

## RINOSINUZITA CRONICĂ – FACTOR DE RISC PENTRU ASTMUL DIFICIL DE CONTROLAT LA COPIL

Dr. Magdalena M. Florea, Dr. Oana Lăzărescu, Dr. Ileana Ioniuc,  
Dr. Monica Alexoae, Dr. Aurica Rugina, Prof. Dr. Stela Goția

*Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași*

### REZUMAT

Copiii cu astm dificil de controlat constituie un grup heterogen care necesită o reevaluare atentă în vederea identificării factorilor de risc care au condus la pierderea controlului. Sinuzitele reprezintă o categorie importantă în cadrul acestor factori. În populația pediatrică, prevalența, rinosinuzitelor cronice (RSC) este invers proporțională cu vârsta pacienților și diagnosticul este dificil mai ales că multe dintre trăsăturile lor sunt asemănătoare infecțiilor de tract respirator sau rinitei alergice. RSC alterează calitatea vieții bolnavului cu astm. Autorii abordează problematica asocierii RS – astm bronșic privind dificultățile de diagnostic și cele terapeutice, ca și repercusiunile asupra controlului astmului bronșic și asupra calității vieții bolnavului.

**Metodă:** au fost luați în studiu 31 de copii (8-18 ani) cu astm bronșic necontrolat și RSC. Protocolul de studiu a cuprins reevaluarea diagnosticului de astm bronșic cu stabilirea scorului de gravitate, examen ORL, radiografie de sinusuri, examinare citologică și microbiologică din spută și secrețiile nazale, spirometrie (Pony FX) și au fost testați folosind testele standardizate de calitate a vieții (PAQLQ – Juniper 2001), la început și după 3 luni de terapie antiastmatică combinată anti-inflamatorie și bronhodilatatoare (conform GINA 2006), asociată cu antibioterapie cu spectru larg, corticoid nazal, antihistaminic oral, educație individualizată.

**Rezultate:** reevaluarea după 3 luni a evidențiat: îmbunătățirea semnificativă a testelor de calitate a vieții, din punct de vedere simptomatic ( $p=0,024$ ), al activității ( $p=0,003$ ) și emoțional ( $p<0,001$ ); s-a constatat o îmbunătățire a FEV1 ( $p<0,001$ ), dar nu și a MEF50 ( $p=0,105$ ,  $p>0,05$ ). Evoluție favorabilă au avut 28/31 de cazuri. Pattern-ul inflamator al căilor respiratorii superioare a fost eozinofilic în 3/21 cazuri, neutrofilic în 13/21 de cazuri, mixt în 3/21 de cazuri și non-inflamator în 2/21 de cazuri. Examenul microbiologic (aplicat la 22 de cazuri) a izolat în ordinea frecvenței *Branhamella catharalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*.

**Concluzii:** identificarea RSC la copilul cu astm bronșic necontrolat este o măsură obligatorie. Tratamentul rinosinuzitei cronice asociat tratamentului agresiv al inflamației alergice (corticoterapie nazală și inhalată) ameliorează net calitatea vieții și funcția pulmonară.

**Cuvinte-cheie:** rinosinuzită cronică, astm bronșic, tratamentul complex, teste de calitate a vieții, funcție pulmonare

### INTRODUCERE

Conform formulării date de World Health Organization, astmul sever este definit, prin nivelul de control al simptomelor clinice și gradul de risc, ca „astm necontrolat corelat cu un risc de exacerbări severe frecvente și chiar deces, și/sau reacții adverse la medicamente, și/sau morbiditate cronică dată de afectarea funcției pulmonare sau de alterarea creșterii pulmonare la copii”. (1)

Severitatea astmului poate fi apreciată atât înaintea începerii tratamentului, cât și după tratament și subclasificată în trei categorii: astmul sever

netratat, astmul sever dificil de tratat și astmul sever care nu răspunde la tratament.

Pentru a considera severitatea astmului o trăsătură intrinsecă a aceluși pacient, trebuie excluși toți acei factori care ar putea contribui la pierderea controlului astmului (tabelul 1). RSC constituie o comorbiditate des întâlnită în populația pediatrică.

Prevalența RSC la copil este invers proporțională cu vârsta, la vârste mici incidența fiind la fel de mare cu cea a infecțiilor respiratorii superioare virale, de care este greu de diferențiat, având manifestări clinice comune. (2) Impactul RSC asupra calității vieții copilului astmatic este semnificativ. (3)

Adresa de corespondență:

Drd. Maria Magdalena Florea, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Str. V. Lupu Nr. 62-64, Iași  
e-mail: mady.florea@gmail.com

**Tabelul 1.** Factorii care pot contribui la pierderea controlului în astm

Complianța/aderența scăzută la tratament
Folosirea incorectă sau inadecvată a dispozitivului inhalator
Lipsa facilităților medicale inadecvate
Accesul dificil la facilitățile medicale
Aprecierea inadecvată de către medic a severității
Tratamentul inadecvat
Așteptările scăzute din partea pacienților
Factorii psihosociali și emoționali
Rinita alergică și rinosinuzita
Expunerea la alergeni
Fumatul (activ sau pasiv)
Expunerea la factori chimici sau iritanți
Poluarea atmosferică
Infecțiile virale ale căilor respiratorii superioare

Criteriile de diagnostic pentru RSC la copil nu sunt bine definite: recent s-a propus ca fiind sugestivă o combinație între congestia nazală, rino-reea purulentă, drenajul postnazal, durerea dentară sau facială, cefaleea și tusea care persistă 8 săptămâni sau mai mult, dovezi endoscopice și radiologice. (4,5) În condițiile în care copiii tolerează cu dificultate examinarea endoscopică, iar examinarea radiologică este puțin relevantă, supraestimând îngroșarea stratului mucos în funcție de unghiul de expunere, examenul CT rămâne gold standardul investigației imagistice (6), dar recomandarea lui trebuie făcută cu discernământ la copil, din cauza riscului crescut de apariție a unor malignități în viitor prin expunere la radiații.

Evaluarea RSC include aprecierea factorilor de risc cu impact patogen ca deviația de sept, conca-buloasă și celulele Haller, factorii de risc sistemici (alergiile, boala de reflux gastroesofagian, disfuncția muco-ciliară) și factorii de mediu (infecțiile și expunerea la factori iritanți – fumul de țigară).

În concordanță cu „teoria unificată a căilor respiratorii“, RSC, rinita alergică și astmul sunt manifestări ale inflamației care interesează în totalitate căile respiratorii, diferența dintre ele bazându-se mai degrabă pe spectrul simptomatologic decât pe faptul că ar constitui entități a unor afecțiuni distincte.

RSC este considerată o comorbiditate în cazul astmului bronșic, studiile clinice indicând un procent de până la 80%; investigarea astmului sau a hiperreactivității bronșice (HRB) la bolnavii cu RSC ridică procentul de asociere la 91%. (7) Trăsăturile histopatologice ale acestor entități se suprapun în mare măsură, inflamația alergică din sinusuri și bronhiile influențându-se reciproc la nivel sistemic, prin implicarea măduvei osoase și secreției de IL-5. (8) Aceste evidențe impun tratamentul concomitent

al inflamației atât la nivelul mucoasei rinosinusale, cât și la nivelul bronhiilor.

Tratamentul cronic al inflamației mucoasei sinusale se bazează pe administrarea corticosteroizilor topici (mometazona furoat – aprobată la copii cu vârsta peste 2 ani, fluticazona propionat – aprobată la copii cu vârsta peste 4 ani) și trebuie făcut concomitent cu tratamentul corect al inflamației astmatice de la nivelul bronhiilor și cu alte măsuri terapeutice recomandate în rinita alergică.

Infecțiile bacteriene și/sau micotice favorizate de inflamația alergică reduc controlul astmului și impun lărgirea schemei terapeutice.

Tratamentul corect și complet al RSC poate îmbunătăți simptomele astmatice și poate scădea necesarul de medicație zilnică, scade numărul internărilor și absenteismul școlar, îmbunătățind astfel calitatea vieții. (9,10)

## OBIECTIVUL LUCRĂRII

A fost abordată problematica complexă a asocierii RSC (alergice și/sau infecțioase) cu astmul bronșic, fiind subliniate dificultățile de diagnostic și tratament, repercusiunile asupra controlului astmului și asupra calității vieții bolnavului.

## MATERIAL ȘI METODĂ

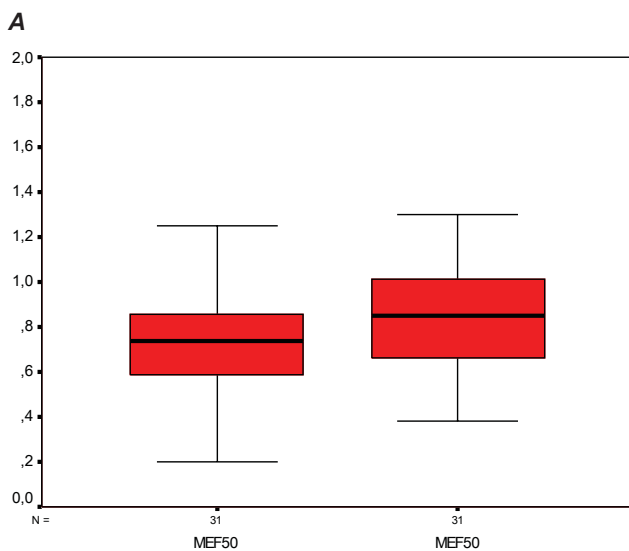
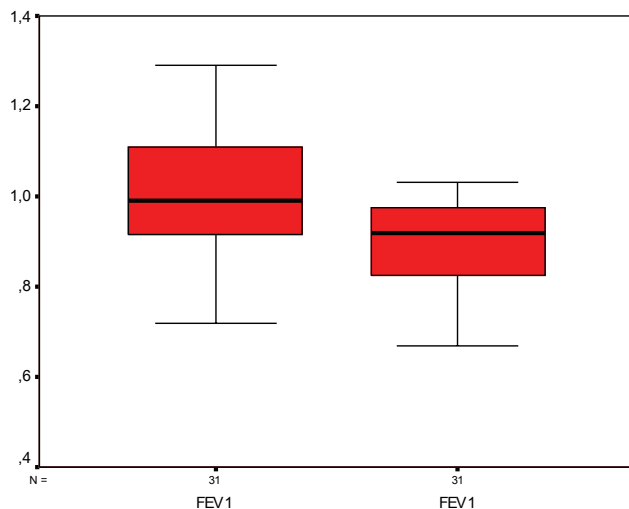
Au fost luați în studiu 31 de copii (8-18 ani) spitalizați în Clinica a II-a de Pediatrie – Spitalul de Copii „Sf. Maria“, Iași – compartimentul de imunologie și alergologie clinică, cu diagnosticul de astm bronșic persistent în diferite trepte de severitate, necontrolat și rinosinuzită cronică. Diagnosticul de rinosinuzită cronică a fost stabilit pe baza simptomatologiei (prezența a două simptome majore – rinoreea mucopurulentă anterioară, secreție nazală posterioară sau obstrucție nazală) sau un singur simptom major asociat cu cel puțin două simptome minore (cefalee, tuse, halitoză) care persistau de cel puțin 14 zile, examen ORL, radiografia sinusurilor anterioare a feței, examen citologic și microbiologic din secrețiile nazale și spută. S-au aplicat chestionare pentru stabilirea nivelului de control al astmului și chestionare referitoare la calitatea vieții. Tratamentul antiastmatic a fost orientat după ghidul GINA 2006, la care s-a adăugat tratament cu antibiotice cu spectru larg, tratament simptomatic (dezobstrucție, dezinfecție nazală, antitermice, combaterea durerii) corticoid topic nazal, antihistaminice și vaccinare specifică antipneumococică și anti- *Haemophylus influenzae*. Toți pacienții au beneficiat de examen clinic inițial,

spirometrie (Pony FX) și au răspuns la testele de calitate a vieții (PAQLQ – Juniper 2001) la începutul studiului și după 3 luni de supraveghere.

Analiza statistică s-a bazat pe determinarea factorului de corelație Pearson –  $r$ , determinarea valorii  $p$  și testul  $t$  – student.

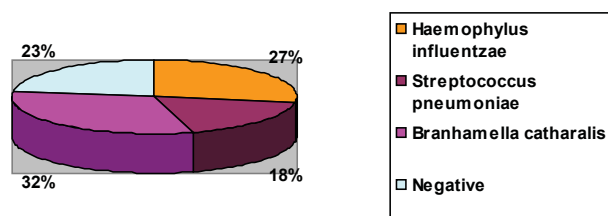
## REZULTATE

După 3 luni de tratament maximal, testele de calitate a vieții s-au îmbunătățit semnificativ în ceea ce privește simptomatologia ( $p=0,024$ ), capacitatea de desfășurare normală a activităților ( $p=0,003$ ) și impactul emoțional ( $p<0,001$ ). Totodată, s-a remarcat o îmbunătățire semnificativă a parametrilor spirometrici în ceea ce privește FEV1 ( $p<0,001$ ), dar nu și MEF50 ( $p=0,105$ ,  $p>0,05$ ). (Fig. 1) Per ansamblu, o evoluție favorabilă a fost întâlnită la 28/31 de cazuri.

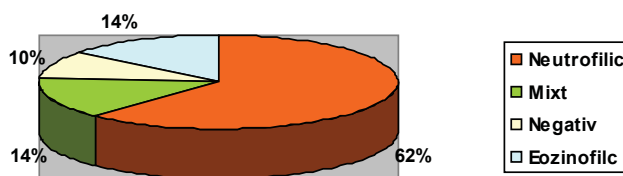


**Figura 1.** FEV1 s-a îmbunătățit semnificativ (A), dar nu și MEF50 (B).

Înainte de începerea tratamentului, rezultatele culturilor din spută au fost dominate de *Moraxella catharalis* (32% din cazuri), urmată fiind de *Haemophilus influenzae* (27% din cazuri), *Streptococcus pneumoniae* (18% din cazuri), fiind negative doar în 23% (Fig. 2). Pattern-ul inflamator neutrofilie a predominat în cele 21 dintre cazurile testate prin efectuarea citologiei sputei la începutul tratamentului, în 13/21 din cazuri (62% din cazuri), cel eozinofilic a fost prezent în 3/21 de cazuri (14%), mixt în 3/21 de cazuri (14%) și non-inflamator în 2/21 de cazuri (10%) (Fig. 3).



**Figura 2.** Rezultatele culturilor din spută au fost dominate de *M. Catharalis* (32% din cazuri)



**Figura 3.** Pattern-ul neutrofilic a predominat în citologia sputei

## DISCUȚII

Bolnavii luați în studiu s-au internat cu manifestări clinice severe, împletind simptome astmatice zilnice și creșterea consumului de bronhodilatatoare cu acțiune de scurtă durată, cu congestia nazală, rinoreea purulentă, drenajul postnazal, durerea dentară sau facială, cefaleea și tusea care persistă de 8 săptămâni sau mai mult. A fost obiectivată pierderea controlului astmului bronșic prin alterarea FEV1 (Fig. 1 A) și prăbușirea scorului de calitate a vieții concomitent cu evoluția unei RSC având o componentă infecțioasă.

Studiile clinice anterioare au demonstrat că simptomele sinonazale se corelează cu gradul de colonizare cu bacterii a vegetațiilor adenoide. (11, 12) La copiii cu RSC, vegetațiile adenoide sunt acoperite cu un biofilm microbial (13), rezistent la antibiotice, care constituie un rezervor de bacterii pentru pacienții cu RSC. Argumentul pentru adenoidectomie în cazul acestor copii îl constituie tocmai îndepărtarea acestei surse de infecție.

Tratamentul RSC la copil a fost în principal medical, adresat infecției, inflamației și condițiilor clinice subiacente – alergia, tratamentul chirurgical fiind rezervat doar cazurilor cu obstrucție anatomică evidentă. În ciuda absenței unor date furnizate de studii pe termen lung, s-a optat pentru un tratament cu durată între 3 și 6 săptămâni. (14,15) Au fost preferate antibioticele cu spectru larg, ca amoxicilina – acid clavulanic. În cazurile în care s-a suspiciat prezența stafilococului auriu combinația clindamicină și trimetoprim – sulfametoxazol a fost o opțiune. La pacienții cu fibroză chistică s-au preferat fluorochinolonele datorită implicării frecvente a bacilului *Piocianic*. Este citată în literatură și posibilitatea administrării antibioticelor intravenos pe termen lung cu rezultate promițătoare în cazul infecțiile minime persistente și osteitele sinusale mai eficient decât o cură scurtă de antibiotice administrate pe cale orală. (16)

În situația în care rolul infecțiilor fungice în etiologia RSC rămâne discutabil, iar în culturi nu s-a identificat prezența fungilor, nu am optat pentru tratament antimicotic. Acest tip de infecție a fost remarcat în populația adultă, la care s-au raportat unele beneficii obținute prin tratament local cu amfotericina B administrată prin irigație nazală. Copiii nu tolerează irigația nazală, calea orală rămânând singura alternativă. (17) La copii nu au fost raportate studii cu privire la folosirea amfotericinei B în tratamentul RSC.

Tratamentul maximal al RSC la copii s-a axat pe folosirea antibioticelor cu spectru larg, corticoizilor topici nazali și antihistaminic oral, cu sau fără mucolitice, corticoizi orali sau irigație nazala salina. (18,26)

Microscopia directă și culturile din secrețiile respiratorii au evidențiat prezența unei flore microbiene variate (Fig. 2) și un pattern inflamator neutrofilic predominant. (Fig. 3) *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* și *M. catarrhalis* sunt principalii germeni patogeni întâlniți în rinosinuzitele acute și subacute, dar de asemenea pot fi întâlniți și în rinosinuzitele cronice. Tratamentul ghidat în funcție de antibiogramă cu antibiotice cu spectru larg (amoxicilina plus clavulanat și cefalosporine de generația a III-a) a dus la cuparea simptomatologiei în majoritatea cazurilor.

Un studiu recent arăta că natura colonizării bacteriene în RSC poate fi determinată sau poate influența prezența sau absența IL-5, citokină esențială în reacțiile alergice, care s-ar corela cu prezența bacteriilor gram pozitive. (24) Mai mult colonizarea cronică bacteriană (Fig. 2) a sinusurilor ar menține

activate granulocitele neutrofilice perpetuând inflamația de la nivelul mucoasei respiratorii la pacienții astmatici. (25) Acest lucru ar putea explica scăderea parametrilor funcționali respiratori (FEV1) la pacienții cu astm și RSC.

Prăbușirea nivelului de control al astmului bronșic și a scorului de calitate a vieții în prezența RSC (Fig. 1 A) a fost semnalată și de numeroși alți autori. S-a sugerat că prezența rinitei și sinuzitei nu afectează funcția pulmonară, dar crește HRB și, astfel, riscul exacerbărilor severe. (19) Mecanisme fiziopatologice ale inflamației la nivelul căilor respiratorii superioare față de cele inferioare sunt parțial diferite, aspect susținut de absența modificărilor de remodelare la nivelul mucoasei rinosinusale. (20) Cu toate acestea, în patogenia comună a modificărilor inflamatorii cronice de la nivelul mucoasei rinosinusale și bronșice sunt implicate atât răspunsurile de tip Th1, cât și de tip Th2. Tratamentul agresiv al modificărilor inflamatorii de la nivelul epiteliului ciliar columnar contribuie la împiedicarea dezvoltării și extinderii inflamației de la nivelul mucoasei nasului (21) și, în același timp, la îmbunătățirea simptomelor și funcției pulmonare, prin reducerea numărului celulelor inflamatorii și redirecționarea pattern-ului citokinic din Th2 în TH1. (22)

Tratamentul complex aplicat a adus o îmbunătățire a FEV1 ( $p < 0,001$ ) (Fig. 1 B), dar nu și a MEF 50, în condițiile în care măsurarea fluxului expirator forțat la 25-75% din volumul pulmonar pare să fie un indicator mai sensibil al obstrucției la nivelul căilor respiratorii mici decât FEV1. Ameliorarea simptomelor astmatice după tratamentul agresiv al RSC a fost dovedită prin ameliorarea netă a testelor de calitate a vieții și are la bază un mecanism care nu poate fi corelat cu îmbunătățirea funcției pulmonare. Date recente sugerează o corelație între variatele comorbidități rino-sinusale și diferitele fenotipuri astmatice asociate unor factori de risc particulari. Praful din casă, expunerea la gaze iritante, fum de țigară și mușchi sunt asociați mai frecvent astmului cu RSC față de astm și rinita alergică, care asociază adesea ca factor de risc istoricul familial de atopie. (23)

## CONCLUZII

Rinosinuzita cronică infecțioasă, comorbiditate frecventă în cazul alergiilor respiratorii, agravează evoluția astmului în ciuda tratamentului „controller” corect administrat; 25/31 de cazuri cu astm necontrolat au avut parametri funcționali respiratori alterați.

Suprainfecția bacteriană, mai ales cu bacteriile gram negative (59%), agravează și perpetuează modificările inflamatorii de la nivelul căilor respiratorii per ansamblu, a agravat simptomele astmatice, a crescut necesarul de medicație antiastmatică și numărul exacerbărilor.

Tratamentul agresiv timp de 3 luni al rinosinuzitei cronice (antibioterapie specifică timp de 3-6 săp-

tămâni, mucolitice și irigații nazale saline) asociat cu tratamentul inflamației alergice nazale și bronșice (corticosteroizi nazali local și inhalator, beta – agonști cu durată lungă de acțiune, antihistaminice și antagoniști ai receptorului pentru leucotriene – montelukast sodic) a îmbunătățit calitatea vieții și funcția pulmonară la bolnavii cu astm bronșic dificil de controlat.

## *Chronic rhinosinusitis as a risk factor of difficult to control asthma. Therapeutical considerations*

**Magdalena M. Florea, MD, Oana Lăzărescu, MD, Ileana Ioniuc, MD, Monica Alexoae, MD, Aurica Rugina, MD, Gotia Stela, MD, PhD**  
*University of Medicine and Pharmaceutics „Gr.T. Popa“, Iasi*

### ABSTRACT

Children with difficult to control asthma are a heterogeneous group. These cases need a review of diagnosis and evaluation of the different risk factors for loose control. There are known that nasal sinus disease may contribute to less control of asthma. The prevalence of chronic rhinosinusitis in the pediatric population is inversely related to the age of the patient. Many features of CRS are similar with those of viral upper respiratory tract infections or allergic rhinitis. That is why the diagnosis of CRS in this group can be more difficult to make. The effect on quality of life for chronic rhinosinusitis (CRS) in the pediatric population is also significant. Our study wants to prove that antibiotic treatment with antihistamines associated to combine asthma therapy in asthmatic children with chronic sinus disease may improve quality of life and lung function.

**Methods:** 31 children (ages between 8-18), with mild to severe persistent asthma and chronic rhinosinusitis were tested using tests of quality of life (Juniper 2001), ENT exam, sinus X-ray, eosinophyls and microbiological examination in sputum and nasal secretions, spirometry (Pony FX) before and after 3 month of combined anti-inflammatory and long acting beta agonist (GINA 2006) therapy, associated with a broad-spectrum antibiotic, nasal steroid and an oral antihistamine.

**Results:** after 3 month of combined therapy, quality testing of life was significantly improved, from symptomatic ( $p=0,024$ ), activity ( $p=0,003$ ) and emotional ( $p<0,001$ ) point of view, as well as FEV1 ( $p<0,001$ ), but has not MEF50 ( $p=0,105$ ,  $p>0,05$ ). The positive evolution was found in 28/31 cases. The pattern of inflammation in the airways was eosinophilic (3/21 cases tested), neutrophilic (13/21 cases tested), mixed (3/21 cases tested) and non-inflammatory (2/21 cases tested). The most common microbial agents found in sputum culture was Haemophylus influenzae (6/22 cases tested), Streptococcus pneumoniae (4/22 cases tested), Branhamella catharalis (7/22 cases tested).

**Conclusions:** the treatment of chronic rhinosinusitis (specific antibiotherapy, antihistamines) associated with aggressive treatment against eosinophylic inflammation of airways improve the quality of life and lung function of those children with difficult to control asthma.

**Key words:** chronic rhinosinusities, asthma, complex treatment, quality of life tests, pulmonary function

### BACKGROUND

In conformity with uniform definition of severe asthma given by World Health Organization 2010, severe asthma is defined by the level of current clinical control and risks as “uncontrolled asthma which can result in risk of frequent severe exacerbations (or death) and/or adverse reactions to medications and/or chronic morbidity (including impaired lung function or reduced lung growth in children).” (1) Asthma severity can be evaluated both before the beginning and after the treatment

and can be sub devised in three categories: untreated severe asthma, difficult to treat asthma and treatment resistant severe asthma.

To consider severe asthma an intrinsic feature of one patient it must be excluded all those factors who might contribute to lose control in asthma. (Table 1)

From all of these, chronic rhinosinusitis (CRS) are the most frequent comorbidities in pediatric population. The prevalence of CRS in the pediatric population is inversely related to the age of the patient, and younger age groups have higher inci-

dences of both viral upper respiratory infections (URIs) and CRS. The differential diagnostic is difficult to made because they share commune clinical manifestations. (2) The effect on quality of life for chronic rhinosinusitis in the pediatric population is also significant. (3)

**Table 1.** Factors that may contribute to the gain or loss of control in asthma

Poor compliance/adherence to therapy
Inhaler misuse and use of inappropriate inhalation devices
Inadequate medical facilities
Poor access to medical facilities
Inadequate assessment of disease control by the clinician
Inadequate treatment
Low patient expectations
Psychosocial and emotional factors
Allergic rhinitis and rhinosinusitis
Exposure to allergens
Smoking (active or passive)
Exposure to irritants and chemicals
Indoor/outdoor pollution
Viral respiratory tract infections

Diagnostic criteria in children are not well defined. The most recent set of diagnostic criteria combine nasal congestion, mucopurulent rhinorrhea, post-nasal drip, facial and dental pain, headache and cough who persists more than eight weeks, and who have either endoscopic and radiographic evidence supporting the diagnosis. (4, 5)

In the situation of which children are less tolerant to endoscopic examination of the sinuses and plain radiographs tend to be less reliable and may overcall the amount of mucosal thickening, depending on the angle of exposure, CT scan remain the gold standard of imagistic evaluation of CRS (6), but the recommendation should be well consider because while CT scan are more accurate, the also expose the pediatric patient to radiation, which may increase the risk of developing future malignancies.

The diagnostic evaluation of a child with CRS must include references of about local host factors (ex. septal deviation, concha bulosa or Haller cells), systemic host factors (allergies, gastroesophageal reflux disease – GERD, and mucociliary dysfunction) and environmental factors (infectious microorganisms and noxious inhalants – cigarette smoke), all of these playing a major role in CRS pathogenesis.

According to the “united airway theory,” allergic rhinitis, asthma, and CRS are all manifestations of inflammation of a continuous airway and lie on a spectrum of symptoms rather than define distinct disease entities. CRS are seen between the asthmat-

ics in a proportion up to 80%. Other way, the patients with CRS had asthma or increased bronchial hyperactivity in 91% of cases. (Ponikau and colleagues –7)

Besides direct anatomic pathways, the nose and bronchi seem to communicate via indirect mechanisms. In contrast to ill-defined nasobronchial reflex mechanisms, rhinosinusitis is associated with a well-known systemic inflammation contributing to the interaction between nose and bronchi. The systemic pathway implies elevated levels of interleukin (IL) – 5 in the blood and increased bone marrow eosinopoiesis. (8). These histopathological and pathophysiological communications make necessary the concomitant treatment of allergic inflammation of both sinonasal mucosa and bronchial mucosa.

The treatment of sinonasal inflammation is based on corticosteroid topical administration (mometasone furoate – approved for children over 2 years of age, fluticasone propionate – approved for children over 4 years of age) and it must be made in the same time with correctly asthmatic inflammation treatment and allergic rhinitis treatment.

Using this approach, the complete treatment of CRS can improve the asthma symptoms and can reduce the daily medication necessary, decrease the number of hospital admission and the number of missing days of school and improve the quality of life. (9, 10)

In terms of infections, studies have demonstrated that sinonasal symptoms correlate with the quantity of bacterial colonization in the adenoids. (11, 12) The adenoids in children with CRS have also been shown to be covered with a biofilm of bacteria (13) Biofilms are resistant to antibiotics and may provide a reservoir of bacteria in patients with CRS. Clearing the nasal cavity and sinuses of this source of bacteria is the reasoning behind performing adenoidectomy in children with CRS.

In children, CRS treatment are medical in principal, targeted against infection and subjacent inflammation – allergy, surgical treatment should be an exception for those cases were there is obvious anatomic obstruction. Despite lack of long-term outcome data, most recommend duration of treatment from 3 to 6 weeks. (14, 15) A broad-spectrum antibiotics are preferred such as amoxicillin-clavulanic. If methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is suspected, a combination of clindamycin and trimethoprim-sulfamethoxazole is an option. In those patients with cystic fibrosis, fluoroquinolones may be considered because of the high incidence of *Pseudomonas aeruginosa* in these patients.

Long-term intravenous antibiotics may also treat the low-level underlying infection and osteitis more effectively than a short course of oral antibiotics. (16) Still in discussion is the role of fungal infections in the etiology of CRS. This kind of infection was observed in adults with CRS who received amphotericin B treatment by nasal irrigation. There was reported some benefice using this attitude. (17) There have been no studies in pediatric population regarding the use of amphotericin B in CRS treatment. Additionally, compliance with nasal irrigation of any kind is difficult in the pediatric setting because of patient intolerance. The future testing of this hypothesis may include oral antifungals, which would be more feasible in the pediatric population. Until then, the use of antifungals in pediatric CRS cannot be broadly recommended.

Thus, the CRS treatment in children must be maximal and have to include the using of broad – spectrum antibiotics, topical nasal corticosteroids and oral antihistamines, with or without mucolytics, oral corticosteroids or saline nasal irrigation. (18)

### THE AIM OF THE STUDY

In our study we wish to investigate if the maximal treatment of chronic inflammatory sinus disease in children associated to combine asthma therapy in conformity with GINA guideline can improve quality of life and lung function.

31 asthmatic children with ages between 8-18 years old were assessed in our study during 3 month. They have had persistent asthma with different grade of severity and CRS based on the presence of two major symptoms (mucopurulent anterior rhinorrhea, posterior nasal discharge, nasal obstruction) or one major and at least two minor ones (headache, cough, halitosis) with the specification that this symptoms had to persist at least 14 days, and sinus X-ray typical modifications. All the children performed ENT exam and cytology and microbiologic exam of nasal secretion.

Asthma treatment was given in conformity with GINA guideline 2006. The treatment of CRS was a combination of broad-spectrum antibiotics, topical nasal corticosteroids, antihistamine and *Streptococcus pneumoniae* +/- *Haemophilus influenzae* specific vaccinations. All the patients received spirometric examination (Pony FX) and they answered at the pediatric quality of life tests (PAQLQ – Juniper 2001) at the beginning of the study and after 3 month of survey.

Statistical analyses were based on correlation factor Pearson – r, p value and t – student determination.

### RESULTS

Before the beginning of treatment, the culture sputum results were dominated by *Moraxella catharalis* (32% of cases), followed by *Haemophilus influenzae* (27% of cases), *Streptococcus pneumoniae* (18% of cases), being negative only in 23% of cases. (Fig. 1) Sputum cellularity at the beginning of the study – from 21 cases tested was dominated by neutrophilic pattern in 13/21 of cases (62%), the eosinophilic type was countered in 3/21 of case (14%), mix type in 3/21 of case (14%) and non-inflammatory type in 2/21 of cases (10%). (Fig 2)

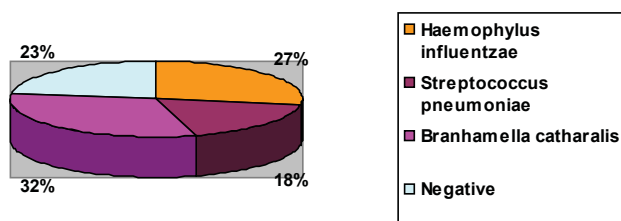


Figure 1. The results of sputum cultures dominated by *M. Catharalis* (32% of cases)

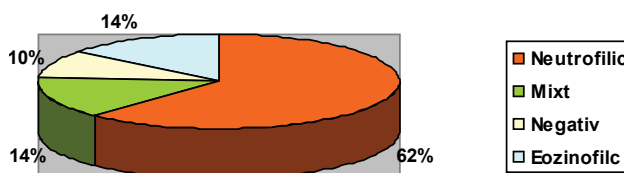
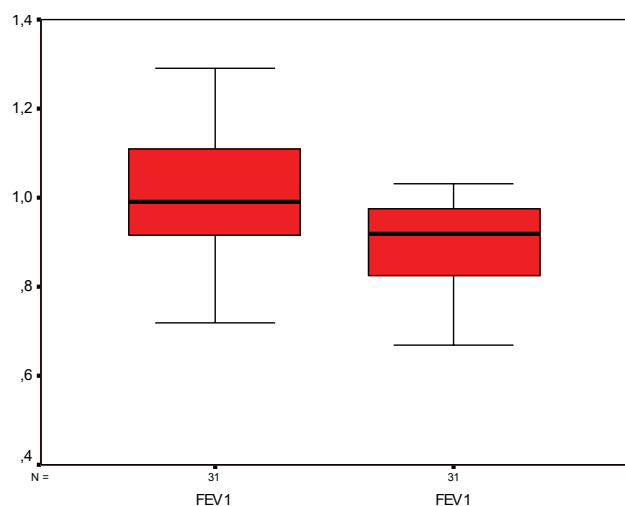


Figure 2. The neutrophilic pattern prevailed in sputum cellularity

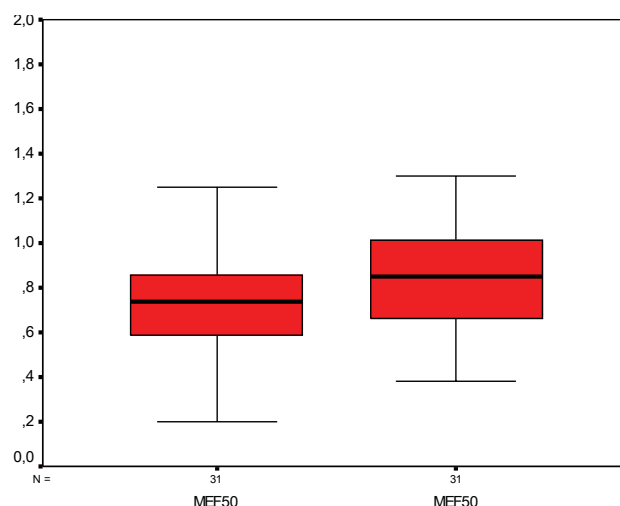
After 3 month of maximal therapy, the quality tests of life were significantly improved, in terms of symptoms ( $p=0,024$ ), in terms of normal activity ( $p=0,003$ ) and in terms of emotional impact ( $p<0,001$ ). In the same time, we saw a major amelioration of respiratory functional parameters in terms of FEV1 ( $p<0,001$ ), but not also MEF50 ( $p=0,105$ ,  $p>0,05$ ). Over all, a favorable evolution was found in 28/31 of cases.

### DISCUSSIONS

In our study we successfully shown that in pediatric population with poorly controlled asthma disease, allergic rhinitis and CRS prevalence is high and the aggressive treatment of them can improve the quality of life and partially pulmonary function. Previous study have indicated that the presence of these two comorbidities and asthma do not affect pulmonary function, but raise the risk for severe exacerbations. (19) On these data have been suggested this dissociation between symptoms and



A



B

Figure 3. FEV1 was significant improve, but not also MEF50

exacerbations, and lung function suggests that changes in lung function may be mediated through a different pathophysiologic pathway than the process associated with inflammation of the nose and sinuses. It is noteworthy that although remodeling is apparent in the lower airway of asthmatics, it is not so readily apparent in the nasal mucosa. (20) In other words, lower airway disease has distinct features that may lead to dissociation in some measures of disease severity between the upper and lower airways.

Th1 and Th2 pathway are both implicated in inflammatory changes of rhinosinusal mucosa. The comprehensive treatment of the pathological changes of ciliated columnar epithelium of rhinosinusal mucosa can effectively prevent the development and expanding of the nasal mucosa inflammation (21), and in the same time can improve the symptoms and pulmonary function by reducing inflammatory cells number and reversing the cytokine pattern from a Th2 toward a Th1 profile. (22)

A significant improvement of FEV1, but not FEF50, was found in our study under combine and aggressive anti-inflammatory treatment in conditions of which the forced expiratory flow at the 25% and 75% of the pulmonary volume (FEF25-75) it seems to be more sensitive to obstruction in small airways than FEV1.

The fact that the treatment can improve the asthmatic symptoms what have been demonstrated by significant amelioration of quality of life tests suggests that the underlying mechanism cannot be correlated with the improvement of respiratory function.

A recent population study shown the existence of a correlation between the different rhinosinusal

comorbidities and varies of asthmatic phenotypes in association with a specific risk factors. Occupational exposure to house dust mite, gases, smoke and molds have been associated more frequently with asthma and CRS, despite asthma and allergic rhinitis that associates more frequently family history of atopy like risk factors. (23)

*Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* are the major pathogens meet in acute, but also, in chronic rhinosinusalities. In our study, the results of sputum culture have been dominated in 32% of cases by *M. catarrhalis*. The treatment guided by antibiotic bacterial sensitivity was made with broad spectrum antibiotics (amoxicillin plus clavulanate and the third generation cephalosporin's) and successfully resolves the majority of cases.

A recent study suggested that the nature of bacteria colonization in patients with CRS may impact on or be determined by the presence/absence of IL-5, an essential cytokine for allergic reactions. IL-5-positive nasal cases were associated with greater Gram-positive bacterial colonization versus controls. (24) More over, bacterial colonization in chronically inflamed sinuses may have an impact on maintaining the neutrophil granulocyte activation, thus perpetuating the chronic inflammation of bronchial mucosa in patients with asthma. (25) This fact could explain the decrease of functional respiratory parameters found in asthma with CRS patients.

## CONCLUSIONS

Chronic rhinosinusalities, comorbiditie of respiratory allergy (asthma and allergic rhinitis) aggravated



asthma evolution despite correctly administrated controller treatment, the values of functional respiratory parameters being altered in 25 of 31 studied cases.

The bacterial colonization of the sinus mucosa in our pediatric asthmatic patients, dominated by gram negative bacteria's in 59% of cases, aggravated and perpetuated the chronic asthmatic inflammatory changes of respiratory mucosa per ensemble, raised the anti-asthmatic medication necessary and the number of exacerbation.

The aggressive treatment of chronic rhinosinusitis (specific antibiotherapy for 3-6 weeks, mucolytics and saline nasal irrigation) associated with the treatment against eosinophylic inflammation of upper and lower airways (local nasal and inhaled corticosteroid, long acting beta agonists, antihistamines – levocetirizinum, cys-LT receptors inhibitors – montelukast Na) after 3 months improved the quality of life and lung function of those children with difficult to control asthma.

## REFERENCES

1. Bousquet et al. – Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:926-938
2. Nguyen K.L., Corbett M.L., Garcia D.P. et al. – Chronic sinusitis among pediatric patients with chronic respiratory complaints. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:824-30
3. Cunninham MJ, Chiu E.J., Landgraf J.M., et al. – The health impact of chronic rhinosinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:1363-1368
4. Lanza D.C., Kennedy D.W. – Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117(3:2):S1-7
5. Benninger M.S., Ferguson B.J., Hadley J.A., et al. – Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(3):S1-32
6. Sobol SE, Samadi D.S., Kazahaya K., et al. – Trends in the management of chronic sinusitis: a survey of the American Society of Pediatric Otolaryngology. *Laryngoscope* 2005; 115:78-80
7. Ponikau J.U., Sherris D.A., Kephart G.M., et al. – Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:877-882
8. Peter W. Hellings, Greet Hens – Rhinosinusitis and the Lower Airways. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29:733-740
9. Hens G., Hellings P.W. – The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology* 2006; 44:179-187
10. Manning S.C., Wasserman R.L., Silver R., et al. – Results of endoscopic sinus surgery in pediatric patients with chronic sinusitis and asthma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120:1142-1145
11. Lee D., Rosenfeld R.M. – Adenoid bacteriology and sinonasal symptoms in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116:301-307
12. Shin K.S., Jeong J.H., et al. – The role of adenoids in pediatric rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72:1643-1650
13. Coticchia J., Zuliani G., Coleman C., et al. – Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: chronic rhinosinusitis vs. obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:110-114
14. Parsons D.S. – Chronic sinusitis: a medical or surgical disease? *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29:1-9
15. Clement P.A.R., Bluestone C.D., Gordts F., et al. – Management of rhinosinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49(S1):S95-100
16. Adappa N.D., Coticchia J.M. – Management of refractory chronic rhinosinusitis in children. *Am J Otolaryngol* 2006; 27:384-389
17. Ponikau J.U., Sherris D.A., Weaver A., et al. – Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:125-131
18. Arthur W. Wu, Nina L. Shapiro, Neil Bhattacharyya – Chronic Rhinosinusitis in Children: What are the Treatment Options? *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29:705-717
19. Anne E. Dixon, David A. Kaminsky, Janet T. Holbrook et al. – Allergic Rhinitis and Sinusitis in Asthma Differential Effects on Symptoms and Pulmonary Function *Chest* 2006; Vo. 130, Issue 2
20. Bousquet J., Jacot W., Vignola A.M., et al. – Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:43-49
21. Ji Shen, Suling Hong – Serum levels of IL-12, IL-4 and pathologic changes by scanning electron microscope of nasal mucous inflammation. *Journal of clinical otorhinolaryngology head and neck surgery* 2010; 24(20): 913-917
22. Tosca M.A. et al. – Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 Jul; 91(1):71-78
23. Eriksson J., Bjerg A., Lötvall J., Wennergren G., Rönmark E., Torén K. – Lundbäck B Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor patterns of asthma. *Respir Med.* 2011; 105(11):1611-1621
24. Ba L., Zhang N., Meng J., Zhang J., Lin P., Zhou P., Liu S., Bachert C. – The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Allergy.* 2011; 66(10):1296-1303
25. Kreso Zurak, Davor Vagić, Petar Drvis, Carmen Prohaska Potocnik, Senka Dzidic, Livije Kalogjera – Bacterial colonization and granulocyte activation in chronic maxillary sinusitis in asthmatics and non-asthmatics. *J Med Microbiol* September 2009; 58(9):1231-1235
26. Goția Stela, Florea Maria Magdalena – Chronic rhinosinusitis as risk factor of difficult to control asthma. Therapeutically considerations *Abstracts EAACI Barcelona* 2008