

## PARTICULARITĂȚI ÎN RINOSINUZITA CRONICĂ LA COPIL

Alina Murgu<sup>1</sup>, Evelina Moraru<sup>1</sup>, Daniela Rusu<sup>2</sup>, Elena Macsim<sup>3</sup>, Ileana Ioniuc<sup>1</sup>, Bogdan Stana<sup>1</sup>, Alice Azoicăi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Pediatrie 2, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

<sup>2</sup>Compartiment ORL, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

<sup>3</sup>Secția Radiologie-Imagistică, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Iași

### REZUMAT

Rinosinuzita cronică (RSC), este o patologie rară în pediatrie comparativ cu adultul. Manifestările clinice sunt în relație, pe de o parte, cu particularitățile anatomice, iar pe de altă parte, cu cele de răspuns imun corelate cu vârsta copilului. Alergia constituie cauza principală în 50% dintre rinitele copilului, 40% dintre acestea debutând precoce până la vârsta de 6 ani. Expresia clinică a rinosinuzitei alergice la copil poate fi uneori însoțită de manifestări ale comorbidităților alergice asociate sau de complicații de vecinătate. Alterarea clearance-ului mucociliar poate fi însă indus și de alte situații patologice mai rare care produc modificarea proprietăților reologice ale mucusului, ca în mucoviscidoză (FC). Prin heterogenitatea de expresie clinică în relație pe de o parte cu particularitățile de răspuns imunogenetic și anatomice raportate la vârsta copilului și pe de altă parte cu diversitatea factorilor etiologici inductori (de la foarte frecvenți, precum alerggia, la foarte puțin frecvenți, FC), RSC impune un diagnostic corect, precoce și un tratament adecvat prin colaborarea în echipă multidisciplinară.

**Cuvinte cheie:** rinosinuzită, copil, fibroza chistică, alerggie

Rinosinuzita cronică, definită ca inflamație cronică a mucoasei nazale și sinusurilor paranazale cu durată mai mare de 3 luni, este o patologie rară în pediatrie comparativ cu adultul, dar care recunoaște o varietate de cauze ce pot constitui uneori capcane de diagnostic. În SUA, 30 de milioane de adulți sunt diagnosticați anual cu rinosinuzită, însă numai 15% dezvoltă în evoluție rinosinuzită cronică vs. 0,5-5% dintre copiii care sunt diagnosticați cu rinosinuzită acută, iar dintre aceștia numai o mică parte vor avea rinosinuzită cronică (1). Concordant cu dezvoltarea anatomică, cel mai frecvent afectate la copilul mic sunt sinusurile etmoidale și maxilare, iar după vârsta de 6 ani sinusurile frontale și sfenoidale. De altfel, manifestările clinice sunt în relație, pe de o parte, cu particularitățile anatomice, iar, pe de altă parte, cu cele de răspuns imun corelate cu vârsta copilului. Sugarul exprimă frecvent aspect de rinoree persistentă sau recurentă

după o afecțiune infecțioasă de căi respiratorii cel mai adesea superioare (ex.: otită, rinofaringită, laringită), asociată sau nu cu secreție purulentă oculară ca expresie a afectării etmoidale. Tabloul clinic este ceva mai conturat la preșcolar (3-6 ani) prin obstrucție nazală cronică și rinoree persistentă care atrage atenția, asociate sau nu cu hipertrofie adenoidă și/sau otită seroasă uneori. La vârste mai mari, bolnavul poate prezenta ceva mai frecvent simptome nespecifice precum cefaleea cronică, durerea frontală, tulburări de somn („obstructive sleep apnea“) asociate cu iritabilitate și/sau somnolență diurnă, hiposmie, tuse cronică, respirație orală, uscăciunea gurii, disfație, sforăit nocturn, iar secrețiile nazale frecvent sunt purulente. Elementul central al mecanismului patogenetic declanșant de o varietate de factori este în esență alterarea clearance-ului mucociliar prin inflamația mucoasei sinusale. În consecință, se va produce blocarea os-

Adresa de corespondență:

Bogdan Stana, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“. Strada Universității nr. 16, Iași

E-mail: bogdan.stana@gmail.com

tiumului și alterarea drenajului sinusal, cu staza secrețiilor și tulburări respiratorii secundare. Injuria epitelului și zonei ciliare are ca efect inducerea retenției secrețiilor, aspect ce creează premisele suprainfecției bacteriene și persistența inflamației, închizând astfel un cerc vicios.

Paleta condițiilor etiologice implicate în rinosinuzita cronică a copilului sunt de la cele mai frecvente (infecția, alergია, refluxul gastroesofagian), la cele mai rare, precum defecte anatomice (ex.: despicătură velo-palatină, deviație de sept etc.) sau cauze sistemice (ex.: mucoviscidoză, diskinezia ciliară, deficite imune etc). Alergia constituie cauza principală în 50% dintre rinitele copilului, 40% dintre acestea debutând precoce, până la vârsta de 6 ani. Incidența rinosinuzitei cronice este apreciată într-un grup de 4.044 de copii, cu vârsta de 8-9 ani, consultați în departamentul ORL al Spitalului pentru Copii Boston (SUA), în decurs de 10 ani, a fost de 53,8%, din care 26,9% au asociat rinită alergică (2). Sinuzita alergică este rar descrisă la copil vs. adult, un procent mic (5-10%) din copiii cu vârsta mai mare de 5 ani fiind diagnosticați cu sensibilizare fungică (*Bipolaris*, *Exserohilum*, *Drechslera*, *Alternaria* sp., *Helminthosporium*, *Fusarium*, rar *Aspergillus* sp.) (3). În consecință, la copil vorbim mai frecvent de rinosinuzită alergică decât de sinuzită ca monoafecțiune. Riscul pentru atopie este apreciat la 40% dacă un părinte este alergic, și la 80% în cazul ambilor părinți afectați. Deși până în prezent nu s-a evidențiat o variantă genetică asociată constant cu rinosinuzita alergică, fiind implicat un polimorfism genetic, totuși s-au descris unele gene HLA în relație cu alergია la polen. Precizările patogenice actuale privind activarea TH2 prin intermediul semnalelor imune citokinice specifice (IL4, IL5, IL9, IL13), dar și switch-ul Th1 către Th2 în anumite circumstanțe imunogenetice au permis identificarea și a altor factori triggeri declanșatori, pe lângă cei cunoscuți alergici (aeroalergeni, medicamente, alimente) precum infecții virale, bacteriene, efortul fizic, factori endocrine (4). Prin urmare, expresia clinică a rinosinuzitei alergice la copil (strănut, rinoree seroasă, prurit și obstrucție nazală) poate fi uneori însoțită de manifestări ale comorbidităților alergice asociate (astm bronșic în 40-50% dintre cazuri, conjunctivită alergică, reflux gastroesofagian, dermatită atopică) sau de complicații de vecinătate (otită medie seroasă acută indusă de disfuncție tubară secundară, hipertrofie adenoidiană-adenoidită, amigdalită cronică, laringită, polipoză nazală) (5).

Diagnosticul corect de rinosinuzită alergică este sugerat de eozinofilele din secreția nazală, raportul

eozinofile/PMN, fiind susținut de testele alergologice (IgE specific, IgE totale, skin prick test), coroborate cu examinarea ORL (otic, rinomanometrie) și investigații imagistice (radiografie sau, ideal, CT sinusuri). Biopsia nazală nu se practică de rutină, dar imunohistochimia poate aduce precizări privind tipul de inflamație prin identificarea proteinei cationice eozinofile (CPE) și elastazei neutrofile. Pe de altă parte, examenul histopatologic completat cu determinarea microbiologică prin cultură poate obiectiva mucina alergică fungică (mucormycosis), util pentru diagnosticul de sinuzită fungică alergică (6). Încadrarea diagnostică corectă, ținând cont și de ghidul ARIA pentru rinita alergică permite un tratament individualizat care să minimizeze riscul complicațiilor ce pot surveni în evoluția acestor bolnavi: apnee de somn, obstrucție nazală cronică, anosmie, iritație cronică faringiană, cefalee cronică sau complicații severe cu risc vital, consecința suprainfecției bacteriene-celulita orbitară, tromboza de sinus cavernos, abces cerebral, osteomielită, meningită, septicemie. Tratamentul rinosinuzitei alergice este superpozabil rinitei alergice și urmărește controlul simptomelor, creșterea calității vieții copilului, fără alterarea abilităților funcționale, ca și prevenirea complicațiilor. Eficiența terapeutică este optimă prin asocierea măsurilor de control asupra mediului de viață al bolnavului, mijloacelor farmaceutice cu imunoterapia specifică (care modulează răspunsul imun prin intermediul IL 10, către sinteza IgG4 vs. IgE). Tratamentul farmacologic controller se bazează pe corticoterapie topică nazală asociată sau nu cu anti-histaminice (nazale sau orale), antileucotriene și/sau cromone nazale (7).

Alterarea clearance-ului mucociliar poate fi însă indus și de alte situații patologice mai rare care produc modificarea proprietăților reologice ale mucusului, ca în mucoviscidoză (când vâscozitatea mucinei este de 30-60 de ori mai mare prin alterarea transportului ionilor de Na, Cl și al apei, făcând secrețiile vâscoase dificil de eliminat), sau alterarea kineticii ciliare din diskinezia ciliară primară (sdr: Kartagener). Mucoviscidoza (fibroza chistică, FC), deși este citată ca fiind cea mai frecventă anomalie monogenică cu transmitere autosomal recesivă la populația caucaziană din Europa centrală (1/2.000-1/2.500 nou-născuți), totuși este rar evocată în etiologia rinosinuzitei cronice a copilului, cu ocazia consultului medical ORL de rutină, dacă nu asociază și simptome sistemice specifice sau suprainfecție sugestivă pentru aceasta (*Pseudomonas aeruginosa*). Segal și colab. (8) apreciază că FC a fost evocată la 1/16 pacienți consultați pentru polipi

nazali. De altfel, se pare că numai 10% dintre copii cu FC exprimă manifestări clinice de rinosinuzită cronică, încât se ridică întrebarea ce se întâmplă cu ceilalți 90%, condițiile patogenice fiind similare: sunt asimptomatici clinic ori s-au adaptat la simptomatologie prin tolerarea acestora în formele de rinosinuzită de severitate ușoară sau medie (9). În mod particular, 6-67% dintre acești bolnavi dezvoltă în evoluție polipoză sino-nazală asociată. Dintre aceștia, 19% sunt diagnosticați endoscopic până la vârsta de 6 ani, iar 45% până la 18 ani (10). Expansiunea cronică a polipilor conferă acestora un fenotip particular, cu baza nasului lărgită, hipertelorism, predominanța obstrucției nazale cronice vs. rinosinuzită cronică fără polipoză nazală, în care domină cefaleea și durerea facială. O altă particularitate a rinosinuzitei cronice din FC este formarea de mucocele, prin depunerea de mucus vâscos la nivel sinusal (frecvent maxilar), care dacă ajung la o mărime considerabilă pot deforma chiar zona afectată, cu aspect tumefiat sau pseudotumoral. Obiectivarea mucocelelor sinusale este imagistică, prin radiografie sau CT. Aproximativ 12% dintre copiii cu FC pot prezenta bombarea medială a peretelui lateronazal, secundar formării de mucocele la nivelul sinusului maxilar (11). Pe de altă parte, peste 90% dintre pacienții cu FC prezintă imagistic opacifierea cavităților sinusale, mai prevalent la homozigoții delta F508, precum și pneumatizarea deficitară și hipoplazia sinusală (12,13). În mod frecvent, adolescenții cu FC nu au pneumatizare sinusală frontală, ceea ce trebuie să ridice suspiciunea de boală în condițiile în care sunt descrise și forme atipice de FC cu manifestări din partea unui singur organ țintă, sau forma CFTR-related disease (rinosinuzită cronică, aspergiloză bronhopulmonară, bronșiectazie idiopatică). În concluzie, forma atipică de FC se poate exprima ca rinosinuzită cronică sau refractară la tratament, cu iontoforeză normală sau valori între 40-60 mmol/l NaCl, situație care impune investigarea genetică (uzual 38 de mutații) (14). Raman V. și colab (15) au identificat într-un studiu pe 58 de copii cu rinosinuzită, 12% purtători ai unei singure mutații pentru FC. Suprainfecția bacteriană sinusală este frecventă în rinosinuzită cronică din FC, diagnosticul ideal microbiologic efectuându-se în mod invaziv prin aspirat sinusal din sinusurile accesibile, ținând cont și de faptul că s-a demonstrat că există diferențe între agenții patogeni din sinusuri diferite la același bolnav. Etiologia bacteriană la aceștia este sugestivă și ceva mai particulară vs. rinosinuzită cronică la bolnavul fără FC și anume: *Pseudomonas* sp (65%), *H. influenzae* nontipabil (50%), anaerobi (*Peptostreptococcus*,

*Bacteroides* sp.-25%), *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxydans*, *Streptotrophomonas maltophilia*. Totuși, în 33% dintre cazurile de rinosinuzită cronică cu FC există culturi pozitive sinusale pentru fungi (16). Ținând cont de aceste particularități, abordarea terapeutică a bolnavului cu FC și rinosinuzită cronică este complexă și vizează combaterea obstrucției cronice prin drenajul secrețiilor, controlul inflamației căilor aeriene, tratamentul eficient al infecțiilor asociate, susținere nutrițională și imunologică. Așa încât la tratamentul patogenic al FC cu alfa-dornază se va asocia kinetoterapia respiratorie, antibioterapie specifică în situațiile dovedite microbiologice și, mai ales, măsuri terapeutice conservatoare locale, la nivel nazal. Alfa-dornaza (*Pulmozyme*, *rh-DNAza*) administrată prin nebulizare ameliorează proprietățile reologice ale mucusului prin scăderea vâscozității acestuia, prin aceasta având și efect antiinflamator, îmbunătățind clearance-ul ciliar și reducând mult riscul infecțios (17). Antibioterapia optimă pentru rinosinuzita cronică din FC este intens dezbătută în prezent, mai ales pentru forma inhalată de administrare. Deși există studii care susțin rolul benefic al unor antibiotice administrate inhalator precum tobramicina (*Tobi*), *Colistin*, *Aztreonam*, dovedit prin ameliorarea scorului endoscopic al RS cr, totuși nu sunt încă suficiente dovezi în sprijinul eficienței lor în rinosinuzită cronică cu polipoză din FC (18). În consecință, administrarea sistemică antibiotică cu durată de 3-6 săptămâni rămâne opțiunea recunoscută în prezent. Între acestea, macrolidele sau chinolonele, prin efectul antiinflamator mediat IL8 au demonstrat scăderea dimensiunilor polipilor (19) la acești bolnavi. Imunoprofilaxia vaccinală ca și susținerea imună la cei cu deficit asociat, prin administrare de imunoglobuline intravenos trebuie considerate la acești bolnavi. Măsurile terapeutice conservatoare adiționale îmbunătățesc evoluția și scorul prognostic. Se poate utiliza lavajul salin 0,9% sau hipertonic 3% cu efect decongestiv (20), asociat sau nu cu decongestionante nazale (*oxymetazoline*, *xylometazoline*, *phenylephrine* etc.) maximum o săptămână (risc de dependență în utilizare prelungită), dar fără efect direct pe sinusul maxilar și etmoid. Corticoterapia topică nazală (*betamethasone*) și-a dovedit eficiența prin scăderea dimensiunilor polipilor probabil prin efect antiinflamator (21) deși rămâne controversată în administrare sistemică (cură scurtă) în asociere cu antibioterapie. *AINS* (*ibuprofen*) par eficiente la bolnavul care asociază și funcție pulmonară compromisă, dar la doze mari, ceea ce induce un anumit risc de efecte secundare, iar stu-

diile pe loturi mici comunică eficiența și în FC asociată rinosinuzitei cronice (22). Tratamentul cu alfa dornază postoperator scade riscul de recurență pentru polipi, are efect antiedematos susținut și ca urmare scade necesarul de proceduri rinosinusale (23). Aproximativ 3% dintre bolnavii cu FC și rinosinuzită cronică asociată cu polipoză necesită tratament chirurgical, ca și 10-20% dintre cei non-responderi la tratamentul medical (18). În mod particular, acesta se poate adresa și pacienților la care calitatea vieții este profund perturbată de durere facială sau cefalee, ca și în rinosinuzită cronică severă direct corelată cu scăderea funcțiilor pulmonare, mai ales înainte de transplant pulmonar (24). Perspectivele terapeutice în FC sunt mai nou reprezentate de utilizarea unor modulatori CFTR pentru grupuri țintă de bolnavi selectați cu un anumit tip de mutație, posibil eficienți și pe rinosinuzita cronică (Ivacaftor-VX-770, pentru mutația G551D, Lu-

macaftor-VX-809, Ataluren-PTC124), aprobate de FDA în SUA pentru copiii mai mari de 6 ani (25). Terapia genică, prin intermediul unui vector viral (adenovirus) care vizează epiteliul respirator, îmbunătățește suferința ciliară și scade incidența rinosinuzitei cronice (26).

## CONCLUZII

Rinosinuzita cronică prin heterogenitatea de expresie clinică în relație pe de o parte cu particularitățile de răspuns imunogenetic și anatomice raportate la vârsta copilului și pe de altă parte cu diversitatea factorilor etiologici inductori (de la foarte frecvenți, alergici, la foarte puțin frecvenți – FC), impune un diagnostic corect, precoce și un tratament adecvat prin colaborarea în echipă multidisciplinară (pediatru, medic ORL, alergolog, pneumolog).