vascolare, possa determinare un deficit di O<sub>2</sub>, principalmente in funzione di alterazioni endoteliali, emoagglutinazione, sludging eritrocitario. Lo stesso dicasi per la malattia immunomediata che sembra concretizzarsi in un danno vascolare per il tramite di autoanticorpi anti cellule endoteliali e/o la formazione di immunocomplessi nella stria vascolare.



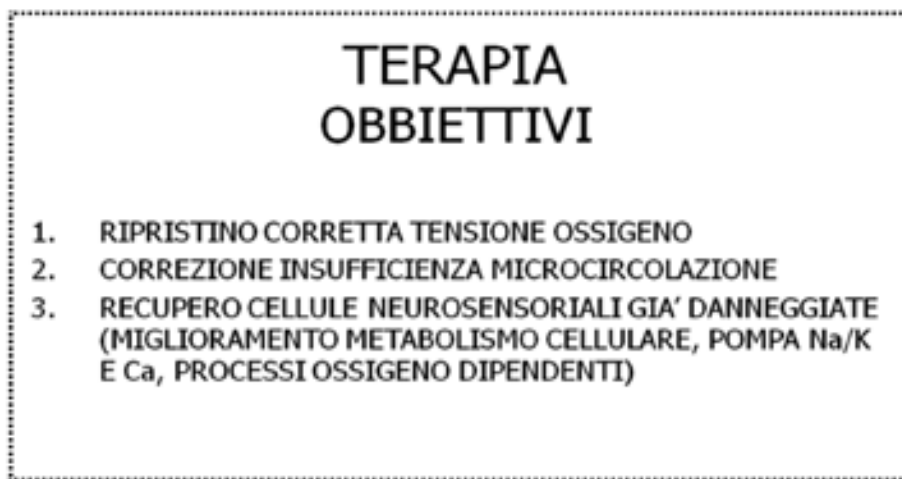
**Tav. 1:** Possibile patogenesi del danno ischemico cocleare (in grassetto le principali noxae patogene).

## Terapia

In un'ipotetica unità microcircolatoria cocleare (Tav. 1) le noxae patogene sembrano innescare così un circolo vizioso che, attraverso l'accumulo di CO<sub>2</sub>, condurrà alla glicolisi anaerobica, all'accumulo di acido lattico, all'edema, ad una ulteriore riduzione di flusso e in ultima analisi ad un debito di O<sub>2</sub> sempre più grave. Si determineranno così lesioni ischemiche parcellari della coclea, reversibili, qualora il debito di O<sub>2</sub> sia prontamente corretto dal sistema di autoregolazione cocleare e/o da un intervento terapeutico. Occorre tempestivamente interrompere il circolo vizioso, ripristinando una corretta tensione di O<sub>2</sub>, risolvendo l'edema, correggendo le alterazioni microcircolatorie.

Sottolineiamo il "tempestivamente" pur tenendo presente il concetto di reversibilità del danno cocleare, che da una parte è la motivazione fondamentale ad una terapia immediata, ma dall'altra può anche giustificare il non intervento terapeutico.

Vale la pena di ricordare come la reversibilità del danno cocleare dipenda sia dal fatto che il consumo di O<sub>2</sub> nelle cellule neurosensoriali, per elevato che sia, è comunque dieci volte inferiore a quello della stria vascolare, sia dalla presenza di considerevoli riserve di glicogeno che consentono di



**Tav. 2**

produrre energia per via anaerobica, anche se per brevi periodi di tempo. Dunque scarsa sensibilità della coclea ad un breve deficit di ossigeno. Ma se a breve termine l'autoregolazione cocleare non riesce a ripristinare una sufficiente tensione di O<sub>2</sub>, le lesioni diventeranno permanenti. Ci sentiamo di correre questo rischio che non è oltretutto valutabile? Non crediamo. Ed allora vediamo quali proposte terapeutiche sono razionalmente disponibili in funzione degli obiettivi che abbiamo individuato, nell'ambito di quella ipotetica unità microcircolatoria cocleare a cui abbiamo già fatto riferimento. (Tav. 2)

### *1. Ripristino tensione O<sub>2</sub>*

L'OTI (Tav. 3) aumenta la quantità di O<sub>2</sub> disciolto nel plasma e quindi prontamente disponibile a livello cocleare ed inoltre attiva, attraverso le tube di Eustachio, quella naturale camera di compensazione che è l'orecchio medio. Il paziente viene posizionato all'interno di una camera iperbarica e sottoposto ad una pressione di 2,2 atmosfere per 90 minuti. Si tratta di O<sub>2</sub> puro somministrato ad una pressione atmosferica superiore rispetto al normale, aumentando così l'ossigeno disponibile a livello tissutale. Generalmente i protocolli variano da centro a centro: una seduta di 90 minuti per 10 giorni consecutivi o due sedute al giorno per 5 giorni. Effetti collaterali minori di tale terapia: riduzione acuità visiva, sinusopatie o otiti baro traumatiche conseguenti a flogosi acute delle alte vie aeree misconosciute; effetti collaterali più gravi: pneumotorace.

La maggior parte degli Autori<sup>2</sup> sembra concordare sull'efficacia della terapia iperbarica nel trattamento dell'ipoacusia improvvisa idiopatica.

Alcuni punti fondamentali sulla gestione di tale terapia emergono dalla letteratura:

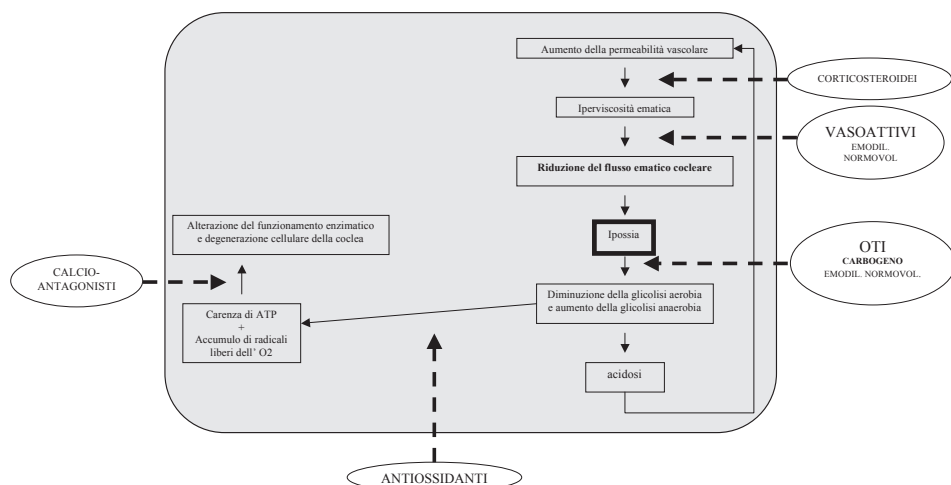
1. la precocità dell'inizio del trattamento (entro 7 gg dall'avvio della terapia medica)<sup>3</sup>
2. il miglioramento dell'ipoacusia improvvisa è statisticamente maggiore per i paziente con perdita uditiva grave anche maggiore di 80 dB<sup>4</sup>
3. la ossigenoterapia iperbarica ha maggiori possibilità di successo in pazienti di età inferiore ai 50 anni<sup>5</sup>.

Svantaggi: il costo.

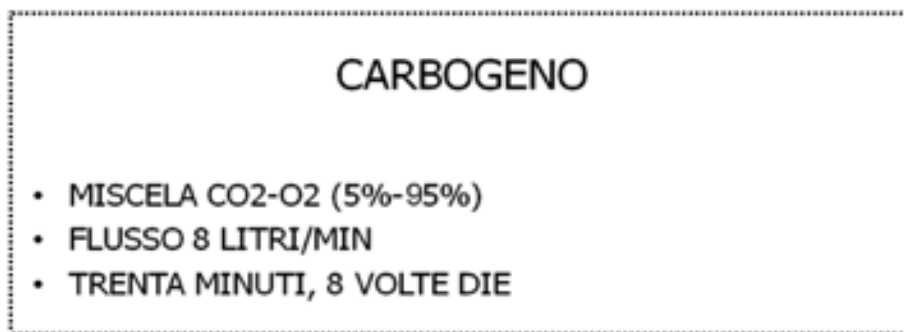
### 1a. Ripristino tensione O<sub>2</sub>

Il carbogeno (Tav. 3) è una miscela composta per il 95% di O<sub>2</sub> e di 5% di CO<sub>2</sub>. Induce un'acidosi respiratoria controllata, un aumento cioè della tensione arteriosa di CO<sub>2</sub> e parallelamente della pressione di O<sub>2</sub>, vista l'alta concentrazione di ossigeno nella miscela. Ed è proprio la PCO<sub>2</sub> ad incrementare il flusso ematico cocleare e a determinare una maggiore cessione di O<sub>2</sub> ai tessuti. La somministrazione di carbogeno, attivando i meccanismi di autoregolazione cocleare, determina dunque un immediato aumento della tensione di O<sub>2</sub> nella perilinfa; tale aumento è proporzionale alla dose inalata di CO<sub>2</sub> ed al tempo di esposizione (Tav. 4).

Effetti benefici sono quindi possibili ma non ancora chiaramente provati<sup>6</sup>. Svantaggi: la scarsa compliance del paziente per il frequente insorgere di cefalea.



**Tav. 3:** Razionale delle opzioni terapeutiche possibili per correggere il danno ischemico cocleare.



**Tav. 4**

**2. Correzione insufficienza Microcircolo**

L'emodiluzione normovolemica (Tav. 3) è stata per anni il cardine del protocollo terapeutico della scuola di Bordeaux. Quando possibile l'ematocrito deve essere ridotto del 10%. Solo così il coefficiente di utilizzo dell'O<sub>2</sub> migliora nettamente. Gli effetti reologici sono importanti. Tecnica sofisticata, può essere praticata senza rischi, in ambiente polispecialistico qualificato. Ha una doppia azione:

1. sul flusso sanguigno, diminuendo la viscosità ematica, aumenta l'afflusso collaterale e diminuisce l'aggregazione degli eritrociti
2. sul trasferimento di O<sub>2</sub>, perché l'aumento del flusso ematico e l'aumento di disponibilità di O<sub>2</sub> a causa della ridotta affinità con l'emoglobina, bilanciano la diminuzione della concentrazione nell'emoglobina.

Se si analizza la curva del flusso di ossigeno in rapporto al valore dell'ematocrito, riducendo progressivamente quest'ultimo, si aumentano progressivamente le capacità di trasporto dell'ossigeno. Questo fino ad un valore ottimale che si pone nell'uomo tra 28 e 31%<sup>7</sup>. Consiste nel prelievo di sangue, nel centrifugare le emazie, nel reiniettare al paziente il suo stesso plasma. In alcuni protocolli il sangue prelevato è sostituito da soluzioni ad alto peso molecolare al fine di mantenere la normovolemia. Il monitoraggio dell'emodiluzione si fa pesando le sacche di sangue e misurando con regolarità l'ematocrito. L'emodiluzione determinerà una riduzione dell'ematocrito e quindi della viscosità ematica e una riduzione della resistenza alla circolazione di ritorno e, quindi, un aumento della frequenza cardiaca. Nei microcircoli, la riduzione del numero di globuli rossi provoca un aumento della perfusione. L'ossigenazione fornita dal plasma è aumentata. Tale approccio terapeutico sembrerebbe dare buoni risultati come dimostra Klemm E. et al. nello studio multicentrico a doppio cieco realizzato nel 2007 su 210 pazienti affetti da ipoacusia improvvisa monolaterale<sup>8</sup>. È controindicata in gravidanza, nel postoperatorio immediato e nel bambino<sup>7</sup>.

2 a. Correzione insufficienza Microcircolo

**VASODILATATORI - CONTROVERSIE**

- EFFICACIA NON COMPROVATA A LIVELLO CIRCOLO COCLEARE
- POSSIBILE "STEALING EFFECT"
- EFFETTO RICHiesto NON DEVE SOLO ESSERE VASODILATAZIONE, MA SOPRATTUTTO MIGLIORAMENTO APPORTO OSSIGENO

Tav. 5

Molteplici sono le controversie sull'uso dei vasodilatatori (Tav. 5) (miolitici, alfalitici, istaminosimili) che oltre ad avere scarsa efficacia sul circolo cocleare, hanno effetti collaterali indesiderati quali l'ipotensione ed il furto vascolare. Giova ricordare che la tensione di O<sub>2</sub> nella perilinfa (nostro target terapeutico) dipende da parametri che non possono essere influenzati dai vasodilatatori. Anzi se la pressione arteriosa cala anche la tensione di O<sub>2</sub> perilinfatica diminuisce.

I modelli sperimentali (Tav. 6) dimostrano che solo il carbogeno è in grado di variare efficacemente il flusso cocleare.

**TERAPIA**

**VASODILATATORI-MODELLI SPERIMENTALI**

**AUTOREGOLAZIONE CIRCOLO COCLEARE  
(METABOLISMO LOCALE)**

TENSIONE OSSIGENO PERILINFA	P. O <sub>2</sub> art P. CO <sub>2</sub> art P. arteriosa
-----------------------------	---

ac nicotinico -, istamina +/-, betaistina +/-,  
papaverina +, carbogeno ++

Tav. 6



Nella tavola si evidenzia una possibile efficacia dei vari farmaci indicati, ma a dosi e per vie di somministrazione non praticabili in clinica.

Dunque, se il nostro obiettivo è correggere l'insufficienza microcircolatoria, occorre privilegiare *farmaci vasoattivi a prevalente impronta emoreologica* (Tav. 3) che associano ad una blanda azione vasodilatatrice un'efficace attività reologica, anti-sludging. Farmaci in grado quindi di aumentare la deformabilità eritrocitaria, di ridurre la viscosità ematica e plasmocitaria, di diminuire la concentrazione di fibrinogeno, di ridurre l'aggregazione piastrinica, di potenziare la fisiologica proprietà di barriera selettiva dell'endotelio.

- *Eparine ed altri glicosamminoglicani (GAGs)*: l'organismo possiede anticoagulanti fisiologici che sono definiti "farmaci di parete" perché permettono di mantenere l'integrità dell'endotelio attraverso un'azione che si esplica con la riduzione di adesione di piastrine e di leucociti al lume endoteliale, l'inibizione dell'attivazione piastrinica, l'inibizione dell'accrescimento del trombo, la lisi di un trombo già costituito; hanno inoltre un'attività pro-fibrinolitica<sup>10</sup>. Esistono due forme di eparina: le eparine ad alto peso molecolare (eparina calcica 30.000 Dalton) ed eparine a basso peso molecolare (Low Molecular Weight – LMW – 3-6.000 Dalton). La principale differenza nel meccanismo d'azione fra anticoagulanti orali e antitrombotici di parete consiste nel fatto che i primi inibiscono in maniera marcata i processi di coagulazione, mentre sia l'eparina LMW che i GAGs sono preferenzialmente antitrombotici. Le eparine inibiscono infatti, selettivamente, il fattore Xa, mentre i GAGs hanno un'azione prevalentemente antitrombotica e fibrinolitica<sup>9</sup>.

Un'analisi retrospettiva sull'utilizzo dell'eparina a basso peso molecolare nella terapia dell'ipoacusia improvvisa è stata effettuata da Yue WLL et al. in cui un gruppo di 100 pazienti affetti da ipoacusia improvvisa furono divisi in 2 gruppi: 50 pazienti ricevettero la comune terapia (gruppo 1) agli altri 50 pazienti venne aggiunta l'eparina di basso peso molecolare (gruppo 2). I risultati mostrarono un miglioramento significativo nel gruppo 2 in rapporto al gruppo 1 ( $P < .05$ )<sup>11</sup>.

- *Ginkgo biloba*: il ginkgo è un estratto vegetale del ginkgo biloba, utilizzato in oriente, Europa e Nord America per il trattamento dell'insufficienza circolatoria cerebrale cronica. All'estratto di ginkgo biloba sono attribuite proprietà emoreologiche, antiaggreganti, vasodilatatorie e antiossidanti, oltre che effetti nootropi. Si tratta, nel complesso, di un principio attivo che ha una certa efficacia, ma il cui meccanismo di azione è poco noto. Va ricordato che il trattamento con ginkgo non è scevro da rischi, essendo stati riportati, nell'anziano, episodi di emorragia sub aracnoidea ed altre compli-

canze emorragiche (ematoma subdurale, sanguinamento intracranico e oculare) a seguito della somministrazione del composto. Tali elementi suggeriscono di evitarne l'impiego in pazienti con diatesi emorragiche o in terapia anticoagulante<sup>12</sup>.

- *Pentossifillina*: è una metilxantina (gruppo di cui fanno parte la teofillina e la caffeina). Si ritiene che le risposte cliniche conseguenti alla prolungata somministrazione orale siano essenzialmente dovute al miglioramento della flessibilità degli eritrociti ed alla ridotta viscosità ematica; quest'ultima sembra in parte dovuta ad una riduzione della concentrazione di fibrinogeno. Potrebbe essere coinvolta anche una ridotta funzionalità delle piastrine e dei granulociti. Tuttavia il meccanismo d'azione della pentossifillina non sembra a tutt'oggi ben definito<sup>10</sup>.

Alcuni studi hanno comparato l'efficacia di questi due farmaci (ginkgo biloba e pentossifillina) nella terapia dell'ipoacusia improvvisa separatamente o in combinazione fra loro, non riportando tuttavia significative differenze fra i gruppi in esame<sup>13</sup>.

- *Piracetam*: è un farmaco nootropo. Con il termine nootropo, coniato nel '62, si intendono farmaci in grado di migliorare le capacità cognitive stimolando il metabolismo neuronale e incrementando la biosintesi da adenosintrifosfato (ATP). Il prototipo di tale classe di farmaci è appunto il piracetam. L'ipotesi è che a basse dosi il piracetam aumenti l'utilizzo di O<sub>2</sub> e di glucosio, la produzione di ATP e la liberazione di neurotrasmettitori a livello delle cellule nervose. Dosi elevate si accompagnano ad effetti reologici e antiaggreganti piastrinici con attività antitrombotica e con miglioramento del microcircolo determinato da una più facile deformabilità degli eritrociti ma anche da una loro ridotta adesione alle pareti endoteliali<sup>12</sup>. Il razionale della terapia dell'ipoacusia improvvisa con piracetam sembrerebbe essere dovuto agli effetti del farmaco sulla viscosità del sangue come dimostra lo studio di García Callejo FJ et al., (seppur su di un numero ristretto di pazienti), in cui la gravità dell'ipoacusia è stata messa in correlazione con i seguenti parametri ematici: viscosità ematica e aggregabilità degli eritrociti. La terapia è stata piracetam + cortisonico per un gruppo e vasodilatatori + cortisonico nel secondo gruppo. Dopo 7 giorni il gruppo in terapia con piracetam ha mostrato un miglioramento dell'ipoacusia nell'82,3%, rispetto al 68,7% del gruppo di controllo. È stato dimostrato come nel primo gruppo valori aumentati di viscosità ematica e di aggregabilità degli eritrociti prima della terapia siano tornati nella norma dopo i primi 7 giorni di terapia; fenomeno non accaduto nei pazienti appartenenti al secondo gruppo<sup>14</sup>.

- *Fibrinolitici*: una diminuzione del fibrinogeno ematico riduce la viscosità del sangue. Tali farmaci hanno come primo effetto quello di abbassare il livello di fibrinogeno nel sangue. Lo scopo non è quello di sciogliere un trombo ma di ridurre la viscosità ematica: è un modo per aumentare il flusso nel microcircolo<sup>10</sup>. In qualche studio l'efficacia di tali farmaci nella terapia dell'ipoacusia improvvisa è stata comparata alla terapia corticosteroidea con dei risultati significativi. Suzuki H. et al<sup>15</sup> hanno valutato 88 pazienti con perdite di udito > di 40 dB e che avevano manifestato l'ipoacusia da 30 o meno giorni; di questi pazienti 40 sono stati sottoposti ad alte dosi di terapia steroidea (PSL) e 48 a terapia fibrinolitica (gruppo BX). Il recupero uditivo dei due gruppi è stato più o meno equivalente. Tuttavia, è stato notato che per quanto riguarda i pazienti con livelli di udito iniziale < 80 dB, il grado di miglioramento dell'udito del gruppo BX è stata significativamente peggiore rispetto a quella del gruppo PSL (61,2% +/- 7,3% vs 88,7% +/- 8,9%; p<0,05), mentre nei pazienti con livelli di ipoacusia iniziale > o = a 80 dB i risultati non differiscono tra i 2 gruppi. Tre pazienti nel gruppo PSL manifestavano iperglicemia, mentre effetti indesiderati non gravi sono stati osservati nel gruppo BX. Questi risultati sembrerebbero indicare che alte dosi di terapia steroidea possono essere impiegati preferibilmente rispetto alla terapia fibrinolitica per i pazienti con una moderata perdita di udito, mentre i fibrinolitici sembrerebbero avere un migliore effetto su pazienti con grave perdita di udito<sup>17</sup>. Non vanno tuttavia dimenticati gli effetti secondari che non sono certo secondari: dolori toracici, vertigini, nausea<sup>16</sup>.
- *Prostaglandine*: sono sintetizzate dalla parete vascolare dei vasi della stria vascolare e del legamento spirale. In caso di sordità improvvisa, la somministrazione di prostaglandina E1 e di prostaciclina è stata tentata nella speranza di ottenere l'effetto antiaggregante delle piastrine e vasodilatatore che si è dimostrato efficace nella malattia di Raynaud grave. I risultati di tale terapia restano dubbi come dimostra il lavoro di Ahn JH et al. in cui gli autori hanno valutato 128 pazienti relativamente all'efficacia della terapia con lipo-prostaglandina E1 (in quantità di 10 microL), associata a metilprednisolone (48 mg), per 5 giorni versus il gruppo di controllo sottoposto alla sola terapia cortisonica. Il tasso di recupero totale dopo il trattamento è stato 67,2%. Tuttavia, non sono state osservate differenze significative nei miglioramenti dei toni puri medi e tra i sintomi soggettivi lipo-PGE 1 e gruppi di controllo. In conclusione i risultati non sono riusciti a dimostrare un effetto benefico della lipo-PGE 1 nel trattamento dell'ipoacusia improvvisa a dispetto del

suo superiore tasso di guarigione. Sono tuttavia tuttora in corso altri studi sull'effetto delle prostaglandine sulla sordità fluttuante<sup>17</sup>.

### *2 b. Correzione insufficienza Microcircolo*

L'uso dei *corticosteroidi* (Tav. 3) è oggi universalmente consigliato ed accettato. Il razionale dell'uso dei farmaci steroidei si basa sul trattamento del momento infiammatorio nell'ambito del processo patologico alla base dell'ipoacusia improvvisa, indipendentemente dalla noxa patogena, sia essa un episodio virale, un meccanismo autoimmune o la conseguenza di una sofferenza tissutale secondaria ad un processo ischemico. In altri termini la terapia corticosteroidica non è specifica e può essere efficace in vari casi ad eziologia differente.

La somministrazione precoce più che il dosaggio, è alla base dell'efficacia terapeutica. In letteratura il corticosteroide più utilizzato è il prednisone o equivalenti. In effetti fra i glucocorticoidi, il prednisone, il prednisolone, il metilprednisolone sono i più raccomandabili in quanto associano ad un buon potere antinfiammatorio ed antiedemigeno (modificando le caratteristiche fisico chimiche della membrana cellulare, rinforzandone la stabilità e riducendone la permeabilità ai cationi, inibendo inoltre la sintesi dei mediatori della infiammazione e delle citochine) una durata d'azione breve, il che consente nell'arco delle 24 ore, il recupero dell'asse ipotalamo-ipofisario.

Tuttavia la revisione pubblicata dalla Cochrane evidenzia come pochissimi studi clinici soddisfino i criteri di inclusione e come non emerga comunque un'apprezzabile differenza di recupero uditivo rispetto al gruppo di controllo<sup>18</sup>.

Di certo la corticoterapia rimane in letteratura quella meno discussa, soprattutto quando la si utilizzi per via trans timpanica.

È stato infatti dimostrato come la concentrazione del corticosteroide sia bassa a livello della perilinfia per somministrazioni per via sistemica. L'infusione transtimpanica determina invece una quantità maggiore di glucocorticoidi nei liquidi dell'orecchio medio somministrando meno farmaco e riducendo così gli effetti sistemici collaterali<sup>19</sup>.

Vengono impiegati sia il desametasone che il metilprednisolone. Negli ultimi anni è sempre più crescente il numero di pubblicazioni sull'argomento; tale metodica viene proposta sia come terapia primaria (rescue therapy), sia come terapia secondaria (salvage therapy), che, infine, in associazione (adjunctive treatment) a terapia corticosteroidica per via sistemica<sup>20</sup>.

A tale proposito Battaglia ha pubblicato un lavoro in cui ha utilizzato tutte e tre queste possibilità terapeutiche: desametasone per via transtimpanica in un gruppo, prednisone per via sistemica in un secondo gruppo e

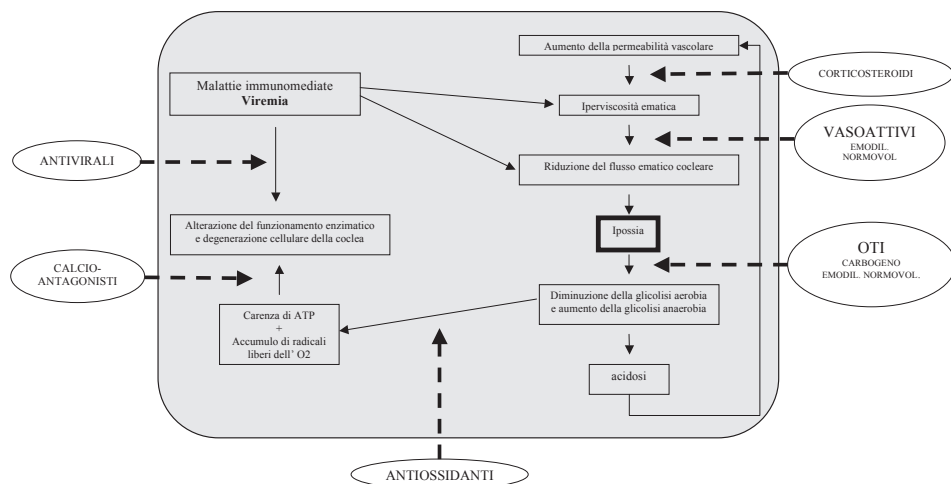
un terzo gruppo con entrambe le terapie. Quest'ultimo gruppo ha esibito i migliori risultati uditivi rispetto agli altri due gruppi.

Emerge dagli studi su quest'argomento che la via transtimpanica sia relativamente esente da rischi e con molti minori effetti collaterali<sup>21</sup>.

### 3. *Recupero elementi neurosensoriali*

I calcio-antagonisti (Tav. 3) possiedono selettività particolari che pongono indicazioni nel trattamento dei disturbi cerebrovascolari ischemici. All'azione vasoattiva si associa un interessante effetto neuroattivo riducendo l'ingresso di Ca<sup>++</sup> nelle cellule ischemiche; si blocca così l'avvio di processi enzimatici degenerativi e si riduce il debito energetico. Va ricordato inoltre come l'attività neurale dell'acustico dipenda dal tasso di ioni calcio endococleari extracellulari. La diminuzione degli ioni calcio extracellulari provoca infatti un aumento dell'attività spontanea del neurone a scapito di quella evocata, con conseguente sfavorevole rapporto segnale/rumore. La nimodipina è il calcio antagonista tra i più studiati a livello cerebrovascolare; la sua attività neuroprotettiva si basa dunque su un duplice meccanismo d'azione: microcircolatorio, con conseguente miglioramento della perfusione cerebrale in aree ischemiche associato alla protezione delle cellule nervose determinata dal blocco dei canali di tipo L, con conseguente riduzione dell'ingresso dell'eccesso di ioni Ca<sup>++</sup> che, come detto, hanno attività neurotossica<sup>12</sup>.

Alcuni Autori ritengono che l'utilizzo di sostanze antiossidanti (Tav. 3) come la vitamina E, la vitamina C e il glutatione, possa ridurre il danno cellulare nell'orecchio interno e favorirne la guarigione. Il rationale d'uso si fonda sull'evidenza che i meccanismi determinanti un'ipoacusia neurosensoriale indotta da esposizione a rumore possono essere classificati in due categorie: da trauma meccanico diretto o da danneggiamento di tipo metabolico attraverso un incremento dei processi ossidativi a carico dell'organo del Corti con conseguente eccesso di produzione di radicali liberi, notoriamente scorie del metabolismo mitocondriale. LeAnn Tiede et coll.<sup>22</sup> hanno dimostrato come i radicali liberi siano tra i principali trigger di apoptosi delle cellule cigliate. E d'altro canto l'esposizione a rumore incrementa l'attività di alcuni enzimi antiossidanti con conseguente riduzione dei livelli di glutatione nella coclea parallelamente ad un evidente aumento del danno cocleare. Recenti lavori hanno supposto che vi sia un'attività sinergica tra la vitamina E e la vitamina C, i quali agiscono come protettori lipidici, proteici e delle membrane cellulari dal danno ossidativo. La vitamina E sembra agire sui radicali di ossigeno nelle membrane cellulari, mentre l'attività della vitamina C sembra rivolta verso l'ambiente acquoso che circonda la membrana cellulare. Inoltre la vitamina C sem-



**Tav. 7:** Razionale delle opzioni terapeutiche possibili per correggere il danno ischemico cocleare.

bra giocare un ruolo importante nella riattivazione dell'attività antiossidante della vitamina E. È stato infatti visto che l'attività antiossidante è stata più efficace in quei casi in cui la vitamina C e la vitamina E sono state somministrate insieme<sup>23</sup>.

#### 4. Gli antivirali

Abbiamo visto come rilevante possa essere il ruolo dei virus nella genesi della sordità improvvisa (Tav. 1). Oggi disponiamo di antivirali relativamente ben tollerati e poco costosi. Ma purtroppo la loro efficacia non è comprovata da studi clinici. Gli antivirali (Tav. 7) più comunemente usati sono l'acyclovir ed il valacyclovir. Si tratta di analoghi nucleosidici che inibiscono la replicazione degli acidi nucleici bloccando l'attività del metabolismo delle purine, delle pirimidine o delle polimerasi. Gli analoghi dei nucleosidi possono inibire enzimi cellulari e virali.

L'acyclovir è un analogo della guanosina o desossiguanosina che inibisce fortemente diversi herpesvirus mentre ha un effetto minimo su altri virus a DNA e sulle cellule ospiti. In clinica è usato per trattare le infezioni da herpes simplex di tipo 1 e 2 e da herpes zoster. Il farmaco viene fosforilato dalla timidina chinasi codificata dal virus e causa una inibizione della DNA polimerasi virale molto maggiore rispetto a quella degli enzimi corrispondenti della cellula ospite. Dopo essere stato inserito nel filamento di DNA neosintetizzato blocca la sintesi di DNA. Gli herpesvirus che codificano la loro timidina chinasi (herpes simplex e varicella zoster) sono molto più sensibili di quelli che non la codificano (CMV e virus di

Epstein-Barr). I mutanti di herpes virus che non codificano la timidina chinasi non fosforilano il farmaco e sono resistenti ad esso.

Il *valacyclovir* è un profarmaco dell'acyclovir che ha maggiore disponibilità orale; produce livelli plasmatici 3-5 volte superiori a quelli ottenuti dalla terapia con acyclovir somministrato per os e simili a quelli dell'acyclovir somministrato per via endovenosa. Dopo essere stato assorbito viene rapidamente convertito in acyclovir e quindi ha lo stesso meccanismo d'azione. È efficace nel trattamento dell'herpes zoster.

Peraltro vari studi clinici randomizzati, di cui tre condotti in doppio cieco con controllo placebo, non hanno evidenziato differenze statisticamente significative rispetto ai gruppi di controllo. Ma è comunque proponibile l'uso dell'aciclovir in associazione con i corticosteroidi<sup>25</sup>.

### **Protocollo terapeutico del Gruppo Fatebenefratelli**

Il paziente che giunge alla nostra osservazione lamentando la comparsa di ipoacusia improvvisa viene sottoposto ai seguenti accertamenti: anamnesi accurata, otomicroscopia, audiometria tonale (che viene ripetuta ogni 2 giorni) e vocale, esame impedenzometrico con studio dei riflessi stapediai, potenziali evocati uditivi, esame otovestibolare con stimolazione calorica sec. Veits modificata, imaging (RMN encefalo con mezzo di contrasto per studio fossa cranica posteriore e angolo ponto-cerebellare/TC rocche comparata con mezzo di contrasto).

Il trattamento da noi previsto in fase acuta, in regime di ricovero, è il seguente:

- METILPREDNISOLONE: 40 mg die per 4 GG, ridotto a 20 mg die per altri 4 GG e.v. in bolo
- PENTOSSIFILLINA: 200 mg (2 fiale) in 200 ml di soluzione fisiologica NaCl in 90 min 2 volte die e.v. per la durata del ricovero
- EPARINA CALCICA (12.500 UI): 1 fiala s.c. die per 10 GG
- OTI (2,5 BAR): 1 seduta die per 15 GG.

Nel sospetto di un'etiologia virale, in pazienti immunocompetenti, associamo:

- ACICLOVYR 5 mg/kg/ev ogni 8 h per 5 gg.

La terapia di mantenimento domiciliare si avvale di:

- PENTOSSIFILLINA CPR. 600 mg: 2 cp die a cicli di 20 GG al mese.

## **Terapia ipoacusia neurosensoriale progressiva**

L'ipoacusia neurosensoriale progressiva costituisce un'importante entità nosologica che alcune volte può presentare una rapida evoluzione fin verso la sordità totale, costituisce perciò una vera e propria "emergenza" in campo otologico<sup>26</sup>.

- Un'ipoacusia neurosensoriale può essere definita progressiva se l'audiometria tonale evidenzia un deterioramento uditivo medio > 15 dB HL (0.5-1-2-4 KHz) in un periodo di 10 anni<sup>27</sup>;
- l'ipoacusia neurosensoriale progressiva può essere definita rapidamente progressiva se presenta un deterioramento medio > 15 dB HL su almeno due frequenze tra 0.5-1-2-4 KHz nel periodo di un anno in almeno un orecchio, o lentamente progressiva per valori di deterioramento inferiori<sup>28</sup>;
- si definisce una ipoacusia neurosensoriale progressiva idiopatica una ipoacusia neurosensoriale progressiva ad etiologia sconosciuta e ad evoluzione rapidamente progressiva<sup>29</sup>.

Le cause di ipoacusia neurosensoriale progressiva sono riportate nella tabella 8.

Una volta riconosciuta l'etiologia o la patogenesi di una ipoacusia neurosensoriale progressiva, verrà intrapreso un trattamento mirato, specifico della causa del deficit uditivo; nelle forme ormono-metaboliche la correzione delle alterazioni di base, una terapia di sostegno del microcircolo nelle forme ad accertata etiologia vascolare, un trattamento steroideo/immunosoppressivo nelle forme in corso di malattia autoimmune, una terapia antibiotica per le forme ad accertata origine batterica, ed infine un approccio chirurgico nelle forme causate da neoplasie<sup>30</sup>. Viceversa di più difficile inquadramento terapeutico sono le ipoacusie neurosensoriali progressive idiopatiche: quelle cioè bilaterali, ad etiologia sconosciuta, rapidamente progressive, con un deterioramento medio > o = a 15 dBs in almeno un orecchio e su almeno 2 frequenze nel periodo di un anno. La problematica è per altro analoga a quella precedentemente discussa per le ipoacusie improvvise, ma più impegnativa data la bilateralità della sordità.

Non esistono tuttavia in letteratura, a causa della bassa incidenza di ipoacusia neurosensoriale progressiva idiopatica, studi validi che giustifichino una terapia piuttosto che un'altra. Numerosi sono stati i trattamenti proposti: diuretici osmotici (destrano, mannitolo, glicerolo), corticosteroidi, immunosoppressori (ciclofosfamide, metotrexate), novocaina, complessi polivitaminici, calcio antagonisti, antiaggreganti, calciparina, dicumarolici, farmaci reologici ed altri<sup>32</sup>.



Genetiche	Forme sindromiche Forme isolate
Malformative orecchio interno	Malformazioni maggiori e minori orecchio interno Fistola perilinfatica congenita
Infettive	Batteriche, virali, parassitarie
Immunologiche	In corso di malattie autoimmuni Malattia autoimmune dell'orecchio
Idropiche	Ipoacusia fluttuante → progressiva Malattia di Meniere monolaterale Malattia di Meniere bilaterale Delayed end. Hydrops contr.
Osteodistrofiche	Otosclerosi cocleare Osteogenesi imperfetta Morbo di Paget
Espansive	Neoformazioni angolopontocerebellari Neoformazioni temporale Neoformazioni vascolari
Mataboliche ormonali	Diabete Ipotiroidismo Insufficienza renale cronica Dislipidemie
Vascolari	Forme ischemiche Forme emorragiche Fattori ematologici (iperviscosità, ipercoagulabilità)
Iatrogene e fattori esogeni	Farmaci ototossici Esposizione a rumore Terapie radianti Traumi con frattura della rocca Veleni industriali (solventi organici)
Altre cause	Fistola perilinfatica acquisita Malattia di chiari Siderosi snc

**Tav. 8:** Possibili cause di ipoacusia neurosensoriale progressiva.

Numerosi autori hanno proposto una terapia corticosteroidea a dosi immunosoppressive per almeno 2 settimane, e, qualora si verifichi un miglioramento di almeno 10 dB su 2 frequenze consecutive o un miglioramento della discriminazione, essendo fondato il sospetto di malattia autoimmune dell'orecchio interno, viene proseguita la terapia con metilprednisolone 1-2 mg/Kg/die per altri 15 gg, progressivamente ridotto in un periodo di 6 mesi, ovviamente in base alla situazione clinica del paziente<sup>28,30,31</sup>.

In altri studi con apprezzabili risultati sono stati descritti con l'utilizzo di ciclofosfamide e altri farmaci immunosoppressori; ciclofosfamide in bolo 0.75-1 gr in 500 ml di soluzione bidistillata 1 volta die per 15 gg per 1 mese con successivi richiami mensili per 6-8 mesi; oppure per os alla dose di 100 mg/die o 2 mg/kg/die per alcuni mesi, in base sempre alla risposta clinica. A tali farmaci vengono associati antiemetici e farmaci attivi sulle vie renali per prevenire gli effetti collaterali degli immunosoppressori<sup>30,31</sup>.

Il metotrexate è un altro farmaco utilizzato in alcuni studi nelle forme autoimmuni ottenendo un netto miglioramento della discriminazione vocale. È un trattamento generalmente ben tollerato e potrebbe essere il farmaco di scelta nei casi in cui i cortisonici non possano essere utilizzati. Il dosaggio del metotrexate è di 10 mg 1 volta alla settimana IM<sup>32</sup>. La plasmaferesi, riuscendo ad eliminare autoanticorpi, immunocomplessi o altri mediatori della risposta immunitaria ha un razionale nella terapia ipoacusia neurosensoriale progressiva anche se è stata applicata esclusivamente in quei pazienti in cui la terapia con cortisonici prima ed immunosoppressori poi ha fallito. Generalmente vengono eseguite 3 sedute la settimana per 2 settimane, riducendo di volta in volta a 2 sedute la settimana per altre 2 settimane, quindi 1 seduta ogni 7-10 gg per un tempo variabile a seconda della risposta clinica<sup>33</sup>.

Riteniamo che le ipoacusie neurosensoriali progressive idiopatiche meritino sempre un tentativo terapeutico e che questo possa e debba essere analogo a quello prospettato per le ipoacusie improvvise.

**Bibliografia scelta**

- E. Mevio, M. Richichi: "Le Ipoacusie Improvvise." Quaderno monografico di aggiornamento (22) AOOI – 2009. Torgraf ed.

**Bibliografia**

1. Nagahara K, Fisch U, Yagi N. Perilymph oxygenation in sudden and progressive sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 1983 Jul-Aug;96(1-2):57-68.
2. Bennett MH, Kertesz T, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus (Review). *The Cochrane collaboration* 2009.
3. Yamamoto M, Kanzaki J, Ogawa K, Ogawa S, Tsuchihashi N. Evaluation of hearing recovery in patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;514:37-40.
4. Fujimura T, Suzuki H, Shiomori T, Udaka T, Mori T. Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007 Aug;264(8):861-6.
5. Aslan I, Oysu C, Veyseller B, Baserer N. Does the addition of hyperbaric oxygen therapy to the conventional treatment modalities influence the outcome of sudden deafness? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126:121-6.
6. Kallinen J, Laurikainen E, Bergroth L, Grenman R. A follow-up study of patients suffering from sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol* 2001; 121: 818-822.
7. Dauman B, Poisot D, Cross AM, Mehser M. Hémodilution, oxigénothérapie hyperbare et vasodilatateurs dans les surdités brusques. *J Fr ORL* 1985; 34: 93-96.
8. Klemm E, Bepperling F, Burschka MA, Mösges R; Study Group. Hemodilution therapy with hydroxyethyl starch solution (130/0.4) in unilateral idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a dose-finding, double-blind, placebo-controlled, international multicenter trial with 210 patients. *Otol Neurotol.* 2007 Feb;28(2):157-70.
9. Sigala S, Parini F, Spano PF, Strategie terapeutiche. La ricerca del razionale della terapia medica nelle vertigini vascolari. *Otoneurologia* 2000, marzo 2009, n°29.
10. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Le basi farmacologiche della terapia. IX edizione, McGraw-Hill.
11. Yue WL, Li P, Qi PY, Li HJ, Zhou H. Role of low-molecular-weight heparins in the treatment of sudden hearing loss. *Am J Otolaryngol.* 2003 Sep-Oct;24(5):328-33.
12. Armenta F. Malattia cerebrovascolare e funzioni cognitive. 2008 Wolters Kluwer Health.
13. Probst R, Tschopp K, Ludin E, Kellerhals B, Podvinec M, Pfaltz CR. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 1992;112: 435-443.

14. García Callejo FJ, Velert Vila MM, Morant Ventura A, Orts Alborch MH, Marco Algarra J, Blay Galaud L. Pathophysiological rationale for the use of piracetam in sudden deafness *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2000 May;51(4):319-26.
15. Suzuki H, Furukawa M, Kumagai M, Takahashi E, Matsuura K, Katori Y, Shimomura A, Kobayashi T. Defibrinogenation therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss in comparison with high-dose steroid therapy. *Acta Otolaryngol.* 2003 Jan;123(1):46-50.
16. Shiraishi T, Kubo T, Okumura S, Naramura H, Nishimura M, Okusa. Hearing recovery in sudden deafness patients using modified defibrinogenation therapy. *Acta Otolaryngol (suppl)* 1993; 501: 46-50.
17. Ahn JH, Kim MR, Kim HC. Therapeutic effect of lipoprostaglandin E1 on sudden hearing loss. *Am J Otolaryngol.* 2005 Jul-Aug;26(4):245-8.
18. Wei BPC, Mubiru S, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss (Review), *The Cochrane collaboration* 2009.
19. Bird PA, Begg EJ, Zhang M, Keast AT, Murray DP, Balkany TJ. Intratympanic versus intravenous delivery of methylprednisolone to cochlear perilymph. *Otol Neurotol.* 2007;28:1124-30.
20. Lee HS, Kim JM, Kim YJ, Chung DH, Seo BS, Kim SH. Results of intratympanic dexamethasone injection as salvage treatment in idiopathic sudden hearing loss. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;37:263-8.
21. Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination therapy (intratympanic dexamethasone + high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2008;29:453-60.
22. Tiede L., Steyger P. S., Nichols M. G., Hallworth R. Metabolic imaging of the organ of Corti – A window on cochlea bioenergetics. *Brain res.* (2009), doi:10.1016/j.brainres.2009.02.052.
23. Miyako Hatano et al. Vitamin E and Vitamin C in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Oto – laryngological*, 2008; 128: 116-121.
24. Conlin Anne Elizabeth, Parnes Lorne S. Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss. I. A Systematic review. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* Vol 133 June 2007 573-581.
25. Conlin Anne Elizabeth, Parnes Lorne S. Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss. II. A Meta-analysis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* Vol. 133, June 2007 582-586.
26. Berrettini S., Sellari-Franceschini S., Piragine F. Le ipoacuisie neurosensoriali progressive. *Acta Otorhinol. Ital.* Vol. 18, n°4 – suppl 59 Agosto 1998.
27. Martini A. Second workshop of the European Working Group on Genetics of Hearing Impairment. Milano 11-13 ottobre 1996.
28. Kanzaki J. Diagnostic criteria for acute profound deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1994;suppl 514:7-8.
29. McCabe BF. Auto-immune sensorineural hearing loss. *Ann. Otol Rhinol Laryngol* 1979;88:585.

30. McCabe BF, Autoimmune inner ear disease: results of therapy. In: Pfaltz CR, Arnold W, Kleinsasser O, eds. Bearing of basic research on Clinical Otolaryngology. Adv Otorhinolaryngol. Basel: Karger 1991;46:78-81.
31. Harris JP, Ryan AF Fundamental immune mechanisms of the brain and inner ear. Otolaryngol head neck Surg 1995;112:639-653.
32. Sismanis A., Wise CM, Johnson GD. Methotrexate management of immunome-di-ated cochleovestibular disorders. Otolaryngol head Neck Surg 1997;116:146-152.
33. Luetje CM, Theoretical and practical implications for plasmapheresis in autoimmune inner ear disease. Laryngoscope 1989;99:1137-1146.

## **ACUFENI: RAZIONALE DI TERAPIA**

*D. Cuda, A. De Caria, P. Mochi*

L'acufene o "tinnitus" è la percezione di un evento sonoro non presente nell'ambiente ma generato all'interno dell'apparato uditivo o delle strutture anatomiche circostanti. A differenza delle allucinazioni uditive, espressione di patologia psichiatrica maggiore, l'acufene non assume connotazioni simboliche. Il disturbo può essere presente in maniera continua od intermittente e presentare caratteristiche tonali (fischio, ronzio) od aperiodiche (fruscio, scroscio etc.).

L'acufene colpisce mediamente il 10% della popolazione adulta con prevalenza simile nei due sessi ed è relativamente poco frequente nei bambini.

Il presente capitolo descrive le principali caratteristiche cliniche del disturbo, l'armamentario terapeutico disponibile per lo specialista ORL ed alcune linee di indirizzo relative al trattamento più appropriato in base alle più recenti evidenze cliniche e scientifiche.

### **Classificazione**

La natura soggettiva del disturbo e le limitate conoscenze di fisiopatologia rendono problematica una convincente sistematizzazione dell'acufene; nel tempo esso è stato variamente classificato in base alla presunta eziologia, alla sede della lesione, ai suoi caratteri qualitativi, all'esito di specifici test strumentali etc. Negli ultimi anni sono stati proposti approcci meno speculativi ma sicuramente più utili sul piano pratico. Queste classificazioni prendono in considerazione le caratteristiche cliniche più rilevanti del disturbo ed i suoi esiti, quegli aspetti cioè di maggiore impatto sulla qualità di vita del soggetto e nello stesso tempo maggiormente sensibili all'approccio riabilitativo. Newman e coll.<sup>1</sup> hanno sviluppato ad esempio uno strumento di valutazione della qualità di vita, il Tinnitus Handicap Inventory o THI (Tab. I), che si è rivelato molto utile nell'approccio ai pazienti sofferenti di acufene. Il THI comprende 25 domande relative alla disabilità prodotta da questo sintomo. Le categorie di risposta semplificate ("sì", "qualche volta", "no") e le modalità di pesatura delle stesse rendono pressoché immediata l'attribuzione del punteggio su una scala progressiva di disabilità da 0 a 100. Il clinico avrà così a disposizione una

<b>TINNITUS HANDICAP INVENTORY (THI)</b>			
	<b>Si</b>	<b>Qualche volta</b>	<b>No</b>
L'acufene le provoca difficoltà di concentrazione?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il volume dell'acufene le provoca difficoltà nel comprendere le persone che parlano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'acufene la rende infelice?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'acufene la fa sentire confuso / confusa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È disperato /disperata per il suo acufene?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si lamenta molto per l'acufene?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha problemi di notte ad addormentarsi di notte a causa dell'acufene?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha la sensazione che non riuscirà a liberarsi dal suo acufene?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'acufene interferisce con le sue attività sociali? (es. andare al cinema, a pranzo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si sente frustrato / frustrata a causa dell'acufene?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crede che l'acufene le provochi un terribile disagio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'acufene le provoca difficoltà nella vita di tutti i giorni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'acufene interferisce nel suo lavoro o nei lavori domestici?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crede di essere spesso irritabile a causa del suo acufene?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha difficoltà di lettura provocate dall'acufene?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La sconvolge il suo acufene?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crede che l'acufene provochi stress nella relazione con amici o parenti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trova difficoltoso focalizzare l'attenzione su qualcosa che non sia l'acufene?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le sembra di non avere controllo sull'acufene?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'acufene le provoca insicurezza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si sente stanco/stanca a causa dell'acufene?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si sente depresso/depressa a causa dell'acufene?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'acufene le provoca ansia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sente che non potrà convivere a lungo con l'acufene?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'acufene peggiora quando lei è sotto stress?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Tab. I:** Tinnitus Handicap Inventory (THIdi Newman e coll. 1996 adattato alla lingua italiana (Cuda 2004)

stima quantitativa del disagio soggettivo del paziente riconducibile per analogia alla scala percentuale e perciò immediatamente interpretabile. Una classificazione operativa basata esclusivamente su reperti clinici è quella adottata da Jastreboff<sup>2</sup>. Essa prende in considerazione oltre alla severità soggettiva dell'acufene, l'eventuale presenza di ipoacusia od iperacusia nonché la possibile accentuazione della sintomatologia per effetto del rumore (Tab. II).

CATEGORIA	Iperacusia	ASIR	Ipoacusia	Disabilità	Trattamento
0	-	-	-	Bassa	Counselling
1	-	-	-	Elevata	Counselling + generatore di suono al mixing point
2	-	-	+	Elevata	Counselling + protesi acustiche + suoni ambientali
3	+	-	Nr	Elevata	Counselling + generatore di suono
4	+	+	Nr	Elevata	Generatore di suono, con incremento progressivo del volume
ASIR = accentuazione dei sintomi (acufene e/o iperacusia) indotta dal rumore; Nr = non rilevante					

**Tab. II:** Classificazione e categorie di trattamento dei pazienti con acufeni secondo Jastreboff.

La classificazione di Cuda<sup>3</sup> integra in maniera funzionale gli elementi salienti dei due approcci summenzionati. Essa viene definita TSI (Tinnitus, Sordità, Iperacusia) e prende come riferimento pratico il modello TNM utilizzato per i tumori. L'acufene viene classificato come di tipo A o soggettivo e di tipo B od oggettivo. Essendo il primo di gran lunga più comune la denominazione viene solitamente omessa salvo l'eventuale esplicitazione del tipo B. La classificazione è basata unicamente sui reperti clinici di base (Tab. III) e gli acronimi definiscono il grading di severità dell'acufene (T), della sordità (S) e dell'iperacusia (I). Un paziente T3 S1 I0 sarà così portatore di ipoacusia protesizzabile ed acufene gravemente invalidante in assenza di ogni iperacusia mentre un paziente T1 S0 I2 sarà affetto da una forma severa di iperacusia con acufene non disturbante ed udito normale. Lo schema non include la categoria ASIR



di Jastreboff in quanto ritenuta poco significativa nell'esperienza clinica personale. La graduazione della severità dell'acufene (T) oltre che sui reperti anamnestici può derivare dai punteggi del questionario THI come indicato nella Tab. III.

<b>T (Tinnito)</b>	
T0 assenza dell'acufene Tin acufene intermittente	Casi con acufene discontinuo presente occasionalmente e per un periodo continuativo non superiore ai 3 mesi
T1: acufene lieve	L'acufene viene percepito solo nel silenzio; il paziente viene raramente disturbato dal sintomo a cui è ben adattato (punteggio THI compreso tra 0 e 25)
T2: acufene di media gravità	Acufene disturbante, percepito anche in ambienti discretamente rumorosi; il sintomo disturba concentrazione, attenzione e talora il sonno (punteggio THI tra 26 e 50)
T3: acufene grave	Il sintomo determina deterioramento della qualità della vita, interferisce sul sonno e sulle attività quotidiane (punteggio THI tra 51 e 75)
T4: acufene catastrofico	Determina deterioramento severo della qualità della vita; può appalesarsi una franca comorbilità psichiatrica (punteggio THI tra 76 e 100)
<b>S (Sordità)</b>	
S0: normoacusia clinica	Include la normoacusia e l'ipoacusia borderline
S1: ipoacusia	Ipoacusia di qualunque entità e tipologia trattabile con apparecchi acustici
S2: ipoacusia severa	Udito limitato a poche frequenze audiometriche con soglia elevata o anacusia: orecchio non protesizzabile con apparecchi acustici
<b>I (Iperacusia)</b>	
I0: assenza di iperacusia	
I1: iperacusia	Iperacusia di moderata entità con impatto modesto sulla vita di ogni giorno
I2: iperacusia severa	Il paziente è severamente limitato nell'espletamento delle attività quotidiane, si protegge dai rumori e vive spesso in isolamento

**Tab. III:** classificazione TSI (Cuda 2004)

## Terapia

L'armamentario terapeutico utilizzato nel trattamento degli acufeni risulta fra i più ricchi e variegati osservati in campo medico. Nella Fig. 1 vengono elencati alcuni fra i più comuni trattamenti proposti che, per praticità, vengono differenziati in farmacologici e non-farmacologici. Fra i primi si rammentano i farmaci vasoattivi, gli anestetici locali, le sostanze attive sul sistema nervoso centrale, i farmaci sostitutivi e gli agonisti istaminici. La terapia non farmacologica comprende stimolazione elettrica ed elettromagnetica, agopuntura, ultrasuoni, laser-stimolazione di bassa potenza, generatori di suono, apparecchi acustici, biofeedback, ipnosi, tecniche di rilassamento, psicoterapia e terapia chirurgica.

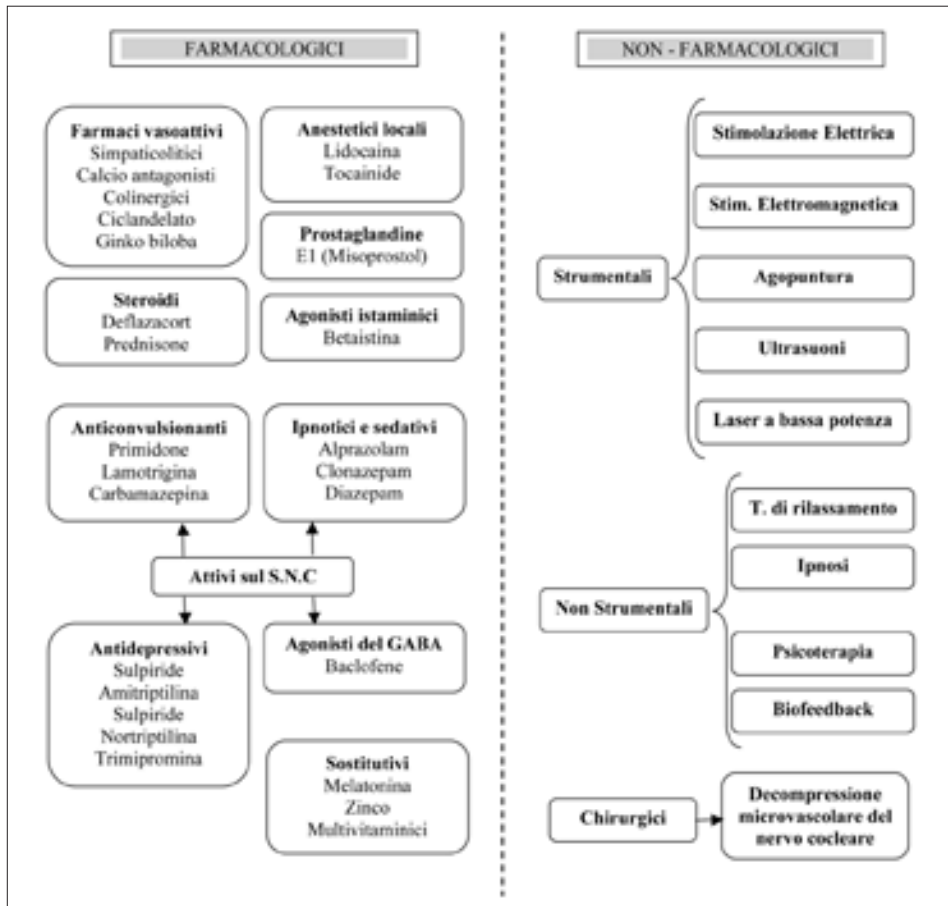


Fig.1: Quadro sinottico degli attuali approcci al trattamento degli acufeni.

### 1. Trattamenti farmacologici

I farmaci utilizzati per il trattamento degli acufeni includono una varietà di molecole con meccanismo d'azione e caratteristiche farmacocinetiche difformi. A fronte dell'ampio spettro di sostanze e della relativa bibliografia disponibile, non vi sono tuttavia sicure prove di efficacia per la maggior parte di essi. L'efficacia di altri è inoltre limitata dalla breve durata d'azione o dagli effetti collaterali severi. In alcuni casi infine l'azione del farmaco non è diretta al sintomo bensì ad alcune sequele come l'insonnia oppure a patologie concomitanti come la sindrome depressiva. Segue una breve rassegna dei farmaci con significative prove di efficacia sebbene il livello dell'evidenza sia nella maggior parte dei casi di rango modesto.

La Lidocaina<sup>4</sup>, anestetico locale utilizzato con lo scopo di bloccare l'iperattività neurale alla base dell'acufene, somministrata per via endovenosa determina un'effettiva riduzione della percezione del tinnito in molti pazienti. Il farmaco presenta tuttavia breve emivita e non è esente da effetti collaterali quali sonnolenza, parestesie, vertigini, tremori, nausea, alterazioni della vista, convulsioni e in casi eccezionali può condurre al coma. L'iniezione endotimpanica riduce il rischio di effetti indesiderati ma il beneficio risultante è fugace potendo durare solo sino a qualche ora. La Tocainide è un analogo della Lidocaina che, a differenza di questa, è somministrabile per via orale. Il suo utilizzo nel controllo del tinnitus tuttavia si è dimostrato meno efficace e sicuro rispetto alla Lidocaina<sup>5</sup>.

Le benzodiazepine sono state frequentemente utilizzate nel trattamento del tinnitus per controllare l'ansia secondaria dei pazienti o per ridurre l'iperattività neurale grazie al caratteristico potenziamento dell'attività inibente GABA-ergica operato da queste sostanze. Il loro utilizzo sistematico tuttavia è limitato da effetti collaterali quali stanchezza, atassia, incoordinazione motoria, disartria, amnesia retrograda, secchezza delle fauci e farmacodipendenza. Fra di esse l'Alprazolam<sup>6</sup> ridurrebbe la loudness del tinnitus senza modificazioni di altre caratteristiche acufenometriche; l'effetto sarebbe dose-dipendente con grande variabilità interindividuale. Il Diazepam viene invece utilizzato per le sue caratteristiche ansiolitiche. I farmaci antidepressivi si sono rivelati efficaci nel controllo del tono dell'umore e dell'insonnia che spesso disturbano i pazienti con acufene sebbene non vi sia alcun effetto specifico su quest'ultimo<sup>7</sup>. Fra gli antidepressivi utilizzati si segnalano la Nortriptilina, la Sulpiride e la Trimipromina.

Anche la Melatonina<sup>8</sup>, inefficace nel modificare le caratteristiche del tinnitus, si è dimostrata clinicamente utile nel migliorare la qualità del sonno dei pazienti affetti dal disturbo.

Non esiste alcuna evidenza di efficacia invece nel caso delle molteplici altre sostanze proposte nel trattamento dell'acufene secondo i moderni

criteri di valutazione della letteratura scientifica alla base dell'EBM (Evidence-Based Medicine).

## 2. Trattamenti non-farmacologici

Fra i principali trattamenti non-farmacologici si segnalano l'agopuntura<sup>9</sup>, la stimolazione elettromagnetica<sup>10</sup>, l'ipnosi<sup>11</sup>, i laser a bassa potenza<sup>12</sup>, la psicoterapia<sup>13</sup>, i generatori di suono, il biofeedback<sup>14</sup> e le tecniche di rilassamento<sup>15</sup>.

Ipnosi, biofeedback, tecniche di rilassamento e psicoterapia pur non modificando in maniera significativa loudness e qualità percepita dell'acufene si sono dimostrate clinicamente efficaci. Il controllo dell'ansia secondaria incrementa infatti la tollerabilità del disturbo migliorando così la qualità di vita dei pazienti.

Sebbene il fenomeno sia noto dall'antichità, il mascheramento strumentale dell'acufene è stato introdotto nella moderna pratica clinica da Vernon<sup>16</sup>. Il segnale acustico più usato è un rumore a banda larga generato da un dispositivo indossabile; lo scopo è la soppressione, perstimolatoria, della percezione del tinnitus. Le caratteristiche acustiche del segnale vengono adattate al singolo paziente in maniera da ottimizzare l'azione mascherante senza provocare disagio. Per effetto dell'inibizione residua in alcuni casi la soppressione dell'acufene può protrarsi temporaneamente dopo l'interruzione del segnale mascherante.

Nei pazienti con acufene portatori di protesi acustiche nella maggior parte dei casi si rivela utile il semplice mascheramento operato dal rumore ambientale amplificato dall'apparecchio. In altri casi grazie alla moderna tecnologia digitale si può ricorrere alla generazione di segnali mascheranti da parte dello stesso apparecchio acustico.

Il mascheramento può essere realizzato anche con una varietà di dispositivi non indossabili; alcuni di essi sono dedicati a questo scopo come i cuscini sonori ed i mascheratori da comodino mentre gli altri sono rappresentati da comuni dispositivi commerciali (lettori di CD, MP3 etc.).

Le prove di efficacia del mascheramento nel trattamento dell'acufene non sono univoche; secondo Stephens e Corcoran<sup>17</sup> questo tipo di trattamento sarebbe utile solo nei pazienti con ipoacusia mentre risulterebbe inefficace nei normoacusici. Per Erlandsson e coll.<sup>18</sup> l'efficacia del mascheramento è limitata al periodo di utilizzo del mascheratore non sortendo alcun effetto strutturale di lunga durata.

Jastreboff e coll.<sup>19</sup> hanno valorizzato un'altra modalità di mascheramento definito "parziale". In questo caso l'intensità del segnale mascherante non viene regolata per sopprimere la percezione dell'acufene bensì per mescolarsi ad esso attenuandone parzialmente la loudness. Oltre ad alleviare il

disagio durante la stimolazione questa strategia faciliterebbe i processi di abituaione cerebrale al tinnitus con effetti favorevoli più duraturi.

Il mascheramento parziale può essere realizzato anche con segnali acustici strutturati ed in termini più generali prende il nome di "Terapia del suono"<sup>20,21,22</sup>. L'ascolto regolare e prolungato di brani con limitate variazioni tonali risulta infatti molto distensivo. I brani possono essere registrati su una base frequenziale continua, adattata per similitudine alla frequenza dell'acufene. Di norma vengono utilizzati suoni naturali (pioggia, onde marine, ruscello ecc.), sonorità new age o frattali generati in maniera continua e casuale da computer. Vengono invece scartati brani che evocano reazioni mnestiche-emotive come canzoni famose, opere, colonne sonore o pubblicitarie.

L'associazione del counseling al mascheramento parziale od, in termini più generali, alla terapia del suono costituisce la base di un innovativo approccio riabilitativo noto come TRT (Tinnitus Retraining Therapy)<sup>19</sup>. La terapia del suono ed il counseling promuoverebbero in maniera sinergica il processo di abituaione riducendo l'iperattività neurale all'interno delle vie acustiche e delle connessioni fra queste ed i sistemi limbico ed autonomo.

La codificazione della TRT ha costituito un momento fondamentale nel trattamento dei pazienti con acufene invalidante stimolando lo sviluppo di ulteriori procedure riabilitative. In alcuni casi si tratta semplicemente di differenti interpretazioni del counseling con lo scopo di adattarlo alle esigenze ed al livello culturale di specifici pazienti, in altri sono state implementate peculiari tecniche di rilassamento che hanno migliorato la compliance al trattamento per effetto del migliorato quadro clinico iniziale.

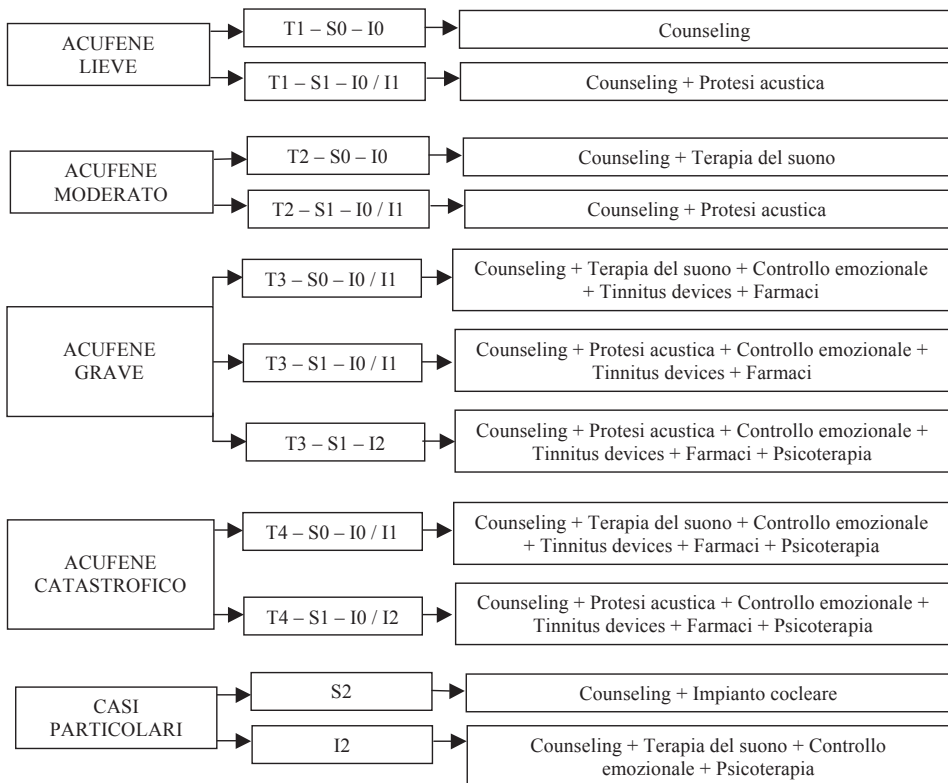
Inducendo modificazioni subcoscienti di difficile definizione sul piano speculativo, si ritiene che l'ipnosi<sup>11,12</sup> alteri il significato affettivo di svariate esperienze sensoriali compresa quella dell'acufene<sup>23,24,25</sup>. L'ipnosi viene utilizzata per aumentare l'attenzione del paziente ai processi di cambiamento e per il controllo del sintomo e dei problemi correlati, secondo una sequenza definita all'interno del processo terapeutico.

Sebbene non esistano studi clinici controllati, si devono citare per completezza espositiva gli approcci chirurgici all'acufene. La decompressione microvascolare del nervo cocleare è stata praticata nel tentativo di alleviare il tinnitus in pazienti con evidenze radiografiche di "conflitto" neuro-vascolare. Il vaso più comunemente implicato è l'arteria cerebellare antero-inferiore. La relativa compressione sul nervo cocleare determinerebbe un'attività elettrica aberrante interpretata come suono dal sistema nervoso centrale. L'intervento di decompressione consiste nella dissezione del vaso dal nervo e nell'interposizione di materiale inerte per mantenere la loro separazione anatomica. Risultati positivi sono descritti nel 40-66% dei casi<sup>26,27,28</sup>. I risultati migliori sono stati ottenuti nei casi di acufene monolaterale ed in quelli in cui l'insorgenza del sintomo era più recente.

### Il protocollo multimodale del Centro per lo Studio e la Cura degli Acufeni (CeSCA) dell'Ospedale "G. da Saliceto" di Piacenza

In base alle evidenze scientifiche ed alla personale esperienza la maggior parte dei pazienti con acufene invalidante può trarre benefici da un trattamento multimodale. Personalizzato in ogni paziente il trattamento può prevedere la terapia del suono, l'utilizzo di dispositivi specifici qui definiti "tinnitus devices", il counseling, il blocco delle associazioni emozionali mediante tecniche di rilassamento od ipnosi<sup>29</sup> ed infine l'utilizzo mirato di alcuni farmaci per il controllo iniziale dell'acufene e dei sintomi ad esso correlati.

Il ciclo terapeutico prevede 10 sedute di 40 minuti ciascuna ad intervalli di due settimane. Il diagramma di flusso mostrato nella Fig. 2 sintetizza le principali modalità di trattamento utilizzate nella nostra pratica clinica. Per "controllo emozionale" viene qui intesa l'associazione fra tecniche di rilassamento muscolare ed ipnosi.



**Fig. 2:** flow-chart sul trattamento suggerito per le diverse presentazioni dell'acufene (protocollo CeSCA)

Segue una breve rassegna che illustra più approfonditamente il significato di alcune fra le modalità terapeutiche utilizzate.

### *Counseling*

Il counseling rappresenta il tessuto connettivo dell'intero impianto riabilitativo. L'obiettivo è quello di facilitare i processi di abituação cerebrale al tinnitus attraverso la riprogrammazione delle strutture coinvolte nella sua pro cessazione<sup>30</sup>. Tecnicamente il percorso del counselling si svolge in tre fasi, la prima delle quali consiste nelle spiegazioni sulla natura del problema cui segue la fase di incremento delle capacità decisionali ed infine la ricerca di strategie personali per affrontare le crisi acufenologiche.

Durante le sedute viene spiegata in termini comprensibili la neurofisiologia degli acufeni favorendo l'instaurazione di un clima colloquiale. Le spiegazioni vengono quindi reintrodotte successivamente per rinforzarne l'efficacia. Questa modalità viene anche definita di counseling "diretto". Il counseling può essere eseguito tuttavia anche in maniera indiretta; ad esempio si possono proporre immagini o situazioni di vita quotidiana con lo scopo di dimostrare che il livello di attenzione è modificabile in base al significato simbolico che lo specifico individuo attribuisce alle immagini stesse.

Nel contesto del counseling il paziente deve sentirsi seguito e compreso; questa semplice convinzione riduce notevolmente il disagio causato dal sintomo. La possibilità di dialogo è percepita come un'attenzione che compensa il disconoscimento avvertito nelle precedenti esperienze terapeutiche ("per l'acufene non c'è nulla da fare", "si deve abituare a convivere!" etc.).

Il counselling infine dovrà adattarsi ad evenienze impreviste come mutazioni delle caratteristiche del tinnitus e reazioni emotive quali frustrazione, ansia, impazienza e temporanei insuccessi. Queste reazioni frequentemente ostacolano il trattamento e possono essere causa di abbandono precoce dello stesso.

### *Ipnosi*

Secondo la classica teoria l'emisfero cerebrale sinistro è sede dei processi correlati al razicinio ed al principio della realtà mentre quello destro, sede della parte inconscia, agirebbe secondo il principio del piacere. Attraverso forme di comunicazione verbale e non-verbale durante l'ipnosi il terapeuta stimola l'emisfero cerebrale destro collegato al sistema rinencefalico e limbico-ipotalamico; la conseguente attività elettrica si traduce quindi in messaggi ormonali e neuroendocrini con produzione di endorfine il cui risultato è il controllo dell'acufene.

L'effetto favorevole dell'ipnosi sull'acufene è stato dimostrato da numerosi studi<sup>23,24,25</sup>. Bisogna inoltre ricordare che l'ipnosi attiverebbe le stesse aree cerebrali associate all'acufene come dimostrato con la tomografia con emissione di positroni; esse includono la corteccia del cingolo anteriore, l'insula e la corteccia prefrontale<sup>31</sup>.

Oltre ai classici approcci utilizzati nelle suggestioni dirette per ottenere il rilassamento, alleviare il sintomo, indurre immagini etc. presso il CeSCA viene utilizzata l'ipnosi "moderna" sistematizzata da Milton Erickson<sup>32</sup>. Questo approccio prevede l'attivazione delle risorse del paziente, le suggestioni indirette, le metafore terapeutiche ed i simbolismi<sup>33</sup>. L'obiettivo è quello di incrementare l'attenzione sulle soluzioni che facilitano il processo di cambiamento. La metafora è utilizzata come strumento terapeutico per la sua straordinaria capacità di guidare il paziente attraverso processi mentali che conducono ad un cambiamento del modo di percepire la realtà<sup>25</sup>. Dopo un certo numero di sedute si propone ai pazienti di giungere da soli allo stato ipnotico in modo da favorire la partecipazione attiva al rilassamento ed incrementare la consapevolezza di questo stato. Questo metodo rende del tutto indipendenti dal terapeuta ed il paziente potrà ricorrere all'autoipnosi ogni qualvolta lo ritenga necessario.

### *Tecniche di rilassamento*

Diverse tecniche di rilassamento sono state utilizzate per il trattamento dell'acufene<sup>34,35,36</sup>. Esse sono finalizzate a modificare il comportamento di fronte alle tensioni della vita quotidiana. Specifici esercizi aiutano ad apprendere e controllare i meccanismi di distensione in modo tale che lo stato di calma divenga una caratteristica del modo di essere dell'individuo e che sia possibile mantenerlo naturalmente e senza sforzo. Una volta appresi, gli esercizi saranno ripetuti giornalmente al proprio domicilio. Le tecniche utilizzate sono molteplici.

Il rilassamento muscolare di Jacobson<sup>37</sup> è basato sulla consapevolezza del funzionamento dei muscoli e quindi su considerazioni di tipo puramente fisiologico. In base all'associazione fra tensione ed emozione questa tecnica mira al raggiungimento del rilassamento psichico conseguente a quello muscolare.

Il rilassamento a mediazione corporea implica la concentrazione sulla respirazione o sulle sensazioni provocate dal contatto delle proprie mani con alcune parti del corpo (regione sovrapubica, ombelicale, epigastrica, precordiale, cervicale anteriore, frontale, verticale).

Il metodo denominato "training compensato" si basa sulla rieducazione della respirazione: il paziente deve controllare il proprio ritmo respiratorio cercando di rallentarlo appropriatamente. Le espirazioni devono essere profonde e complete.



Concentrato sul respiro o sul contatto delle proprie mani sul corpo, il paziente non è disturbato da alcuno stimolo esterno od interno come l'acufene; la conseguente distensione mentale servirà ad affrontare meglio le situazioni di stress.

### *Sound therapy*

È noto che la musica provoca effetti psicofisici terapeutici<sup>20,21,22</sup>. Essa evoca sensazioni e stati d'animo e può innescare differenti meccanismi inconsci. Nella pratica clinica pertanto alcuni esercizi di rilassamento sono associati all'ascolto di brani musicali dagli effetti distensivi che si caratterizzano per la struttura melodica con poche varianti ed i toni uniformi. La via nervosa coinvolta ha il suo fulcro nella corteccia limbica e nelle sue connessioni con la corteccia orbito-fronto-mesiale, i nuclei set-tali, l'amigdala, l'ipotalamo ed alcuni nuclei ponto-mesencefalici.

### **Bibliografia**

1. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. *Development of the Tinnitus Handicap Inventory*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122:143-8.
2. Jastreboff PJ. *Phantom auditory perception (tinnitus): Mechanisms of generation and perception*. Neurosc. Res. 1990; 4:221-54.
3. Cuda D. *Acufeni : Diagnosi e Terapia 2004*; Quaderni Monografici di Aggiornamento AOOI.
4. Duckert LG, Rees TS. *Treatment of tinnitus with intravenous lidocaine: a double blind randomized trial*. Otolaryngol Head Neck Surg 1983; 91:550-5.
5. Cathcart JM. *Assessment of the value of tocainide hydrochloride in the treatment of tinnitus*. J Laryngol Otol 1982; 96: 981-4.
6. Johnson RM, Brummet R, Schleuning A. *Use of Alprazolam for relief of tinnitus. A double – blind study*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119:842-5.
7. Dobie RA, Sakai CS, Sullivan MD, Katon WJ, Russo J. *Antidepressant treatment of tinnitus patients: report of a randomized clinical trial and clinical prediction of benefit*. Am J Otol 1993; 14:18-23.
8. Roenberg SI, Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ. *Effect of melatonin on tinnitus*. Laryngoscope 1998; 108:305-10.
9. Axelsson A, Andersson S, Gu LD. *Acupuncture in the management of tinnitus: a placebo – controlled study*. J Otolaryngol 2001; 30:351-60.
10. Fiedler SC, Pilkington H, Willatt DJ. *Electromagnetic stimulation as a treatment of tinnitus: a further study*. Clin Otolaryngol 1998; 23:270.
11. Kaye J, Marlowe F, Ramchandani D, Berman S, Schindler B, Loscalzo G. *Hypnosis as an aid for tinnitus patients*. Ear Nose Throat J 1994; 73:309-15.
12. Cuda D, De Caria A. *Combined counselling and low level laser stimulation effectiveness in the treatment of disturbing chronic tinnitus*. Int Tinnitus J 2008; 14:175-80.
13. Lindberg P, Scott B, Melin L, Lyttkens L. *The psychological treatment of tinnitus: an experimental evaluation*. Beh Res Ther 1989; 27:593-603.
14. Haralabous G, Wilson PH, Platt-Hepworth S, Tonkin JP, Hensley VR, Kavanagh D. *ENG biofeedback in the treatment of tinnitus: an experimental evaluation*. Beh Res Ther 1987; 25:49-55.
15. Davies S, McKenna L, Hallam R. *Relaxation and cognitive therapy: a controlled trial in chronic tinnitus*. Psychol Health 1995; 10:129-43.
16. Vernon JA. *Common errors in the use of masking for relief of tinnitus*. In: Shulman A, Aran JM, Tonndorf J, Feldmann H, Vernon JA (Eds): *Tinniti*. Malvern, Pennsylvania: Lea & Febiger 1991; 50-66.
17. Stephens SD, Corcoran AL. *A controlled study of tinnitus masking*. Br J Audiol 1985; 19: 159-67.
18. Erlandsson S, Ringdahl A, Hutchins T, Carlsson S. *Treatment of tinnitus: a controlled comparison of masking and placebo*. Br J Audiol 1987; 21:37-44.

19. Jastreboff PJ, Hazell JW, Gaham RL. *Neurophysiological model of tinnitus: Dependence of the minimal masking level on treatment outcome*. Hear Res 1994; 80:16-32.
20. Benenzon R. *Manuale di musicoterapia*. Borla, Roma 1982.
21. Manarolo G. *Musica & Terapia*, Vol. VI, n. 2; Luglio 1998.
22. Lehmann D. et al. *Brain sources of egg gamma frequency during volitionally Meditation-induced*. Psych Res Neuroimag 2001; 108:11-121.
23. Attias J, Shemesh Z, Sohmer H, et al. *Comparison between self-hypnosis, masking and attentiveness for alleviation of chronic tinnitus*. Audiology 1993; 32:205-12.
24. Mason JD, Rogerson DR, Butler JD. *Client centered hypnotherapy in the management of tinnitus: Is it better than counseling?* J Laryngol Otol 1996; 110:117-20.
25. Ross UH, Lange O, Unterrainer J, Laszig R. *Ericksonian hypnosis in tinnitus therapy: Effects of a 28-day inpatient multimodal treatment concept measured by Tinnitus- Questionnaire and Health Survey SF-36*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007; 264:483-8.
26. Brookes GB. *Vascular decompression surgery for severe tinnitus*. Am J Otol 1996; 99:724-729.
27. Moller MB, Moller AR, Jannetta P et al.. *Vascular decompression surgery for severe tinnitus : selection criteria and results*. Laryngoscope 1993; 103:421-7.
28. Vasama J, Moller MB, Moller A. *Microvascular decompression of the cochlear nerve in patients with severe tinnitus. Preoperative findings and operative outcome in 22 patients*. Neurol Res 1998; 20:242-8.
29. De Caria A. *Counselling e ipnosi nel trattamento dell'acufene invalidante*. Riv Med Ital Psicoter Ipnosi. 2008; 2:171-183.
30. Jastreboff PJ, Gray WC, Gold SL. *Neurophysiological approach to tinnitus patients*. Am J Otol 1996;17:236-40.
31. Mirz F, Pedersen B, Ishizu K, et al. *Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus*. Hear Res 1999;134:133-44.
32. Erickson MH. *Creative Choice in Hypnosis: The Seminars, Workshops and Lectures of Milton H. Erickson*. New York: Irvington, 1992.
33. Colombo C, De Caria A. *Considerazioni e innovazioni nel trattamento degli acufeni con tecniche di rilassamento profondo e "sound generators."* Riv Med Ital Psicoter Ipnosi 2003; 15:105-28.
34. Bentzen O. *Treatment of tinnitus with alternative therapy*. Acta Oto-Rhino-Laryngol Belg 1986; 40: 487-91.
35. Kitano H, Kitahara M, Uchida K, Kitajima K. *Treatment of tinnitus with muscle relaxant*. In: Eldman H, ed. *Proceedings of the Third International Tinnitus Seminar*. Munster, Germany: Harsch Verlag; 1987:326-30.
36. Storb SH, Strahl HM. *Cognitive group therapy for tinnitus: a retrospective study of their efficacy*. Laryngorhinotologie 2006;85:506-11.
37. Jacobson E. *Neuromuscular controls in man: Methods of self direction in health and in disease*. Am J Psychol 1955; 68: 549-61.
38. Tomatis A. *Vers l'écoute humaine* (vol.1-2); ESF, Paris 1979.

## **PARALISI DEL NERVO FACCIALE**

*M. Nardone, G. Danesi*

La terapia medica nelle paralisi del nervo facciale viene riservata prevalentemente alle forme acute. L'approccio iniziale con il paziente poggia su tre quesiti fondamentali:

1. quale è la causa (diagnosi)?;
2. quando ci si può attendere un recupero (prognosi)?;
3. cosa può essere fatto per avere al più presto un recupero (trattamento)?

L'esame clinico (anamnesi, esame obiettivo ORL e neurologico, es audio-vestibolari, es microbiologici) e lo studio per imaging (TC, RM) sono strumenti essenziali per cercare di arrivare ad una diagnosi, distinguere una forma periferica da una centrale e decidere l'iter terapeutico.

Il grado di severità della paralisi, valutato con una scala clinica, la più utilizzata delle quali è il sistema secondo House-Brackman (H-B), e con tests quali la risposta di stimolazione massima (MST), l'elettromiografia (EMG) e l'elettroencefalografia (ENoG), condiziona significativamente la prognosi ed il "timing" del trattamento da adottare: indicatori prognostici negativi sono l'esordio o la progressione verso una paralisi completa, l'assenza di recupero entro 3 settimane, l'età > 60 anni, dolore intenso, s. Ramsay-Hunt, presenza di cause secondarie di paralisi, riduzione del potenziale d'azione muscolare > 50%.<sup>1</sup>

La terapia medica può essere risolutiva, di supporto o alternativa alla terapia chirurgica e si basa su tre principali tipi di intervento: fisico, psicofisico e farmacologico. La stessa non è limitata solo alla gestione della paralisi del nervo ma anche delle sequele cliniche che produce: depressione, dolore fisico e disturbi oculari.

### **La terapia fisica e psicofisica**

La terapia fisica consiste in una serie di esercizi di attivazione della mimica facciale attraverso l'automassaggio, la stimolazione manuale o elettrica, esercizi di rilassamento muscolare, di inibizione della sincinesia, di coordinazione muscolare e di espressioni emotive. Il principio sul

quale si basa è il mantenimento del tono muscolare e del rifornimento vascolare dei distretti facciali interessati.

La terapia psicofisica è incentrata sul tentativo di controllo volontario del proprio schema facciale attraverso l'agopuntura, tecniche di biofeedback e/o di feedback mediante elettromiografia.

Entrambe queste misure costituiscono i fondamenti della riabilitazione o "re-training" neuro-muscolare<sup>2</sup> e possono essere attuate con buon successo non solo nella fase acuta ma anche successivamente entro 12-18 mesi dall'esordio della paralisi<sup>3</sup>.

L'indicazione a questo tipo di trattamento risponde a dei criteri di ordine generale:

- Necessità di stabilire i livelli basali di funzione del n. facciale e provvedere alla educazione e guida del pz.
- Il n. facciale deve avere segni di rigenerazione
- Gli interventi chirurgici attuati per il recupero della funzione del nervo devono essere già stati completati
- Il recupero completo e spontaneo del nervo risulta improbabile in base agli indicatori prognostici
- Presenza di rigenerazione parziale o aberrante del nervo, come ad es. ipertono muscolare o sincinesie
- Presenza di movimenti facciali asimmetrici nonostante una buona rigenerazione del nervo.

La strategia di riabilitazione varia e viene stabilita in base alla disfunzione neuromuscolare da trattare del n. facciale: nel caso di una paralisi flaccida indicati esercizi di facilitazione e rilassamento dei muscoli coinvolti; nel caso di perdita del controllo di isolati gruppi muscolari utilizzate tecniche di biofeedback allo specchio o mediante EMG; nel caso di ipertono muscolare utilizzati esercizi di rilassamento con l'utilizzo dello specchio o dell'EMG; nel caso di sincinesia indicati esercizi di controllo e coordinazione muscolare mediante lo specchio o il biofeedback elettromiografico. In questi ultimi due casi può essere indicata l'iniezione della tossina botulinica che ne aumenta l'efficacia<sup>4</sup>.

Pochi sono gli studi randomizzati sull'efficacia della terapia fisica nelle paralisi del n. facciale e fundamentalmente incentrati sulla paralisi idiopatica di Bell. Beurskens et al<sup>5</sup> in uno studio su 50 pz con paralisi di Bell con un grado medio di IV° secondo H-B hanno rilevato che l'esecuzione della riabilitazione neuromuscolare migliorava significativamente la mobilità del labbro, la rigidità dei muscoli facciali, e gli indici di stato psicologico e sociale della disabilità da deficit del nervo.

## **La terapia farmacologica**

Non esiste un consenso comune sull'efficacia e sull'utilizzo, singolo o combinato, di determinati farmaci nelle paralisi acute del n. faciale. Il principio su cui si basano è l'azione anti-edemigena, vasocostrittrice per i vasa nervorum, o vasodilatante per l'aumento dell'apporto ematico al letto vascolare del nervo o anti-microbica. Anche la modalità di somministrazione, come nel caso ad esempio dei corticosteroidi, ne viene messa in discussione: per via orale, intramuscolare, endovenosa, trans-timpanica o per iniezione a livello del forame stilomastoideo<sup>6</sup>. Considerazione clinica più univoca è il loro utilizzo prima possibile dall'esordio del deficit. Dato che la maggioranza dei casi di paralisi acute del n. faciale è attribuibile a causa sconosciuta o i tempi per risolvere un quesito diagnostico sono a volte lunghi, l'utilizzo di una terapia standard e precoce, di solito corticosteroidea, è pratica pressochè comune. L'associazione poi di più farmaci prende spunto dai dati della letteratura e dall'esperienza clinica personale. La diagnosi di una forma secondaria di paralisi differisce in modo significativo il tipo di trattamento secondo che si tratti di: una paralisi di natura infettiva, traumatica, tumorale, infantile, da malattia sistemiche o da forme cliniche particolari o malattie rare.

## **Paralisi idiopatica di Bell**

La paralisi idiopatica di Bell costituisce il 75% delle paralisi periferiche del n. faciale vs 25% delle forme secondarie e l'incidenza si aggira sui 20-45 casi per 100.000 abitanti<sup>7</sup>. La causa rimane ancora sconosciuta e la diagnosi è di esclusione di patologie secondarie. Vengono evocate come cause fattori genetici, ischemia vascolare, infiammazione di origine virale/erpetica (HSV-1) o disordini autoimmuni<sup>6,8</sup>. La storia naturale di questa forma patologica è stata messa bene in evidenza da un ampio studio di oltre 2000 pz eseguito da Peitersen et al<sup>7</sup>: l'85% dei pz iniziava ad avere un recupero spontaneo della funzione faciale entro le prime 3 settimane dall'esordio completandosi entro 2 mesi; e oltre il 90% dei pz con una paralisi incompleta ritornava ad una funzione normale. Altri studi randomizzati, che confrontavano l'utilizzo dei cortisonici o altri farmaci vs placebo, nonché la storia naturale della malattia hanno suggerito l'assenza di beneficio e l'astensione da un trattamento farmacologico<sup>7,9</sup>. Dall'altra parte molti altri studi hanno messo in evidenza una significativa efficacia del trattamento farmacologico, attualmente basato essenzialmente sull'utilizzo di corticosteroidi e/o anti-virali<sup>10,11</sup>. Inoltre, la prescrizione e somministrazione di farmaci gioca un ruolo non indifferente nel rasse-

nerare e supportare psicologicamente il pz. Lagalla et al<sup>12</sup> hanno sottolineato come l'utilizzo precoce (entro 3 gg dall'esordio della paralisi) e ad alte concentrazioni di steroidi consenta di ridurre l'edema cito-tossico e la conseguente degenerazione neurale. Lejeune et al<sup>13</sup> hanno osservato come la terapia corticosteroidica associata a quella anti-virale (acyclovir) abbia avuto un ruolo nel promuovere il recupero completo della funzione del facciale nel 100% dei casi con I°-III° secondo H-B e rispettivamente nel 94%, 86% e 50% dei pz con IV°-V°-VI° entro 1 anno. Un altro studio<sup>14</sup> ancora mostrava come l'utilizzo combinato del prednisone al valacyclovir promuoveva il recupero completo della funzione facciale nell'88% dei pz con paralisi di Bell rispetto al 68% dei pz del gruppo di controllo-placebo. Un recente e sistematico studio di meta-analisi<sup>15</sup> ha sottolineato l'efficacia del trattamento steroideo vs placebo ma nessun vantaggio significativo nell'associazione del cortisonico con un anti-virale vs il solo cortisonico.

L'utilizzo di una terapia combinata nella paralisi di Bell, che trova dei fondamenti negli studi clinici e animali sul gruppo dei virus erpetici, nonché l'introduzione di nuovi farmaci anti-virali con un maggior spettro di assorbimento (famvir, valacyclovir) hanno portato ad un incontestabile miglioramento dell'efficacia clinica; ma non bisogna dimenticare, come molte volte accade, che spesso si incorra in un errore di diagnosi catalogando alcune forme come idiopatiche o di Bell: Heyden et al<sup>16</sup> esaminando il liquor di 147 pz con paralisi acuta del n. facciale di natura ignota hanno rilevato nell'11% dei casi una malattia di Lyme (borreliosi) e nel 13% dei casi una riattivazione del virus di Epstein-Barr.

### **Paralisi faciale di natura infettiva**

Le paralisi del n. facciale da causa infettiva sono essenzialmente di natura virale e batterica; oggi più rare sono le forme micobatteriche o da parassitosi. Solitamente queste forme, fatta eccezione delle forme virali-erpetiche implicate nella paralisi di Bell, si accompagnano ad un corteo sintomatologico più ampio, non limitato cioè alla presentazione del solo deficit facciale.

L'Herpes Zoster cephalicus o sindrome di Ramsey-Hunt, è una patologia di natura erpetica del ganglio genicolato che esordisce con la presenza di dolore, edema e vescicole che può colpire l'orecchio, faccia e collo o la mucosa del faringe, laringe e cavo orale monolateralmente alla lesione. Il deficit del n. facciale subentra a tali prodromi e può accompagnarsi ad un deficit multiplo dei nn cranici omolaterali. La storia naturale e la prognosi sono diverse dalla paralisi di Bell, in quanto il recupero spontaneo

di un grado soddisfacente di funzione faciale si ottiene nel 60% dei pz e la progressione della paralisi raggiunge il suo picco nella seconda settimana<sup>7</sup>. Il trattamento anti-virale con acyclovir (30 mg/Kg/die) dovrebbe essere iniziato, possibilmente endovena, nei primi 3 giorni di paralisi, in quanto, oltre il settimo giorno, non sembra offrire una prognosi migliore del recupero spontaneo<sup>17</sup>. L'associazione della terapia corticosteroidica (2 mg/Kg/die con dose a scalare) è contemplata e non comporta di solito rischi specifici. Nelle forme osservate tardivamente (oltre 7 giorni) o ad evoluzione elettrofisiologica sfavorevole può essere contemplata un'indicazione chirurgica di decompressione del nervo.

Altre forme virali, meritevoli di attenzione, sono l'infezione da EBV e da CMV, che possono determinare non solo deficit del n. faciale bilateralmente ma anche un interessamento di più nervi cranici. Il riscontro diagnostico è di solito tardivo e tali forme scarsamente rispondono agli antivirali specifici.

Le paralisi del n. faciale da forme batteriche di solito si presentano come complicazioni da otite media acuta o riacutizzazione di un processo di otite cronica di natura spesso colesteatomatosa.

Le forme di otite media complicate da deficit del n. faciale, nonostante rare, sono 10 volte più frequenti nell'adulto rispetto al bambino<sup>18</sup>. Possono essere determinate da un diretto coinvolgimento infettivo del n. faciale deiscete, o da una osteite del canale di Falloppio, o dalla compressione del nervo dovuti all'edema e alla trombosi dei vasa nervorum, o da una ridotta risposta immunologica dell'ospite, o dalla demielinizzazione provocata da tossine batteriche. Il trattamento iniziale è quello antibiotico, rivolto essenzialmente verso i batteri più comuni dell'otite media: *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis*, che raramente sono identificati da un'eventuale coltura del secreto patologico<sup>18,19</sup>. In caso di mancata risposta, dovrebbe essere eseguito o ripetuto un esame colturale per escludere forme infettive da *P. Aeruginosa*, *S. Aureus* o anaerobi. L'utilizzo della terapia corticosteroidica in associazione, anche se comunemente usata, non determina un più rapido recupero della funzione faciale, e la prognosi è spesso buona<sup>20</sup>. La scelta della terapia chirurgica (miringo-centesi, mastoidectomia) è di solito perseguita nel caso l'antibiotico non agisse o vi è la persistenza di un grado V-VI di paralisi dopo 3 settimane, anche per l'esclusione di forme granulomatose, batteriche o micotiche, tumorali e linfoproliferative<sup>21</sup>.

Le forme di otite media cronica associate o meno al colesteatoma e complicate da paralisi del n. faciale richiedono come trattamento di scelta una terapia chirurgica, limitando la terapia medica antibiotica al controllo dell'otorrea e della flogosi acuta e alla prevenzione di una possibile, anche se rara, complicanza endocranica.



Nell'otite esterna maligna, infezione della rocca petrosa e dei tessuti molli adiacenti che colpisce classicamente i pz immunocompromessi, prevalentemente diabetici, la paralisi del n. faciale è dovuta all'infezione necrotizzante e alla cellulite che coinvolge il nervo a livello del tratto mastoideo e del forame stilomastoideo ed è presente circa nel 40% dei casi. La terapia antibiotica per via endovenosa risulta la prima opzione terapeutica da adottare: sulla scorta di un esame colturale si instaura un regime di terapia con associazione di più antibiotici attivi verso lo *P. Aeruginosa*; quali ad es. cefalosporine di terza generazione con chinolonici o aminoglicosidi, somministrati per un periodo medio di circa 6 settimane<sup>21</sup>. Le terapie locali, antibiotiche o antisettiche, non sembrano contribuire ad un concreto miglioramento delle condizioni cliniche. La terapia iperbarica, somministrata in 20-30 sedute, come terapia adiuvante a quella antibiotica migliora significativamente il decorso della malattia e risulta estremamente utile nei casi complicati da osteomielite<sup>22</sup>. La prognosi delle paralisi del faciale, se non sono intervenuti segni di denervazione da fibrosi del nervo, è di solito buona ma con una restituito ad integrum significativamente minore alle forme di Bell<sup>23</sup>. Degna di nota risulta la paralisi faciale da *M. di Lyme*, causata dal batterio *Borrelia Burgdoferi*, spirocheta trasmessa dalle zecche: è presente nel 24 % dei casi nella fase secondaria della malattia e può essere bilaterale<sup>24</sup>. La terapia è essenzialmente medica e basata sull'utilizzo di uno dei seguenti antibiotici per almeno 2 settimane: cefalosporine di terza generazione, tetraciclina, macrolidi o amoxicillina. La prognosi funzionale del nervo è di solito buona.

### **Paralisi faciale di natura traumatica**

Dopo la paralisi di Bell, la paralisi faciale da cause traumatiche è la più frequente. Si dividono in cause accidentali (traumi esterni) e iatrogene (traumi chirurgici), queste ultime più frequenti (circa il 67%)<sup>25</sup>. I traumi esterni possono interessare il tratto del n. faciale extracranico o intrapetroso. Nel primo caso si tratta di ferite penetranti o lacero-contuse che interrompono i rami nervosi del faciali, per cui si comprende come il loro trattamento sia essenzialmente chirurgico. Nel secondo caso, le paralisi del nervo sono dovute a fratture della rocca petrosa: nelle fratture che interessano la capsula otica la paralisi del nervo è presente in circa il 50% dei casi e di solito è transitoria, incompleta o ritardata<sup>26</sup>. In questi casi o in quelli di paralisi severa ma con un pattern elettrofisiologico misto di neuroaprassia-neurotmesi la terapia è essenzialmente medica e basata sull'utilizzo di corticosteroidi con o meno vasodilatatori

per almeno 3 settimane (es metilprednisolone 2 mg/Kg/die): Darrouzet et al<sup>27</sup> in uno studio retrospettivo su 115 pz osservarono come il 98% dei casi, con le caratteristiche precedentemente indicate, trattati con sola terapia medica, mostravano un recupero della funzione facciale ad un grado I-III ad 1 mese dall'esordio della paralisi. Nel caso, invece, di una paralisi completa immediata, con segni elettrofisiologici di neurotmesi e/o evidenza di una chiara linea di frattura del canale di falloppio, l'indicazione risulta essenzialmente chirurgica.

L'evoluzione delle tecniche e la conoscenza anatomica hanno ridotto notevolmente le paralisi faciali post-operatorie (0,6-3,6%)<sup>28</sup>. La prognosi è molto differente secondo la sede della lesione e la presenza immediata o ritardata della paralisi. Gli eventi lesivi si possono manifestare a livello del tratto del nervo in fossa cranica posteriore, intrapetroso ed extracranico secondo l'approccio chirurgico selezionato: manovre di coagulazione, manipolazione o stiramento del nervo, danni neurali da compressione per edema o ematoma intraneurale o da eccessivo tamponamento stipato sul nervo scoperto. La terapia medica corticosteroidica in questi casi ha un ruolo molto limitato e viene a volte somministrata nell'immediato post-operatorio. Uno studio prospettico, randomizzato<sup>29</sup>, ha mostrato come l'utilizzo del prednisolone nell'immediato periodo post-operatorio nei pz con paralisi del n. facciale dopo parotidectomia non abbia sortito alcun effetto vantaggioso, in termini di tempo o di grado di paralisi, nel recupero della funzione neurale rispetto al gruppo di controllo-placebo: il meccanismo fisiopatologico differisce da quello della paralisi di Bell, in quanto nel caso specifico, lo stiramento, dissezione e trazione del nervo lo espongono ad una degenerazione neurale retrograda e non ad un edema neurale<sup>30</sup>.

Diversamente, nelle paralisi post-operatorie ritardate, di solito in 8°-10° giornata, soprattutto dopo chirurgia sull'orecchio medio (0,2% dei casi), della fossa cranica posteriore (11-38% dei casi) e dell'impianto cocleare (1-4% dei casi) viene sospettata come causa una riattivazione dell'HSV-1 come nella paralisi di Bell<sup>31</sup>: la paralisi insorgerebbe per una maggiore suscettibilità all'infiammazione e all'edema del nervo, alla quantità di DNA virale latente nel ganglio genicolato o alla riduzione transitoria delle difese immuni dopo stress chirurgico. Vidal et al<sup>32</sup> hanno stressato l'utilizzo di anti-virali e corticosteroidi all'esordio di una paralisi ritardata dopo chirurgia del neurinoma dell'VIII nervo cranico ottenendo un recupero totale della funzione del nervo nell'80-90% dei casi entro 40 giorni: il limite di questa osservazione risulta però nel numero limitato dei casi esaminati (8 pz) e nella mancanza di un gruppo di controllo-placebo.

### **Paralisi faciale di natura tumorale**

Lo sviluppo di un tumore lungo il decorso del nervo faciale determina tipicamente una paralisi ad esordio progressivo. Nel 21% dei casi con tumori benigni e nel 27% di quelli con patologie maligne coinvolgenti il n. faciale l'esordio è una paralisi acuta di solito completa e a volte ricorrente<sup>33</sup>.

Il trattamento medico in questi casi trova un limitato utilizzo in quanto inizialmente, a diagnosi non ancora ottenuta, vengono adottati i criteri di terapia della paralisi di Bell: in questi casi la storia naturale della paralisi può mostrare una evolutività o uno scarso recupero della funzione faciale rispetto ai casi idiopatici.

### **Paralisi faciale infantile**

La paralisi faciale nel bambino è 2-4 volte meno frequente di quella dell'adulto e si divide in due forme: congenita e acquisita. La forma congenita a sua volta riconosce cause traumatiche alla nascita e di natura genetica/sindromica. La differenza tra le due categorie è in termini di prognosi e terapia in quanto la paralisi del faciale nelle forme genetiche/sindromiche non migliora mai e necessita solo di terapie di ordine chirurgico quando possibile, differentemente da quella traumatica in cui il tasso di recupero spontaneo è maggiore del 90%<sup>34</sup>. Le forme acquisite riconoscono le stesse cause e patogenesi dell'adulto ma con qualche differenza sostanziale: nei bambini le paralisi faciali sono più frequentemente associate a infezioni virali o borreliosi rispetto agli adulti<sup>35</sup>; la possibilità di recupero completo della funzione faciale entro 6 mesi e la prognosi sono migliori nel bambino che nell'adulto. Esistono, in seguito a questa evoluzione favorevole nel bambino, controversie sull'utilizzo dei corticosteroidi: in uno degli ultimi studi pubblicati sull'argomento, Ashtekar et al<sup>36</sup> hanno osservato come l'utilizzo degli steroidi non abbia modificato l'evoluzione temporale ed il grado di recupero della funzione faciale rispetto ai bambini con recupero spontaneo.

### **Paralisi facciali nelle malattie sistemiche**

Raramente una paralisi acuta del faciale può presentarsi all'esordio di una malattia sistemica o degenerativa del sistema nervoso centrale, in quanto di solito si presenta associata o subentrante ad altri deficit neurologici o segni clinici della malattia specifica: il trattamento è limitato alla malattia di base.

## **Paralisi faciale in gravidanza**

L'incidenza di una paralisi faciale in una donna gravida è almeno tre volte superiore rispetto alla donna "normale": si presenta di solito nel III trimestre o post-partum correlandosi al periodo di maggiore immunodepressione, dovuto ai livelli ematici di cortisolo, e stress materno<sup>37</sup>. La prognosi è solitamente favorevole con un recupero soddisfacente nel 91% dei casi in caso di paralisi incompleta all'esordio, e l'utilizzo dello steroide risulta controverso in quanto non modifica in modo significativo la prognosi, esponendo ad un possibile danno in un contesto di rischio di ipertensione o gestosi<sup>38</sup>.

## **Trattamento delle sequele cliniche**

Le sequele cliniche nella paralisi acuta del facciale sono principalmente: la depressione, il dolore e i disturbi oculari nei gradi superiori al III.

La modificazione della propria espressione facciale e la difficoltà di relazione con l'esterno sono vissuti spesso in modo debilitante e frustrante. Importante in questi casi rassicurare il pz ed indicare, secondo i fattori prognostici, l'iter diagnostico/terapeutico senza garantire false speranze. Il dolore è di solito presente in circa la metà dei pz con paralisi di Bell e si risolve entro 2 settimane dall'esordio, differentemente dai casi di sindrome di Ramsey-Hunt in cui può prolungarsi anche oltre i tre mesi. Nei casi in cui il dolore facciale viene elicitato da fattori esterni quali freddo, vento o dalla stimolazione tattile (ad es. durante la rasatura), la sensazione può essere dovuta ad una errata rigenerazione delle fibre sensitive o da una ganglionite residua persistendo anche in modo indefinito.

In una paralisi grave del facciale (IV-VI) una delle prime misure di ordine medico adottate è la protezione dell'occhio da possibili ulcere o cheratiti corneali. Il trattamento medico è riservato all'umidificazione dell'occhio, a metodi artificiali di chiusura dell'occhio, a dispositivi di protezione oculare e al mantenimento di condizioni ambientali di umidificazione.

L'umidificazione dell'occhio è ottenuta dall'utilizzo di soluzioni poco viscosi, quali lacrime artificiali, che viene di solito intrapreso durante la giornata ogni 2 ore, riservando l'applicazione di soluzione più viscosi, tipo gel lubrificanti, a più lunga permanenza, durante la notte per evitare disturbi della vista nelle ore diurne. Nei casi di rossore o altri sintomi oculari si rende necessaria l'applicazione di creme oftalmiche o colliri su base antibiotica.

La chiusura artificiale dell'occhio può essere realizzata sia con l'applicazione di cerotti che permettono di attrarre la palpebra inferiore al

canto laterale per ridurre l'ectropion e l'epifora, o con l'applicazione di un "patch" a pressione sulla palpebra superiore per favorire la chiusura della rima palpebrale. Nei casi con ulcera corneale che non rispondono a questi trattamenti conservativi, prima di un'eventuale indicazione chirurgica, risulta utile l'iniezione della tossina botulinica a livello della piega sopra-tarsale in direzione del muscolo elevatore della palpebra: la ptosi palpebrale, una sorta di tarsorrafia farmacologica, che ne risulta, completa nel 75% dei casi entro 3 giorni dall'iniezione, permette di ottenere un buon risultato sul trattamento delle ulcere corneali persistenti<sup>39</sup>. Effetti indesiderati della tossina possono essere una paresi del muscolo retto superiore o dell'obliquo superiore, la restrizione del campo visivo e la durata d'azione non superiore ai 4-5 mesi.

I dispositivi di protezione oculari, tipo Eye Bubble o occhiali da vista con guarnizioni particolari, e gli strumenti di umidificazione dell'ambiente da installare ad es nella camera da letto, cercano di ricreare le condizioni naturali di umettamento delle superfici corneali proteggendole da inquinanti esterni o da eccessiva secchezza.

**Bibliografia**

1. Finsterer J: Management of peripheral facial nerve palsy. *Eur Arch Otorhinol H N Surg*, 2008 Jul; 265(7): 743-52.
2. Balliet R, Shinn J, Bach-y-Rita P: facial paralysis rehabilitation. Re-training selective muscle control. *Int Rehab Med* 1982; 4: 67-74.
3. Ross B, Nedzelski JM, McLean A: efficacy of feedback training in long-standing facial nerve paresis. *Laryngoscope* 1991; 101: 744-50.
4. May M, Croxson GR, Klein SR: Bell's palsy: management of sequelae using EMG rehabilitation, botulinum toxin and surgery. *Am J Otol* 1989; 10: 220-229.
5. Beurskens CH, Heymans PG: positive effects of mime therapy on sequelae of facial paralysis: stiffness, lip mobility, social and physical aspects of facial disability. *Otol neurotol* 2003; 24: 677-81.
6. Burgess LPA, Yim DWS, Lapore HL: Bell's palsy: the steroid controversy revisited. *Laryngoscope* 1983; 94: 1472-76.
7. Peitersen E: Bell's palsy: the spontaneous course of 2.500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002; 549: 4-30.
8. Adour KK: current concepts in neurology: diagnosis and management of facial paralysis. *N Eng J Med* 1982; 307(6): 348-51.
9. Salinas RA, Alvarez G, Ferreira J: corticosteroids for Bell's palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD0011942.
10. Ramsey MG, DerSimonian R, Holtel MR et al: corticosteroid treatment for idiopathic facial nerve paralysis: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2000; 110(3): 335-41.
11. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT: early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Eng J Med* 2007; 357 (16): 1598-1607.
12. Lagalla G, Logullo F, Di Bella P, et al: influence of early high dose steroid treatment on Bell's palsy evolution. *Neurol Sci* 2002; 23(3): 107-112.
13. Lejeune D, Bernat I, Vitte E et al: treatment of Bell's palsy with acyclovir and methylprednisolone. *Ann otolaryngol Chir cervicofac* 2002; 119: 209-215.
14. Axelsson S, Lindberg S, Stjernquist A: outcome of treatment with valacyclovir and prednisone in patients with Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 197-201.
15. Goudakos JK, Markou KD: corticosteroids vs corticosteroids plus anti-viral agents in the treatment of Bell palsy. A systematic review and meta-analysis. *Arch Otolaryngol H N Surg* 2009, 135 (6): 558-564.
16. Hyden D, Roberg M, Forsberg P et al: acute idiopathic peripheral facial palsy: clinical, serological and cerebrospinal fluid findings and effects of corticosteroids. *Am J Otolaryngol* 1993; 14: 179-186.
17. Dickins JR, Smith JT, Ulahan SS: Herpes Zoster oticus: treatment with intravenous acyclovir. *Laryngoscope* 1988; 98: 776-779.
18. Ellefsen B, Bonding P: Facial palsy in acute otitis media. *Clin Otolaryngol* 1996; 21: 393-395.
19. Joseph EM, Sperling MM: facial nerve paralysis in acute otitis media: cause and management revisited. *Otolaryngol H N Surg* 1998; 118: 694-696.

20. Radaelli De Zinis L, Gamba P, Balzanelli C: aute otitis media and facial nerve paralysis in adults. *Otol Neurotol* 2003; 24: 113-117.
21. Telichi FF, Chandler JR, May M: facial nerve paralysis in aute otitis media, cholesteatoma, necrotizing external otitis and other inflammatory disorders. In: May M, Schaitkin BM, eds. *The facial nerve*, 2<sup>nd</sup> ed. New York Thieme, 2000: 383-392.
22. Shupak A, Greenberg E, Hardoff R et al: Hyperbaric oxygenation for necrotizing otitis externa. *Arch Otolaryngol H N Surg* 1989; 115: 1470-1475.
23. Wiet RJ. Iatrogenic faial paralysis. *Otolaryngol Clin North Am* 1982; 15: 773-780.
24. Cohen D, Friedman P: the diagnostic criteria of malignant externa1 otitis. *J laryngol Otol* 1987; 101: 216-221.
25. Clarck JR: facial paralysis in Lyme's disease. *Laryngoscope* 1985; 95: 1341-1345.
26. May M, Schaitkin BM: trauma to the facial nerve: external, surgical and iatrogenic. In: May M, Schaitkin BM, eds. *The facial nerve*, 2<sup>nd</sup> ed. New York Thieme, 2000: 367-381.
27. Ghorayeb BY, Yeakley JW, Hall JW: unusual complications of temporal bone fracture. *Arch otolaryngol* 1987; 113: 749-53.
28. Darrouzet V, Duclos JV, Liguoro D et al: management of facial paralysis resulting from temporal bone fracture: our experience in 115 cases. *Otolaryngol H N Surg* 2001; 125: 77-84.
29. Roh JL, Park CI: a prospective, randomized trial for use of prednisolone in patients with facial nerve paralysis after parotidectomy. *Am J Surg* 2008; 96: 746-50.
30. Wang Z, Dai CF, Chi F: retrograde degeneration of the facial nerve after acute traction on parotid traction: an experimental investigation. *Otolaryngol H N Surg* 2002; 127: 55-9.
31. Gianoli GJ, Kartush JM: delayed facial palsy after acoustic neuroma resection: the role of viral reactivation. *Am J Otol* 1996; 17: 625-629.
32. Vidal VF, Nguyen DQ, Guerin J et al: delayed facial paralysis after vestibular schwannoma surgery: role of Herpes Viruses reactivation-our experience in eight cases. *Otol Neurotol* 2004; 25: 805-810.
33. May M, Schaitkin BM:tumors involving the facial nerve. In: May M, Schaitkin BM, eds. *The facial nerve*, 2<sup>nd</sup> ed. New York Thieme, 2000: 393-408.
34. Bergman I, May M, Wessel HB: management of facial palsy caused by birth trauma. *Laryngoscope* 1981; 961-986.
35. Ogita S, Terada K, Niizuma T et al: characteristics of facial nerve palsy during childhood in Japan: frequency of Varicella Zoster virus association. *Pediatr Int* 2006; 48: 245-249.
36. Ashtekar CS, Joishy M, Joishi R: best evidence topic report. Do we need to give steroids in children with facial palsy? *Emerg med* 2005; 22: 505-507.
37. Hilsinger RL, Adour KK, Doty HE: idiopathic facial paralysis, pregnancy, and the menstrual cycle. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1975; 84: 433-442.
38. Cohen Y, Lavie O, Granovsky-Grisaru S et al: Bell's palsy complicating pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: 184-188.
39. Smet-Dieleman H, Van de Heyning PH, Tassignon MJ: Botulinum A toxin injection in patients with facial nerve palsy. *Acta Otorhinolaryngol Belga* 1993; 47: 359-363.

## **TERAPIA DEL DOLORE IN ORL**

*S. Palma, M. Piemonte, A. Rizzuto, G. Cappelletto*

### **Introduzione**

Il dolore è uno dei più importanti sintomi che ogni medico deve inevitabilmente gestire nella propria attività professionale. La rilevanza di tale sintomo è tale che quasi tutti i percorsi clinico-assistenziali di un Ospedale per Acuti possono essere centrati sulla gestione del paziente che accusa dolore.

Anche l'otorinolaringoiatra nella propria attività quotidiana è impegnato nella cura di pazienti con diversi tipi di dolore, pertanto è indispensabile che nel suo background scientifico sia compresa anche la conoscenza della terapia del dolore.

In ambito ORL il dolore può riconoscere diverse cause così schematizzabili:

- dolore da patologie flogistiche
- dolore post-operatorio
- dolore neoplastico cronico
- dolore idiopatico (nevralgie primitive).

Questo capitolo sarà diviso in due parti, nella prima verranno esposti i concetti principali e generali sulla gestione e terapia del dolore, nella seconda parte si tratterà più in dettaglio del dolore post-operatorio e neoplastico di interesse ORL.

### **Misura del dolore**

Come è noto il dolore è un sintomo che in quanto tale è espresso dal soggetto che lo accusa e non è suscettibile di rilevazione oggettiva, se non rilevando manifestazioni indirette del dolore stesso (smorfie, posizioni antalgiche, modificazioni dello status neurovegetativo, atteggiamenti comportamentali).

Del dolore vengono descritte caratteristiche qualitative (puntorio, crampiforme, trafittivo...) e quantitative (intensità, durata, continuo/discontinuo). La principale attenzione è indubbiamente rivolta all'intensità del dolore in quanto la risoluzione dell'intensità (ovvero intensità = 0) comporta auto-



maticamente la risoluzione del dolore stesso. Pur essendo l'intensità del dolore una caratteristica quantitativa rimane sempre una espressione soggettiva ed è fortemente legata al vissuto e all'esperienza di precedenti dolori del paziente.

La misura del dolore (intensità) è comunque una procedura clinica utile per la cura del paziente in quanto consente di rilevare lo stato di dolore e verificare l'efficacia della terapia antalgica.

Sono state messe in pratica diverse metodiche di misura del dolore. Le più comuni sono:

- descrizione soggettiva del dolore
- scale di misurazione
- a. *Descrizione soggettiva del dolore o scala di valutazione verbale.*  
Si tratta di una rilevazione molto semplice del dolore. Si chiede al paziente di definire l'intensità del dolore con una scala qualitativa costituita da 5 punti: assente, lieve, moderato, forte, molto forte.
- b. *Scale di misurazione.*
  - \* *Scala analogica visiva (VAS).* Si chiede al paziente di tracciare un segno su una linea di 10 cm con estremi di 0 (nessun dolore) e 10 (massimo dolore possibile) tale da rappresentare il livello di dolore provato. La distanza in mm misurata dall'estremo "0" indica l'intensità del dolore.
  - \* *Scala numerica verbale.* È molto simile alla precedente. Si chiede al paziente di esprimere il livello di dolore provato con un numero da 0 (nessun dolore) a 10 (massimo dolore possibile). È facilmente compresa dal paziente e può essere praticamente utilizzata in qualsiasi momento a condizione che il paziente sia cosciente e collaborante.

Nella Fig.1 sono rappresentati esempi di queste scale.

Questo tipo di scale possono essere utilizzate anche al contrario, ovvero per misurare il sollievo del dolore dopo terapia antalgica, indicando con 0 nessun sollievo e con 10 sollievo completo.

In ambito pediatrico viene utilizzata la *scala delle espressioni facciali* in quanto i bambini non hanno la competenza verbale e la comprensione concettuale degli adulti, né tanto meno sono in grado di compilare una scala analogica visiva prima dei 7 anni. Questo tipo di scala è costituita da una serie di espressioni facciali che rappresentano la gravità del dolore: il bambino è chiamato ad indicare il disegno che più rappresenta il livello della propria esperienza dolorosa. Per i bambini più piccoli vengono utilizzati metodi di misura indiretta valutando il comportamento (pianto, agitazione, postura del corpo, espressione facciale...) e i parametri fisiologici, come ad esempio la Objective Pain Scale (OPS) a 4 o 5 items<sup>11</sup>.

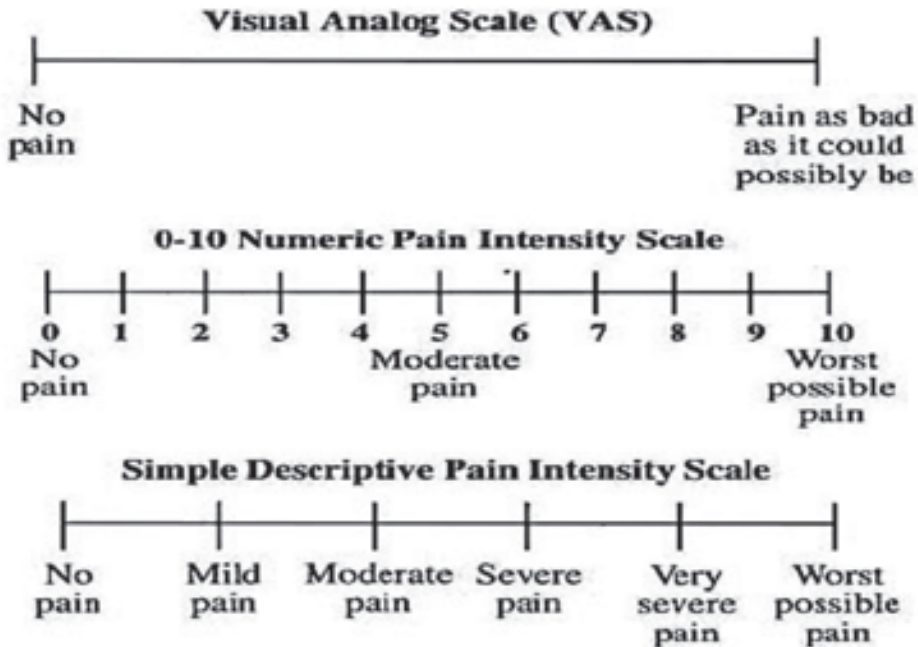


Fig. 1: Esempi di scale utilizzate per la misura del dolore.

Una misurazione indiretta del dolore è il rilievo della consumazione dei farmaci analgesici. Questo tipo di misurazione è molto impiegato insieme alle scale su indicate nei trials clinici di valutazione di terapie antalgiche. La misurazione del dolore non deve essere fine a sé stessa; in particolare in ambito ospedaliero ogni rilievo deve essere opportunamente registrato su apposita scheda (scheda del dolore) che rappresenta così un utile strumento clinico per la cura del paziente. Secondo i criteri del sistema di accreditamento sanitario della Joint Commission International la misura del dolore deve essere rilevata ad ogni paziente all'atto del ricovero indipendentemente dalla patologia per cui è ricoverato e una rivalutazione del dolore deve essere fatta almeno nelle prime 72 ore di degenza. Questo a riprova del fatto di quanto sia importante gestire il sintomo dolore del paziente ospedalizzato.

### Tipi di farmaci

I farmaci antalgici o analgesici si dividono in due categorie: i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e gli oppioidi e derivati.

## FANS

Il capostipite di questa categoria è l'*acido acetilsalicilico* (ASA). I FANS inibiscono la produzione di prostaglandine inibendo la ciclossigenasi (COX-1) a livello centrale e periferico contribuendo a ridurre la sensazione dolorosa. Il limite di questi farmaci sono i possibili effetti indesiderati (azione gastro-lesiva, alterazione della coagulazione per effetto antiaggregante piastrinico) e l'accertata ipersensibilità verso uno di essi. Tra i farmaci appartenenti a questa categoria più impiegati ricordiamo:

- Salicilati (ASA, diflunisal, benorilato)
- derivati dell'acido arilpropionico (ibuprofene, ketoprofene, naprossene, flurbiprofene, fenoprofene)
- derivati dell'acido arilacetico (ketorolac, diclofenac, ibufenac, indometacina)
- derivati fenamati (acido mefenamico, acido flufenamico, acido niflumico)
- non acidi (metamizolo e secondo alcuni anche paracetamolo o acetaminofene)
- Oxicami (piroxicam, meloxicam, tenoxicam, sudoxicam, lornoxicam, cinnoxicam)
- Arilsolfonammidi (nimesulide)
- Enzimi proteolitici ad attività antinfiammatoria (bromelina, serratiopeptidasi)
- FANS Cox-2 selettivi (rofecoxib, celecoxib, etoricoxib).
- 

Qui di seguito riportiamo una breve rassegna della più recente Letteratura Scientifica limitatamente alle revisioni sistematiche e alle metanalisi con riferimento specifico alla terapia del dolore postoperatorio, uno dei principali obiettivi del presente capitolo, che sarà trattato più diffusamente in un paragrafo dedicato.

I derivati dell'acido arilpropionico si sono rilevati efficaci nel trattamento del dolore postoperatorio; in particolare l'*ibuprofene* sia al dosaggio di 200 mg che di 400 mg somministrato in singola dose è risultato molto efficace nella riduzione del dolore registrando un NNT (Number Needed to Treat) rispettivamente di 2,7 e 2,5 rispetto al placebo<sup>6</sup>. Il suo isomero, il *dexibuprofene*, si è rilevato ugualmente efficace come analgesico ma pare non mostrare significativi vantaggi rispetto all'*ibuprofene*<sup>17</sup>. Anche una singola dose orale di *naprossene* al dosaggio di 400-500 mg si è dimostrata efficace nel ridurre significativamente il dolore in circa il 50% dei soggetti trattati rispetto al 15% dei soggetti trattati con placebo, inoltre il *naprossene* ha garantito un effetto analgesico prolungato ed è risultato ben tollerato causando scarsi effetti avversi<sup>7</sup>.

Tra i derivati dell'acido arilacetico anche il *diclofenac* con una singola dose orale si è rivelato molto efficace nel ridurre il dolore postoperatorio (NNT di 2,5 per dosi da 25 a 100 mg), mostrando anche una azione analgesica prolungata per 4-6 ore e con scarsi effetti avversi<sup>8</sup>.

Gli oxicami sono principalmente impiegati nelle patologie reumatiche e nei disturbi muscolo-scheletrici. Il tenoxicam è stato valutato in singola dose nel trattamento del dolore acuto postoperatorio in età adulta, tuttavia non è stata rilevata una significativa efficacia, pertanto al momento non vi è indicazione del suo impiego come analgesico nel postoperatorio<sup>16</sup>.

### *Paracetamolo*

Questo farmaco viene considerato tra i FANS, ma non ha una vera e propria attività antinfiammatoria. Verosimilmente agisce con meccanismi diversi rispetto ai FANS. Il paracetamolo non ha un'azione significativa sulle ciclossigenasi (COX-1 e COX-2). È stata però ipotizzata un'azione su una diversa ciclossigenasi (COX-3), ipotesi che ora ha poca credibilità, mentre sembra più probabile un ruolo a livello centrale.

Il paracetamolo risulta essere un ottimo antipiretico. L'ampio uso nella pratica clinica lo ha reso sicuro, maneggevole e gravato da scarsi effetti collaterali anche a dosaggi elevati. Proprio a dosaggi più alti si è visto la sua attività analgesica, pertanto il paracetamolo è un analgesico di scelta per i pazienti adulti in cui l'uso degli altri FANS è controindicata.

Tuttavia anche il paracetamolo non è esente da effetti collaterali: sono stati descritti casi di epatotossicità e di granulocitopenia.

Il paracetamolo in associazione alla codeina al dosaggio rispettivamente di 1000 mg + 60 mg si è rilevato molto efficace nel controllo del dolore post-operatorio nella popolazione adulta, ottenendo dopo somministrazione di una singola dose una riduzione del dolore da moderato a severo nel 50% della popolazione trattata, rispetto al 20% dei soggetti trattati con placebo. Anche il paracetamolo da solo si è rilevato efficace, ma l'associazione con la codeina garantisce un'azione analgesica più prolungata<sup>20</sup>.

### *COX-2 inibitori*

Questi farmaci sono FANS di più recente generazione, ad essi appartengono: *celecoxib*, *rofecoxib*, *parecoxib* ed *etoricoxib*. Quando si è scoperto che la ciclossigenasi è presente in due forme (COX-1, o costitutiva, e COX-2, o inducibile) si è pensato che inibendo selettivamente la forma indotta nell'infiammazione si potessero azzerare gli effetti negativi dei FANS di prima generazione. Solo più tardi si è evidenziato che gli effetti sul rene dei farmaci COX-2 selettivi sono uguali a quelli dei FANS tradizio-

nali e gli effetti gastrici sono minori, ma non azzerati, poiché la COX-2, in realtà, è presente anche costitutivamente sia nello stomaco sia nel rene. Inoltre, gli inibitori selettivi della COX-2 sono gravati da effetti negativi sul sistema cardiovascolare perché, non possedendo l'effetto antiaggregante legato alla COX-1, espongono a rischio di eventi tromboembolici.

Sia il *celecoxib* sia l'*etoricoxib* dopo somministrazione di una singola dose orale si sono dimostrati molto efficaci nel ridurre il dolore postoperatorio. Il NNT per il celecoxib a 200 mg e 400 mg comparato con il placebo è risultato rispettivamente 4,2 e 2,5, mentre per l'*etoricoxib* alle dosi di 120 mg è risultato 1,9. L'effetto di una dose di 400 mg di celecoxib è comparabile a quella analoga di ibuprofene<sup>3,9</sup>.

Il *parecoxib* è il primo COX-2 inibitore disponibile per la somministrazione parenterale. Questo farmaco alle dosi di 20 o 40 mg im o ev procura una efficace analgesia (nel 50-60% dei soggetti trattati rispetto al 15% dei soggetti trattati con placebo) e ha mostrato una azione molto prolungata, anche di 24 ore, al dosaggio più alto e inoltre si rilevato ben tollerato<sup>15</sup>.

## OPPIODI

Gli oppioidi si dividono in due gruppi: oppioidi deboli o minori (a cui appartengono codeina, ossicodone, buprenorfina, destropropossifene e tramadolo) e oppioidi forti o maggiori (di cui il capostipite è la morfina).

### *Tramadolo*

È un derivato oppioide; agisce a livello centrale come agonista dei recettori  $\mu$  del dolore e come inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina.

È utilizzato a dosaggi variabili da 50 a 400 mg. Come gli altri morfincici può comportare nausea e vomito, tali effetti collaterali si possono evitare o ridurre evitando elevati picchi plasmatici, quindi somministrandolo in infusione lenta e continua.

### *Codeina*

La codeina è un alcaloide che si ottiene per metilazione della morfina (morfina-3-metiletere). È dieci volte meno potente della morfina e produce assuefazione fisica in modo proporzionato, non dà dipendenza psicologica. Può causare vomito, cefalea, ipotensione, tachicardia, euforia, secchezza orale, stitichezza. Va usata con prudenza negli anziani e nei soggetti con insufficienza renale. Da sola è utilizzata come antitosse, in associazione con il paracetamolo per potenziare l'effetto analgesico.

### *Oxicodone*

L'ossicodone o oxicodone è un agonista oppioide semisintetico derivato dalla tebaina, un alcaloide presente nell'oppio. L'assorbimento per via orale è superiore alla morfina (con un rapporto di 1:2), la morfina tuttavia è più potente dell'oxicodone se somministrata per via parenterale. L'ossicodone viene usato in capsule o cialde contenenti diversi dosaggi di ossicodone + 325 mg di paracetamolo. La dose minima è di 1 cps ogni 8 ore, la dose massima è di 2 cps ogni 4 ore. È possibile aumentare il dosaggio di ossicodone sino a 30 mg per capsula mantenendo invariato il dosaggio del paracetamolo.

L'ossicodone a dosi superiori a 5 mg in singola somministrazione si è rivelato efficace nel controllare il dolore postoperatorio. L'effetto viene potenziato associando il paracetamolo (ossicodone 10 mg + paracetamolo 650 mg) ottenendo anche un effetto analgesico prolungato<sup>12</sup>.

### *Morfina*

La morfina è un alcaloide, isolato dall'oppio (il lattice derivato dall'incisione della capsula immatura del *Papaver somniferum*). In medicina è impiegata come analgesico per il trattamento del dolore acuto e cronico. Attraversa la barriera emato-encefalica: il suo meccanismo di azione è quindi centrale, agendo come agonista sui recettori  $\mu$  e agonista parziale sui recettori. Gli effetti che ne conseguono sono: blocco del rilascio dei neurotrasmettitori a livello presinaptico e fuoriuscita di ioni potassio dal neurone post-sinaptico. Tutto questo si traduce in una inibizione della trasmissione nocicettiva periferica al sistema nervoso centrale.

Gli effetti indesiderati sono: miosi, ipotermia con sudori freddi, convulsioni, stipsi, diuresi ridotta, depressione della respirazione e dell'attività vasomotoria, nausea e vomito, epatomegalia (dopo assunzione prolungata), disturbi del sonno, aumento della secrezione dell'ACTH, inibizione della produzione di ormoni sessuali ipofisari e periferici, morte per avvelenamento. L'uso prolungato dà dipendenza fisica e psichica.

La morfina può essere somministrata attraverso la via orale, sublinguale, rettale, sottocutanea, spinale, intravenosa.

Viene prontamente assorbita. L'emivita plasmatica di una dose orale è di circa 2-2,5 ore; quella di una dose parenterale è di circa 1,5 ore. Il rapporto equianalgesico tra la via orale e la via parenterale è di 1/3, ma può variare da 1/2 a 1/9. La durata dell'efficacia analgesica varia da 3 a 5 ore. La morfina cloridrato viene escreta per via renale e pertanto i pazienti che presentano una riduzione della clearance renale richiedono dosi minori di oppioide per raggiungere l'analgesia. Nella insufficienza renale la morfina può essere sostituita dal metadone che ha una escrezione prevalentemente epatica. La dose iniziale di morfina dipende dalle

condizioni generali del paziente e dal trattamento farmacologico precedentemente instaurato. Il paziente e la sua famiglia saranno educati ad aumentare regolarmente il dosaggio del 50% fino a trovare la dose analgesica individuale. Per garantire il riposo notturno è indicato raddoppiare l'ultima dose serale. Quando, nonostante un uso corretto della soluzione di morfina, vi sono crisi di dolore unicamente dovute al movimento è indicato associare un antinfiammatorio non-steroidico, oppure una preparazione di morfina a rapido rilascio

### *Fentanyl*

È un analgesico oppioide derivato sintetico dell'oppio. È 100 volte più potente della morfina e possiede una maggiore lipofilia, pertanto è utilizzato anche in cerotti transdermici a rilascio prolungato a diverso dosaggio.

### *Buprenorfina*

La buprenorfina è un agonista parziale dei recettori  $\mu$  per gli oppiacei; induce analgesia e altri effetti sul sistema nervoso centrale qualitativamente molto simili a quelli della morfina. Anche dopo somministrazione cronica, la buprenorfina induce una scarsa dipendenza fisica e dopo sospensione improvvisa la sindrome da astinenza è di lieve entità. Queste caratteristiche hanno reso particolarmente interessante l'impiego di questo farmaco nel trattamento di mantenimento della dipendenza da oppiacei.

La somministrazione sublinguale (sotto forma di cloridrato) si rende necessaria poiché la buprenorfina, quando assunta per via orale, subisce un rilevante metabolismo al primo passaggio epatico che ne riduce in modo consistente la biodisponibilità.

Anche la buprenorfina come tale è utilizzata per la preparazione di cerotti transdermici a rilascio prolungato.

### *Metadone*

Il Metadone è un analgesico oppioide sintetico che ha effetti simili a quelli della morfina reperibile in farmacia attualmente sotto forma di sciroppo. L'emivita plasmatica di una singola dose per via orale è di circa 15 ore; l'emivita può aumentare fino a 2 o 3 giorni in caso di assunzioni regolari con possibili problemi di accumulo. Anche se l'emivita è molto lunga l'analgesia dura da 6 a 8 ore. La dose iniziale è di 5 mg ogni 6 ore per via orale per tre giorni per poi passare a 15-20 mg suddivisi in 2 o 3 somministrazioni quotidiane. Le dosi di metadone devono essere monitorate giornalmente nei pazienti anziani o con disturbi psichici o sintomi confusionali, in presenza di ipertensione endocranica, insufficienza respiratoria, epatica o renale.

### *Idromorfone*

L'idromorfone è un oppioide semisintetico, agonista puro dei recettori  $\mu$ , con proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche simile alla morfina, ma con una potenza di 7,5 volte superiore. Presenta gli stessi effetti indesiderati degli altri oppioidi. Viene somministrato per via orale, è assorbito in maniera rapida ma in modo incompleto nel tratto gastro-intestinale.

### *ADIUVANTI*

Si tratta di farmaci che non hanno un'azione intrinseca analgesica, ma associati agli analgesici ne rinforzano l'effetto antalgico riducendo il consumo e gli effetti collaterali degli stessi.

### *Clonidina*

Questo farmaco è un agonista selettivo dei recettori  $\alpha_2$ -adrenergici ed è impiegato principalmente come antipertensivo. Essa determina una iperpolarizzazione di membrana a livello del corno posteriore del midollo spinale e svolge un'azione di potenziamento degli oppioidi. Viene solitamente utilizzata in associazione ad anestetici locali, tuttavia l'aumentato rischio di ipotensione, sedazione e svenimento ne limita l'utilità<sup>18</sup>.

### *Corticosteroidi*

Possono essere utilizzati come analgesici, stimolanti dell'appetito ed euforizzanti. Trovano specifica indicazione nei dolori da compressione nervosa (radicolare o midollare), nell'ipertensione endocranica (tranne i casi da ostacolato deflusso liquorale) e nel dolore da metastatizzazione ossea diffusa. I corticosteroidi più utilizzati sono il prednisone, il prednisolone e il desametasone. Nel dolore da compressione nervosa sono indicati 10 mg di prednisone 3 volte al dì o 4 mg di desametasone al dì per 10 giorni con riduzione progressiva fino ad una dose minima di mantenimento.

### *Medrossiprogesterone acetato*

Ad alte dosi (500-1000 die per os o i.m.) è efficace in più del 60% dei casi di metastasi ossee algiche con miglioramento della cenestesi. Va usato con cautela in pazienti con ipertensione arteriosa, diabete mellito, gastropatia.

### *Antidepressivi triciclici*

Sono usati per: la loro azione analgesica (bloccano il reuptake della serotonina aumentandone la biodisponibilità a livello centrale); il potenziamento dell'attività analgesica degli oppioidi; la loro azione sedativa ipnotica. Vengono prescritti soprattutto nella nevralgia post-erpetica; nelle distesie da lesione parziale o totale del tessuto nervoso (dolore da deaffe-



rentazione); negli stati depressivi reattivi. I più utilizzati sono l'*amitriptilina* 10-75 mg/die; la *clorimipramina* 10-75 mg/die; l'*imipramina* 10-75 mg/die. A questi a volte si associa la flufenazina 1-3 mg/die.

#### *Anticonvulsivanti*

Sono utili nel dolore da deafferentazione (dolori riferiti come scosse, fitte, formicolii) poiché sopprimono la scarica neuronale spontanea. Vengono utilizzati la carbamazepina e la fenitoina: la dose iniziale di carbamazepina è 100 mg al dì aumentabile di 100 mg ogni 3-4 giorni sino ad una dose massima di 400 mg al dì; la dose iniziale di fenitoina è 100 mg al dì e va aumentata gradatamente di 25-50 mg sino ad una dose totale di 250-300 mg al dì. I principali effetti collaterali comprendono nausea, vomito, atassia, vertigini, sonnolenza, leucopenia.

#### *Neurolettici*

Sono farmaci ad attività antipsicotica ed antiemetica. Rientrano in questa categoria le fenotiazine ed i butirrofenoni. Piccole dosi di questi farmaci, associate alla morfina per via orale, possono essere utili nei pazienti con forte componente psicologica e con vomito di origine centrale.

#### *Benzodiazepine*

Vengono usate quando il dolore è accompagnato da ansia, insonnia, contratture muscolari. I farmaci elettivi sono il diazepam e derivati e l'alprazolam per via orale. Nei pazienti che necessitano solo di un ipnoinduttore sono indicate le benzodiazepine di sintesi, come l'oxazepam ed il triazolam avendo essi una breve emivita plasmatici.

**Nota.** Si rimanda ai vari trattati di farmacologia per le informazioni riguardanti altri farmaci analgesici, sia FANS che ad azione centrale, non citati in questo capitolo. In questa sede si è voluto limitare l'attenzione ai farmaci analgesici che più frequentemente l'otorinolaringoiatra può essere chiamato a gestire.

### **Vie di somministrazione**

Gli analgesici possono essere somministrati per molteplici vie a seconda delle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche e dalla rapidità d'azione che si vuole ottenere.

#### **VIA ORALE**

È sicuramente la più fisiologica e quella che offre maggiore compliance da parte del paziente. Praticamente tutti i farmaci analgesici a disposi-

zione possono essere somministrati per questa via. Non è la via di prima scelta se si vuole ottenere un effetto antalgico rapido.

#### VIA PARENTERALE

Comprende la somministrazione intramuscolare e quella endovenosa. La via parenterale è obbligata quando il paziente è impossibilitato ad assumere il farmaco per via orale o per disfagia assoluta o per stato di incoscienza o per mancanza di collaborazione. La via intramuscolare consente una rapida somministrazione del farmaco senza che si abbia un rapido elevato picco plasmatico del farmaco, utilizzabile facilmente anche a domicilio. Tuttavia è gravata da scarsa compliance del paziente, dovuta alla facile irritazione dei tessuti nella sede di inoculo.

La via endovenosa (ev) risulta la via di somministrazione di scelta in ambito ospedaliero quando si vuole ottenere la maggiore efficacia possibile e rapidità di azione. La somministrazione ev garantisce la completa biodisponibilità del farmaco somministrato.

Anche la via parenterale è utilizzabile per tutti i farmaci analgesici comunemente impiegati. Fanno eccezione alcuni FANS, in quanto non tutte le sottocategorie presentano principi attivi somministrabile sia per via orale che per via parenterale. Ad esempio, la nimesulide è somministrabile solo per via orale (escluse alcune formulazioni in gel per uso topico e in supposte), mentre tra i derivati dell'acido arilpropionico l'ibuprofene non prevede preparati iniettabili.

#### VIA SOTTOCUTANEA

Si tratta di una particolare via parenterale utilizzata essenzialmente per somministrare oppioidi maggiori con pompe elastomeriche nel trattamento del dolore cronico. La pompa elastomerica, utilizzabile anche per la via endovenosa, garantisce un rilascio lento e continuo del farmaco che viene assorbito in modo uniforme dall'organismo in modo da ottenere un effetto analgesico persistente. La pompa elastomerica può essere tarata per la somministrazione continua in 24 ore o in 48 ore. Solitamente il farmaco più comunemente usato per la via sottocutanea è la morfina.

#### VIA TRANSDERMICA

È utilizzata per la preparazione di cerotti a base di oppioidi maggiori, solitamente il fentanyl, oppure a base di alcuni FANS, come ad esempio il diclofenac. I cerotti transdermici a base di fentanyl sono utilizzati per il trattamento del dolore cronico, solitamente neoplastico. Le confezioni in commercio sono diversificate in base al dosaggio di rilascio espresso in mcg/ora (i cerotti più utilizzati sono da 25-50-75-100 mcg/ora). Il cerotto va sostituito ogni 72 ore. I cerotti transdermici che contengono FANS

trovano impiego invece in ambito ortopedico per i dolori di tipo osteoartrosico o miosico.

#### VIA RETTALE

È poco usata. Per alcuni FANS è prevista anche la formulazione in supposte. Solitamente questa via è impiegata talvolta in età pediatrica per la somministrazione del paracetamolo.

#### VIA SPINALE (PERIDURALE O SUBARACNOIDEA)

Tale via di somministrazione è utilizzata per gli oppioidi (principalmente morfina) e anestetici. La possibilità di utilizzare la somministrazione sottocutanea in infusione continua mediante pompe elastomeriche ha notevolmente ridotto l'utilizzo della via peridurale.

L'utilizzo del catetere spinale è da limitarsi a casi ben selezionati perché la gestione della terapia non è facile. Attraverso il catetere spinale è possibile somministrare i farmaci oppioidi a dosi singole o in infusione continua mediante pompe esterne o completamente impiantate sottocute. Per passare dalla via orale alla via peridurale il rapporto di conversione per un dosaggio equianalgescico può variare da 3:1 a 6:1, mentre per il passaggio alla via subaracnoidea tale rapporto è di 12:1.

Per completezza ci limitiamo solo a citare l'esistenza di vari preparati (pomate, gel, schiume ecc.) a base di FANS per uso topico, di scarso impiego in ORL.

Nella Tab. 1 sono riassunti i dosaggi e le vie di somministrazione dei farmaci più comunemente impiegati in ambito otorinolaringoiatrico.

Molto spesso gli schemi di terapia del dolore prevedono l'associazione di diversi farmaci (*analgesia multimodale*), FANS e oppioidi, al fine di ottenere un effetto antalgico il più efficace possibile minimizzando l'uso di ciascun farmaco tale da evitare i loro effetti indesiderati<sup>19</sup>.

### **Trattamento del dolore da patologie flogistiche**

Il trattamento delle patologie flogistiche di interesse ORL è descritto specificatamente nei rispettivi capitoli. Qui ci limitiamo solo a ricordare che i FANS svolgono un importante ruolo terapeutico sia come supporto nel trattamento delle forme batteriche sia come ruolo primario nelle forme virali. L'utilità dell'impiego dei FANS è legata specificatamente alla loro azione antiflogistica e all'attività analgesica, utile come trattamento sintomatico.

PRINCIPIO ATTIVO	CATEGORIA	SINGOLA DOSE MEDIA EFFICACE	DOSE MAX GIORNALIERA	INTERVALLO DI SOMMINISTR.	VIA
Ac. Acetilsalicilico	FANS	0,5-1 g	4 g	4-6 h	os im ev
Indometacina	FANS	os pr 50-100 mg im ev 50 mg	200 mg 100 mg	8-12 h 12 h	os pr im ev
Naprossene	FANS	250-500 mg	1500 mg	6-24 h*	os im
Ibuprofene	FANS	200-400 mg	2400 mg	8-24 h*	os
Ketoprofene	FANS	os im ev 50-75 mg pr 100 mg	300 mg 300 mg	8-24 h* 8-12 h	os im ev pr
Ketolorac	FANS	os 10-20 mg ev im 30 mg	40 mg 90-120 mg	4-6 h 6	os ev im
Diclofenac	FANS	os 50-100mg im 75 mg	200 mg 150 mg	8 – 24 h* 12 h	os im
Nimesulide	FANS	os 50-200 mg pr 200 mg	400 mg 400 mg	12 h 12 h	os pr
Paracetamolo	FANS (?)	os ev 7-12 mg/kg pr 8-12 mg/kg	4 g 4 g	6-8 h 6-8 h	os ev pr
Paracetamolo+ Codeina	FANS (?) Oppioide min.	500 mg+30 mg	3000 mg+ 180 mg	6-8 h	os
Celecoxib	FANS (Cox2)	200 mg	400 mg	12-24 h	os
Tramadololo	Oppioide min.	100-200 mg os 30-60 mg	400 mg 1,8 g	4-6 h 12 h	os pr im ev os
Morfina	Oppioide mag.	pr 30-60 mg im/sc 5-10 mg ev 2-5 mg td 25-50 µg/h	0,2 mg/kg/dose 0,2 mg/kg/dose 300 µg/h	12 h 4 h 0,5-2 h 72 h	pr im/sc ev td
Fentanyl	Oppioide mag.	bucc 5-10 µg/kg	10 µg/kg/dose	a richiesta	bucc

\* in base alla formulazione: regolare (intervalli brevi), a lento rilascio (intervalli di 12-24 h).

**Tab. 1:** Analgesici più comunemente impiegati in ORL. Os: via orale, ev: endovena; im: intramuscolo; sc: sottocute; td: transdermico; pr: per via rettale; bucc: per via transmucosa orale.

N.B. i dosaggi indicati sono adatti a pazienti adulti fino a 65 anni di età con normale funzione renale ed epatica e fanno riferimento alle formulazioni presenti in Italia.

Il ricorso a farmaci analgesici più potenti, oppioidi minori o maggiori, è raro ed è riservato solo a casi selezionati su stretta indicazione medica.

### **Trattamento del dolore post-operatorio dopo chirurgia ORL**

Il dolore post-operatorio è legato principalmente al danno traumatico dei tessuti nella sede dell'intervento che provoca sia irritazione diretta delle terminazioni nervose nocicettive sia stimolazione indiretta da reazione infiammatoria per il rilascio di mediatori proinfiammatori e algogeni. La sintomatologia dolorosa post-operatoria può essere favorita da altri fattori. Ad esempio la posizione coatta fatta assumere al paziente durante l'intervento, come l'iperestensione della testa per interventi sul collo, che può incrementare il dolore cervico-artrosico o la cefalea muscolo-tensiva; oppure l'allettamento obbligato dopo grande chirurgia oncologica su testa e collo con impiego di lembi pedunculati microrivascolarizzati che procurando immobilizzazione forzata può favorire i dolori osteoartrosici di tipo posizionale.

La gestione del dolore postoperatorio da parte del medico e dell'infermiere prevede un'attenta valutazione del paziente in 3 fasi:

1. valutazione pre-operatoria,
2. procedure intraoperatorie,
3. monitoraggio e terapia antalgica nel post-operatorio.

#### **1. VALUTAZIONE PRE-OPERATORIA**

La compilazione della scheda del dolore inizia all'atto del ricovero del paziente ed è compilata solitamente dall'infermiere che accoglie il paziente. Il livello di dolore pre-operatorio sembra influenzare in senso peggiorativo la percezione del dolore post-operatorio anche se non in maniera incisiva.

Invece particolare attenzione va posta allo stato psicologico del paziente. Infatti i soggetti con stato di ansietà o con tratti nevrotici risultano avere una soglia del dolore più bassa con conseguente valutazione del dolore post-operatorio come più intenso rispetto alla media e con maggior consumo di farmaci analgesici. Altri fattori che influenzano il dolore postoperatorio sono: età, dolore preesistente, tipo di chirurgia<sup>13</sup>.

#### **2. PROCEDURE INTRAOPERATORIE**

Il controllo del dolore intraoperatorio è compito specifico dell'anestesista. La durata dell'intervento non sembra influenzare il livello del dolore post-operatorio.

Gli interventi chirurgici di competenza otorinolaringoiatrica sono diversificati in base alla sede e alla patologia, pertanto il dolore post-operatorio registrabile in un reparto ORL è estremamente variabile da paziente a paziente. In linea generale gli interventi che notoriamente causano maggior dolore sono: interventi di chirurgia oncologica testa – collo, la tonsillectomia e interventi di chirurgia del naso<sup>4</sup>.

Gli accorgimenti chirurgici da adottare durante l'intervento per ridurre il dolore sono molto legati all'esperienza dell'operatore, non solo relativi all'esperienza tecnica ma anche all'uso di strumenti chirurgici e materiali impiegati. In linea generale possiamo affermare che una ferita "aperta" lasciata guarire per seconda intenzione causa più facilmente dolore (è il caso tipico della tonsillectomia) pertanto è raccomandabile eseguire dove possibile la sutura dei margini di resezione in particolare a livello del cavo orale<sup>5</sup>. Per quanto riguarda la tonsillectomia la chiusura della ferita può avvenire mediante legatura dei pilastri palatini, come è uso nella uvulofaringopalatoplastica, tuttavia questa procedura non sembra ridurre l'intensità del dolore postoperatorio ed è esperienza comune la scarsa tenuta della sutura a questo livello con facile diastasi dopo pochi giorni. Pertanto nella tonsillectomia per dissezione d'elezione il ricorso alla legatura dei pilastri palatini può essere utile solo per favorire l'emostasi nelle prime ore del postoperatorio.

Altro accorgimento tecnico che può essere utile per ridurre il dolore post-operatorio consiste nel ridurre al minimo il traumatismo sulle mucose delle prime vie aero-digestive, evitando per quanto possibile incisioni e dissezioni con strumenti "termici", in particolare elettrobisturi, poiché, oltre al danno "meccanico", si associa anche il danno termico che incrementa la reazione flogistica e conseguentemente il dolore; per cui è raccomandabile l'incisione sulle mucose "a freddo" con il bisturi tradizionale.

In particolare per la tonsillectomia sono state proposte diverse tecniche chirurgiche, ma non è ancora chiarito se vi sia la superiorità di una verso l'altra. Risultati promettenti in termini di riduzione del dolore post-tonsillectomia sembravano ottenersi dall'introduzione di nuove apparecchiature generatrici di radio-frequenze e al plasma (Coblator). Tuttavia non vi sono adeguate evidenze per sostenere se la tonsillectomia con il Coblator sia migliore o peggiore delle altre tecniche di tonsillectomia, anzi sembrerebbe aumentato il rischio di sanguinamento postoperatorio. Sono comunque necessari altri trials ben disegnati per valicare l'efficacia o la morbilità delle rispettive tecniche<sup>2</sup>.

Ancora riguardo alla tonsillectomia, l'impiego di antibiotici sembra avere scarsa o nulla efficacia nel ridurre l'intensità del dolore postoperatorio<sup>10</sup>.

### 3. MONITORAGGIO E TERAPIA ANTALGICA NEL POSTOPERATORIO

In passato si riteneva che il sintomo dolore fosse una importante spia per valutare l'andamento post-chirurgico, infatti si pensava che un aumento del dolore potesse essere segnale di una complicanza postoperatoria in atto. In realtà il dolore causa importante "distress" per il paziente avendo effetti avversi sul sistema endocrino e immunitario che possono inficiare la guarigione della ferita e favorire accidenti cardio-vascolari e trombo-embolici<sup>1,14</sup>.

Rimane ancora compito dell'anestesista somministrare i farmaci analgesici al momento del risveglio e prescrivere una terapia antalgica che copra le prime 24 ore del postoperatorio.

Il postoperatorio vero e proprio inizia dal momento del rientro del paziente in reparto dalla sala operatoria.

È compito dell'infermiere che prenderà in cura il paziente monitorare il dolore e avvisare il medico qualora si rendesse necessario un aggiustamento della terapia antalgica. Il paziente giunge in reparto con una prescrizione antalgica da parte dell'anestesista per le prime 24-48 ore in base alla tipologia dell'intervento chirurgico. Il rilievo del dolore inizia al momento del rientro del paziente in reparto (rilevazione al T0), seguiranno poi altri rilievi (rilevazione a T1, T2...) ad intervalli regolari di 3-6 ore per le prime 24-48 ore.

La misura del dolore viene eseguita mediante una delle scale sopra illustrate.

Nella nostra unità operativa è in uso la scala numerica verbale. Il valore cut-off è 3, per livelli di dolore superiori a questo valore si ricorre alla somministrazione del farmaco "rescue" già indicato nella prescrizione antalgica. Gli schemi terapeutici da noi più frequentemente adottati sono i seguenti:

- a. Morfina cloridrato 30 mg + ondansetrone 8 mg ev in pompa elastomerica per 24 ore (2 ml/h), dosaggi raddoppiati se utilizzata pompa elastomerica per 48 ore. Farmaco rescue: indometacina 1 fl 50 mg im.
- b. Paracetamolo 1 g ev (flacone da 10mg/ml) in 5 minuti ogni 6 ore (1 x 4/die). Farmaco rescue: indometacina 1 fl 50 mg im, oppure tramadolo cloridrato 1 fl 50 mg im.
- c. Ketorolac trometamina 90 mg in 24 (3 fl da 30 mg portate a 50 cc con soluzione fisiologica - 2ml/h) in pompa elastomerica. Farmaco rescue: paracetamolo 1g ev.

Lo schema di tipo (a) è indicato principalmente per pazienti sottoposti a grande chirurgia testa e collo, mentre gli altri schemi sono utilizzabili per chirurgia minore d'elezione. Lo schema (c) è preferibilmente usato

nei casi in cui il rischio emorragico è basso (es. linfadenectomie, chirurgia delle ghiandole salivari maggiori). Nel trattamento post-tonsillectomia e nei pazienti anziani (età > 70 anni) è preferibile lo schema (b). Nella figura 2 è schematizzato un algoritmo decisionale per il trattamento antalgico nell'immediato postoperatorio.

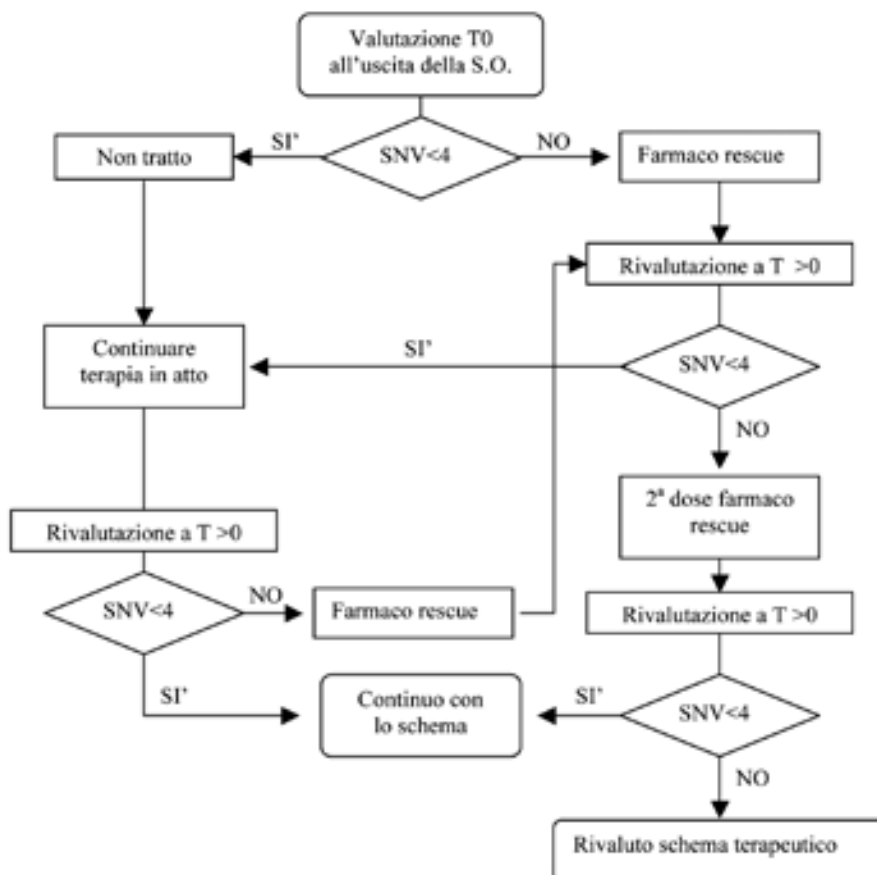
Lo schema illustrato nella Fig. 2 è applicabile anche per i pazienti operati in regime di Day-Surgery. Per questi pazienti gli schemi di terapia antalgica devono prevedere principalmente farmaci somministrabili per via orale, tale che la terapia possa essere proseguita anche a domicilio. Per la Day-Surgery i protocolli terapeutici saranno basati principalmente sulla prescrizione di FANS o di paracetamolo + codeina. La via parenterale può essere utilizzata per il farmaco rescue nel primissimo postoperatorio, tuttavia se il dolore non dovesse essere controllato con la terapia orale si rende allora necessario ospedalizzare il paziente in regime di ricovero ordinario.

È auspicabile che in ogni reparto oltre al monitoraggio del dolore si esegua anche una valutazione critica dei propri risultati per migliorare la qualità della gestione del dolore postoperatorio secondo uno schema che possiamo qui di seguito sintetizzare.

- Standardizzare i trattamenti analgesici mediante elaborazione di protocolli terapeutici fissi.
- Misura del dolore ad intervalli fissi (T0 – T1 – T2...).
- Registrazione delle somministrazioni del farmaco rescue (tipo, ora e numero di somministrazioni).
- Raccolta dei dati in un database
- Analisi dei dati:
  - \* numero di pazienti che hanno mantenuto il livello del dolore sotto il cut-off (es < 4 della scala numerica verbale) ai vari intervalli di tempo considerati
  - \* oppure numero di pazienti che hanno registrato una riduzione del dolore di almeno il 50%
  - \* numero di pazienti che hanno richiesto almeno una somministrazione del farmaco rescue
  - \* registrazione dell'intervallo della prima somministrazione del farmaco rescue per quel tipo di schema terapeutico
  - \* registrazione degli eventi avversi imputabili alla terapia antalgica.
- Elaborazione dei dati con report sintetico ad uso degli operatori sanitari coinvolti
- Audit clinico sui dati raccolti ed eventuale modifica dei protocolli in uso o adozione di quelli che si sono dimostrati più efficaci.

Riteniamo di scarsa utilità l'impiego di dati statistici quali media e deviazione standard su dati globali di tutti i pazienti (analisi tra gruppi e





**Fig.2:** algoritmo decisionale del trattamento analgico nell'immediato postoperatorio. Legenda: SNV: scala numerica verbale; cut-off <4: valori inferiori a 4: buon controllo del dolore; T0: rientro del paziente in reparto dalla sala operatoria. T >0: intervalli di tempo serati a 3-6 ore dalla precedente valutazione.

intragruppo). Risulta di maggiore utilità dal punto di vista clinico l'analisi sul numero di pazienti che effettivamente abbiano ottenuto un risultato terapeutico.

### Tattamento del dolore neoplastico

Il dolore di tipo neoplastico è legato a diversi fattori: infiltrazione diretta delle terminazioni nervose da parte della neoplasia, reazione infiammatoria nel tessuto circostante i margini di invasione della neoplasia, infiltra-

zione ossea, scatenamento di zone trigger in seguito a movimenti di tipo masticatorio e deglutitorio, contratture muscolari di tipo antalgico.

Il trattamento del dolore neoplastico può riguardare pazienti affetti da neoplasia testa e collo che sono in stadiazione e candidati ad un trattamento curativo, pazienti sottoposti a trattamento chirurgico e/o radio-chemioterapico e soprattutto pazienti con neoplasia avanzata considerati terminali.

### 1. PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA

#### TESTA E COLLO SUSCETTIBILI DI TRATTAMENTO

Per questi pazienti il trattamento sintomatico è importante in quanto consente loro di completare la stadiazione, attenuare i disturbi di tipo disfagico e consentire ancora una adeguata alimentazione per os. In questi casi il trattamento antalgico si può avvalere dei comuni FANS e/o paracetamolo. Nei casi in cui il dolore dovesse risultare persistente si può passare all'utilizzo degli oppioidi minori. I pazienti affetti da importante disfagia da ostruzione neoplastica a livello delle VADS possono giovare del trattamento con cerotti transdermici a base di fentanyl o in alternativa ricorrere all'infusione continua parenterale con oppioidi.

### 2. PAZIENTI NEOPLASTICI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO CURATIVO

Per i pazienti affetti da neoplasia testa e collo sottoposti ad intervento chirurgico valgono le considerazioni espresse nel paragrafo dedicato al trattamento del dolore postoperatorio.

I pazienti sottoposti a trattamento radioterapico spesso lamentano dolore non più legato alla neoplasia, ma agli effetti indesiderati del trattamento radiante in particolare alla mucosite di grado elevato. In questi casi il trattamento sintomatico si avvale dell'uso dei FANS, utili anche per l'azione antiflogistica sugli effetti post-attinici. In alternativa sono utilizzabili o il paracetamolo in associazione con la codeina o gli oppioidi minori impiegando anche come adiuvanti i corticosteroidi. La via di somministrazione va valutata caso per caso, utilizzando fin quando possibile la via orale, ricorrendo alla via parenterale in presenza di grave disfagia.

### 3. PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA

#### TESTA E COLLO AVANZATA IN FASE TERMINALE

Per questi pazienti non essendo più possibile eseguire un trattamento chirurgico e/o chemio-radioterapico con intenti curativi, la terapia del dolore rappresenta il trattamento principale. Poiché in questi casi il dolore è cronico e tende a peggiorare con la progressione della malattia, i FANS non costituiscono i farmaci di scelta se non in fase iniziale per pochi giorni, ma vengono utilizzati in forma estemporanea come farmaci "rescue".

Il trattamento antalgico in questi casi si avvale dell'uso degli oppioidi sia minori che maggiori. Ogni paziente richiede un trattamento personalizzato; pur potendo prescrivere trattamenti in teoria equianalgesici con diversi farmaci oppioidi, l'esperienza clinica dimostra che lo stesso schema terapeutico non risulta ugualmente efficace in due pazienti con la stessa neoplasia e con lo stesso grado di avanzamento.

La diversificazione degli schemi terapeutici è influenzata anche dalla via di somministrazione.

I pazienti con neoplasia testa e collo avanzata quasi sempre non sono più in grado di alimentarsi normalmente, tuttavia la via parenterale può essere garantita dalla presenza di una gastrostomia percutanea (PEG) o di una digiunostomia. Per il paziente che può essere gestito a domicilio è preferibile una terapia somministrabile per via entrale o in alternativa mediante il ricorso ai cerotti transdermici a rilascio prolungato. Per i pazienti ospedalizzati è possibile utilizzare la via parenterale utilizzando oppioidi somministrati in infusione continua con pompe elastomeriche. Nel paziente ospedalizzato è più facile utilizzare la via endovenosa per somministrare terapia antalgica estemporanea in caso di acutizzazione del dolore o in caso di scarsa efficacia della terapia basale.

Non esistono schemi terapeutici standardizzati. È buona norma iniziare la terapia antalgica con oppioidi minori per via entrale se possibile. Qualora non si ottenga più una risposta efficace ai dosaggi massimali è necessario ricorrere agli oppioidi maggiori. L'utilizzo dei cerotti transdermici a rilascio prolungato rappresenta una valida alternativa. Il ricorso alla morfina, nelle varie possibilità di somministrazione, rappresenta in genere l'ultimo step del trattamento antalgico nel paziente neoplastico. Inevitabilmente il dosaggio della morfina dovrà essere progressivamente aumentato per i noti fenomeni di assuefazione e per l'aumentare dell'intensità del dolore proporzionale all'evoluzione della malattia neoplastica. Come già detto sarà molto probabile dover utilizzare anche più farmaci in associazione, oppioidi e FANS, per ottenere un controllo del dolore nelle fasi terminali.

### **Tattamento del dolore idiopatico**

Il trattamento delle nevralgie primitive di interesse otorinolaringoiatrico richiede quasi sempre un approccio multidisciplinare (ORL, neurologico, neurochirurgico, anestesiologicalo).

Compito principale dell'otorinolaringoiatra è di escludere le cause organiche di competenza delle algie cranio-facciali. Egli potrà iniziare ad impostare una terapia antalgica con i comuni FANS. Seguirà poi l'intervento del neurologo che dovrà escludere patologie di sua competenza e

instaurare una terapia antalgica multimodale. Questo tipo di terapia potrà essere modulata e monitorata da un'altra figura professionale: l'anestesiista specializzato in terapia del dolore.

Talvolta in ultima istanza potrà inserirsi il neurochirurgo per interventi di neurectomia selettiva o di ablazione/distruzione di gangli sensitivi nei casi selezionati di dolore incoercibile e non responsivo ad alcuna terapia medica.

Come già detto la terapia medica per le nevralgie primitive è multimediale in quanto prevede l'impiego a lungo termine di farmaci analgesici, solitamente non FANS, in associazione con altri farmaci adiuvanti, antiepilettici (es. carbamazepina, pregabalin, gabapentin) in primis. Altri farmaci impiegati sono le benzodiazepine e gli antidepressivi triciclici.

Gli antiepilettici come il pregabalin e il gabapentin richiedono un incremento progressivo del dosaggio.

Per la complessità della terapia multimodale delle nevralgie idiopatiche è opportuno che il paziente affetto da queste patologie sia affidato ai Centri di Terapia del dolore.

**Bibliografia**

1. Ballantyne JC, Carr DB, de Ferranti S et al.: *The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: Cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials*. *Anaesth Analg* 1998; 86: 598-612.
2. Burton MJ, Doree C. *Coblation versus other surgical techniques for tonsillectomy*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18(3): CD004619.
3. Clarke R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. *Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15(2): CD004309.
4. D'Agnone N. *La gestione del dolore post-chirurgico in ORL*. XIX Giornate Italiane di Formazione in Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale Manifestazione Ufficiale dell'A.O.O.I. Montecatini Terme (PT), 8 marzo 2002.
5. De Campora E, Radici M, De Campora L. *La gestione del dolore post-chirurgico in ORL: il dolore nella chirurgia del cavo orale*. In *La gestione del dolore post-chirurgico in ORL* a cura di D'Agnone N. XIX Giornate Italiane di Formazione in Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale Manifestazione Ufficiale dell'A.O.O.I. Montecatini Terme (PT), 8 marzo 2002.
6. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. *Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8(3): CD001548.
7. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. *Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21(1): CD004234.
8. Derry P, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. *Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15(2): CD004768.
9. Derry S, Barden J, McQuay HJ, Moore RA. *Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8(4): CD004233.
10. Dhiwakar M, Clement WA, Supriya M, McKerrow WS. *Antibiotics to reduce post-tonsillectomy morbidity*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(2):CD005607.
11. Francesconi M, Perugini M. *Il dolore postoperatorio in chirurgia otorinolaringoiatria: Valutazione e tecniche di analgesia*. In *La gestione del dolore post-chirurgico in ORL* a cura di D'Agnone N. XIX Giornate Italiane di Formazione in Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale Manifestazione Ufficiale dell'A.O.O.I. Montecatini Terme (PT), 8 marzo 2002.
12. Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. *Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8(3):CD002763.
13. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F: *Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review*. *Anesthesiology* 2009; 111(3): 657-77.
14. Kiecolt-Glaser JK, Page GG, Marucha PT, MacCallum RC, Glaser R: *Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology*. *Am Psychol* 1998; 53: 1209-18.

15. Lloyd R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. *Single dose oral parecoxib for acute postoperative pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2009; 15(2): CD004771.
16. Moore OA, McIntyre M, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. *Single dose oral tenoxicam for acute postoperative pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2009; 8(3): CD007591.
17. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. *Single dose oral dexibuprofen [S(+)-ibuprofen] for acute postoperative pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2009; 8(3): CD007550.
18. Popping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer MR. *Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomised trials*. *Anesthesiology*, 2009; 111(2): 406-15.
19. Solca M, Savoia G, Mattia C et al. *Pain control in day surgery*. *SIAARTI Guidelines*. *Minerva Anestesiol* 2004; 7: 5-17.
20. Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. *Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2009; 21(1):CD001547.



## **LA TERAPIA TERMALE IN ORL**

*G. Perfumo, S. Righi, P.L. De Matteis, P. Canzi*

### **Introduzione**

La terapia termale, pur rappresentando la più antica pratica curativa di cui si abbia notizia tutt'oggi non ha ancora una piena percezione, presso la classe medica, della sua validità scientifica attestata sia dall'uso millenario, sia da numerose pubblicazioni.

Particolarmente praticata nel periodo dell'impero romano, in Italia ha sempre avuto una grande popolarità e diffusione a causa delle caratteristiche idro-geologiche del territorio che ha indotto lo sviluppo e la diffusione di numerose stazioni termali dedicate alle più svariate patologie così da costituire una importante risorsa per la prevenzione e la cura di numerose malattie, sia singolarmente sia in associazione con la terapia tradizionale farmacologica.

D'altra parte va anche segnalato che il suo ridotto utilizzo da parte della classe medica è condizionato anche dalla scarsa diffusione dell'insegnamento nei piani di studi universitari. Esistono purtroppo pochi dati basati sull'evidenza clinica in studi condotti con criteri oggettivi moderni che ci indirizzino verso linee guida precise, come sottolineato da Passali nella Consensus Conference sul termalismo del Dicembre 2005<sup>10</sup>, e questo anche per la diversità del tipo di acqua da sorgente a sorgente; per contro esistono numerosi studi clinici con impostazione classica che testimoniano della indubbia efficacia della terapia termale delle patologie di competenza otorinolaringoiatrica.

Le cure termali devono essere infatti prescritte e somministrate sotto controllo Medico e le stazioni termali devono possedere requisiti, regolamenti, compiti e personale che li equiparano ad altri centri sanitari.

Secondo la Legge 16 Luglio 1916, n° 947, sono considerate acque minerali quelle che vengono adoperate per le loro proprietà terapeutiche od igieniche speciali, sia per bibita, sia per altri usi curativi, e il termine minerali non indica la presenza di sali minerali, presenti anche nelle acque di rete, ma l'utilizzo a scopo terapeutico.

L'acqua di ogni sorgente termale per poter essere utilizzata in terapia deve essere autorizzata dal Ministero della Sanità che richiede relazioni e studi al fine di verificare la costanza nel tempo delle caratteristiche, la presenza dei requisiti igienici ed il potere terapeutico.



Attualmente vi è una forte crescita dell'uso di "benessere" delle acque termali, con un'ottica di beauty farm lontana dalle applicazioni mediche e non del tutto condivisibile se svincolata dal controllo medico, mentre le stazioni termali tradizionalmente rivolte alla terapia medica attraversano invece un periodo di grossa crisi, principalmente legata al difficile momento economico.

### **Classificazione delle acque termali**

Le acque minerali possono essere classificate in vario modo a seconda degli elementi fisico-chimici presi in considerazione (portata, temperatura, residuo fisso, concentrazione molecolare, composizione chimica, presenza di particolari elementi)<sup>6</sup>.

La classificazione pratica ad oggi più utilizzata è quella chimica, determinata quindi dalla presenza di un anione preponderante quantitativamente che distingue:

- **acque salse o cloruro sodiche** (di cui fanno parte le **salsobromoiodiche** di rilevante interesse in Orl)
- **solforee**
- **arsenicali ferruginose**
- **bicarbonate**
- **solfate**

cui vengono aggiunte:

- **radioattive** (presenza di deboli tracce di radioattività)
- **carboniche** (acque ricche di CO<sub>2</sub>, per la maggior parte bicarbonate).

Nelle acque **SALSE** o **CLORURO-SODICHE** prevalgono il sodio e il cloro con una componente di solfati.

Sebbene la loro indicazione principale sia la patologia dell'apparato digerente, sono frequentemente usate anche nelle patologie delle alte e basse vie respiratorie per il loro effetto simile a quello delle acque salsobromoiodiche, delle quali condividono l'origine.

Possono essere isotoniche, ipotoniche o ipertoniche, con variabili effetti biologici, e queste acque sono state paragonate come effetti alla soluzione di Ringer o soluzione salina fisiologica.

Avrebbero un'azione stimolante il metabolismo basale normalizzando l'assetto lipidico, la tolleranza al glucosio e abbassando i valori dell'uricemia<sup>10</sup>.

Le acque **SALSOBROMOIODICHE** (formate da cloruro di sodio, iodio e bromo) sottogruppo delle acque salse, sono in pratica acque di mare presenti in aree geografiche che in tempi remoti erano bacini marittimi.

La presenza del cloruro di sodio determina un'azione fluidificante dovuta ad una ridotta viscosità delle secrezioni e all'aumento di liquidi nel secreto; all'iperosmolarità è anche imputabile l'azione antiedemigena.

Al bromo è deputata solo un'azione sedativa mentre l'attività antisettica è esercitata dallo iodio.

Il loro uso nella terapia termale risulta efficace nel trattamento delle flogosi croniche delle vie respiratorie superiori specialmente se atrofiche<sup>10</sup>. Si ritiene inoltre che le acque salso-bromo-iodiche siano in grado di inibire la sintesi di prostaglandine, possedendo pertanto proprietà antiflogistiche con meccanismo d'azione sovrapponibile ai FANS; l'azione antisettica e antinfiammatoria, presente già nei primi giorni di trattamento, raggiungerebbe il massimo alla fine del ciclo di terapia, per permanere poi a lungo con spiccata e prolungata attività.

Le **ACQUE SOLFUREE** possiedono una quantità pari o superiore a 1 mg di H<sub>2</sub>S (acido solfidrico) per litro; lo zolfo si trova in forma bivalente a differenza delle solfate dove è esavalente.

In Italia le acque solfuree hanno quasi tutte un pH < 8; L'H<sub>2</sub>S è un gas che tende a volatilizzare, di difficile stoccaggio e di utilizzo ottimale direttamente in corrispondenza della sorgente<sup>10</sup>.

Frequente è l'associazione con altri componenti chimici (anidride carbonica, bicarbonato, cloruro di sodio, calcio, iodio, bromo, ecc.).

L'effetto di vasodilatazione capillare con aumento della pervietà vasale, l'essfoliazione della mucosa e la rigenerazione dell'epitelio, l'aumento della permeabilità capillare determinano un incremento della secrezione sierosa; lo zolfo delle acque produce inoltre una riduzione della viscosità del muco attraverso la lisi dei ponti disolfuro delle mucoproteine in esso contenute, e il sinergismo di queste due azioni esita in una importante fluidificazione delle secrezioni (azione mucolitica).

L'acqua solfurea possiede capacità batteriostatiche ed antimicotiche, legate all'aumento di IgA secretorie<sup>3</sup>, nonché di IgA sieriche, con contemporaneo abbassamento dei livelli sierologici di IgE<sup>1,11</sup> mentre IgG e IgM circolanti non avrebbero grandi modificazioni; la stimolazione del sistema reticolo-endoteliale comporta un aumento dell'attività granulopessica (azione antinfiammatoria). L'azione antisettica è anche dovuta al potere ossidante dell'acido solfidrico, con formazione di solfati e zolfo e conseguente sottrazione di ossigeno ai microrganismi.

Le acque solfuree possiedono inoltre azioni terapeutiche aspecifiche quali umidificazione delle mucose e delle secrezioni oltre ad effetti trofici, stimolanti, analgesici e decongestionanti. Sulla funzionalità tubarica, le acque solfuree con i loro tensioattivi anionici agiscono diminuendo la pressione di apertura della tuba ed inoltre lo zolfo entra a far

parte della composizione dei fosfolipidi costituenti il surfactante tubarico, favorendone la produzione.

Nelle acque **SOLFATE** (denominate come tali quando il tenore dei solfati è superiore a 200 mg/l) lo zolfo è presente in forma esavalente; sono difficilmente pure, generalmente in associazione con altri minerali quali bicarbonati, calcio, magnesio, sodio, cloro, arsenico, ferro ecc. con maggiore frequenza per le combinazioni solfato-bicarbonate e solfato-alcantino-terrose. Data quindi la loro natura complessa ogni acqua possiede caratteristiche proprie, con prevalenza di alcuni effetti terapeutici, e necessità di specifica indicazione della singola sorgente, regola sicuramente valida per tutte le acque ma in particolare per le solfate.

Le acque solfate classicamente sono utilizzate nelle patologie dei processi digestivi e delle vie biliari, e nelle affezioni dell'apparato respiratorio, (laringiti, otiti, faringiti, riniti, sinusiti), in cui sembra che presentino una maggiore tollerabilità nei soggetti allergici rispetto alle più comunemente usate acque solfuree.

Possiedono sicure capacità trofiche specifiche e aspecifiche sulle mucose, azione mucolitica, antinfiammatoria, e nei soggetti asmatici determinano un minor effetto broncospastico, risultando quindi fra le acque più indicate in questi soggetti.

Le **ACQUE BICARBONATE** sono spesso in uso quali acque da tavola mentre oltre all'utilizzo in fanghi e irrigazioni, possono avere indicazioni per via inalatoria nei casi di intolleranza alle acque solfuree e salsobromiodiche.

Le **ACQUE ARSENICALI FERRUGINOSE** sono così definite per la presenza di arsenico e ferro, associati con alta frequenza, mentre le acque solo arsenicali o ferrose sono rare.

La loro via di somministrazione elettiva è quella orale, con indicazioni nelle anemie sideropeniche, nell'ipotiroidismo, nelle dermatopatie; vengono saltuariamente usate per via inalatoria in forma diluita.

Le **ACQUE RADIOATTIVE** sono caratterizzate dalla presenza di tracce di radioattività, generalmente provocata da scioglimento nell'acqua di Radon, l'elemento preponderante, ma anche da Radio, Torio, Attinio, Uranio.

Vengono classificate come radioattive le acque con almeno 1 nC (nanoCurie) o 2.75 UM (Unità Mache) per litro, ma numerosi autori affermano che per ottenere veri effetti terapeutici la radioattività dovrebbe essere superiore a 50-80 UM (fino a 30 nC/l sono considerate debolmente radioattive, tra 30 e 150 mediamente radioattive, oltre i 150 fortemente radioattive).

Nei pochi studi sugli effetti di queste acque i pazienti affetti da infiammazioni delle prime vie aeree le inalazioni con acqua radioattiva ha in uno studio diminuito le resistenze nasali, normalizzato il tempo di trasporto mucociliare, determinato un aumento delle IgA secretorie.

## **Indicazioni e tecniche della terapia termale**

Con le cure inalatorie ci si prefigge generalmente di far giungere le acque minerali a diretto contatto con le mucose delle vie aeree allo scopo di realizzare una terapia topica per il trattamento di gran parte delle malattie dell'apparato respiratorio.

Le tecniche utilizzate per introdurre nell'albero respiratorio le acque minerali sono: l'inalazione caldo-umida, la nebulizzazione, l'humage o inalazione di gas, l'aerosol.

Specifici per il trattamento delle patologie dell'unità funzionale rino-faringo-tubarica sono<sup>4,5,8</sup>:

- i lavaggi endonasali
- l'aerosol terapia
- l'inalazione caldo-umida
- il politzer crenoterapico
- i cateterismi tubarici.

Le indicazioni alla crenoterapia per il distretto rino-faringo-tubarico sono le affezioni croniche e ricorrenti: la rinite purulenta e catarrale, la rinite vasomotoria, la faringite cronica, le ipertrofie linfatiche dell'orofaringe (adeno-tonsilliti ipertrofiche), la sinusite cronica, l'otite siero mucosa (catarro tubarico), l'otite media catarrale e purulenta.

## **USO DELLA TERAPIA TERMALE NELLE RINO-OTITI**

L'orecchio medio da un punto di vista anatomo-fisiologico, è strettamente correlato con la cosiddetta "unità rino-faringo-tubarica" condividendo con tale struttura un'identica derivazione embriologico-istologica ed una comune funzione di difesa.

Il principale elemento collettore fra l'orecchio medio ed il rinofaringe è rappresentato dalla tuba di Eustachio che svolge una triplice funzione determinante per il buon funzionamento dell'orecchio medio: ventilazione dell'orecchio medio, drenaggio delle secrezioni della cavità timpanica e difesa dalla penetrazione delle secrezioni rinofaringee.

L'insufficienza di queste funzioni predispone a ricorrenti infiammazioni.

La funzione di ventilazione della cavità endotimpanica è fondamentale per un buon funzionamento dell'orecchio medio; l'assorbimento continuo

di ossigeno, anidride carbonica ed azoto da parte della mucosa della cassa induce uno squilibrio pressorio endo-esotimpanico compensato fisiologicamente dai periodici atti di deglutizione.

L'età più colpita è quella giovanile, la rino-otite è infatti molto diffusa in ambito pediatrico essendo responsabile di oltre il 40% di tutte le prescrizioni antibiotiche per questa fascia di età.

L'eziopatogenesi delle rino-otiti è multifattoriale. I principali fattori predisponenti sono quelli ambientali e quelli strettamente correlati all'ospite. Insieme ai fattori predisponenti sono da considerare due fattori causali fondamentali: la disfunzione tubarica e le patologie allergico-immunologiche.

Poiché l'età più colpita da questa affezione è quella infantile, è normalmente affermato che i soggetti che possono maggiormente beneficiare della terapia termale sono quelli di età compresa tra i 3 e i 12 anni; tuttavia in uno studio su 90 pazienti si è ottenuta la stessa percentuale di miglioramento sia nei bambini che negli adulti<sup>3</sup>.

Prescrivendo la terapia termale ci si prefigge il raggiungimento di 3 differenti obiettivi:

- risoluzione o riduzione del numero delle flogosi rino-faringee;
- azione diretta sulla funzione tubarica e sui processi infettivi ed infiammatori cronici dell'orecchio medio;
- prevenzione delle riacutizzazioni delle flogosi delle vie aeree superiori.

Per quanto riguarda le modalità di somministrazione del mezzo termale, per assicurare un'efficace ventilazione della cassa timpanica ed ottenere su di essa i migliori risultati terapeutici si ricorre alle irrigazioni nasali, alle inalazioni, all'aerosol, all'humage, alle insufflazioni tubo-timpaniche, al Politzer crenoterapico secondo Silimbani<sup>4,5,8</sup>.

**Le irrigazioni nasali** mirano a detergere l'essudato denso presente nelle forme rinitiche croniche catarrali e/o purulente. L'acqua, circa un litro a temperatura di 37-38°C, viene introdotta a bassa pressione, alternativamente nelle due narici così che fuoriesca dalla fossa nasale opposta.

**Le inalazioni** vengono effettuate mediante un apparecchio consistente in un tubo in cui passa il vapore ad una pressione di 1-2 atmosfere, comunicante con un altro che pesca nell'acqua termale. L'uscita del vapore determina l'aspirazione dell'acqua e quindi la formazione di un getto miscelato di acqua e vapore. Tale getto urtando contro, piastre, filtri, campane (frangigetti), forma particelle nebulizzate di varie dimensioni di cui le più grossolane si condensano mentre quelle di dimensione di 8-12 micron, escono ad una temperatura di 37-38°C formando una fitta nebbia. Tali particelle, per le loro dimensioni, non superano la glottide e pertanto tale metodica è riservata alle flogosi rino-faringo-laringee.

In uno studio condotto con acque solforose-arsenicali-ferruginose si è dimostrato un significativo miglioramento delle resistenze nasali e una riduzione del tempo di trasporto mucociliare<sup>12</sup>.

**L'aerosol** (con olive nasali) utilizza un'ampolla di vetro o materiale sintetico in cui l'acqua minerale fluente viene frantumata mediante un getto di aria compressa a 0.5-1 atmosfera contro frangigetti, consentendo la nebulizzazione della soluzione in particelle da 1 a 3 micron, ottenendo in tal modo nebbie omogenee, fini ed asciutte capaci di penetrare fino agli alveoli polmonari.

**L'humage** è un sistema che utilizza acqua sulfurea determinando la liberazione di idrogeno solforato, insieme a finissime particelle di acqua. Le apparecchiature sono costituite da fontanelle a piani sovrapposti sui quali l'acqua ricade formando cascate.

Altre metodiche consentono la liberazione del gas a mezzo di centrifugazione, riscaldamento o per gorgogliamento.

**L'insufflazione tubo-timpanica** è una metodica che consiste nel portare gas solfureo direttamente nella tuba mediante un catetere metallico (di Itard) introdotto nella fossa nasale fino a raggiungere il rinofaringe in prossimità dell'ostio tubarico ove l'estremità distale ricurva viene orientata. Un tubo di ascoltazione a 3 vie (il classico fonendoscopio privato del terminale per l'ascoltazione che collega le orecchie del medico all'orecchio del paziente) consente a esaminatore e paziente di avvertire il passaggio dell'aria.

**Il Politzer creno-terapico** solfureo sfrutta il principio di Politzer, che prevede la deglutizione a narici chiuse nel momento in cui nel cavo rinofaringeo esiste un'iperpressione.

In ambito termale si utilizza l'idrogeno solforato contenuto nell'acqua termale, che viene erogato a pressione costante e regolabile.

La metodica consiste nell'immettere, per mezzo di un tubicino di gomma, in una fossa nasale, ad una pressione di 0.1-0.6 atmosfere, il gas solfureo ottenuto per gorgogliamento dell'acqua termale.

Stringendo le narici a perfetta tenuta sul tubo di gomma, si invita il paziente a deglutire mentre l'esaminatore controlla che il gas penetri nella cassa, ascoltando con un tubo d'ascoltazione o osservando con un otoscopio i movimenti del timpano denunciati dalle variazioni del riflesso luminoso.

La metodica eseguita con acque sulfuree permette una normalizzazione o comunque un netto miglioramento delle curve audiologiche da ipoacusia rinogena<sup>2</sup>.

## USO DELLA TERAPIA TERMALE NELLE RINOSINUSITI

Come abbiamo visto a livello della mucosa del distretto rino-faringeo le acque termali accanto ad un'azione detergente meccanica ed aspecifica esplicano anche azione antiflogistica, antinfettiva e anticatarrale con flui-

dificazione delle secrezioni rino-sinusalì, nonché normalizzazione o ripristino della clearance muco-ciliare<sup>7,12</sup> e delle resistenze nasali<sup>12</sup>.

Estremamente positivo è inoltre l'incremento della sintesi di IgA secretorie<sup>13</sup>. Nelle rino-sinusiti i migliori risultati si ottengono con l'associazione delle seguenti cure inalatorie:

- inalazioni a vapore (getto miscelato di acqua e vapore formato da particelle nebulizzate di 8-12 micron che fuoriescono ad una temperatura di 37-38°C)
- doccia nasale micronizzata che permette un lavaggio fisiologico con acqua termale alla temperatura di 36°C
- irrigazione nasale che consiste nell'immissione di soluzioni idrominerali nelle cavità nasali attraverso una sonda. L'irrigazione pulisce e deterge le mucose dalle croste e dalle secrezioni nasali, preparandole a ricevere le particelle delle altre terapie inalatorie.

Le sedute hanno in genere durata di 10-20 minuti per un periodo di 12 giorni.

#### USO DELLA TERAPIA TERMALE NELLE FARINGITI E LARINGITI CRONICHE

Un primo effetto positivo del trattamento termale delle faringiti è determinato dall'azione meccanica di detersione della mucosa faringea e di rimozione delle secrezioni patologiche, ristagnanti e rapprese in croste.

A questa si unisce l'azione antiedemigena, antinfiammatoria, antisetica, antiossidante e l'effetto propriamente immunostimolante riconducibile al potenziamento del sistema di trasporto mucociliare e dei meccanismi locali di immunità mucosale, sia generici (lisozima, complemento, ecc.) che specifici (IgA secretorie), a livello della mucosa orofaringea. Tutte queste proprietà sono particolarmente rilevanti nei trattamenti con acque solfuree<sup>9</sup> e salso-bromo-iodiche.

Le modalità di somministrazione sono soprattutto le inalazioni caldo-umide, cui si possono associare, nel caso di forme discendenti rinofaringee, i lavaggi nasali.

Il ciclo di cura ha la durata di circa due settimane e deve essere praticato almeno una volta all'anno preferibilmente all'inizio dell'autunno.

#### **Controindicazioni**

Usando acque dotate di potere irritativo, principalmente solfuree, è potenzialmente possibile provocare in soggetti sensibili lo scatenamento di broncospasmo, evenienza particolarmente possibile in caso di inalazione per mezzo di aerosol ultrasonici, per dilavamento del fattore surfactante.

Le acque termali sono poi genericamente sconsigliate in caso di ipertensione severa, malattie del metabolismo non compensate, stati di immunodeficienza, in corso di malattie infettive o clinicamente rilevanti.

<b>CLASSIFICAZIONE DELLE ACQUE MINERALI SECONDO MAROTTA E SICA</b>	
SALSE	Salse (o cloruro sodiche) Salso-solfato-alcaline Salso-solfato-alcantino-terrose Salso-bromo-iodiche Salso-iodiche-solfato-alcaline Salso-iodiche-alcantino-terrose
SOLFUREE	Solfuree Solfuree-bicarbonato Solfuree-salse Solfuree-salco-bromo-iodiche Solfuree-salse-solfato alcaline Solfuree-solfato-alcaline
ARSENICALI-FERRUGINOSE	Arsenicali Arsenicali-ferruginose Ferruginose
BICARBONATE	Bicarbonato-alcaline Bicarbonato-alcantino-bromo-iodiche Bicarbonato-alcantine-terrose Bicarbonato-solfato-alcaline Bicarbonato-solfato-alcantine-terrose
SOLFATO	Solfato-alcantine Solfato-alcantino-terrose
CARBONICHE	Quando contengono oltre 300 cc/l di CO <sub>2</sub> , indipendentemente dalla loro mineralizzazione
RADIOATTIVE	Quando radioattività = o > di 1 mC/l di Radon (2,75 U.M./l) indipendentemente dalla loro mineralizzazione
<b>SITI WEB CON ELENCO DELLE TERME IN ITALIA</b>	<a href="http://www.termeitaliane.com">www.termeitaliane.com</a> <a href="http://www.benessere.com">www.benessere.com</a> <a href="http://www.hotelbenessere.it">www.hotelbenessere.it</a> <a href="http://www.italia-terme.it">www.italia-terme.it</a> <a href="http://www.termeitalia.info">www.termeitalia.info</a>



**Bibliografia**

1. Barbieri M, Salami A, Mora F, Casazza A, Sovatzis A, Teglia R, Cordone MP, Mora R. Comportamento delle IgE e IgA sieriche in pazienti con rinite allergica trattata con acque salso-bromo-iodiche. *Acta Otorhinolaryngol Ital*; 22; 215-219; 2002.
2. Costantino M, Lampa E, Nappi G. Effectiveness of sulphur spa therapy with politzer in the treatment of rhinogenic deafness. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 26 (1) ; 7-13: 2006.
3. Gagliardi V, Barbieri MT. La crenoterapia dell'otite secretiva. Studio sperimentale su 90 pazienti selezionati. Riflessi e valutazione critica. *Med Clin Term* 53-54; 479-488: 2003.
4. Gualtierotti R. *Medicina Termale* Ed. Lucisano 1981.
5. Gualtierotti R. La terapia termale nelle flogosi delle vie aeree superiori e nella ipoacusia rinogena. *Atti Convegno Nazionale Aggiornamento AOOI Riccione 22-23 Settembre 1984*.
6. Messina B, Tirri G, Fraioli A, Grassi M, De Bernardi di Valserra M. *Medicina termale e termalismo*. *Caleidoscopio Italiano* n.132 Maggio 1999.
7. Nappi G, Carrubia I.G., De Luca S. Influenze della crenoterapia sulla clearance mucociliare in pazienti affetti da sindrome rinosinusitica. *Med Clin Term* 49:305-313; 2002.
8. Nappi G. *Medicina clinica e termale Selecta Medica*, Pavia 2001.
9. Olina M, Aluffi Valletti P, Pia F, Toso A, Borello G, Policarpo M, Garavelli PL. Hydrological indications in the therapy of pharyngitis *Recenti Prog Med* 99 (6); 314-321:2008.
10. Passali D. Il termalismo e le patologie delle vie aeree superiori. *Acta Otorhinolaryngol Ital Suppl.* 26 (4), 5-56, 2006.
11. Salami A, Dellepiane M, Crippa B, Mora F, Guastini L, Jankowska B, Mora R. Sulphurous water inhalations in the prophylaxis of recurrent upper respiratory tract infections. *Int. J Pediatr Otorhinolaryngol* 72 (11) 1717-22: 2008.
12. Staffieri A, Abramo A. Sulphurous-arsenical-ferruginous (thermal) water inhalation reduce nasal respiratory resistance and improve mucociliar clearance in patients with chronic sinonasal disease: preliminar outcomes *Acta Otolaryngol* 127(6); 613-7:2007.
13. Staffieri A, Miani C, Bergamin AM, Arcangeli P, Canzi P. Effetti indotti dalle acque termali sulfuree-salzo-bromiodiche sulle concentrazioni di Albumine e IgA secretorie del secreto nasale. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 18(4):233-238, 1998.

## **TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE ORL DA REFLUSSO**

*F. Scasso, A. Cordone, L. Prioglio*

### **Introduzione**

La malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD) è una sindrome clinica il cui determinante patogenetico è costituito da un patologico reflusso del contenuto gastrico in esofago. La GERD costituisce attualmente la più importante patologia acido-correlata con cui il medico deve confrontarsi: è infatti una condizione clinica molto frequente risultandone affetta circa il 25-30% della popolazione adulta<sup>1</sup>.

Nei primi mesi di vita è considerato un fenomeno para-fisiologico e si manifesta con rigurgito ed emissione di saliva, muco e latte dalla bocca. In genere compare nei primi 10 mesi e nella quasi totalità dei casi si risolve spontaneamente entro 18-24 mesi. Il reflusso invece si definisce patologico quando oltre al rigurgito sono presenti altri sintomi come dispepsia, broncospasmo, perdita di peso e pertanto viene inquadrato nella GERD. L'elemento patogenetico fondamentale nella genesi della GERD è il reflusso di materiale gastrico in esofago per un periodo di tempo eccessivo rispetto alla capacità di clearance della mucosa esofagea e pertanto il ruolo cardine nella sua genesi è dato dallo sfintere esofageo inferiore (LES) che, a causa di un diminuito tono basale, non è più in grado di garantire l'effetto valvola. L'ernia iatale contribuisce alla patogenesi della GERD causando alterazioni funzionali del LES<sup>1,2,3</sup> mentre nei pazienti che presentano un tono del LES normale, si sono dimostrati alcuni rilasciamenti transitori del LES specie durante il sonno e nel periodo post-prandiale causa del reflusso<sup>4</sup>.

La sintomatologia tipica della GERD è rappresentata da pirosi e rigurgiti acidi che si presentano singolarmente o in associazione. La pirosi è riferita come un senso di bruciore a partenza dall'epigastrio che si irradia fino alla base del collo ed in regione interscapolare; il rigurgito acido viene generalmente riferito come una sensazione di risalita di materiale fino quasi a livello della bocca dal gusto particolarmente amaro non accompagnato da nausea e non forzato<sup>5</sup>.

È ben conosciuto il ruolo del reflusso gastroesofageo nel causare sintomi extraesofagei sia che esso si presenti nella sua forma liquida, mista o gassosa (Tab. 1). Tutti i distretti ORL possono essere coinvolti: laringe, faringe, naso e seni paranasali, orecchio medio, includendo pure la



**Tab. 1:** Manifestazioni extraesofagee della malattia da reflusso (da Vaezi et al.)

cavità orale e i denti e il possibile ruolo patogenetico è sempre rappresentato dall'azione diretta delle secrezioni acide sulla mucosa respiratoria e a livello ipofaringeo<sup>6,8</sup>. Studi recenti dimostrano che la pepsina può determinare processi infiammatori laringei, mentre l'esposizione a agenti gastroduodenali non acidi non provoca danno<sup>10</sup>. Alcuni Autori hanno ipotizzato anche un riflesso vagale a genesi faringo-laringea che determina un ulteriore rilasciamento transitorio del LES come fattore di mantenimento della sintomatologia di competenza O.R.L.<sup>7</sup>

I sintomi faringo-laringei associati a GERD sono sicuramente i più conosciuti e frequenti e includono: disfonia, tosse, vellicchio faringo-laringeo, faringodinia, disfagia e sensazione di globo faringeo. La disfonia è causata da una GERD in circa il 10% dei casi, mentre la tosse e la faringodinia sono associati alla GERD in almeno il 60% dei pazienti<sup>8</sup>. La GERD rappresenta infatti la terza causa di tosse cronica dopo le patologie sinusali e l'asma<sup>9</sup>. La sensazione di globo faringeo, presente soprattutto al di fuori dei pasti e generalmente assente nelle ore notturne, può essere causata dalla GERD in una percentuale di casi variabile tra il 25% e il 50%.

L'obiettività clinica faringolaringea associata a GERD è caratterizzata da edema ed iperemia delle mucose, edema di Reinke a livello cordale, ispessimenti pseudonodulari delle corde vocali e soprattutto dalla tipica laringite posteriore con aspetto "a ciottolato" della mucosa, talvolta

evolvente verso condizioni di discheratosi laringea, ispessimenti della mucosa interaritenoidica con microulcerazione (tickness) che può giungere fino alla comparsa di granulomi laringei posteriori<sup>6,11,12</sup>. La maggior parte di questi quadri laringei tuttavia non sono tipici di una GERD, ma possono essere causati dall'esposizione a fumo ed alcol, da postnasal drip o da abuso vocale, fattori che spesso si associano a GERD rendendo difficile una diagnosi di causa e quindi una terapia causale. Ciò spiegherebbe, a fronte di evidenti miglioramenti clinici in seguito ad un trattamento antireflusso<sup>6,11</sup>, la discreta percentuale di pazienti che non rispondono alla terapia e un recente studio ha dimostrato che il trattamento della patologia laringofaringea associata a GERD con una terapia antireflusso non ha ottenuto miglioramenti statisticamente significativi rispetto ad un trattamento con placebo<sup>13</sup>.

Tra le manifestazioni del distretto ORL associate a GERD e ad essa correlate, quelle a livello rinosinusale e dell'orecchio medio sono sicuramente le meno studiate<sup>14</sup>. Infatti solo da qualche anno la GERD è stata considerata, come possibile fattore di rischio, di disfunzioni tubariche<sup>15</sup> e un recente studio ha dimostrato che la percentuale di soggetti con elevate concentrazioni di pepsina nel secreto dell'orecchio medio era significativamente più alta nei pazienti affetti da GERD, pertanto la terapia di queste patologie dell'orecchio deve comprendere un trattamento antireflusso<sup>16</sup>.

Le medesime considerazioni devono essere fatte per la patologia rinosinusale per la quale un recente studio ha dimostrato che ostruzione nasale e rinorrea posteriore erano significativamente più elevate in pazienti affetti da GERD rispetto a pazienti che non presentavano sintomi da reflusso<sup>17</sup>. Tra i possibili meccanismi patogenetici, va considerata l'azione diretta del reflusso acido sulla mucosa respiratoria nasale, come avviene a livello ipofaringolaringeo, ma anche un meccanismo di iperreattività del sistema nervoso autonomo indotto dal reflusso che provocherebbe edema delle mucose nasali, ostruzione degli osti sinusali e ipersecrezione<sup>6</sup>.

Un cenno deve essere fatto anche per le manifestazioni ORL della GERD nel bambino. In tali pazienti le manifestazioni extraesofagee interessano nell'ordine per frequenza: laringe, orecchio medio, naso e seni paranasali, cavità orale. A livello laringeo il reflusso determina spesso laringospasmo: evenienza spesso notturna e tipica dell'età pediatrica, ma può causare anche flogosi della commissura posteriore, ulcere da contatto con possibili complicanze gravi come una stenosi laringo-tracheale. Per quanto riguarda le patologie dell'orecchio il reflusso gastroesofageo, è stato considerato come fattore di rischio delle disfunzioni tubariche: il contatto della secrezione acida con la mucosa tubarica

porterebbe ad edema con conseguente stenosi e perdita della funzione ventilatoria. Anche nelle affezioni rinosinusalì, molto frequenti nel bambino, considerando la loro eziologia multifattoriale, il reflusso deve essere considerato come una delle possibili cause. A livello orale infine sono frequenti le affezioni dentarie dovute al contatto con il reflusso acido<sup>18</sup>.

Da queste considerazioni, anche se spesso controverse, appare evidente come il trattamento della patologia da GERD rivesta una notevole importanza nella pratica clinica dello specialista otorinolaringoiatra.

## Terapia

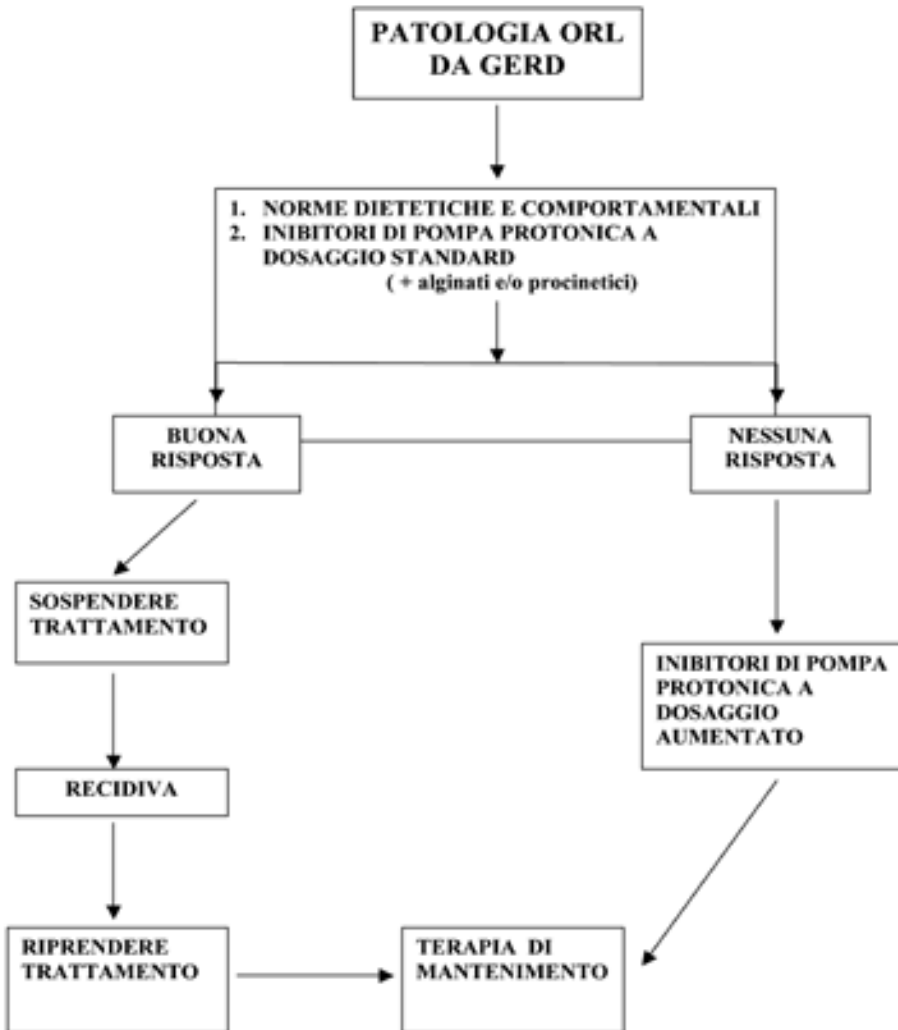
La terapia della malattia da reflusso è sempre stata oggetto di discussioni e di revisioni anche grazie all'avvento di nuove molecole farmacologiche che hanno permesso un maggior controllo della sintomatologia<sup>1,19,20</sup>. In presenza di una patologia di competenza otorinolaringoiatrica causata da una GERD la terapia deve essere impostata come segue (Tab. 2):

- Modificazioni dello stile di vita
- Soppressione acida
- Terapia con alginati e procinetici
- Terapia di mantenimento
- Terapia chirurgica.

### MODIFICAZIONI DELLO STILE DI VITA

L'educazione del paziente su fattori che possano far precipitare una patologia da reflusso sembra essere il primo ed imprescindibile approccio ad ogni terapia. Qui di seguito vengono elencati norme dietetiche e comportamentali che devono essere consigliate al paziente con GERD:

- Alzare la testata del letto in modo da contrastare il reflusso di secrezioni acide dallo stomaco all'esofago
- Evitare di coricarsi subito dopo l'assunzione di un pasto agevolando così la clearance dell'esofago
- evitare cibi che riducono il tono del LES in particolare: cioccolato, caffè, bevande alcoliche o gasate, menta, succhi di limone o arancia.
- Evitare pasti abbondanti che determinano una distensione intragastrica
- Ridurre il soprappeso
- Astenersi dal fumo per la nota azione anticolinergica della nicotina sul LES.



Tab. 2: Flow-chart terapia medica della GERD

Tali norme devono essere sempre consigliati dal medico prima di prescrivere qualunque terapia farmacologia (Tab. 3).

### SOPPRESSIONE ACIDA

La selezione dei farmaci per il trattamento della GERD, combinata con appropriate raccomandazioni sullo stile di vita, dipende dalla gravità dei sintomi riferiti. I farmaci che agiscono come soppressori della secrezione acida sono rappresentati dagli antagonisti dei recettori istaminici

### **ABITUDINI DI VITA**

1. ALZARE LA TESTATA DEL LETTO
2. EVITARE DI CORICARSI DOPO UN PASTO
3. EVITARE CIOCCOLATO, CAFFÈ, BEVANDE ALCOLICHE, MENTA, SUCCHI DI LIMONE O ARANCIA
4. EVITARE PASTI ABBONDANTI
5. RIDURRE IL SOVRAPPESO
6. ASTENERSI DAL FUMO

**Tab. 3:** Modificazioni dello stile di vita nei pazienti con GERD

H2 e dagli inibitori di pompa protonica. Molti studi hanno dimostrato la maggiore efficacia dei farmaci inibitori di pompa protonica rispetto agli antagonisti dei recettori istaminici H2 sia nella remissione dei sintomi che nella guarigione dell'esofagite: è stata pertanto abbandonata da molti la strategia di iniziare il trattamento con gli antagonisti dei recettori istaminici H2 per poi passare agli inibitori di pompa protonica. Questi ultimi rappresentano oggi il cardine della terapia farmacologia della GERD<sup>18</sup>. Dall'esperienza clinica e dagli attuali orientamenti è consigliata una terapia di attacco a dosaggio pieno per un periodo di 1-2 mesi (Tab. 4)<sup>1</sup>. Nei pazienti con manifestazioni extraesofagee la risposta terapeutica appare meno prevedibile che nella forme tipiche: come principio generale vale il concetto che tali pazienti debbano essere trattati con dosaggi almeno doppi di inibitori di pompa e per un periodo più lungo. Molti studi comunque sostengono che il trattamento di queste manifestazioni, spesso di competenza ORL debba essere inizialmente lo stesso di un trattamento di sintomi esofagei da GERD, aumentando il dosaggio in caso di mancata risoluzione dei sintomi (Tab. 4)<sup>19</sup>.

### **TERAPIA CON ALGINATI E PROCINETICI**

Gli alginati agiscono bloccando fisicamente il reflusso: quando tali molecole entrano nel lume gastrico vengono in contatto con gli acidi gastrici formando un gel che funziona da barriera antireflusso. Per la loro composizione naturale (composto naturale che si ottiene dalle alghe marine) sono ritenuti sicuri anche in età pediatrica e in gravidanza. I procinetici sono sicuramente i meno usati, favoriscono la peristalsi esofagea e agiscono sull'attività del LES e sullo svuotamento gastrico. I principi attivi più comuni sono metoclopramide e domperidone (Tab. 5).

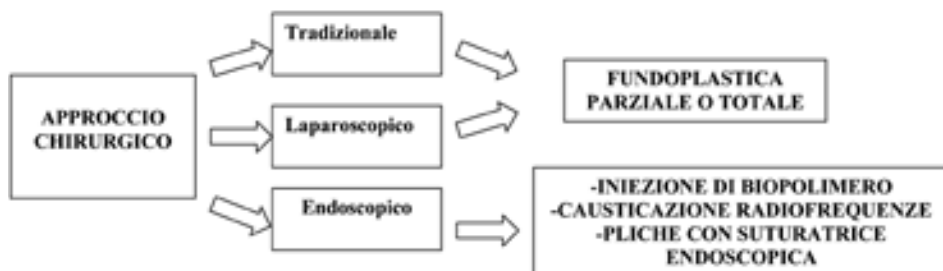
	<b>Esofagite</b>	<b>Manifestazioni extraesofagee non risolte a dosaggio standard</b>	<b>Mantenimento</b>	<b>Dosaggio pediatrico</b>
<b>ESOMEPRAZOLO</b>	40 mg/die per 4 settimane	80 mg/die per 4 settimane	20 mg/die	/
<b>LANSOPRAZOLO</b>	30 mg/die per 4 settimane	60 mg/die per 4 settimane	15 mg/die	/
<b>OMEPRAZOLO</b>	20 mg/die per 4-8 settimane	40 mg/die per 4-8 settimane	20 mg/die	10-20 kg: 10 mg/die > 20 kg: 20 mg/die
<b>PANTOPRAZOLO</b>	20 mg/die per 4 settimane	40 mg/die per 4 settimane	20 mg/die	/
<b>RABEPRAZOLO</b>	20 mg/die per 4-8 settimane	40 mg/die per 4-8 settimane	10 mg/die	/

**Tab. 4:** Dosaggi terapeutici degli inibitori di pompa protonica

	<b>ADULTI</b>	<b>BAMBINI</b>
<b>ALGINATO</b>	5-10 ml dopo i pasti e la sera prima di coricarsi	/
<b>PROCINETICI (DOMPERIDONE)</b>	10 mg (10 ml) 3-4 volte/die prima dei pasti	0,25 mg/kg 3-4 volte/die

**Tab. 5:** Dosaggi terapeutici degli alginati e procinetici





**Tab. 6:** Tecniche chirurgiche della GERD

### TERAPIA DI MANTENIMENTO

Il notevole miglioramento se non la completa remissione dei sintomi dopo una terapia a pieno dosaggio con inibitori di pompa protonica è stata talvolta seguita da una recidiva dei sintomi stessi all'interruzione del trattamento. Pertanto, in questi casi una terapia di mantenimento diventa necessaria con inibitori di pompa a dosaggio ridotto per lunghi periodi (Tab. 4).

### TERAPIA CHIRURGICA

Il completo insuccesso della terapia medica con inibitori di pompa protonica, oppure una rapida recidiva della sintomatologia dopo un buon risultato terapeutico rappresentano una indicazione al trattamento chirurgico. Esistono numerose tecniche chirurgiche di tipo tradizionale, laparoscopico od endoscopico. La maggior parte dei chirurghi preferisce adottare una fundoplicatura parziale posteriore (tipo Toupet) o totale (tipo Nissen) del fondo gastrico intorno alla parete terminale dell'esofago eseguita in laparoscopia videoassistita, in modo che il manicotto gastrico venga ad esercitare un'azione simil-sfinterica intorno all'esofago terminale. Le tecniche endoscopiche prevedono invece una iniezione di biopolimero a livello della giunzione esofago-gastrica, una causticazione mediante radiofrequenza o una creazione di pliche mediante suturatrice endoscopica (Tab. 6).

**Bibliografia**

1. Gullini S., Boccia S., Matarese V: Patologie dell'apparato digerente superiore: Clinical update. Critical Medicine Publishing Editore, Roma, 2002.
2. De Giorgi F., Palmiero M., Esposito I., Mosca F., Cuomo R.: Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 241-246.
3. Ott DJ., Gelfand DW., Chen YM., Wu WC., Munitz HA.: Predictive relationship of hiatal hernia to reflux esophagitis. *Gastrointest Radiol* 1985; 10: 317-320.
4. Dent J., Doods WJ., Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC et al: Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980; 65: 256-267.
5. Bloom BS, Glise H: What do we know about gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2001; 96, suppl 8: S1-6.
6. Passali D, Caruso G, Passali FM: ENT manifestation of gastroesophageal reflux. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 240-244.
7. Mittal RK, Balaban DH: Mechanism of disease: the esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997; 336: 924-932.
8. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE: Laryngeal signs and symptoms and GERD: a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 333-344.
9. Irwin RS, Richter JE: Gastroesophageal reflux and cronic cough. *Am J Med* 2000; 95: S9-S14.
10. Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, Vaezi MF: The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model: *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2098-2106.
11. Morice AH: Is reflux cough due to gastroesophageal reflux disease or laryngopharyngeal reflux? *Lung* 2008; 186 Suppl 1: S103-106.
12. Galli J, Cammarota G, Volante M, De Corso E, Almadori G, Paludetti G: Laryngeal carcinoma and laryngopharyngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 260-263.
13. Johnson DA: Medical therapy of reflux laryngitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(5): 589-593.
14. De Benedetto M, Monaco G, Marra F: Extra-laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 256-259.
15. Heavner SB, Hardy SM, Prazma J, White DR, Pillsbury HC: Transient inflammation and dysfunction of the Eustachian tube secondary to multiple exposures of simulated gastroesophageal refluxant. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 982-93.
16. Sone M, Yamamuro Y, Hayashi H, Niwa Y, Nakashima T: Otitis media in adults as a symptom of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136(1): 19-22.
17. Bozec A, Guevara N, Bailleux S, Converset S, Santini J, Castillo L: Evaluation of rhinologic manifestations of gastroesophageal reflux. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2004; 125(4): 243-246.

18. Caruso G, Passali FM: ENT manifestations of gastro-oesophageal reflux in children. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 252-255.
19. Haag S, Andrews JM, Katelaris PH, Gapasin J, Galmiche JP, Hunt R, Layer P, Malfertheiner P, Holtmann G: Management of Reflux symptoms with over-the-counter proton pump inhibitors: issues and proposed guidelines. *Digestion* 2009; 80: 226-234.
20. De Vault KR, Castell DO: Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200.

## **I DISORDINI DI GUSTO E OLFATTO**

*F. Raso*

Mentre la vista, l'udito, il tatto sono considerati dei sensi fisici, poiché i recettori vengono stimolati fisicamente, l'olfatto e il gusto sono invece dei sensi chimici, in quanto la stimolazione recettoriale avviene chimicamente. L'odore è la prima cosa che percepiamo attraverso il naso, quando mangiamo, ancora prima dell'introduzione del cibo in bocca. Successivamente viene percepito il gusto quando il cibo giunge a contatto con i recettori gustativi del cavo orale. Subito dopo l'ingestione e la deglutizione del cibo si verifica una seconda percezione olfattiva grazie ai recettori posteriori del rinofaringe.

La stimolazione trigeminale (tattile, termica, dolorosa etc.) contribuisce alla sensazione dell'intero processo del mangiare, potendola rendere di volta in volta gradevole o meno.

Nonostante non si abbiano a disposizione precisi dati epidemiologici, i disturbi del gusto e dell'olfatto sono piuttosto frequenti nella popolazione. Prima di addentrarci nella descrizione dei disturbi di questi sensi, è opportuno definirne la terminologia: viene definita come GUSTO la sensazione del salato, del dolce, dell'acido, dell'amaro, dell'umami, originata dalla stimolazione dei recettori presenti sulla lingua ed in tutta la cavità orale in seguito al contatto di cibo e/o bevande; viene definito come OLFATTO la percezione dell'odore attraverso il naso. Infine, la combinazione dell'olfatto, del gusto e delle sensazioni trigeminali viene definita SAPORE.

Gioca un ruolo fondamentale nel gusto anche la stimolazione, da parte degli aromi, dei chemiorecettori olfattivi, per cui c'è una fisiologica interdipendenza fra GUSTO ed OLFATTO, al punto che frequentemente la causa della disfunzione di uno dei due provoca un disordine nella percezione dell'altro.

Spesso i disturbi del GUSTO e dell'OLFATTO vengono sottostimati, in quanto non vengono considerati pericolosi per la vita o invalidanti.

Prima di dare un'avventata definizione di sintomi "fastidiosi quanto innocenti", è indispensabile escludere le patologie flogistiche, infettive, sistemiche o finanche neoplastiche intra e/o extracraniche o altro, che, come vedremo in seguito, potrebbero ingenerare ritardi diagnostici gravissimi per le conseguenze.

Il trattamento dei disturbi del GUSTO e dell'OLFATTO, laddove questa evenienza sia realizzabile, dipende, quindi, dalle cause stesse della patologia.

**Scopo del nostro lavoro non può certo essere la dettagliata descrizione di tutte le cause e le patologie** locali o sistemiche che potrebbero provocare disordini più o meno gravi di gusto ed olfatto, né, tantomeno, l'accurata enunciazione di tutti i presidi terapeutici o, comunque, di tutti i rimedi da poter utilizzare caso per caso: visto infatti il vastissimo numero di variabili in questione, la trattazione potrebbe essere, a dir poco, enciclopedica. Cercheremo certamente di elencare al meglio le cause, lasciando alla professionalità ed all'esperienza clinica il tipo di terapia volta all'eradicazione delle noxae patogene.

### **Note di anatomo-fisiologia**

La lingua è dotata di papille, per così dire, specializzate nel riconoscimento dei vari sapori: il dolce (papille fungiformi), il salato (papille filiformi), l'acido o aspro (papille foliate) e l'amaro e l'umami (papille circumvallate), ma percepisce inoltre un vasto range di gusti che non sono descritti dalle categorie precedenti (ad esempio: piccante, metallico, elettrico etc.).

L'umami (che in giapponese significa saporito) è il gusto descritto più di recente: indica il sapore di glutammato, presente negli alimenti particolarmente ricchi di proteine, come la carne, i formaggi, etc.

Nonostante le nette differenze anatomo-morfologiche delle papille gustative, che dovrebbero essere specializzate verso un gusto piuttosto che verso l'altro, questa compartimentazione non è così netta. Ogni distretto linguale è infatti maggiormente sensibile ad un tipo di gusto, ma è capace di differenziare le risposte in base all'intensità degli stimoli: ciascuna papilla, quindi, è maggiormente sensibile a determinati stimoli, ma all'aumento della concentrazione degli altri per cui non è specializzata, espande anche ad essi la sua capacità di risposta.

Ma perché questo si verifichi è indispensabile la saliva, il cui ruolo consiste dapprima nel dissolvere e trasportare le sostanze nei calici, per poi allontanarle dagli stessi. La saliva, inoltre, porta le sostanze a quella che viene definita concentrazione stimolante, attraverso un processo di diluizione della concentrazione stessa.

Come vedremo in seguito le condizioni che possono causare disfunzioni a carico della saliva sono numerose: dalla Sindrome di Sjögren all'utilizzo di antistaminici, dalla radio alla chemioterapia, ed altro. È però ancora oggetto di studi il quoziente di gravità al quale la diminuzione della produzione salivare sia in grado di determinare disordini della funzione gustativa. Sembrerebbe comunque che la mancanza o anche la severa riduzione salivare possa diminuire la capacità di trasferimento degli stimoli ai calici gustativi, provocando, inoltre, un'aumentata possibilità di infezioni microbiche o micotiche in grado

di provocare disordini nella percezione gustativa. Alcuni farmaci, inoltre (o i loro metaboliti), sono in grado di concentrarsi nella saliva, che divenendo quasi un loro serbatoio, può dare sensazioni gustative sgradevoli.

I nervi cranici interessati al gusto sono:

**Il Nervo Faciale (VII paio di nervi cranici):** nella componente sensitiva viscerale le fibre del Nervo Linguale dei due terzi anteriori della lingua raggiungono il Nervo Faciale tramite la Chorda Tympani ed il Grande Petroso e quindi il Ganglio Genicolato, e da qui il tronco encefalo per terminare al nucleo dorsale del Nervo Faciale. La componente effettrice viscerale è rappresentata dal nucleo salivatorio superiore, deputato all'innervazione delle ghiandole salivari sottomascolari e sottolinguali.

**Il Nervo Glosso-Faringeo (IX paio di nervi cranici):** asserva parte posteriore della bocca ed il terzo posteriore della lingua.

**Il Nervo Vago (X paio di nervi cranici):** provvede all'innervazione sensitiva di tutta la faringe e della intera lingua compresa la base.

Il sistema di innervazione gustativa consente, in caso di danno di un nervo, la compensazione del deficit da parte dei nervi controlaterali o di quelli con funzioni analoghe.

## Terminologia dei disturbi del gusto

I disturbi del gusto vengono catalogati in:

**Ageusia:** completa perdita del gusto

**Ipogeusia:** parziale perdita del gusto

**Ipergeusia:** ipersensibilità gustativa

**Cacogeusia:** percezione distorta e sgradevole del gusto

**Disgeusia:** distorsione del gusto, che si diversifica a sua volta in:

- **Parageusia:** percezione di un sapore diverso da quello che si sta mangiando
- **Fantageusia:** sensazione di un sapore anche quando non si sta mangiando.

Come descritto, sono molteplici i nervi cranici che partecipano alla funzione gustativa; al contrario, alla funzione olfattiva è deputato solo il I paio di nervi cranici, il Nervo Olfattorio.

I recettori dell'olfatto risiedono nell'epitelio olfattivo della volta della cavità nasale, nel turbinato superiore, e nel setto nasale. Sono costituiti da neuroni bipolari ciliati che vengono sostituiti in un periodo che va da 30 a 60 giorni circa. Attraverso il nervo olfattivo sono connessi al bulbo olfattivo attraversando la lamina cribra.

Quando la sostanza odorosa viene inalata o dissolta nelle secrezioni della mucosa nasale, i neuroni periferici iniziano la traduzione del segnale; nel bulbo olfattivo viene completato il processo. L'informazione viene avviata al lobo piriforme, all'ippocampo e all'ipotalamo, dove viene processata.

### Terminologia dei disturbi dell'olfatto

I disturbi dell'olfatto vengono catalogati in:

**Anosmia:** completa perdita dell'olfatto

**Iposmia:** riduzione della capacità olfattiva

**Iperosmia:** sensazione di aumento della sensibilità olfattiva

**Disosmia:** percezione olfattiva distorta

**Cacosmia:** percezione olfattiva distorta e sgradevole

Il Nervo Trigemino (V paio dei nervi cranici) espleta una funzione di fondamentale importanza nell'insieme della sensibilità gustativa ed olfattiva, possedendo la capacità d'identificare sostanze potenzialmente irritanti o *noxae* chimiche.

Si è voluto definire, a tal proposito, un senso chimico comune chiamato "**chemiostesia**".

Infatti sono proprio il Nervo Trigemino ed i suoi rami ad essere stimolati dai cibi piccanti e dai prodotti chimici in grado di provocare starnuti e/o lacrimazioni.

I rami trigeminali orali sono il linguale, il buccale, il naso palatino ed il palatino posteriore, che prendono origine dalle branche mandibolare e mascellare.

I rami trigeminali nasali sono il ramo etmoidale e il naso palatino, le cui porzioni terminali sono fibre amieliniche libere, superficiali al punto tale da poter essere stimolate chimicamente in modo diretto.

### I disordini del gusto e dell'olfatto negli anziani

Come accennato, i "perché" dei disordini del gusto ed dell'olfatto sono innumerevoli; per altro alcuni di essi sarebbero da considerare parafisiologici: negli anziani, infatti, può verificarsi un innalzamento delle soglie di attivazione recettoriale e di riconoscimento degli stimoli. Per quanto la letteratura sia povera di ricerche effettuate sulla degenerazione neuronale dovuta all'età, sembrerebbe invece, provata una lieve diminuzione della sensibilità trigeminale coll'invecchiamento. Negli anziani, inoltre, la diminuzione della produzione salivare o la variazione della fluidità della

saliva stessa porta ad una diminuzione della capacità di arrivare alla concentrazione stimolante di cui si è fatto cenno precedentemente.

Quanto descritto è fonte di potenziale danno sullo stato nutrizionale: negli anziani la diminuzione dell'olfatto e del gusto provoca, solitamente, una perdita nell'interesse verso il cibo.

La secchezza della bocca, infatti, oltre alla diminuzione della sensibilità gustativa, può provocare un corteo sintomatologico in caduta: difficoltà nella masticazione e nella deglutizione, sintomatologia dolorosa ed irritativa durante la frammentazione del cibo e, quindi, volontaria esclusione di un pool di alimenti con dimagrimento grave fino al deperimento organico, da cronica riduzione dell'introito alimentare.

Questi fenomeni "parafisiologici" possono essere implementati, negativamente, anche dai farmaci.

È frequente, infatti, che i soggetti più avanti negli anni facciano maggior uso di farmaci, che, come vedremo nelle tabelle riassuntive n. 1 e 2, possono provocare, con svariati meccanismi, disordini del gusto e dell'olfatto. Contrariamente ai fisiologici deficit uditivi e visivi (presbiacusia e presbiopia) legati all'età, i deficit gustativi non rappresentano una fisiologica conseguenza all'invecchiamento. Non esistono, a tal proposito, studi che dimostrino la diminuzione o la disfunzione delle papille o dei calici gustativi con l'incedere dell'età.

Negli anziani è, invece, più frequente che si verifichino prima disordini olfattivi, e che a questi siano da attribuire le sensazioni di deficit del gusto. In generale la diminuzione o la perdita delle funzioni gustative ed olfattive, indipendentemente dall'età del paziente, sono, comunque, da attribuire principalmente a tre fattori:

- 1. problematiche legate al trasporto**, per l'impossibilità dello stimolo a raggiungere il recettore.
- 2. disfunzioni del sistema neurosensoriale**, per deficit funzionale degli organi sensoriali periferici.
- 3. disfunzioni neuronali**, a carico del Sistema Nervoso Centrale o dei nervi periferici del distretto testa collo.

Gli esempi più frequenti nelle **problematiche legate al trasporto** (1) sono rappresentati dalle scialoadeniti con disfunzione salivare e dalle micosi del cavo orale per quanto riguarda il gusto; dalla coriza comune e dalle poliposi nasali per quanto concerne l'olfatto.

Nelle pratica clinica le **disfunzioni del sistema neurosensoriale** (2) riguardo agli organi sensoriali periferici sono maggiormente rappresentate, sia per il gusto che per l'olfatto, dai postumi o, talora, dagli esiti di chemioterapia, radioterapia, ustioni, traumatismi; ma anche da forme



decisamente meno gravi, come ad esempio, la coriza comune. Mentre nelle problematiche legate al trasporto la virosi agisce con meccanismo ostruttivo per l'edema delle mucose, in questo caso provoca un black out recettoriale.

Infine **disfunzioni neuronali** (3) a carico del Sistema Nervoso Centrale o dei nervi periferici del distretto testa collo possono derivare da forme neoplastiche cerebrali, o rappresentare esiti o postumi post-chirurgici del compartimento orofaringeo, per quanto concerne il gusto; mentre neoplasie cerebrali o esiti/postumi post-chirurgici del distretto rinosinusale possono essere responsabili di danno all'olfatto.

Si è scelto di approntare degli schemi, sulle principali cause dei disordini dei sistemi gustativo ed olfattivo, per la maggior chiarezza data dalla visione d'insieme.

## 1. CAUSE DEI DISORDINI DEL SISTEMA GUSTATIVO

### *Orali*

- traumi: [ustioni, ferite, danni chimici (acidi, basici), anestetici, chirurgici]
- malattie parodonto gengivali, infezioni alveolo dentali, etc
- malattie vescicolo bollose: [Penfigo volgare bolloso, forme Penfigoidi, Lichen Ruben Planus, etc]
- galvanismo
- glossiti: [S. di Plummer Vinson da carenza di ferro, S. di Hunter nell'Anemia perniciosa, da ipovitaminosi (specie B), glossite migrante idiopatica benigna, etc.]
- abuso di tabacco
- abuso di alcool
- micosi: [Aspergillus niger (lingua nera villosa), Candida albicans (mughetto), etc]
- virali locali: [Herpes (Simplex, Zoster), Papillomavirus, etc]
- virali sistemiche: [HIV (cause dirette o indirette da sovrinfezioni micotiche, Herpetiche, etc.)]
- disfunzioni salivari: [Xerostomia (da S. di Sjogren, da radioterapia, da farmaci come da Tab. 1)]
- sindrome della bocca urente: (etiologia sconosciuta)
- farmacologiche locali: [abuso di farmaci antiplacca, di dentifrici, di colluttori]
- farmacologiche: [es: Chemioterapici antineoplastici, Antiartritici (Sali d'oro),
- Ace Inibitori (dis/ageusia da Captopril che sottrae lo Zn all'enzima Gustina), etc. (vedi Tab. 1)]

*Vie aeree superiori*

- infezioni: [virali, batteriche, micotiche, combinate]
- esposizione ad agenti inquinanti e/o contaminanti tossici aerei
- allergie con edema o poliposi rinosinusale
- neoplasie

*Sistema nervoso centrale e periferico*

- malattie neurologiche: [Morbo di Parkinson, Alzheimer, Corea di Huntington, etc.]
- neoplasie cerebrali
- paralisi del nervo faciale: [traumatica, iatrogena, neoplastica, a “frigore” (di Bell)]
- trauma cranico
- trauma diretto a carico dei nervi del gusto: [ad es.: chorda tympani nella chirurgia dell'orecchio medio, nervo linguale da estrazioni molari o da sezioni da aghi da anestesia, etc.]
- lesioni neuronali

*Sistemiche*

- patologie:
  - \* insufficienza renale: [acidosi metabolica con stomato-mucosite uremica]
  - \* epatiti virali, cirrosi epatica (foetor hepaticus)
  - \* diabete mellito: (soglia del gusto aumentata dalla neuropatia, alito acetone)
- alcoolismo acuto o cronico (con meccanismi differenti)
- deficit nutrizionali e stati di defedazione:
  - \* deficit vitaminico (glossite da ipovitaminosi B)
  - \* deficit di Cu, di Zn
- tossiche: (intossicazione da metalli pesanti)
- da farmaci (Tab. 1)
- chemio e/o radioterapia
- patologie psichiatriche: (ansia, depressione, schizofrenia, anoressia, bulimia)

*Altre cause*

- ormonali: (gravidanza, ciclo mestruale)
- senescenza
- sconosciute, idiopatiche.

## 2. CAUSE DEI DISORDINI DEL SISTEMA OLFATTIVO

### *Vie aeree superiori*

- infezioni: [virali, batteriche, micotiche, combinate]
- esposizione ad agenti inquinanti e/o contaminanti tossici aerei
- abuso di sigarette
- allergie con edema o poliposi rinosinusale
- neoplasie

### *Sistema nervoso centrale e periferico*

- malattie neurologiche: [Morbo di Parkinson, Alzheimer, Corea di Huntington, etc.]
- neoplasie cerebrali
- trauma cranico
- trauma diretto a carico dei nervi dell'olfatto
- lesioni neuronali

### *Sistemiche*

- patologie:
  - \* epatiti virali, cirrosi epatica (foetor hepaticus)
  - \* diabete mellito
- alcoolismo acuto o cronico (sebbene con meccanismi differenti)
- deficit nutrizionali e stati di defedazione:
  - \* deficit vitaminico
- deficit di Cu,
- tossiche: (intossicazione da metalli pesanti)
- da farmaci (Tab. 2)
- chemio e/o radioterapia
- patologie psichiatriche: (ansia, depressione, schizofrenia, anoressia, bulimia).

### *Altre cause*

- ormonali: (gravidanza, ciclo mestruale)
- senescenza
- sconosciute, idiopatiche.

## **Problematiche di trasporto e disfunzioni dei sistemi neurosensoriali – i disordini legati ai farmaci**

Tutti i farmaci riportati nelle tabelle, e tutti gli altri non riportati perché in grado di dare disordini occasionali e/o solo ad un numero ristretto di pazienti, possono agire con meccanismi **diretti**, **indiretti** o **combinati**:

- 1. meccanismi diretti:** nella maggior parte dei casi agiscono determinando una diminuzione della percezione neuronale
- 2. meccanismi indiretti:** rappresentano la maggioranza e possono provocare:
  - una diminuzione della produzione salivare e/o del muco nasale, e/o una modificazione delle loro caratteristiche in termini di viscosità, fluidità etc.;
  - la comparsa di varie tipologie di micosi (candidiosi, aspergilloso etc.) del cavo orale, che ovviamente peggiorano le già deteriorate caratteristiche mucosalivari, stressando, inoltre, in modo diretto i recettori in questione;
  - l'insorgenza di tutte le variazioni anatomico morfologiche dei distretti mucosi rino-oro-faringeo.
- 3. meccanismi combinati:** comprendono la contemporanea partecipazione di più tipologie di effetti collaterali diretti ed indiretti.

Da quanto sopra esposto risulta evidente che le combinazioni possibili sono assolutamente innumerevoli, da cui l'impossibilità di standardizzazioni terapeutiche.

È indispensabile, quindi, la determinazione di cause e concause, laddove questo fosse realizzabile, per arrivare alla risoluzione del o dei disordini. Ma per rendere le cose meno semplici, bisogna ricordare che quanto appena detto riguarda solo i disordini del gusto e/o dell'olfatto legati ad effetti collaterali da farmaci, in pazienti che non è detto siano necessariamente anziani: perché, oltre alle combinazioni di effetti diretti ed indiretti di tipo farmacologico, possono aggiungersi ovviamente combinazioni delle cause o delle patologie locali o sistemiche, di cui si è precedentemente parlato, aumentando ulteriormente il numero di variabili in gioco.

<b>CATEGORIE DI FARMACI</b>	<b>FARMACI</b>
Amebicidi ed antielmintici	Metronidazolo, nimidazolo
Anestetici (locali)	Benzocaina, procaina HCl, lidocaina
Anticolinergici e antispastici	Diciclomina, glicopirroato, iosciamina
Anticoagulanti	Fenindione
Antistaminici	Clorfeniramina maleato
Antilipidemic	Colestiramina, clofibrato
Antimicrobici	Amfotericina B, ampicillina, bleomicina, cefamandolo, etambutolo HCl, etionamide, griseofulvina, lincomicina, metronidazolo, sulfasalazina, tetraciclina
Antiproliferativi e immunosoppressori	Azatioprina, bleomicina, carboplatino, carmustina, cisplatino, doxorubicina, 5-fluorouracile, interferone gamma, metotrexate, vincristina
Antireumatici, analgesici, antipiretici, antinfiammatori	Allopurinolo, auranofina, colchicina, desametasone, flunisolide, sali d'oro, idrocortisone, levamisole, penicillamina D, fenilbutazone, salicilati
Antitiroidei	Carbimazolo, ioduro, metimazolo, metiltiouracile, propiltiouracile, tiouracile
Agenti per l'igiene dentale	Colluttori al Laurilsolfato di sodio, clorexidina gluconato
Agenti dermatologici	Isotretinoina
Diuretici e antipertensivi	Acetazolamide, amiloride e suoi analoghi, captopril, diazossido, diltiazem, enalapril, acido etacrinico, idroclorotiazide, nifedipina
Ipoglicemizzanti	Glipizide, fenformina e suoi derivati
Miorilassanti e farmaci per il trattamento del morbo di Parkinson	Baclofen, cloromezanone, levodopa
Psicofarmaci e antiepilettici	Carbamazepina, fluorazepam HCl, carbonato di litio, fentoina, triazolam, trifluorperazina
Simpaticomimetici	Anfetamine, amrinone
Vasodilatatori	Dipiridamolo, nitroglicerina cerotti, oxifedrina
Altri	EDTA, Etidronato, germinio monoacetate, idoxuridina, complessoferro destrano, vitamina D

**Tab. 1:** Farmaci in grado di provocare disordini del gusto. *da: Ship JA, Chàvez EM: "Special Sense: Disorders of Taste and Smell" (modificato)*

<b>CATEGORIE DI FARMACI</b>	<b>FARMACI</b>
Anestetici (locali)	Benzocaina, procaina HCl (novocaina), lidocaina
Antiarritmici	Propafenone HCl, tocainide HCl
Anticoagulanti	Fenindione
Antistaminici	Clorfeniramina maleato
Antilipidemici e agenti che riducono la colesterolemia	Colestiramina, clofibrato, lovastatina
Antimicrobici	Amfotericina B, ampicillina, bleomicina, cefamandolo, ciprofloxacina HCl, doxiciclina, etambutolo HCl, griseofulvina, lincomicina, lornefloxacina HCl, metronidazolo, niridazolo, ofloxacina, pentamidina, rifabutina, nitrato d'argento, sulfasalazina, tetraciclina, terbinafina HCl
Antiproliferativi e immunosoppressori	Azatioprina, bleomicina, carmustina, doxorubicina, 5-fluorouracile, metotrexate, vincristina solfato
Antireumatici, analgesici, antipiretici, antinfiammatori	Allopurinolo, auranofina, colchicina, desametasone, flunisolide, sali d'oro, idrocortisone, levamisole, penicillamina D, fenilbutazone, salicilati, 5-tiopiridossina
Antitiroidei	Carbimazolo, metimazolo, metiltiouracile, propiltiouracile, tiouracile
Agenti per l'igiene dentale	Colluttori al Laurilsolfato di sodio, clorexidina gluconato
Diuretici e antipertensivi	Acetazolamide, amiloride e suoi analoghi, besilato di amilodipina, captopril, diazossido, diltiazem, enalapril, acido etacrinico, felodipina, lisinopril, losartan, nifedipina, propanololo, spironolattone
Ipoglicemizzanti	Glipizide, fenformina e suoi derivati
Miorilassanti e farmaci per il trattamento del morbo di Parkinson	Baclofen, clormezanone, levodopa, pergolide mesilata, selegilina HCl
Psicofarmaci e antiepilettici	Carbamazepina, carbonato di litio, fentoina, triazolam, trifluorperazina
Simpaticomimetici	Anfetamine, amrinone
Vasodilatatori	Bamifillina HCl, dipiridamolo, nitroglicerina cerotti, oxifedrina
Altri	Etidronato, germine monoacetate, idoxuridina, preparati contenenti ferro, vitamina D

**Tab. 2:** Farmaci in grado di provocare disordini dell'olfatto. Da: Ship JA, Chàvez EM: "Special Sense: Disorders of Taste and Smell" (modificato)

## **Prospetto per la diagnosi dei disordini di gusto e olfatto**

Un'accurata anamnesi è indispensabile per distinguere i disordini del gusto da quelli olfattivi, e, laddove sia possibile, per identificarne le cause.

### **STORIA CLINICA**

- anamnesi familiare, anamnesi patologica: [patologie, terapie mediche, radioterapia, chemioterapia, dieta, omeopatia (pregresse o in atto), int. chirurgici]
- anamnesi sintomatologica
  - \* epoca di comparsa del disturbo di gusto o olfatto
  - \* esiste un evento concomitante alla comparsa del sintomo?
  - \* esiste uno stimolo scatenante specifico?
  - \* esiste uno stimolo che aumenta il disturbo?

### **STORIA SOCIALE**

- fumo (quantità, attivo e/o passivo, in passato o al presente)
- alcool (passato o presente)
- abitudini alimentari (pre e post sintomo)
- uso (e abuso) di colluttori, spray, gel, gomme da masticare, mentine
- esposizione a fattori tossici ambientali

#### *Esame obiettivo*

- lingua, palato, cavità nasali, rino orofaringe
- denti, gengive, parodonto
- neoformazioni e/o lesioni extra o intra orali
- stato della saliva e delle ghiandole salivari maggiori

#### *Esami di laboratorio ed altri*

- esami ematochimici, colturali, bioptici
- diagnostica per immagini (TC, RM)

Seguono alcune domande da porre al paziente per cercare di identificare quale dei due sensi sia compromesso, e per fare diagnosi sulle cause dei disordini.

#### ***I. Domande generali:***

- Ha mai avuto una perdita del gusto, dell'olfatto o di entrambi?
- Ha mai avuto modificazioni nelle sensazioni termiche (caldo, freddo) o tattili (consistenza), in bocca o nel naso?

- Quanto è durata la perdita dell'olfatto o del gusto? la perdita era improvvisa o graduale, intermittente o continua, bilaterale o unilaterale, stagionale (farsi descrivere la storia)?
- Cosa fa peggiorare il problema del sistema olfattivo o gustativo?
- Quando mangia i problemi all'olfatto o al gusto scompaiono? o, invece, l'alterazione dell'olfatto e del gusto diminuisce il suo piacere di mangiare?

### **II. Domande specifiche per valutare il sistema gustativo:**

- Non sente qualche sapore? Quale?
- Può sentire il gusto amaro del caffè?
- Può sentire il gusto dolce del gelato?
- Può sentire il gusto acido dei limoni?
- Può sentire il gusto salato delle patatine?
- Ha la percezione di gusti alterati in assenza di stimoli, o con stimoli?

### **III. Domande specifiche per valutare il sistema olfattivo:**

- Non può sentire qualche odore? Quale?
- Ha la percezione di odori alterati con o senza una stimolazione?
- Descriva la percezione olfattiva alterata

**[Domande generali, Domande specifiche per valutare il sistema gustativo, Domande specifiche per valutare il sistema olfattivo: da Ship JA, Chávez EM: "Special Sense: Disorders of Taste and Smell", (modificato)]**

Per la valutazione dell'entità del disordine (gusto e olfatto) si ricorre ad una scala che va da 0 a 10, secondo le indicazioni soggettivamente descritte dal paziente, che aiutano a seguire lo stato del disturbo lamentato negli eventuali cambiamenti, sia in termini positivi che in quelli negativi. Il grado peggiore è il 10, il migliore è il grado 0, che rappresenta la normalità, ovvero l'assenza di disturbo.

## **Valutazione della funzione gustativa**

A tal proposito possono venir utilizzate diverse metodiche: colorazione della lingua con coloranti (Blu di Metilene), applicazione di anestetici locali sulla lingua, oppure Taste test, che consiste nell'applicazione ai quattro quadranti della lingua di sostanze dolci (saccarosio 1.0 M), salate (cloruro di sodio 1.0 M), acide (acido citrico 0.03 M), amare (idrocloreuro di chinino 0.001 M).

In dettaglio, si usa il Blu di Metilene per valutare l'innervazione dei calici gustativi: infatti essi mantengono il colore se innervati, mentre non lo mantengono se non c'è innervazione.



Gli anestetici locali, solitamente Lidocaina Cloridrato senza additivi profumati, vengono applicati sulla lingua sequenzialmente ai 4 quadranti (2/3 ant. dx., 1/3 post. dx., 2/3 ant. sin., 1/3 post. sin.): se con l'anestetico topico la disgeusia scompare o si riduce tangibilmente, è verosimile che la causa sia locale, mentre in caso di peggioramento il disordine potrebbe essere di natura centrale. Nel caso non si verificasse alcuna modifica nel disturbo è probabile che la causa della disgeusia non sia orale.

Il Taste test infine viene utilizzato prevalentemente per lo studio delle perdite gusto-specifiche, valutando il numero delle identificazioni dei quattro gusti oggetto di studio (dolce, salato, acido e amaro) che il paziente riconosce correttamente.

### **Valutazione della funzione olfattiva**

L'iter per la diagnosi e per il trattamento dei disordini olfattivi è sovrapponibile a quello dei disordini gustativi.

Anche per la funzione olfattiva sono attualmente fruibili diverse metodiche (per quanto già molti decenni or sono era disponibile uno strumento, ora non più utilizzato, in grado di diffondere attraverso diversi beccucci un pool di odori standardizzati, il cui nome era Olfattometro): il test all'Alcool Isopropilico, l'Odor Stix, lo Scatch and Sniff Tests, ed infine lo UPSIT (acronimo di University Pennsylvania Smell Identification Test).

Il test alcoolico consiste nell'agitare l'Alcool Isopropilico a circa 30 cm. dal naso del paziente, osservando la sensibilità globale; l'Odor Stix consta di una penna profumata con la quale si valuta la risposta del paziente agitandola ad una distanza che varia da 8 a 15 centimetri dal suo naso. Il card Scatch and Sniff e l'UPSIT sono concettualmente simili, ma il primo si basa su tre profumazioni, il secondo su 40.

È in corso d'opera il perfezionamento della metodica elettrofisiologica basata sui Potenziali Evocati Olfattivi, la cui attuazione è allo stato attuale eccessivamente indaginosa e poco convincente nelle risposte.

### **Conclusioni**

È bene ricordare che i disordini del gusto e dell'olfatto possono essere tanto misteriosi quanto fugaci, instaurandosi inspiegabilmente in completa assenza di qualsivoglia noxa, per scomparire autonomamente senza nessun ausilio.

Ma, volendo riassumere, nei casi conclamati il loro trattamento richiede innanzitutto una diagnosi, non sempre agevole o effettuabile dato il vasto numero di agenti flogistici, traumatici, infettivi, farmacologici e di patologie, o delle loro possibili associazioni.

Non si riesce ad ottenere la "restituito ad integrum, quindi, per mancanza di diagnosi, o a diagnosi conclamata, per la gravità del danno.

Questi disordini sono certo causa di disagio per chi ne è affetto; ma talvolta il disagio conduce a forme di patologie più gravi, poiché a seconda della intensità dei sintomi (per esempio disturbo del gusto accompagnato a disfagia severa), soprattutto negli anziani o negli individui meno stabili psicicamente, possono instaurarsi dei meccanismi che, come abbiamo avuto modo di vedere, conducono ad una ridotta assunzione di alimenti che può giungere ad uno stato di grave deperimento organico.

Non è da sottovalutare, inoltre, che la perdita del gusto, oltre alla mancata piacevolezza nell'assunzione dei cibi, può esporre il paziente ai rischi da ingestione di alimenti avariati, e che la perdita dell'olfatto può comportare il pericolo del mancato riconoscimento di odori quali il fumo o, ancor peggio, il gas.

Alla luce di quanto finora esposto risulta indispensabile un'anamnesi accurata, una valutazione attenta di tutti i sintomi riferiti, uno studio di tutti i distretti interessati, coinvolgendo talvolta più specialisti, evitando diagnosi "facili e precoci", che se errate, potrebbero condurre a gravissime conseguenze.

**Bibliografia**

1. Ackerman BH, Kasbekar N.: "Disturbances of taste and smell induced by drugs". *Pharmacotherapy* 1997; 17 (3): 482-96.
2. Apter AJ; Gent JF; Frank ME.: "Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999, 125: 1005-1010.
3. Angori P., Perin P. "I disturbi dell'olfatto e del gusto in medicina generale". Dipart. Sc. Fisiol. Farmacol. Cellul. Molec. – Università Pavia.
4. Bonfils P., Corré FL. "Semeiologie et etiologie des anosmies: a propos de 306 patients." *Ann.Otolaryngol: Chir. Cervicofac.* 1999; 116: 198-206.
5. Cocquyt VF; Van Belle SJ. : "Anosmia associated with alpha-interferon treatment." *Ann Oncol* 1994, 5: 863.
6. Cullen MM, Leopold DA.: "Disorders of smell and taste". *Med. Clin. North Am.* 1999; 83: 57-74.
7. Davidson TM; Freed C; Healy MP; Murphy C. : "Rapid clinical evaluation of anosmia in children: the Alcoh Sniff Test." *Ann N Y Acad Sci* 1998, 855: 787-792.
8. Deems DA, Doty RL, Settle RG, et al.: "Smell and taste disorders: a study of 750 patients from the University of Pennsylvania smell and taste center". *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1991; 117: 519-28.
9. Fox PC.: "Management of dry mouth". *Dent. Clin.North. Am.* 1997; 41: 863-76.
10. Getchell TC, Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JB Jr.: "Smell and taste in health and disease". New York: Raven Press, 1991.
11. Gil-Carcedo LM., Gil-Carcedo E., Vallejo LA., Ortega P. "Proposed classification scheme for quantitative olfactory function alterations". *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 121: 820-825.
12. Henkin RI., Schechter PJ., Hoyer R., Mattern CFT. " Idiopathic hypogeusia, with dysgeusia, hyposmia and dysosmia. A new Syndrome". *JAMA* 1971; 217: 434.
13. Henkin RI, Larson AL, Powell RD.: "Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia, and dysosmia following influenza-like infection." *Ann Otol Rhinol Laringol (USA)*1975, 84: 672-682.
14. Jones N, Rog D.: "Olfaction: a review". *J Laryngol Otol* 1998; 112: 11-24.
15. Kurtz DB; White TL; Hornung DE; Belknap E.: "What a tangled web we weave: discriminating between malingering and anosmia." *Chem Senses* 1999, 24: 697-700.
16. Schiffman SS. "Perception of taste and smell in elderly persons". *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1993; 33: 17-26.
17. Schiffman SS. "Taste and smell losses in normal aging and disease". *J. Am. Med. Assoc.* 1997; 278: 1357-62.
18. Ship JA. "Gustatory and olfactory considerations in general dental practice". *J. Am. Dent. Assoc.* 1993; 124: 55-61.
19. Ship JA. "The influence of aging on oral health and consequences for taste and smell". *Physiol. Behav.* 1999; 66: 209-15.

20. Ship JA, Chavèz EM. "Special senses: Disorders of Taste and Smell". Da *Essential of Oral Medicine*. 2001: 277-288.
21. Sirota P; Davidson B; Mosheva T; Benhatov R; Zohar J; Gross-Isseroff R.: "Increased olfactory sensitivity in first episode psychosis and the effect of neuroleptic treatment on olfactory sensitivity in schizophrenia". *Psychiatry Res* 1999, 86: 143-153.
22. Spielman AI. "Interaction of saliva and taste". *J. Dent. Res.* 1990; 69: 838-43.
23. Spielman AI. "Chemosensory function and dysfunction". *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1998; 9: 267-91.
24. Willoughby JRT. "Alterazioni del gusto e dell'olfatto". *Adv. Drug React. Bull.* 1983; 33: 129-132.



## **IMMUNOTERAPIA E VACCINOTERAPIA**

*M. Iemma, G. Mottola*

Le infezioni batteriche delle vie aeree superiori rappresentano eventi patologici stagionali di frequente riscontro, favorite sia dalle condizioni ambientali sia, nel caso dei bambini, dall'immaturità immunologica peculiare dell'età pediatrica. Una strategia di profilassi vaccinale in grado di indurre una risposta immunitaria nei confronti dei più comuni patogeni respiratori può essere considerata una soluzione ottimale da adottare in tutti i pazienti con storia di infezioni respiratorie ricorrenti.

Negli ultimi anni è stato possibile controllare la reattività immunitaria di un soggetto, deprimendola o stimolandola a seconda delle evenienze. In campo otorinolaringoiatrico spesso si ricorre all'utilizzo di farmaci ad attività immunostimolante al fine di proteggere i pazienti dalle infezioni ricorrenti. Si sono così imposti nel panorama farmacologico due importanti presidi terapeutici:

- VACCINI
- IMMUNOMODULATORI.

### **Vaccini**

Sono preparati antigenici in grado di conferire immunizzazione con attività specifica nei confronti di un microrganismo. Essi vengono preparati sia utilizzando ceppi vivi attenuati di virus o batteri, che producono infezioni inapparenti o banali, che con microrganismi uccisi o inattivati o infine mediante tossine inattivate con formalina dette "tossoidi". I vaccini agiscono nella fase "umorale" della risposta immunitaria, ovvero influenzano la produzione anticorpale "diretta" da parte dei linfociti nei confronti di un microrganismo specifico.

### **Immunomodulatori**

Sono farmaci in grado di influenzare la risposta immunitaria attraverso l'interazione "indiretta" con elementi cellulari quali mastociti, macrofagi, interleuchine. Essi agiscono nella fase cellulare della risposta immunitaria. In particolare gli "immunostimolanti" sono in grado di potenziare

risposte immunitarie insufficienti nelle infezioni che interessano le vie aeree superiori (rinofaringiti, laringiti, sinusiti, angine, otiti).

La differenza sostanziale tra queste due categorie di farmaci è rappresentata dal meccanismo di azione, mentre il comune denominatore è costituito dall'organo bersaglio: il sistema immunitario.

## **La vaccinoterapia**

I distretti di competenza otorinolaringoiatrica rappresentano le sedi maggiormente coinvolte da processi infettivi virali o batterici.

Le malattie da raffreddamento più frequenti (nell'infanzia) sono le otiti e le faringotonsilliti. Nel primo caso gli agenti patogeni più spesso responsabili sono batteri come lo Pneumococco e l'*Haemophilus influenzae*. Le faringotonsilliti sono invece spesso secondarie ad infezioni da Adenovirus, più raramente ad infezione da Streptococco beta emolitico di gruppo A<sup>1</sup>.

Di conseguenza le vaccinazioni più utilizzate sono dirette contro questi agenti patogeni. I migliori risultati si sono ottenuti finora con il vaccino anti – influenzale di tipo B, capace di prevenire le otiti batteriche in corso di epidemia influenzale. Tale vaccino è consigliato in tutti i soggetti adulti che abbiano compiuto i 65 anni, che lavorino in servizi di pubblica utilità o che soffrano di malattie croniche.

Minori sono stati i successi ottenuti con i vaccini anti – Pneumococco ed anti *Haemophilus*.

Il primo, inizialmente indicato nel primo anno di vita per bambini a rischio di infezioni gravi, tra cui quelli sottoposti ad impianto cocleare, non ha prodotto un'adeguata risposta anticorpale. Ciò probabilmente a causa della costituzione polisaccaridica della capsula dello Pneumococco, dalla quale il vaccino è stato preparato. Queste sostanze non vengono riconosciute dal sistema immunitario del bambino nei primi 24 mesi e perciò non riescono a sollecitare la formazione di anticorpi. Per aggirare questo problema i polisaccaridi capsulari dello Pneumococco sono stati coniugati all'anatossina difterica, rendendoli così capaci di immunizzare anche i lattanti. Attualmente tale vaccino è consigliato a tutti i bambini al di sotto dei tre anni. Il risultato della vaccinazione di massa è stato che la polmonite, la meningite e la setticemia da Pneumococco sono drasticamente diminuite, ma anche l'otite, sebbene in misura più limitata, può essere prevenuta agevolmente. L'introduzione negli Stati Uniti del vaccino eptavalente comprendente il ceppo di Pneumococco con polisaccaride "coniugato" ha ridotto di oltre l'80% l'incidenza di infezioni infantili da ceppi di Pneumococco antibiotico – resistente<sup>2</sup>.

Il sierotipo b dell'*Haemophilus Influenzae* è il principale responsabile di meningite infantile e della epiglottite. L'introduzione del vaccino Hib ha ridotto del 92% il numero annuale di meningiti infantili in Italia, passando dai 114 casi del 1996 ai 9 del 2003<sup>2</sup>.

Sono allo studio vaccini anti-Virus Respiratorio Sinciziale, in grado di proteggere oltre ai polmoni anche le alte vie respiratorie.

Inoltre sono in corso studi per la messa a punto di una efficace vaccinoterapia specifica anti-*Streptococco* beta emolitico di gruppo A (proteina M e peptidasi C5a). In particolare l'aspetto più promettente della ricerca sembra rivolto a sviluppare un vaccino contro la C – repeat region (CRR), una regione della proteina M che si ripete uguale in quasi tutti i sierotipi di Piogene<sup>2</sup>.

## L'immunoterapia

Nelle infezioni per le quali non è disponibile una immunoprofilassi vaccinnica specifica, si può ricorrere ad una prevenzione aspecifica mediante l'utilizzo degli immunostimolanti. Essi vengono prevalentemente utilizzati dall'otorinolaringoiatra nei pazienti pediatrici. Possono essere classificati in due gruppi:

1. IMMUNOSTIMOLANTI DI SINTESI (FARMACI)
2. IMMUNOSTIMOLANTI NATURALI (INTEGRATORI).

## Immunostimolanti sintetici

Quelli di più largo impiego sono rappresentati da:

- Metisoprinolo
- Pidotimod
- Estratti timici
- Estratti batterici.

### METISOPRINOLO

Il Metisoprinolo, detto anche Inosina Pranobex, è un farmaco di sintesi composto da un complesso di inosina e dimetilamina-2-propanolo, capace di attività antivirale in parte diretta ed in parte mediata attraverso il potenziamento delle difese immunitarie. L'attività antivirale richiede però concentrazioni molto elevate, non facilmente ottenibili in terapia. L'attività immunomodulante, i cui meccanismi sono in buona parte sconosciuti, pare si svolga attraverso un miglioramento dell'attività delle cellule NK, della proliferazione dei linfociti T, della chemiotassi neutrofila e con la produzione di gamma interferone e interleuchina- 2.



Il metisoprinolo si somministra generalmente per via orale alla dose di 4 g/die suddivisi in 4 somministrazioni. Ottima la tollerabilità. Unico effetto collaterale, comunque reversibile, è l'iperuricemia<sup>3</sup>.

#### PIDOTIMOD

Il Pidotimod è un preparato timico di sintesi con proprietà immunostimolanti che agisce sulla regolazione della risposta immunitaria cellulare. Viene somministrato prevalentemente per os negli adulti al dosaggio di 800 mg due volte al dì e nei bambini oltre i tre anni (400 mg due volte al dì). Esiste anche in formulazione per iniezione i.m. con posologia di 200 mg due volte al dì.

#### ESTRATTI TIMICI

Dal Timo sono stati isolati vari fattori, alcuni dei quali hanno anche trovato impiego clinico (fattore ormonale timico, timopoietina, timosina). Il meccanismo di azione degli estratti e derivati timici è legato all'induzione e differenziazione da cellule immature a cellule T immunocompetenti, agevolando prevalentemente la differenziazione delle varie sottoclassi specifiche dei T linfociti, killer, helper, suppressor. Le indicazioni terapeutiche di questi derivati sono le infezioni croniche o ricorrenti in pazienti immunodepressi e non, le infezioni opportunistiche, le patologie virali<sup>3</sup>.

#### ESTRATTI BATTERICI

I prodotti di derivazione batterica, pur essendo di fatto immunostimolanti aspecifici, sono compresi nella categoria farmacoterapeutica ATC J07AX: *Altri vaccini antibatterici* e comprendono:

- *Glicoproteina di Klebsiella pneumoniae*
- *Ribosomi di K. Pneumoniae, S. Pneumoniae e Pyogenes, H. Influenzae*
- *Lisato batterico liofilizzato di S. Pneumoniae, Pyogenes e Viridans, H. Influenzae, K. Pneumoniae e Ozaenae, S. Aureus, N. Catarrhalis*
- *S. Pneumoniae e Haemolitycus, S. Aureus, H. Influenzae*
- *S. Pneumoniae e Pyogenes gr A, Branhamella Catarrhalis S. Aureus, H. Influenzae B, K. Pneumoniae*
- *Lisato batterico di S. Aureus, Strept. Mitis, Pyogenes e Pneumoniae, H. Influenzae, K. Pneumoniae, M. Catarrhalis.*

Essi sono definiti "vaccini anticatarrali" e vengono largamente prescritti per i bambini che si ammalano frequentemente di infezioni respiratorie e di otiti durante i primi anni di asilo. Vengono somministrati per os in cicli sotto forma di gocce o compresse.

Lavori sperimentali<sup>4,5</sup> in vitro ed in vivo hanno dimostrato che gli estratti batterici esercitano un effetto terapeutico e di prevenzione nei confronti delle infezioni delle vie aeree superiori mediante una stimolazione dell'immunità sia umorale che cellulo-mediata attraverso:

1. Attivazione del recettore IL – 2 sui linfociti B e T
2. Aumentata sintesi di citochine (IL – 2, IL – 10, etc)
3. Genesi di cellule immunocompetenti T CD4+ e CD8+.

Nel 1988 sono stati pubblicati i risultati di uno studio italiano sulle infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) al quale avevano partecipato più di 150 pediatri di base<sup>6</sup>. Questo studio aveva tra gli obiettivi anche quello di valutare l'efficacia del trattamento con i cosiddetti farmaci “modificatori della risposta immunitaria”. In particolare erano stati confrontati estratti timici ed estratti batterici versus il non trattamento, su un numero di circa 800 bambini con infezioni respiratorie ricorrenti. Le conclusioni sono state le seguenti:

1. i bambini con infezioni respiratorie ricorrenti superavano da soli e per lo più in tempi brevi questo problema;
2. nei casi con ricorrenza molto elevata (almeno due episodi al mese) i farmaci sopra elencati mostravano la loro utilità, anche se non esistevano criteri a priori che permettevano di prevedere quale bambino si sarebbe giovato maggiormente di tale trattamento. La ricorrenza degli episodi febbrili si ridusse di circa il 30%.

Recentemente è stato introdotto un immunomodulatore ribosomiale, una sorta di “farmaco scudo” in grado di ridurre del 50% i rischi di complicazioni respiratorie provocate in prevalenza dai virus dell'influenza e della nuova influenza A<sup>7</sup>. Il rationale dell'utilizzo del farmaco risiede nel fatto che tutte le fasi della risposta immunitaria contro i patogeni batterici e virali sono condizionate dall'immunomodulatore ribosomiale. Il rischio di infezioni respiratorie si riduce di circa il 40-50% in termini di frequenza, gravità e durata nei pazienti con infezioni ricorrenti che si sottopongono ad una terapia a base di immunomodulatore ribosomiale<sup>7</sup>. Tale farmaco stimola il MALT (Mucose – Associated Lymphoid Tissue) determinando un incremento delle IgA secretorie che impediscono ai microorganismi l'adesione all'epitelio respiratorio e gastrointestinale<sup>8,9</sup>.

Tale farmaco può essere somministrato anche in caso di controindicazioni al vaccino.

## Immunostimolanti naturali

Un cenno a parte meritano gli immunostimolanti naturali che non rientrano nei Farmaci bensì negli integratori. Essi sono rappresentati da:

- FITOFARMACI<sup>10,11,12</sup>
- FERMENTI LATTICI PROBIOTICI<sup>13</sup>.

### FITOFARMACI

Sono sostanze di derivazione da piante medicinali.

- *Uncaria Tomentosa*
- *Echinacea*.

#### *Uncaria Tomentosa*

È una pianta dalla quale si estrae una droga con proprietà immunostimolanti, immunomodulanti, antivirali, antiflogistiche, antidolorifiche.

Studi clinici effettuati su 20 soggetti volontari sani che ricevevano una dose di estratto secco titolato di *Uncaria* di 45 mg per 8 settimane hanno evidenziato un aumento della chemiotassi leucocitaria, dell'indice di fagocitosi, dell'attività killer intracellulare e dell'attività natural – killer rispetto al gruppo di controllo. Gli alcaloidi pentaciclici sembrano essere i componenti più importanti del fitocomplesso per la realizzazione dell'azione immunostimolante.

#### *Echinacea angustifolia o purpurea*

È una pianta medicinale con proprietà immunostimolanti antiflogistiche ed antiartritiche. È indicata nella cura di raffreddore, influenza, herpes e bronchiti.

### PROBIOTICI

Sono supplementi alimentari costituiti da microrganismi vivi che agiscono favorevolmente sull'ospite migliorando il suo equilibrio microbico intestinale.

#### *Saccharomices Cerevisiae beta – glucan*

È elemento naturale di origine vegetale che esercitando un'azione simile all'estratto di *Echinacea* (ma più potente), sviluppa le difese immunitarie. Il Beta-Glucano si trova sulle pareti delle cellule di lievito o nei funghi. Esso aumenterebbe la resistenza a tutte le infezioni virali ed in particolare al virus dell'influenza suina. Il probiotico rinforzerebbe la resistenza all'infezione virale attraverso elevati livelli di IFN–gamma, citochina che attiva a livello polmonare le cellule CD8+ e natural killer, nonché attraverso l'inibizione delle prime fasi della replicazione del DNA esogeno a livello bronchiale, legandosi a recettori specifici sui macrofagi polmonari.

## Conclusioni

Sull'efficacia della vaccino-terapia specifica non vi sono dubbi, trattandosi di una terapia ormai consolidata e convalidata da numerose evidenze scientifiche.

Diversa è invece la valutazione riguardante l'efficienza e l'opportunità dell'utilizzo dei farmaci immunostimolanti aspecifici.

Le conclusioni di alcuni illustri studiosi<sup>15</sup> relative all'efficacia dell'immunoterapia sono positive ma caute: Il tentativo di manipolare il sistema immunitario con farmaci immunostimolanti ha trovato, negli ultimi anni, basi razionali più solide con l'identificazione dei Toll-Like Receptors (TLR). Questi ultimi riconoscono strutture molecolari presenti sulla superficie dei microrganismi e sono in grado di attivare le cellule dell'immunità. I difetti di questi meccanismi sono responsabili delle infezioni ricorrenti.

Nonostante queste premesse, permangono ad oggi scarse le evidenze di efficacia degli immunostimolanti nella prevenzione delle infezioni ricorrenti. Il punto debole riguarda la brevità dell'effetto sul sistema immunitario. Essi infatti interrompono la catena della ricorrenza senza determinare conseguenze immunologiche stabili.

Una metanalisi della Cochrane Library ha permesso<sup>16,17</sup>, di giungere alla conclusione che tutti gli immunostimolanti riducono del 40% il numero delle infezioni respiratorie rispetto al placebo.

La riduzione dell'incidenza delle infezioni respiratorie ha significato solo se il numero delle infezioni è maggiore della normale incidenza di queste nella popolazione pediatrica.

Gli Autori concludono auspicando ulteriori, più affidabili indagini, possibilmente multicentriche.

In base alla nostra esperienza riteniamo che:

- Gli immunostimolanti siano stati largamente testati con risultati positivi e senza importanti effetti collaterali. Prescriverli, pertanto, è legittimo, anche se la loro efficacia è relativa;
- La limitazione nel tempo dell'effetto rappresenti non una limitazione ma una garanzia concettuale di sicurezza;
- Non valga la pena di trattare bambini che abbiano meno di 6 infezioni respiratorie all'anno essendo questo il limite tra normalità e patologia<sup>1</sup>.

**Bibliografia**

1. Lepore L, Longo F, Panizon F: Infezioni respiratorie ricorrenti e immunostimolanti – un salto nel passato per orientarsi nel presente. *Medico e Bambino* 2008; 451-454.
2. Sartarelli E, Cittadini S, Urbini S: Ruolo del vaccino nella prevenzione delle malattie da raffreddamento nell'infanzia. I Congresso dei Comitati Regionali, Roma, 2007.
3. Marino A: Farmacologia clinica e farmacoterapia. Casa editrice Idelson, Napoli. 1989: 629-632.
4. Lanzilli G, Falchetti R, et al.: In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function. *Int. J Immunopatol Pharmacol* 2005;18:245 – 254.
5. Lanzilli G, Falchetti R, et al.: In vivo effects of an immunostimulating bacterial lysate on human B lymphocyte. *Int J Immunopatol Pharmacol* 2006;19:551–559.
6. Longo G: *Medico e Bambino - Domande e risposte*, 1998.
7. Pregliasco F, Terracciano L: Rationale for the clinical use of a ribosome-component immune modulator. *Allergy Asthma Proc* 2009;30 (1):5-12.
8. Martino MA: Prevenzione dell'otite media in età pediatrica. *Lettera Terapeutica* n. 12/2002.
9. Mora R, Barbieri M et al.: A preventive measure for otitis media in children with upper respiratory tract infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;63:11-118.
10. Lemaire I, Assinewe V et al.: Stimulation of Interleukine – 1 and -6 production in alveolar macrophages by the neotropical liana, *Uncaria Tomentosa* (Una de Gato). *J of Ethnopharmacology* 1999 ;64:109-115.
11. Firenzuoli F et al.: Farmacotossicologia e Farmacodinamica di Immunox, un estratto titolato di *Uncaria Tomentosa* ( Willd ) DC. *J Phitoter* 1997;1:1-15.
12. Akesson Ch, Pero RW, Ivars F. C – Med 100, a hot water extract of *Uncaria Tomentosa*, prolongs lymphocyte survival in vivo. *Phytomedicine* 2003;10:23-33.
13. Jung K, Ha Y, Ha SK et al.: Antiviral effect of *Saccharomyces Cerevisiae* beta – glucano. Swine Influenza Virus by Increased Production of Interferon gamma and Nitric Oxide. *J Vet Med* 2004;51: 72-76.
14. Ronfani L, Bozzetti R: Efficacia dei farmaci immunostimolanti nella prevenzione delle respiratorie ricorrenti in età pediatrica. Da: Ugazio AG, Cavagli G. *Il bambino con infezioni ricorrenti*. Casa editrice Masson, Milano. 2003.
15. Notarangelo LD, Doresina A., Schumacher RE.; Infezioni ricorrenti: tra evidenze cliniche e incertezze. Congresso Italiano di Pediatria. *Quaderni di Pediatria* 2004;3:11-5.
16. Del Rio Navarro BE, Espinosa Rosales F et al.: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children .*Cochrane database syst Rev.* 2006; OCT 18;(4).
17. Anonimus. *Digest Digest: Immunostimulants for preventing respiratory tract infections in children* Da: *Cochrane Library* 2006;4: *Medico e Bambino* 2007; 26:41-4.

## **TERAPIA BOTULINICA IN ORL**

*C. Fantozzi, A. Colombo, P. Pisani*

La tossina botulinica, la più potente proteina neurotossica conosciuta, prodotta dal batterio Gram-negativo *Clostridium botulinum*, è un polipeptide a catena doppia, con una catena di 100 kDa legata tramite ponti disolfuro ad un'altra catena di 50 kDa. La catena leggera è un'enzima proteasi che attacca le proteine della giunzione neuromuscolare, impedendo il rilascio dell'acetilcolina dalle vescicole<sup>1</sup>.

Inibendo il rilascio del neurotrasmettitore, la tossina interferisce con l'impulso nervoso e causa paralisi muscolare flaccida (proporzionale alla dose iniettata) e amiotrofia. L'effetto terapeutico della tossina è transitorio, mediamente da 6 settimane a 6 mesi, ed il suo esordio non è immediato (tra 2 e 5 giorni)<sup>2</sup>.

Al momento attuale si conoscono sette sottotipi di tossina botulinica, denominati dalle lettere dell'alfabeto dalla A alla G; in commercio in Europa esistono 4 tossine di tipo A: Dysport, Xeomin, Botox, Vistabel (riservata alle rughe del viso) e una tossina di tipo B: Neurobloc, con indicazione limitata al torcicollo spasmodico. L'Unità Internazionale (IU) definisce la attività biologica della tossina botulinica, laddove una IU è la quantità di prodotto in grado di uccidere il 50% di una popolazione di ratti da laboratorio (DL50)<sup>2,3</sup>.

La tossina botulinica deve essere diluita in soluzione fisiologica subito prima dell'uso in quanto si verifica una progressiva perdita di efficacia nel corso delle 24 ore successive alla diluizione.

La prima applicazione clinica della tossina botulinica risale agli anni '80, quando fu utilizzata nel trattamento dello strabismo.

Nel 1990 il National Institutes of Health raggiunse un consenso circa l'utilizzo nello spasmo emifaciale, nella disfonia spasmodica, nella distonia mandibolare e nel bruxismo. Successivamente la tossina botulinica A è stata approvata dalla FDA per il trattamento di strabismo, blefarospasmo essenziale e distonia cervicale. Negli anni successivi le indicazioni sono state allargate alle paralisi spastiche di adulti e bambini e al trattamento delle rughe del viso.

La tossina botulinica B è stata approvata dalla FDA per il trattamento del torcicollo spasmodico nel 2000.

Al di là di tali indicazioni, esistono tutta una serie di applicazioni cliniche della tossina botulinica, sia in campo otorinolaringoiatrico che in

altri ambiti di patologie (sindrome miofasciale, dolore cronico lombare, cefalea, dolore neuropatico), ampiamente validati dalla letteratura che ne suggeriscono un utilizzo “off-label”<sup>2</sup>.

Le più significative applicazioni della tossina botulinica in campo otorinolaringoiatrico sono rappresentate da:

- sindrome di Frey;
- distonie laringee;
- acalasia del muscolo crico-faringeo;
- distonie oro-glosso-mandibolari;
- bruxismo;
- ipertrofia dei masseteri;
- mioclonie velo-palatali
- blefarospasmo;
- spasmo emifacciale;
- paralisi periferiche del 7° n.c.;
- iperscialorrea;
- sindrome algiche muscolari.
- rinite allergica;
- riabilitazione post-laringectomia totale.

Tratteremo qui le modalità di trattamento della sindrome di Frey e della disfonia spasmodica, che rappresentano le più significative applicazioni della tossina botulinica in ambito ORL.

### **Sindrome di Frey**

La “sindrome di Frey”, altrimenti nota come sindrome auricolo-temporale rappresenta la più frequente complicanza conseguente ad un intervento di parotidectomia o a un trauma della regione parotidea. La sua comparsa è caratterizzata da una latenza di 2-6 mesi dall'evento scatenante. Il quadro clinico è rappresentato da iperidrosi, eritema e flushing cutaneo a carico della regione cervico-parotidea interessata. La sua comparsa è evidente a seguito di movimenti di masticazione.

L'incidenza è molto elevata: circa il 40% dei soggetti sottoposti a parotidectomia presentano segni clinici di sindrome di Frey, anche se solo il 10% la riferiscono come una condizione di disagio. Si ritiene che si verifichi una redistribuzione mal diretta, delle fibre colinergiche post sinaptiche, pertinenti al n. auricolotemporale, ramo proveniente dal ganglio otico, sul quale terminano le fibre presinaptiche veicolate attraverso il n. piccolo petroso profondo, derivante a sua volta dal n. timpanico di Jacobson. La aberrante redistribuzione porta alla innervazione delle ghiandole sudori-

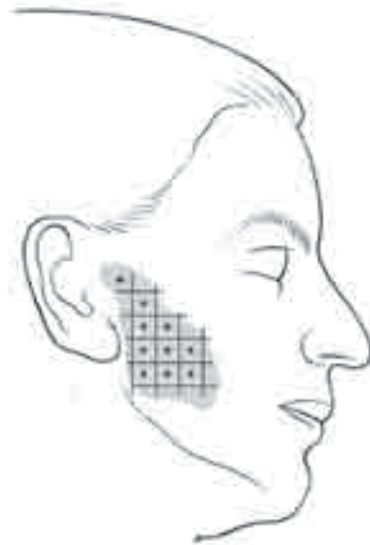
pare e dei vasi sottocutanei, cosa quest'ultima, che spiega il rossore che accompagna di solito il sudore.

Preliminarmente si deve individuare la zona patologica che dovrà essere trattata utilizzando il Test di Minor. Secondo tale metodica la regione parotidea viene dipinta con una soluzione composta da 15 g di tintura di iodio, 100 ml di olio di ricino e 900 ml di etanolo. Una volta asciutta la parte, quest'ultima viene aspersa con amido di patata. L'uso di uno stimolo gustativo (mela, vitamina c, pane) determina sudorazione della parte in esame ed appare una zona di colorazione blu. Tali limiti non variano più oltre i 5 minuti. I margini di tale area vengono delimitati con una penna dermatografica prima di pulire la zona con alcool o acqua e sapone.

Successivamente viene suggerito di creare, sempre con la demografica, delle piccole aree quadrate di 1,5/2 cm di lato, all'interno delle quali verrà poi iniettato il farmaco (Fig. 1).

È buona norma eseguire delle immagini fotografiche della zona interessata per meglio monitorare il follow up dei pazienti.

Da un punto di vista terapeutico esistono varie modalità di somministrazione della tossina botulinica, come dimostrato in Tab. 1. I dati della letteratura ci permettono di evidenziare come il Botox sia la preparazione della tossina più frequentemente utilizzata. Giova qui ricordare che a parità di IU non esiste la stessa azione in vivo tra le varie formulazioni presenti in commercio.



**Fig. 1:** L'area in grigio rappresenta la zona identificata mediante il test di Minor; il reticolo demarca i punti di infiltrazione della tossina botulinica.



<b>Autori</b>	<b>Diluizione Botox</b>	<b>Distanza iniezione</b>	<b>Dose iniezione (ml)</b>	<b>Dose paziente (IU)</b>
Bjerkhoel e Trobbe (1997)	25 IU/ml	1 cm	0.1	38 +/- 12
Naumann (1997)	20 IU/ml	1.5 cm	0.05 – 0.1	21 +/- 14
Laccourreye et al. (1998)	25 IU/ml	1 cm	0.1	65
Laskawi et al. (1998)	25 IU/ml	2 cm	0.1	31
Dulguerov et al. (2000)	50 IU/ml	1 cm	0.1	15-75
Arad-Cohen e Blitzer (2000)	25 IU/ml	1.5 cm	0.1	12.5 - 30
Eckardt e Kuettner (2003)	–	1.5 cm	1 UI/cm <sup>2</sup>	16-80

**Tab. 1:** Modalità di somministrazione del Botox

### MODALITÀ DI TERAPIA

Usando il Botox si dovranno diluire 100 unità con 4 ml di fisiologica ottenendo così una concentrazione di 25 UI/1 ml. In ogni quadrato prima disegnato, verranno iniettati 0,1 ml di soluzione (2.5 unità). L'iniezione viene praticata mediante siringhe da insulina. La cute può essere preventivamente trattata con crema anestetica anche se solitamente la zona si presenta ipoestesica per il sacrificio intraoperatorio del n. grande auricolare. L'iniezione deve essere intracutanea così da evitare di infiltrare la muscolatura sottostante.

Qualora si intenda utilizzare quale tossina botulinica il Dysport, bisogna ricordare che, per ottenere una pari efficacia, i dosaggi da impiegare sono molto differenti da quelli del Botox.

In generale si può definire il rapporto tra le due tossine botuliniche come di 1 a 4, laddove l'azione terapeutica di una soluzione di Botox di 25 UI/1 ml è equiparabile a quella di una soluzione di 100 UI/1 ml di Dysport<sup>4</sup>.

### RISULTATI

Sulla scorta dei dati della letteratura è possibile affermare che, in presenza di una sindrome di Frey, un trattamento con tossina botulinica si dimostra, semplice, efficace e non gravato da effetti collaterali significativi<sup>1,4,5,6,7,8,9,10</sup>. L'effetto della tossina, con conseguente miglioramento sintomatologico, si rende evidente di regola entro 2-3 giorni dal trattamento e la sua effi-

cacia varia da 3 a 28 mesi, con una media stimabile intorno ai 17 mesi. Tale dato è estremamente particolare in quanto evidenzia un effetto prolungato della tossina botulinica quando utilizzata nel trattamento della sindrome di Frey rispetto ad altre applicazioni cliniche.

La comparsa di recidive è generalmente accompagnata da una riduzione della sintomatologia rispetto a quella iniziale e ad una sostanziale diminuzione della zona interessata. Il ricorso a ripetute iniezioni di tossina botulinica si associa nella maggioranza dei casi ad un aumento della durata dell'azione terapeutica della stessa<sup>11,12</sup>.

### **Disfonia spasmodica**

La disfonia spasmodica (DS) è una alterazione della funzione vocale, poco frequente, caratterizzata da spasmi della muscolatura laringea che alterano o impediscono una regolare emissione della voce. La DS è una patologia assai eterogenea nelle sue espressioni cliniche, più frequente in soggetti di sesso femminile e nella 5°-6° decade, su base organica ancorchè spesso associata a stati ansioso-depressivi.

Si distinguono 3 forme cliniche principali:

- disfonia spasmodica in adduzione;
- disfonia spasmodica in abduzione;
- disfonia spasmodica di tipo misto.

La DS in adduzione è la forma clinica più frequente ed interessa la muscolatura adduttoriale laringea (m. tiro-aritenoidei): la voce è strozzata, tesa, con arresti vocali bruschi, a vari livelli di gravità.

Le forme più severe possono portare ad un quadro di afonia.

La DS in abduzione è una forma assai rara, causata da improvvise contrazioni dei muscoli crico-aritenoidei posteriori (m. abduttori): la voce si presenta soffiata, appena udibile; perturbazioni della dinamica respiratoria possono essere associate.

Nella forma di DS mista (non riconosciuta da tutti gli Autori) le caratteristiche sopra enunciate vengono a sovrapporsi<sup>1,3,13</sup>.

La diagnosi si basa su:

- anamnesi,
- valutazione neurologica,
- valutazione foniatrica,
- video-laringoscopia,
- elettromiografia laringea,
- analisi spettrografica della voce.

Nel trattamento della DS, la tossina botulinica ha trovato indicazione a partire dal 1984, prima tra le applicazioni in ambito ORL.

#### MODALITÀ DI TERAPIA

In presenza di una DS il trattamento botulinico prevede una infiltrazione diretta del muscolo interessato sotto controllo elettromiografico, per via transcutanea, per via fibroscopica o per via combinata (infiltrazione transcutanea sotto controllo fibroscopio)<sup>3,14,15,16</sup>.

In presenza di una DS in adduzione può essere eseguita una infiltrazione bilaterale concomitante o una infiltrazione monolaterale alternata.

Nel caso di una infiltrazione bilaterale concomitante, ciascuno muscolo tiro-aritenoideo viene di prima intenzione infiltrato con dosaggio di 0.05 - 0.1 ml (pari a 1.25 - 2.5 IU) di Botox, la dose può essere ridotta o aumentata nei trattamenti successivi, sulla base dei risultati e degli effetti collaterali riscontrati.

Nel caso si sia programmata una infiltrazione monolaterale alternata, il dosaggio può essere di molto aumentato (fino a 15-20 UI).

Quando deve essere trattata una DS abduzione, il m. crico-aritenoideo posteriore viene infiltrato con una dose variabile tra 0.7 e 3.5 UI di Botox e sempre con tecnica alternata per ridurre il rischio di dispnea. Alcuni autori hanno proposto, in alternativa o in associazione, una infiltrazione a livello del m. cricotiroideo, in quanto agonista del crico-aritenoideo posteriore durante l'inspirazione.

#### RISULTATI

I risultati riportati in letteratura relativi all'impiego di tossina botulinica nel trattamento delle distonie laringee sono significativi: fermo restando che la durata dell'azione della tossina è mediamente di 3-6 mesi, i risultati immediati sono dell'ordine del 90%; a medio-lungo termine, anche dopo plurimi trattamenti, scendono intorno al 70%<sup>1,13,14,15</sup>.

**Bibliografia**

1. Klap P. La toxine botulique en ORL. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2006; 123: 306-311.
2. Gomes Colhado OC, Boeing M, Bornia Ortega L. Botulin toxin in pain treatment. *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59: 366-381.
3. Woodson GE, Allegretti JP. Spasmodic dysphonia. *Curr Opinion Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 4: 121-125.
4. Laskawi R, Drobik C, Schonebeck C. Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). *Laryngoscope* 1998; 108: 381-384.
5. Eckardt A, Kuettner C. Treatment of gustatory sweating (Frey's syndrome) with botulinum toxin A. *Head Neck* 2003; 25: 624-628.
6. Wang CC, Wang CP. Preliminary experience with Botulinum toxin type A intracutaneous injection for Frey Syndrome. *J Chin Med Assoc* 2005; 68: 463-467.
7. Marchese-Ragona R, De Filippis C, Marioni G, Staffieri A : Treatment of complications of parotid gland surgery. *Acta otorhinolaryngol ital* 2005; 25:174-178.
8. de Bree R, van der Waal I, Leemans R. Management of Frey syndrome. *Head & Neck* 2007; 29: 773-778.
9. Dulguerov P, Quinodoz D, Cosendai G, Piletta P, Lehmann W. Frey syndrome treatment with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 821-827.
10. Arad-Cohen A, Blitzer A. Botulinum toxin treatment for symptomatic Frey's syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 237-240.
11. Laccourreye O, Akl E, Gutierrez-Fonseca R, Garcia D, Brasnu D, Bonan B. Recurrent gustatory sweating ( Frey Syndrome) after intracutaneous injection of Botulinum toxin type A. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 283-286.
12. De Bree R, Duyndam JE, Kuik DJ, Leemans R. Repeated Botulinum toxin type A injections to treat patients with Frey Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 287-290.
13. Mehta RP, Goldman SN, Orloff LA. Long-term therapy for spasmodic dysphonia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 393-399.
14. Cantarella G, Galardi G. Il trattamento botulinico in fono chirurgia. In: Casolino D, Ricci Maccarini A. *Fonochirurgia endolaringea*. 142-154; Pacini Ed. Pisa 1998.
15. Ford CN, Bless DM, Lowery JD. Indirect laryngoscopy approach for injection of botulinum toxin in spasmodic dysphonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103: 752-758.
16. Rhew K, Fiedler DA, Ludlow CL. Technique for injection of botulinum toxin through the flexible nasolaryngoscope. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 787-794.



*APPENDICE*  
**L'UTILIZZO DI FARMACI "OFF LABEL"**  
*P. Ghelardi, D. Ciaceri*

La prescrizione di un farmaco per una indicazione clinica inclusa nella scheda tecnica è definita "labelled".

L'uso "off label" o fuori indicazione si verifica per indicazioni non presenti nella scheda tecnica, oppure quando l'indicazione clinica è autorizzata, ma il dosaggio o le modalità di somministrazione sono diverse rispetto a quanto indicato dalla registrazione.

Il Medico può, in singoli casi, utilizzare un farmaco "off label" rispettando i seguenti requisiti:

- Mancanza di valida alternativa terapeutica da dati documentabili
- Consenso informato del paziente come da Provvedimento del 20 luglio 2000 (Vedi Modello Allegato 1)
- Assunzione di responsabilità diretta del Medico prescrittore e di vigilanza del Responsabile di Struttura complessa
- Redazione di Piano terapeutico
- Presenza di pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale
- Non disponibilità alla cessione per "uso compassionevole" da parte della ditta produttrice.

L'utilizzo di farmaci off-label non esonera dalla segnalazione di eventuali reazioni avverse sull'apposito modulo.

Di seguito si riporta un riepilogo sintetico dei riferimenti legislativi vigenti.

- L'art. 1, comma 796, lettera Z, Legge 296/2006 (Finanziaria 2007) stabilisce che il ricorso, con carattere diffuso e sistematico, a terapie farmacologiche a carico del SSN, al di fuori delle condizioni di Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), non sia possibile, nell'ambito di strutture o trattamenti sanitari, per la cura di patologie "per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento".
- Il Ministero della Salute, con propria nota del 12/02/2007, ha invitato l'AIFA ad aggiornare con urgenza l'elenco dei farmaci di cui alla legge 648/96 (Allegato 4) con particolare riguardo ai settori dell'oncologia, della pediatria e della terapia avanzata i quali maggiormente risentirebbero di un'interpretazione restrittiva della norma contenuta nella Legge Finanziaria.

- In attesa che l'AIFA provveda a ottemperare a quanto sopra indicato, la Regione Piemonte con D.G.R. n.5-5740 del 23 aprile 2007 ha ritenuto opportuno indicare che i trattamenti in corso nei confronti di pazienti rientranti in particolari situazioni patologiche (“settore dell'oncologia, della pediatria e delle terapie avanzate... pazienti affetti da malattie rare per il cui trattamento non risultino farmaci autorizzati”) non vengano improvvisamente interrotti, ma debba essere garantita la continuità dei trattamenti, sempre nel rispetto delle condizioni indicate dalla suddetta DGR che si allega al presente documento.  
Con la stessa D.G.R. la Regione ha messo in carico ai Direttori Sanitari di Azienda la responsabilità dei procedimenti applicativi della disposizione di cui all'art. 1, comma 796, lettera Z della Legge Finanziaria, anche sotto il profilo della responsabilità amministrativa per danno erariale, confermando impregiudicati eventuali profili di responsabilità personale del singolo medico prescrittore, anche sotto l'aspetto del danno erariale.
- A carico di ciascuna A.S.R. è stato messo l'incarico della rilevazione dei dati necessari per un costante e puntuale monitoraggio dell'impiego dei medicinali off-label, quali:
  - farmaco utilizzato, motivo della prescrizione distinguendo tra
    - \* “Assenza di farmaci autorizzati” qualora venga trattata una patologia con un farmaco la cui Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) non preveda la medesima
    - \* “Farmaco da utilizzare al di fuori della AIC” qualora venga trattata una patologia non prevista nel decreto di AIC ed esistano in commercio farmaci all'uopo autorizzati
  - patologia trattata
  - costo relativo.

A tal fine, si informa che la richiesta di utilizzo di farmaci off label può riguardare:

- 1. nell'ambito di protocolli consolidati**
- 2. per singolo paziente.**

### **Nel caso 1**

- I. Il Responsabile della Struttura Operativa invia copia della scheda di richiesta (allegato 2) con relativa documentazione alla CFI (Commissione Farmaceutica Interna) per l'approvazione con parere motivato.
- II. Se non approvato la CFI rinvierà, con parere motivato, al Medico proponente la sua richiesta. In caso di approvazione la CFI invierà al Direttore Sanitario d'Azienda richiesta di autorizzazione unitamente al parere motivato. Successivamente all'autorizzazione del Diret-

tore Sanitario d'Azienda verrà inviata copia al Direttore Sanitario dei PPOORR, alla Farmacia Ospedaliera e parere favorevole al responsabile della Struttura Operativa coinvolta. La Farmacia Ospedaliera verrà attivata per il monitoraggio dei consumi del farmaco off label con produzione di relativi reports alla CFI. Il Responsabile della SO provvederà ad inviare report entro 15 gg dalla richiesta alla CFI sul coerente utilizzo del farmaco rispetto ai protocolli. La CFI provvede a conservare copia dei protocolli utilizzati sul farmaco, documentazione scientifica, parere motivato e relativi reports sui consumi.

## **Nel caso 2**

Il Medico richiedente ed il Responsabile di Struttura o suo sostituto provvede a:

- I. inviare la scheda alla Farmacia Ospedaliera per la richiesta del farmaco off label su apposito modulo, con relativa documentazione scientifica.

La Farmacia provvede a:

- I. fornire il farmaco sotto stretta responsabilità del medico richiedente, monitorare i consumi del farmaco off label inviando relativi reports alla CFI, far pervenire alla CFI la scheda con relativa documentazione scientifica ricevuta.
- II. Invitare il Responsabile della Struttura coinvolta o un suo sostituto a relazionare alla CFI, entro 15 gg dall'invio della richiesta, sul corretto utilizzo o meno del farmaco, coerentemente con quanto registrato sulla suddetta scheda.

Alla CFI compete:

- I. La raccolta dei reports prodotti dalla farmacia e dalla Struttura coinvolta sul corretto utilizzo del farmaco off label, i protocolli utilizzati e la documentazione scientifica di riferimento.
- II. La proposta con parere motivato al Direttore Sanitario d'Azienda sulla prosecuzione od interruzione della somministrazione del farmaco in base alla documentazione raccolta.
- III. In caso di parere sfavorevole l'invio alla Commissione 425/96 per individuazione del responsabile del danno erariale.
- IV. Gestione archivio dei fascicoli istruiti (richieste effettuate, documentazione scientifica allegata, pareri motivati...).

Al Direttore Sanitario d'Azienda compete:

- I. Recezione da parte della CFI del parere motivato sulla liceità e congruità dell'utilizzo del farmaco off label.



- II. Autorizzazione alla prosecuzione del trattamento in atto. In caso di parere sfavorevole invita la CFI a far pervenire la documentazione alla Commissione 425/96.

Al Responsabile di Struttura (o suo sostituto) compete:

- I. la segnalazione alla farmacia ospedaliera degli eventuali utilizzi di farmaci off label tramite l'apposita modulistica.
- II. la notifica alla CFI, entro 15 gg dalla dalla richiesta formulata in farmacia, sul corretto utilizzo del farmaco off label.

- La Commissione Farmaceutica Interna valuterà l'appropriatezza prescrittiva come prevede la DGR n.76-4318 del 13 novembre 2006 in base alla documentazione scientifica prodotta.
- I protocolli che secondo la CFI (Commissione Farmaceutica Interna) sono considerati non giustificati da adeguate evidenze scientifiche e ancora sperimentali dovranno essere inoltrati ai Comitati Etici locali seguendo l'iter autorizzativo previsto per le sperimentazioni cliniche.
- Ogni responsabile di SOC dovrà valutare tutti i protocolli in uso e dovrà notificare alla Direzione Sanitaria entro 15 giorni dal ricevimento della presente, quelli che, pur giustificati da una buona evidenza scientifica, non rispondono alle indicazioni registrate secondo un preciso schema.

Il Direttore di Struttura Operativa è identificato come responsabile del danno erariale relativo all'applicazione di protocolli che prevedano l'uso diffuso e sistematico di farmaci per indicazioni non registrate, che non siano stati notificati alla propria Direzione Sanitaria. Qualora un medico utilizzasse protocolli che prevedano l'uso diffuso e sistematico di farmaci per indicazioni non registrate, non riportati nell'elenco inviato dal Direttore di Struttura Operativa alla Direzione Sanitaria e senza averne informato il Direttore stesso, sarà direttamente responsabile del danno erariale.

La Direzione Generale valuterà l'impatto economico che tali terapie hanno sulla spesa aziendale.

Si allegano al presente documento come parte integrante:

- modello di consenso informato (provvedimento ministeriale 20/07/2000)
- modulo richiesta farmaci off label nell'ambito di protocolli consolidati
- modulo richiesta farmaci off label per singolo paziente.

## **Allegato 1**

### **MODELLO DI CONSENSO INFORMATO PER UTILIZZO DI FARMACI OFF LABEL (Provvedimento 20/07/2000)**

Il modulo del consenso informato viene redatto in duplice copia su carta intestata della U.O. (unità operativa) presso la quale il paziente è in terapia. Il testo da sottoporre al paziente, scritto in termini chiari e facilmente comprensibili deve contenere:

- Generalità del paziente
- Nome e qualifica del medico prescrittore
- Recapito cui fare riferimento in caso d'emergenza
- Impegno da parte del medico ad informare il paziente di eventuali nuovi dati relativi alla terapia
- Nome della specialità medicinale, modalità di somministrazione, dosaggio, durata del trattamento.
- Se trattasi di medicinale autorizzato all'estero o autorizzato in Italia per indicazione per indicazione terapeutica diversa oppure in sperimentazione.
- I potenziali benefici e i rischi prevedibili.

Il modulo del consenso informato deve inoltre essere:

1. datato e firmato personalmente dal paziente
2. datato e firmato personalmente dal medico prescrittore.

Oppure in casi particolari:

1. datato e firmato dal rappresentante legalmente valido, in caso di minori o pazienti non in grado di intendere e di volere.
2. Datato e firmato da un testimone imparziale se il paziente, pur in grado di intendere e volere, è impossibilitato a firmare ma capace di manifestare la propria volontà.

Con la firma il testimone attesta il consenso del paziente.

Una copia del modulo così redatto e firmato rimarrà allegata alla documentazione clinica del paziente, mentre l'altra verrà consegnata al paziente stesso o al suo rappresentante legalmente valido.

## Allegato 2

### ELENCO DEI FARMACI UTILIZZATI IN PROTOCOLLI CONSOLIDATI PER INDICAZIONI NON REGISTRATE

UNITÀ OPERATIVA .....

FARMACO .....

PROTOCOLLO .....

INDICAZIONE/PATOLOGIA .....

N. DI PAZIENTI (indicare una stima annua) SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO .....

DOSAGGIO .....

VIA DI SOMMINISTRAZIONE .....

TRATTAMENTO NON SOSTITUIBILE DA ALTERNATIVI TRATTAMENTI AUTORIZZATI

SI

NO

LETTERATURA SCIENTIFICA A SUPPORTO DELLE INDICAZIONI D'USO

RCT

METANALISI

Studi clinici non controllati

Serie di case report

Case report

Si allega rassegna della letteratura scientifica.

In attesa del parere della CFI per l'autorizzazione all'utilizzo, il sottoscritto dichiara che il farmaco/protocollo sarà utilizzato con assunzione di responsabilità diretta.

TIMBRO e FIRMA del Direttore di S.O.C.

.....



**torgraf**

Finito di stampare nel mese di aprile 2010  
presso lo stabilimento tipografico della **torgraf**  
S.P. 362 km. 15,300 - Zona Industriale - 73013 **GALATINA** (Lecce)  
Telefono +39 0836.561417 - Fax +39 0836.569901  
e-mail: [stampa@torgraf.it](mailto:stampa@torgraf.it)