

## **Trattamento delle riniti allergiche e vasomotorie: il ruolo del beclometasone dipropionato e dell'acido ialuronico (ad alto peso molecolare)**

GIORGIO CIPRANDI<sup>1</sup>, MATTEO GELARDI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ospedale Policlinico San Martino, Genova; <sup>2</sup>Dipartimento di Otorinolaringoiatria, Università di Bari.

*Pervenuto il 10 gennaio 2018. Accettato il 25 gennaio 2018.*

**Riassunto.** Le riniti infiammatorie sono molto comuni e comprendono la rinite allergica (RA) e la rinite non allergica. L'infiammazione delle cavità nasali costituisce il meccanismo patogenetico comune a entrambe le patologie. Pertanto, l'impiego di farmaci antinfiammatori rappresenta la più rilevante strategia terapeutica. Il beclometasone dipropionato (BDP) è una molecola corticosteroidica da molto tempo disponibile come spray intranasale. L'acido ialuronico (HA) è un componente fisiologico presente in numerosi tessuti; nella sua forma ad alto peso molecolare è dotato di un'attività antinfiammatoria e di una proprietà idratante-lubrificante. Il BDP appare particolarmente indicato nel trattamento delle forme acute, mentre nelle forme croniche, contraddistinte da una durata protratta, può trovare un'indicazione appropriata l'HA.

**Parole chiave.** Acido ialuronico, beclometasone dipropionato, infiammazione nasale, rinite allergica, rinite infiammatoria, rinite non allergica.

*Treatment of allergic and vasomotor rhinitis: the role of beclomethasone dipropionate and hyaluronic acid (with high molecular weight).*

**Summary.** Inflammatory rhinitis is a very common disorder. It includes allergic rhinitis (AR) and non-allergic rhinitis (NAR). Nasal inflammation is shared by both disorders. So, anti-inflammatory treatment is indicated for both. Beclomethasone dipropionate (BDP) is a corticosteroid that is long time available both as intranasal spray and aerosol solution. BDP is a corticosteroid with proved efficacy in the treatment of rhinitis, both as spray and aerosol. Safety issue has been satisfactory explored, thus BDP is usually safe and well tolerated. Hyaluronic acid (HA) with high molecular weight has anti-inflammatory activity associated with wetting-lubricating effect. BDP may be usefully employed in acute forms, HA may be also used in chronic ones.

**Key words.** Allergic rhinitis, beclomethasone dipropionate, hyaluronic acid, inflammatory rhinitis, nasal inflammation, non-allergic rhinitis.

### **Introduzione**

Nel novero delle malattie delle vie aeree superiori, le rinopatie rappresentano un complesso ampio e variegato di patologie a carico delle cavità nasali. Di regola vengono classificate, sulla base della loro durata, in forme acute (quando si risolvono entro 12 settimane) e in forme croniche (quando persistono per un tempo più lungo). Inoltre, le rinopatie vengono classificate secondo un criterio di ordine etiopatogenetico<sup>1</sup>. Le forme più comuni sono: le riniti infettive, le riniti infiammatorie (di natura allergica o non allergica), le riniti medicamentose, le riniti ormonali, le riniti occupazionali e le riniti atrofici. Vista la complessità e l'eterogeneità delle diverse forme, in questa sede verranno analizzate le forme infiammatorie, quindi le riniti allergiche (allergic rhinitis - AR) e quelle non allergiche (non-allergic rhinitis - NAR), un tempo anche chiamate riniti vasomotorie (RV), in quanto condividono dei meccanismi fisiopatologici<sup>2-10</sup>. Infatti, sia la AR sia la NAR sono contraddistinte da un substrato patogenetico comune: una reazione infiammatoria delle mucose nasali, che sarà allergene-specifica nel caso della AR, mentre non specifica nella NAR. A seconda poi della componente cellulare infiammatoria

che infila in maniera predominante la struttura mucosale, potranno essere differenziate varie forme di NAR: rinite eosinofila (non-allergic rhinitis with eosinophils - NARES), neutrofila (non-allergic rhinitis with neutrophils - NARNE), mastocitaria (non-allergic rhinitis with mast cells - NARMA) e mista eosinofilo-mastocitaria (non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells - NARESMA)<sup>11</sup>. A questo riguardo, lo studio della flogosi nasale può essere agevolmente condotto mediante la citologia nasale, ovvero l'analisi delle cellule raccolte mediante lo striscio della mucosa a livello del turbinato inferiore. Pertanto lo studio della citologia nasale rappresenta, come vedremo, un passaggio importante dell'iter diagnostico delle riniti infiammatorie.

Le riniti infiammatorie sono quindi affezioni comuni, ma complesse e pertanto richiedono un trattamento farmacologico attivo ed efficace anche a causa del rilevante impatto che possono avere sia sulla qualità di vita del soggetto rinitico sia sul versante farmaco-economico<sup>2-6</sup>.

Attualmente, sono disponibili diversi tipi di trattamento delle riniti infiammatorie; sicuramente i corticosteroidi topici spray nasali sono la classe farmacologica più potente ed efficace e trovano una particolare indicazione nelle forme acute e con sintomi

più intensi. In particolare, bisogna ricordare che solo il beclometasone dipropionato (BDP), la budesonide e il fluticasone propionato hanno l'indicazione terapeutica sia per le forme allergiche sia per quelle non allergiche o vasomotorie. Nel caso di trattamenti prolungati, l'impiego dell'acido ialuronico (hyaluronic acid - HA) può trovare una ragionevole collocazione, anche nell'ottica di un risparmio dell'uso protratto delle molecole corticosteroidi.

In questa sintetica rassegna dapprima verranno esaminati gli aspetti fisiopatologici delle riniti infiammatorie e quindi, in questo ambito, verranno discusse le caratteristiche farmacologiche salienti del beclometasone dipropionato e dell'acido ialuronico ad alto peso molecolare.

### L'inflammatione allergica

La reazione infiammatoria allergica si caratterizza per un particolare assetto della risposta immunopatologica: il cosiddetto tipo 2. A questo riguardo, la risposta immunitaria T cellulare si classifica attualmente in 3 tipi: Tipo 1 (orientata in senso T helper 1, Th1), Tipo 2 (polarizzata dai Th2) e Tipo3 (mediata dai Th17)<sup>12</sup>.

Le malattie allergiche sono molto comuni: infatti la loro prevalenza si attesta sul 30-40% della popolazione generale e questi valori sembrano essere in costante e crescente aumento, tanto che oggi si parla di "epidemia allergica"<sup>13</sup>. In particolare, recenti studi italiani hanno evidenziato un significativo incremento di prevalenza, soprattutto nella fascia d'età pediatrica e adolescenziale<sup>14</sup> e nella popolazione generale (figura 1)<sup>15</sup>. Le ragioni di tale incremento epidemiologico non sono completamente note, anche se diverse teorie sono state prospettate. Una delle più accreditate si basa sulla dimostrazione che la prevalenza delle allergie sia inversamente proporzionale alla numerosità

del nucleo familiare e quindi in definitiva al livello igienico: questo è il motivo per cui questa teoria ha preso il nome di "ipotesi igienica"<sup>16</sup>. Studi successivi hanno dimostrato un effetto protettivo svolto dall'ambiente rurale, in particolare dal vivere in fattoria. In particolare, è stato stabilito che l'esposizione precoce e massiva a tossine di origine animale (abbondantemente presenti nelle stalle) possa rappresentare un momento cruciale per la maturazione del sistema immunitario verso il fisiologico orientamento di tipo 1<sup>17</sup>.

Sicuramente la polarizzazione Th2, cioè la preponderanza funzionale della sottopopolazione Th2, svolge un ruolo cruciale nel promuovere, avviare e mantenere la patologia allergica. In particolare, i Th2 si caratterizzano per la produzione di citochine specifiche, tra cui l'interleuchina 4 (IL-4), l'IL-5, l'IL-9 e l'IL-13. Queste citochine Th2-dipendenti svolgono un'azione tipica della reazione allergica, che si sostanzia da un lato nella produzione degli anticorpi della classe IgE allergene-specifici e dall'altro nell'infiammazione allergica, preminentemente rappresentata dalla componente eosinofila<sup>18</sup>. Infatti, l'eosinofilo può essere considerato la cellula infiammatoria paradigmatica della flogosi allergica, così come le IgE specifiche sono il biomarker più tipico della risposta allergica<sup>19</sup>. Infatti, le IgE sono fondamentali nell'innescare la reazione allergica, in quanto adese sulla superficie mastocitaria (e dei basofili), per cui il contatto con la molecola allergenica specifica determina l'avvio di una cascata di segnali biochimici che si traducono nell'attivazione mastocitaria. Questa a sua volta causa il rilascio di una serie di mediatori (in primis l'istamina) e di citochine che da una parte inducono la comparsa dei tipici sintomi allergici immediati (il prurito, gli starnuti e la rinorrea acquosa) e dall'altra promuovono l'inizio della cascata infiammatoria allergica. Quindi la polarizzazione Th2 e il conseguente difetto funzionale Th1 sono le caratteristiche paradig-

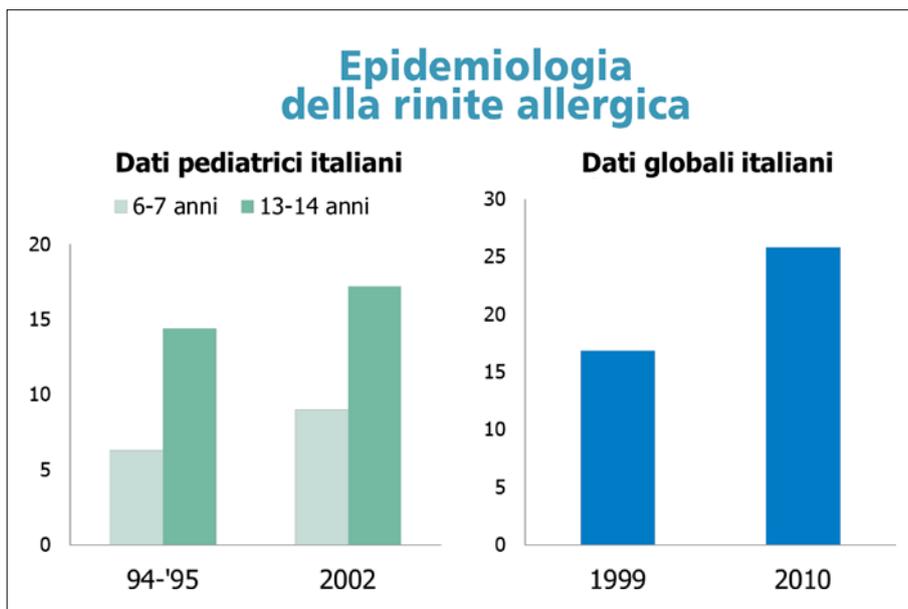


Figura 1. Prevalenza della rinite allergica in ambito pediatrico (a sinistra) e nella popolazione generale in Italia (a destra): trend di crescita.

matiche delle allergie. In realtà, i meccanismi fisiopatologici coinvolti sono più complessi e in particolare allo stato presente un'altra sottopopolazione linfocitaria svolge un ruolo ancora più preminente nella patogenesi delle patologie allergiche. Queste cellule vengono chiamate T regolatorie (Treg) proprio perché svolgono un'attività di "regolazione" della risposta immunitaria. È stato infatti evidenziato come un difetto funzionale e allergene-specifico dei Treg sia alla base dello sviluppo della polarizzazione Th2 a scapito dell'orientamento Th1<sup>20</sup>. In questo contesto, la flogosi allergica può essere facilmente documentata mediante la citologia nasale, ricercando la presenza degli eosinofili. Pertanto si può ragionevolmente concludere che gli eosinofili nasali rappresentino a oggi il biomarker più preciso e più facilmente accessibile per definire l'infiammazione allergica sia in termini diagnostici sia prognostici. L'infiammazione nasale si traduce clinicamente soprattutto nella comparsa dell'ostruzione nasale, che maggiormente rispecchia lo stato di infiammazione; in altri termini, maggiore è il grado di infiammazione allergica più intensa sarà l'ostruzione nasale.

### Le riniti infiammatorie non allergiche

Le RV sono caratterizzate da una reazione di iperreattività nei confronti di irritanti vari, quali l'aria calda, l'aria fredda, l'aria troppo umida o troppo secca, il fumo di sigaretta, gli odori intensi, le polveri e altri inquinanti ambientali<sup>21</sup>. Le caratteristiche cliniche della RV sono simili a quelle della AR: prurito, starnuti, secrezione di un liquido acquoso, ostruzione nasale e ipoosmia. Ciò che contraddistingue la RV è la negatività della ricerca delle IgE allergene-specifiche. La RV, infatti, non è per definizione causata da un meccanismo allergico, ma le cause sono da ricercare in parte nello squilibrio del funzionamento del sistema neurovegetativo, che provoca l'iperreattività delle mucose nasali; ma i meccanismi patogenetici che conducono ai fenomeni infiammatori sono ancora largamente sconosciuti. Come è stato accennato nell'introduzione, buona parte delle RV è caratterizzata da un infiltrato flogistico. Pertanto, lo studio della citologia nasale riveste un ruolo diagnostico e prognostico fondamentale nella gestione di questa complessa patologia.

### Ruolo della citologia nasale

Un aspetto di notevole rilevanza clinica è la definizione della presenza di un infiltrato flogistico a livello della mucosa nasale. Infatti, nelle riniti non allergiche solo la dimostrazione della presenza di un infiltrato cellulare infiammatorio consente l'accertamento diagnostico di rinite non allergica infiammatoria. Questo passaggio è fondamentale anche nell'ottica di una strategia di medicina di precisione. Infatti, documentare il tipo di rinite infiammatoria consente la scelta

della migliore opzione terapeutica proprio in un contesto di medicina personalizzata.

La forma più nota di rinite non allergica infiammatoria è la NARES, caratterizzata cioè da un infiltrato eosinofilo. Un'altra forma è la NARESMA, in cui si associa anche la presenza di mastociti. Questa forma è più grave e può anticipare lo sviluppo della poliposi nasale.

Quindi nella pratica clinica il ricorso alla citologia nasale rappresenta un passaggio imprescindibile e dirimente (figura 2).

Il test è semplice, rapido ed economico. Si inizia con la raccolta del materiale mediante apposito scovolino a livello della testa del turbinato inferiore. Il materiale viene strisciato su vetrino e quindi colorato. La lettura consente di identificare (e contare) le cellule infiammatorie. Può essere ripetuto nel tempo, anche per valutare l'efficacia della terapia instaurata.

Un altro aspetto con una ricaduta clinica pratica molto importante è l'identificazione del fenotipo della rinite che è presente in ogni singolo paziente. Infatti, è molto frequente trovare forme di rinite cosiddette "miste", cioè in cui sono contestualmente presenti componenti causali di natura allergica e non allergica. In altre parole, si può considerare la rinite come una "scala di grigi", per cui ogni soggetto rinitico può presentare una variabilità patogenetica precipua. Questo fenomeno è speculare a quanto si osserva nell'asma: anche in questo caso esiste una multifattorialità patogenetica. Questa considerazione permette di comprendere come a volte una terapia allergene-specifica possa non essere completamente efficace, in quanto è consustanziale una rinite non allergica.

In questo ambito, la valutazione citologica nasale consente di definire l'esatto fenotipo della rinite. Questo punto contribuisce ad attribuire alla citologia nasale un ruolo pratico importante nell'ambito della medicina di precisione, finalizzata all'individualizzazione di una medicina personalizzata, cioè appropriata a ogni singolo paziente. In questo contesto, la terapia antinfiammatoria (a base sia di corticosteroidi sia di acido ialuronico) garantisce un'efficace risposta in tutte le forme, a prescindere dalla specifica causalità.

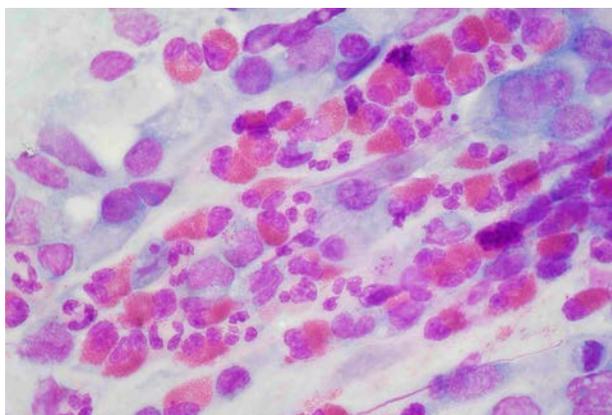


Figura 2. Quadro citologico tipico della rinite allergica.

## Complicanze delle riniti allergiche

Da un punto di vista clinico, non bisogna tralasciare la ricerca di possibili complicanze e comorbidità che possono accompagnare le riniti infiammatorie. Le patologie che più frequentemente possono associarsi alle riniti infiammatorie sono: la sinusite, l'otite media, l'asma e la congiuntivite<sup>22-25</sup>. In età pediatrica si possono poi manifestare alterazioni del massiccio cranio-facciale. Inoltre, possono comparire disturbi del sonno, fino ai quadri più gravi di sindrome delle apnee ostruttive del sonno (obstruction sleep apnea syndrome - OSAS) che hanno un importante impatto sulla qualità della vita dei soggetti rinitici e possono comportare significative riduzioni del rendimento scolastico o lavorativo. Occorre poi ricordare che la rinite può essere preceduta dalla comparsa di dermatite atopica nei primi anni di vita (la cosiddetta "marcia allergica"). Infine, la poliposi nasale può essere presente in un soggetto con rinite infiammatoria. Occorre ricordare anche che la rinite è un rilevante fattore di rischio per l'asma sia per quanto riguarda il suo esordio sia per il suo aggravamento<sup>26</sup>. Bisogna ancora ricordare da un punto di vista clinico che la rinite allergica, pur non essendo una malattia grave, è comunque caratterizzata da numerose comorbidità riguardanti anche altre sfere, come recentemente riportato, quali le patologie somatiche funzionali, l'emicrania, il colon irritabile e la fibromialgia<sup>27</sup>.

Dal momento che la flogosi respiratoria è il comune denominatore di queste patologie, appare razionale l'impiego di farmaci antinfiammatori. In questo contesto, la terapia topica intranasale con corticosteroidi è il trattamento più utilizzato e meglio tollera-

to<sup>28</sup>. Tra le varie molecole a disposizione, il BDP è sicuramente un composto tra i più prescritti, in quanto vanta un'esperienza di impiego pluridecennale e si presenta con un ottimo profilo di efficacia e di sicurezza, come anche confermato da recenti pubblicazioni riportate e discusse in un articolo del 2014<sup>21</sup>. In particolare, è stato riportato che il BDP spray nasale è anche in grado di controllare efficacemente i sintomi congiuntiviti; ciò consente di utilizzare una sola via di somministrazione (quella nasale) per poter contrastare anche i sintomi oculari<sup>29</sup>. Inoltre, da alcuni anni l'impiego dell'HA ha avuto un crescente sviluppo grazie alle particolari attività farmacologiche che lo contraddistinguono.

## Il beclometasone dipropionato

Il beclometasone è una molecola glucocorticosteroidea disponibile da oltre 40 anni<sup>30</sup>. Nella pratica clinica viene utilizzato il BDP, che è in realtà un profarmaco<sup>31</sup>. Una recente rassegna ha focalizzato il suo ruolo nel trattamento topico delle riniti allergiche e vasomotorie, per cui per un'analisi dettagliata delle sue caratteristiche si rimanda alla lettura di questa revisione della letteratura<sup>21</sup>.

In sintesi, l'esterificazione con l'acido propionico consente un incremento della lipofilia, facilitandone così l'assorbimento da parte della mucosa respiratoria. La molecola viene successivamente idrolizzata nell'organismo, come riportato nella figura 3, dalle esterasi enzimatiche; questo processo conduce al metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato (B-17-MP), che possiede un'elevata affinità per il recettore dei glucocorticoidi e un'elevata attività

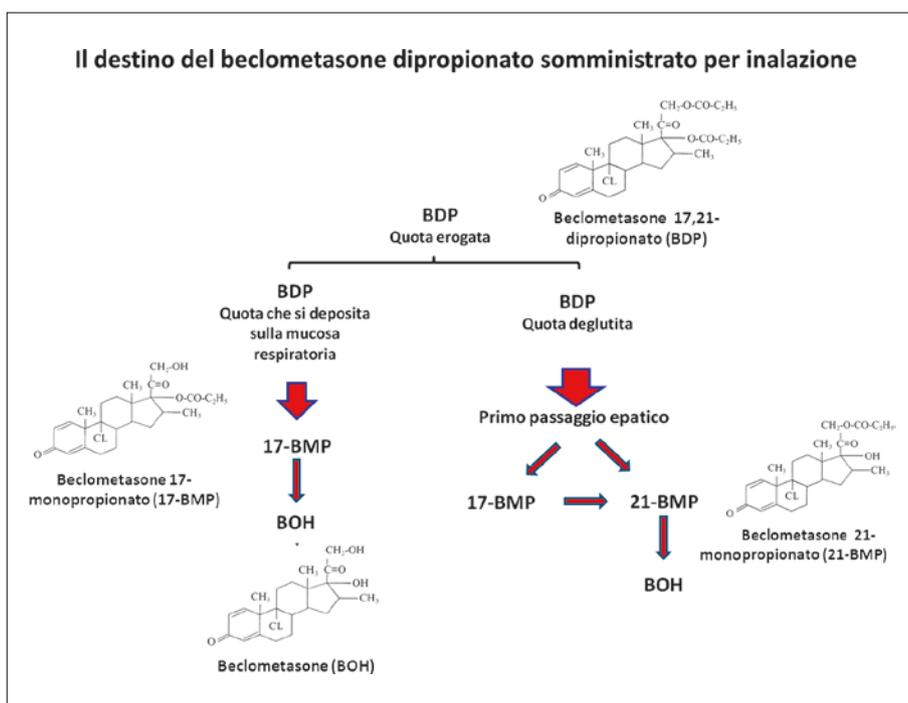


Figura 3. Metabolismo del beclometasone.

antinfiammatoria topica<sup>32-36</sup>. Occorre ancora ricordare che il BDP viene metabolizzato per via epatica<sup>37</sup>.

Nelle patologie infiammatorie delle vie aeree, l'inalazione della molecola comporta una riduzione dell'infiltrato flogistico, in particolare di eosinofili e linfociti, venendo così a ridurre l'intensità della flogosi. Il BDP agisce anche sulla sintesi delle immunoglobuline di tipo IgE (che costituiscono la base patogenetica delle allergie), determinandone una ridotta produzione.

### Ruolo del BDP nelle riniti infiammatorie

Numerosi sono gli studi che hanno dimostrato un'efficacia terapeutica nel trattamento sia delle riniti allergiche sia delle RV. La rassegna del 2014<sup>21</sup> ha analizzato in dettaglio i più rilevanti studi su queste tematiche, oltre ad aver analizzato e valutato il possibile impiego del BDP in patologie che costituiscono le co-morbilità della rinite.

Le molecole corticosteroidi usate a livello topico possono indurre effetti collaterali sia a livello sistemico sia a livello locale. Sempre nella stessa rassegna sono stati quindi presi in considerazione gli effetti sistemici e quelli locali conseguenti all'uso di molecole corticosteroidi topiche intranasali. In estrema sintesi, l'analisi della letteratura dimostra che il BDP ha scarsi e clinicamente irrilevanti effetti sistemici e gli effetti locali sono sempre di lieve entità e si risolvono spontaneamente<sup>21</sup>. A questo proposito si riporta una recente raccomandazione (EMA/PRAC/700146/2016) emessa dal Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) della European Medicines Agency (EMA), in cui è riferito che il BDP presenta un profilo migliore, in confronto a tutti i corticosteroidi, rispetto al rischio di interazione farmacologica e conseguenti ripercussioni surrenaliche (sindrome di Cushing e soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene) e ciò ha dato luogo a modifiche del Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto differenti fra i medicinali a base di BDP e i medicinali

a base di altri corticosteroidi. Sempre in merito al profilo di sicurezza, è stato dimostrato da Klossek et al.<sup>38</sup> che BDP è ben tollerato a livello della mucosa nasale (figura 4).

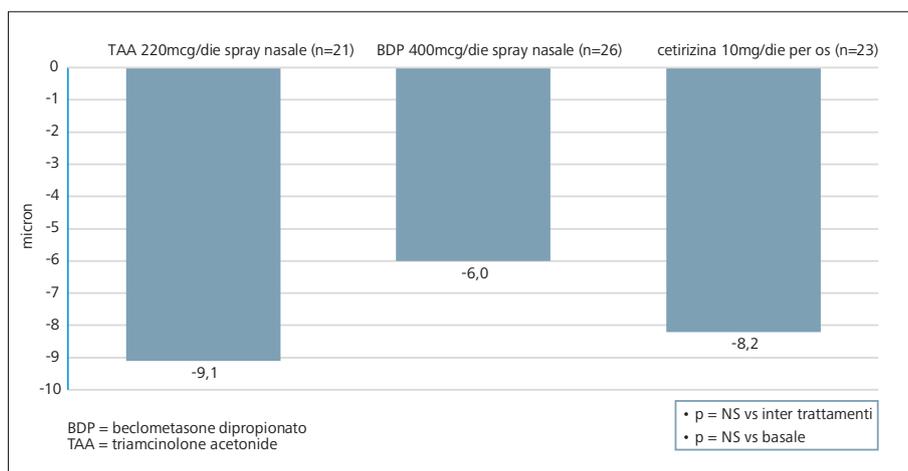
### L'acido ialuronico

L'HA è una macromolecola polimerica identificata nel 1934. Inizialmente HA fu isolato dal corpo vitreo dell'occhio di bovino, di cui ne ricorda l'aspetto vetroso e trasparente. Per questo motivo fu coniato il termine ialuronico (ἵαλος in greco significa, appunto, "vetro") e contiene anche acido glicuronico. In condizioni fisiologiche, l'HA esiste come polielettrolita associato a cationi, spesso come sale di sodio, da cui ne deriva il nome "ialuronato". Infine è emerso il termine "hyaluronan", che è utilizzato per includere tutte le forme della molecola<sup>39</sup>.

L'HA è generato dalla condensazione di numerose unità disaccaridiche formate da due diversi tipi di zuccheri: l'acido D-glucuronico e la N-acetil-D-glucosamina. Le unità disaccaridiche sono unite insieme a formare una catena polisaccaridica uniforme, non ramificata, con lunghezza variabile, e quindi con dimensioni e peso molecolare variabili, aspetto che è cruciale dal punto di vista fisiopatologico (figura 5).

Per quanto concerne il metabolismo dell'HA, si ricorda che esso è sintetizzato da tre diversi tipi di enzimi proteici transmembranosi altamente specializzati (HA synthases - HAS) che sono presenti in tutti i mammiferi: HAS1, HAS2 e HAS3. Questi tre enzimi estrudono direttamente la molecola di HA nello spazio extracellulare con il procedere della sua polimerizzazione<sup>39</sup>. L'HA può poi essere catabolizzato da un certo numero di enzimi considerati cumulativamente come la famiglia delle ialuronidasi (HAasi). Hyal1 e Hyal2 sono le due più comuni e importanti HAasi. Entrambi questi enzimi sono presenti in quasi tutti i tessuti somatici.

Oltre alla degradazione enzimatica, è però da sottolineare il fatto che l'HA può essere frammentato dai prodotti intermedi dei processi cellulari di riduzione



**Figura 4.** Variazioni dello spessore della mucosa nasale al basale e dopo sei mesi di trattamento in pazienti con rinite allergica perenne (studio randomizzato, prospettico, multicentrico, in aperto). Modificata da Klossek et al.<sup>38</sup>.

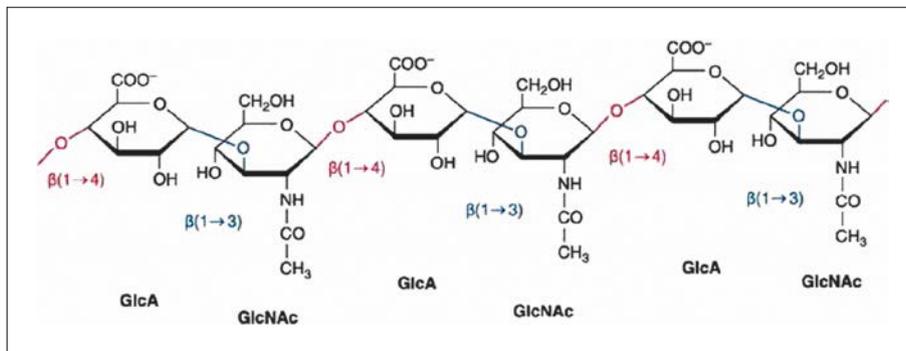


Figura 5. Molecola dell'acido ialuronico.

dell'ossigeno: i cosiddetti Reactive Oxygen Species (ROS), che possono essere generati da molti tipi di cellule in condizioni di stress ossidativo. È interessante notare che l'HA e i suoi frammenti degradati presentano un insieme di funzioni biologiche straordinariamente ampio e spesso opposto. In particolare, è noto da tempo che l'HA può manifestare una ben definita attività antinfiammatoria<sup>40</sup>. Più recentemente si è chiarito che ciò è soprattutto attribuibile all'HA ad alto peso molecolare, che corrisponde genericamente all'HA nativo.

Quando però interviene una *noxa*, ne consegue che i ROS spezzettano l'HA, dando luogo a frammenti di diversa dimensione di HA, cioè a HA a basso peso molecolare: questi polimeri a basso peso molecolare rappresentano un segnale di stress tissutale, cioè un "danger signal", che avvia l'innescò di una reazione immunologica<sup>41,42</sup>. Le diverse dimensioni di HA costituiscono in questo modo uno dei principali regolatori del sistema immunitario in senso sia anti- sia pro-infiammatorio. La dimensione dell'HA sembra, in definitiva, rappresentare un sistema ricco di informazioni<sup>42</sup>. Peraltro, non è ben definito il valore soglia per distinguere HA di alto e basso peso molecolare<sup>43</sup>, anche se un valore condivisibile e ragionevole potrebbe attestarsi sui 500 kDa<sup>44</sup>.

HA è da decenni riconosciuto essere un normale costituente delle secrezioni delle vie aeree. Infatti, l'HA è presente al confine ciliare dell'epitelio di rivestimento della mucosa respiratoria e nelle secrezioni delle vie aeree, nonché a livello dell'interfaccia aria-liquido del surnatante di colture di cellule delle vie aeree<sup>45</sup>. A questo livello, la forma nativa di HA ad alto peso molecolare svolge un effetto fisiologico di mantenimento della funzionalità delle vie aeree, sfruttando principalmente le proprie peculiari caratteristiche chimico-fisiche, grazie a un effetto di tipo genericamente antinfiammatorio, mentre la forma frammentata svolgerebbe unicamente un effetto che in modo generico può essere definito pro-infiammatorio<sup>46</sup>.

### Attività farmacologiche dell'HA

L'HA, come presidio terapeutico, è stato utilizzato in dermatologia, chirurgia, vulnologia, ortopedia, oftalmologia, ingegneria dei tessuti e cosmetica. Ciò è dovuto alle molteplici proprietà di questa sostanza

naturale, sempre tenendo comunque presente che le proprietà viscoelastiche di HA e la sua capacità di idratazione e lubrificazione dipendono prima di tutto dal suo peso molecolare. Inoltre, essendo HA una molecola altamente igroscopica, svolge un importante ruolo nella modulazione della idratazione tissutale e nel bilanciamento osmotico<sup>47</sup>.

Diversi studi sono stati condotti per valutare l'efficacia di HA, utilizzando la via di somministrazione intranasale<sup>48-57</sup>. I benefici clinici ottenuti sono legati alla capacità di HA di idratare e umidificare la mucosa nasale in modo naturale, impedendone così la secchezza, situazione che rende più facilmente aggredibile la mucosa stessa a opera di *noxae* di vario tipo (chimico, fisico, batterico, virale). In generale, l'HA contribuisce quindi a stabilizzare le caratteristiche fisiologiche del muco, di cui apparirebbe essere un importante elemento costitutivo, migliorandone genericamente le caratteristiche reologiche e regolando così la clearance muco-ciliare. Si ricorda che l'integrità del muco e della clearance muco-ciliare rappresenta uno dei principali meccanismi di protezione naturale a livello della superficie dell'epitelio respiratorio. La somministrazione per via nasale di HA agevola quindi un effetto protettivo e di barriera sulla mucosa nasale, che in questo modo è resa tendenzialmente meno soggetta a irritazioni e/o infezioni (effetto preventivo). Queste attività dell'HA spiegano anche un effetto terapeutico nel momento in cui la mucosa nasale è già interessata da un qualche processo patologico. Anche in questo caso l'apporto esogeno di HA contribuisce a rinormalizzare le caratteristiche del muco e della clearance muco-ciliare, che risultano sistematicamente alterate, sia qualitativamente sia quantitativamente. In questo modo, all'effetto sul muco, si aggiunge un'azione decongestionante efficace promossa dal marcato effetto osmotico proprio dell'HA ad alto peso molecolare. Tutto ciò contribuisce a facilitare la riparazione delle mucose rino-faringo-laringee, nonché il ripristino della normale ventilazione delle cavità nasali, che, in termini clinici, significa migliorare il decorso post-chirurgico di interventi che hanno coinvolto le cavità nasali nonché il decorso di riniti allergiche e non, rinosinusiti e rinofaringiti acute. Nella formulazione in gel, la somministrazione di HA è inoltre in grado di contrastare una condizione di facilità al sanguinamento nasale (epistassi).

In sintesi, le principali azioni dei prodotti a base di HA, soprattutto ad alto peso molecolare, possono essere identificati in:

- **idratazione:** l'HA grazie alle sue proprietà igroscopiche e lubrificanti, consente di mantenere la mucosa nasale idratata, condizione necessaria affinché sia in grado di svolgere efficacemente il suo compito di umidificare e depurare l'aria inalata;
- **riparazione:** l'HA svolge un'azione emolliente e lenitiva che allevia i sintomi causati da irritazione o infiammazione, favorendo, al contempo, i processi di riparazione della mucosa nasale;
- **protezione:** l'HA contribuisce a mantenere un'efficace barriera protettiva nei confronti degli agenti esterni dannosi e dei patogeni.

A fianco di queste principali attività "meccaniche" e non farmacologiche, sono stati dimostrati effetti anche di ordine immunologico: infatti, l'HA può interagire con il recettore CD44 coinvolto nei meccanismi di adesione e migrazione delle cellule immunocompetenti e infiammatorie<sup>58</sup>. Inoltre, l'HA modula l'attività della callicreina-1, che è una serin-proteasi in grado di liberare chinine (BK e KD) dai chininogeni, e quindi coinvolta nei meccanismi infiammatori<sup>59</sup>. Inoltre, l'HA favorisce la migrazione di nuove cellule nella sede di lesione coadiuvando l'attività dell'epidermal growth factor (EGF) nel ripristinare l'integrità della barriera mucosale<sup>60</sup>.

Si può sostenere, dunque, che il meccanismo d'azione principale dell'HA ad alto peso molecolare si possa fondare sulle molteplici e precipue proprietà di tipo chimico-fisico *sensu strictu* e in modo ancillare su un'attività antinfiammatoria di ordine immunologico<sup>61</sup>.

## Conclusioni

Le riniti infiammatorie, cioè la rinite allergica e la rinite non allergica infiammatoria, costituiscono un problema clinico di ampia rilevanza, in quanto sono ampiamente diffuse nella popolazione generale. A questo riguardo, sono appena state pubblicate 3 importanti linee guida internazionali, che definiscono in maniera precisa e puntuale i vari aspetti clinici, fisiopatologici, diagnostici e terapeutici delle riniti infiammatorie<sup>62-64</sup>. Inoltre, bisogna rimarcare il concetto che le riniti infiammatorie esercitano un negativo impatto sulla qualità della vita dei pazienti. Il BDP è una molecola corticosteroidica, caratterizzata da una provata efficacia clinica e maneggevolezza sia in termini generali sia, in particolare, nell'ambito rinologico. L'HA è una molecola fisiologica che, grazie a un'attività antinfiammatoria e idratante-lubrificante, assicura una buona efficacia terapeutica associata a un profilo di sicurezza altamente comprovato. Pertanto, sia il BDP sia l'HA possono trovare un ruolo nella gestione delle riniti infiammatorie. In particolare, il BDP trova un ruolo peculiare nelle forme acute, caratterizzate da una più evidente componente infiammatoria, men-

tre l'HA ad alto peso molecolare può trovare un ruolo nella gestione delle forme croniche, che appunto necessitano di un trattamento di lunga durata.

## Take home messages

- Le riniti infiammatorie sono una patologia molto frequente e sono costituite da 2 forme particolari: la rinite allergica e la rinite non allergica o vasomotoria.
- Entrambe queste forme sono caratterizzate da un quadro patogenetico caratterizzato da un infiltrato infiammatorio che è responsabile dei sintomi. Ne consegue che il controllo dell'infiammazione è l'obiettivo primario della strategia terapeutica.
- La citologia nasale è una metodica semplice, rapida, non invasiva e ripetibile, che risulta essere fondamentale nell'inquadramento diagnostico delle riniti infiammatorie, in quanto consente di definire la tipologia delle cellule infiltranti la mucosa nasale.
- Il BDP è una molecola corticosteroidica, da lungo tempo disponibile per via nasale, sia come spray sia per nebulizzazione. La sua efficacia e la sua sicurezza (anche per lunghi periodi di tempo) nel trattamento della rinite allergica e non allergica sono ampiamente riportate in letteratura.
- L'HA è un polimero polisaccaridico che svolge, nella sua forma ad alto peso molecolare, un'attività antinfiammatoria associata a proprietà idratanti-lubrificanti.
- Pertanto il BDP e l'HA possono essere combinati nel trattamento delle riniti infiammatorie; in particolare, il BDP trova un'indicazione elettiva nelle forme acute, mentre l'HA può essere indicato nelle forme croniche.

**Conflitto di interessi:** G. Ciprandi effettua consulenze scientifiche per Stallergenes Greer Italia; M. Gelardi non ha conflitti da dichiarare.

**Dichiarazioni:** questo articolo è stato realizzato grazie a un grant non condizionante, finalizzato da Chiesi Farmaceutici (Parma).

## Bibliografia

1. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 22.
2. Wheatley LM, Togias A. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015; 372: 456-63.
3. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 950-8.
4. Settipane RA, Schwindt C. Chapter 15: allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27 Suppl 1: S52-5.
5. Mygind N. Allergic rhinitis. *Chem Immunol Allergy* 2014; 100: 62-8.
6. Nozad CH, Michael LM, Betty Lew D, Michael CF. Non-allergic rhinitis: a case report and review. *Clin Mol Allergy* 2010; 8: 1.
7. Salib RJ, Harries PG, Nair SB, Howarth PH. Mechanisms and mediators of nasal symptoms in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 393-404.
8. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSA-CI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 856-89.
9. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; 378: 2112-22.

10. Barr JG, Al-Reefy H, Fox AT, Hopkins C. Allergic rhinitis in children. *BMJ* 2014; 349: 1-8.
11. Gelardi M, Fiorella ML, Russo C, Fiorella R, Ciprandi G. Role of nasal cytology. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23 (1 Suppl): 45-9.
12. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 626-35.
13. Anto JM, Bousquet J, Akdis M, et al. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): introducing novel concepts in allergyphenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 388-99.
14. Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics* 2006; 117: 34-42.
15. De Marco R, Cappa V, Accordini S, et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012; 39: 883-92.
16. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55 Suppl 1: S2-10.
17. von Mutius E. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: farm lifestyles and the hygiene hypothesis. *Clin Exp Immunol* 2010; 160: 130-5.
18. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol Rev* 2017; 278: 162-72.
19. Ciprandi G, Tosca MA, Silvestri M, Ricciardolo FLM. Inflammatory biomarkers for asthma endotyping and consequent personalized therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 715-21.
20. Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev* 2017; 278: 219-36.
21. Ciprandi G, Rossi GA. The topical treatment of allergic and vasomotor rhinitis: the role of beclomethasone dipropionate. *Recenti Prog Med* 2014; 105: 420-8.
22. Ciprandi G, Caimmi D, Miraglia del Giudice M, La Rosa M, Salpietro C, Marseglia GL. Recent developments in united airways disease. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4: 171-7.
23. Broide DH. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S65-S71.
24. Schroer B, Pien LC. Nonallergic rhinitis: common problem, chronic symptoms. *Cleve Clin J Med* 2012; 79: 285-93.
25. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, Signori A, Ciprandi G. Adenoidal hypertrophy and allergic rhinitis: is there an inverse relationship? *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: e5-10.
26. Zuberbier T, Lötval J, Simoens S, Subramanian S, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA<sup>2</sup>LEN review. *Allergy*. 2014; 69: 1275-9.
27. Tsiakiris G, Neely G, Lind N, Nordin S. Comorbidity in allergic asthma and allergic rhinitis: functional somatic syndromes. *Psychol Health Med* 2017; 22: 1163-8.
28. Carr WW. New therapeutic options for allergic rhinitis: back to the future with intranasal corticosteroid aerosols. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 309-13.
29. Van Bavel JH, Ratner PH, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of once-daily treatment with beclomethasone dipropionate nasal aerosol in subjects with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: 386-96.
30. Samoliński B, Nowicka A, Wojas O, Lipiec A, Krzych-Fałta E, Tomaszewska A. Intranasal glucocorticosteroids - not only in allergic rhinitis in the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. *Otolaryngol Pol* 2014; 68: 51-64.
31. Daley-Yates PT, Price AC, Sisson JR, Pereira A, Dallow N. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 51: 400-9.
32. Fugazzola M, Barton AK, Niedorf F, Kietzmann M, Ohnesorge B. Non-genomic action of beclomethasone dipropionate on bronchoconstriction caused by leukotriene C4 in precision cut lung slices in the horse. *BMC Vet Res* 2012; 8: 160-4.
33. Horvath G, Wanner A. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 172-87.
34. Wurthwein G, Rohdewald P. Activation of beclomethasone dipropionate by hydrolysis to beclomethasone 17-mono-propionate. *Biopharm Drug Dispos* 1990; 11: 381-94.
35. Foe K, Brown KF, Seale JP. Decomposition of beclomethasone propionate esters in human plasma. *Biopharm Drug Dispos* 1998; 19: 1-8.
36. Foe K, Brown KF, Seale JP. Comparative kinetics of metabolism of beclomethasone propionate esters in human lung homogenates and plasma. *J Pharmaceut Sc* 2000; 89: 1143-50.
37. Roberts JK, Moore CD, Ward RM, Yost GS, Reilly CA. Metabolism of beclomethasone dipropionate by cytochrome P450 3A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345: 308-16.
38. Klossek JM, Laliberté F, Laliberté MF, Mounedji N, Bousquet J. Local safety of intranasal triamcinolone acetonide: clinical and histological aspects of nasal mucosa in the long-term treatment of perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 2001; 39: 17-22.
39. Dicker KT, Gurski LA, Pradhan-Bhatt S, Witt RL, Farach-Carson MC, Jia X. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta Biomater* 2014; 10: 1558-70.
40. Ialenti A, Di Rosa M. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation. *Agents Actions* 1994; 43: 44-7.
41. Ruppert SM, Hawn TR, Arrigoni A, Wight TN, Bollyky PL. Tissue integrity signals communicated by high-molecular weight hyaluronan and the resolution of inflammation. *Immunol Res* 2014; 58: 186-92.
42. Csoka AB, Stern R. Hypotheses on the evolution of hyaluronan: a highly ionic acid. *Glycobiology* 2013; 23: 398-411.
43. Maharjan AS, Pilling D, Gomer RH. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially regulate human fibrocyte differentiation. *PLoS One* 2011; 6: e26078.
44. Bucci LR, Turpin AA. Will the real hyaluronan please stand up? *J Appl Nutr* 2004; 54: 10-33.
45. Garg Hari, Hales Charles (eds). *Chemistry and biology of hyaluronan*. Amsterdam: Elsevier, 2004.
46. Liu YY, Lee CH, Dedaj R, et al. High-molecular-weight hyaluronan: a possible new treatment for sepsis-induced lung injury: a preclinical study in mechanically ventilated rats. *Crit Care* 2008; 12: R102.
47. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinari Medicina* 2008; 53: 397-411.
48. Alessandrini M, Micarelli A, Bruno E, et al. Intranasal administration of hyaluronan as a further resource in olfactory performance in multiple chemical sensitivity syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 1019-25.
49. Cantone E, Castagna G, Sicignano S, et al. Impact of intranasal sodium hyaluronate on the short-term quality of life of patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4: 484-7.
50. Casale M, Sabatino L, Frari V, et al. The potential role of hyaluronan in minimizing symptoms and preventing exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 28: 345-8.

51. Casale M, Ciglia G, Frari V, et al. The potential role of hyaluronic acid in postoperative radiofrequency surgery for chronic inferior turbinate hypertrophy. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 234-6.
52. Cassandro E, Chiarella G, Cavaliere M, et al. Hyaluronan in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 67: 299-307.
53. Gelardi M, Guglielmi AV, De Candia N, Maffezzoni E, Berardi P, Quaranta N. Effect of sodium hyaluronate on mucociliary clearance after functional endoscopic sinus surgery. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013; 45: 103-8.
54. Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N. Intranasal sodium hyaluronate on the nasal cytology of patients with allergic and nonallergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3: 807-13.
55. Macchi A, Terranova P, Digilio E, Castelnuovo P. Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinus symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinus remodeling. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 137-45.
56. Macchi A, Castelnuovo P, Terranova P, Digilio E. Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 127-35.
57. Varricchio A, Capasso M, Avvisati F, et al. Inhaled hyaluronic acid as ancillary treatment in children with bacterial acute rhinopharyngitis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014; 28: 537-43.
58. Casalino-Matsuda SM, Monzon ME, Day AJ, Forteza RM. Hyaluronan fragments/CD44 mediate oxidative stress-induced MUC5B up-regulation in airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 277-85.
59. Scuri M, Sabater JR, Abraham WM. Hyaluronan blocks porcine pancreatic elastase-induced mucociliary dysfunction in allergic sheep. *J Appl Physiol* 2007; 102: 2324-31.
60. Pienimäki JP, Rilla K, Fulop C, et al. Epidermal growth factor activates hyaluronan synthase 2 in epidermal keratinocytes and increases pericellular and intracellular hyaluronan. *J Biol Chem* 2001; 276: 20428-35.
61. Romanò CL, De Vecchi E, Bortolin M, Morelli I, Drago L. Hyaluronic acid and its composites as a local antimicrobial/antiadhesive barrier. *J Bone Jt Infect* 2017; 2: 63-72.
62. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017; 72: 1657-65.
63. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. The BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (revised Edition 2017; First Edition 2007). *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 856-89.
64. Wise S et al. International Consensus on Allergic Rhinitis ICAR. *International Forum Allergy Rhinol* (in press).