



Official Journal of the
Italian Society of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery

Organo Ufficiale della
Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale



Argomenti di
ACTA
Otorhinolaryngologica Italica

www.actaitalica.it

Vol. **XIV** • No. 1
Marzo 2020

Formulazione nasale di fluticasone e azelastina
nella rinite allergica: ruolo della citologia nasale

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Volume XIV – Numero 1 – Marzo 2020

Argomenti di ACTA Otorhinolaryngologica Italica

Official Journal of the Italian Society of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery
Organo Ufficiale della Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale

Former Editors-in-Chief: C. Calearo, E. de Campora, A. Staffieri, M. Piemonte, F. Chiesa, G. Paludetti

Editorial Board

Editor-in-Chief:

M. Ansarin

President of S.I.O.:

M. Bussi

Former Presidents of S.I.O.: L. Coppo,

A. Ottaviani, P. Puxeddu, G. Sperati,

D. Passali, E. de Campora, A. Sartoris,

P. Laudadio, M. De Benedetto,

S. Conticello, D. Casolino,

A. Rinaldi Ceroni, M. Piemonte,

R. Fiorella, A. Camaioni, A. Serra,

G. Spriano, R. Filippo, C.A. Leone,

E. Cassandro, C. Vicini

Italian Scientific Board

M. Alicandri-Ciufelli, G. Bellocchi,

A. Bertolin, F. Dispenza, M. Falcioni,

F. Fiorino, J. Galli, G. Giourgos,

A. Greco, G. Marioni, A. Murri,

P. Petrone, C. Piazza, N.A.A. Quaranta,

R. Teggi, D. Testa

International Scientific Board

J. Betka, P. Clement, M. Pais Clemente,

R.W. Gilbert, M. Halmagyi, L.P. Kowalski,

R. Laszig, C.R. Leemans, F. Marchal,

G. O'Donoghue, M. Remacle, R.J. Salvi,

B. Scola Yurrita, J. Shah, H. Stammberger,

H.P. Zenner

Editorial Staff

Editor-in-Chief:

M. Ansarin

Division of Otolaryngology

Head & Neck Surgery

European Institute of Oncology

Via Ripamonti, 435

20141 Milan, Italy

Tel. +39 02 57489490

Fax +39 02 94379216

actaitalicaorl@ieo.it

Associate Editors:

P. Canzi

pietro.canzi@unipv.it

E. De Corso

eugenio.decorso@policlinicogemelli.it

A. Karligkiotis

alkis.karligkiotis@gmail.com

M.G. Rugiu

mgrugiuactaorl@gmail.com

E. Zanoletti

ezanolettiactaorl@gmail.com

Editorial Coordinator:

F. Chu - francesco.chu@ieo.it

Scientific Secretariat:

G. Pietrobon - giacomo.pietrobon@ieo.it

Editorial Assistant:

P. Moore

Copy Editor:

L. Andreazzi - landreazzi@pacinieditore.it

Treasurer:

F. Pagella - tpagella@libero.it

Argomenti di Acta

Otorhinolaryngologica Italica

Editor-in-Chief: M. Ansarin

Editorial Coordinator: M. Tagliabue

marta.tagliabue@ieo.it

© Copyright 2020 by

Società Italiana di Otorinolaringoiatria

e Chirurgia Cervico-Facciale

Via Luigi Pigorini, 6/3

00162 Rome, Italy

Publisher

Pacini Editore Srl

Via Gherardesca, 1

56121 Pisa, Italy

Tel. +39 050 313011

Fax +39 050 3130300

info@pacinieditore.it

www.pacini medicina.it

*Acta Otorhinolaryngologica Italica is cited in
Index Medicus, MEDLINE, PubMed Central,
Science Citation Index Expanded, Scopus,
Open-J Gate, Free Medical Journals, Index
Copernicus, Socolar*

Journal printed with total chlorine free paper
and water varnishing



www.actaitalica.it



Formulazione nasale di fluticasone e azelastina nella rinite allergica: ruolo della citologia nasale

Giuseppe Riva, Andrea Albera, Giancarlo Pecorari

S.C. Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Torino

Introduzione

La rinite allergica costituisce una patologia frequente e in aumento, con importanti costi sanitari diretti e indiretti in tutto il mondo. Rappresenta un disturbo indotto da un'inflammatione IgE-mediata delle mucose nasali dopo esposizione ad allergeni. Può influenzare negativamente la qualità di vita, il sonno e le attività scolastiche o lavorative dei soggetti affetti¹. La prevalenza della rinite allergica in Europa è stimata tra il 17% e il 28,5%².

I sintomi classici della rinite allergica includono rinorrea sierosa, ostruzione respiratoria nasale, prurito nasale e starnutazione. Altri sintomi sono rappresentati da prurito e iperemia congiuntivale (oculorinite), prurito del palato, rinorrea posteriore, iposmia e tosse. Le linee guida ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) classificano la rinite allergica in intermittente e persistente sulla base della durata della sintomatologia¹. Si parla di rinite allergica intermittente nel caso in cui i sintomi durino meno di 4 giorni a settimana o meno di 4 settimane, mentre in caso contrario si parla di rinite allergica persistente. Inoltre, sulla base della gravità, viene suddivisa in lieve e moderata/grave. In quest'ultima situazione sono presenti uno o più delle seguenti condizioni: sonno disturbato, influenza sulle attività quotidiane, problemi sul lavoro o a scuola, altri sintomi fastidiosi.

La rinite allergica è associata ad asma nel 15-38% dei casi, mentre sintomi nasali sono presenti nel 6-85% dei pazienti con asma. Inoltre, la rinite allergica è un fattore di rischio per lo sviluppo di asma e una rinite non controllata influenza negativamente l'efficacia dei trattamenti per l'asma³.

La rinite allergica è il risultato della risposta IgE-mediata che si associa a infiammazione nasale ed è caratterizzata da un infiltrato infiammatorio costituito da differenti cellule. Nelle riniti stagionali prevale

un infiltrato eosinofilo e mastocitario, mentre nelle riniti perenni prevale un infiltrato neutrofilo (cosiddetta "flogosi minima persistente")⁴. La diagnosi di rinite allergica si basa su anamnesi, esame obiettivo e prick test o dosaggio sierico delle IgE allergene-specifiche. La citologia nasale rappresenta un esame complementare utile per valutare l'intensità dell'infiltrato infiammatorio e la risposta ai trattamenti⁵. La diagnosi differenziale comprende le riniti vasomotorie non allergiche, le riniti infettive, la rinite medicamentosa, la rinite ormonale e la rinite professionale. Tra le forme vasomotorie non allergiche si possono distinguere la rinite con neutrofili (*Non-Allergic Rhinitis with Neutrophils* – NARNE), la rinite con eosinofili (*Non-Allergic Rhinitis with Eosinophils* – NARES), la rinite con mastociti (*Non-Allergic Rhinitis with Mast cells* – NARMA) e la rinite eosinofilo-mastocitaria (*Non-Allergic Rhinitis Eosinophils and Mast cells* – NARESMA).

Il trattamento della rinite allergica è costituito dall'allontanamento dell'allergene, dal trattamento farmacologico e dall'immunoterapia specifica. La terapia medica si basa principalmente sull'utilizzo di farmaci cortisonici intranasali e antistaminici orali o intranasali³. L'introduzione di una nuova formulazione nasale a base di azelastina cloridrato (Aze, un antistaminico) e fluticasone propionato (Flu, un cortisonico) in un singolo spray (MP-AzeFlu) ha consentito di unire i vantaggi delle due categorie farmacologiche in un unico dispositivo⁶. L'efficacia clinica dell'associazione con somministrazione intranasale per quanto riguarda la sintomatologia e l'influenza sulla qualità di vita è stata dimostrata mediante studi randomizzati nei confronti della terapia con solo corticosteroide o solo antistaminico intranasale e nei confronti del placebo. La risposta clinica al trattamento con MP-AzeFlu include la sintomatologia nasale e oculare e la qualità di vita e inoltre si è dimostrata presente in tutte le stagioni⁶.

Caso clinico

Una paziente femmina di 30 anni si è presentata presso la nostra divisione di Otorinolaringoiatria a giugno 2019 per rinorrea sierosa, ostruzione respiratoria nasale e crisi di starnutazione da 2 anni, con accentuazione della sintomatologia tra maggio e luglio. Non era fumatrice, né aveva familiarità per allergie. Non riferiva nessuna comorbidità di rilievo. La sintomatologia nasale era presente per più di 4 giorni a settimana, durava da più di 4 settimane e influenzava negativamente la qualità del sonno e le normali attività quotidiane e lavorative. L'esame obiettivo nasale mediante endoscopia con fibre ottiche flessibili ha messo in evidenza un'ipertrofia dei turbinati con mucose nasali pallide senza riscontro di poliposi nasale né segni di sinusopatia. Il setto nasale era in asse e il cavo rinofaringeo era libero. La paziente è stata sottoposta a prick test per i più comuni allergeni inalanti, ottenendo risultati positivi per graminacee e *dermatophagoides*. Pertanto, in base ai criteri ARIA, è stata formulata la diagnosi di rinite allergica persistente di grado moderato-grave, con una componente perenne e una stagionale. Il punteggio totale ottenuto al questionario *Sino-Nasal Outcome Test* (SNOT) 20 è stato di 58.

La valutazione citologica mediante *scraping* nasale ha evidenziato un quadro infiammatorio con infiltrato neutrofilo ed eosinofilo (Fig. 1). Utilizzando una valutazione semiquantitativa, sia l'infiltrato neutrofilo che quello eosinofilo sono risultati essere di grado 2+. In accordo con le linee guida ARIA, la paziente è stata sottoposta a trattamento mediante lavaggi nasali con soluzione salina isotonica e terapia cortisonica e antistaminica topica nasale. La formulazione di fluticasone propionato e azelastina cloridrato in spray nasale è stata somministrata per 30 giorni (uno spruzzo per narice ogni 12 ore), ripetibile a cicli. La paziente è stata inoltre istruita riguardo alle norme di allontanamento degli allergeni, con particolare riferimento agli acari della polvere.

La prima visita di controllo è stata effettuata dopo 30 giorni di terapia. La paziente riferiva un netto miglioramento della sintomatologia nasale e del suo impatto sulla qualità del sonno e sulle attività quotidiane (punteggio totale del questionario SNOT 20: 22). Inoltre l'esame obiettivo con fibroscopia nasale ha mostrato una riduzione dell'ipertrofia dei turbinati e delle secrezioni sierose. La paziente è stata sottoposta a esame citologico nasale di controllo con riscontro di un minore infiltrato neutrofilo (grado 1+) e assenza di granulociti eosinofili (Fig. 2).

Conclusioni

La terapia della rinite allergica necessita spesso di trattamenti farmacologici di lunga durata con conseguente riduzione della *compliance* del paziente alla terapia. La possibilità di somministrare simultaneamente il trattamento corticosteroideo e antistaminico per via intranasale consente di migliorare la *compliance* al trattamento e garantire l'efficacia terapeutica. Numerosi studi hanno dimostrato la validità clinica del trattamento intranasale con MP-AzeFlu in assenza di un aumentato rischio di effetti avversi⁶⁻⁸. In particolare, i pazienti trattati con MP-AzeFlu mostrano un beneficio doppio sui sintomi nasali e oculari rispetto ai pazienti trattati con il solo steroide nasale. Inoltre l'effetto terapeutico è rapido e indipendente dall'età del paziente e dalla gravità della rinite.

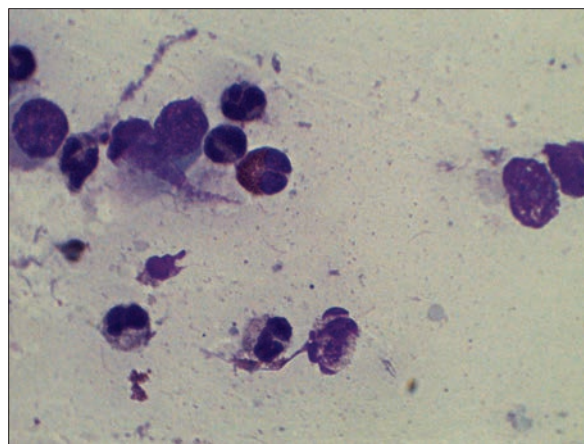


Figura 1. Citologia nasale pre-trattamento (colorazione rapida di May-Grünwald-Giemsa, ingrandimento 1000x): presenza di granulociti neutrofilici ed eosinofili.

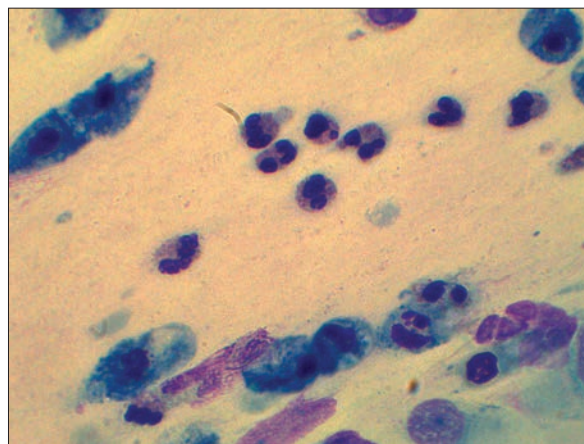


Figura 2. Citologia nasale post-trattamento (colorazione rapida di May-Grünwald-Giemsa, ingrandimento 1000x): presenza di alcuni granulociti neutrofilici e assenza di granulociti eosinofili.

L'efficacia dell'associazione MP-AzeFlu è stata finora studiata soltanto in termini di sintomatologia e qualità di vita. I potenziali benefici in termini di riduzione dell'infiammazione della mucosa nasale non sono ancora stati studiati in modo sistematico. La citologia nasale rappresenta un metodo rapido e indolore per l'analisi dell'infiammazione nasale ed è utile per valutare l'efficacia dei trattamenti nei casi di rinite allergica e non.

In questo caso clinico riportiamo i dati riguardanti la citologia nasale di una paziente affetta da rinite allergica persistente di intensità moderata/grave. L'analisi dell'infiltrato infiammatorio prima e dopo trattamento con MP-AzeFlu intranasale per un mese ha mostrato una riduzione dell'infiltrato neutrofilo e una scomparsa dell'infiltrato eosinofilo. Entrambe le valutazioni sono state effettuate in periodo pollinico. Il miglioramento del quadro citologico si associava inoltre a una minore sintomatologia e una migliore qualità di vita. Pertanto, il trattamento con MP-Aze-

Flu determina una riduzione delle cellule infiammatorie a livello della mucosa nasale, responsabili dei sintomi riportati dalla paziente. Infatti, l'istamina e le citochine rilasciate dai granulociti a livello della mucosa determinano l'insorgenza di rinorrea, ostruzione respiratoria nasale e prurito mediante la loro azione sulle cellule epiteliali, sui vasi e sulle terminazioni nervose delle cavità nasali.

In conclusione, il trattamento della rinite allergica mediante la somministrazione intranasale dell'associazione di azelastina cloridrato e fluticasone propionato consente una riduzione della sintomatologia e un miglioramento della qualità di vita attraverso il suo effetto sull'infiltrato infiammatorio a livello della mucosa nasale. Studi futuri sono necessari per analizzare tale effetto su un adeguato campione di pazienti e su più lunghi periodi.

Bibliografia

- 1 Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
- 2 Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy* 2012;42:186-207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x>
- 3 Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines - 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>
- 4 Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol* 2009;158:260-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04017.x>
- 5 Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N, et al. NASAL cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clin Exp Allergy* 2016;46:785-92. <https://doi.org/10.1111/cea.12730>
- 6 Prenner BM. A review of the clinical efficacy and safety of MP-AzeFlu, a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate, in clinical studies conducted during different allergy seasons in the US. *J Asthma Allergy* 2016;9:135-43. <https://doi.org/10.2147/JAA.S98172>
- 7 Price D, Shah S, Bhatia S, et al. A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013;23:495-503.
- 8 Berger W, Bousquet J, Fox AT, et al. MP-AzeFlu is more effective than fluticasone propionate for the treatment of allergic rhinitis in children. *Allergy* 2016;71:1219-22. <https://doi.org/10.1111/all.12903>

Messaggi chiave

- La rinite allergica costituisce una patologia IgE-mediata frequente e in aumento, con importanti costi sanitari diretti e indiretti in tutto il mondo e una prevalenza in Europa del 17-28%.
- L'infiammazione nasale è caratterizzata da un infiltrato infiammatorio costituito da un infiltrato eosinofilo e mastocitario nelle riniti stagionali e da un infiltrato neutrofilo nelle riniti perenni (cosiddetta "flogosi minima persistente").
- Il trattamento della rinite allergica è costituito dall'allontanamento dell'allergene, dal trattamento con farmaci cortisonici intranasali e antistaminici orali o intranasali e dall'immunoterapia specifica.
- Il trattamento con azelastina cloridrato e fluticasone propionato intranasale consente una riduzione della sintomatologia e un miglioramento della qualità di vita attraverso il suo effetto sull'infiltrato infiammatorio a livello della mucosa nasale.

Finito di stampare nel mese di marzo 2020
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
www.pacineditore.it

