



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Riniti e rinosinusiti acute dell'adulto

P. Mahdyoun, J.-C. Riss, L. Castillo

Le riniti e le rinosinusiti acute sono delle patologie frequenti e benigne nella maggior parte dei casi. La loro diagnosi è, prima di tutto, clinica. La difficoltà del loro trattamento è la differenziazione delle forme virali, più frequenti e banali, e delle forme batteriche, rare ma potenzialmente gravi. Le recenti raccomandazioni sono riassunte in questa esposizione. Analizzando le prove scientifiche del momento, esse insistono sui criteri diagnostici clinici, sulle indicazioni degli esami complementari, sull'efficacia dei vari trattamenti e sull'importanza dell'informazione e dell'educazione dei pazienti. I futuri lavori in questo settore dovranno permettere di selezionare in modo più preciso i pazienti che richiedono realmente una terapia antibiotica e di evitare, così, importanti spese sanitarie nonché la comparsa di ceppi batterici resistenti.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Rinite acuta; Sinusite acuta; Rinosinusite acuta; Trattamento delle rinosinusiti

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Definizioni	1
■ Epidemiologia	1
■ Fisiopatologia	2
Infezione virale ed evoluzione naturale	2
Profili di resistenza batterica	3
■ Diagnosi	3
Rinosinusite acuta di origine rinogena	3
Rinosinusite acuta di origine dentaria	4
Indicazioni degli esami paraclinici	4
Forme topografiche e complicanze	5
■ Trattamento	5
Trattamento sintomatico	6
Terapia antibiotica	6
Trattamento chirurgico	7
■ Conclusioni	7

■ Introduzione

Le rinosinusiti acute figurano tra le patologie rinologiche più frequentemente riscontrate dai medici per le cure primarie e specializzate.

Questa patologia prevalentemente benigna e banale pone un reale problema di salute pubblica. Su scala individuale, essa può provocare un'alterazione della qualità di vita e della produttività, ma anche delle complicanze gravi, addirittura letali, fortunatamente eccezionali. Su scala collettiva, essa causa un assenteismo professionale e genera delle visite mediche e delle prescrizioni ripetute, con costi diretti e indiretti non trascurabili. I costi diretti negli Stati Uniti erano stimati a più di 4 miliardi di dollari per anno nel 2004^[1].

Nel corso degli ultimi dieci anni, la realizzazione di studi clinici ha permesso alle società scientifiche francesi, europee e americane di stabilire delle raccomandazioni basate su prove scientifiche. Queste raccomandazioni concordano su quasi tutti i punti e devono permettere ai medici di gestire meglio questa patologia e di controllarne i costi diretti e indiretti.

■ Definizioni^[2,3]

La rinosinusite acuta può essere definita come un'infiammazione acuta della mucosa delle fosse nasali e dei seni paranasali (mascellari, frontali, etmoidali e sfenoidali), avviata da un'infezione virale. Per la maggior parte degli autori, i sintomi devono cessare in meno di quattro settimane. In tutti i casi, oltre le 12 settimane si tratta di una rinosinusite cronica. Tra le 4 e le 12 settimane, si parla di rinosinusite subacuta; è un'entità nosologica borderline, poco studiata, non mirata dalle raccomandazioni. La ripetizione di episodi acuti a un ritmo superiore a tre/anno definisce la rinosinusite acuta recidivante e deve far ricercare un fattore favorente, in particolare nasale o dentario.

■ Epidemiologia

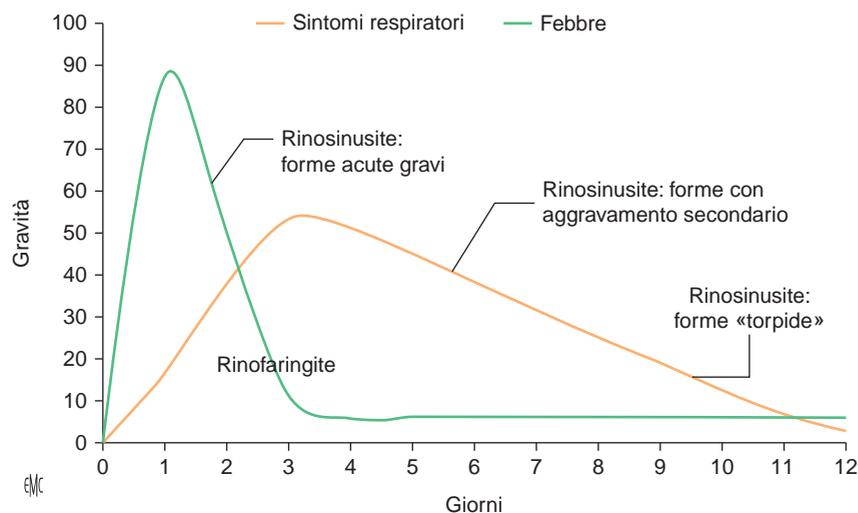
Si stima che, su un periodo di 12 mesi, un adulto presenti in media da due a cinque episodi di rinite acuta e un bambino scolarizzato da sette a dieci episodi^[3].

Negli Stati Uniti, con 20 milioni di casi diagnosticati/anno^[1], si tratta di uno dei motivi di visita più frequenti. L'incidenza sarebbe in aumento^[4]. Essa è più importante durante i mesi invernali che d'estate (rischio relativo $\times 2,9$)^[5]. Le prescrizioni di antibiotici per rinosinusite acuta costituiscono il 21% di tutte le prescrizioni di antibiotici nell'adulto e il 9% nel bambino (quinto posto fra i motivi di prescrizione)^[1,6]. Nel 2000, l'incidenza nei Paesi Bassi era stimata a 20/1 000 uomini e a 33,8/1 000 donne^[3].

Tabella 1.

Epidemiologia dei virus responsabili di rinosinusite infettiva acuta (secondo [11]).

Virus	Popolazione colpita	Stagioni	Contaminazione
Rhinovirus	Essenzialmente 5-14 anni Infezione possibile ad ogni età	Primavera Estate	Interumana per via aerea
Coronavirus	Essenzialmente bambini piccoli Infezione possibile ad ogni età	Inverno	Interumana per via aerea
Coxsackie A 21	Essenzialmente 5-14 anni Infezione possibile ad ogni età	Primavera Estate	Interumana orofecale++ Indiretta tramite acque contaminate
Adenovirus	Infezione possibile ad ogni età	Inverno Primavera	Interumana per via aerea
Virus influenzali	Infezione possibile ad ogni età	Inverno Autunno	Interumana per via aerea

**Figura 1.** Evoluzione cronologica dei sintomi.

Sono stati proposti potenziali fattori predisponenti [7]: rinosinusite cronica sottostante allergica o meno, reflusso gastroesofageo, tabagismo attivo o passivo, comorbidità (immunodepressione, ipotiroidismo, mucoviscidosi, gravidanza) e variazioni anatomiche (deviazione settale, concha bullosa, polipi). Nessuna pubblicazione prospettica conferma il loro carattere favorente in maniera statisticamente significativa. Diverse pubblicazioni retrospettive, riguardanti in particolare la rinite allergica [8,9] e il reflusso gastroesofageo, sono discordanti nelle loro conclusioni.

■ Fisiopatologia

Infezione virale ed evoluzione naturale

Al di fuori delle rinosinusiti di origine dentaria, l'infezione virale è all'origine della rinosinusite acuta. I virus più frequentemente in causa nell'adulto sono: rhinovirus, coronavirus, coxsackie A 21, influenza e parainfluenza [1,10] (Tabella 1).

L'aggressione della mucosa respiratoria da parte del virus scatena una risposta infiammatoria dapprima non specifica mediata dalla liberazione di interleuchine (IL) proinfiammatorie (IL-8, IL-6) [12] e la sovraespressione di molecole di adesione (*intercellular adhesion molecule* [ICAM]) [13]. Quindi, entrano in gioco i polimorfonucleati neutrofilici, attratti per chemiotassi, per degradare le proteine virali con l'ausilio delle loro proteasi [14] e produrre anche dell'IL-8 e del *tumor necrosis factor* (TNF)-alfa [15]. Le citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, TNF) attivano, a loro volta, i linfociti T (profilo Th1) [16]. Dei neuromediatori svolgono probabilmente un ruolo in questa risposta infiammatoria, benché il loro ruolo non sia ancora stato dimostrato nelle sinusiti acute [17,18].

Questa cascata infiammatoria spiega i sintomi locali e sistemici che si installano nelle prime 48-72 ore. L'edema e la vasodilatazione sono responsabili dell'ostruzione nasale a livello della

valvola nasale interna. In effetti, questa vasodilatazione è massima a livello della testa dei turbinati inferiori e dell'estremità anteriore del setto nasale. Essa è avviata da agenti vasodilatatori come la bradichinina, poi controllata dal tono nervoso simpatico dei muscoli lisci perivenosi [19-21]. L'essudato infiammatorio costituisce una rinorea inizialmente mucinosa.

Le citochine spiegano i sintomi sistemici di virosi come la febbre o una sindrome pseudoinfluenzale. Questi sintomi regrediscono classicamente in meno di cinque giorni. Oltre questo tempo, la rinorea può divenire più spessa e mucopurulenta e cambiare colore: ciò non segna la sovrainfezione batterica, ma semplicemente l'evacuazione crescente di frammenti virali e cellulari. L'ostruzione del complesso ostiomeatale può, in seguito, alterare l'aerazione e il drenaggio fisiologico dei seni. Così, la pressione parziale in ossigeno cade all'interno del seno, la clearance ciliare è alterata [22] e le secrezioni ristagnano. Altri sintomi possono, allora, aggiungersi al quadro clinico: cefalee, pesantezza del volto e tosse serotina. Nella stragrande maggioranza dei casi, la rinorea si schiarisce a poco a poco e i sintomi migliorano per scomparire dopo 10-14 giorni di evoluzione.

Solo nello 0,5-2% dei casi insorge una sovrainfezione batterica [23]: è la rinosinusite acuta batterica. I batteri più frequentemente in causa sono: *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Staphylococcus aureus* nelle sinusiti frontali e mascellari e *Staphylococcus* e *Streptococcus* nelle forme etmoidali e sfenoidali; dei microrganismi anaerobi possono essere presenti nelle sfenoiditi e nelle infezioni a partenza dentaria. L'importanza di queste rare forme batteriche risiede nelle loro potenziali complicanze per lesione degli organi vicini, in particolare il sistema nervoso centrale. In effetti, esse sono responsabili del 5% delle meningiti batteriche comunitarie e di due terzi degli accessi cerebrali. Il loro trattamento specifico antibiotico deve prendere in considerazione l'ecologia batterica locale e i profili di resistenza (Fig. 1).

Tabella 2.

Resistenze dello pneumococco alle betalattamine.

	Penicillina G	Amoxicillina	Cefotaxime
Ceppi di sensibilità diminuita	32%	18%	10%
Ceppi resistenti		0,6%	0,2%

Tabella 3.

Evoluzione delle resistenze dello pneumococco alle altre famiglie di antibiotici.

	Macrolidi	Fluorochinoloni	Cotrimossazolo
Ceppi classificati I	30%	1%	18%
Ceppi classificati R		< 0,1%	
Tendenza 2001-2008	↓	↔	↔

Profili di resistenza batterica

Benché i principali germi in causa non siano cambiati da vari decenni, i loro profili di resistenza si sono evoluti, in particolare a causa dell'utilizzo abusivo di antibioticoterapie inutili o inadatte. Le ultime raccomandazioni francesi sulla «terapia antibiotica per via generale nella pratica comune nelle infezioni respiratorie alte dell'adulto e del bambino»^[24] spiegano nel dettaglio l'evoluzione di questi profili di resistenza.

Resistenze dello pneumococco (betalattamine, macrolidi e fluorochinoloni)

I dati di evoluzione più recenti (2009) sulla resistenza acquisita da questa specie in Francia provengono soprattutto dal Centro Nazionale di Riferimento sugli Pneumococchi (CNRP) e dagli osservatori regionali dello pneumococco. Occorre notare che questi dati non sono specifici dei ceppi di pneumococchi isolati nelle sinusiti, ma nelle infezioni respiratorie alte, in particolare le otiti medie acute.

Il meccanismo di resistenza alle betalattamine è legato a modificazioni delle proteine di legame alle penicilline (PLP). Secondo le modificazioni di una o più PLP, la riduzione della sensibilità riguarda non solo la penicillina G, ma anche altre betalattamine come l'amoxicillina o le cefalosporine. Le cefalosporine orali di seconda o terza generazione (C3G) sono poco o incostantemente attive sui ceppi di sensibilità diminuita alla penicillina e sono inattive sui ceppi resistenti alla penicillina. Questa inattività è in parte legata al loro assorbimento digestivo modesto, che conduce a delle concentrazioni sieriche poco elevate. Viceversa, le C3G per via iniettabile restano abitualmente attive (Tabella 2).

Dal momento che i ceppi resistenti restano assai poco frequenti, l'amoxicillina può essere considerata l'antibiotico somministrabile per via orale di scelta per il trattamento delle infezioni da pneumococco, a condizione di utilizzarla a una posologia adeguata: nell'ipotesi di un ceppo di sensibilità diminuita, occorre ottenere delle concentrazioni superiori alle concentrazioni minime inibitrici (CMI).

L'85% dei ceppi di sensibilità diminuita alla penicillina G è anche resistente ai macrolidi. Nel 2008, non è stato isolato in Francia nessun ceppo resistente ai macrolidi e un solo ceppo tra 1 176 ceppi studiati presenta una sensibilità intermedia alla telitromicina (Tabella 3).

Resistenze di *Haemophilus influenzae* (betalattamine, macrolidi e fluorochinoloni)

- *Riguardo alle betalattamine, Haemophilus influenzae* è naturalmente sensibile alle aminopenicilline (ampicillina, amoxicillina) e alle cefalosporine. Il meccanismo essenziale della resistenza acquisita di *H. influenzae* alle betalattamine era, prima degli anni 2000, la secrezione di betalattamasi (soprattutto TEM-1). Questo meccanismo è in diminuzione e riguarda il 15% dei ceppi studiati dal CNR degli *H. influenzae* nel 2009 contro più del 32% nel 2001. Questo meccanismo di resi-

stenza rende inattiva l'amoxicillina e, in grado minore, le cefalosporine di prima generazione, ma l'attività delle C3G è conservata e l'associazione all'acido clavulanico ripristina l'attività dell'amoxicillina. Anche un altro meccanismo di resistenza nei confronti delle betalattamine è molto frequente dall'inizio degli anni 2000: si tratta di un meccanismo non enzimatico basato su una modificazione della PLP3. Questi ceppi sono chiamati BLNAR1 (ceppi resistenti all'ampicillina senza produzione di betalattamasi). Alcuni ceppi associano i due meccanismi di resistenza (circa il 30% dei BLNAR produce anche una betalattamasi). La frequenza dei ceppi BLNAR nel 2009 è del 16% contro l'1% nel 1998 e il 18% nel 2001, con un picco al 26% nel 2007 (dati CNR *Haemophilus influenzae*). Si tratta, tuttavia, di resistenze a basso livello (CMI amoxicillina: 2-8 mg/l senza ripristino da parte dell'acido clavulanico) e i ceppi BLNAR restano abitualmente accessibili a delle terapie con amoxicillina a forti dosi o con delle C3G orali e iniettabili.

- Nei confronti dei macrolidi e simili, *H. influenzae* ha naturalmente una sensibilità diminuita ed è considerato una specie moderatamente sensibile. I macrolidi non rappresentano, quindi, degli antibiotici da consigliare per trattare le infezioni dovute a questa specie batterica.
- Per i fluorochinoloni, la resistenza deriva da mutazioni a livello dei bersagli dell'antibiotico (topoisomerasi). Questa resistenza è a diversi livelli ed evolve per tappe, di cui la prima è relativa all'acido nalidixico. Una resistenza all'acido nalidixico deve essere considerata un segno di allarme e deve far prendere in considerazione una riduzione della sensibilità ai fluorochinoloni. Questa resistenza resta ancora descritta molto raramente in Francia.
- Nel 2009, il 16% dei ceppi è resistente al cotrimossazolo.

Resistenze di *Moraxella catarrhalis*

Questo batterio è eccezionalmente isolato da solo negli insuccessi del trattamento e il suo ruolo patogeno è discusso. Attualmente, più del 90% dei ceppi è resistente all'amoxicillina per secrezione di betalattamasi. Esso rimane sensibile all'associazione amoxicillina-acido clavulanico, alle C2G e alle C3G, ai macrolidi e ai sulfamidici.

■ Diagnosi

Rinosinusite acuta di origine rinogena

La strategia diagnostica ha come obiettivo principalmente quello di escludere una diagnosi differenziale e di distinguere una forma virale (il cui trattamento è sintomatico) da una forma batterica e/o complicata (che richiede un trattamento specifico, in particolare antibiotici).

Le raccomandazioni più recenti^[2,3] hanno in parte modificato i criteri diagnostici minori e maggiori enunciati nel 1997 per le rinosinusiti infettive acute^[25]: esse ricercano la presenza di due criteri, di cui almeno uno maggiore, tra:

- criteri maggiori:
 - rinorrea mucopurulenta: la rinorrea purulenta ha tanto più valore diagnostico quando essa è monolaterale localizzata a livello della parete faringea posteriore o nelle fosse nasali a livello del meato medio e degli osti;
 - ostruzione nasale: l'ostruzione nasale soggettiva è stata correlata a misure obiettive nelle rinosinusiti acute^[26];
 - criteri minori:
 - dolori o senso di peso facciale: i dolori dentari o facciali sono buoni argomenti a favore della diagnosi^[27,28], soprattutto se sono monolaterali. Tuttavia, non hanno sempre un valore localizzatore quanto a seno colpito^[29];
 - iposmia o anosmia.
- Possono essere ricercati altri segni come le cefalee e la tosse, ma essi mancano di sensibilità o di specificità^[27,30,31].

Nessun segno clinico è abbastanza sensibile e specifico da solo per distinguere una forma virale da una forma batterica. È soprattutto l'evoluzione clinica a orientare la diagnosi verso una sovrainfezione batterica.

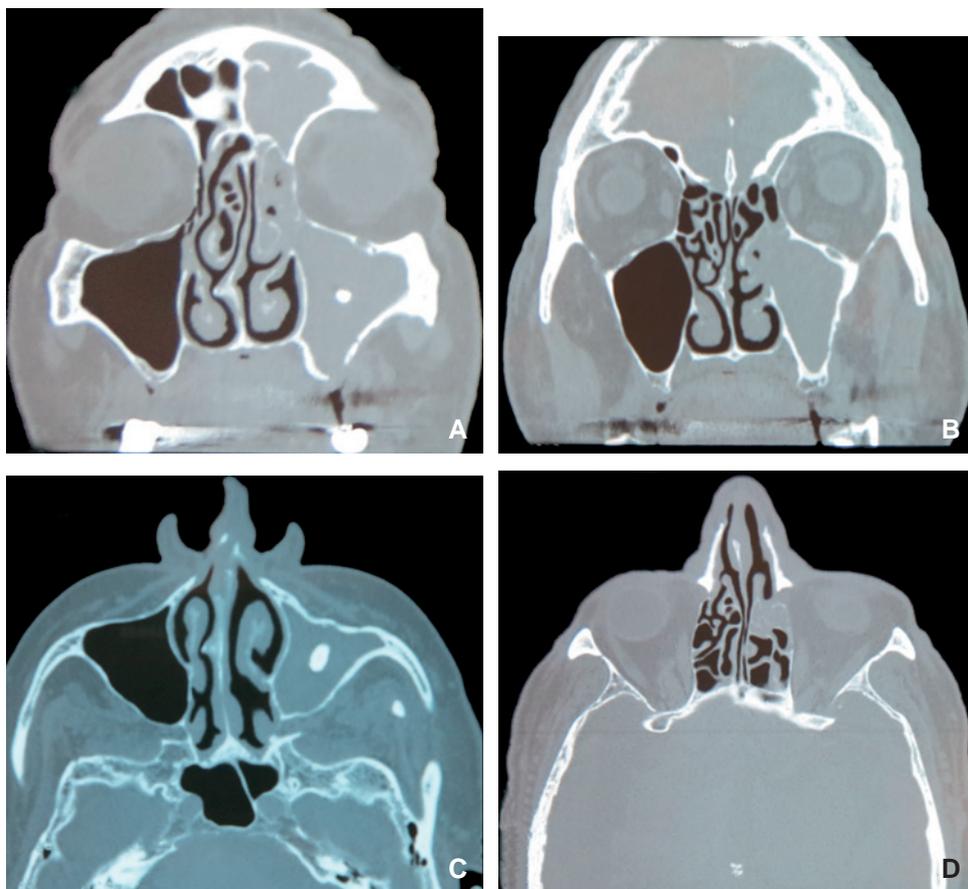


Figura 2. Rinosinusite acuta infettiva di origine dentaria. TC dei seni che mostra un riempimento completo dei seni anteriori sinistri, un frammento dentario intramascellare, così come una comunicazione orosinusale postestrazione dentaria (A-D).

“ Punto importante

Le società scientifiche propongono di ipotizzare l'eziologia batterica quando sono riuniti almeno due dei tre criteri seguenti [24]:

- i dolori persistono o aumentano dopo 48 ore di trattamento sintomatico;
- i dolori sono tipici: monolaterali e/o aumentati alla flessione anteriore della testa e/o pulsatili e/o massimi di sera e di notte;
- la rinorrea aumenta e diviene più purulenta e monolaterale.

Anche altri segni minori possono orientare: i sintomi si aggravano tra il quinto e il decimo giorno, con o senza un miglioramento iniziale [2, 3, 24] o persistono oltre il decimo giorno [2, 3, 24].

Infine, in tutti i casi, si consiglia di valutare le ripercussioni della rinosinusite, in particolare il livello di dolore avvertito e l'alterazione della qualità della vita [2]. Le scale visive analogiche sembrano particolarmente adatte a una pratica clinica corrente [3], mentre i questionari più complessi sono da riservare agli studi clinici.

Rinosinusite acuta di origine dentaria

Un'origine dentaria deve sempre essere sospettata e ricercata in presenza di un quadro di rinosinusite mascellare acuta monolaterale non preceduto da una rinfaringite o di fronte a una rinosinusite mascellare recidivante monolaterale. Si ricercano, all'interrogatorio, una cacosmia, dei dolori dentari, delle cure o delle estrazioni dentarie recenti e, all'esame fisico, dei dolori alla percussione dei denti «sinusali», una piorrea al colletto di un dente e una comunicazione orosinusale. Si richiede un parere denti-

stico specializzato e si realizza una TC. Quest'ultima dimostra, eventualmente, l'eziologia dentaria e una lesione mascellare inizialmente omolaterale, quindi potenzialmente estesa agli altri seni anteriori omolaterali per disfunzione del meato medio (Fig. 2).

Indicazioni degli esami paraclinici

Dal momento che la diagnosi è principalmente clinica, le indicazioni a esami complementari sono rare.

Diagnostica per immagini

La radiografia standard non presenta alcun interesse diagnostico e si raccomanda di non eseguirla [2, 3]. Analogamente, l'ecografia dei seni non è utile per la diagnosi.

La TC delle cavità nasosinusalì ha delle indicazioni molto limitate:

- forme complicate [2, 3];
- forme gravi [3];
- forme recidivanti [24] o presunte di origine dentaria;
- pazienti immunodepressi [3];
- prima di un gesto chirurgico [24].

Laboratorio

Nessun esame di laboratorio è consigliato nelle forme semplici, in quanto nessuno ha dimostrato interesse nella diagnosi di certezza, differenziale o eziologica. Può essere ricercata un'iperleucocitosi a favore di una forma complicata extrasinusalì [3]. Studi recenti mostrano un probabile interesse del dosaggio della proteina C reattiva (PCR): una PCR elevata suggerisce una forma batterica [24, 32] e la limitazione delle indicazioni di antibiotico-terapia alle rinosinusiti acute con PCR elevata ha mostrato un'efficacia simile senza un aumento delle complicanze [33, 34].

Prelievi batteriologici

Nelle rinosinusiti acute batteriche, dei prelievi batteriologici al meato medio guidati dall'endoscopia sono correlati con una

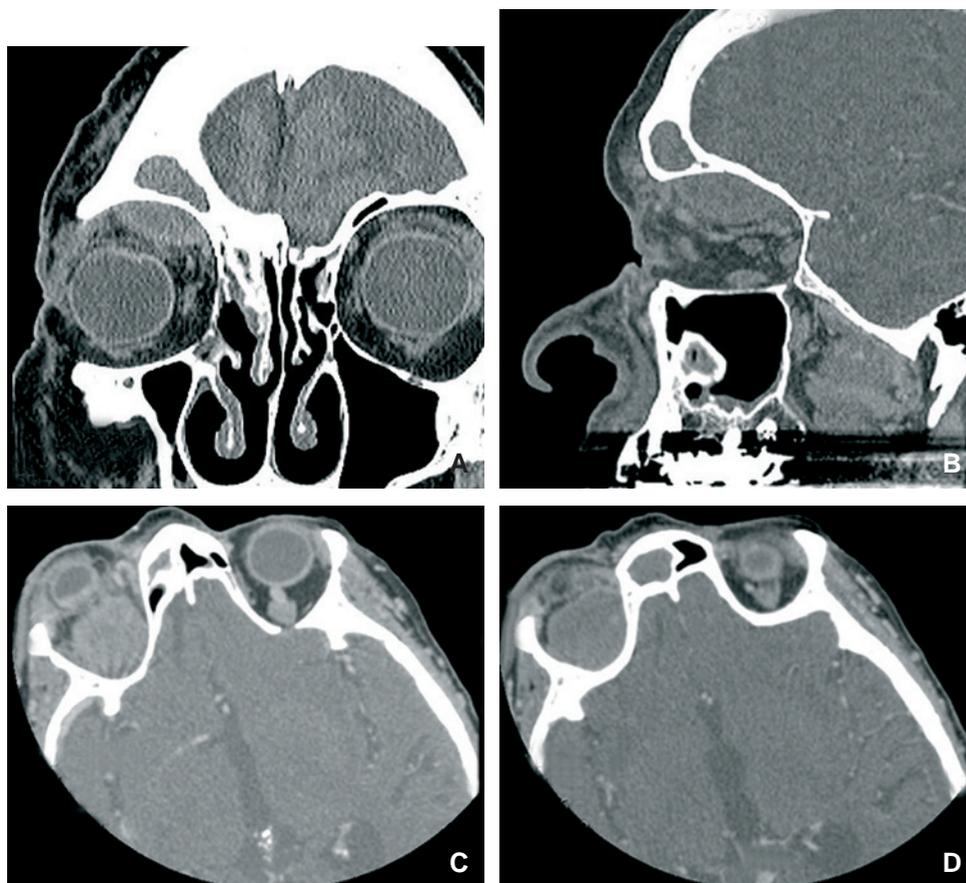


Figura 3. Rinosinusite acuta frontale destra complicata. TC che mostra un riempimento completo del seno frontale destro, così come un'immagine biconvessa di ascesso orbitario sottoperiosteale che sposta il bulbo oculare (A-D).

precisione globale dell'87% con dei prelievi per puntura sinusale mascellare^[35]. Tali prelievi realizzabili in visita specialistica evitano un gesto doloroso o un'anestesia generale.

Dal momento che la loro realizzazione richiede, tuttavia, degli strumenti specifici, essa sembra difficile e poco redditizia, in particolare in medicina generale. Viceversa, devono essere realizzati dei prelievi in tutti i casi particolari dove l'identificazione di una forma batterica e/o l'identificazione del microrganismo responsabile sono importantissime (negli immunodepressi o in caso di forma complicata fin dall'inizio). Essi rimangono, quindi, indicati in caso di insuccesso di una terapia antibiotica probabilista, per esempio, con la realizzazione di un antibiogramma preciso.

Forme topografiche e complicanze

I progressi della diagnostica per immagini e soprattutto la comparsa degli antibiotici hanno migliorato notevolmente la gestione delle complicanze. Tuttavia, esse esistono ancora oggi, associate a una mortalità del 5-10% in caso di estensione intracranica^[36]. L'epidemiologia e, in particolare, i fattori predisponenti sono difficili da valutare a causa di dati eterogenei. Solo l'età giovane sembra essere identificata da diversi studi come fattore favorente^[37].

Queste complicanze sono soprattutto intraorbitarie e intracraniche e compaiono, quindi, nell'evoluzione delle rinosinusiti acute frontali, etmoidali e sfenoidali; le localizzazioni mascellari sono le più frequenti e le più benigne nella loro evoluzione.

Le etmoiditi acute si manifestano con dei dolori retro-orbitari. La fragilità della lamina papiracea dell'etmoide spiega la comparsa di estensioni intraorbitarie. Si tratta inizialmente di una cellulite periorbitaria e, poi, orbitaria, che associa edema palpebrale, dolori periorbitari, chemosi e, a volte, un esoftalmo. Senza trattamento, si forma un ascesso sottoperiosteale oppure orbitario, con un esoftalmo franco e, a volte, una riduzione dell'acuità visiva (Fig. 3).

Le sfenoiditi acute si accompagnano anche a cefalee retro-orbitarie che si irradiano, a volte, verso il vertice. Esse possono complicarsi con una tromboflebite del seno cavernoso e con paralisi oculomotorie.

Nelle sinusiti frontali, il dolore è piuttosto sopraorbitario. L'estensione intracranica sotto forma di ascesso o di empiema complica soprattutto le sinusiti etmoidali e frontali. Essa può avvenire per via diretta o attraverso un'osteomielite. La presentazione clinica può assumere delle forme molto diverse (sindrome meningea, segni neurologici di localizzazione, segni di ipertensione intracranica). Il quadro clinico può essere inizialmente poco clamoroso, il che rende la diagnosi più tardiva.

Queste forme complicate richiedono in tutti i casi un ricovero per trattamento urgente, spesso medico parenterale o, anche, chirurgico fin dall'inizio o in assenza di un rapido miglioramento. Una TC è sempre indicata. Sono auspicabili dei prelievi batteriologici.

Forme fungine invasive

Occorre saper riconoscere, a causa della loro gravità estrema, le micosi sinusali invasive che compaiono su un terreno immunodepresso (diabete scompensato, virus dell'immunodeficienza umana, emopatia^[38], ecc.).

Su un tale terreno, si devono ricercare all'esame obiettivo delle zone di necrosi mucosa o cutanea, in particolare a livello del canto interno, dell'ala del naso, del palato duro o delle fosse nasali (Fig. 4), un esoftalmo, una riduzione dell'acuità visiva e dei disturbi oculomotori. In caso di sospetto clinico e/o rinoscopic, devono essere realizzati dei prelievi in urgenza per l'identificazione, all'esame anatomopatologico, di filamenti miceliali (spesso del genere *Mucor*)^[39].

Il trattamento è urgente e deve essere medicochirurgico, associando delle infusioni di antifungini e delle sedute a volte ripetute di sbrigliamento chirurgico dei tessuti necrotici.

Anche sotto trattamento aggressivo, le complicanze orbitarie e intracraniche restano frequenti e la mortalità resta molto elevata^[40].

Trattamento

Il 40-80% delle rinosinusiti acute guarisce spontaneamente in 15 giorni^[41,42]. Il trattamento deve, quindi, essere, il più delle



Figura 4. Mucormicosi acuta invasiva. Esoftalmo che diviene pericoloso con zona necrotica cantale interna.

volte, sintomatico. La terapia antibiotica deve essere riservata alle situazioni a rischio di complicanze, cioè alle forme presunte batteriche, e alle localizzazioni diverse da quelle mascellari.

La maggior parte dei trattamenti disponibili è stata valutata da numerosi studi più o meno rigorosi. Le pratiche cliniche dei medici generici francesi sono state valutate in uno studio realizzato tra il 2005 e il 2007 su 1 585 pazienti [43].

Trattamento sintomatico

Lavare e soffiarsi il naso

Si consiglia di soffiarsi il naso. Dei lavaggi quotidiani delle fosse nasali con della soluzione fisiologica iso- o ipertonica sono spesso consigliati ai pazienti. Se essi migliorano sicuramente la tolleranza dei sintomi nel quotidiano, le ultime metanalisi della letteratura non riscontrano argomenti a favore di una risoluzione più rapida dei sintomi [44] (livello di prova [LP] 1). È la soluzione fisiologica isotonica a essere utilizzata in genere. La soluzione fisiologica ipertonica sarebbe meno ben tollerata [45].

Analgesici

L'utilizzo degli analgesici di livello I, benché non sia stato oggetto di alcuno studio in questa indicazione, è di pratica corrente e giustificato. Il paracetamolo è da preferire all'aspirina (prescritti nel 56,3% dei pazienti dai medici francesi) [43].

Vasocostrittori

Gli studi che valutano questi prodotti sono antichi e spesso di metodologia poco rigorosa. Essi sono, tuttavia, spesso utilizzati per via nasale nei primi giorni, spesso in automedicazione (42% dei pazienti francesi nello studio di Klossek) [43]. Rappresentano un trattamento sintomatico efficace e rapido (qualche minuto) dell'ostruzione nasale.

Tuttavia, e per evitare delle complicanze cardiovascolari gravi (accidenti vascolari cerebrali in particolare), è opportuno rispettare rigorosamente le controindicazioni e la posologia, in particolare non superare cinque giorni di trattamento, non associare due vasocostrittori e preferire la via locale nasale alla via orale. La via orale deve essere riservata agli adulti giovani. I segni di allarme devono essere spiegati ai pazienti.

Nel bambino di meno di 15 anni, il solo vasocostrittore disponibile è per via nasale (Rinofluimucil® a partire da 30 mesi) [46].

Antinfiammatori steroidei

Corticosteroidi per via generale

L'infiammazione della mucosa presente nelle rinosinusiti acute è responsabile di ostruzione nasale e di dolore; i corticosteroidi per via orale o intranasale possono aiutare a ridurre questa infiammazione e a migliorare, così, i segni locali.

Per delle rinosinusiti di dimostrata origine batterica, Klossek et al. hanno confrontato, in uno studio randomizzato in doppio cieco, un gruppo placebo che riceveva unicamente della cefpodossima (200 mg × 2/die) a un gruppo che riceveva anche 0,8-1 mg/kg/die di prednisolone per tre giorni [47]. Essi hanno riscontrato una differenza significativa nella riduzione del dolore (diminuzione del consumo di paracetamolo) e dell'ostruzione nasale durante questi primi tre giorni. Anche i lavori di Gehanno nel 2000 [48] dimostravano un vantaggio analgesico a breve termine apportato dai corticosteroidi orali. Al contrario, questi due studi non riscontrano alcun interesse significativo dell'aggiunta di corticosteroidi nell'efficacia globale del trattamento.

Una terapia corticosteroidica per via orale iniziale in cura breve (meno di sette giorni) può, quindi, essere proposta per le forme iperalgiche (LP2). In Francia, essa è utilizzata nel 21,4% dei casi, il che corrisponde probabilmente alle forme iperalgiche, che rappresentano il 25% dei casi [43].

Corticosteroidi per via nasale

Tutti gli studi che valutano l'aggiunta di corticosteroidi locali (budesonide, fluticasone, mometasone) alla terapia antibiotica sono a favore di un loro interesse significativo: le differenze significative sono riscontrate soprattutto per l'effetto analgesico e decongestionante [49-52] e, meno spesso, per l'effetto antisecretorio [50, 51, 53].

Un solo studio recente ha confrontato l'efficacia del mometasone in monoterapia, da una parte con l'amoxicillina da sola e, dall'altra, con un placebo [52]. Somministrato a una dose di 200 µg/die, il mometasone era superiore al placebo. Alla dose di 400 µg/die, esso era superiore anche all'amoxicillina. Questo studio è metodologicamente molto rigoroso. Viceversa, i suoi risultati interessanti sono, in una certa misura, distorti dalla selezione poco precisa delle forme presunte batteriche (assenza di criteri batteriologici o radiologici).

L'utilizzo di corticosteroidi locali sembra interessante anche se essi non dispongono dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) in Francia in questa indicazione. La loro superiorità in monoterapia resta da confermare da altri studi ben condotti (LP2). In Francia, essi sono utilizzati nel 40% dei casi [43].

Antistaminici

Tenuto conto degli importanti effetti secondari delle prime classi di antistaminici e dei pochi studi che si basano sul loro utilizzo in associazione o meno con degli antibiotici, non è possibile consigliare, su basi scientifiche precise, l'utilizzo di antistaminici (di prima o seconda generazione) nel trattamento delle rinosinusiti acute [54]. Tuttavia, il loro utilizzo si può rivelare utile nei pazienti che, peraltro, presentano una rinite cronica allergica documentata.

Altri trattamenti

Non sono raccomandati, in assenza di prova del loro interesse, gli antinfiammatori non steroidei (FANS), i mucolitici, gli aerosol, le terapie antibiotiche locali e le terapie alternative.

Terapia antibiotica

La revisione esauriente della letteratura aggiornata nel 2010 dalla Cochrane Library riscontrava più di 2 000 pubblicazioni relative alla terapia antibiotica delle rinosinusiti acute. Solo 59 tra essi erano considerati di metodologia sufficiente per partecipare alla metanalisi, che arrivava alle seguenti conclusioni [42]:

- gli argomenti a favore di un trattamento antibiotico con amoxicillina per 7-14 giorni sono bassi (80% di guarigione a 15 giorni sotto placebo contro il 90% sotto antibiotici);
- non è stata dimostrata alcuna differenza significativa a favore di altre molecole, in particolare le tetracicline, i macrolidi e le cefalosporine.

Perfino gli studi più recenti provano solamente la non inferiorità di trattamenti più brevi e confermano l'interesse limitato dell'antibioticoterapia [52, 55-59].

La difficoltà nella pratica clinica consiste nel distinguere il gruppo estremamente limitato di pazienti che trarranno un

beneficio individuale da una terapia antibiotica dal gruppo molto più ampio in cui la terapia antibiotica non farà che aggravare i problemi di resistenze batteriche su scala collettiva.

Se una terapia antibiotica deve essere prescritta nella rinosinusite mascellare acuta comunitaria, si privilegia in prima intenzione l'amoxicillina, alla dose di 2-3 g/die, in due o tre somministrazioni, per 7-10 giorni [24].

Gli altri antibiotici hanno un rapporto beneficio/rischio meno favorevole. Essi possono, tuttavia, essere proposti in situazioni precise [24]:

- amoxicillina-acido clavulanico:
 - in caso di fallimento del trattamento di una sinusite acuta mascellare con amoxicillina
 - in caso di sinusite acuta mascellare di origine dentaria
 - in caso di sinusite frontale, etmoidale o sfenoidale;
- C2G o C3G per via orale, in caso di allergia alla penicillina senza allergia alle cefalosporine (la situazione più frequente): cefotiam o cefpodossima o cefuroxima-axetile. La durata del trattamento proposta è, allora, di 5 giorni;
- pristinamicina o telitromicina: in caso di controindicazione alle betalattamine (penicilline e cefalosporine). La durata del trattamento proposta è di 4 giorni per la pristinamicina e di 5 giorni per la telitromicina. La telitromicina è associata a un rischio elevato di insorgenza di effetti collaterali gravi;
- levofloxacina o moxifloxacina (fluorochinoloni attivi sullo pneumococco) devono essere riservate alle situazioni cliniche più gravi e suscettibili di complicanze gravi come le sinusiti frontali, sfenoidali ed etmoidali e le pansinusiti o in caso di insuccesso di una prima terapia antibiotica nelle sinusiti mascellari. La moxifloxacina è associata a un rischio più elevato di insorgenza di effetti collaterali gravi e deve, quindi, essere riservata al trattamento delle sinusiti radiologicamente e/o batteriologicamente documentate quando non può essere utilizzato nessun altro antibiotico.

Trattamento chirurgico

Benché le rinosinusiti acute richiedano prima di tutto un trattamento medico, il ricorso alla chirurgia può rivelarsi necessario in alcuni casi, a scopo diagnostico e/o terapeutico.

Così, le sinusiti mascellari bloccate che non rispondono alla terapia medica ben condotta possono giustificare una puntura a livello del meato inferiore. Essa è sempre più spesso realizzata sotto anestesia generale in sala operatoria a causa del suo carattere doloroso e ansiogeno per il paziente oppure in un paziente di rianimazione ventilato, già sotto sedazione. Un drenaggio di Albertini può essere lasciato in sede per la realizzazione di lavaggi.

Il seno sfenoidale è aggredito per via endoscopica per realizzare una sfenoidotomia in caso di sinusite bloccata resistente alla terapia medica, associata o meno a dei segni neurologici.

Il drenaggio del seno frontale può avvenire per via endoscopica da sola o associata a un accesso transcutaneo con il posizionamento di un chiodo di Lemoyné.

Conclusioni

Anche se, nella stragrande maggioranza dei casi, la rinosinusite acuta è una patologia banale e benigna, essa può, talvolta, avere delle complicanze gravi, perfino ancora letali ai nostri giorni.

Occorre spiegare bene al paziente l'evoluzione naturale e i dati attuali della scienza, in particolare:

- la durata di evoluzione normale di 10-15 giorni;
- l'interesse modesto degli antibiotici;
- la possibilità di complicanze, soprattutto in alcune forme topografiche e su alcuni terreni;
- quindi, la necessità di un monitoraggio e, se necessario, di una rivalutazione sotto trattamento.

L'applicazione delle raccomandazioni recenti in materia di strategia diagnostica e terapeutica dovrebbe permettere di controllare le spese sanitarie e di bloccare la comparsa di ceppi batterici resistenti.

Degli studi rigorosi devono ancora essere realizzati, in particolare per individuare più precisamente la popolazione a rischio di sviluppare una forma batterica o complicata.

“Punti importanti

- La diagnosi è essenzialmente clinica.
- Le indicazioni degli esami paraclinici sono molto limitate.
- È soprattutto l'evoluzione clinica che permette di sospettare un'eziologia batterica.
- Il trattamento deve essere sintomatico in prima intenzione, con un interesse confermato dei corticosteroidi per via nasale e per via orale nelle forme iperalgiche.
- La terapia antibiotica è indicata fin dall'inizio nelle situazioni di insuccesso del trattamento sintomatico o nelle situazioni a forte rischio di complicanze.



Riferimenti bibliografici

- [1] Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;**130**(Suppl. 1):1-45.
- [2] Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;**137**(Suppl. 3):S1-31.
- [3] Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007:1-136.
- [4] Neumark T, Brudin L, Engstrom S, Molstad S. Trends in number of consultations and antibiotic prescriptions for respiratory tract infections between 1999 and 2005 in primary healthcare in Kalmar County, Southern Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2009;**27**:18-24.
- [5] van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:490-7.
- [6] Gijsen R. National Kompas, 2003.
- [7] Eloy P, Poirrier AL, De Dorlodot C, Van Zele T, Watelet JB, Bertrand B. Actual concepts in rhinosinusitis: a review of clinical presentations, inflammatory pathways, cytokine profiles, remodeling, and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;**11**:146-62.
- [8] Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, Tuokko H, Koskela M, Suramo I, et al. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy* 2003;**58**:767-71.
- [9] Iwens P, Clement PA. Sinusitis in allergic patients. *Rhinology* 1994;**32**:65-7.
- [10] van Cauwenberge PB, Vander Mijnsbrugge AM, Ingels KJ. The microbiology of acute and chronic sinusitis and otitis media: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;**250**(Suppl. 1):S3-6.
- [11] Gilain L, Guichard C. Rhinites aiguës. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-335-A-10, 2000, 8 p.
- [12] Min YG, Lee KS. The role of cytokines in rhinosinusitis. *J Korean Med Sci* 2000;**15**:255-9.
- [13] Whiteman SC, Bianco A, Knight RA, Spiteri MA. Human rhinovirus selectively modulates membranous and soluble forms of its intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) receptor to promote epithelial cell infectivity. *J Biol Chem* 2003;**278**:11954-61.
- [14] Engquist S, Lundberg C, Venge P. Granulocyte proteases in human maxillary sinus secretions. *Scand J Infect Dis* 1983;**15**:119-23.
- [15] Repka-Ramirez S, Naranch K, Park YJ, Clauw D, Baraniuk JN. Cytokines in nasal lavage fluids from acute sinusitis, allergic rhinitis, and chronic fatigue syndrome subjects. *Allergy Asthma Proc* 2002;**23**:185-90.
- [16] Bachert C, Wagenmann M, Hauser U. Proinflammatory cytokines: measurement in nasal secretion and induction of adhesion receptor expression. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;**107**:106-8.
- [17] Sarin S, Udem B, Sanico A, Toggias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**118**:999-1016.
- [18] Tai CF, Baraniuk JN. Upper airway neurogenic mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;**2**:11-9.

- [19] Eccles R, Reilly M, Eccles KS. Changes in the amplitude of the nasal cycle associated with symptoms of acute upper respiratory tract infection. *Acta Otolaryngol* 1996;**116**:77-81.
- [20] Eccles R. Sympathetic control of nasal erectile tissue. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;**128**(Pt1):150-4.
- [21] Eccles R. Mechanisms of the symptoms of rhinosinusitis. *Rhinology* 2011;**49**:131-8.
- [22] Hinni ML, McCaffrey TV, Kasperbauer JL. Early mucosal changes in experimental sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;**107**:537-48.
- [23] Gwaltney Jr JM. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:1209-23, quiz 1224-5.
- [24] Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes. Argumentaire, 2011. www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respiratoires-hautes-argumentaire.pdf.
- [25] Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;**117**(3Pt2):S1-7.
- [26] Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clément P, Hellings P, Holmstrom M, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy* 2005;**60**:583-601.
- [27] Williams Jr JW, Simel DL, Roberts L, Samsa GP. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med* 1992;**117**:705-10.
- [28] Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988;**105**:343-9.
- [29] Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, Kasales CJ, Mauger D, Fornadley JA. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;**88**:223-6.
- [30] Axelsson A, Runze U. Comparison of subjective and radiological findings during the course of acute maxillary sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;**92**(1Pt1):75-7.
- [31] Williams Jr JW, Roberts Jr L, Distell B, Simel DL. Diagnosing sinusitis by X-ray: is a single Waters view adequate? *J Gen Intern Med* 1992;**7**:481-5.
- [32] Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *Br Med J* 1995;**311**:233-6.
- [33] Cals JW, Schot MJ, de Jong SA, Dinant GJ, Hopstaken RM. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2010;**8**:124-33.
- [34] Hirshoren N, Hirschenbein A, Eliashar R. Risk stratification of severe acute rhinosinusitis unresponsive to oral antibiotics. *Acta Otolaryngol* 2010;**130**:1065-9.
- [35] Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;**134**:3-9.
- [36] Lang EE, Curran AJ, Patil N, Walsh RM, Rawluk D, Walsh MA. Intracranial complications of acute frontal sinusitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001;**26**:452-7.
- [37] Antibiotic therapy in general and current practice in upper respiratory tract infections in adults and children. *Med Mal Infect* 200;**35**:578-618.
- [38] Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Piccardi M, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004;**89**:207-14.
- [39] Hofman V, Castillo L, Betis F, Guevara N, Gari-Toussaint M, Hofman P. Usefulness of frozen section in rhinocerebral mucormycosis diagnosis and management. *Pathology* 2003;**35**:212-6.
- [40] Wali U, Balkhair A, Al-Mujaini A. Cerebro-rhino orbital mucormycosis: an update. *J Infect Public Health* 2012;**5**:116-26.
- [41] Desrosiers M. Diagnosis and management of acute rhinosinusitis. *Postgrad Med* 2009;**121**:83-9.
- [42] Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams JW Jr, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD000243.
- [43] Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. *Rhinology* 2011;**49**:84-9.
- [44] Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD006821.
- [45] Adam P, Stiffman M, Blake Jr RL. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med* 1998;**7**:39-43.
- [46] Utilisation des vasoconstricteurs en rhinologie. SFORL - Recommandation professionnelle par consensus formalisé, 2011.
- [47] Klossek JM, Desmonts-Gohler C, Deslandes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, et al. Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults. Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days. *Presse Med* 2004;**33**:303-9.
- [48] Gehanno P. Acute rhinosinusitis and sinusitis. *Rev Prat* 2000;**50**:1531-5.
- [49] Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology* 1992;**30**:103-12.
- [50] Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**106**:630-7.
- [51] Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, Charous BL, Meltzer EO, Busse WW, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;**89**:271-8.
- [52] Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:1289-95.
- [53] Barlan IB, Erkan E, Bakir 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.
- [54] Scheid DC, Hamm RM. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part II. Treatment. *Am Fam Physician* 2004;**70**:1697-704.
- [55] Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;**134**:10-7.
- [56] Keating KN, Friedman HS, Perfetto EM. Moxifloxacin versus levofloxacin for treatment of acute rhinosinusitis: a retrospective database analysis of treatment duration, outcomes, and charges. *Curr Med Res Opin* 2006;**22**:327-33.
- [57] Jareoncharsri P, Bunnag C, Foonant S, Tunsuriyawong P, Voraprayoon S, Srifuengfung S, et al. An open label, randomized comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of purulent sinusitis in adult Thai patients. *Rhinology* 2004;**42**:23-9.
- [58] Murray JJ, Emparanza P, Lesinskas E, Tawadrous M, Breen JD. Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;**133**:194-200.
- [59] Merenstein D, Whittaker C, Chadwell T, Wegner B, D'Amico F. Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial. *J Fam Pract* 2005;**54**:144-51.

P. Mahdyoun, Chef de clinique, assistant des Hôpitaux.

J.-C. Riss, Interne des Hôpitaux.

L. Castillo, Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service (castillo.l@chu-nice.fr).

Service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervicofaciale, Institut universitaire de la face et du cou, Centre hospitalier universitaire de Nice, 31, avenue de Valombrose, 06107 Nice cedex 2, France.

Ogni riferimento a questo articolo deve portare la menzione: Mahdyoun P, Riss JC, Castillo L. Riniti e rinosinusiti acute dell'adulto. *EMC - Otorinolaringoiatria* 2015;14(1):1-8 [Articolo I - 20-335-A-10].

Disponibile su www.em-consulte.com/it



Algoritmi decisionali



Iconografia supplementare



Video-animazioni



Documenti legali



Informazioni per il paziente



Informazioni supplementari



Autovalutazione



Caso clinico