



## **PDTA RINOSINUSITE CRONICA TIPO 2**

### **Gruppo di lavoro Accademia Italiana di Rinologia**

Alessia Giorli, Cesare Biagini, Carlo Cavaliere, Carlotta Pipolo, Claudia Staffieri, Alberto Dragonetti, Eugenio De Corso, Federica Martino, Flavio Arnone, Matteo Gelardi, Giulia Gramellini, Ignazio La Mantia, Luca Malvezzi, Maurizio Bignami, Giulia Monti, Isabella Pollicina, Puja Dehani, Rikki Cannevari, Stefania Gallo, Veronica Seccia, Alberto Macchi

La rinosinusite cronica è una patologia complessa ed eterogenea, il cui inquadramento diagnostico ed etiopatogenetico non risulta ancora del tutto univoco.

Come per molte altre patologie, è nata negli ultimi anni l'esigenza di approcciarsi a questa patologia sulla base di un percorso condiviso da tutti gli specialisti ORL basato su l'Evidence-based Medicine.

I Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) rappresentano uno strumento utilizzato in tutto il mondo allo scopo di uniformare l'approccio clinico a determinate categorie di pazienti

I PDTA devono avere come fine ultimo quello di migliorare la qualità dell'assistenza, erogata e percepita.

Nell'insieme, un PDTA consente:

1. stimare il numero complessivo di pazienti affetti dalla patologia di interesse (prevalenza)
2. stimare il numero complessivo di nuovi pazienti presi in carico annualmente per la patologia di interesse (incidenza)
3. considerare il processo temporale delle prestazioni erogate (PDTA) ai pazienti prevalenti, o incidenti, anche in riferimento al livello assistenziale (prevenzione, territoriale, ospedaliera), ed individuare idonee misure (indicatori) dei PDTA
4. definire gli esiti di interesse per il SSN sperimentati dai pazienti prevalenti, o incidenti, ed individuare idonee misure (indicatori) di esito
5. stimare il consumo di risorse (in termini di tariffe ma anche di stima dei costi reali) dei PDTA
6. valutare l'efficacia pratica (effectiveness) e l'efficienza dei PDTA
7. confrontare PDTA osservati per lo stesso bisogno di salute/assistenza, in termini di efficacia, qualità ed efficienza
8. effettuare stime meta-analitiche e valutazioni a livello nazionale.

Tutti questi fattori ci hanno portato ad intraprendere il lavoro di realizzazione di un PDTA sulla rinosinusite cronica.

Il termine di rinosinusite individua uno stato di flogosi della mucosa del naso e dei seni paranasali. Questa terminologia nasce dalla considerazione che la mucosa nasale e sinusale sono un'unica entità anatomico-funzionale, e supera così i vecchi concetti di "rinite" e "sinusite". La rinosinusite è una patologia che colpisce un numero elevato di persone, sia adulti che bambini e ha mostrato un incremento d'incidenza progressivo negli ultimi anni parallelamente alla diffusione dell'allergopatia. Di fatto il disturbo rinosinusale rappresenta uno dei principali motivi di consultazione del Medico di Medicina Generale (MMG) o dello Specialista Pediatra.

In generale si può concludere che la CRS abbia una prevalenza che oscilla tra il 5 e il 12% della popolazione generale (10.9% popolazione europea, 13,4 popolazione americana).

Questo sulla base della valutazione di sintomi quali l'ostruzione nasale, l'alterazione di olfatto (e gusto), la presenza di secrezioni nasali, dolore al volto, ma anche sulla base della valutazione obiettiva endoscopica. Un altro elemento che concorre alla corretta diagnosi è certamente l'utilizzo della TC dei seni paranasali.

Dagli studi di prevalenza dell'ampio corteo sintomatologico della CRS, emerge che sono l'ostruzione nasale e l'alterazione dell'olfatto i sintomi cardinali di questa patologia dal punto di vista dei pazienti e quindi quelli il cui impatto sulla qualità della vita è più significativo.

Tuttavia la confusione terminologica e di trattamento ancora esistente, porta il paziente a sottoporsi a numerose consulenze mediche (MMG, Pediatra di Base) e numerose visite specialistiche (Otorinolaringoiatra, Allergologo, Pneumologo, Infettivologo) senza raggiungere una diagnosi precisa nei tempi corretti questo anche per la mancanza di un piano terapeutico condiviso da tutti (PDTA)

Per raggiungere lo scopo di un moderno inquadramento diagnostico e di un approccio terapeutico ragionato, è fondamentale avviare un'opera di condivisione delle conoscenze attuali fra i diversi specialisti. Le Linee Guida di riferimento nella gestione dei pazienti con rinosinusite cronica sono ormai da numerosi anni i documenti EPOS, nati proprio allo scopo di fornire gli strumenti per un moderno inquadramento e per un approccio terapeutico ragionato. Fino a poco tempo fa la classificazione della CRS prevedeva una suddivisione basata essenzialmente sulla clinica ed in particolare sull'esame obiettivo: da una parte la rinosinusite cronica polipoide (CRSwNP), dall'altra la rinosinusite cronica non polipoide (CRSsNP). Un'altra entità, sempre clinica, era la rinite fungina allergica (AFRS). Sulla base di questa classificazione veniva poi impostato il trattamento e la gestione di questi pazienti.

Nati nel 2005, molti cambiamenti sono stati fatti nel modo in cui la CRS viene descritta, diagnosticata e soprattutto trattata. Grandi passi sono stati compiuti dagli autori di questi Position Paper già dal 2007 al 2012, ma un ulteriore cambio di passo è stato segnato dall'EPOS2020.

Al pari del cambiamento portato nella gestione di questi pazienti dalle scoperte sulla clearance mucociliare, il concetto di ostio naturale e quindi dall'introduzione della tecnica endoscopica endonasale negli anni '90, i nuovi concetti etiopatogenetici sull'infiammazione di tipo 2 e sulle potenzialità terapeutiche che questa scoperta pone in essere assumono i caratteri di una vera e propria rivoluzione nel modo di vedere (e quindi gestire) la rinosinusite cronica. Del resto, la molteplicità dei vari processi molecolari sottesi alla CRS non poteva essere più schematizzata con la semplice caratterizzazione fenotipica della dicotomia poliposi/non poliposi.

EPOS 2020 ha così introdotto il concetto di endotipo nella classificazione della CRS, così che la patologia e quindi il paziente non vengano più inquadrati solo sulla base della clinica ma anche e soprattutto in base al tipo di infiammazione sottesa alla manifestazione fenotipica: si distinguono così fundamentalmente le forme di tipo 2 e quelle non di tipo 2.

Nell'ambito di un ambulatorio rinologico il paziente può accedere per un trattamento primario, secondario (fallimento della terapia medica), ma anche terziario (fallimento della terapia chirurgica: recidiva). Lo specialista deve saper adattare le terapie proposte in base anche a questi criteri, seguendo un ben preciso algoritmo diagnostico-terapeutico.

Partendo dai meccanismi fisiopatologici macroscopici, prima di arrivare alla classificazione dei diversi endotipi, è ancora necessario ricordare quali siano i cardini delle manifestazioni della patologia rinosinusale e come si instauri il cosiddetto ciclo patologico nasale.

Gli elementi da considerare sono:

- 1) L'ostruzione degli osti naturali dei seni paranasali;
- 2) I difetti del trasporto muco-ciliare
- 3) L'alterazione delle caratteristiche del muco nasale.

## FISIOPATOLOGIA DEI SENI PARANASALI

1) Il primo aspetto patogenetico riguardante la pervietà degli osti naturali dei seni paranasali. L'ostruzione degli osti di comunicazione può essere determinata da fattori meccanici (deviazione del setto, poliposi, neoplasie, corpi estranei, atresia coanale o altre malformazioni congenite) ma più frequentemente è dovuta a situazioni flogistiche o di altra natura che inducono edema della mucosa. Il punto più critico è a livello del meato medio, dove è situato l'ostio di comunicazione dei principali seni (mascellari, etmoidali anteriori e frontale).

- 2) La mucosa della cavità nasale e dei seni paranasali è costituita da epitelio pseudostratificato con cellule ciliate, mucipare, striate e basali. La cellula ciliata rappresenta il citotipo più differenziato e maggiormente rappresentato (ne ricopre infatti l'80%). Le ciglia, mediante movimenti ritmici e metacronali, alla frequenza media di 500 battiti al minuto, provocano il continuo avanzamento dello strato mucoso sovrastante (trasporto muco ciliare-TMC). Alcuni difetti di TMC possono essere secondari a patologie congenite (sindrome delle ciglia immobili, sindrome di Kartagener, fibrosi cistica), o più spesso indotti dalle frequenti infezioni batteriche o virali. Il risultato di un insufficiente TMC è l'accumulo di secrezioni mucose che favorisce l'impianto e la moltiplicazione di una flora batterica patogena e l'intervento delle cellule della flogosi, rappresentate in particolare da numerosi neutrofilii.
- 3) L'ipersecrezione delle ghiandole mucose, correlata alla quasi costante presenza di metaplasia mucipara, ed il rallentamento (o il blocco) del TMC, sono responsabili del cambiamento dei caratteri fisico-chimici dell'essudato: aumentano della viscosità e riducono il pH, condizioni che a loro volta accentuano l'ostruzione degli osti e i difetti del TMC. Questo è il ciclo sinusale patologico, che determina l'instaurarsi della

flogosi cronica. Tali condizioni sono indubbiamente comuni in tutte le età, ma la più frequente ricorrenza di flogosi virali del bambino rende decisamente più a rischio di sinusite tale popolazione, nella quale non vanno peraltro sottovalutate le frequenti condizioni di immaturità immunologica.

I patogeni coinvolti nella rinosinusite cronica sono *S. pneumoniae* (10-25%), *H. influenzae* (30-50%) e *M. catarrhalis* (2-5%), ma non è infrequente l'isolamento di una flora batterica mista, composta sia da batteri aerobi (oltre all'inferral trio anche *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* [*S. aureus*]) sia da anaerobi obbligati come *Bacteroides* e *Fusobacterium*. Negli individui immunocompromessi si può isolare *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Aspergillus* spp. e *Candida* spp. La componente virale gioca sicuramente un ruolo minore (sebbene non trascurabile) nelle forme croniche; vengono chiamati in causa per lo più quelli respiratori come il Rhinovirus, Coronavirus, Adenovirus e i virus influenzali. Sicuramente il ruolo dello pneumologo in una visione multidisciplinare della CRS è fondamentale: si considera una prevalenza dell'asma bronchiale di circa il 20% dei pazienti con CRSsNP, contro il solo 8% della popolazione generale europea. Andando a guardare la percentuale di pazienti asmatici con CRSwNP, questa aumenta sensibilmente arrivando a circa il 50% dei pazienti. Nella CRS, si tratta soprattutto di forme *late-onset*. Inoltre, gran parte di questi pazienti presentano atopia. Infatti circa il 50% dei pazienti con CRS è atopico, contro circa il 30% della popolazione generale. Del resto, le malattie allergiche sono in continuo e costante incremento epidemiologico, tanto che in alcune aree del pianeta arrivano a superare il 50% della popolazione. Quindi, partendo da questa constatazione, appare chiaro da un punto di vista clinico che sia frequente trovare soggetti allergici affetti da altre patologie, soprattutto a carico delle vie aeree. Nella risposta allergica si ha la cosiddetta "polarizzazione Th2", con attivazione della produzione delle IgE-allergene specifiche e il richiamo ed attivazione delle cellule infiltranti, di cui la più caratteristica (quasi patognomica) è l'eosinofilo, la cui presenza è correlabile a molti parametri clinici, immunopatologici e

funzionali. In alcuni casi, l'esposizione all'allergene può determinare in questi soggetti la comparsa della cosiddetta "flogosi minima persistente", ossia uno stato infiammatorio cronico che si manifesta soprattutto come ostruzione nasale, ponendo quindi le basi per l'instaurarsi di un processo flogistico cronico rinosinusale.

Un altro elemento non trascurabile è l'intolleranza all'aspirina, presente in circa il 56% dei soggetti con CRSwNP. In questo panorama di comorbidità, è impossibile non considerare fondamentale la collaborazione dell'ORL con lo pneumologo, l'allergologo, il dermatologo, ma anche il reumatologo e il MMG (o il pediatra nelle forme infantili). Secondo alcune statistiche, la patologia rinosinusale è causa di circa l'1,5% di tutti gli accessi nello studio del medico di medicina generale: il MMG deve quindi stabilire per prima cosa quando sussista la necessità di sottoporre il paziente ad una valutazione specialistica in base alla gravità della malattia. Per fare questo, è utile che conosca percorsi chiari e strutturati per la gestione multidisciplinare di questa patologia.

All'interno di centri di terzo livello dovrebbero pertanto essere previsti dei board multidisciplinari per la gestione delle patologie delle vie aeree, al pari di quanto avviene per le patologie oncologiche. Da qui l'importanza di percorsi definiti e strutturati in maniera uniforme all'interno dei vari centri al fine di fornire la migliore assistenza possibile a tutti i pazienti.

## **PATOLOGIA PEDIATRICA**

Nei bambini si ritrovano soprattutto forme acute, con un quadro clinico eterogeneo: rinorrea anteriore e posteriore, ostruzione nasale, febbre, alitosi, cefalea, dolore al volto, dolore orbitale, edema facciale, edema più o meno marcato a livello della regione periorbitale, tosse. Tali sintomi tuttavia variano per quanto attiene all'espressività clinica in base all'età del soggetto e al seno/i interessati dal processo flogistico, nonché alla gravità del quadro clinico.

Nel corso dell'età evolutiva, i seni paranasali crescono modificando la loro topografia e dimensione in concomitanza con lo sviluppo del massiccio facciale. La topografia e la dimensione dei seni paranasali dipendono quindi dall'età e, nel medesimo soggetto, è

possibile riscontrare un'asimmetria tra un seno ed il suo contro laterale. Le cellule anteriori dell'etmoide iniziano a comparire già al terzo mese di vita fetale, sono quindi presenti alla nascita e intorno all'età di 6 anni circa hanno praticamente raggiunto le dimensioni dell'adulto. La parte più costante dell'etmoide è la parete laterale o lamina papiracea. Per la stretta contiguità con le strutture orbitarie, l'infiammazione dell'etmoide spesso si esprime con edema periorbitale ed è inoltre gravata da un elevato rischio di interessamento della parete orbitale e delle strutture endoorbitarie.

Anche il seno mascellare si sviluppa precocemente essendo già presente nei primi mesi di vita. Dai 3 anni di vita il seno subisce un rapido sviluppo, mentre, in seguito, si registra soltanto una crescita modesta che si completerà negli anni successivi.

Alla nascita, il seno frontale non è invece presente ed è possibile evidenziarlo solo dopo il 2°-3° anno di vita. In genere, lo sviluppo è completo prima dell'adolescenza. Anche il seno sfenoidale inizia a svilupparsi tardivamente intorno al terzo anno di età estendendosi posteriormente verso la sella turcica e completa il suo sviluppo in età adolescenziale, rappresenta il seno con il più serio rischio di complicanze.

Appare chiaro che nei primi anni di vita prevale la patologia a carico dell'etmoide e del mascellare e che l'infiammazione del frontale e dello sfenoide costituiscono, per contro, una patologia tipica dell'età adolescenziale e adulta.

Dunque nei bimbi più piccoli i sintomi nasali risulteranno prevalenti (per non dire esclusivi) poiché solo i seni etmoidali e mascellari sono ampiamente sviluppati; inoltre, di regola, si associano alla tosse, dovuta allo scolo retronasale del muco stesso. Questo può provocare una sindrome rinobronchiale: considerare e trattare adeguatamente, se presente, la rinosinusite in presenza di manifestazioni di broncostenosi ricorrente che non trovino precisa giustificazione e che non rispondano ad una corretta ed adeguata terapia antiasmatica.

Il sintomo cefalea è raramente presente nei primi anni di vita; risulta invece più frequente nel paziente in età adolescenziale.

Anche nel paziente pediatrico, di fronte ad una rinosinusite persistente/ricorrente e/o ad una pansinusite, andranno sempre ricercate, oltre a possibili condizioni locali favorevoli (es. una marcata ipertrofia adenoidea), anomalie anatomiche delle ossa della cavità nasale, poliposi nasale, ma anche cause sistemiche (allergia, fibrosi cistica, discinesia

ciliare - isolata o nel contesto della sindrome di Kartagener, difetti immunitari - soprattutto a carico dell'immunità umorale)

## **PERCORSO DIAGNOSTICO**

Risulta di fondamentale importanza la creazione di un percorso sequenziale che consenta una corretta tipizzazione del meccanismo patogenetico ottimizzando le spese sanitarie. A questo scopo le indagini diagnostiche possono essere suddivise in differenti livelli di complessità e il passaggio ad indagini di livello superiore deve essere indirizzato dai risultati del livello precedente o dalla inefficacia delle misure terapeutiche adottate.

### **A) PRIMO LIVELLO**

Sono le indagini che consentono la diagnosi di rinosinusite cronica e forniscono indicazioni sulla severità della patologia. Dai risultati delle indagini di primo livello può essere proposta una terapia o l'indicazione ad indagini di secondo livello.

Il primo livello è costituito da : Anamnesi, test di qualità di vita, endoscopia nasale.

#### **A1) ANAMNESI**

La raccolta anamnestica risulta di fondamentale importanza in tutti i campi della medicina. Nell'approccio al paziente con sospetta rinosinusite cronica va applicata la definizione di rinosinusite fornita dalle linee guida EPOS: presenza di un'inflammatione naso sinusale caratterizzata dalla presenza di due o più sintomi almeno uno dei quali deve essere blocco/ ostruzione / congestione nasale o rinorrea associati più o meno a pressione o dolore facciale e più o meno a riduzione o perdita dell'olfatto. Altri sintomi associati possono essere faringodinia, tosse, disfonia, malessere generale e febbre. Se il paziente rientra in queste caratteristiche sintomatologiche per definire la rinosinusite come cronica la sintomatologia deve perdurare da almeno 12 settimane<sup>(1)</sup> La lateralità della sintomatologia consente di sospettare una patologia isolata o una forma diffusa. Oltre alla raccolta anamnestica specialistica risulta indispensabile raccogliere informazioni sulla presenza di eventuali patologie correlabili con la sinusite come la coesistenza di allergie, sintomi asmatici, orticaria e di reflusso gastro esofageo. La presenza di una o più di queste condizioni può orientare il percorso diagnostico sulla ricerca dei meccanismi che regolano l'immunoflogosi responsabile della patologia.



Vanno altresì raccolte informazioni sulle condizioni generali di salute del paziente prestando particolare attenzione alle patologie che possono orientare verso una diagnosi di rinosinusite cronica secondaria come a quelle condizioni morbose che possono condizionare e/o limitare le opzioni terapeutiche percorribili.

L'anamnesi farmacologica generale ci fornisce ulteriori informazioni sullo stato generale di salute del paziente. La raccolta dei dati anamnestici sui trattamenti farmacologici pregressi della rinosinusite deve essere condotta differenziando tra terapie transnasali sia in termini di durata che aderenza alla terapia e terapie steroidee sistemiche calcolando il numero di cicli l'anno e la dose assunta/anno. Queste ultime informazioni sono di fondamentale importanza in quanto ci consentono di determinare l'efficacia della terapia come anche l'eccessivo utilizzo di cortisonici sistemici.

Vanno infine raccolti i dati su pregressi interventi chirurgici calcolando per le procedure transnasali il numero, la tipologia degli interventi eseguiti e la cronologia degli stessi.

Una attenta e corretta anamnesi ci fornisce le informazioni necessarie per iniziare a differenziare una rinosinusite cronica primaria da una secondaria così come a distinguere una forma isolata da una diffusa.

## **A2) QUESTIONARI DI QUALITÀ DI VITA**

La rinosinusite cronica determina importanti modificazioni della qualità di vita dei pazienti. Una quantificazione dell'impatto sulla qualità di vita risulta di fondamentale importanza per determinare la severità della immunoflogosi cronica ed impostare il percorso diagnostico terapeutico.

Numerose sono le scale proposte in letteratura per la quantificazione dei sintomi. Le più utilizzate sono la scala VAS (visual analogic score) generica, VAS sintomo specifica e lo Snot-22 (Sino-Nasal Outcome Test).

**VAS generica:** su una scala da 0 a 10 dove 0 corrisponde a nessun impatto si chiede al paziente quanto i sintomi della rinosinusite impattano sulla qualità di vita. Un valore maggiore a 7 viene considerato come espressione di una forma severa<sup>(2)</sup>

**VAS sintomo specifica:** su una scala da 0 a 10 dove 0 corrisponde a nessun impatto si chiede al paziente quanto il singolo sintomo della rinosinusite impatta sulla qualità di

vita. Vengono analizzati sintomi quali l'ostruzione respiratoria nasale, i disturbi dell'olfatto la rinorrea. Un valore maggiore a 7 viene considerato come espressione di una forma severa<sup>(3)</sup>

**Snot-22** : vengono poste 22 domande con una gradazione dell'impatto da 0 a 5 dove 0 corrisponde a nessun sintomo. Il periodo temporale in esame riguarda le ultime due settimane. Otto domande riguardano sintomi nasali, 4 sintomi non nasali e 10 quanto i sintomi impattano sullo stato psicofisico. Un valore maggiore di 50 viene considerato come una espressione di una forma severa<sup>(4-5)</sup>

### **A3) ENDOSCOPIA**

L'endoscopia nasale è un momento diagnostico fondamentale per poter valutare in modo accurato e dettagliato le cavità nasali e poter definire con precisione la presenza e la tipologia di eventuali patologie. L'utilizzo di filtri come NBI (Olympus) e Spectra (Storz) che enfatizzano la vascolarizzazione dei tessuti può fornire informazioni per la diagnosi differenziale tra forme flogistiche e neoplastiche<sup>(6)</sup>. L'endoscopia nasale deve essere considerata come un esame di primo livello nell'inquadramento rinologico.

La valutazione endoscopica può essere eseguita utilizzando ottiche rigide o flessibili<sup>(7)</sup>. Quando possibile si usano di preferenza le fibre ottiche rigide in quanto forniscono una migliore qualità di immagine, permettono di esaminare in modo più preciso fessure e meati nasali e consentono di utilizzare la seconda mano per manovre intranasali come l'aspirazione di secrezioni e prelievi per esami microbiologici e/o istologici. Una corretta valutazione endoscopica prevede una preparazione della mucosa nasale con una miscela di decongestionante e anestetico se si utilizzano ottiche rigide e con solo decongestionante se si utilizzano quelle flessibili.

Tempi diagnostici sono standardizzati e devono essere riprodotti nella sequenza corretta in tutte le valutazioni. Un primo tempo esamina il distretto respiratorio valutando dalla valvola nasale al rinofaringe il pavimento nasale, il meato inferiore, il turbinato inferiore, la porzione inferiore del setto nasale e la coana. Il secondo tempo valuta il comparto mediale visualizzando la porzione media e superiore del setto nasale, la testa del turbinato medio, la doccia olfattoria e la porzione esplorabile del recesso sfeno etmoidale. Il terzo tempo esamina la parete laterale del naso valutando il processo uncinato, la porzione esplorabile del complesso ostio meatale, la porzione inferiore del turbinato medio ponendo l'attenzione alla sua coda e l'area delle fontanelle

In caso di rinosinusite cronica si esamina la severità del processo immunoflogistico con sistemi di stadiazione semiquantitativi. I più utilizzati sono

**Nasal Polyp score:** Il Nasal Polyp Score è una classificazione endoscopica che valuta l'estensione di neoformazioni polipoidi all'interno delle cavità nasali. Questo sistema prevede una classificazione che va da 0 a 4, per cavità nasale, così distinto: 0, polipo non visibile; 1, polipo di piccole dimensioni confinato all'interno del meato medio; 2, multipli polipi che determinano ostruzione del meato medio; 3, polipi che si estendono oltre il meato medio, senza una ostruzione completa o che si estendono sino al recesso sfenoetmoidale; 4, poliposi nasale massiva. Viene definito grave un quadro clinico che presenta un Nasal Polyp Score  $\geq 5$ , ma con punteggio minimo di 2 per fossa nasale<sup>(8)</sup>.

**Lund Kennedy endo score:** questo score valuta la severità di tre dati obiettivi.

-Polipi nasali: 0 (assenza di polipi), 1 (polipi nel meato medio), 2 (polipi estesi alla cavità nasale)

-Edema: 0 (assente), 1 (lieve/moderato), 2 (degenerazione polipode)

-Secrezione: 0 (assente), 1 (sierosa), 2 (mucosa- mucopurulenta)

Il punteggio risulta dalla somma di entrambe le fosse nasali<sup>(9)</sup>.

## **B) SECONDO LIVELLO**

Il primo livello consente di porre diagnosi di rinosinusite cronica e fornisce informazioni sulla severità della patologia mediante l'utilizzo di score specifici.

I criteri di primo livello che definiscono una rinosinusite come severa sono:

VAS  $\geq 7$ ; SNOT 22  $\geq 50$ ; NPS  $\geq 5$

Le valutazioni di secondo livello consentono una tipizzazione (endotipizzazione) della immuno flogosi che regola il processo patologico e consente di personalizzare in modo preciso le scelte terapeutiche<sup>(1)</sup>.

In caso forme lievi /moderate in pazienti già endotipizzati o pazienti non endotipizzati ma che non presentano comorbidità e/o che non hanno abusato di steroidi sistemici può essere proposta una terapia medica secondo le linee guida EPOS (adequate medical therapy). In caso di forme moderate/severe sia in pazienti non endotipizzati che in quelli

endotipizzati ma che non hanno migliorato gli score con la terapia risultano a necessari ulteriori accertamenti diagnostici.

### **Le indagini di secondo livello sono:**

citologia nasale, test allergologici, test dell'olfatto, esami radiologici ed esami ematici

Oltre ai sintomi specifici naso sinusali deve essere valutata la severità e il grado di controllo dell'asma in quanto rappresenta la comorbidità principale delle rinosinusiti croniche.

### **B1) CITOLOGIA NASALE**

La citologia nasale è una metodica diagnostica di grande utilità in ambito rinoallergologico. Essa permette di rilevare le variazioni cellulari di un epitelio esposto a irritazioni (fisico-chimiche) <sup>3 4</sup> acute o croniche, o flogosi di diversa natura (virale, batterica, fungina o parassitaria), e da circa un secolo costituisce oggetto di interesse, sia in ambito clinico sia scientifico. Infatti, numerosa è stata la letteratura scientifica riguardante lo studio citologico nelle patologie nasali, e in particolare delle rinopatie vasomotorie allergiche e non allergiche, con un notevole contributo al chiarimento di alcuni dei meccanismi fisiopatologici alla base delle riniti allergiche, oltre che a identificare nuove entità nosologiche quali, ad esempio, le riniti non allergiche con eosinofili (non-allergic rhinitis with eosinophils – NARES), con mastcellule (non-allergic rhinitis with mast cell – NARMA) le forme neutrofile (non-allergic rhinitis with neutrophils – NARNE) ed infine le eosinofilo-mastocitarie (non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cell – NARESMA). La diagnostica citologica si basa su un assioma fondamentale: la mucosa nasale, nell'individuo sano, è costituita dai quattro citotipi che normalmente compongono l'epitelio pseudostratificato ciliato precedentemente descritto; non presenta mai altri elementi cellulari tranne che sporadici neutrofili. Il riscontro, nel rinocitogramma, di eosinofili, mastcellule, batteri, spore ed ife micotiche, sarà un chiaro segno di patologia nasale<sup>(10)</sup>. Pertanto, la citologia nasale è sempre più frequentemente impiegata nello studio delle rinopatie vasomotorie allergiche e non, riniti infettive ed infiammatorie. Ad aumentare l'interesse per questa diagnostica ed a permetterne la diffusione, hanno contribuito diversi fattori: da un lato la semplicità con cui vengono realizzati i prelievi, dall'altro, la scarsa invasività, che consentono l'eventuale ripetizione dell'esame, spesso necessaria nel follow-up delle patologie vasomotorie e nel monitoraggio dell'efficacia di alcuni trattamenti medico-chirurgici. Essendo una metodica semplice, sicura, non

cruenta, poco costosa, presenta le caratteristiche ideali per un'applicazione ambulatoriale, da effettuare in tutte le fasce di età.

Il prelievo citologico consiste nella raccolta di cellule superficiali della mucosa nasale e ciò può essere effettuato sia con l'ausilio di un tampone sterile (tampone comunemente utilizzato per eseguire un tampone orofaringeo), sia con l'utilizzo di una piccola curette (scraping) in materiale plastico monouso (Nasal Scraping®). Il campionamento va effettuato in corrispondenza della porzione media del turbinato inferiore, notoriamente sede del giusto rapporto tra cellule ciliate e mucipare ( $\frac{1}{4}$  a favore delle ciliate).

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

La tecnica di colorazione richiede un tempo di circa 30' anche se oggi sono disponibili sistemi di colorazione rapida (MGG QUICK STAIN – Bio-Optica® – Milano, Italia) che, in un tempo estremamente breve (20-30''), permettono una buona colorazione cellulare. L'osservazione del vetrino viene effettuata mediante l'utilizzo di un comune microscopio ottico, purché provvisto di obiettivo capace di ingrandire sino a 1000X. Per l'analisi del rinocitogramma si procede con una lettura per campi (non meno di 50), al fine di reperire gli elementi cellulari importanti ai fini della diagnosi (eosinofili, mastcellule, neutrofili, batteri, spore ecc.), calcolando, al termine della lettura, la percentuale di essi<sup>(11)</sup>.

## **B2) TEST ALLERGOLOGICI**

L'infiammazione allergica locale è stata proposta come parte del meccanismo fisiopatologico che può portare allo sviluppo di rinosinusite cronica (CRS) o che può aumentarne la gravità, specialmente nella CRS con polipi nasali (CRSwNP) e nella rinosinusite fungina allergica (AFRS).<sup>(12)</sup>

Diversi studi hanno dimostrato, infatti, che l'epitelio delle vie aeree superiori rappresenta non solo una parete meccanica contro i patogeni attraverso la clearance mucociliare ma anche una barriera immunologica che modula la risposta immunitaria innata attraverso la

produzione di citochine.<sup>(13)</sup>

Una accurata diagnosi della sensibilizzazione IgE-mediata agli allergeni è fondamentale per quantizzare gli indici prognostici nei pazienti con rinosinusite cronica.

Il principale metodo diagnostico è rappresentato dai test cutanei (prick test, test intradermici e tecniche miste) mentre esami di secondo livello sono: test in vitro delle IgE sieriche (totali e specifiche), test di degranolazione dei basofili (BAT) e test di provocazione nasale.

## **TEST CUTANEI**

Il Prick Test rappresenta l'esame gold standard per la diagnosi di allergia di tipo I, immediata, IgE-mediata. È un test sicuro e a basso costo con un'elevata sensibilità e una buona specificità se eseguito e interpretato correttamente.

Gli allergeni utilizzati per l'esecuzione del test devono essere pertinenti l'area geografica e preferibilmente andrebbero utilizzati solo estratti standardizzati. Attualmente, gli estratti standardizzati disponibili includono peli di gatto, pelle di gatto, acari (*Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides pteronyssinus*), ambrosia corta, graminacee (Bermuda, Kentucky bluegrass, segale perenne, frutteto, fleolo, festuca dei prati, cima rossa, dolce primaverile) betulla e nocciolo.

Il test cutaneo non deve essere eseguito su siti cutanei con dermatite attiva, dermografismo grave e tatuaggi. Prima dell'esecuzione del test cutaneo è raccomandata la sospensione di alcuni farmaci per evitare effetti soppressivi sulla risposta immediata al test, in particolare si raccomanda: sospensione di antistaminici anti h-1 sette giorni prima, anti h2 24 ore prima antidepressivi con attività anti h1 sette giorni prima e steroidi topici nasali 3 settimane prima.

L'area di esecuzione del test è rappresentata dalla parte volare del braccio, questa viene pulita e disinfettata con alcol e lasciata asciugare. Dopo aver contrassegnato i siti cutanei per posizionare le gocce di estratto con numeri o codici ad una distanza minima di 2,5 cm tra l'uno e l'altro ed evitando le aree a 5 cm dal polso e a 3 cm dalla fossa antecubitale, gli estratti allergenici vengono applicati sulla pelle. Viene introdotto, quindi, un ago con un angolo di 45°- 60° rispetto alla pelle ottenendo la penetrazione di piccole quantità di

estratto allergenico appena sotto l'epidermide.

A causa della variabilità inter-paziente nella reattività cutanea, è necessario includere controlli negativi e positivi contemporaneamente agli allergeni in ogni valutazione del test cutaneo. Le soluzioni di controllo positivo (fosfato di istamina, utilizzato a una concentrazione di 5,43 mmol/L o 2,7 mg/mL, equivalente a 1 mg/mL di istamina base) sono utilizzate per rilevare la soppressione da farmaci o malattie e rilevare i pazienti scarsamente reattivi all'istamina.

Il controllo negativo (soluzione fisiologica o albumina sierica umana glicerinata al 50%) rileverà anche la reattività traumatica indotta dal dispositivo per il test cutaneo (con un pomfo che può avvicinarsi a un diametro di 3 mm con alcuni dispositivi) e/o dalla tecnica del tester o la presenza di dermografismo.

La reazione cutanea deve essere valutata a 15-20 minuti dall'inoculazione degli allergeni. La lettura e la valutazione dei test cutanei utilizzando una scala arbitraria di 0-4 + è consigliata quando i criteri specifici per la scala vengono definiti nel form del test utilizzato, altrimenti il metodo più oggettivo e riproducibile raccomandato dalla WAO (World Allergy Organization) prevede la misurazione del pomfo in millimetri con un righello. La dimensione della reazione può essere definita come diametro medio del pomfo:  $D + d/2$  (con D che indica il diametro maggiore del pomfo e d indica il diametro maggiore ortogonale a D). La presenza di pseudopodi potrà essere contrassegnata separatamente.

Nei pazienti con forte sospetto clinico di malattia IgE-mediata con Prick Test negativo può essere preso in considerazione il test intradermico (IDT) che di solito non è richiesto per la diagnosi di allergia respiratoria.

IDT è importante per rivelare sia l'allergia immediata mediata da IgE che l'ipersensibilità di tipo ritardato. Quando viene utilizzato per la diagnosi di allergia di tipo 1, è caratterizzato da un aumentato rischio di reazioni avverse, quindi per questo motivo è generalmente limitato a un ambiente clinico in cui attrezzature e trattamento di urgenza sono prontamente disponibili.<sup>(14-15)</sup>

## **TEST IN VITRO**

La diagnostica allergologica in vitro trova indicazione nei casi di discordanza tra clinica e

skin prick test, inoltre la ricerca delle IgE nel siero (RAST e suoi equivalenti) trova indicazione in patologie cutanee come dermatite atopica, eritrodermia, dermatografismo, che impediscono l'esecuzione del prick test e quando vi sia necessità di terapia antistaminica o steroidea continuativa.

La diagnostica in vitro si avvale di:

- o Test specifici (dosaggio IgE-specifiche)
- o Test aspecifici (dosaggio IgE-totali)

Un aumentato livello di IgE totali non è sempre predittivo di allergopatia in quanto molte altre variabili (infestazioni parassitarie, infezioni, malattie infiammatorie croniche, neoplasie, mielomi, fattori ambientali, fumo di sigaretta attivo e passivo) possono indurre un aumento dei livelli di IgE totali. Pertanto per la diagnosi di allergia respiratoria è raccomandato l'utilizzo di test specifici che utilizzino metodiche di tipo "quantitativo".

Il vantaggio della metodica di tipo quantitativo, data la sua standardizzazione e riproducibilità, è rappresentato dalla possibilità teorica di individuare, in soggetti selezionati, dei *cut-off* specifici per vari allergeni, in base ai quali predire una maggiore o minore probabilità di comparsa di sintomi dopo esposizione.

## **BAT**

I test cellulari svolgono un ruolo crescente all'interno dei test diagnostici allergologici in vitro, in particolare in caso di risultati equivoci e/o negativi ottenuti con i test in vitro e in vivo sistemici.

I basofili, come i mastociti, sono riconosciuti come importanti cellule effettrici nelle risposte di ipersensibilità immediata. I basofili esprimono il recettore IgE ad alta affinità, trasportano anticorpi IgE specifici sulla loro superficie e degranulano quando l'allergene reticola questi complessi. La degranolazione dei basofili può essere rilevata e quantificata mediante citometria a flusso.

Di grande vantaggio, in particolare rispetto ai test diagnostici degli anticorpi IgE in vitro, è il fatto che il BAT valuta i meccanismi sia IgE-dipendenti che reazioni non mediate da IgE.



Un vantaggio rispetto al prick test è che gli antistaminici non influenzano l'outcome del BAT test, per cui questi farmaci non devono essere sospesi prima del test.<sup>4</sup>

## **TEST DI PROVOCAZIONE NASALE**

Vi sono prove che i test allergologici sistemici potrebbero non riflettere sempre la fisiopatologia nasale, infatti in alcuni pazienti con sintomatologia allergica nasale i test allergologici sistemici possono risultare negativi nonostante siano presenti IgE nella cavità rinosinusale descrivendo una condizione definita come "rinite allergica locale" o "entopia".<sup>(16)</sup>

Gli estratti allergenici possono essere applicati sulla mucosa nasale per provocare sintomi e per dimostrare clinicamente la rilevanza della sensibilizzazione IgE-mediata (come identificata da test cutanei o da parametri in vitro) in pazienti con rinite allergica.

Questi test sono utili per confermare la diagnosi di malattia allergica sottostante, se dall'anamnesi clinica, i test cutanei e le determinazioni di IgE specifiche non sono conclusivi. Purtroppo, ancora non è disponibile una completa standardizzazione della tecnica e sono necessarie ulteriori convalide di queste procedure.<sup>(15)</sup>

## **B3) TEST OLFATTOMETRICI**

I disturbi di olfatto possono influire negativamente sulla qualità della vita. L'olfatto non solo aiuta a distinguere e apprezzare i diversi sapori dei cibi, e quindi importante nella alimentazione, ma è anche necessario nelle relazioni interpersonali nonché per la sicurezza personale in termini di percezione tempestiva di odori allarmanti come una fuga di gas o il fumo di un incendio.

I pazienti con rinosinusite cronica e allergie convivono spesso con questi sintomi debilitanti. I disturbi di olfatto possono essere distinti in disturbi di tipo quantitativo e qualitativo.

La disfunzione quantitativa comprende: 1. Anosmia (perdita completa dell'olfatto) e iposmia (perdita parziale dell'olfatto). Questi possono derivare da diverse cause, le più comuni sono le infezioni virali, patologie naso-sinusali, disordini ormonali, traumi cranici ma possono anche essere un campanello di allarme di disturbi cognitivi quali Parkinson, Alzheimer e Sclerosi Multipla.

La disfunzione qualitativa include parosmia e la phantosmia.

### **Valutazione clinica:**

La prevalenza di disturbi di olfatto è del 60-80% nella CRS (più comune nella rinosinusite cronica polipoide che senza. [rif: Ahmed OG, Rowan NR. Disfunzione olfattiva e rinosinusite cronica. Allergy Clin North Am. 2020;40(2):223-32 .

Diversi metodi sono stati utilizzati per valutare la funzione o la disfunzione olfattiva [ ref. Desai M, Oppenheimer J. The Importance of Considering Olfactory Dysfunction During the COVID-19 Pandemic and in Clinical Practice. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):7-12. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.036. Epub 2020 Oct 28]

e può essere elencato in generale in 2 tipi:

1. Valutazione soggettiva
2. Valutazione oggettiva

### **1. VALUTAZIONE SOGGETTIVA**

Si tratta di questionari sui disturbi olfattivi: questi questionari aiutano a ottenere dati statistici ed epidemiologici su come la malattia influisce sulla qualità della vita.

Al fine di valutare l'intensità dei sintomi, vengono utilizzate scale validate riportate dai pazienti come Il test Sino-Nasal Outcome (SNOT-22), che è un questionario, validato anche in Italia, che misura la perdita dell'olfatto o del gusto (utilizzando una scala Likert a 5 punti) e le conseguenze della rinosinusite cronica come ridotta produttività, concentrazione e frustrazione.

[-Hopkins, C, Gillett, S, Slack, R, Lund, VJ, Browne, JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009; 34:447–454.

-Phillips, KM, Hoehle, LP, Caradonna, DS, Gray, ST, Sedaghat, AR. Minimal clinically important difference for the 22-item Sinonasal Outcome Test in medically managed patients with chronic rhinosinusitis. Clin Otolaryngol. 2018; 43:1328–1334.]

Limitazione: non affidabile in quanto l'autovalutazione può sottovalutare i risultati nei soggetti con scarsa percezione

## 2. VALUTAZIONE OGGETTIVA

TEST CHEMOSENSORIALI: Vengono eseguiti per determinare la natura precisa, il grado e la veridicità del disturbo olfattivo, oltre a favorire la consulenza e il monitoraggio dell'efficacia delle strategie di gestione. [ref: Doty RL. Measurement of chemosensory function. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Jun 28;4(1):11-28. doi: 10.1016/j.wjorl.2018.03.001]

I test olfattivi psicofisici possono essere suddivisi in categorie di soglia e sopra soglia. I test di soglia stabiliscono la più bassa concentrazione di un odore che può essere percepita

(soglia di rilevamento) o riconosciuta come qualità (soglia di riconoscimento).

(a) Prova della soglia di odore:

Test della soglia di rilevamento degli odori: uso più diffuso a causa dell'affidabilità e della suscettibilità relativamente elevate ai test a scelta forzata. Nei test clinici di soglia, l'alcool feniletilico (PEA) è l'odorante più comunemente impiegato. Presentazione manuale degli stimoli utilizzando dispositivi come lo sniffing Test.

Measurement of chemosensory function. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Jun 28;4(1):11-28. doi: 10.1016/j.wjorl.2018.03.001]

Test di discriminazione degli odori: questo test valuta se, indipendentemente dalla denominazione o dall'identificazione, un soggetto è in grado di percepire la differenza tra due o più odoranti in base alla loro qualità.

Test di identificazione dell'odore: ai pazienti viene chiesto di identificare l'odore corretto tra le scelte multiple fornite.

- Il test di identificazione dell'odore dell'Università della Pennsylvania (UPSIT) è un test "gratta e annusa" di 40 elementi, commercialmente noto come test di identificazione dell'odore. Sono disponibili anche versioni più brevi di UPSIT come NHANES che utilizza una versione a 8 elementi di questo test. Le versioni estese di Sniffing Test possono essere utilizzate anche per testare la qualità dell'olfatto.

Limitazioni: questi test richiedono molto tempo, sono costosi e richiedono medici esperti per l'applicazione e l'interpretazione dei test.

Altri esami strumentali includono l'elettrofisiologia e l'imaging funzionale, ma vengono utilizzati per la valutazione medico-legale o in contesti di ricerca. Questi test sono facili da eseguire, richiedono un tempo più breve e non richiedono abilità speciali.

#### **B4) ESAMI RADIOLOGICI**

Gli esami radiologici consentono di ottenere informazioni sui seni paranasali non esplorabili con l'endoscopia nasale. La Tc risulta il gold standard degli esami radiologici per patologie naso sinusali. La metodica è ormai standardizzata e prevede l'acquisizione di immagini in proiezioni assiale, coronale e sagittale con fette di spessore di 3mm o inferiori e con finestra sia per l'osso che per i tessuti molli. Il piano anatomico di riferimento per la ricostruzione delle proiezioni nei tre piani deve essere perpendicolare al palato osseo.

La TC del massiccio facciale nelle tre proiezioni e con finestra ossea fornisce dettagli anatomici fondamentali per la programmazione di un intervento chirurgico. Esami radiologici incompleti per l'assenza di proiezioni adeguate o errati per l'eccessivo spessore delle fette di acquisizione o per l'errata angolazione delle proiezioni devono essere ripetuti in quanto inadeguati per una programmazione chirurgica. Devono essere altresì ripetuti gli esami eseguiti oltre un anno prima dell'intervento o se è stata eseguita una procedura chirurgica naso sinusale dopo l'esecuzione della TC.

La TC del massiccio facciale rappresenta inoltre un utile strumento per la stadiazione di severità di malattia. Tra i vari sistemi di stadiazione radiologica il più utilizzato sia in trial clinici che nella pratica clinica quotidiana è il Lund Mackay score.

Lund Mackay score: si basa sulla valutazione dell'opacamento dei seni paranasali assegnando un punteggio per ogni seno interessato che va da 0 nessun opacamento,

1 opacamento parziale 2 opacamento totale ad eccezione del complesso ostiomeatale

dove sono previsti 0 aperto e 2 ostruito<sup>(9)</sup>. La somma dei singoli punteggi di entrambe le fosse nasali fornisce un valore che è indicativo della severità di malattia. Una rinosinusite cronica può essere considerata severa con uno score > 12.

Recentemente è stato proposto l'ACCES SCORE, un sistema di stadiazione che consente di valutare la completezza di un intervento chirurgico pregresso e fornisce un criterio di predittività per una futura revisione chirurgica. Questo sistema valuta i seni paranasali con uno score che va da 0 nessuna ulteriore chirurgia necessaria, 1 chirurgia eseguita ma non in modo adeguato, 2 nessuna chirurgia ad eccezione del complesso ostiomeatale dove sono previsti solo i valori 0 e 2 (X). La somma dei punteggi bilaterali fornisce indicazioni sul grado di completezza della pregressa chirurgia. Il confronto tra Lund Mackay score e l'ACCESS score potrebbe essere un utile strumento per indirizzare la strategia terapeutica più opportuna per il paziente.

La RM del massiccio facciale trova indicazione in caso di sconfinamento della flogosi oltre i bordi ossei dei seni paranasali o se è sospettata una neoplasia. Risulta di fondamentale importanza il quesito diagnostico posto al radiologo per indirizzare l'esame in modo ottimale. Utile chiedere al radiologo di includere nell'esame sequenze nelle diverse pesature con proiezioni anatomicamente comparabili (es T1 T2 T2flair in proiezione coronale).

#### **B4) ESAMI EMATICI**

Il dosaggio sierico di alcuni parametri è di fondamentale importanza sia nella diagnosi di inclusione per le forme di rinosinusite cronica primaria di tipo 2 che nella diagnosi differenziale con le forme vasculitiche. I risultati degli esami ematici non hanno tuttavia un valore assoluto ma devono essere correlati con la storia clinica del paziente.

Nelle rinosinusiti croniche primarie vengono dosati gli eosinofili periferici sia in termini assoluti che percentuali e la quantità di IgE totali<sup>(1)</sup>. Vengono considerate patologiche o sospetti valori degli eosinofili > 250 e di IgE totali >100. Per valori inferiori non si può comunque escludere una infiammazione di Tipo 2 in quanto i valori inferiori potrebbero essere correlati ad una fase non florida della immunoflogosi o potrebbero essere determinati da una recente terapia steroidea sistemica.

Nelle forme vasculitiche o autoimmunitarie vengono comunemente dosati autoanticorpi come ENA c-ANCA P-Anca ma per la complessità della diagnosi di queste patologie risulta raccomandabile una consulenza dell'immunologo e/o del reumatologo.

## **B5) PEAK NASAL INSPIRATORY FLOW**

**Il PNIF è un metodo che permette di misurare la quantità d'aria che riesce a passare attraverso ogni singola narice.**

**E' un'alternativa economica alla rinomanometria, è un flussometro inspiratorio portatile che misura l'ostruzione del passaggio nasale; misura il flusso inspiratorio nasale tra 30 - 370 L/min. Utilizza una semplice misurazione della velocità con cui l'aria può muoversi attraverso il naso quando si inala con forza. Funziona quando un paziente inala attraverso il naso provocando l'aspirazione dell'aria attraverso il misuratore, un cursore si sposta lungo la scala per indicare la velocità di inalazione. La portata raggiunta può essere rilevata verificando la posizione del cursore rispetto alla scala calibrata.**

**Peak Nasal Inspiratory Flow Meter (PNIF), consente un facile monitoraggio quotidiano da parte del paziente ovunque si trovi e fornisce una valutazione accurata della congestione nasale e della risposta al trattamento.**

## **B6) ASTHMA CONTROL TEST**

Valuta il grado di controllo dell'asma. Si basa su 5 domande specifiche con valori da 0 a 5 e la somma delle risposte fornisce utili informazioni sulla severità della principale comorbidity delle rinosinusiti croniche. Il grado di controllo dell'asma è un parametro fondamentale per la sicurezza del paziente. In caso di sospetto di asma grave non sotto controllo il paziente deve essere inviato al collega pneumologo per concordare una strategia terapeutica(Y) .

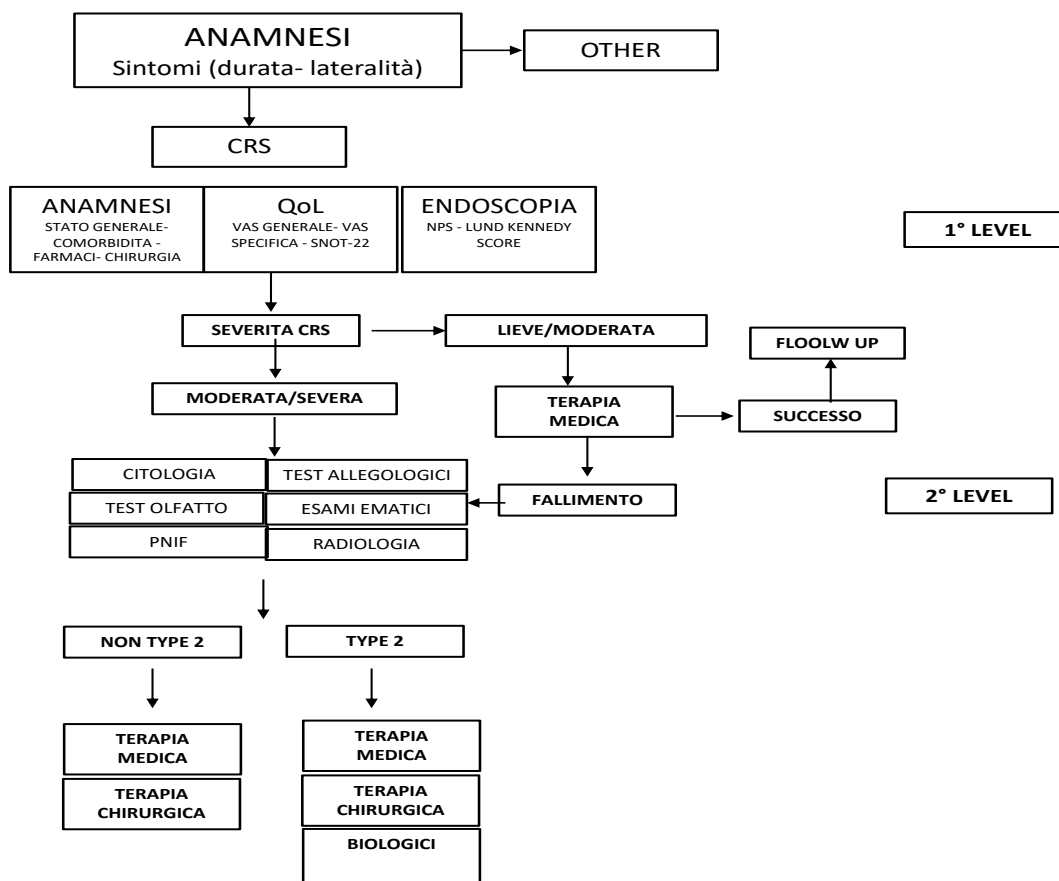
### **C) TERZO LIVELLO**

Ad un fallimento del percorso diagnostico terapeutico utilizzando le indagini di primo e di secondo livello o in presenza di risultati di dubbia interpretazione risultano necessari ulteriori approfondimenti in ambito multidisciplinare. Le indagini di terzo livello sono indirizzate verso il riconoscimento di patologie più rare che nella maggior parte dei casi sono inquadrabili come rinosinusiti croniche secondarie. Gli specialisti che possono essere coinvolti sono pneumologi, allergologi, immunologi, anatomopatologi, genetisti, nefrologi. Nell'ambito delle singole discipline devono essere individuati specialisti

dedicati con una esperienza specifica nello studio delle patologie sistemiche che abbiano anche un coinvolgimento naso sinusale.

Per la rarità di queste patologie e per la complessità delle indagini da eseguire questo tipo di percorso deve essere eseguito in centri di riferimento nazionale.

Prima di intraprendere un percorso multidisciplinare complesso risulta necessaria un'analisi accurata delle indagini eseguite verificando la corretta aderenza del paziente alla terapia proposta.



- 1) Fokkens W, Lund V, Mullol J, European Position Paper on R, Nasal Polyps g. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinol Suppl* 2020; 1-481
- 2) Hayes, M. H. S., and Patterson, D. G. (1921). Experimental development of the graphic rating method. *Psychol. Bull.* 18, 98–99.
- 3) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
- 4) Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP (2009) Psychometric validity of the 22-item sinonasal outcome test. *Clin Otolaryngol* 34(5):447–454
- 5) Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, and Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clin Transl Allergy*. 2018;3:8-32
- 6) Carobbio ALC, Vallin A, Ioppi A, Missale F, Ascoli A, Mocellin D, bagnasco D, Mora R, Peretti G, Canevari FRM. Application of bioendoscopy filters in endoscopic assessment of sinonasal Schneiderian papillomas. *Allergy Rhinol* 2021 Jun;11(6):1025-1028. doi: 10.1002/alr.22760. Epub 2021 Jan 12.
- 7) *Midwinter KI, Ahmed A, Willatt D. A randomised trial of flexible versus rigid nose endoscopy in outpatient sinonasal examination. Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001;26:281-3
- 8) Meltzer E, Hamilos D,L. Hadley J,A. et all. *Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials J Allergy Clin Immunol.* 2006 Nov;118(5 Suppl):S17-61. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.005
- 9) Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31(4):183-4.
- 10) Gelardi M ,Iannuzzi L, Quaranta N , Landi M and G. Passalacqua. Nasa cytology: practical aspects and clinical relevance, *Clinical & Experimental Allergy*. 2016, 46, 785–792
- 11) Gelardi M. Atlas of nasal cytology. 2012 Edi. Ermes – New York (USA) ISBN 978-1-4675-3035-4.
- 12) Tantilipikorn, P., Sompornrattanaphan, M., Suwanwech, T. & Ngaoteprutaram, P. Chronic Rhinosinusitis and Allergy: Increased Allergen Sensitization Versus Real Allergic Rhinitis Multimorbidity: a Systematic Review. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **20**, 19 (2020).
- 13) De Corso, E. et al. Clinical Evidence and Biomarkers Linking Allergy and Acute or Chronic Rhinosinusitis in Children: a Systematic Review. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **20**, 68 (2020).



14)Patel, G. & Saltoun, C. Skin testing in allergy. Allergy Asthma Proc. **40**, 366–368 (2019).

15)Ansotegui, I. J. et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. World Allergy Organ. J. **13**, 100080 (2020).

16)Marcus, S., Roland, L. T., DelGaudio, J. M. & Wise, S. K. The relationship between allergy and chronic rhinosinusitis: Allergy and CRS. Laryngoscope Investig. Otolaryngol. **4**, 13–17 (2019).

X)Reitsma S, Adriansen G.F.J.P.M, Cornet M.E, van Haastert R.M, Raftoplulos M.H, Fokkens W.J. The Amsterdam Classification of Completeness of Endoscopic Sinus Surgery (ACCESS): a new CT-based scoring system grading the extent of surgery. Rhinology. 2020;58(6):538-543

Y)Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol 2004 (113

## TRATTAMENTO

La gestione del paziente con CRS con e senza polipi deve prevedere un approccio multidisciplinare anche nell'individuazione della terapia farmacologica. Il trattamento più idoneo per il paziente viene identificato dall' otorinolaringoiatra a seguito di una consultazione, se necessario anche da parte del collega pneumologo e allergologo/immunologo con l'*equipe* ambulatoriale in modo da avere una valutazione sistemica e un quadro completo della patologia rinosinusale con possibile interessamento di altri ambiti.

Il trattamento viene impostato sulla base di quanto raccomandato dalle più recenti raccomandazioni EPOS e Euforea per la gestione della rinosinusite cronica; per lo più rispettando i vari endotipi, fenotipi e le possibili comorbidità presenti; consigliando un approccio perlopiù progressivo alla terapia farmacologica e chirurgica.

L'impostazione di una terapia da parte dei care giver, specialmente se terziari, deve prendere in considerazione la medicina di precisione e dunque alla base avere una diagnostica che permetta l'endotipizzazione e fenotipizzazione della CRS.

Difficile la stesura del PDTA riguardante la parte di terapia basata su concetto abbastanza nuovo in letteratura che differenzia l'approccio in infiammazione di tipo 2 versus non di

tipo 2 che in sostanza si basa però solo su CRSwNP e non su CRSsNP. Inoltre la maggior parte della letteratura e delle linee guida non adottano questa divisione al momento.

Per semplificare e rendere più adottabile nella pratica clinica la parte di terapia di questo PDTA sarà incentrato su terapia di più largo utilizzo e con la maggior evidenza. Fondamentale però sottolineare l'importanza di un inquadramento all'inizio del percorso medico-paziente almeno di quelle CRS che vengono valutate moderate/severe (vedi flow chart diagnosi) e in modo da poter, sin da subito, identificare le terapie più adeguate dell'individuo- senza dover attraversare lunghi periodi di "trial and error".

Compliance and Counseling:

Al centro di una ottimale gestione terapeutica dovrà necessariamente trovarsi il counseling del singolo paziente, volto al potenziamento di un rapporto di fiducia paziente-medico e che prenda in considerazione le prospettive della patologia, le preferenze e le paure dell'individuo. Inoltre questo premetterebbe di tematizzare le difficoltà di compliance, specialmente riguardo alle terapie estremamente costose come i farmaci biologici.

## ***Terapia locale***

### *Corticosteroidi Nasali*

Numerosi sono gli studi per quanto riguarda l'utilizzo di corticosteroidi nasali con una grande varietà di dati disponibili su questo tipo di terapia sia per quanto riguarda l'efficacia che per quanto riguarda la sicurezza.

Sono stati analizzati diversi devices per la somministrazione del (spray, gocce, aerosol, irrigazioni...), diverse molecole (triamcinolone, mometasone furoato, idrocortisone, budesonide, desametasone...) e diversi schemi posologici.

I risultati mostrano che non ci sono differenze significative per quanto riguarda le diverse molecole utilizzate, ne per quanto riguarda l'efficacia, tantomeno per la sicurezza dei trattamenti.

Anche i metodi di erogazione del farmaco sono equivalenti, lo spray nasale è sicuramente di più facile somministrazione e migliora la compliance del paziente. Le irrigazioni con

utilizzo di erogatore ad alta pressione possono essere utili nei pazienti pluri-operati che presentano ampi spazi anatomici da raggiungere con la terapia (1)

La somministrazione di corticosteroidi nasali migliora la qualità di vita e i sintomi nasali in generale se usata sul lungo periodo e con continuità. Nei pazienti con CRSwNP riduce la dimensione dei polipi (2) e la ricorrenza post chirurgica

Queste terapia sono ben tollerate e sicure. Non sono stati descritti eventi avversi maggiori. Le complicanze minori che possono accadere sono epistassi, ulcere settali (3,4).

Non sono stati riportati casi di aumento di pressione intraoculare ne di cataratta secondaria (5).

In conclusione, la terapia con corticosteroidi nasali dovrebbe essere somministrata a tutti i pazienti con CRSwNP e CRSsNP al fine di mitigare la sintomatologia, ridurre la flogosi locale e prevenire le recidive chirurgiche.

### *Lavaggi Nasali*

I lavaggi nasali hanno un ruolo importante nella terapia delle CRS. Hanno il ruolo di rimuovere croste e muco, migliorare la clearance muco-ciliare, promuovere l'attività del battito ciliare, rimuove il biofilm, gli allergeni e mediatori flogistici presenti sulla mucosa e migliora l'idratazione del sol.

Esistono molti devices in commercio che erogano la soluzione salina a diverse pressioni. Le docce nasali ad alta pressione sono più efficaci nell'irrigazione dei seni mascellari e dei recessi frontali, soprattutto nei pazienti sottoposti a chirurgia endoscopica (6), permettono inoltre di svolgere un ruolo importante nella rimozione del biofilm che spesso colonizza le cavità chirurgiche.

La soluzione ipertonica utilizzata con spray ha miglior effetto per quanto riguarda la congestione nasale e le secrezioni nasali posteriori (post nasal drip) con miglioramento del sintomo della tosse associata (7). Per i lavaggi possono essere utilizzate anche soluzioni con Ringer lattato, acido ialuronico, xilitolo, xiloglucano (8, 9)

1. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:527-34.
2. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol. Head & Neck Surg.* 1998;124:513-
3. Vlckova I, Navratil P, Kana R, Pavlicek P, Chrbolka P, Djupesland PG. Effective treatment of mild- to-moderate nasal polyposis with fluticasone delivered by a novel device. *Rhinology.* 2009;47:419-26.
4. Leopold DA, Elkayam D, Messina JC, et al. NAVIGATE II: randomized, double-blind trial of the exhalation delivery system with fluticasone for nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.*2019;143:126-34.e5.
5. Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, et al. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology.* 2015;53:290-302.
6. Wormald PJ, Cain T, Oates L, Hawke L, Wong I. A comparative study of three methods of nasal irrigation. *Laryngoscope.* 2004;114:2224-7.
7. Culig J, Leppée M, Vceva A, Djanic D. Efficiency of hypertonic and isotonic seawater solutions in chronic rhinosinusitis. *Medicinski glasnik : official publication of the medical association of zenica-doboj canton, bosnia and herzegovina* 2010;7:116-23.
8. Lin L, Tang X, Wei J, Dai F, Sun G. Xylitol nasal irrigation in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2017;38:383-9.
9. Passali D, Fiorella R, Camaioni A, et al. Glucan solution nasal spray vs saline in the treatment of chronic rhinosinusitis: a multi-centric double blind randomised clinical trial. *Clin Ter* 2007;158:139-45.

### ***Terapia sistemica***

## *Corticosteroidi Sistemici*

Razionale: elevata attività antiinfiammatoria e antiedemigena, riducendo le dimensioni dei polipi e migliorando così la pervietà nasale.

L'impiego dei Corticosteroidi sistemici, in associazione a una terapia antibiotica, è efficace in caso di riacutizzazione di una Rinosinusite cronica.

In particolare, nella CRSwNP, hanno una importante significatività e possono essere utilizzati, in caso di patologia severa, poco responsiva alla terapia topica, con peggioramenti della sintomatologia e dei parametri endoscopici.

Si possono effettuare 1-2 cicli all'anno, ad alto dosaggio e per brevi periodi, con lo scopo di ridurre le dimensioni dei polipi e con miglioramenti dell'olfatto fin dalle prime somministrazioni. I risultati (soprattutto sulle dimensioni) tendono a mantenersi fino a 3 mesi.

Non è riconosciuta una molecola standard più efficace di altre, ma nella maggior parte degli studi Clinici è utilizzato il prednisone.

Anche il dosaggio non è standardizzato e dipenderà ovviamente, anche dalle comorbidità del paziente e in media il periodo di somministrazione è di 14 giorni a scalare (in letteratura da 7 a 21 giorni), utilizzando la dose più alta per almeno 5-6 giorni.

Negli ultimi anni, è stato anche introdotto un modello di terapia mensile, nel mantenimento post chirurgico, in relazione alla gravità dell'indice prognostico di recidiva, con dosaggi più bassi e di durata inferiore, sempre in associazione con gli steroidi topici.

Vengono somministrati mensilmente, 25mg di prednisone al giorno per 3 giorni e 12.5mg per altri 3 giorni, in caso di forma severa, o di 12.5mg al giorno per 6 giorni, in caso di forma medio-severa.

I corticosteroidi sistemici possono essere utilizzati con beneficio anche nei giorni precedenti all'intervento chirurgico (in media nei 7-10 giorni prima, con dosaggio di 25 mg di prednisone al giorno), al fine di diminuire il più possibile la flogosi, riducendo di conseguenza il sanguinamento durante la procedura.

Gli effetti di una terapia steroidea sistemica post operatoria non sembrano invece dare effetti significativi sulla qualità della vita del paziente.

Importante ricordare che il trattamento prolungato con corticosteroidi sistemici deve sempre essere sconsigliato, in quanto possono verificarsi numerosi effetti collaterali, come insonnia, variazioni dell'umore, o rialzi della pressione arteriosa, ma anche più gravi come la Sindrome di Cushing, disturbi gastrointestinali (anche ulcerazioni gastriche), diabete scompensato, favorire la cataratta e l'osteoporosi. Infine, si sono verificati casi di Herpes Zoster Fatali.

Per quanto riguarda l'uso di corticosteroidi iniettivi o applicati con iniezione locale, non vi sono dati sull'efficacia, mentre è ben nota la possibilità di necrosi della regione di somministrazione o anche il rischio seppur remoto di cecità e pertanto se ne sconsiglia l'utilizzo

### *Antibiotici:*

Razionale: vengono utilizzati per la loro attività antibatterica, ma anche antiinfiammatoria.

Il loro utilizzo è certamente centrale nelle forme di riacutizzazione e l'efficacia si ha soprattutto nei casi senza poliposi o comunque la maggior parte dei lavori che hanno dato una significatività, utilizza il trattamento senza una fenotipizzazione della CRS.

Per quanto riguarda i miglioramenti nella CRSwNP, la somministrazione di antibiotici a breve termine (da 2 a 4 settimane) non ha dato risultati significativi.

Sia l'uso di Amoxicillina con acido Clavulanico, sia Doxicillina, che alcuni chinolonici hanno evidenziato in qualche caso una riduzione della rinorrea, ma nessuna diminuzione delle dimensioni dei polipi nasali.

Solo un piccolo numero di studi, controllati e randomizzati, sulla terapia antibiotica a lungo termine (fra le 4 e le 12 settimane) con alcuni Macrolidi, ha dato qualche risultato promettente, seppur di lieve entità e a volta contrastanti, con una riduzione non solo dei marcatori infiammatori e della consistenza delle secrezioni mucose, ma anche dei punteggi endoscopici e radiografici, soprattutto nei pazienti non allergici.

In relazione a questa bassa significatività e soprattutto agli effetti collaterali cardiovascolari riscontrati nella terapia a lungo termine (i macrolidi aumentano l'intervallo QT e di conseguenza le potenziali aritmie), anche il documento epos non ha preso una posizione, su un particolare protocollo.

Da ricordare che non esistono studi a favore della terapia antibiotica endovenosa.

### *Antileucotrieni*

(antagonisti dei recettori leucotrieni):

Questi farmaci interferiscono con i mediatori della infiammazione, diminuendo le disregolazioni immunologiche, alla base della fisiopatologia dell'asma, della rinite e della poliposi nasale, con la conseguente riduzione delle secrezioni mucose, dell'edema, della broncocostrizione e della chemiotassi Eosinofila e Neutrofila.

Nei pochi studi effettuati sostanzialmente solo con il Montelukast, 2 in particolare hanno dato risultati che possono essere paragonati agli steroidi topici, senza dare un ulteriore effetto se combinati a questi ultimi. In quei pazienti con CRSwNP in cui vi sia anche l'associazione con l'Asma e che sappiamo essere molti, può essere un valido aiuto nel trattamento, così da evitare somministrazioni troppo elevate di corticosteroidi.

Possono pertanto beneficiarne anche quei pazienti che non tollerano gli steroidi topici.

### *Antistaminici e Immunoterapia allergene specifica (AIT):*

I pazienti con CRSwNP e Rinite allergica, risultano avere più sintomatologia, rispetto alle forme non allergiche per l'edema più marcato a livello dei seni paranasali.

I dati presenti in letteratura sull'utilizzo di antistaminici in caso di CRSwNP sono scarsi e si riferiscono essenzialmente alla Cetrizina e questi non hanno dato una significativa sulla diminuzione dei polipi, ma visto che circa il 50% dei pazienti con questa malattia, ha una rinite allergica, al fine di ridurre la sintomatologia di quest'ultima, può essere indicato un trattamento per alcuni periodi, in associazione ai corticosteroidi.

Gli studi sull'utilizzo di Immunoterapia specifica sono discordanti e non ancora randomizzati controllati, contro la CRSwNP, ma in alcuni di questi si è avuta una diminuzione della cefalea e delle algie cranio-facciali e in altri si è avuta una certa efficacia nell'evitare infezioni ricorrenti, soprattutto in pazienti già sottoposti a trattamento chirurgico.

Pertanto, esattamente come per gli antistaminici, l'utilizzo dell'immunoterapia specifica allergenica, non aiuta a ridurre la rinosinusopatia polipoide, ma certamente può avere un ruolo efficace nella riduzione della sintomatologia.

## *Farmaci Biologici*

L'uso della terapia con farmaci biologici in CRSwNP da infiammazione di tipo 2 deve seguire le linee guida internazionali e nazionali ideate per somministrare il farmaco esclusivamente a pazienti che hanno un quadro di malattia severo non responsivo ai farmaci standard e che non possano beneficiare di terapia chirurgica. Questo per prevenire l'overtreatment con farmaci che, da conoscenze attuali, si propone come trattamento che non è "disease modifying" e deve essere assunto a lungo termine senza possibilità di sospensione per mantenere il controllo della malattia. Inoltre, considerato l'importante costo non ancora paragonabile alla terapia standard anche chirurgica, l'indicazione al trattamento al momento deve essere cauto. La modalità di somministrazione deve necessariamente avvenire come monoterapia rispetto alla chirurgia non di salvataggio e non come terapia aggiuntiva alla terapia chirurgica. Ulteriormente, il farmaco biologico deve essere offerto ai pazienti che dimostrano una elevata compliance alle terapie.

Al momento il farmaco disponibile, prescrivibile per la CRSwNP severa in Italia è il Dupilumab 300 mg (Dupixent° Sanofi; anti IL4 e IL13), formulazione iniettiva sottocute da somministrare ogni 14 gg. A breve saranno disponibili anche farmaci anti IgE e anti IL5 con modalità, tempistiche di somministrazione e indicazioni diverse dal sopracitato Dupilumab.

L'indicazione (da consensus EPOS, EUFOREA, ARIA) può essere data per i pazienti adulti con CRSwNP severa in presenza di una dominanza di infiammazione di tipo 2 (vedi diagnosi) e che:

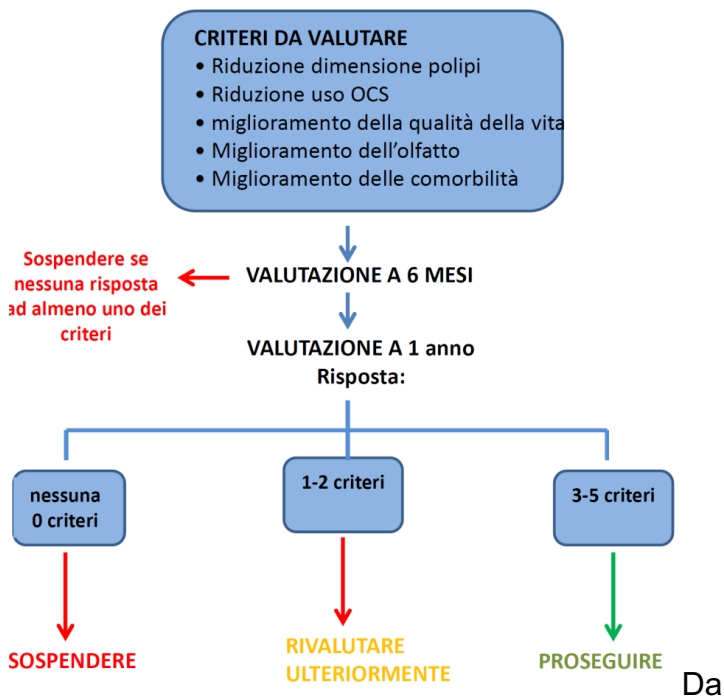
-hanno avuto necessità di più di due cicli di terapia steroidea orale/sistemica nell'ultimo anno senza controllo della patologia

e

-hanno eseguito chirurgia nasale adeguata senza controllo dei sintomi/ non possono eseguire chirurgia nasale

Dopo sei mesi e a un anno dall'inizio della terapia il medico prescrittore dovrà rivalutare il paziente e decidere se la risposta possa essere considerata tale da giustificare una presa in carico della prescrizione a lungo termine.





Da “consensus Multidisciplinare ARIA-ITALIA: poliposi nasale e farmaci biologici “

### ***Terapia chirurgica***

L'intervento chirurgico per il trattamento della rinosinusite cronica può essere eseguito con diversi approcci, in rapporto al quadro di presentazione clinica e alla prospettiva di recidività del singolo individuo (Grading prognostico Gelardi, presenza di infiammazione tipo 2 / presenza di eosinofili alla citologia nasale):

- Chirurgia endoscopia funzionale naso-sinusale (FESS)

Questo approccio chirurgico così detto “mucosa sparing” e si limita a disostruire le cavità nasali e ampliare gli osti dei seni paranasali, per permettere una ventilazione degli stessi ed è indicato in pazienti con CRS da disventilazione dei seni in alterazioni anatomiche degli osti dei seni paranasali (osti accessori, cellette etmoidali determinanti stenosi del recesso frontale etc), alle CRSsNP e possibilmente anche alle CRS con dominanza di infiammazione neutrofila. Consente ai corticosteroidi intranasali di raggiungere la mucosa dei seni.

-Chirurgia endoscopica nasa-sinusale (ESS)

Questo approccio chirurgico si limita a disostruire le cavità nasali e ampliare in maniera non più “funzionale/mucosa sparing” gli osti dei seni paranasali, creando invece delle “mega-antrostomie”/ procedure “drill-out” tipo DRAF 2b e 3 (EPOS, Bachert). Permettendo ai corticosteroidi intranasali di raggiungere la mucosa dei seni e alle medicazione/ lavaggi di essere eseguibili in setting ambulatoriale. Questi ultimi due volti a rimuovere il substrato infiammatorio/infettivo come la mucina che porta al progressione più veloce della patologia rinosinusitica. Anche questo approccio non è risolutivo in quanto non agisce sulle cause della malattia.

#### - Reboot surgery

Questo approccio chirurgico di recente reintroduzione è descritto da vari autori (Alsharif et al, Malvezzi et al, Bachert et al Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis; Clinical reviews in allergy and immunology) e ha come ipotesi la ricrescita di mucosa non-polipoide dopo una rimozione completa di tutta la mucosa dei seni etmoidali, frontali (combinato con DRAF2b) e mascellari durante l'intervento. Questo approccio è ancora in fase di validazione su più larga scala e necessità di lunghi periodi di guarigione con frequenti debridement postoperatori. L'indicazione a questo tipo di chirurgia è vista per pazienti con una CRSwNP severa e infiammazione di tipo 2 non responsivi a terapia (Bachert et al)

#### -Chirurgia di salvataggio:

Questo approccio è indicato per il trattamento chirurgico delle complicanze da riacutizzazione rinosinusitiche in CRS, complicanze iatrogene (e.g. Mucoceli frontali) oppure nei pazienti non responders trattati con farmaci biologici.

#### Letteratura:

10. Lee LN, Bhattacharyya N. Regional and specialty variations in the treatment of chronicrhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2011;121:1092-7.
11. Rudmik L, Soler ZM; Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review.; *JAMA*. 2015 Sep 1;314(9):926-39.

12. Fokkens WJ, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464
13. Sabino HA, Valera FC, Aragon DC, et al. Amoxicillin-clavulanate for patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol*. 2017;7:135-42
14. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1069-76
15. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy*. 1994;40:8-15
16. Shen S, Lou H, Wang C, Zhang L. Macrolide antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis: evidence from a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2018;10:5913-23
17. Wong AYS, Chan EW, Anand S, Worsley AJ, Wong ICK. Managing Cardiovascular Risk of Macrolides: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2017;40:663-77
18. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:293-302.
19. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg*. 2008;12:77-81
20. Hox V, Lourijssen E, Jordens A, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clinical and Translational Allergy*. 2020
21. Barnes PJ. Glucocorticoids.; *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:311-6.

22. Pablo Martinez-Devesa, Shalini Patiar; Oral steroids for nasal polyps; Cochrane Database Syst Rev; 2011 Jul 6;(7)
23. Gelardi M. et al.; Non-surgical management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on clinical-cytological grading: a precision medicine-based approach; Acta Otorhinolaryngol Ital 2017 Feb;37(1):38-45
24. Vishal Pundir et al. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surgery--a systematic review and meta-analysis; Rhinology. 2016 Mar;54(1):3-19
25. DeYoung K, Wentzel JL, Schlosser RJ, Nguyen SA, Soler ZM; Systematic review of immunotherapy for chronic rhinosinusitis.; Am J Rhinol Allergy. 2014 Mar-Apr;28(2):145-50
26. Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L, Chitsuthipakorn W, Snidvongs K. Antihistamines for treating rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. J Laryngol. Otol. 2018;132:105-10
27. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. J Laryngol. Otol. 1998;112:1042-6.
28. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. American J of Rhinology. & Allergy. 2013;27:482-9
29. Vuralkan E, Saka C, Akin I, et al. Comparison of montelukast and mometasone furoate in the prevention of recurrent nasal polyps. Ther Adv Respir Dis 2012;6:5-10.
30. Consensus Multidisciplinare ARIA-ITALIA: poliposi nasale e farmaci biologici
31. Malvezzi et al Long-lasting clinical, radiological and immunological remission of severe nasal polyposis by means of 'reboot' surgery, BMJ case reports
32. Bachert et al Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis Clinical reviews in Allergy and immunology

ANNO	Voce bibliografica
2017	Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, Akdis CA, Bieber T, Agache I, Bernal-Sprekelsen M, Gevaert P, Joos G, Lund V, Muraro A, Onerci M, Zuberbier T, Pugin B, Seys SF, Bousquet J, EPOS working groups. <b>Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement</b> . Allergy. 2017 Sep;72(9):1297-1305. doi: 10.1111/all.13162. Epub 2017 May 21. PMID: 28306159.
2019	Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, Canonica GW, Deneyer G, Diamant Z, Han J, Heffler E, Hopkins C, Jankowski R, Joos G, Knill A, Lee J, Lee SE, Marijckx S, Senior B, Seys SF, Hellings PW. <b>EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with asthma</b> . Allergy. 2019 Dec;74(12):2312-2319. doi: 10.1111/all.13875. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31312984. PMCID: PMC6972984.
	Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, Bonini M, Heffler E, Laidlaw TM, Mullol J, Niżankowska-Mogilnicka E, Park HS, Sanak M, Sanchez-Borges M, Sastre J, Scadding G, Taniguchi M, Torres MJ, White AA, Wardzyńska A. <b>Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper</b> . Allergy. 2018 Jan;74(1):28-39. doi: 10.1111/all.13599. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30216468.
2020	Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernauer M, Mullol J, Alobid I, Terezinha Anselmo-Lima W, Bachert C, Baroody F, von Buchwald C, Cohen N, Constantinidis J, De Gaborry L, Desrosiers M, Diamant Z, Douglas RG, Gevaert P, Harvey RJ, Joos GF, Kalogjera L, Knill A, Kocks JH, Landis BN, Limpens J, Lebeer S, Lourdes C, Matricardi PM, O'Mahony L, Philpott CM, Ryan D, Schlosser R, Senior B, Smith TL, Teehan PV, Wang DY, Wang D, Zhang L, Agius AM, Ahlstrom-Emanuelsson C, Alabri R, Albu S, Aleksic A, Aloulah M, Al-Qudah M, Alsaleh S, Baban MA, Baudoin T, Balvers T, Battaglia F, Beule A, Bofares KM, Braverman I, Brozek-Madry E, Richard B, Callejas C, Carrie S, Caulfield de Corso E, Coste A, El Hadi U, Elfarouk A, Eloy PH, Farrokhi S, Felisati G, Ferrari MD, Fisler

	<p>Grayson W, Goncalves PM, Grdinic B, Grgic V, Hamizan AW, Heinichen JV, Husain S, Pin Jakimovska F, Jovancevic L, Kakande E, Kamel R, Karpischenko S, Kariyawasam HH, Kjeldsen A, Klimek L, Krzeski A, Kopacheva Barsova G, Kim SW, Lal D, Letort JJ, Lopatin Mesbahi A, Netkovski J, Nyenbue Tshipukane D, Obando-Valverde A, Okano M, Onerci M, Orlandi R, Otori N, Ouenoughy K, Ozkan M, Peric A, Plzak J, Prokopakis E, Prepageran Pugin B, Raftopoulos M, Rombaux P, Riechelmann H, Sahtout S, Sarafoleanu CC, Searyoh Shi J, Shkoukani M, Shukuryan AK, Sicak M, Smyth D, Sindvongs K, Soklic Kosak T, Stja Steinsvag S, Tantilipikorn P, Thanaviratananich S, Tran T, Urbancic J, Valiulius A, Vasque Vicheva D, Virkkula PM, Vicente G, Voegels R, Wagenmann MM, Wardani RS, Welge-Lus I, Wright E, Zabolotniy D, Zsolt B, Zwetsloot CP. <b>European Position Paper on Rhinosinusitis and Allergic Fungal Rhinosinusitis 2020</b>. <i>Rhinology</i>. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600. PMID: 32484603.</p>
	<p>Roland LT, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM, Peters AT, Laidlaw TM, Bleier BS, Ramakrishna Toskala E, Kennedy DW, Luong AU. <b>Guidance for contemporary use of biologics in management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: discussion from a National Institutes of Health workshop</b>. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i>. 2020 Sep;10(9):1037-1042. doi: 10.1002/alr.22633. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32484603.</p>
	<p>Liu Z, Chen J, Cheng L, Li H, Liu S, Lou H, Shi J, Sun Y, Wang D, Wang C, Wang X, Wei Y, P, Yang Q, Zhang G, Zhang Y, Zhao C, Zhu D, Zhu L, Chen F, Dong Y, Fu Q, Li J, Li Y, Liu Meng Y, Sha J, She W, Shi L, Wang K, Xue J, Yang L, Yin M, Zhang L, Zheng M, Zhou B, <b>Chinese Society of Allergy and Chinese Society of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. Guideline for Chronic Rhinosinusitis</b>. <i>Allergy Asthma Immunol Res</i>. 2020 Mar;12(2):176-187. doi: 10.4168/aaair.2020.12.2.176. PMID: 32009319; PMCID: PMC6997287.</p>
	<p>Kaper NM, van der Heijden GJMG, Cuijpers SH, Stokroos RJ, Aarts MCJ. <b>A comparison of clinical practice guidelines on adult chronic rhinosinusitis shows considerable variation in recommendations for diagnosis and treatment</b>. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i>. 2020 Mar;277(3):405-412. doi: 10.1007/s00405-019-05752-7. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31845037.</p>
	<p><b>Consensus Multidisciplinare ARIA-ITALIA: poliposi nasale e farmaci biologici</b> Carlo Lombardi<sup>1</sup> e Giovanni Passalacqua<sup>2</sup> per ARIA-ITALIA e Società Scientifiche aderenti* Riccardo Asero<sup>3</sup>, Diego Bagnasco<sup>2</sup>, Francesco Blasi<sup>4</sup>, Matteo Bonini<sup>5</sup>, Mario Bussi<sup>6</sup>, Rikki F. Canevari<sup>7</sup>, Giorgio Walter Canonica<sup>8</sup>, Paolo Castelnuovo<sup>9</sup>, Lorenzo Cecchi<sup>10</sup>, Lorenzo Cosmi<sup>11</sup>, Matteo Gelardi<sup>12</sup>, Enrico Heffler<sup>8</sup>, Luciana Indinnimeo<sup>13</sup>, Massimo Landi<sup>14</sup>, Amelia Licari<sup>15</sup>, Francesco Liotta<sup>11</sup>, Alberto Macchi<sup>16</sup>, Luca Malvezzi<sup>17</sup>, Gianluigi Marseglia<sup>15</sup>, Claudio Micheletto<sup>18</sup>, Antonino Musarra<sup>19</sup>, Diego Peroni<sup>20</sup>, Giorgio Piacentini<sup>21</sup>, Venerino Poletti<sup>22</sup>, Luca Richeldi<sup>23</sup>, Angela Santoni<sup>24</sup>, Michele Schiappoli<sup>25</sup>, Gianenrico Senna<sup>25</sup>, Adriano Vaghi<sup>26</sup>, Alberto Villani</p>
	<p>Klimek L, Pfaar O, Worm M, Eiwegger T, Hagemann J, Ollert M, Untersmayr E, Hoffmann-K, Vultaggio A, Agache I, Bavbek S, Bossios A, Casper I, Chan S, Chatzipetrou A, Vogelbe Kauppi P, Kolios A, Kothari A, Matucci A, Palomares O, Szépfalusi Z, Pohl W, Hötzenecker Rosenkranz AR, Bergmann KC, Bieber T, Buhl R, Buters J, Darsow U, Keil T, Kleine-Tebbe Maurer M, Merk H, Mösges R, Saloga J, Staubach P, Jappe U, Rabe KF, Rabe U, Vogelme Biedermann T, Jung K, Schlenker W, Ring J, Chaker A, Wehrmann W, Becker S, Freudelsp Mülleneisen N, Nemat K, Czech W, Wrede H, Brehler R, Fuchs T, Tomazic PV, Aberer W, AH, Horak F, Wöhrl S, Niederberger-Leppin V, Pali-Schöll I, Pohl W, Roller-Wirnsberger R, Valenta R, Akdis M, Matricardi PM, Spertini F, Khaltaev N, Michel JP, Nicod L, Schmid-Gre Idzko M, Hamelmann E, Jakob T, Werfel T, Wagenmann M, Taube C, Jensen-Jarolim E, K F, Schwarze J, O Mahony L, Knol EF, Del Giacco S, Chivato Pérez T, Bousquet J, Bedbro T, Akdis C, Jutel M. <b>Use of biologics in allergic and type-2 inflammatory diseases during current COVID-19 pandemic: Position paper of Ärztverband Deutscher Allergologen and Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)B, Gesell</b></p>

	<p><b>Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)C, Österreichische Gesellschaft Allergologie und Immunologie (ÖGAI)D, Luxemburgische Gesellschaft für Allergologie Immunologie (LGAI)E, Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)F in co-o the German, Austrian, and Swiss ARIA groupsG, and the European Academy of Allergy Immunology (EAACI)H. Allergol Select. 2020 Sep 7;4:53-68. doi: 10.5414/ALX02166E. PMID: PMC7480069.</b></p>
	<p>Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Bousquet J, Boyman O, Chan S, Chatzipetrou A, Feleszko W, Firinu D, Jutel M, Kauppi P, Klimek L, Kolios A, Koth ML, Matucci A, Palomares O, Pfaar O, Rogala B, Untersmayr E, Eiwegger T. <b>Considerations on biologicals for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: An expert statement.</b> Allergy. 2020 Nov;75(11):2764-2774. doi: 10.1111/all.14407. PMID: 32500526. PMID: PMC7300800.</p>
2021	<p>Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, Mullol J, Gevaert P, Prokopakis E, Knill A, Cavaliere C, Hopkins C, Hellings P. <b>EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologicals and management.</b> J Allergy Clin Immunol. 2021 Jan;147(1):29-36. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.020. PMID: 33222222. Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2021 May;147(5):1981-1982. PMID: 33222222.</p>
	<p>Agache I, Song Y, Alonso-Coello P, Vogel Y, Rocha C, Solà I, Santero M, Akdis C, Akdis M, Górriz A, Chivato T, Del Giacco S, Eiwegger T, Fokkens W, Georgalas C, Gevaert P, Hopkins C, Lund V, Naclerio R, O'Mahony L, Palkonen S, Pfaar O, Schwarze J, Soyka MB, Wang Y, Zuberbier T, Aybar C, Palomares O, Jutel M. <b>Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines.</b> Allergy. 2021 Mar;76(3):453-463. doi: 10.1111/all.14809. Epub ahead of print. PMID: 33683704.</p>
	<p>Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, Poetker DM, Soler Z, Wise SK, Adappa N, Alt JA, Anselmo-Lima WT, Bachert C, Baroody FM, Batra PS, Bernal J, Beswick D, Bhattacharyya N, Chandra RK, Chang EH, Chiu A, Chowdhury N, Citardi MJ, Conley DB, DelGaudio J, Desrosiers M, Douglas R, Eloy JA, Fokkens WJ, Gray ST, Gudis I, Han JK, Harvey R, Hellings P, Holbrook EH, Hopkins C, Hwang P, Javer AR, Jiang RS, Kern R, Laidlaw T, Lal D, Lane A, Lee HM, Lee JT, Levy JM, Lin SY, Lund V, McMains KC, Mullol J, Naclerio R, Oakley G, Otori N, Palmer JN, Parikh SR, Passali D, Patel Z, Peters A, Psaltis AJ, Ramakrishnan VR, Ramanathan M Jr, Roh HJ, Rudmik L, Sacks R, Schlosser FJ, Senior BA, Sindwani R, Smith K, Snidvongs K, Stewart M, Suh JD, Tan BK, Turner JH, Voegels R, Wang Y, Woodworth BA, Wormald PJ, Wright ED, Yan C, Zhang L, Zhou L. <b>Consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021.</b> Int Forum Allergy Rhinol. 2021 Mar;11(3):213-739. doi: 10.1002/alr.22741. PMID: 33236525.</p>
	<p>Thamboo A, Kilty S, Witterick I, Chan Y, Chin CJ, Janjua A, Javer A, Lee J, Monterio E, Ross J, Scott J, Smith K, Sommer DD, Sowerby L, Tewfik M, Wright E, Desrosiers M. <b>Canadian Rhinology Working Group consensus statement: biologic therapies for chronic rhinosinusitis with nasal polyps.</b> JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 Mar 9;50(1):15. doi: 10.1186/s40463-021-00493-2. PMID: 33750477. PMID: PMC7945300.</p>
	<p>Hopkins C, McKenzie JL, Anari S, Carrie S, Ramakrishnan Y, Kara N, Philpott C, Hobson J, Stew B, Bhalla R, Gane S, Walker A, Harries P, Hathorn I, Lund V. <b>British Rhinological Society Consensus Guidance on the use of biological therapies for chronic rhinosinusitis with nasal polyps.</b> Clin Otolaryngol. 2021 Apr 5. doi: 10.1111/coa.13779. Epub ahead of print. PMID: 33750477.</p>
	<p>Anselmo-Lima WT, Tamashiro E, Romano FR, Miyake MM, Roithmann R, Kosugi EM, Nakamura M, Fornazieri MA, Bezerra TFP, Mello JF Jr, Lessa MM, Voegels RL, Piltcher OB, Sakano E, Yamamoto T. <b>Guideline for the use of immunobiologicals in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Brazil.</b> Braz J Otorhinolaryngol. 2021 Apr 3:S1808-8694(21)00062-8. doi: 10.1016/j.bjorl.2021.03.001. Epub ahead of print. PMID: 33867274.</p>
	<p>Pfaar O, Klimek L, Hamelmann E, Kleine-Tebbe J, Taube C, Wagenmann M, Werfel T, Bousquet J, N, Mülleneisen N, Becker S, Worm M. <b>COVID-19 vaccination of patients with allergies and asthma and inflammation with concurrent antibody therapy (biologicals) - A Position Paper of the EAACI.</b> Allergy. 2021 Apr 15. doi: 10.1111/all.14779. Epub ahead of print. PMID: 33867274.</p>

	<p><b>Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Allergology (AeDA).</b> Allergol Select. 2021 Apr 1;5:140-147. doi: 10.5414/ALX02241E. PMID: 33075144; PMCID: PMC8028287.</p>
	<p>Klimek L, Jutel M, Bousquet J, Agache I, Akdis CA, Hox V, Gevaert P, Tomazic PV, Rondón Toppila-Salmi S, Karavelia A, Bozkurt B, Förster-Ruhrmann U, Becker S, Chaker AM, Wollmer M, Mösges R, Huppertz T, Hagemann J, Bachert C, Fokkens W. Management of patients with rhinosinusitis during the COVID-19 pandemic-An EAACI position paper. Allergy. 2021 Mar; doi: 10.1111/all.14629. PMID: 33075144.</p>
	<p>Chong LY, Piroomchai P, Sharp S, Snidvongs K, Webster KE, Philpott C, Hopkins C, Burton R. <b>Biologics for chronic rhinosinusitis.</b> Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 12;3(3):CD013513. doi: 10.1002/14651858.CD013513.pub3. PMID: 33710614; PMCID: PMC8094915.</p>
	<p>Rampersad A, Banerjee N, Hinks T. Cochrane Corner: <b>Are Biologics for Chronic Rhinosinusitis effective and safe?</b> Clin Exp Allergy. 2021 May 19. doi: 10.1111/cea.13904. Epub ahead of print. PMID: 34008192.</p>