

Soluzione spray nasale di glucano vs soluzione fisiologica nel trattamento della rinosinusite cronica: studio multicentrico in doppio cieco randomizzato

D. Passali¹, R. Fiorella², A. Camaioni³, G. Villari⁴, E. Mora⁵, G.C. Passali¹, F.M. Passali¹, A. Crisanti⁶, L. Bellussi¹

¹Istituto di Otorinolaringoiatria, Univ. Policlinico Le Scotte, Siena; ²Istituto di Otorinolaringoiatria, Univ. di Bari; ³Sezione di Otorinolaringoiatria, Ospedale San Giovanni, Roma; ⁴Sezione di Otorinolaringoiatria, Ospedale G. Rummo, Benevento; ⁵Istituto di Otorinolaringoiatria, Univ. di Genova; ⁶Clinica Reumatologica, Univ. Policlinico Le Scotte, Siena, Italia

Riassunto

Obiettivo. Il nostro obiettivo è stato quello di valutare l'efficacia di 30 giorni di trattamento con soluzione spray di glucano rispetto al trattamento con soluzione salina in pazienti affetti da rinosinusite cronica.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 100 pazienti affetti da patologia rinosinusale cronica con significativa alterazione della dinamica ventilatoria nasale e del trasporto mucociliare. Ogni soggetto è stato sottoposto sia durante la visita di arruolamento che la visita conclusiva a valutazione anamnestica, esame obiettivo, esame rinomanometrico, valutazione del tempo di trasporto mucociliare e scraping della mucosa nasale. I pazienti sono stati randomizzati con criterio 1:1 per ricevere soluzione fisiologica intranasale o spray nasale a base di glucano.

Il trattamento è stato somministrato con la seguente posologia: 2 puffs per narice della soluzione tre volte al giorno per 30 giorni.

Risultati. I pazienti in terapia con il glucano hanno mostrato un significativo miglioramento per quanto riguarda la rinite, la sintomatologia algica facciale, il mal di testa, l'ipertrofia dei turbinati, l'essudato rinofaringeo, le resistenze nasali inspiratorie /espiratorie, il trasporto muco-ciliare, le alterazioni della mucosa nasale e del rinocitogramma; tali risultati non si sono riscontrati nei pazienti in terapia con soluzione salina. Entrambi i trattamenti hanno portato ad un significativo miglioramento della rinite, mentre nessuna significativa modificazione si è riscontrata per quanto riguarda la congestione nasale.

Conclusioni. Tenendo presente i dati ottenuti dalla nostra analisi multicentrica, randomizzata in doppio cieco, riteniamo di poter certamente suggerire l'utilizzo della soluzione spray di glucano come efficace presidio nel management delle rinosinusiti croniche.

Parole chiave: glucano, rinosinusite cronica, terapia nasale topica

Introduzione

Per i dimostrati effetti sulla rinite, congestione nasale e olfatto, il lavaggio nasale ha progressivamente ottenuto, negli ultimi anni, sempre maggiori consensi per il trattamento delle patologie flogistiche rinosinusalali (1).

Tale presidio svolge una azione decongestionante sulla mucosa nasale, una azione fluidificante e di detersione dalle secrezioni ispessite favorendo il ripristino del trasporto muco-ciliare ed esercitando un effetto eutrofico; inoltre

Abstract

Glucan solution nasal spray vs saline in the treatment of chronic rhinosinusitis: a multi-centric double blind randomised clinical trial

Objectives. the aim of our study was to evaluate the efficacy of 30 days treatment with glucan solution nasal spray vs. saline in the treatment of signs and symptoms of chronic rhinosinusitis.

Materials and Methods. 100 patients affected by chronic rhinosinusitis were enrolled. At the beginning and at the end of the study were evaluated: nasal congestion, headache, rhinorrhea, facial pain, rhinopharyngeal exudate, inferior turbinate hypertrophy; a complete instrumental analysis of nasal functions by Active Anterior Rhinomanometry, nasal Muco-Ciliary Transport time and scraping of nasal mucosa was also performed. The patients were randomized 1:1 for receiving intranasal saline or intranasal glucan solution spray.

Treatment was administered as follows: 2 puffs/nostril 3 times a day for 30 days.

Results. The patients in therapy with the glucan solution showed a significant improvement concerning rhinorrhea facial pain, intensity of headache, inferior turbinate hypertrophy, rhinopharyngeal exudates, inspiratory/expiratory nasal resistences, Muco-ciliary transport time, normalization of nasal mucosae and rhinocytogram; saline lavage didn't show these effects. Both treatment improved rhinorrhea, instead both treatment didn't affect nasal congestion.

Conclusions. According to the results of our multicentric double blind randomized study, we suggest the use of glucan solution nasal spray as an efficacious therapeutic tool in the management of nasal symptoms in patients affected by chronic rhinosinusitis.

Key words: chronic rhinosinusitis, glucan, local nasal therapy

determina la riduzione della liberazione dei mediatori dell'infiammazione (2, 3).

Recentemente sono stati proposti numerosi presidi terapeutici con tali caratteristiche.

Lo spray da noi usato, in particolare, è un dispositivo medico a base di soluzione fisiologica con aggiunta di carbosimetilglucano allo 0,25% con capacità detergente, idratante, lubrificante e riequilibrante il pH fisiologico del secreto nasale.

I glucani sono polisaccaridi naturali composti da unità glicopiranosiche e si ritrovano in natura nel frumento, orzo, avena, vari microrganismi e funghi. Diversi studi hanno confermato la capacità di tali molecole di aumentare l'azione antimicrobica di monociti e neutrofili (4, 5) e di favorire l'attività funzionale dei macrofagi (6).

Oltre ad inglobare, dunque, tutte le caratteristiche delle soluzioni saline tale dispositivo offre, grazie alla presenza del glucano, le premesse teoriche per una maggiore efficacia sul ristabilimento degli equilibri cellulari e quindi dell'omeostasi rinosinusale.

In questo ambito, alla luce delle più moderne acquisizioni etiopatogenetiche, trova particolare indicazione a questo tipo di trattamento la rinosinusite ricorrente e/o cronica.

La rinosinusite rappresenta, tra le patologie di interesse otorinolaringoiatrico, una tra le più importanti e frequenti cause di consulto specialistico con un impatto sulla qualità di vita di chi ne soffre sovrapponibile a quello del diabete o delle cardiopatie croniche (7).

Recenti studi statistici hanno evidenziato che l'incidenza della patologia rinosinusale è stata pari al circa il 12% della popolazione italiana nel 2004, quindi frequente causa di ricorso a visite specialistiche ambulatoriali (8).

La rinosinusite è definibile come un processo infiammatorio a partenza nasale, che coinvolge, attraverso l'ostruzione del complesso ostio-meatale, gli spazi sinusali. L'ostruzione del complesso ostio-meatale innesca una catena di eventi che, partendo da una ridotta ventilazione sinusale, attraverso l'accumulo di secrezioni ed il blocco del trasporto mucociliare, crea un ambiente ideale per l'instaurarsi ed il perpetuarsi di una infezione batterica (9).

Gli obiettivi principali nel trattamento della patologia rinosinusale sono, secondo i dettami della International Conference on Sinus Disease: l'eradicazione dell'infezione, la riduzione della durata della patologia ed ovviamente la prevenzione delle recidive (10).

In tale contesto, il nostro studio si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia terapeutica di un ciclo di 30 giorni di soluzione nasale spray di glucano vs soluzione fisiologica nei pazienti affetti da rinosinusite cronica.

Materiali e Metodi

Nell'ambito della popolazione ambulatoriale dei cinque centri coinvolti nello studio, sono stati arruolati complessivamente 100 pazienti (59 donne e 41 uomini di età compresa tra i 18 e gli 80 anni; età media 55,3 anni) con evidenza clinica di patologia rinosinusale cronica con significativa alterazione della dinamica ventilatoria nasale e del trasporto mucociliare.

Non sono stati arruolati tutti i soggetti portatori di patologie nasali in fase acuta che potessero interferire con la rilevazione dei parametri oggetto dello studio, nonché i portatori di TBC, turbe psichiche, poliposi nasale massiva.

Sono stati, inoltre, esclusi i pazienti che avevano effettuato terapia farmacologica per la patologia in esame (corticosteroidi sistemici o topici, decongestionanti nasali, antistaminici, ecc.) nei 15 giorni precedenti lo studio.

Ogni soggetto è stato sottoposto ad una prima visita di arruolamento, in cui è stata svolta una valutazione anamne-

stica, al fine di verificare il rispetto dei criteri di inclusione ed esclusione dello studio e di definire la gravità della sintomatologia specifica in atto, è stato condotto un esame obiettivo ORL completo, effettuato in rinoscopia anteriore, integrato eventualmente da endoscopia rinosinusale per la definizione delle caratteristiche anatomiche del distretto rinosinusale.

Specificamente, i sintomi ed i segni presi in considerazione, in quanto da noi giudicati più significativi della patologia in esame, sono stati la sensazione di congestione nasale, la cefalea, la rinorrea, il dolore facciale, la presenza di essudato rinofaringeo, l'ipertrofia dei turbinati inferiori.

Ad ogni parametro studiato è stato assegnato un valore numerico in base all'intensità del sintomo o segno rilevato secondo una scala di gravità da 0 a 3 (0 = assente, 1 = sintomo/segno rilevabile di modica intensità, 2 = manifestazione intensa, 3 = manifestazione molto intensa).

Lo stato della mucosa rinosinusale è stato ulteriormente indagato, classificandolo in base all'aspetto della stessa (normale, iperemica, pallida, atrofica) e alla presenza o meno di secrezioni sieromucopurulente e/o crostosità.

Tutti i soggetti sono stati inoltre sottoposti, sempre nell'ambito della visita di arruolamento, ad una valutazione strumentale della funzionalità nasale mediante Rinomanometria Anteriore Attiva, (RAA) valori normali: resistenze totali 0,25 Pa/cc/sec), Tempo di trasporto Mucociliare (tTMC) (valori normali: 12+2 minuti nell'adulto) e scraping della mucosa nasale.

In particolare, lo scraping nasale è stato effettuato, dopo l'eliminazione delle secrezioni, in corrispondenza del terzo medio del turbinato inferiore sotto costante controllo visivo; è stato asportato, per mezzo di una courette in plastica (Rhino-probe), lo strato più superficiale della mucosa. Il campione è stato strisciato su di un vetrino, colorato con la metodica di May-Grunwald-Giemsa, e sono stati valutati gli elementi cellulari specifici in microscopia ottica.

Al termine della prima visita, è stato consegnato, in doppio cieco, ad ogni paziente il "medical device" per l'effettuazione del trattamento; i pazienti sono stati randomizzati con criterio 1:1 per ricevere soluzione fisiologica intranasale o la soluzione di glucano.

Il trattamento è stato somministrato con la seguente posologia: 2 puffs per narice della soluzione tre volte al giorno per 30 giorni.

Al termine del trattamento, tutti i pazienti sono stati sottoposti allo stesso set di esami effettuati nella visita di arruolamento.

Tutti i pazienti sono stati informati sulle modalità e sullo scopo dello studio ed hanno firmato il consenso informato in presenza del medico responsabile della ricerca. Tutti i dati ottenuti sono stati sottoposti ad analisi statistica tramite test del chi-quadrato (χ^2).

Risultati

Le Figure 1-4 riassumono le modificazioni della sintomatologia specifica riferita dai due gruppi di pazienti all'inizio ed alla fine del trattamento.

In particolar modo, nei pazienti trattati con soluzione di glucano si è avuto un netto miglioramento della sintomato-

logia riferibile a rinorrea ($p < 0,05$): a fronte di 25 pazienti che avevano giudicato la loro rinorrea come intensa (22) o molto intensa (3), soltanto 10 di essi ritenevano il sintomo ancora intenso a fine terapia.

Al contrario, nel gruppo trattato con soluzione fisiologica, i pazienti affetti da intensa rinorrea sono passati da 12 ad inizio terapia a 20 al termine della stessa e quelli affetti da rinorrea lieve sono passati da 26 a 15 a fine terapia ($p < 0,005$) (Fig. 1).

Per quanto concerne la congestione nasale, sia lo spray da noi usato che la soluzione fisiologica non hanno influito significativamente ($p = 0,10$ e $p = 0,80$) su tale sintomo.

Focalizzandoci sulla sintomatologia algica facciale, il trattamento con soluzione di glucano ha ridotto significativamente l'entità della sintomatologia; specificamente, dei 20 pazienti con dolore facciale intenso o molto intenso all'arruolamento, solo 5 riferivano algie intense dopo 30 giorni ($p < 0,01$). Il trattamento con soluzione fisiologica non ha invece avuto effetti significativi ($p = 0,09$) sulla sintomatologia algica (16 pazienti con sintomatologia molto intensa o intensa prima del trattamento vs 5 pazienti al termine del trattamento).

Allo stesso modo, la soluzione di glucano ha significativamente ridotto ($p < 0,0005$) l'intensità della cefalea nei pazienti trattati (cefalea intensa o molto intensa: 24 pazienti pre-trattamento vs 5 pazienti post-trattamento), mentre il trattamento con soluzione fisiologica non ha avuto effetti significativi ($p = 0,20$) su tale sintomo (20 soggetti con sintomatologia intensa o molto intensa prima del trattamento vs 27 pazienti post trattamento). (Fig. 2) (20 soggetti con sintomatologia intensa o molto intensa prima del trattamento vs 27 post-trattamento).

Il trattamento con la soluzione in esame ha ridotto significativamente l'ipertrofia funzionale dei turbinati inferiori dei pazienti trattati: il numero dei pazienti con evidente o molto

evidente ipertrofia dei turbinati si è ridotto, a fine terapia, da 30 a 10 e da 5 a 2, rispettivamente ($p < 0,001$). Al contrario, la soluzione fisiologica non ha avuto effetti significativi ($p = 0,08$) su tale parametro anatomico (24 e 15 pazienti con ipertrofia rispettivamente evidente o molto evidente prima del trattamento a fronte di 22 e 10 pazienti al termine del trattamento) (Fig. 3).

L'analisi strumentale rinomanometrica della pervietà nasale ha confermato il dato obiettivo; specificamente, lo spray di glucano ha migliorato significativamente le resistenze nasali in/espilatorie, riducendole da un valore medio pre-terapia di $0,55 \pm 0,07/0,48 \pm 0,05$ Pa/sec/cm³ a $0,30 \pm 0,05/0,27 \pm 0,04$ Pa/sec/cm³ ($p < 0,01$). Al contrario, la soluzione fisiologica non ha influito su tale parametro (Tab. 1). (valore medio di resistenze in/espilatorie pari a $0,56 \pm 0,05/0,49 \pm 0,05$ Pa/sec/cm³ prima del trattamento vs $0,46 \pm 0,07/0,45 \pm 0,05$ Pa/sec/cm³ al termine del trattamento.)

L'utilizzo della soluzione di glucano per spray nasale ha ridotto significativamente ($p < 0,05$) le segnalazioni di essudato rinofaringeo nei pazienti trattati; la terapia con soluzione fisiologica non ha avuto invece effetti significativi ($p = 0,10$) su tale parametro (19 pazienti con essudato intenso o molto intenso prima del trattamento si sono ridotti a 12 nel gruppo trattato con glucano mentre nel gruppo trattato con fisiologica i pazienti con essudato intenso o molto intenso si sono ridotti da 27 a 21.)

Focalizzandoci sulla presenza e caratteristiche delle secrezioni, i due trattamenti, essendo entrambi dei presidi ad azione meccanica, hanno determinato un miglioramento significativo ($p < 0,001$) sia in termini qualitativi che numerici (secrezioni dense e crostosità in 43 e 37 pazienti prima del trattamento rispettivamente con glucano e soluzione fisiologica vs 4 e 16 al termine del trattamento).

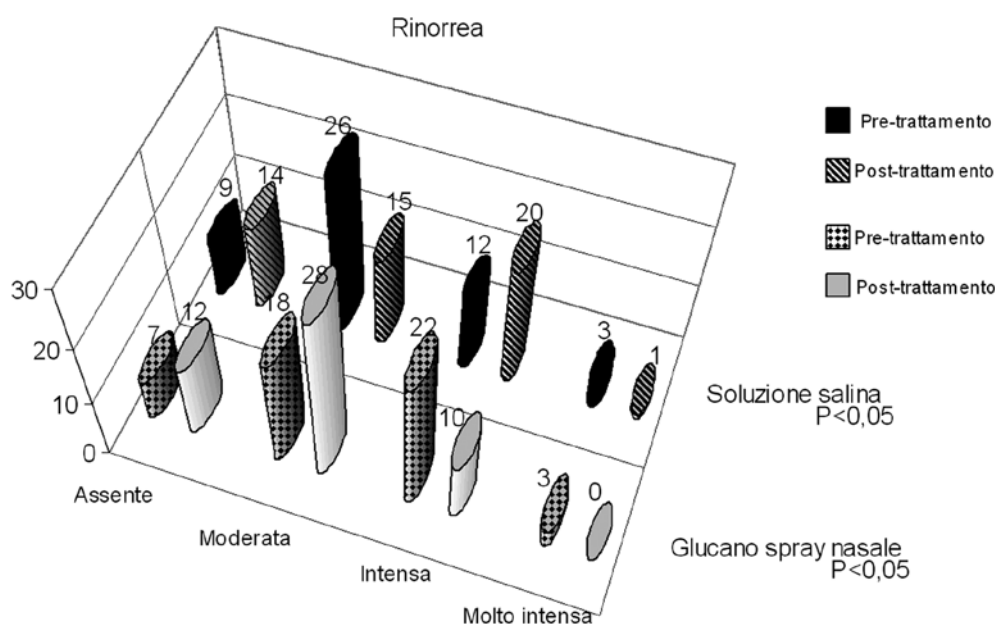


Fig. 1. Modificazioni del sintoma rinorrea riferito dai pazienti trattati con glucano spray nasale e soluzione fisiologica all'inizio e alla fine del trattamento.

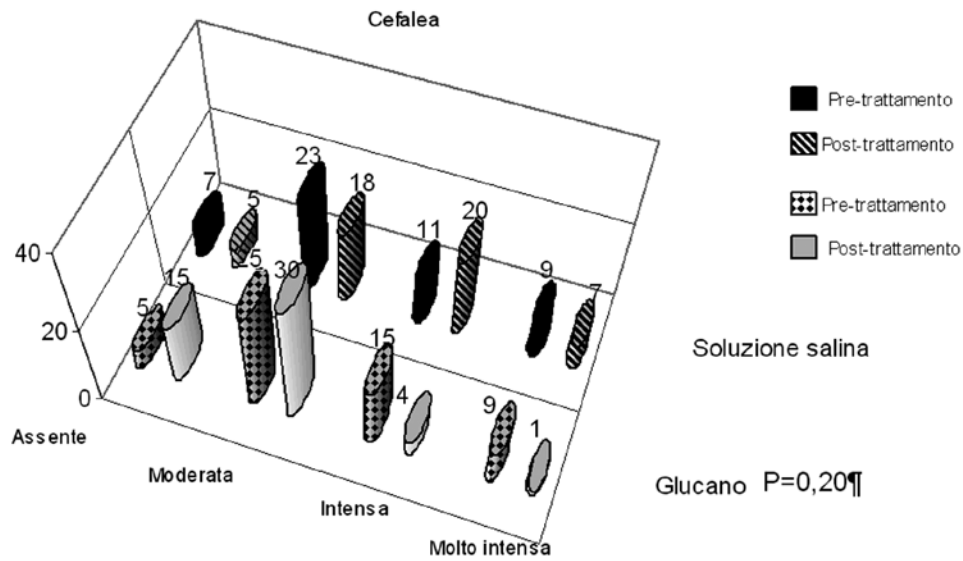


Fig. 2. Modificazioni della cefalea i pazienti trattati con glucano spray nasale e soluzione fisiologica all'inizio e alla fine del trattamento.

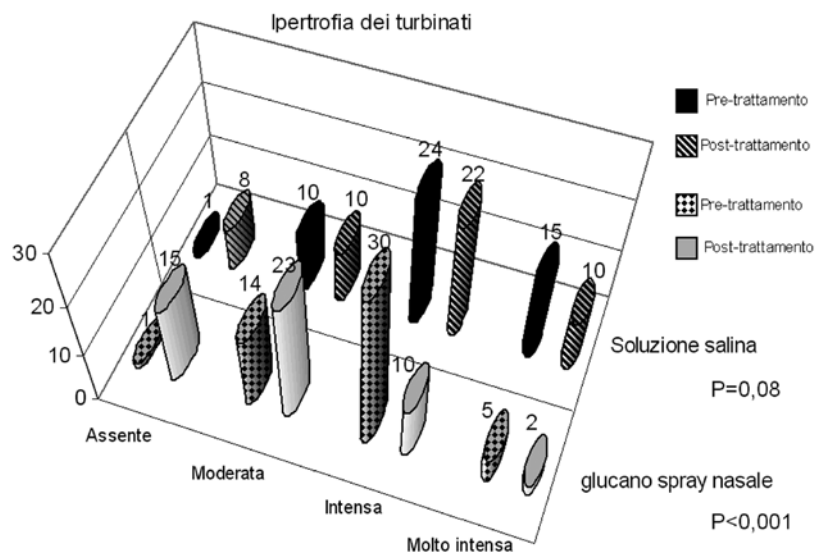


Fig. 3. Modificazioni dell'ipertrofia funzionale dei turbinati inferiori prima e dopo trattamento nel gruppo in studio (glucano spray nasale) e nel gruppo di controllo (soluzione fisiologica).

Tabella 1. Rinomanometria Anteriore Attiva prima e dopo il trattamento

	Glucano spray nasale	Soluzione fisiologica
Resistenze Inspiratorie Medie Prima del trattamento	0,55 ± 0,07	0,56 ± 0,05
Resistenze Espiratorie Medie Prima del trattamento	0,48 ± 0,05	0,49 ± 0,05
Resistenze Inspiratorie Medie Dopo trattamento	0,30 ± 0,05	0,46 ± 0,07
Resistenze Espiratorie Medie Dopo trattamento	0,27 ± 0,04	0,45 ± 0,05

Dati espressi come valore medio ± deviazione standard in Pa/sec/cm³.

Infine, è interessante evidenziare che soltanto lo spray di glucano ha determinato una normalizzazione della mucosa rinosinusale, inducendo una scomparsa della iperemia ed una riduzione dell'atrofia nei pazienti trattati ($p < 0,001$). L'utilizzo della soluzione fisiologica non ha portato a modificazioni significative di questo parametro ($p = 0,40$) (18 pazienti con iperemia e atrofia mucosa intense o molto intense prima del trattamento con glucano si sono ridotti a 10 al termine della terapia mentre i pazienti trattati con soluzione fisiologica si sono ridotti da 22 a 15).

In linea con i dati sopramenzionati, il trattamento con questa nuova terapia è risultato in grado di indurre un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0,05$) dei tempi di trasporto mucociliare; gli effetti della soluzione fisiologica sul trasporto mucociliare non hanno raggiunto invece una

significativà statistica ($p = 0,07$) (Fig. 4). (28 e 34 pazienti con tTMC bloccato prima del trattamento rispettivamente con glucano e soluzione fisiologica vs 18 e 24 al termine del trattamento).

L'analisi al microscopio ottico dei preparati citologici allestiti (prima e dopo il trattamento) dai pazienti sottoposti a terapia con glucano spray nasale, ha evidenziato una normalizzazione statisticamente significativa ($p < 0,0005$) del rinocitogramma.

Specificamente, dei 28 preparati citologici che presentavano alla visita basale un aspetto di metaplasia mucipara o mucipara con degenerazione vacuolare (Fig. 5, 6) e dei 5 che presentavano una metaplasia platicellulare (Fig. 7), abbiamo assistito, all'esame citologico effettuato dopo 30 giorni di trattamento, ad un ripristino della normale cito-

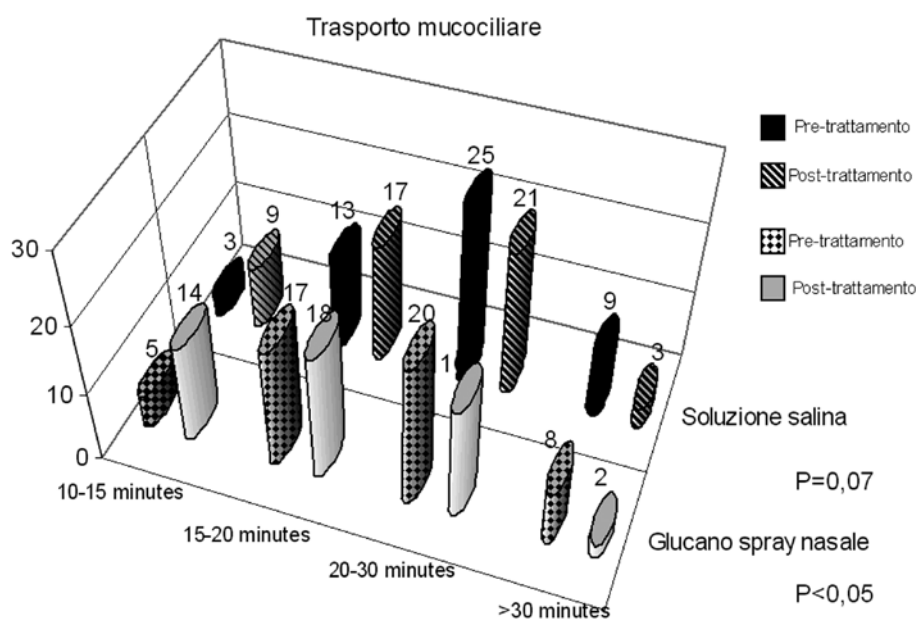


Fig. 4. Variazioni dei tempi di trasporto mucociliare prima e dopo trattamento nel gruppo in studio (glucano spray nasale) e nel gruppo di controllo (soluzione fisiologica).

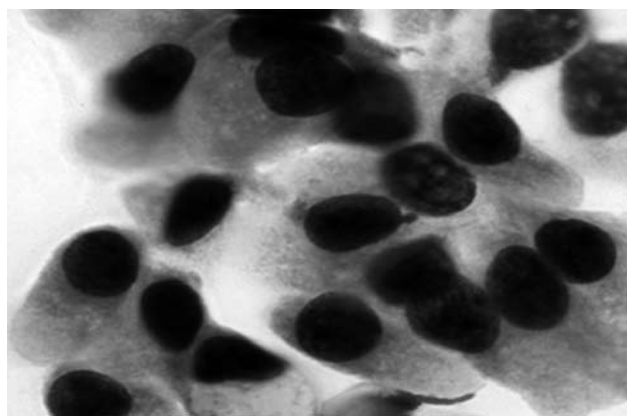


Fig. 5. Metaplasia mucipara.

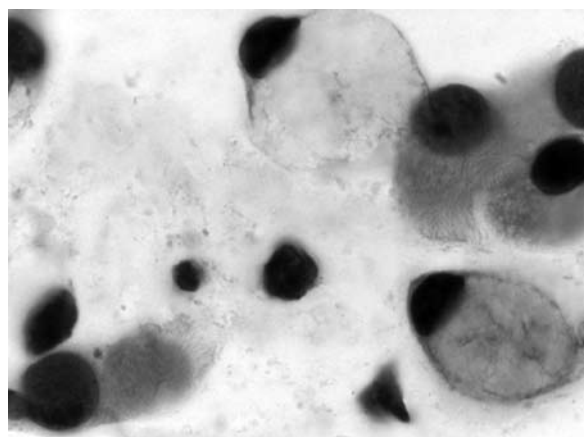


Fig. 6. Metaplasia mucipara con degenerazione vacuolare.

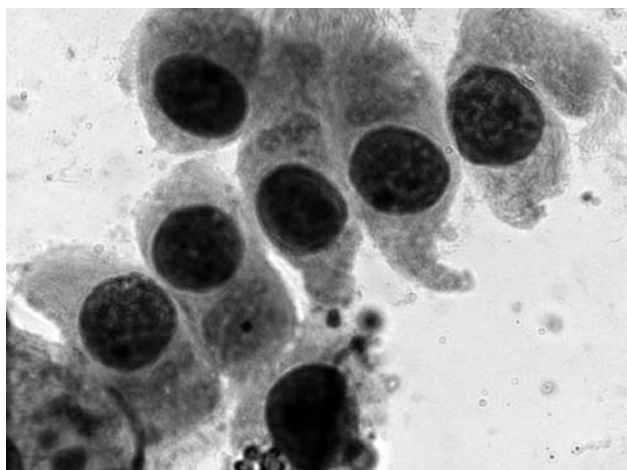


Fig. 7. Metaplasia platicellulare.

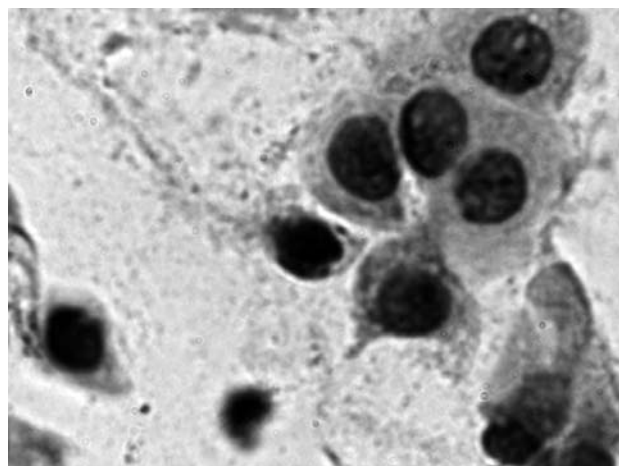


Fig. 8. Mucosa normale.

logia nasale, normalizzazione del numero di cellule ciliate e di cellule mucipare presenti nell'epitelio, in 18 e 2 casi rispettivamente (Fig. 8).

Infine, l'analisi dei 50 preparati citologici allestiti dai pazienti sottoposti a terapia con soluzione fisiologica non ha svelato alcuna variazione di rilievo per quanto riguarda la composizione cellulare. Infatti la metaplasma mucipara presente in 24 pazienti prima del trattamento era ancora presente in 22 al termine dello stesso, mentre la metaplasma atrofica presente in 7, dopo 30 giorni era ancora presente in 6.

Discussione

L'irrigazione e la detersione delle cavità nasali con l'addizione del 1-3 β glucano, derivato da *Saccaromyces Cervisiae*, può rappresentare un ulteriore perfezionamento della terapia nelle patologie croniche rinosinusalì predisponendo la mucosa trattata ad una migliore risposta immunitaria e favorendo i processi di riepitelizzazione.

Tale affermazione trova il razionale nella patogenesi della rinosinusite, un processo infiammatorio, che partendo dalla regione nasale, si spinge ad interessare gli spazi sinusali a causa dell'insufficienza ostio meatale.

Nella nostra casistica, la soluzione spray nasale di glucano si è rivelata estremamente efficace sulla sintomatologia rinosinusalè riferita dai pazienti, in termini di riduzione della rinorrea, delle algie faciali e della cefalea. Al contrario, il lavaggio con la sola soluzione fisiologica non ha raggiunto una efficacia terapeutica statisticamente significativa per nessuno dei suddetti parametri.

Tra i dati anatomici da noi rilevati, è interessante sottolineare il marcato effetto decongestionante della terapia con glucano sui turbinati inferiori dei pazienti trattati e, quindi, sulla dinamica ventilatoria nasale; effetti non riscontrati, invece, nel trattamento con la sola soluzione fisiologica.

Tali evidenze ben si integrano con l'elettivo effetto eutrofizzante sulla mucosa rinosinusalè, da cui consegue un efficace ripristino dei meccanismi fisiologici rinosinusalì, primo fra tutti il trasporto mucociliare. Ancora una volta, questi effetti benefici non sono dimostrabili nei pazienti trattati con il solo lavaggio nasale con fisiologica.

L'ultimo parametro considerato in questo studio è stata la valutazione al microscopio ottico delle modificazioni citologiche della mucosa nasale prima e dopo trattamento con questo nuovo spray di glucano versus soluzione fisiologica.

La mucosa nasale di un soggetto sano è costituita in primo luogo da cellule ciliate, che rappresentano il citotipo prevalente (circa l'80%), da cellule mucipare denominate anche "goblet cells" e da cellule basali; talvolta è possibile evidenziare alcuni granulociti neutrofili e sporadici batteri.

Gli effetti di uno stimolo flogistico cronico sulla mucosa rinosinusalè sono rappresentati per lo più da due tipi di modificazioni diverse che potranno essere di tipo "proliferativo" con aumento delle cellule calciformi mucipare (metaplasia mucipara) o di tipo "atrofico" con aumento delle cellule squamose (metaplasia platicellulare).

In conclusione, nella nostra casistica, soltanto il trattamento con la soluzione di glucano ha consentito un'efficace normalizzazione della citologia nasale in termini di numero di cellule ciliate e di cellule mucipare e di caratteristiche morfologiche delle stesse.

Tenendo presente i dati ottenuti dalla nostra analisi multicentrica, randomizzata in doppio cieco, riteniamo di poter certamente suggerire l'utilizzo dello spray a base di glucano come efficace presidio nel management delle rinosinusalì croniche.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano M. Barbieri, I. Casorelli, V. Damiani, M.L. Fiorella, L. Infantino, R. Mora, F. Mora, M. Properzi per il loro aiuto nella raccolta dei dati clinici.

Bibliografia

1. Nuutinen J, Holopainen E, Haaletela T, et al. Balanced physiologic saline in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1986; 24:265-9
2. Bellussi L, Lauriello M, Passali D: Mucus rheological features in rhinitis and rhinopathies. In: Passali D. *Rhinology up-to-date*. Roma: ICR 1994

3. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, et al. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1999; 37(1):29-32
4. Patchen MI, Lotzova E. Modulation of murine hemopoiesis by glucan. *Exp Hematol* 1980; 8:409-22
5. Wakshull E, Brunke-Reese D, Lindermuth J, et al. PGG-glucana soluble beta (1-3)-glucan enhances the oxidative burst response, microbicidal activity, and activates an N1-Kappa Blike factor in human PMN: evidence for a glycosphigolipid beta(1-3)-glucan receptor. *Immunopharmacology* 1999; 41: 89-107
6. Tzianabos AO. Polysaccharide Immunomodulators as therapeutic agents: Structural aspects and biologic function. *Clin Microbiol* 2000; 13(4):523-33
7. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113:104-9
8. US Census Bureau, International Data Base, 2004
9. Passali D. Disease management: le rinosinusiti. Pacini ed 2003
10. Kennedy DW. International conference on sinus disease: terminology, staging and therapy. *Annals of otology, Rhinology Laryngology* 1995; (Suppl 167)104:1-31