

LA RINOSINUSITE ACUTA E SUBACUTA IN ETA' PEDIATRICA: LINEE GUIDA PER L'APPROCCIO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

Estensori: Susanna Esposito, Nicola Principi

Istituto di Pediatria, Università di Milano, Fondazione IRCCS "Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano

Con la partecipazione e l'approvazione di:

Società Italiana di Pediatria (S.I.P.): P. Di Pietro, G. Bona, R. Longhi, C. Navone, G. De Luca, C. Michelozzi, V. Miniello, M. Morelli, F. Tel, A. Traverso, E. Tremolati

Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (S.I.T.I.P.): M. de Martino, S. Bosis, E. Chiappini, L. Galli, P. Tovo

Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (S.I.A.I.P.): F. Paravati, A. Plebani, A. Vierucci

Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili (S.I.M.R.I): A. Barbato, G. Marseglia, F. Baldi, S. Barberi, M. Bellasio, A. Boner, A. Cuffari, F. Decimo, M. De Rosa, G. Leo, G. Longo, M. Miraglia del Giudice, G. Piacentini, S. Tripodi

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (S.I.P.P.S): G. Di Mauro, G. Brusoni, G.V. Zuccotti

Società Italiana di Otorinolaringoiatria (S.I.O.): D. Passali, A. Serra, L. Pignataro

Società Italiana di Otorinolaringoiatria Pediatrica (S.I.O.P.): L. Bellussi, P. Marchisio

Società Italiana di Chemioterapia (S.I.C.): M. Eandi, A. Novelli, F. Scaglione

Società Italiana di Microbiologia (S.I.M.I.): G. Nicoletti, A. Speciale

FINANZIAMENTI

Nessuno degli estensori ha ricevuto finanziamenti di alcun genere per la stesura delle sotto riportate Linee Guida

NOTE PER GLI UTILIZZATORI

Le decisioni cliniche sul singolo paziente per essere razionali ed adeguate alle effettive necessità del caso richiedono sicuramente l'applicazione di raccomandazioni condivise dalla massima parte degli esperti e fondate sulle migliori prove scientifiche, ma non possono prescindere dall'esperienza clinica e da tutte le circostanze di contesto. La Società Italiana di Pediatria (S.I.P.), insieme a tutte le Società Scientifiche che hanno collaborato alla stesura e hanno accettato di divulgarlo, è lieta di mettere a disposizione del pediatra un documento di indirizzo per affrontare in modo razionale e corretto un problema, quello della rinosinusite del bambino, di estrema frequenza e per il quale sono mancate, fino ad oggi, direttive diagnostico-terapeutiche condivise.

PROMULGAZIONE, DISSEMINAZIONE E AGGIORNAMENTO

Il testo è stato steso e divulgato, nella sua versione preliminare, il 22 agosto 2007. E' stato presentato e discusso nel dettaglio durante il 63° Congresso Nazionale della S.I.P. a Pisa il 26 settembre 2007. E' stato successivamente modificato e approvato da tutti gli autori nella sua versione definitiva il 31 dicembre 2007.

I contenuti del documento saranno divulgati mediante riviste scientifiche nazionali e internazionali, attraverso il sito web della S.I.P. e mediante corsi di formazione.

L'impatto di questo testo nella pratica pediatrica sarà analizzato con studi ad hoc volti a confrontare l'approccio diagnostico-terapeutico alla rinosinusite acuta e subacuta del bambino prima e dopo la sua lettura.

Il testo sarà aggiornato ogni due anni, a meno che la base di evidenza non muti prima in maniera tale da rendere le raccomandazioni o il loro *grading* obsoleti.

INTRODUZIONE

I pediatri hanno preso coscienza dell'importanza della rinosinusite acuta solo da un limitato numero di anni (1-4). Fino alla fine degli anni '80, infatti, si credeva che la rinosinusite fosse una patologia molto rara nel bambino perché si pensava che i seni paranasali, troppo piccoli o addirittura non dimostrabili in età pediatrica, non fossero oggetto di patologia nei primi anni di vita (5-7). Oggi sappiamo che anche i bambini molto piccoli possono presentare la rinosinusite perché le cavità etmoidali e i seni mascellari sono già presenti alla nascita con dimensioni consistenti, i seni sfenoidali sono pneumatizzati a circa 5 anni di età e quelli frontali iniziano a comparire tra i 7 e gli 8 anni e la contiguità di tutti i seni paranasali con zone oggetto di frequente infezione proprio nei primi anni di vita li coinvolge frequentemente in processi infettivi più o meno gravi (8-10).

Nella massima parte dei casi, la rinosinusite acuta batterica rappresenta la complicanza di un'infezione virale delle prime vie aeree (11-15). Poiché tutti i bambini, particolarmente nei primi anni di vita, vanno incontro ad almeno 6-8 episodi di infezione respiratoria ogni anno e questi si complicano nel 5-13% dei casi con una rinosinusite acuta batterica, è facile comprendere come questa patologia sia molto frequente e abbia grande rilievo medico, sociale ed economico.

Queste linee guida riguardano la diagnosi e la terapia della rinosinusite acuta, di quella subacuta e di quella ricorrente del bambino di età superiore ai 12 mesi. I neonati e i lattanti non sono presi in considerazione, sia per la rarità di questa patologia in questi soggetti, sia per la mancanza di ricerche esaurienti che li riguardino. Non è, invece, discussa la rinosinusite cronica perché è

controverso che l'infezione batterica giochi un ruolo preponderante nella determinazione delle forme croniche.

METODOLOGIA

Per sviluppare queste linee guida la S.I.P. ha collaborato con la Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (S.I.T.I.P.), la Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (S.I.A.I.P.), la Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili (S.I.M.R.I.), la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (S.I.P.P.S), la Società Italiana di Otorinolaringoiatria (S.I.O.), la Società Italiana di Otorinolaringoiatria Pediatrica (S.I.O.P.), la Società Italiana di Chemioterapia (S.I.C.) e la Società Italiana di Microbiologia (S.I.M.I.), costituendo un gruppo di lavoro comune al quale è stato chiesto di eseguire una sistematica analisi della letteratura esistente, per definire le attuali conoscenze circa:

- 1) l'accuratezza di sintomi clinici, diagnostica per immagini e ricerca microbiologica per la diagnosi di rinosinusite acuta;
- 2) le evidenze di efficacia della terapia antibiotica;
- 3) le evidenze di efficacia delle terapie adiuvante, non antibiotica.

La ricerca bibliografica è stata eseguita su PubMed, includendo gli anni tra il 1966 e il 2007, usando le parole chiave "sinusite", "rinosinusite", "bambino", "terapia antibiotica" e limitando l'analisi alle pubblicazioni relative a studi condotti sull'uomo e redatti in lingua inglese. Sono state selezionate più di 2.700 pubblicazioni e, tra queste, ne sono state prese in considerazione 125, le uniche considerate aderenti al tema in studio, che sono state analizzate nel dettaglio.

L'eterogeneità delle ricerche disponibili, così come la loro scarsa numerosità, non ha permesso l'esecuzione di una formale metanalisi.

Le raccomandazioni contenute in queste linee guida sono basate sui dati disponibili. In loro assenza, le conclusioni sono desunte dalla valutazione combinata di quanto derivato dall'evidenza pratica e dall'opinione degli esperti. Le raccomandazioni più forti si basano sulla disponibilità di dati di alta qualità scientifica o, in mancanza di questi, sul forte consenso degli esperti. Le raccomandazioni più deboli derivano da dati di minore qualità scientifica. Le opzioni cliniche rappresentano situazioni per le quali non è stato possibile trovare elemento a favore o a sfavore.

I livelli delle prove (evidenze) disponibili e la forza delle raccomandazioni sono stati classificati secondo il Piano Nazionale Linee Guida, come riportato in Appendice.

DEFINIZIONI

Raccomandazione 1. Si suggerisce di utilizzare il termine rinosinusite invece che quello di sinusite. Forza della raccomandazione A. Livello di prova I

Il comune raffreddore è il primo sintomo di ogni rinosinusite e, vista la continuità anatomica tra cavità nasali e seni paranasali, ogni processo infettivo che interessa il naso inevitabilmente finisce per colpire anche i seni paranasali (16-18). Finché la flogosi indotta dalla rinite è modesta e l'ostio che mette in comunicazione ogni seno paranasale con le cavità nasali rimane pervio, la malattia si manifesta unicamente con i sintomi di un comune raffreddore. L'essudato che si forma nei seni paranasali infiammati viene portato dal movimento delle ciglia della mucosa che riveste i seni paranasali

nelle cavità nasali e da queste all'esterno. Il tutto decorre senza rilievi clinici particolari e tende rapidamente a guarigione. Se, tuttavia, la flogosi è intensa, l'edema che ne deriva può condurre alla obliterazione dell'ostio e alla conseguente completa separazione dei seni interessati dalle cavità nasali. E' questo il momento determinante lo stabilirsi di una rinosinusite perché, nel seno escluso dalla comunicazione con le cavità nasali, l'essudato non viene più rimosso e tende a sovrainfettarsi. La flora batterica, già presente come flora saprofita, trova terreno ideale per divenire patogena, proprio nelle modificazioni mucosali indotte dall'iniziale infezione virale che ha causato la rinite e nella mancata eliminazione degli essudati prodotti (18-22). Questa sequenzialità di eventi spiega perché oggi si preferisce utilizzare il termine di rinosinusite invece che quello di sinusite, ad indicare proprio che il naso e i seni paranasali sono interessati allo stesso tempo.

Raccomandazione 2. Si definisce rinosinusite l'inflammazione di uno o più seni paranasali. La più comune causa di rinosinusite è un'infezione. La rinosinusite si classifica sulla base della durata dei sintomi, del seno paranasale coinvolto o di entrambe queste variabili. Forza della raccomandazione A. Livello di prova I

La differenziazione tra rinite e rinosinusite è facile nelle forme gravi di sinusite, ma può essere difficile nelle forme lievi. Ciò spiega anche perché gli esperti hanno seguito un criterio temporale per identificare queste ultime, stabilendo in 10 giorni il limite entro il quale una banale rinite deve guarire e oltre il quale ciò che sembra un raffreddore è in realtà una rinosinusite (1-4,22-24). A favorire l'inquadramento diagnostico, alla rinorrea, sintomo costante, possono poi associarsi altri segni e sintomi la cui presenza può, tuttavia, mancare, specie nelle forme più lievi (Tabella 1).

Raccomandazione 3. Si consiglia la seguente classificazione:

- **rinosinusite acuta, caratterizzata da sintomi persistenti per più di 10 giorni, ma per meno di 30;**
- **rinosinusite subacuta batterica, caratterizzata da sintomi persistenti per più di 30 giorni ma per meno di 90;**
- **rinosinusite cronica, caratterizzata da sintomi persistenti per più di 90 giorni. I pazienti presentano sintomi respiratori come tosse, rinorrea od ostruzione nasale e alterazioni dei seni paranasali riscontrabili agli esami strumentali;**
- **rinosinusite acuta ricorrente, definita da almeno tre episodi in 6 mesi o almeno quattro episodi all'anno di rinosinusite acuta, separati l'uno dall'altro da periodi di almeno 10 giorni, nei quali il paziente è totalmente asintomatico. Forza della raccomandazione**

A. Livello di prova I

Il quadro clinico della rinosinusite è eterogeneo e varia, nell'espressività, a seconda dell'età del soggetto, della durata dei sintomi stessi e soprattutto della gravità (1-4,25). La durata della sintomatologia permette di distinguere tra forme acute (da 10 a 30 giorni), subacute (da 30 a 90 giorni) e croniche (oltre i 90 giorni) (1-4).

In pediatria, le forme subacute e quelle croniche sono decisamente meno frequenti che nell'adulto (1-4). Al contrario, rivestono estrema importanza quantitativa le forme acute. La rinosinusite acuta può spesso andare incontro a complicanze, che derivano dalla diretta estensione del processo infettivo alle zone vicine, in particolare all'orbita e alle strutture endocraniche, per continuità o attraverso i vasi sanguigni (Tabella 2) (26-28). Le complicanze

sono relativamente più frequenti nel bambino rispetto all'adulto, soprattutto come conseguenza delle peculiarità anatomiche del primo che ha pareti sinusali più sottili, forami vascolari di dimensioni maggiori, ossa più porose e suture non saldate. Le complicanze che interessano l'orbita sono, nel complesso, quelle di maggiore frequenza perché costituiscono il 90% circa del totale (1-5,25). In generale, il 3% dei casi di rinosinusite può complicarsi con la comparsa di cellulite orbitaria (1-5,25).

Per quanto riguarda la rinosinusite ricorrente o cronica, solo una minoranza dei casi di si realizza in soggetti senza patologie di fondo, come conseguenza di episodi ricorrenti di infezione delle alte vie aeree; assai frequentemente è presente una condizione di base locale (marcata ipertrofia adenoidea, anomalie anatomiche delle ossa nasali, poliposi nasale) o sistemica (allergia, fibrosi cistica, difetti immunitari, discinesia ciliare isolata o nel contesto della sindrome di Kartagener) che predispone all'ostruzione degli osti dei seni paranasali e che va affrontata prioritariamente se si vuole ridurre o eliminare il problema sinusale (29-31).

RACCOMANDAZIONI SULL'APPROCCIO DIAGNOSTICO

Raccomandazione 4. La diagnosi di rinosinusite acuta va posta in base a soli criteri anamnestici e clinici in bambini che accusano sintomi di infezione acuta delle vie aeree superiori, con caratteristiche di elevata gravità o di significativa persistenza, o che si ripresentino entro breve tempo dopo un'apparente risoluzione. Forza della raccomandazione A.

Livello di prova I

Questa raccomandazione si basa sulla considerazione che un'infezione virale delle vie aeree superiori tende, nella maggioranza dei casi, a risolversi spontaneamente nel giro di 5-7 giorni e quando persiste più a lungo presenta, comunque, un miglioramento significativo entro 10 giorni dall'inizio (22-26). Inoltre, un'infezione virale delle vie aeree superiori non si manifesta mai con un quadro di notevole gravità (1-6). L'insieme delle alterazioni indotte sulla mucosa dei seni paranasali e sulla funzionalità degli osti di comunicazione fra naso e seni stessi dai processi virali primitivi porta alla sovrapposizione di fenomeni batterici endocavitari (12,13,32). E' importante sottolineare che gli agenti infettivi virali possono non solo agire in quanto causano flogosi, ma anche in quanto capaci di determinare un'alterazione diretta della funzione mucociliare, per danneggiamento dell'epitelio ciliato di rivestimento (1-6).

I batteri in causa nelle forme di rinosinusite acuta e subacuta dell'età pediatrica sono in primo luogo *Streptococcus pneumoniae* e in secondo luogo *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catharralis*, agenti infettivi spesso presenti nel nasofaringe, anche del soggetto sano (12,13,32). In pratica, la diagnosi di rinosinusite acuta batterica può essere posta se:

- 1) un'infezione delle vie aeree superiori non tende a risolversi né a migliorare nell'arco di 10 giorni e tutti o parte dei sintomi presenti all'esordio (rinorrea, tosse prevalentemente notturna, febbre) persistono oltre quest'intervallo temporale;
- 2) un'infezione delle vie aeree superiori decorre fin dall'inizio con un quadro di notevole gravità (febbre elevata, compromissione dello stato generale, rinorrea purulenta, cefalea, dolori al viso) che permane

- invariato per almeno 3 o 4 giorni o tende, addirittura, ad evolvere negativamente per la comparsa di complicanze oculari o endocraniche;
- 3) un'infezione delle vie aeree superiori si risolve completamente nel giro di 3 o 4 giorni, ma prima della scadenza del 10° giorno si ripresenta con tutti i suoi sintomi (febbre, rinorrea, tosse).

Considerati questi criteri, è importante, specie nel bambino più piccolo, che il pediatra distingua la rinosinusite acuta batterica nelle sue varianti 1 e 3 dagli episodi di infezioni respiratorie ricorrenti (14,15,33). Ciò è possibile se si tiene conto del fatto che le infezioni respiratorie ricorrenti senza coinvolgimento rinosinusale, per quanto ravvicinate, sono sempre separate da un periodo libero da sintomi superiore ai 7 giorni (1-6).

L'esame obiettivo, tranne nei casi gravi, specie se complicati da alterazioni oculari o endocraniche, non contribuisce in modo sostanziale alla diagnosi perché i riscontri clinici in corso di rinosinusite acuta batterica sono spesso sovrapponibili a quelli di una comune infezione delle vie aeree superiori (34-37). In entrambi i casi, la rinoscopia anteriore rivela una mucosa eritematosa, ricoperta di essudato mucoso o mucopurulento con edema del turbinato medio. Non contributivo, per la diagnosi di rinosinusite acuta batterica, è anche l'esame della membrana timpanica, della faringe e delle stazioni linfatiche del collo (1-6). Infine, rara è la presenza di dolore spontaneo al volto, mentre difficile da valutare è la dolorabilità alla pressione in corrispondenza dei seni mascellari o di quelli frontali (37,38).

Del tutto abbandonata è oggi la transilluminazione perché è dimostrato che i riscontri obiettivi dovuti a questa metodica sono del tutto inattendibili nel bambino di età inferiore a 10 anni (37,39). Nel soggetto più grande, la

transilluminazione può escludere, se negativa, l'interessamento dei seni transilluminabili (mascellare e frontale) (37,39).

La rinosinusite subacuta batterica è una forma che decorre con le caratteristiche della forma acuta, con persistenza dei sintomi più prolungata (1-6). Avendo la stessa eziologia della forma acuta, va considerata una variante di questa e affrontata allo stesso modo.

Nella rinosinusite acuta batterica ricorrente, i singoli episodi vanno considerati sia per diagnosi che per terapia come quelli isolati di rinosinusite acuta batterica (1-4,25). La Tabella 3 elenca i fattori che favoriscono l'ostruzione degli osti e che vanno sempre cercati nel caso di forme ricorrenti. Le due situazioni più comuni alla base della rinosinusite ricorrente sono le infezioni virali respiratorie recidivanti e la flogosi allergica. Nella prima di queste ipotesi diagnostiche, l'anamnesi identifica la comparsa di ripetute manifestazioni acute a carico delle vie aeree, spesso trattate con terapie antibiotiche (1-4). Come approfondimento diagnostico, al fine di escludere anche un'immunodeficienza, risulta utile eseguire il dosaggio delle immunoglobuline, delle sottoclassi delle immunoglobuline e delle sottopopolazioni linfocitarie (1-4). Se si ipotizza, invece, una forma allergica, guidati anche in questo caso da un'accurata anamnesi, sarà opportuno eseguire prick test e, nei casi di dubbia positività, il dosaggio plasmatico di IgE totali e specifiche (PRIST e RAST) e il test di provocazione nasale (40). Per l'esecuzione di quest'ultimo, è necessaria la competenza specialistica otorinolaringoiatrica: previa esecuzione del test rinomanometrico basale, si rilevano eventuali variazioni della pervietà nasale e la comparsa della sintomatologia caratteristica (prurito, idrorrea e congestione nasale) a seguito della somministrazione topica dell'antigene sospetto a concentrazioni crescenti (4-6). La metodica, semplice

e non invasiva, permette di obiettivare e quantificare il grado di ostruzione respiratoria nasale provocata, nel paziente con rinite allergica, dal contatto con l'allergene responsabile. L'esame basale, comparato a quello dopo decongestione farmacologica (test di decongestione nasale), consente di differenziare le stenosi reversibili dovute ad ipertrofia della mucosa endonasale, da quelle irreversibili secondarie a deflessioni settali, alterazioni delle strutture ossee dei turbinati, iperplasia mucosale irreversibile.

Raccomandazione 5. L'uso di una qualsiasi tecnica di diagnostica per immagini non è necessaria per la conferma di diagnosi di rinosinusite acuta batterica non complicata in pediatria. Forza della raccomandazione A. Livello di prova II

Tale raccomandazione deriva dalla limitata serie di lavori che indicano come le indagini radiologiche siano superflue o, addirittura, foriere di errori diagnostici (12,41-45). In particolare, sembra dimostrato che:

- 1) nei bambini, la presenza di sintomi clinici di rinosinusite acuta è predittiva di alterazioni alla radiografia standard considerate indicative di flogosi dei seni paranasali (completa opacificazione, ispessimento della mucosa a più di 4 mm, presenza di livello idroaereo) nell'88% e nel 70% dei pazienti rispettivamente di età ≤ 6 o > 6 anni (41,42). Inoltre, i sintomi clinici si associano, nel 60% dei casi, alla presenza, nei seni interessati, di elevate concentrazioni ($\geq 10^4$ UFC/mL) dei batteri responsabili della malattia (12,41,42);
- 2) immagini radiografiche considerate indicative di rinosinusite possano essere rilevate in pazienti senza sintomi suggestivi di questa malattia, sottoposti a radiografia per ragioni completamente diverse, o possono essere rilevate, anche a distanza di 2 settimane, in soggetti che

soffrono o hanno sofferto di infezione delle vie aeree superiori, senza coinvolgimento apparente dei seni paranasali (43-49);

- 3) in considerazione della difficoltà di esecuzione, le radiografie dei seni paranasali, specie nei bambini più piccoli, possano dare reperti interpretati in modo sbagliato, con conseguente sovra- o sottostima della alterazioni esistenti (50);
- 4) le alterazioni radiologiche presenti nel corso di rinosinusite acuta batterica non sono specifiche di questa patologia, ma indicano semplicemente uno stato di flogosi, indipendente dall'eziologia (batterica, virale, allergica o da esposizione ad irritanti chimici) (50).

Di fatto, l'indagine radiologica standard, limitata alla semplice radiografia delle cavità paranasali, un tempo largamente utilizzata, non consente di evidenziare i punti chiave della diagnostica per immagini e cioè il complesso ostio-meatale (COM) e il recesso sfeno-etmoidale (RSE) e visualizza in modo inadeguato l'etmoide e lo sfenoide. Si tratta, quindi, di una tecnica diagnostica di scarsa rilevanza e ormai superata da tecniche più affidabili e precise quali la tomografia computerizzata (TC) del massiccio facciale, la risonanza magnetica (RM) del massiccio facciale e la rinoscopia a fibre ottiche (3,4,25).

Raccomandazione 6. La TC dei seni paranasali dovrebbe essere riservata ai bambini nei quali è ragionevole pensare alla necessità di un intervento chirurgico. Forza della raccomandazione B. Livello di prova III

La TC dei seni paranasali permette di avere un dettaglio estremamente preciso della situazione anatomica dei seni paranasali e delle alterazioni indotte dall'infezione batterica (43-50). Attualmente è il *gold-standard* per la diagnosi di rinosinusite. I pregi della metodica risiedono nell'ottima risoluzione dei tessuti molli (iperplasia e/o ipertrofia delle adenoidi, raccolte di liquido

endosinusale, formazioni cistiche e polipoidi) e delle strutture ossee. Si tratta di un'indagine molto sensibile e l'interpretazione deve essere effettuata sempre nel contesto dell'anamnesi e dell'esame clinico (43-50).

La sua esecuzione è, pertanto, considerata appropriata nei bambini con rinosinusite grave complicata e in quelli che, con forme estremamente persistenti, anche se lievi o con ampia recidività, non rispondono al trattamento medico (44,52,53).

La qualità delle immagini riguardanti la patologia infiammatoria naso-sinusale della RM, nonostante gli apparecchi di ultima generazione abbiano una risoluzione migliore, con tempi di acquisizione più brevi, non eguaglia quella della TC; inoltre, i costi elevati non ne giustificano un uso *routinario* (50,54,55). La RM consente, tuttavia, una più analitica definizione dei tessuti molli eventualmente interessati dal processo infiammatorio a partenza dai seni e, pertanto, il suo impiego è fondamentale in caso di complicanze orbitali e/o extraorbitali (intracraniche) (55).

Raccomandazione 7. L'endoscopia nasale con fibre ottiche costituisce un sistema diagnostico semplice e completo per identificare infezioni a carico dei seni paranasali, per precisare le dimensioni delle adenoidi e per evidenziarne eventuali infezioni (adenoiditi). Forza della raccomandazione B. Livello di prova III

Un esame rinoscopico mediante endoscopio a fibre ottiche permette la valutazione del setto nasale, dei turbinati inferiori e medi e del rinofaringe; tale indagine strumentale consente di dimostrare la flogosi e la presenza di uno scolo mucopurulento a livello delle due zone chiave del drenaggio dei seni paranasali - il COM e il RSE – e, quindi, di confermare la diagnosi anche nelle

forme di rinosinusite clinicamente poco espresse (56-58). Permette, inoltre, di evidenziare anomalie anatomiche quali la pneumatizzazione (*concha bullosa*) o la curvatura paradossa del turbinato medio o delle creste settali posteriori, tutte condizioni che limitano il flusso dell'aria nelle cavità nasali e favoriscono lo sviluppo di infezioni rinosinusalì (56-58). Ancora, la valutazione con fibre ottiche, in bambini con ostruzione nasale respiratoria persistente, consente una diagnosi precoce di rare forme neoplastiche (fibroangioma giovanile, rhabdomyosarcoma) (59,60). Il perfezionamento diagnostico ha, inoltre, consentito, negli ultimi anni, un maggior riscontro di patologie quali la sinusite sfenoidale isolata, i mucoceli o l'atresia coanale monolaterale, ritenute un tempo patologie eccezionali (56-58). Questa tecnica diagnostica consente anche di effettuare direttamente prelievi bioptici, se si ritiene opportuno procedere ad indagini citologiche.

L'endoscopia nasale può essere eseguita con fibroscopio flessibile o con un'ottica rigida. La scelta dello strumento è dettata dall'età e dalla collaborazione del paziente (6,61). Generalmente i bambini in età prescolare vengono valutati con lo strumento flessibile, i più grandi con la fibra ottica rigida che consente una valutazione più precisa ed una migliore qualità di immagine. L'esame dura pochi minuti, possiede una minima invasività e generalmente consente una buona *compliance*, anche da parte dei bambini più piccoli.

La semplice rinoscopia anteriore, che permette la visualizzazione della porzione anteriore delle fosse nasali, solo in alcuni casi consente di osservare il turbinato medio e il meato medio (6,24). Per tali ragioni, soprattutto in età pediatrica, a causa degli spazi anatomici ridotti, non è più ritenuta sufficiente per una completa esplorazione delle fosse nasali.

La rinoscopia posteriore, invece, consente di visualizzare il rinofaringe, ma, richiedendo un'attiva partecipazione anche del paziente, la sua esecuzione in età pediatrica risulta spesso difficoltosa (6,24).

Per quanto riguarda le altre indagini diagnostiche:

- 1) la puntura dei seni paranasali, essendo un esame invasivo, può essere prevista solo in pazienti immunocompromessi, in cui può essere fondamentale mettere in evidenza l'agente eziologico o, comunque, in casi in cui la terapia non ha portato a risoluzione del quadro (62);
- 2) la citologia nasale, che può essere utile nella valutazione del paziente con forme ricorrenti, se pur semplice da eseguire, ha attualmente scarso rilievo nella diagnostica rinosinusale di *routine* e il suo impiego trova riscontro per scopi di ricerca (63,64);
- 3) le indagini ematochimiche non hanno alcun rilievo specifico nella diagnostica rinosinusale (65);
- 4) la biopsia della mucosa si rende necessaria solo nel dubbio di sinusite micotica in pazienti immunocompromessi, nell'ipotesi di tumore e nei pazienti con dismotilità ciliare (66-68);
- 5) l'ecografia dei seni paranasali, un tempo proposta da alcuni autori, si ritiene ormai obsoleta nell'approccio alla rinosinusite (69,70). Infatti, questa metodica ha una limitata sensibilità e specificità rispetto alle indagini radiologiche più avanzate (69,70) e può essere utilizzata esclusivamente per la valutazione dei seni frontali e mascellari (71).

RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE

Antibiotici

Raccomandazione 8. La prescrizione di antibiotici nella rinosinusite acuta batterica lieve è raccomandata allo scopo di ottenere una più rapida risoluzione dei sintomi. Forza della raccomandazione A. Livello di prova I

La raccomandazione al trattamento antibiotico delle rinosinusiti lievi deriva, soprattutto, dagli studi condotti in pazienti adulti nei quali è stata effettuata un'adeguata valutazione microbiologica attraverso la coltura del materiale essudativo prelevato tramite puntura nei seni interessati dal processo infettivo (72,73). In questi casi, l'utilizzo di un antibiotico adeguato alle caratteristiche di sensibilità dei batteri in causa ha comportato miglioramento o guarigione nelle prime 72-96 ore di terapia in una percentuale superiore al 25-30% di quello che rappresenta il tasso di risoluzione spontanea della malattia.

In pediatria i lavori clinici controllati, randomizzati e in doppio cieco sono pochissimi (40,74-79). Una revisione sistematica della letteratura esistente, condotta dalla Cochrane Library nel 2002 (80) e aggiornata nel 2007 (81), nella quale sono considerati insieme studi che confrontano un antibiotico con il placebo e studi che paragonano due antibiotici diversi, indicano che una terapia di 10 giorni è sostanzialmente utile a ridurre le probabilità di persistenza della rinosinorrea a breve o a medio termine. Il beneficio viene, tuttavia, considerato modesto, perché bisogna trattare otto bambini per poter ottenere un caso di guarigione. Va, comunque, sottolineato che non vi sono dati capaci di valutare l'impatto della terapia antibiotica a lungo termine e, quindi, la sua efficacia nell'evitare il passaggio della rinosinusite acuta in rinosinusite subacuta o in rinosinusite cronica (80,81).

Raccomandazione 9. La prescrizione di antibiotici nelle forme di rinosinusite batterica acuta grave è tassativa allo scopo di guarire la malattia ed evitare la possibile insorgenza di complicanze a prognosi grave. Forza della raccomandazione A. Livello di prova I

L'obbligatorietà dell'intervento con la terapia antibiotica nelle forme gravi si basa essenzialmente sulla necessità di limitare il rischio di insorgenza di complicanze orbitarie o endocraniche, potenzialmente capaci di mettere a rischio la vita del paziente (1-6). In presenza di complicanze, è importante che il pediatra condivida le strategie terapeutiche con i colleghi oculista, otorinolaringoiatra e neurochirurgo (6).

Raccomandazione 10. La rinosinusite acuta lieve va trattata per via orale con amoxicillina alla dose di 50 mg/kg/die in 3 dosi. Nei soggetti che abbiano ricevuto terapia antibiotica nei precedenti 90 giorni, che frequentino la comunità infantile o che presentino patologia locale o generale atta a favorire infezioni da germi resistenti agli antibiotici, l'amoxicillina va sostituita con l'associazione amoxicillina-acido clavulanico (80-90 mg/kg/die in 3 dosi) o con acetossietilcefuroxima (30 mg/kg/die in 2 dosi) o con cefaclor (50 mg/kg/die in 2 dosi).

La rinosinusite acuta grave complicata va trattata con antibiotici per via endovenosa, scegliendo farmaci attivi sui patogeni in causa, anche in considerazione delle possibili resistenze. Ceftriaxone (100 mg/kg/die in dose unica), cefotaxima (100 mg/kg/die in 3 dosi), amoxicillina-acido clavulanico (100 mg/kg/die, come amoxicillina, in 3 dosi), ampicillina-sulbactam (100 mg/kg/die, come ampicillina, in 3 dosi) possono essere considerati di scelta. Le forme acute gravi senza apparenti

complicazioni possono essere trattate per via orale con amoxicillina-acido clavulanico (80-90 mg/kg/die, come amoxicillina, in 3 dosi). Il passaggio alla terapia endovenosa può essere previsto quando dopo 24-48 ore non vi sia miglioramento. Forza della raccomandazione B.

Livello di prova IV

La scelta dell'antibiotico e il suo dosaggio devono tenere conto dell'eziologia della rinosinusite acuta batterica e delle resistenze dei patogeni in causa ai diversi farmaci (1-6). Alcune ricerche, anche pediatriche, in gran parte condotte diversi anni fa', hanno dimostrato che l'eziologia della rinosinusite acuta batterica è la stessa dell'otite media acuta, con *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* come principali responsabili e con una prevalenza rispettivamente del 30%, del 25% e del 20% (19,20,32). In realtà, i dati disponibili sono stati raccolti negli U.S.A. e non è noto se, come per l'otite media acuta, in Europa gioca un ruolo di rilievo anche *Streptococcus pyogenes*. Di fatto, però, ciò ha relativa importanza pratica perché questo patogeno non ha resistenze nei confronti di molti dei più comuni antibiotici utilizzati come farmaci di prima scelta nella rinosinusite, mentre il problema può esistere per tutti gli altri patogeni. In Italia, *Streptococcus pneumoniae* è resistente alle penicilline in circa il 20% dei casi, con un terzo circa di questi che presentano alta resistenza (82,83). Lo stesso patogeno è resistente ai macrolidi in circa il 40% dei casi, con circa l'80% degli stipti che presenta resistenza costitutiva, quella che comporta MIC estremamente elevate (82,83). *Haemophilus influenzae* è divenuto resistente all'amoxicillina per produzione di beta-lattamasi in almeno il 30% dei ceppi mentre, per lo stesso problema, la percentuale di resistenza all'amoxicillina di *Moraxella catarrhalis* è pressoché totale (84,85).

La necessità di non correre alcun rischio di inefficacia, vista la gravità della sintomatologia, spiega la raccomandazione di eseguire la terapia delle forme gravi complicate con farmaci che coprano tutte le possibili resistenze, e siano somministrati per via endovenosa (86-91).

Diverso è il caso delle forme lievi, per le quali la scelta di mantenere l'amoxicillina come farmaco di scelta deriva essenzialmente dalla considerazione che il rischio di un fallimento terapeutico con questo antibiotico è, almeno teoricamente, molto basso (91,92). Trasferendo alla rinosinusite acuta batterica quanto dimostrato per l'otite media acuta (93), si può, infatti, considerare che almeno il 15% delle forme da *Streptococcus pneumoniae*, il 50% di quelle da *Haemophilus influenzae* e il 50-75% di quelle da *Moraxella catarrhalis* possano guarire spontaneamente. Tenendo conto della prevalenza di ciascuno di questi batteri nella determinazione della rinosinusite acuta batterica e delle rispettive percentuali di resistenza, si può calcolare che il rischio di fallimento della terapia con amoxicillina è, globalmente, non superiore al 10%, un valore assolutamente tollerabile.

La necessità di usare farmaci orali che tengano maggiormente conto delle resistenze antimicrobiche, nei casi di rinosinusite acuta che si realizzano nei bambini che hanno ricevuto antibiotici in vicinanza dell'insorgere della malattia, in quelli che frequentano la comunità infantile e in quelli che soffrono di patologie atte a favorire la presenza di eziologie batteriche selezionate, si basa sulla considerazione che tutte queste condizioni possono associarsi alla colonizzazione con patogeni resistenti, difficilmente trattabili con la terapia tradizionale (94-96).

Negli ultimi anni vi è stato interesse sulla possibilità di utilizzo di antibiotici topici da somministrare per via inalatoria nel trattamento della rinosinusite.

Alcuni studi, non controllati, svolti in adulti con rinosinusite cronica hanno dimostrato beneficio (97,98). Non vi sono dati pediatrici e non vi sono studi randomizzati controllati su questo argomento. Di conseguenza, l'impiego di antibiotici per via inalatoria non risulta attualmente raccomandato nel trattamento della rinosinusite.

Raccomandazione 11. Si raccomanda una terapia di 10-14 giorni nella rinosinusite acuta lieve e di 14-21 giorni nella rinosinusite acuta grave e nelle forme subacute. Forza della raccomandazione B. Livello di prova IV

La durata ottimale della terapia antibiotica nelle diverse forme di rinosinusite non è tuttora definita. Un trattamento di 10-14 giorni sembra adeguato per le forme acute lievi, mentre una terapia di 14-21 giorni sembra opportuna nelle forme acute gravi e nelle forme subacute (1-6,91). Non vi sono dati sufficientemente dimostrativi dell'efficacia di cicli di terapia abbreviati.

Alcuni esperti raccomandano di proseguire la terapia fino al 7° giorno dopo la risoluzione dei sintomi (99). Se non si osserva un miglioramento entro 3 giorni dall'inizio di una terapia antimicrobica, si raccomanda di cambiare terapia (1-6).

Raccomandazione 12. La profilassi antibiotica non è raccomandata per la prevenzione della rinosinusite. Forza della raccomandazione B. Livello di prova IV

L'efficacia della profilassi antibiotica nel prevenire la comparsa di rinosinusite nei pazienti con rinosinusite ricorrente non è stata valutata con studi *ad hoc* e il suo impiego resta controverso (100). Sulla base degli studi effettuati nei bambini con otite media acuta ricorrente (101-104), vi è il timore che l'impiego di una profilassi antibiotica prolungata possa selezionare resistenze

antimicrobiche tra i patogeni normalmente colonizzanti il nasofaringe dei soggetti di età pediatrica. Nei bambini con rinosinusite ricorrente, si raccomanda *in primis* di ricercare i fattori che si associano a un aumentato rischio di questa patologia (allergia, immunodeficienza, fibrosi cistica, discinesia ciliare, anomalie craniofaciali) e di intervenire su di essi.

Farmaci adiuvanti

Raccomandazione 13. Nel trattamento della rinosinusite acuta e subacuta, in assenza di allergie dimostrate, non è raccomandato l'uso di antistaminici, corticosteroidi, decongestionanti, espettoranti, mucolitici e vasocostrittori. Forza della raccomandazione A. Livello di prova II

L'efficacia dei cosiddetti farmaci adiuvanti nel trattamento della rinosinusite acuta batterica del bambino è stata studiata solo in un limitatissimo numero di ricerche cliniche controllate (91,105,106). Nelle poche esperienze prospettiche randomizzate, gli antistaminici hanno dimostrato la stessa efficacia del placebo (107). Relativamente agli steroidi, in alcuni lavori la somministrazione topica di questi farmaci (budesonide, flunisolide o mometasone) si è associata a un miglioramento della sintomatologia (108-111). Resta, però, da chiarire se il miglioramento riscontrato è realmente nei sintomi di rinosinusite o soltanto nella congestione nasale ad essa associata. Certamente, antistaminici e steroidi topici possono essere utili nei casi nei quali la rinosinusite acuta batterica si sovrappone a una rinosinusite allergica (112-114). In questi casi, infatti, la riduzione della componente infiammatoria favorisce la risposta positiva agli antibiotici, risposta che è resa, invece, difficoltosa dal persistere della flogosi allergica.

Non vi sono studi sull'impiego dei decongestionanti α -adrenergici in pediatria. Dal punto di vista teorico, questi farmaci potrebbero agire riducendo l'edema

dei turbinati e facilitando, quindi, la ventilazione del naso e dei seni paranasali (115). Per i possibili effetti collaterali, finché non vi saranno dati di efficacia, i decongestionanti topici (rischio di rinite allergica da farmaci) e sistemici (possibile coinvolgimento dell'apparato cardiocircolatorio ed endocrino) non vanno utilizzati per il trattamento della rinosinusite.

Va, inoltre, notato che, secondo molti esperti, l'uso di soluzioni saline per il lavaggio nasale può essere considerato utile, non fosse altro per l'azione meccanica di rimozione delle secrezioni (116,117). In uno studio effettuato su 21 volontari sani la soluzione salina ipertonica si è dimostrata efficace nel migliorare la *clearance* muco-ciliare (118). Risultati positivi in termini di miglioramento dei sintomi nasali, della tosse e dei reperti radiologici sono stati osservati con l'utilizzo di una soluzione salina ipertonica in bambini di età compresa tra 3 e 16 anni con rinosinusite cronica (119). Restano da valutare i vantaggi delle soluzioni saline nella rinosinusite acuta e subacuta, la possibile efficacia preventiva nei confronti delle riacutizzazioni nei bambini con rinosinusite ricorrente e, soprattutto, il tipo di soluzione ideale e il modo migliore per somministrarla.

L'impiego, infine, di espettoranti, mucolitici e vasocostrittori nella terapia e nella profilassi della rinosinusite non si è associato ad alcun beneficio (120). Così pure, non è stato dimostrato alcun beneficio da parte della medicina alternativa (121-124).

COMPORAMENTO IN CASO DI COMPLICANZE

Raccomandazione 14. In corso di rinosinusite, la presenza di complicanze impone un intervento multidisciplinare aggressivo e immediato. Forza della raccomandazione B. Livello di prova IV.

Le complicanze della rinosinusite acuta interessano usualmente l'orbita, il sistema nervoso centrale o entrambi (53). Qualora siano dimostrabili alterazioni della funzione oculare, estroflessione del bulbo oculare o segni neurologici suggestivi di problematiche endocraniche, è tassativo sia eseguire immediatamente le indagini di diagnostica per immagini (TC e/o RM) utili a verificare l'entità del danno e la necessità di un intervento chirurgico, sia richiedere la consulenza dello specialista oculista, dell'otorinolaringoiatra e del neurochirurgo (1-6,50,53,125). Nell'attesa, si deve attuare la terapia antibiotica sopra indicata per i casi gravi (1-6). Solo in caso di cellulite orbitaria senza apparenti alterazioni oculari e neurologiche è giustificato effettuare inizialmente la sola terapia antibiotica, verificare dopo 36-48 ore l'effetto e richiedere gli esami radiologici e le consulenze specialistiche solo in caso di mancata risposta positiva (1,4,6,25). Naturalmente in questi casi, qualora in corso di terapia comparissero marcati disturbi visivi o neurologici è necessario procedere immediatamente con l'approfondimento radiologico e le consulenze specialistiche multidisciplinari (1,4,6,25,125).

CONCLUSIONI

Queste linee guida sono basate sulla letteratura disponibile sulla rinosinusite in pediatria che, purtroppo, è relativamente modesta, sia per quantità, che per qualità. Molte delle informazioni sono derivate da studi condotti sull'adulto. Sarebbe auspicabile che molte delle lacune conoscitive esistenti venissero colmata dall'esecuzione di studi *ad hoc*. Ciò appare obiettivamente molto difficile, specie per ciò che riguarda l'eziologia e la risposta alla terapia perché informazioni incontrovertibili sui germi in causa, sulla loro resistenza agli antibiotici e sull'efficacia dei vari presidi terapeutici potrebbero derivare solo

da studi eseguiti effettuando la puntura dei seni paranasali interessati, procedura questa molto invasiva e di difficile esecuzione per una patologia spesso molto lieve. Allo stato attuale, comunque, quanto riportato in queste linee guida appare la posizione più condivisa sul problema della diagnosi e della terapia della rinosinusite acuta e subacuta del bambino. .

APPENDICE. Metodo seguito per la definizione dei livelli di prova e della forza delle raccomandazioni.

LIVELLI DI PROVA

Prove di tipo

- I. Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II. Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III. Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV. Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V. Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
- VI. Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

- A. L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B. Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C. Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D. L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- E. Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Tabella 1. Sintomi di esordio della rinosinusite.

FORMA LIEVE

- Rinorrea mucosa o purulenta
- Tosse diurna
- Febbre assente o febbricola
- Alitosi
- Edema orbitario (eccezionale)

FORMA GRAVE

- Febbre elevata ($\geq 39^\circ$)
- Compromissione dello stato generale
- Rinorrea purulenta
- Tosse diurna e notturna
- Edema orbitario
- Cefalea
- Alitosi

Tabella 2. Complicanze della rinosinusite.

Interessamento dell'orbita	Edema orbitario Cellulite presettale Cellulite postsettale Ascesso sottoperiostale Ascesso orbitario Trombosi del seno cavernoso
Interessamento intracranico	Empiema epidurale Empiema subdurale Meningite Encefalite Ascesso cerebrale Infarto cerebrale
Interessamento sottogaleale	Osteomielite

Tabella 3. Fattori che predispongono all'ostruzione degli osti dei seni paranasali.

Edema della mucosa	Ostruzione meccanica
<p><i>Patologie sistemiche</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infezioni virali recidivanti delle vie aeree superiori • Flogosi allergica • Fibrosi cistica • Immunodeficienze • Discinesia ciliare <p><i>Fattori locali</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trauma facciale • Nuoto, tuffi • Farmaci 	<ul style="list-style-type: none"> • Atresia coanale • Deviazione del setto nasale • Altre anomalie anatomiche "minori" • Polipi nasali • Corpo estraneo • Neoplasie • Bulle etmoidali

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001; 108: 798-808.
2. Blomgren K, Alho OP, Ertama L, et al. Acute sinusitis: Finnish clinical practice guidelines. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 245-250.
3. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL for Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: S13-47.
4. Esposito S, Marseglia G, Novelli A, et al. La rinosinusite in età pediatrica. Consensus Conference – Firenze, 1 aprile 2006. Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP). *Giorn It Infettivol Ped* 2006; Supplemento: 3-29.
5. Principi N, Passali D. Fisiopatologia rinosinusale nel bambino. Edizioni Medico Scientifiche, Pavia: 1998.
6. Principi N, Esposito S. La rinosinusite in età pediatrica. *Area Pediatrica* 2002; 2: 5-17.
7. Zacharisen M, Casper R. Pediatric sinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 313-332.
8. Spaeth J, Krugelstein U, Schlondorff G. The paranasal sinuses in CT-imaging: development from birth to age 25. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 39: 25-40.
9. Medina J, Hernandez H, Tom LW, Bilaniuk L. Development of the paranasal sinuses in children. *Am J Rhinol* 1997; 11: 203-209.
10. Zeifer B. Pediatric sinonasal imaging: normal anatomy and inflammatory disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2000; 10: 137-159.

11. Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 244-248.
12. Wald ER, Milmoie GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salmon N, Bluestone CD. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med* 1981; 304: 749-754.
13. Wald ER. Sinusitis in children. *N Engl J Med* 1992; 326: 319-323.
14. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 389-391.
15. Hakansson K, Thomsen SF, Ulrick CS, Porsbjerg C, Backer V. Increase in the prevalence of rhinitis among Danish children from 1986 to 2001. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 154-159.
16. Aust R, Stierner P, Drettner B. Basic experimental study of ostial patency and local metabolic environment of the maxillary sinus. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994; 515: 7-10.
17. Conrad DA, Jenson HB. Management of acute bacterial rhinosinusitis. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 86-90.
18. Franceschini F, Jorini M, Ruffini E, de Benedictis FM. Rinite e rinosinusite. Il bambino con ostruzione nasale. Marseglia GL e Boner A editors Pacini Editore, Pisa: 2004; 14-16.
19. Gordts F, Halewyck S, Pierard D, von Kaufman L, Clement PA. Microbiology of the middle meatus: a comparison between normal adults and children. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 184-188.
20. Brook I. Bacteriology of acute and chronic ethmoid sinusitis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3479-3480.

21. Nagayama Y, Tsubaki T, Nakayama S, Sawada K, Taguchi K, Toba T, Kohno Y. Bacterial colonization in respiratory secretions from acute and recurrent wheezing infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 110-117.
22. Marseglia GL, Pagella F, Klersy C, Berberi S, Licari A, Ciprandi G. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 581-583.
23. Principi N, Esposito S. New insights into pediatric rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 (Suppl. 18): 3-5.
24. Esposito S, Bosis S, Bellasio M, Principi N. From clinical practice to guidelines: how to recognize rhinosinusitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 (Suppl. 18): 48-50.
25. Gruppo di Studio della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP): Esposito S, Marseglia G, Novelli A, et al. La rinosinusite in età pediatrica. *Pneumologia Pediatrica* 2007; 25: 13-20.
26. Ambati BK, Ambati JA, Azar J, et al. Periorbital and orbital cellulitis. *Ophthalmol* 2000; 107: 1450-1453.
27. Reid JR. Complications of pediatric paranasal sinusitis. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 933-942.
28. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. *Otolaryngol-Head Neck Surg* 2005; 133: 32-37.
29. Steele RW. Chronic sinusitis in children. *Clin Pediatr* 2005; 44: 465-471.

30. Costa Carvalho BT, Nagao AT, Arslanian C, et al. Immunological evaluation of allergic respiratory children with recurrent sinusitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 534-538.
31. Zacharisen M, Casper R. Pediatric sinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 313-332.
32. Huang WH, Fang SY. High prevalence of antibiotic resistance in isolates from the middle meatus of children and adults with acute rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2004; 18: 387-391.
33. Lacroix JS, Ricchetti A, Lew D, et al. Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 192-196.
34. Fendrick AM, Saint S, Brook I, et al. Diagnosis and treatment of upper respiratory tract infections in the primary care setting. *Clin Ther* 2001; 23: 1683-16706.
35. Ioannidis JP, Lau J. Technical report: evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic overview. *Pediatrics* 2001; 108: 1-8.
36. Fireman P. Diagnosis of sinusitis in children: emphasis on the history and physical examination. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 433-436.
37. Marseglia GL, Castellazzi AM, Licari A, Marseglia A, Leone M, Pagella F, Ciprandi G, Klersy C. Inflammation of paranasal sinuses: the clinical pattern is age-dependent. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 Suppl. 18: 10-12.
38. Williams JW, Simel DL. Does this patient have sinusitis? Diagnosing acute sinusitis by history and physical examination. *JAMA* 1993; 270: 1242-1246.

39. Otten FW, Grote JJ. The diagnostic value of transillumination for maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989; 18: 9-11.
40. Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, Consonni D, Frati F. Chronic rhinosinusitis and allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 Suppl. 18: 19-21.
41. Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 1991; 87: 129-133.
- 42.** Wald ER, Chiponis D, Ledsma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 1986; 77: 795-800.
- 43.** Diament MJ. The diagnosis of sinusitis in infants and children: x-ray, computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 442-444.
44. McAlister WH, Kronemer K. Imaging of sinusitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1019-1020.
45. Kovatch AL, Wald ER, Ledsma-Medina J, Chiponis DM, Bedingfield B. Maxillary sinus radiographs in children with nonrespiratory complaints. *Pediatrics* 1984; 73: 306-308.
46. McAlister WH, Parker BR, Kushner DC, et al. Sinusitis in the pediatric population. In: *ACR Appropriateness Criteria*. Reston, VA: American College of Radiology, 2000.
47. Kronemer KA, McAlister WH. Sinusitis and its imaging in the pediatric population. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 837-846.

48. Glasier CM, Mallory GB, Steele RW. Significance of opacification of the maxillary and ethmoid sinuses in infants. *J Pediatr* 1989; 114: 45-50.
49. Diament MJ, Senac MO, Gilsanz V, Baker S, Gillespie T, Larsson S. Prevalence of incidental paranasal sinuses opacification in pediatric patients: a CT study. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 426-431.
50. Triulzi F, Zirpoli S. Imaging techniques in the diagnosis and management of rhinosinusitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 Suppl. 18: 46-49.
51. McAlister WH, Lusk R, Muntz HR. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153: 1259-1264.
52. Lieser JD, Derkay CS. Pediatric sinusitis: when do we operate? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13: 60-66.
53. Lund NJ. Surgery of the ethmoids - past, present and future: a review. *J R Soc Med* 1990; 83: 451-455.
54. Conner BL, Philips K, Roach ES, et al. Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of paranasal sinuses: frequency of abnormalities. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 139.
55. Zinreich SJ. Imaging of chronic sinusitis in adults: x-ray, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90 (Suppl.): S445-S451.
56. Kennedy DW, Zinreich J, Rosenbaum AE. Functional endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 576-582.
57. Marseglia GL, Pagella F, Licari A, Scaramuzza C, Marseglia A, Leone M, Ciprandi G. Acute isolated sphenoid sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 2027-2031.

58. Unlu HH, Eskuzmir G, Tarhan S, Ovali GY. Assessment of symptomatic patients after endoscopic sinus surgery with special reference to the frontal sinus: comparative radiologic analysis. *J Otolaryngol* 2006; 35: 261-269.
59. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: a systematic review of safety and effectiveness. *Am J Rhinol* 2006; 20: 506-519.
60. Eloy P, Watelet JB, Hatert AS, de Wispelaere J, Bertrand B. Endonasal endoscopic resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Rhinology* 2007; 45: 24-30.
61. Mora R, Mora F. Diagnostica clinica, di laboratorio e radiologica. Le rinosinusiti. Disease Management. Pacini Editore, Pisa: 2002; 69-72.
62. Brook I. The role of anaerobic bacteria in sinusitis. *Anaerobe* 2006; 12: 5-12.
63. Gill FF, Neiburger JB. The role of nasal cytology in the diagnosis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1989; 3: 13-15.
64. Gelardi M, Fiorella ML, Leo G, Incorvaia C. Cytology in the diagnosis of rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 Suppl. 18: 50-52.
65. Savolainen S, Jousimies-Somer H, Karjalainen J, et al. Do simple laboratory tests help in etiologic diagnosis in acute maxillary sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997; 529: 144-147.
66. Blitzer A, Lawson W. Fungal infections of the nose and paranasal sinuses – part I. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 1007-1035.
67. Osguthorpe JD. Sinus neoplasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 19-25.

68. Robson AM, Smallman LA, Gregory J, et al. Ciliary ultrastructure in nasal brushings. *Cytopathology* 1993; 4: 149-159.
69. Shapiro GC, Furukawa CT, Pierson WE, et al. Blinded comparison of maxillary sinus radiography and ultrasound for diagnosis of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 59-64.
70. Laine K, Maata T, Voronen H, et al. Diagnosing acute maxillary sinusitis in primary care: a comparison of ultrasound, clinical examination and radiography. *Rhinology* 1998; 36: 2-6.
71. Anderson MH, Stafford CT. Comparison of imaging techniques in the diagnosis of sinusitis. *Ann Allergy* 1991; 66: 73.
72. Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1209-1223.
73. Gwaltney JM Jr. Acute community acquired bacterial sinusitis: to treat or not to treat. *Can Respir J* 1999; 6 Suppl.: 46A-50A.
74. Wald ER, Reilly JS, Casselbrant M, et al. Treatment of acute maxillary sinusitis in childhood: a comparative study of amoxicillin and cefaclor. *J Pediatr* 1984; 104: 297-302.
75. Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, Shannon W, Littenberg B. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. *Pediatrics* 2001; 107: 619-625.
76. Pichichero ME, Cohen R. Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and tonsillo-pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 680-695.
77. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Ilkko E, Koivunen P, Alho OP. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory

- infection and imaging evidence of sinusitis: a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1208-1213.
78. Georgalas C, Thomas K, Owens C, Abramovich S, Lack G. Medical treatment for rhinosinusitis associated with adenoidal hypertrophy in children: an evaluation of clinical response and changes on magnetic resonance imaging. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 638-644.
79. Marseglia GL, Klersy C, Barberi S, et al. Antibiotic treatment alone for acute rhinosinusitis gives a poor response in allergic children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20: 97-101.
80. Morris P. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD001094.
81. Morris P, Leach A. WITHDRAWN: Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD001094.
82. Marchese A, Gualco L, Cochetti I, et al. Antibiotic susceptibility and serotype distribution in *Streptococcus pneumoniae* circulating in Italy: results of the SEMPRES surveillance study (2000-2002). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 138-145.
83. Tarallo L, Tancredi F, Schito G, et al. Active surveillance of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in Italian children. *Vaccine* 2006; 24: 6938-6943.
84. Marchese A, Ardito F, Fadda G, et al. The Sentinel Project: an update on the prevalence of antimicrobial resistance in community-acquired respiratory *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* spp. in Italy. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 8-12.

85. Nicoletti G, Schito G, Fadda G, et al. Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility patterns in Italy: a nationwide study in the hospital setting. *J Chemother* 2006; 18: 589-562.
86. Passali D, Mazzei T, Novelli A, Fallani S, Dentico P, Ferri R, Bellusi L. Tissue distribution of amoxicillin/clavulanate in chronic sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001; 55: 259-264.
87. Sudderick RM, Lund VJ, Thomson JP, Mc Combe A, MacKay IS. An evaluation of the penetration of cefuroxime axetil into human paranasal sinus tissue. *Rhinology* 1992; 30: 11-16.
88. Stoeckel R, Harell M, Dan M. Penetration of cefetamet pivoxil and cefuroxime axetil into the maxillary sinus mucosa at steady state. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 780-783.
89. De Bock GH, Dekker FW, Stolk J, Springer MP, Kievit J, van Houwelingen JC. Antimicrobial treatment in acute maxillary sinusitis: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 881-890.
90. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123 Suppl. 1: S1-S32.
91. Novembre E, Mori F, Pucci N, Bernardini R, Vierucci A, de Martino M. Systemic treatment of rhinosinusitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 Suppl. 18: 56-61.
92. De Ferranti SD, Ioannidis JP, Lau J, William V, Barza M. Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ* 1998; 17: 62-67.

93. Paradise JL. Treatment guidelines for otitis media: the need for breath and flexibility. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 429-435.
94. Segal N, Leibovitz E, Dagan R, Leiberman A. Acute otitis media- diagnosis and treatment in the era of antibiotic resistant organisms: updated clinical practice guidelines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 1311-1319.
95. Barkai G, Greenberg D, Givoni-Lavi N, Dreifuss E, Vardy D, Dagan R. Community prescribing and resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 829-837.
96. Powers JH. Diagnosis and treatment of acute otitis media: evaluating the evidence. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 409-426.
97. Vaughan WC, Carbalho G. Use of nebulized antibiotics for acute infections in chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 558-568.
98. Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2002; 81: 648-652.
99. Wald ER. Sinusitis. *Pediatr Ann* 1998; 27: 811-818.
100. Duse M, Caminiti S, Zicari AM. Rhinosinusitis: prevention strategies. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 Suppl. 18: 71-74.
101. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; 113: 1451-1465.
102. Pelton SI. Otitis media: re-evaluation of diagnosis and treatment in the era of antimicrobial resistance, pneumococcal

- conjugate vaccine, and evolving morbidity. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 711-728.
103. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA. Management of acute otitis media by primary care physicians: trends since the release of the 2004 American Academy of Pediatrics/American Academy of Family Physicians clinical practice guideline. *Pediatrics* 2007; 120: 281-287.
104. Marchisio P, Ghisalberti E, Fusi M, Baggi E, Ragazzi M, Dusi E. Paranasal sinuses and middle ear infections: what do they have in common? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 Suppl. 18: 31-34.
105. Zeiger RS. Prospects for ancillary treatment of sinusitis in the 1990s. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 478-495.
106. Fiocchi A, Sarratud T, Bouygue GR, Ghiglioni D, Bernardo L, Terraciano L. Topical treatment of rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 Suppl. 18: 62-67.
107. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, Uchida T. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1996; 35: 457-460.
108. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 812-823.
109. Barlan IB, Erkan E, Bakit M, Berrak S, Basaran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 598-601.

110. Yilmaz G, Varan B, Yilmaz T, Gurakan B. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: 256-259.
111. Meltzer EO, Charaous BL, Busse WW, et al. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 630-637.
112. Corren J, Kachru R. Relationship between nonallergic upper airway disease and asthma. *Clin Allergy Immunol* 2007; 19: 101-114.
113. Lai L, Hopp RJ, Lusk RP. Pediatric chronic sinusitis and asthma: a review. *J Asthma* 2006; 43: 719-725.
114. Basibuyuk T, Ozaydin E, Cengizlier R. Nasal cytology in the diagnosis and treatment of sinusitis in atopic and nonatopic children. *J Otolaryngol* 2006; 35: 255-260.
115. Johnson BA, Hrick JG. The pharmacology of α -adrenergic decongestants. *Pharmacotherapy* 1993; 13 Suppl.: 110S-115S.
116. Spector SL, Bernstein IL, Li JT, et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: S107-S144.
117. Schwartz RH. The nasal saline flush procedure. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 725.
118. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope* 1997; 107: 500-503.
119. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 602-605.

120. McEvoy GH, editor. AFHS drug information, 1992. Bethesda, Md.: American Society of Hospital Pharmacists; 1992. p. 1600-1601.
121. Pletcher SD, Goldberg AN, Lee J, Acquah J. Use of acupuncture in the treatment of sinus and nasal symptoms: results of a practitioner survey. *Am J Rhinol* 2006; 20: 235-237.
122. Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135: 496-506.
123. Helms S, Miller A. Natural treatment of chronic rhinosinusitis. *Altern Med Rev* 2006; 11: 196-207.
124. Zabolotnyi DI, Kneis KC, Richardson A, et al. Efficacy of a complex homeopathic medication (Sinfrontal) in patients with acute maxillary sinusitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Explore (NY)* 2007; 3: 98-109.
125. Felisati G, Ramadan H. Rhinosinusitis in children: the role of surgery. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 Suppl. 18: 68-70.