

# EFFETTO DI UN CORTICOSTEROIDE INTRANASALE SULLA QUALITÀ DELLA VITA E SUL MICROBIOMA NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON SINUSITE CRONICA: UNO STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO

a cura della Redazione

Commento a: Latek M, Lacwik P, Molinska K, Blauz A, Lach J, Rychlik B, Strapagiel D, Majak J, Molinska J, Czech D, Seweryn M, Kuna P, Palczynski C, Majak P. Effect of an Intranasal Corticosteroid on Quality of Life and Local Microbiome in Young Children With Chronic Rhinosinusitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2023 Apr 1;177(4):345-352. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.6172. PMID: 36848113.

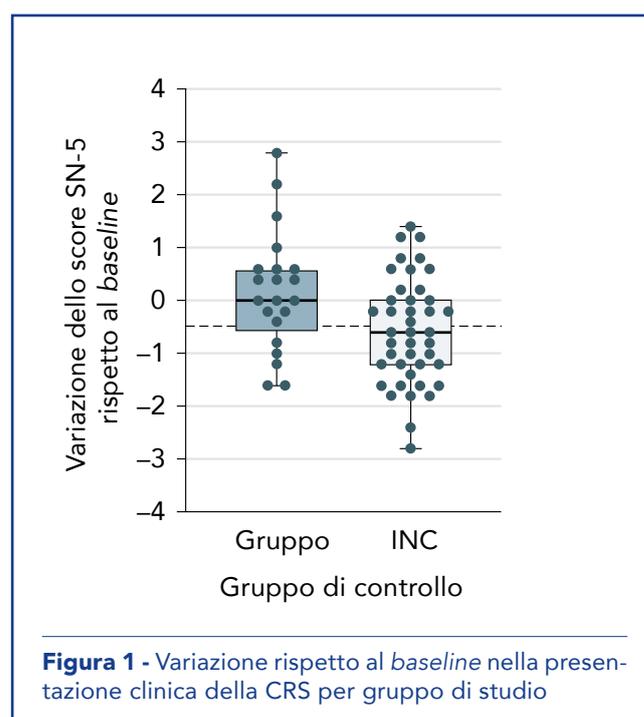
## INTRODUZIONE

La sinusite cronica (CRS) colpisce fino al 10% della popolazione mondiale. Nonostante ci siano molti dati sull'eziologia e la patogenesi della CRS, le linee guida cliniche rimangono principalmente incentrate sulle terapie antinfiammatorie (1). I corticosteroidi intranasali (INC) sono il trattamento di prima linea sia negli adulti che nei bambini, anche se mancano prove sulla loro efficacia nella popolazione pediatrica (2). Recentemente, è emerso che l'alterazione del microbioma sinusale e nasale potrebbe essere coinvolto nello sviluppo della CRS (3). Inoltre, sebbene le cellule linfoidi innate (ILC3) siano coinvolte in diverse malattie infiammatorie, il loro ruolo specifico nella CRS rimane ancora da chiarire (4). Lo studio *Response of the Airway in Sinusitis and Asthma* (RAISE) di Latek e colleghi ha l'obiettivo di valutare il ruolo dell'immunità innata delle vie aeree in bambini con CRS, esaminando gli effetti clinici, immunologici e microbiologici di un trattamento di 12 settimane con INC.

## RISULTATI

Nello studio RAISE sono stati reclutati bambini di età compresa tra 4 e 8 anni, con CRS diagnosticata da otorinolaringoiatri. Sono stati inclusi nello studio pazienti che presentavano 2 o più sintomi per almeno 12 settimane, di cui almeno uno doveva essere blocco, ostruzione/congestione o secrezione nasale e/o dolore facciale, pressione o tosse. I pazienti sono stati randomizzati come segue: il gruppo INC ha ricevuto mometasone intranasale e cloruro di sodio (NaCl) al 0,9% in un nebulizzatore nasale (1 applicazione per narice/die), mentre al gruppo di controllo è stata somministrata la soluzione di NaCl al 0,9% in un nebulizzatore nasale una volta al giorno. Il trattamento è durato 12 settimane. I partecipanti sono stati esaminati al *baseline* (prima visita) e alla fine del trattamento (seconda visita). Durante le visite, i pazienti sono stati sottoposti a un que-

stionario sulla qualità della vita nei seni paranasali e nasali (SN-5), a un tampone nasofaringeo per l'analisi del microbioma tramite sequenziamento di nuova generazione, e a un prelievo della mucosa nasale per valutare la presenza di cellule linfoidi innate (ILC). Una riduzione significativa del punteggio SN-5 è stata osservata solo nel gruppo di trattamento con INC, indice di miglioramento clinico rispetto al gruppo di controllo (Figura 1). Un aumento della ricchezza delle unità tassonomiche operative (OTU) del microbioma nasofaringeo è stato associato a un miglioramento clinico significativo della CRS nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con INC (Figura 2). Non sono state osservate variazioni significative nell'abbondanza delle OTU identificate nel

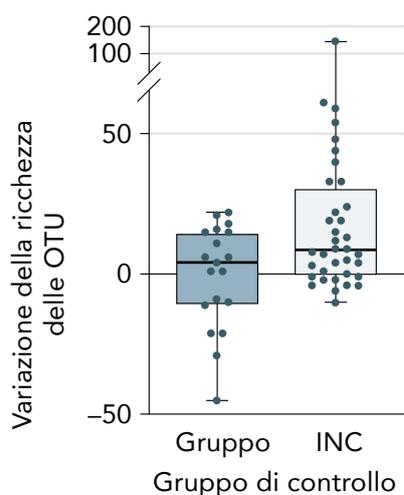


microbioma nasofaringeo. Inoltre, il gruppo INC ha mostrato una significativa riduzione di cellule ILC3 dopo 12 settimane di trattamento (Figura 3).

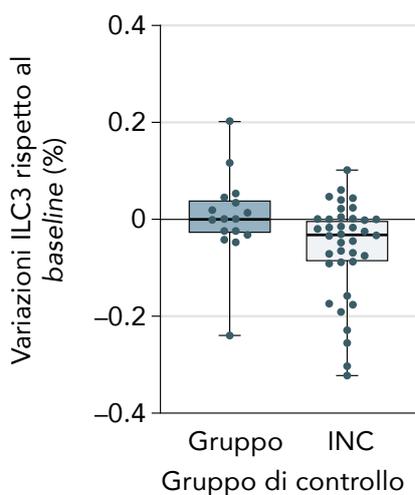
## DISCUSSIONE

Lo studio RAISE condotto da Latek e colleghi è il primo studio sulla popolazione pediatrica che conferma l'efficacia degli INC a base di mometasone nella CRS e l'associazione degli esiti clinici con la

correzione della disbiosi nasale, portando ad un significativo miglioramento dei sintomi. In particolare, si è visto che un trattamento di 12 settimane con INC ha ridotto significativamente i sintomi clinici della CRS nei bambini, migliorando anche la diversità batterica delle cavità nasali e sinusali. Inoltre, è stata osservata una significativa correlazione negativa tra lo spostamento dello score SN-5 e il cambiamento nella varietà delle OTU, suggerendo una possibile relazione causale tra la stabilizzazione della disbiosi nasale e il sollievo dei sintomi della CRS. Inoltre, la terapia è sicura e ben tollerata, come testimoniato dall'assenza di segnalazioni di eventi avversi e in accordo con altri studi, confermando un buon profilo di sicurezza degli INC topici nei bambini anche a lungo termine (5). Un'altra importante osservazione dello studio RAISE riguarda il cambiamento nella composizione del microbiota nasale nei pazienti trattati con INC. Sebbene la CRS sia principalmente associata all'infiammazione della mucosa nasale, il ruolo della disbiosi è emerso come possibile fattore di sviluppo dell'infiammazione. Diverse ipotesi sono state proposte per spiegare il potenziale meccanismo dello squilibrio Th1-Th2, che porta allo sviluppo della rinite, ma finora l'influenza precisa dei cambiamenti di biodiversità nella CRS rimane poco chiara. Una maggiore disbiosi batterica, caratterizzata da una riduzione della diversità microbica, è stata segnalata nei pazienti con CRS rispetto ai pazienti sani. Uno studio recente ha osservato un significativo miglioramento della diversità batterica dopo un trattamento di 3 settimane con budesonide topico (6). Tuttavia, questi dati sono limitati agli adulti, e studi simili nei bambini sono ancora scarsi. Anche se il meccanismo sottostante l'aumento della biodiversità non è chiaro, potrebbe essere associato all'azione antinfiammatoria degli INC, che promuove la crescita batterica commensale permettendo una maggiore diversificazione delle specie presenti nelle cavità nasali e sinusali. Inoltre, i risultati suggeriscono che l'efficacia degli INC non dipende dall'atopia, poiché si sono dimostrati efficaci nei bambini sia con che senza una storia di sintomi allergici, suggerendo un possibile legame tra il miglioramento dei sintomi e la stabilizzazione del microbiota. La patogenesi della CRS è comunemente associata a ILC2, e i dati su ILC3 nella CRS al momento sono scarsi. Di conseguenza, la riduzione dell'infiammazione associata a ILC3 osservata in questo studio è interessante poiché era stato precedentemente ipotizzato che questo tipo di infiammazione rispondesse male al trattamento con INC. Ulteriori studi sono necessari per indagare la correzione della disbiosi nasale e la riduzione dei processi infiammatori Th3.



**Figura 2** - Variazione rispetto al *baseline* nella ricchezza del microbioma nasofaringeo



**Figura 3** - Variazione rispetto al *baseline* nell'abbondanza di ILC3 nasali



## CONCLUSIONI

Lo studio RAISE presenta due aspetti cruciali degli INC a base di mometasone nel trattamento della CRS pediatrica: la loro efficacia clinica e il significativo impatto sull'aumento della biodiversità nasale e sinusale. È interessante notare che l'aumento della diversità batterica è correlato con la diminu-

zione dei sintomi clinici, suggerendo una possibile relazione causale. Ulteriori studi sono necessari per investigare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine degli INC, ma le osservazioni emerse da questo studio rafforzano significativamente la raccomandazione degli INC come trattamento di prima linea della CRS nei bambini.

## Bibliografia

1. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Mar;11(3):213–739.
2. Macias-Valle L, Psaltis AJ. A Scholarly Review of the Safety and Efficacy of Intranasal Corticosteroids Preparations in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J.* 2021 Jun;100(5):295–301.
3. Psaltis AJ, Mackenzie BW, Cope EK, Ramakrishnan VR. Unraveling the role of the microbiome in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 May;149(5):1513–21.
4. Bartemes KR, Kita H. Roles of innate lymphoid cells (ILCs) in allergic diseases: The 10-year anniversary for ILC2s. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 May;147(5):1531–47.
5. Zwierz A, Masna K, Domagalski K, Burduk P. The Long-Term Effects of 12-Week Intranasal Steroid Therapy on Adenoid Size, Its Mucus Coverage and Otitis Media with Effusion: A Cohort Study in Preschool Children. *J Clin Med.* 2022 Jan 20;11(3).
6. Cherian LM, Bassiouni A, Cooksley CM, Vreugde S, Wormald PJ, Psaltis AJ. The clinical outcomes of medical therapies in chronic rhinosinusitis are independent of microbiomic outcomes: a double-blinded, randomised placebo-controlled trial. *Rhinology.* 2020 Dec 1;58(6):559–67.

