

Clinical Study

Radioactive Merano SPA Treatment for Allergic Rhinitis Therapy

**Desiderio Passali,¹ Giacomo Gabelli,¹ Giulio Cesare Passali,²
Roberto Magnato,³ Stefan Platzgummer,⁴ Lorenzo Salerni,¹ Salvatore Lo Cunsolo,⁵
Alexandra Joos,⁴ and Luisa Maria Bellussi¹**

¹ENT Department, University of Siena, Siena, Italy

²ENT Department, Sacred Heart University, Roma, Italy

³ENT Department, Tappeiner Hospital, Merano, Italy

⁴Clinical Chemistry and Microbiology Laboratory, Tappeiner Hospital, Merano, Italy

⁵Health Unit, Terme Merano, Merano, Italy

Correspondence should be addressed to Desiderio Passali; d.passali@virgilio.it

Received 24 May 2016; Accepted 16 August 2016

Academic Editor: Jan Betka

Copyright © 2016 Desiderio Passali et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Allergic rhinitis is a common nasal disorder with a high impact on quality of life, high social costs in therapies, and a natural development towards asthma. Pharmacological therapy is based on several genres of medications, of which intranasal corticosteroids are currently the most widespread. Thermal water treatment has traditionally been used as adjunctive treatment for chronic rhinitis and sinusitis. The present study was carried out to assess the clinical efficacy of nasal inhalation of radioactive oligomineral water vapours from the Merano hot spring and to compare it with the clinical efficacy of mometasone furoate nasal spray. A comparative prospective study was performed in 90 allergic patients treated at Merano hot springs: a group of 54 subjects treated with radioactive thermal oligomineral water and a control group of 36 subjects treated with mometasone nasal spray. Patients of both groups were assessed before and after treatment by Sino-Nasal Outcome Test questionnaire, active anterior rhinomanometry with flow and resistance monitoring, measurement of mucociliary transport time, and cytological examination of nasal brushing/scraping. The study showed that inhalation treatment with radioactive hydrofluoric thermal water for two weeks produces an objective clinical and cytological improvement in allergic patients, similar to that obtained with mometasone furoate nasal spray.

1. Introduction

Allergic rhinitis is a common chronic nasal disorder with a high impact on quality of life, high social costs in therapies, and a natural development towards asthma. Its pathogenesis is based on an immune reaction against inhaled allergens. Sensitization to allergens is regulated by Th2 cells. When a person is exposed to allergens, to which he/she is sensitized, cross bonding occurs between IgE and allergens on mast cells, causing typical nasal symptoms within a few minutes. The symptoms are due to release of neuro- and vasoactive mediators, such as histamine, IL-4, leukotrienes,

and prostaglandins [1]. At histological-cytological level, the normal status of nasal mucosa cells (ciliate cells, muciparous goblet cells, and basal cells) tends to change with the appearance of cells typical of inflammation, such as neutrophils, eosinophils, and mast cells.

Allergic rhinitis is defined by typical symptoms, such as nasal obstruction, abundance of clear/pale-coloured mucous secretion, itching, and sneezing. Treatment involves a combination of actions, such as limiting risk factors such as early allergen exposure, alleviating symptoms, and preventing sensitization. Pharmacological therapy is based on histamine antagonists, topical intranasal steroids, and specific immune

therapy. Intranasal corticosteroids are currently the most widespread pharmacological therapy [2–4].

Thermal water treatment has traditionally been used as adjunctive treatment for chronic rhinitis, sinusitis, and bronchitis.

Several studies have found a correlation between therapy based on inhalation of mineral water with different physical and chemical characteristics (temperature, pressure, radioactivity, and the presence of specific ions or active chemical groups) and positive changes of subjective and objective parameters such as symptom and medication score, nasal resistance values, mucociliary clearance, and immunoglobulin concentration in nasal secretion and blood. They concluded that the mechanism of action of thermal treatment in chronic inflammation of the nose and paranasal sinuses is not limited to the action of cleansing, massage, and mucus dilution, but each type of thermal water has typical biological function related to its specific physical and chemical characteristics, thus implying specific indication in different pathologies [5–7].

The present study was conducted to assess the clinical efficacy of nasal inhalation of radioactive (481 Bq/l radon) oligomineral water hot vapours rich in fluorine from the Merano hot springs (Table 1) in allergy patients with nasal obstruction as main symptom. Primary outcome was the evaluation of the efficacy of the therapy by objective methods including bilateral flow and resistance measurement by active anterior rhinomanometry (AAR), mucociliary transport time (MCTt) determination, and nasal cytology. Secondary outcome was the subjective evaluation of symptoms by the Sino-Nasal Outcome Test (SNOT) questionnaire and the evaluation of treatment compliance in terms of side effects.

2. Methods

2.1. Patients. A comparative prospective study was performed with 90 allergic patients of both genders (age range 14–80 years) treated at Merano hot springs between March and October 2015. The main inclusion criterion was nasal obstruction, evaluated on the basis of medical history and a 10-Point Visual Analogue Scale, as well as a complete ENT examination. All patients enrolled in the study suffered from perennial allergic rhinitis, diagnosed by a prick test; among them 36 patients were monosensitized to D.pt. and 54 were positive to more than one allergen. They were randomly distributed in the two groups. No patient suffered from acetylsalicylic acid intolerance, asthma, or other comorbidities. Those with acute infectious rhinitis and nasal polyps at the enrolment time were excluded. Patients who had undergone pharmacological therapy with vasoconstrictors, topical corticosteroids, NSAIDs, systemic corticosteroids, or mucolytic agents in the previous two weeks were also excluded.

The study was conducted on a group (A) of 54 subjects treated with radioactive thermal oligomineral waters and a control group (B) of 36 subjects selected by the same criteria but treated topically with mometasone furoate nasal spray for 14 days, 2 puffs/nostril every morning, each puff consisting of 50 µg, equivalent to 200 µg of total dose per day for

TABLE 1: Physical-chemical features of Merano thermal water.

Parameters	Results	Unit of measurement
Atmospheric pressure	981	mbar
Air temperature	22	°C
Temperature at source	23.4	°C
Colour	Colourless	
Odour	Odourless	
Savour	Normal	
Deposit	Absent	
Acidity (pH)	7.48	
Conductivity (at source)	77	µS/cm
Total hardness	3.2	°F
Alkalinity (as CO ₃ ²⁻)	0	mg/L
Alkalinity (as HCO ₃ ⁻)	34	mg/L
Oxidability	<0.5	mg/L
Ammonium ion (NH ₄ ⁺)	<0.02	mg/L
Nitrites (NO ₂ ⁻)	<0.002	mg/L
Fluoride (F ⁻)	1.3	mg/L
Chloride (Cl ⁻)	<1.0	mg/L
Nitrate (NO ₃ ⁻)	0.6	mg/L
Sulphate (SO ₄ ²⁻)	9	mg/L
Radon concentration	246	Bq/L

TABLE 2: CONSORT diagram showing the allocation of patients during eligibility, enrolment, and follow-up phases.

Randomization	90 eligible patients	
	Group A Thermal water	Group B Mometasone
Enrolment	54	36
Drop-outs	8 patients did not attend the follow-up	None
Present at follow-up	46	36
Drop-outs	5 patients: resistance and mucociliary transport were impossible to assess	None
Completed a full valid follow-up	41	36

each patient. The patients were allocated in the two groups randomly (Table 2).

Group A underwent 14 days of inhalation therapy with radioactive thermal oligomineral water vapours at 38°C released 20 cm from the face in 8–10 µm micelles that do not penetrate beyond the upper airways. This treatment was followed by an aerosol of the same thermal water in 2–4 µm micelles that reach the lower airways. Each session lasted 10 minutes.

At the time of enrolment, personal data and medical history were recorded and a complete ENT examination was performed. Patients of both groups were assessed before and after treatment by compilation of the Sino-Nasal Outcome Test (SNOT score) questionnaire that investigates subjective levels of nasal obstruction, nasal itching, rhinorrhea, sneezing, and conjunctivitis [8, 9]; active anterior

TABLE 3: The table shows the statistical analysis of SNOT scores according to Wilcoxon test, expressed in absolute values. In the patients treated with thermal water, the mean switches from 29 points before treatment to 20 points after treatment. In those patients who underwent mometasone spray therapy, the mean decreases as well, from 38 to 22. p value is below 0,05 in both groups.

	Before therapy	After therapy	p
SNOT score of thermal water	20/29/36	16/20/26	0,00000344
SNOT score of mometasone	29/38/45	15/22/29	0,0000211

rhinomanometry (AAR) with bilateral flow and resistance monitoring and measurement of mucociliary clearance time were also performed in each patient. A rhinocytogram by nasal brushing/scraping of the inferior turbinate middle third was also taken.

All the patients in the study have given their informed consent to participate; the study protocol has been approved by Tappeiner Hospital, Merano, Italy.

2.2. Active Anterior Rhinomanometry. Nasal ventilatory function was evaluated by active anterior rhinomanometry according to validated criteria [10], using ATMOS Rhinomanometer 300. Three to five breaths were recorded at a fixed transnasal pressure of 150 Pa, with the mouth closed and the patient in seated position. Flow expressed in cc/sec and resistance expressed in Pascal were measured for the right and left nasal fossae and as overall value. Total resistance was calculated combining the resistances of the two nostrils according to the formula

$$R_{\text{tot}} = \frac{R_{\text{left}} \times R_{\text{right}}}{R_{\text{left}} + R_{\text{right}}} \quad (1)$$

2.3. Mucociliary Transport. Patients with nose and sinus pathology often have low mucociliary clearance [11], assessed as an increase in mucociliary transport time, expressed in minutes. In this study mucociliary transport time (MCTt) was calculated by placing a tracer powder (charcoal) on the head of the inferior turbinate. The path of the powder was followed by direct pharyngoscopy on the posterior wall of the pharynx. The charcoal powder is an inert nonsoluble tracer which is trapped in the gel layer of the mucus and is transported passively by the movement of the cilia [12]. Transport time was calculated as the average of the values obtained from the two nasal fossae.

2.4. Nasal Cytology. The rhinocytogram of a healthy person shows the cells that normally constitute the ciliated pseudostratified epithelium: ciliated, muciparous, and basal cells. An increase in muciparous goblet cells and the presence of other types of cell, such as neutrophil granulocytes, eosinophils, mast cells, or fungal hyphae and bacteria, provide an indication of nasal inflammation.

In the present study, the cytological sample was obtained by bilaterally brushing or scraping the middle third of the inferior turbinate. The harvested nasal cells were placed on a microscope slide and fixed immediately for cytopathological examination. After the May-Grunwald-Giemsa staining, the slides were examined under light microscopy: examination

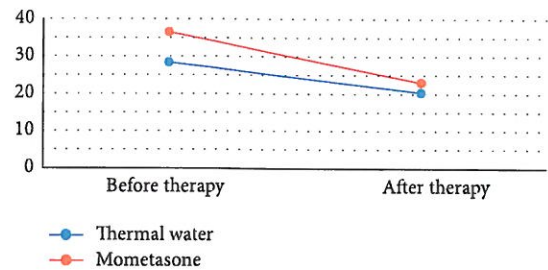


FIGURE 1: The figure shows the SNOT score value. In the patients treated with thermal water, the mean decreases from 29 points before treatment to 20 points after treatment. In the patients who follow local mometasone therapy the mean decreases as well, from 38 to 22.

was carried out at $\times 100$ magnification and 6 representative microscopic fields for each slide were examined.

2.5. Statistical Analysis. The study was designed to compare objective clinical criteria before and after treatment. The comparison was between group A consisting of 54 subjects treated with radioactive oligomineral thermal waters and group B consisting of 36 controls selected by the same criteria but treated topically with mometasone nasal spray for 14 days.

Flow and resistance values measured by active anterior rhinomanometry (AAR) and mucociliary transport time in minutes were divided into quartiles and their statistical significance was tested by the Wilcoxon test. Differences in cell populations detected by cytological analysis were expressed as mean number of cells found on each slide for each group of patients. The statistical significance was evaluated by the Wilcoxon test.

3. Results

Analysis of the results was conducted including only those subjects who completed the treatment and underwent enrolment and follow-up examination.

The SNOT score results decreased both in the group of patients who underwent thermal water therapy, from a mean of 29 points to 20 points, and in the group following mometasone therapy, from 38 to 22 points (Table 3 and Figure 1).

With regard to combined flow and resistance data (right and left nasal fossa), the thermal treatment group showed an increase in flow from a mean of 482 cc/s to 528 cc/s (+9.54%), whereas the group treated with mometasone showed an increase in flow from a mean of 470 cc/s to 492 cc/s (+4.68%) ($p = 0.049$).

TABLE 4: The table shows the results of statistical analysis according to Wilcoxon test, comparing the flow and resistance data got by active anterior rhinomanometry and the mucociliary time data, before and after thermal water therapy and mometasone nasal spray. In 46 cases encompassed by the study with *thermal water therapy* (*w*), we notice increase of combined flow (right + left) after thermal therapy, switching the mean from 482 cc/s before therapy to 528 cc/s after therapy ($p = 0,168$). The data refers to first quartile/mean/third quartile. After the therapy with *mometasone nasal spray* (*m*) (36 cases), an increase of flow ($dx + sx$) is noticed, switching the mean from 470 cc/s to 492 cc/s with $p = 0,049$; the value of resistance, from 0,34, reduces to 0,26 Pa/cc with $p = 0,093$. Mucociliary transport time decreases from 14 minutes to 13 with $p = 0,00324$. The data refers to first quartile/mean/third quartile.

		Before therapy	After therapy	<i>p</i>
Flow (cc/s)	Left (<i>N</i> = 46) <i>w</i>	176/234/340	180/250/436	0,041
	Left (<i>N</i> = 36) <i>m</i>	110/188/232	190/268/460	0,078
	Right (<i>N</i> = 46) <i>w</i>	152/246/332	116/234/376	0,796
	Right (<i>N</i> = 36) <i>m</i>	114/220/388	228/240/296	0,495
	Total (<i>N</i> = 46) <i>w</i>	340/482/676	328/528/756	0,168
	Total (<i>N</i> = 36) <i>m</i>	352/470/604	474/492/602	0,049
Resistance (Pa/cc)	Left (<i>N</i> = 41) <i>w</i>	0,385/0,55/0,765	0,335/0,46/0,815	0,334
	Left (<i>N</i> = 36) <i>m</i>	0,56/0,68/0,965	0,32/0,5/0,77	0,142
	Right (<i>N</i> = 41) <i>w</i>	0,3975/0,55/0,8625	0,3675/0,48/0,8025	0,721
	Right (<i>N</i> = 36) <i>m</i>	0,34/0,62/0,87	0,40/0,55/0,65	0,151
	Total (<i>N</i> = 41) <i>w</i>	0,1975/0,25/0,405	0,17/0,23/0,44	0,76
	Total (<i>N</i> = 36) <i>m</i>	0,20/0,34/0,42	0,22/0,26/0,29	0,093
Mucociliary transport (minutes)	Thermal water (<i>N</i> = 41)	12,375/13/14	11/12/12,25	0,000001208
	Mometasone (<i>N</i> = 36)	13,0/14,0/15,0	12,0/13,0/14,0	0,00324

TABLE 5: The table compares the results of cytological analysis according to Wilcoxon test in the patients who followed thermal water therapy and mometasone nasal spray. Regarding the *thermal water therapy* group, the sample of patients allowed getting significant data about ciliated cells, goblet cells, neutrophils, and eosinophils. The mean of each type of cell per microscopic field is shown, considering the whole group of 46 patients. Ciliated cells increased, from a mean of 30 to 33.47; goblet cells (considering also the standard deviation, here not reported) remain stable (from 28 to 29,5); neutrophils almost halve ($p = 0,187$); eosinophils decrease from a mean of 0,26 to 0,065 ($p = 0,08$). Regarding the cytological exam of 36 patients treated by *mometasone* there were significant outcomes concerning ciliated cells and goblet cells. In particular, the mean of ciliated cells per field increased from 25,71 to 30; the mean of goblet cells decreased from 30 to 27,14.

	Before therapy		After therapy		<i>p</i>	
	Th. water	Mom.	Th. water	Mom.	Th. water	Mom.
Ciliated cells	30	25,71	33,47	30	0,421	0,536
Goblet cells	27,82	30	29,5652	27,14	0,484	0,808
Neutrophils	8,13	6,28	4,78	6,28	0,187	1
Eosinophils	0,26	0,071	0,065	0,071	0,08	1
Basophiles	0	0	0	0		
Mast cells	0,021	0	0	0	1	
Macrophages	0	0	0,21	0,07	1	1
Lymphocytes	0	0	0	0		
Bacteria	0	0	0	0		
Fungi	0	0,14	0	0		1

Resistance decreased from a mean of 0.25 Pa/cc to 0.23 Pa/cc (-8.0%) ($p = 0.76$) in the thermal treated group and from a mean of 0.34 Pa/cc to 0.26 Pa/cc (-23.5%) ($p = 0.093$) in the control group. Mucociliary transport time improved significantly in the thermal treated group ($p = 0.0000012$) and in the mometasone treated group ($p = 0.00324$). Mean MCT time fell from 13 to 12 min in group A and from 14 to 13 min in controls (Table 4 and Figures 2, 3, and 4).

With regard to cytological analysis, an increase in ciliated cells from a mean of 30 to 33.47 per microscope field was recorded in thermal treated patients (46 cases) as well as a

decrease in neutrophils from a mean of 8 to 4 per field and in eosinophils from 0.26 to 0.065 per field. Patients treated with mometasone showed an increase in ciliated cells from 25.7 to 30 per field and a decrease in muciparous goblet cells from 30 to 27.4 per field (Table 5 and Figures 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, and 12).

No difference was recorded in the outcomes between mono- and polysensitized patients.

The cycle of thermal inhalations was well tolerated and no side effects were reported by patients. Among patients treated with mometasone furoate nasal spray, two reported annoying pruritus and three complained of moderate epistaxis.

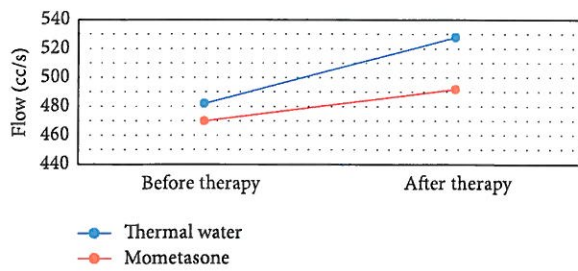


FIGURE 2: The patients (54) treated with thermal therapy show an increase of the flow, from 482 to 528 cc/s (+9.54%). In the group treated with mometasone, the flow switches from 470 to 492 cc/s (+4.68%).

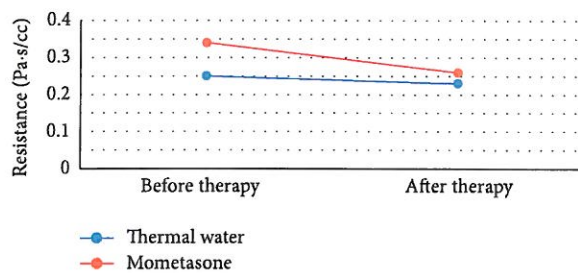


FIGURE 3: The resistance results decreased in the group treated with thermal waters, switching from a mean of 0.25 to 0.23 Pa.s/cc. In the group treated with mometasone the mean of resistance switches from 0.34 Pa.s/cc before treatment to 0.26 Pa.s/cc.

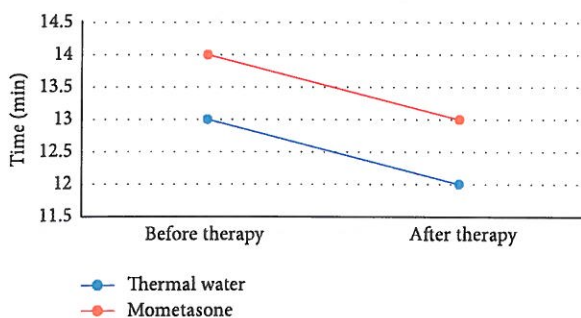


FIGURE 4: The figure shows the variance of mucociliary transport time, direct indication of mucociliary clearance function. The mean switches from 13 to 12 minutes in the group which has followed the thermal therapy and from 14 to 13 minutes in the group treated with mometasone.

4. Discussion

Nasal irrigation using saline solutions has been recommended as complementary treatment of AR in several studies and international guidelines [13–18]. Its efficacy has been clearly established in a systematic review with meta-analysis [19]: ten prospective randomized controlled studies with a total of 400 patients were considered in the review. Meta-analysis was performed with regard to the parameters “nasal symptom score,” “medicine consumption,” “mucociliary clearance time,” and “quality of life” in terms of the

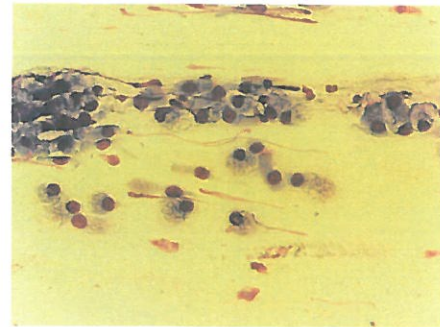


FIGURE 5: Large amount of goblet cells, before treatment.

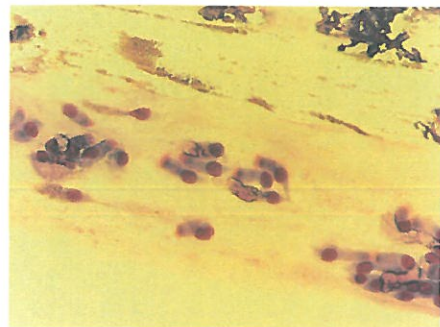


FIGURE 6: Normal rhinocytogram. Prevalence of ciliated cells (after treatment).

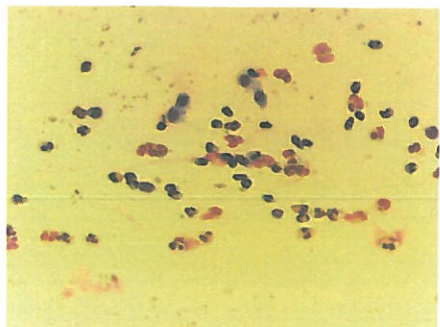


FIGURE 7: Neutrophil rhinopathy, before treatment.



FIGURE 8: Prevalence of ciliated cells, after treatment.

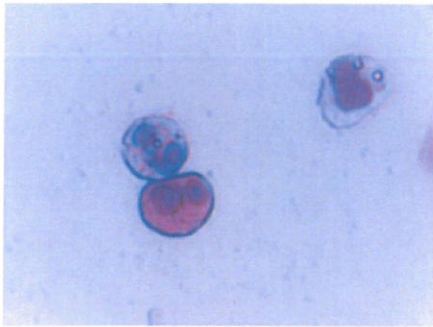


FIGURE 9: Neutrophil and eosinophil rhinopathy, before treatment.

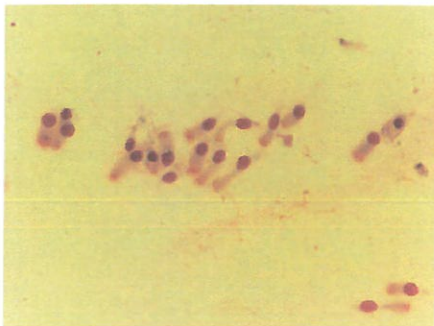


FIGURE 10: Normal rhinocytogram, after treatment.

respective absolute improvement in comparison between the beginning and the end of the study. The review showed that nasal irrigation with saline solution in AR results in the improvement of symptoms, quality of life, and MCT; thus it is effective on subjective and objective parameters and in children, adolescents, and adults including pregnant women. However the heterogeneity of the analyzed studies regarding type, amount, and timing of nasal irrigation and the use of different saline solutions (isotonic, hypertonic) asks for additional studies to be performed in the future to clarify the questions as to the optimal salt concentration and mode of application.

A systematic review with meta-analysis [20] on the effectiveness of thermal water treatment in upper respiratory tract diseases has been recently published. 13 studies were included in the meta-analysis, 7 of which were randomized and controlled. Isotonic sodium chloride solution was used for control groups and drinking water or distilled water for the placebo groups. Definitively the review states that thermal waters have not only a function of cleansing, massage, and dilution, but fully therapeutic function as well demonstrating clear advantages on objective parameters, such as MCT, nasal flow, nasal resistance, and IgE concentration, over isotonic saline solution and placebo.

The effect of antihistamine medications on ciliary function and nasal patency has been tested in literature as well. Loratadine, levocabastine, and xylometazoline have not showed an enhancement of mucociliary function in terms of mucociliary transport time reduction and ciliary beat

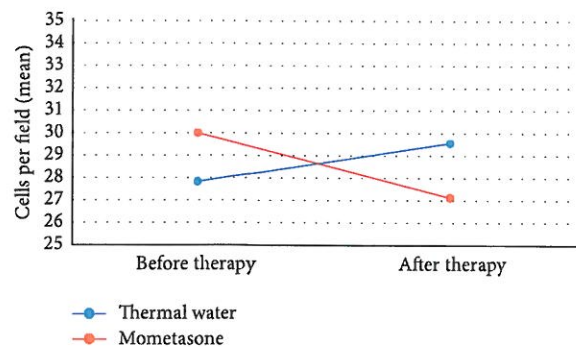


FIGURE 11: After thermal water therapy, the amount of goblet cells remains steady; it is decreased in the patients who followed mometasone therapy (from 30 to 24.4 cells per field).

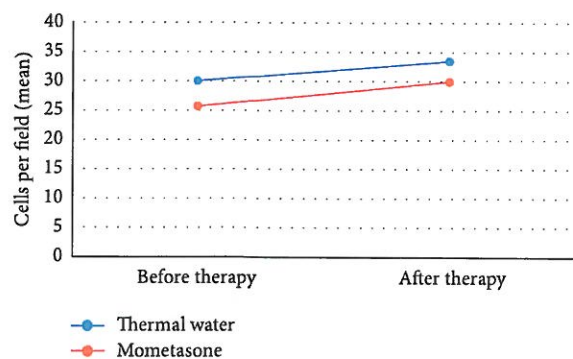


FIGURE 12: The patients treated with thermal water showed an increase of ciliated cells, from a mean of 30 to a mean of 33.47 cells per field. The patients treated with mometasone show a ciliated cell amount increase as well (from 25.7 to 30 cells per field).

frequency [21–23]. Azelastine seems to cause a reduction of ciliary activity [24].

Nasal airways resistance and mucous secretions are reduced by antihistamine therapy [25, 26].

At present, there is a lack of studies which compare the traditional therapies with thermal therapy, following objective parameters.

Our study showed that inhalation treatment with radioactive hydrofluoric thermal water for two weeks produces an objective clinical and cytological improvement in allergic patients, similar to that obtained with mometasone furoate nasal spray. Specifically, inhalation of thermal waters brought about an improvement in bilateral nasal flow and hence a decrease in resistance to air flow. Mucociliary function was also modified by thermal therapy: clearance time decreased similar to the decrease obtained with mometasone therapy.

Cytological examination showed effects of thermal therapy over different cell populations. In particular, it proved effective in restoring correct mucociliary function, since it led to an increase in ciliated cells and a stabilisation of goblet cells parallel to the mucociliary clearance improvement. Thermal

therapy also contributed to alleviation of chronic inflammation, since the neutrophils and eosinophils population decreased after treatment.

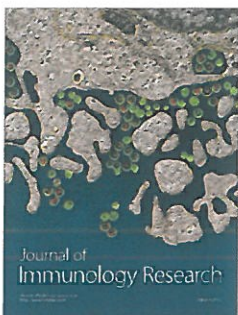
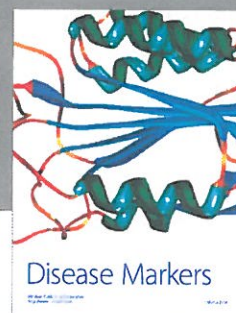
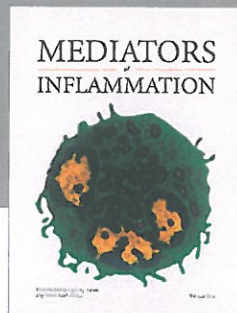
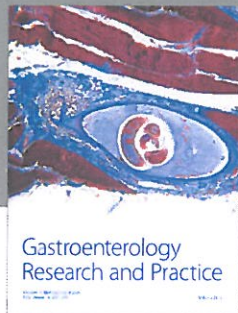
The SNOT score decreased both after water thermal therapy and after mometasone, showing the benefits of thermal treatment in the perception of allergic rhinitis symptoms.

Competing Interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. In particular, dr. Salvatore Lo Cunsolo, being the Chairman of Health Unit, does not have any conflict of interests with Therme Administration.

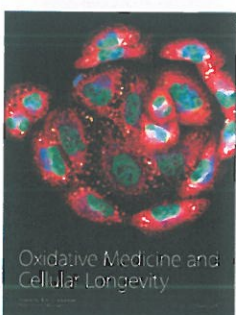
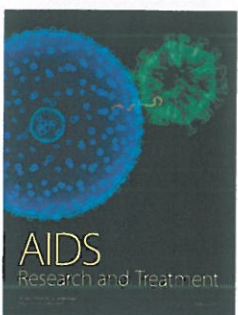
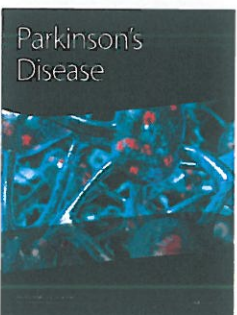
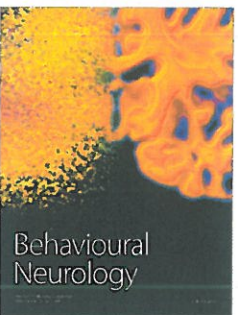
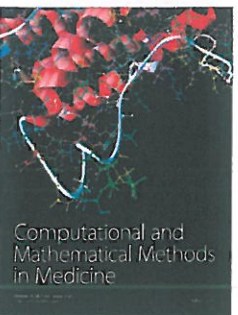
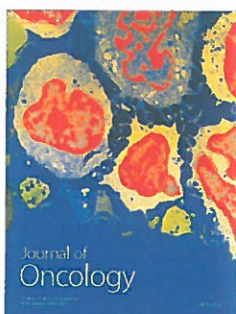
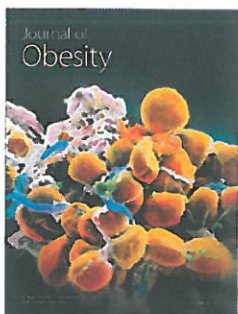
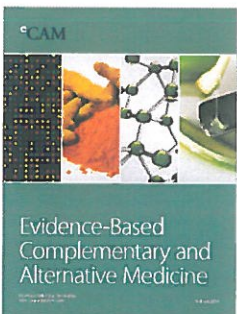
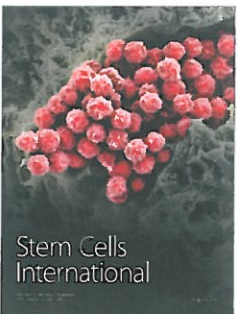
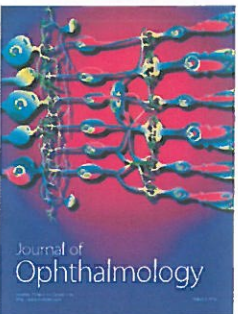
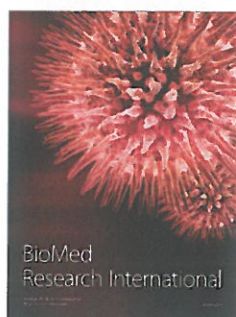
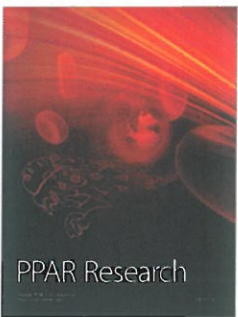
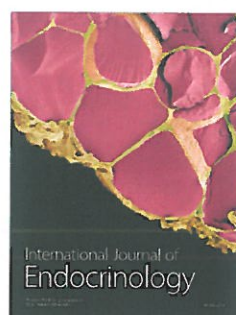
References

- [1] L. M. Wheatley and A. Togias, "Allergic rhinitis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 5, pp. 456–463, 2015.
- [2] P. Giavina-Bianchi, R. Agondi, R. Stelmach, A. Cukier, and J. Kalil, "Fluticasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis," *Therapeutics and Clinical Risk Management*, vol. 4, no. 2, pp. 465–472, 2008.
- [3] G. K. Scadding, "Optimal management of allergic rhinitis," *Archives of Disease in Childhood*, vol. 100, no. 6, pp. 576–582, 2015.
- [4] G. Solelhac and D. Charpin, "Management of allergic rhinitis," *FI000 Prime Report*, vol. 6, article 94, 2014.
- [5] G. Ottaviano, G. Marioni, C. Staffieri et al., "Effects of sulphurous, salty, bromic, iodine thermal water nasal irrigations in nonallergic chronic rhinosinusitis: a prospective, randomized, double-blind, clinical, and cytological study," *American Journal of Otolaryngology—Head and Neck Medicine and Surgery*, vol. 32, no. 3, pp. 235–239, 2011.
- [6] D. Passali, E. De Corso, S. Platzgummer et al., "SPA therapy of upper respiratory tract inflammations," *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 270, no. 2, pp. 565–570, 2013.
- [7] A. Staffieri and A. Abramo, "Sulphurous-arsenical-ferruginous (thermal) water inhalations reduce nasal respiratory resistance and improve mucociliary clearance in patients with chronic sinonasal disease: preliminary outcomes," *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 127, no. 6, pp. 613–617, 2007.
- [8] A. S. De Conde, J. C. Mace, T. Bodner et al., "SNOT-22 quality of life domains differentially predict treatment modality selection in chronic rhinosinusitis," *International Forum of Allergy and Rhinology*, vol. 4, no. 12, pp. 972–979, 2014.
- [9] A. S. Deconde, J. C. Mace, J. A. Alt, L. Rudmik, Z. M. Soler, and T. L. Smith, "Longitudinal improvement and stability of the SNOT-22 survey in the evaluation of surgical management for chronic rhinosinusitis," *International Forum of Allergy and Rhinology*, vol. 5, no. 3, pp. 233–239, 2015.
- [10] R. Eccles, "A guide to practical aspects of measurement of human nasal airflow by rhinomanometry," *Rhinology*, vol. 49, no. 1, pp. 2–10, 2011.
- [11] N. A. Cohen, "Sinonasal mucociliary clearance in health and disease," *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. Supplement*, vol. 196, pp. 20–26, 2006.
- [12] D. Passali, C. Mezzedimi, G. C. Passali, D. Nuti, and L. Bellussi, "The role of rhinomanometry, acoustic rhinometry, and mucociliary transport time in the assessment of nasal patency," *Ear, Nose & Throat Journal*, vol. 79, no. 5, pp. 397–400, 2000.
- [13] J. L. Brozek, J. Bousquet, C. E. Baena-Cagnani et al., "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines 2010 Revision," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 3, pp. 466–476, 2010.
- [14] W. Garavello, M. Romagnoli, L. Sordo, R. M. Gaini, C. Di Bernardino, and A. Angrisano, "Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study," *Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 14, no. 2, pp. 140–143, 2003.
- [15] W. Garavello, F. Di Bernardino, M. Romagnoli, G. Sambataro, and R. M. Gaini, "Nasal rinsing with hypertonic solution: an adjunctive treatment for pediatric seasonal allergic rhinoconjunctivitis," *International Archives of Allergy and Immunology*, vol. 137, no. 4, pp. 310–314, 2005.
- [16] W. Garavello, E. Somigliana, B. Acaia, L. Gaini, L. Pignataro, and R. M. Gaini, "Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: A Randomized Study," *International Archives of Allergy and Immunology*, vol. 151, no. 2, pp. 137–141, 2010.
- [17] H. Li, Q. Sha, K. Zuo et al., "Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children," *ORL*, vol. 71, no. 1, pp. 50–55, 2008.
- [18] A. Rogkakou, L. Guerra, P. Massacane et al., "Effects on symptoms and quality of life of hypertonic saline nasal spray added to antihistamine in persistent allergic rhinitis—a randomized controlled study," *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 37, no. 9, pp. 353–356, 2005.
- [19] K. E. Hermelingmeier, R. K. Weber, M. Hellmich, C. P. Heubach, and R. Mösges, "Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis," *American Journal of Rhinology and Allergy*, vol. 26, no. 5, pp. e119–e125, 2012.
- [20] S. Keller, V. König, and R. Mösges, "Thermal water applications in the treatment of upper respiratory tract diseases: a systematic review and meta-analysis," *Journal of Allergy*, vol. 2014, Article ID 943824, 17 pages, 2014.
- [21] L. M. Lee and B. S. Gendeh, "Pre and post treatment mucociliary function in allergic rhinitis in three different treatment modalities," *Medical Journal of Malaysia*, vol. 58, no. 1, pp. 17–20, 2003.
- [22] F. W. H. M. Merkus and M. T. I. W. Schüsler-van Hees, "Influence of levocabastine suspension on ciliary beat frequency and mucociliary clearance," *Allergy*, vol. 47, no. 3, pp. 230–233, 1992.
- [23] W. M. Boek, K. Graamans, H. Natzijl, P. P. van Rijk, and E. H. Huizing, "Nasal mucociliary transport: new evidence for a key role of ciliary beat frequency," *The Laryngoscope*, vol. 112, no. 3, pp. 570–573, 2002.
- [24] J. Alberty and W. Stoll, "The effect of antiallergic intranasal formulations on ciliary beat frequency of human nasal epithelium in vitro," *Allergy*, vol. 53, no. 10, pp. 986–989, 1998.
- [25] E. A. McFadden, A. Gungor, B. Ng, B. Mamikoglu, R. Moinuddin, and J. Corey, "Loratidine/pseudoephedrine for nasal symptoms in seasonal allergic rhinitis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study," *Ear, Nose and Throat Journal*, vol. 79, no. 4, pp. 254–260, 2000.
- [26] F. Horak, J. Toth, B. Marks et al., "Efficacy and safety relative to placebo of an oral formulation of cetirizine and sustained-release pseudoephedrine in the management of nasal congestion," *Allergy*, vol. 53, no. 9, pp. 849–856, 1998.




Hindawi

Submit your manuscripts at
<http://www.hindawi.com>



Titolo: Terapia termale della rinite allergica

Sottotitolo: Trattamento delle allergie nasali

Parole chiave: SPA therapy, Allergic Rhinitis, Radioactive thermal water

Autori:

Desiderio Passali, ENT Department, University of Siena, Italy

Giacomo Gabelli, ENT Department, University of Siena, Italy

Giulio Cesare Passali, ENT Department, Sacred Heart University, Roma, Italy

Roberto Magnato, Chairman ENT Department, Tappeiner Hospital, Merano, Italy

Stefan Platzgummer Chairman Clinical Chemistry and Microbiology Laboratory, Tappeiner Hospital, Merano, Italy

Lorenzo Salerni, ENT Department, University of Siena, Italy

Salvatore Lo Cunsolo, Health Unit Chairman, Terme Merano, Italy

Alexandra Joos, Clinical Chemistry and Microbiology Laboratory, Tappeiner Hospital, Merano, Italy

Luisa Maria Bellussi, ENT Department, University of Siena, Italy

Autore referente:

Desiderio Passali MD PhD

ENT Clinic, Depart.” Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze” - University of Siena

Via Anagnina 718 - 00118 Roma Italy

Ph.: +39 3356102667, Fax: +39 0577585470

e-mail: d.passali@virgilio.it

Indirizzi email degli autori:

Giacomo Gabelli giac.gabelli@gmail.com

Giulio Cesare Passali giuliocesare.passali@unicatt.it

Roberto Magnato roberto.magnato@asb.meran-o.it

Stefan Platzgummer stefan.platzgummer@asb.meran-o.it

Lorenzo Salerni lorenzosalerni@gmail.com

Salvatore Lo Cunsolo salvatorelocunsolo@alice.it

Alexandra Joos alexandra.joos@asb.meran-o.it

Luisa Maria Bellussi l.bellussi@virgilio.it

Riassunto

La rinite allergica rappresenta una diffusa patologia nasale cronica, rilevante per il suo impatto sulla qualità della vita,

per i costi sociali in farmaci e per la sua relazione con la patologia asmatica.

La terapia farmacologica si basa su diverse categorie di farmaci, di cui i corticosteroidi intranasali rappresentano attualmente la terapia farmacologica più diffusa.

La terapia con acque termali è usata tradizionalmente come parte del trattamento delle patologie croniche rino-sinusali. Questo studio è stato condotto per valutare l'efficacia clinica dell'inalazione nasale di vapori caldi di acqua oligominerale radioattiva idrofluorica delle Terme di Merano e confrontarla con l'efficacia del mometasone fluroato topico.

È stato condotto uno studio prospettico comparativo che ha coinvolto 90 pazienti allergici in cura presso le Terme di Merano. Un gruppo (A) di 54 soggetti è stato trattato con acque termali oligominerali radioattive e un gruppo (B) di controllo di 36 soggetti con terapia topica con spray nasale corticosteroidico.

I pazienti di ambedue i gruppi sono stati valutati prima e dopo il trattamento attraverso il questionario SNOT score, la rinomanometria anteriore con studio del flusso e della resistenza, il tempo di clearance muco-ciliare e un esame citologico con valutazione delle cellule presenti.

Lo studio ha dimostrato che un trattamento con inalazione di acque termali idrofluoriche radioattive della durata di 2 settimane ha determinato un obiettivo miglioramento a livello clinico e citologico nei pazienti in esame.

Introduzione

La rinite allergica rappresenta una diffusa patologia nasale cronica, rilevante per il suo impatto sulla qualità della vita, per i costi sociali in farmaci e per la sua relazione con la patologia asmatica.

La sua patogenesi è basata sulla reazione immunitaria contro allergeni inalati; la sensibilizzazione all'allergene viene regolata da linfociti helper di tipo 2.

Quando un individuo si trova esposto ad allergeni contro cui è sensibilizzato, si verifica il legame crociato fra IgE e allergene sui mastociti, che causa una caratteristica sintomatologia nasale entro pochi minuti. Questa è dovuta al rilascio di mediatori neuro- e vasoattivi, come l'istamina, l'IL-4, i leucotrieni ed le prostaglandine. [1]

A livello isto-citologico, il normale assetto cellulare della mucosa nasale (cellule ciliate, cellule caliciformi mucipare, cellule basali) tende a modificarsi, con la comparsa delle cellule infiammatorie come i neutrofili, gli eosinofili e i mastociti.

La rinite allergica è definita da tipici sintomi, quali la stenosi respiratoria nasale, l'abbondanza di muco e catarro di colore chiaro, il prurito, gli starnuti.

Il trattamento richiede l'integrazione di diverse componenti: limitare i fattori di rischio, come la precoce esposizione agli allergeni, attenuare i sintomi e prevenire le recidive.

La terapia farmacologica si basa su farmaci antistaminici, glucocorticoidi topici intranasali e immunoterapia specifica. I corticosteroidi intranasali rappresentano attualmente la terapia farmacologica più diffusa. [2,3,4]

La terapia con acque termali è usata tradizionalmente come parte del trattamento delle patologie croniche rino-sinusali e delle bronchiti croniche. Alcuni studi hanno trovato una correlazione tra l'utilizzo terapeutico di inalazione di acque minerali con differenti caratteristiche fisico-chimiche (temperatura, pressione, radioattività, presenza di particolari ioni o gruppi chimici attivi) e variazione in senso positivo di parametri soggettivi e oggettivi come i sintomi e gli scores sintomatologici, la resistenza nasale, la funzionalità muco-ciliare, la concentrazione di immunoglobuline nelle secrezioni nasali e nel sangue. Questi studi hanno concluso che il meccanismo di azione dei trattamenti termali nelle infiammazioni croniche di naso e seni paranasali non è limitato all'azione di idratazione, lubrificazione e diluizione del muco, ma ogni tipo di acqua termale ha una peculiare funzione biologica legata alle sue caratteristiche chimico-fisiche. Questo implica che per ognuna delle diverse patologie sia indicato un certo tipo di acqua termale [5,6,7]

Il presente studio è stato condotto per valutare l'efficacia clinica dell'inalazione nasale di vapori caldi di acqua oligominerale radioattiva (481 Bq/l Radon) idrofluorica delle Terme di Merano in selezionati pazienti allergici che presentavano insufficienza ventilatoria nasale come sintomo principale. La valutazione dell'efficacia della terapia inalatoria è stata praticata in primo luogo secondo metodi obiettivi, quali la misurazione del flusso e della resistenza bilaterali mediante rinomanometria anteriore dinamica, il trasporto mucociliare, la citologia nasale; in secondo luogo mediante valutazione della sintomatologia soggettiva tramite Sino-Nasal-Outcome Test (SNOT score) e degli eventuali effetti collaterali.

Parametro	Valore	Unità di misura
Pressione atmosferica	981	mbar
Temperatura	22	°C
Temperature alla sorgente	23.4	°C
Colore	Incolore	
Odore	Inodore	
Sapore	Insapore	
Deposito	Assente	
Acidità (pH)	7.48	

Conduttività (at source)	77	µS/cm
Durezza	3.2	°F
Alcalinità (as CO ₃ ⁻)	0	mg/L
Alcalinità (as HCO ₃ ⁻)	34	mg/L
Ossidabilità	<0.5	mg/L
Ioni ammonio (NH ₄ ⁺)	<0.02	mg/L
Nitriti (NO ₂ ⁻)	<0.002	mg/L
Ioni fluoruro (F ⁻)	1.3	mg/L
Ioni cloruro (Cl ⁻)	<1.0	mg/L
Nitrati (NO ₃ ⁻)	0.6	mg/L
Solfati (SO ₄ ⁻)	9	mg/L
Radon	246	Bq/L

Tabella 1: Caratteristiche chimico-fisiche delle acque termali di Merano

Metodi

Pazienti

È stato condotto uno studio prospettico comparativo che ha coinvolto 90 pazienti allergici in cura presso le Terme di Merano da marzo 2015 a ottobre 2015, di età compresa tra 14 e 80 anni, di entrambi i generi.

Il principale criterio di inclusione era la stenosi respiratoria nasale, valutata mediante anamnesi, questionario Visual Analogue Scale in 10 punti ed esame obiettivo ORL.

I pazienti inclusi nello studio erano affetti da rinite allergica perenne, diagnosticata mediante prick-test; di questi, 36 pazienti erano monosensibili a Dermatophagoides e 54 erano polisensibili. Nessun paziente arruolato soffriva di rinite vasomotoria da acido acetil-salicilico, né di asma, né altre patologie sistemiche note.

I pazienti affetti da rinite infettiva acuta e poliposi nasale al momento dell'arruolamento sono stati esclusi. Inoltre sono stati esclusi pazienti che avevano eseguito terapia farmacologica con vasocostrittori e corticosteroidi topici, FANS, corticosteroidi sistemici, mucolitici nelle ultime 2 settimane.

Lo studio è stato condotto su un gruppo (A) di 54 soggetti trattati con acque termali oligominerali radioattive e un gruppo (B) di controllo di 36 soggetti, selezionati mediante gli stessi criteri, ma trattati con terapia topica con spray nasale corticosteroidico (Mometasone) per 14 giorni, 2 spruzzi per narice al mattino, equivalenti a 100 µg al giorno. I pazienti del gruppo A hanno seguito 14 giorni di terapia inalatoria a base di vapori a 38°C di temperatura erogati a 20 cm di distanza dal volto del soggetto, distribuiti dall'apparecchio in micelle di 8-10 µm, che si fermano alla mucosa delle vie aeree superiori. Questo trattamento era seguito da aerosol della stessa acqua termale in micelle di 2-4 µm che raggiungono le vie aeree inferiori. Ogni seduta di trattamento durava 10 minuti di tempo.

Al momento della visita di arruolamento, sono stati raccolti i dati anagrafici, la storia clinica ed è stato eseguito un esame obiettivo ORL.

I pazienti di ambedue i gruppi sono stati valutati prima e dopo il trattamento attraverso la compilazione del questionario Sino-Nasal Outcome Test (SNOT score) per definire il livello percepito di stenosi nasale, prurito, rinorrea, irritazione congiuntivale [8,9]; mediante la rinomanometria anteriore dinamica con studio bilaterale del flusso e della resistenza e la misura del tempo di clearance muco-ciliare. Inoltre è stato condotto un esame citologico del materiale ottenuto con brushing o scraping al terzo medio del turbinato inferiore.

Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati preventivamente informati e hanno espresso il consenso a partecipare; il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Sanitario delle Terme di Merano.

Rinomanometria anteriore

La funzionalità ventilatoria nasale è stata valutata tramite rinomanometria anteriore dinamica secondo i criteri convalidati [10], utilizzando il modello ATMOS Rhinomanometer 300. Sono stati registrati da 3 a 5 atti respiratori a pressione fissa transnasale di 150 Pa, compiuti a bocca chiusa con paziente seduto. Sono stati valutati i valori del **flusso**, espresso in *cm cubici/secondo*, e della **resistenza**, espressa in *Pascal*, della fossa nasale destra, di quella sinistra e il valore complessivo. La resistenza totale è stata calcolata combinando le resistenze delle 2 narici nella formula seguente:

$$R_{tot} = R_{left} \times R_{right} / (R_{left} + R_{right})$$

Trasporto muco-ciliare

I pazienti con patologia rino-sinusale presentano spesso una diminuita clearance muco-ciliare [11], valutata come un aumento del tempo di trasporto muco-ciliare, espresso in *minuti primi*.

Il tempo di trasporto muco-ciliare è stato calcolato posizionando una polvere tracciante alla testa del turbinato inferiore; tramite faringoscopia diretta si individuava poi il transito del tracciante dalla parete posteriore della faringe. La polvere di carbone utilizzata si comporta come materiale inerte non solubile, aderente alla mucosa e trasportata passivamente dal movimento del muco e delle cilia [12].

Per ogni paziente, è stato calcolato il tempo di trasporto muco-ciliare come la media dei valori ottenuti nelle due fosse nasali.

Citologia nasale

Il rinocitogramma di un soggetto sano è costituito dalle cellule che normalmente compongono l'epitelio pseudostratificato ciliato: cellule colonnari, mucipare e basali. L'aumento delle cellule caliciformi mucipare e la presenza di altri tipi cellulari, quali granulociti neutrofilici, eosinofili e mastociti, ife fungine e batteri, forniscono una indicazione di patologia infiammatoria nasale.

In questo studio il prelievo citologico è stato eseguito mediante *brushing o scraping* a livello del terzo medio del turbinato inferiore, bilateralmente. Il materiale cellulare è stato poi trasferito e disteso su un vetrino portaoggetto e colorato con colorazione rapida May-Grunwald -Giemsa Quick Stain. Una volta montati i vetrini, si è proceduto all'osservazione al microscopio ottico a 100x e alla valutazione quantitativa delle popolazioni cellulari, dividendo l'area del vetrino in 6 campi.

Analisi statistica

Lo studio è stato impostato su un confronto tra fase pre- e fase post-trattamento basato su criteri clinici oggettivi. Il confronto è stato condotto tra il gruppo A di 54 soggetti trattati con acque termali oligominerali radioattive e il gruppo B di controllo di 36 soggetti, selezionati mediante gli stessi criteri, ma trattati con terapia topica con spray nasale corticosteroidico (mometasone) per 14 giorni.

I risultati dei valori di flusso, resistenza rilevati alla rinomanometria dinamica e i valori del tempo di trasporto muco-ciliare sono stati suddivisi in quartili e ne è stata valutata la significatività statistica mediante test di Wilcoxon.

Le variazioni delle singole popolazioni cellulari all'analisi citologica sono espresse come media del numero di cellule rinvenute su ogni vetrino per ciascuno dei gruppi di pazienti in esame ed è stata valutata la significatività statistica mediante test di Wilcoxon.

Risultati

L'analisi dei risultati è stata condotta analizzando i soli soggetti che hanno completato il trattamento e si sono sottoposti alle visite di arruolamento e di controllo.

Il punteggio rilevato tramite la compilazione del questionario SNOT-score risulta diminuito sia nei pazienti trattati con acque termali, in cui da una media di 29 punti passa a 20, sia nei pazienti trattati con mometasone spray nasale, passando da una media di 38 a 22.

	<i>pre trattamento</i>	<i>post trattamento</i>	<i>p</i>
SNOT score pz. terme	20/29/36	16/20/26	0,00000344
SNOT score pz. mometasone	29/38/45	15/22/29	0,0000211

Tabella 2: La tabella mostra il calcolo statistico secondo il test di Wilcoxon per lo SNOT score espresso in valori assoluti. Nei pazienti trattati con acque termali, la media passa da 29 punti pre-trattamento a 20 punti post-trattamento. Anche nei pazienti che hanno seguito terapia con mometasone spray la media diminuisce, passando da 38 a 22. In entrambe le distribuzioni il *p* è inferiore a 0,05

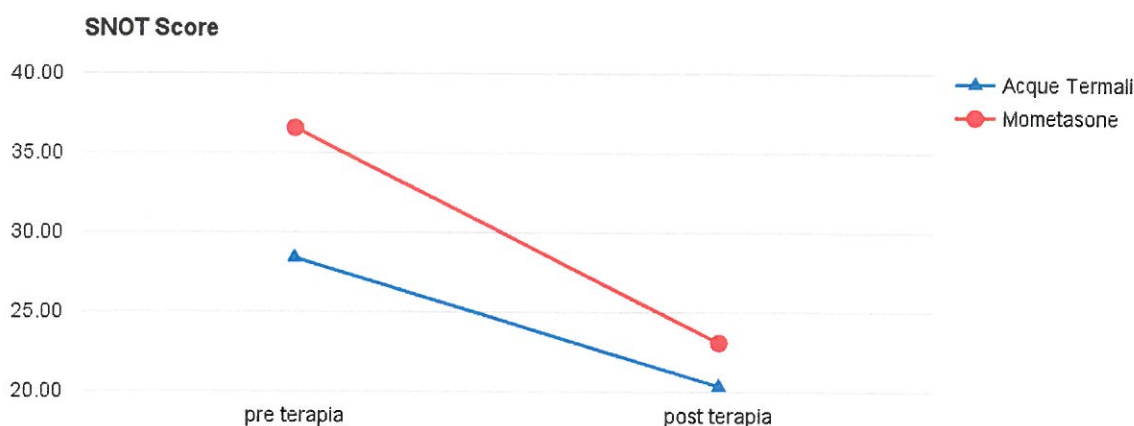


Figura 1: il grafico mostra il valore dello SNOT score. Nei pazienti trattati con acque termali la media passa da 29 punti pre-trattamento a 20 punti dopo il trattamento. Anche nei pazienti che hanno seguito la terapia con mometasone spray la media diminuisce, passando da 38 a 22.

Per quanto riguarda i dati di flusso e resistenza combinati (fossa nasale destra + sinistra) ottenuti alla rinomanometria anteriore. Nel gruppo trattato con terapia termale si è assistito a un aumento del flusso passato da una media di 482 cc/s a 528 cc/s (+ 9,54%). Nel gruppo trattato con mometasone ($p=0,049$) il flusso è passato da una media di 470 Pa/s a 492 Pa/s (+ 4,68%).

La resistenza nel gruppo trattato con acque termali è risultata diminuita, passando da una media di 0,25 Pa/cc a 0,23 Pa/cc (- 8,0%) ($p=0,76$); nel gruppo trattato con mometasone la resistenza, da una media pre-trattamento di 0,34 Pa/cc a 0,26 Pa/cc (-23,5%) ($p=0,093$).

Per quanto riguarda i dati del tempo di trasporto muco-ciliare, la media del MCT time è migliorata in maniera significativa nel gruppo acque termali ($p=0,0000012$) e nel gruppo mometasone ($p=0,00324$). La media del MCT è diminuita da 13 a 12 minuti nel gruppo A e da 14 a 13 minuti nel gruppo B di controllo.

		pre trattamento	post trattamento	p
Flusso (cc/s)	Sinistra (N=46)	176/234/340	180/250/436	0,041
	Destra (N=46)	152/246/332	116/234/376	0,796
	Totale (N=46)	340/482/676	328/528/756	0,168
Resistenza (Pa/cc)	Sinistra (N=41)	0,385/0,55/0,765	0,335/0,46/0,815	0,334
	Destra (N=41)	0,3975/0,55/0,8625	0,3675/0,48/0,8025	0,721
	Totale (N=41)	0,1975/0,25/0,405	0,17/0,23/0,44	0,76
Trasporto mucociliare (N=41) (minuti)		12,375/13/14	11/12/12,25	0,000001208

Tabella 3: La tabella mostra i risultati dell'analisi statistica condotta mediante test di Wilcoxon confrontando i valori di flusso e resistenza alla rinomanometria e i valori del trasporto muco-ciliare prima e dopo il trattamento con acque termali. Nei 46 soggetti in studio, si può notare l'aumento del flusso combinato (destra + sinistra) successivo al trattamento termale, passando la mediana da 482 cc/s prima delle inalazioni a 528 cc/s dopo le inalazioni (con $p=0,68$). I valori si riferiscono al primo quartile/mediana/terzo quartile.

		pre trattamento	post trattamento	p
Flusso (cc/s)	Sinistra (N=36)	110/188/232	190/268/460	0,078
	Destra (N=36)	114/220/388	228/240/296	0,495
	Totale (N=36)	352/470/604	474/492/602	0,049
Resistenza (Pa/cc)	Sinistra (N=36)	0,56/0,68/0,965	0,32/0,5/0,77	0,142

	Destra (N=36)	0,34/0,62/0,87	0,40/0,55/0,65	0,151
	Totale (N=36)	0,20/0,34/0,42	0,22/0,26/0,29	0,093
Trasporto mucociliare (N=41) (minuti)		13,0/14,0/15,0	12,0/13,0/14,0	0,00324

Tabella 4: La tabella mostra i valori rilevati alla rinomanometria e quelli della clearance muco-ciliare nei pazienti trattati con spray nasale al mometasone. Dopo il trattamento, si rileva un aumento del flusso (dx + sx) passando la mediana da 470 cc/s a 492 cc/s con $p=0,049$; il valore della resistenza da 0,34 si riduce a 0,26 Pa/cc con $p=0,093$. Il tempo di trasporto muco-ciliare passa da 14 minuti a 13 con $p=0,00324$. I valori si riferiscono al primo quartile/mediana/terzo quartile.

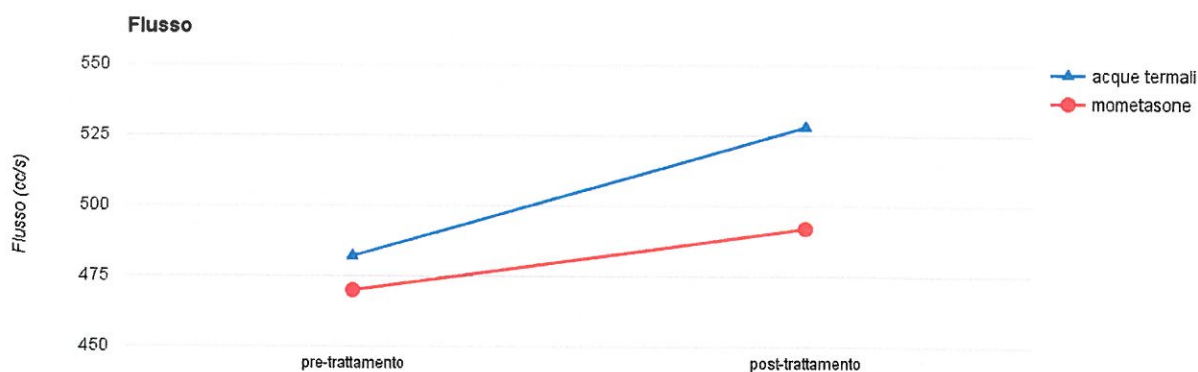


Figura 2: Nel gruppo trattato con terapia termale (54 soggetti) si è assistito a un aumento del flusso, passato da una media di 482 a 528 cc/s (+9,54%). Nel gruppo trattato con mometasone (36 soggetti) il flusso è passato da 470 a 492 cc/s (+4,68%).

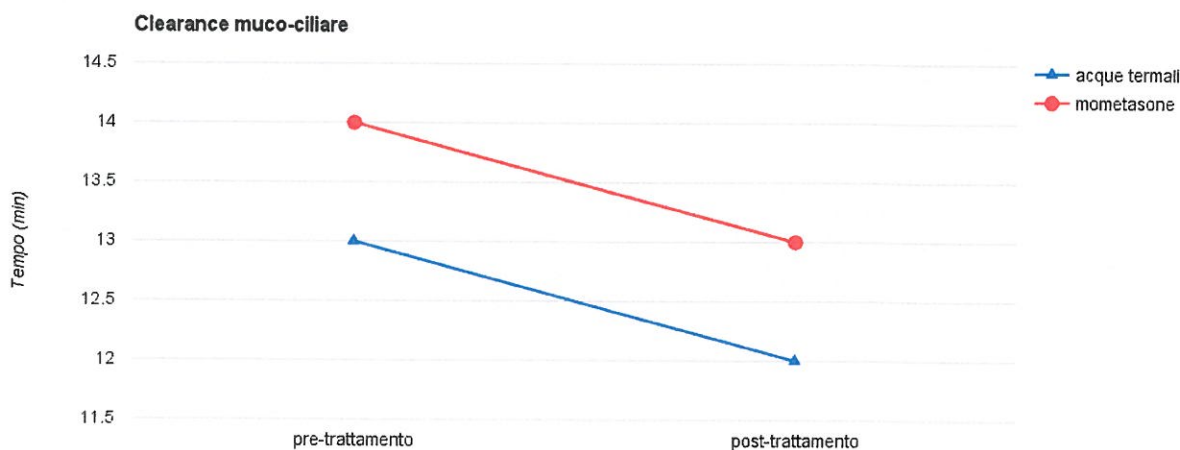


Figura 3: La resistenza rilevata alla rinomanometria anteriore risulta diminuita nel gruppo trattato con acque termali, passando da una media di 0,25 a 0,23 Pa x s/cc; nel gruppo trattato con mometasone la resistenza media pre-trattamento di 0,34 Pa x s/cc è passata a 0,26 Pa x s/cc.

Figura 4: Il grafico mostra la variazione del tempo di clearance muco-ciliare, indice diretto della funzione di clearance muco-ciliare. La media è passata da 13 a 12 minuti nel gruppo che ha eseguito la terapia termale e da 14 a 13 minuti nel gruppo trattato con mometasone.

Per quanto riguarda l'analisi citologica, nei pazienti trattati con acque termali (46 casi) si è assistito a un aumento del numero di cellule ciliate, passate da una media di 30 a 33,47 per campo microscopico e anche a una diminuzione dei neutrofili (da 8 a 4 per campo microscopico) e degli eosinofili (da 0,26 a 0,065 in media per campo microscopico). I pazienti trattati con mometasone hanno mostrato, sia aumento delle cellule ciliate (da 25,7 a 30 per campo

microscopico) sia diminuzione delle cellule caliciformi mucipare (da 30 a 27,4 per campo microscopico).

	<i>pre trattamento</i>	<i>post trattamento</i>	<i>p</i>
Ciliate	30	33,47	0,421
Caliciformi mucipare	27,82	29,5652	0,484
Neutrofili	8,13	4,78	0,187
Eosinofili	0,26	0,065	0,08
Basofili	0	0	
Mastociti	0,021	0	1
Macrofagi	0	0,21	1
Linfociti	0	0	
Batteri	0	0	
Funghi	0	0	

Tabella 5: La tabella analizza secondo il test di Wilcoxon i risultati dell'esame citologico dei pazienti che hanno seguito il trattamento con acque termali. Il campione di pazienti ha consentito di ottenere dati significativi per quanto riguarda le cellule ciliate, caliciformi mucipare, i neutrofili e gli eosinofili. È indicata la media di ciascun tipo di cellule per campo, considerando l'intero gruppo di 46 pazienti. Le cellule ciliate sono aumentate, da una media di 30 a 33,47; le cellule caliciformi mucipare (considerando anche la deviazione standard, qui non riportata) restando circa pari (da circa 28 a 29,5) e i neutrofili quasi si dimezzano ($p=0,187$) e gli eosinofili diminuiscono da una media di 0,26 a 0,065 ($p=0,08$).

	<i>pre trattamento</i>	<i>post trattamento</i>	<i>p</i>
Ciliate	25,71	30	0,536
Caliciformi mucipare	30	27,14	0,808
Neutrofili	6,28	6,28	1
Eosinofili	0,071	0,071	1
Basofili	0	0	
Mastociti	0	0	
Macrofagi	0	0,07	1
Linfociti	0	0	
Batteri	0	0	
Funghi	0,14	0	1

Tabella 6: La tabella mostra i risultati dell'esame citologico sui 36 pazienti trattati con mometasone. I valori sono stati analizzati mediante il test di Wilcoxon, che ha dato risultati significativi per quanto riguarda le cellule ciliate e caliciformi mucipare. In particolare, la media delle cellule ciliate per campo è aumentata da 25,71 a 30; la media delle cellule caliciformi è diminuita da 30 a 27,14.



Figura 5: rinospatia mucipara, pre-trattamento



Figura 6: rinocitogramma normale, prevalenza di cellule ciliate (post-trattamento)

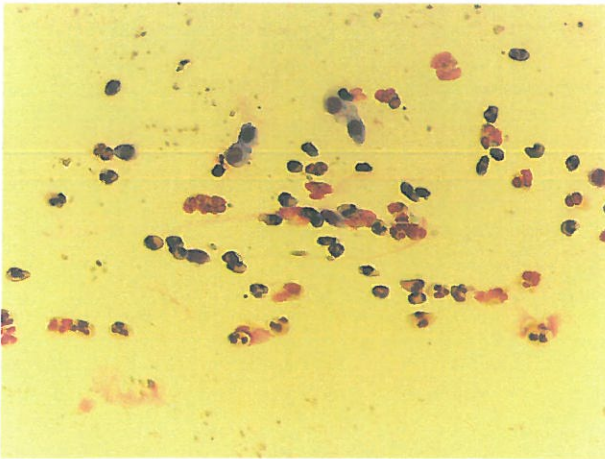


Figura 7: rinospatia neutrofila, pre-trattamento

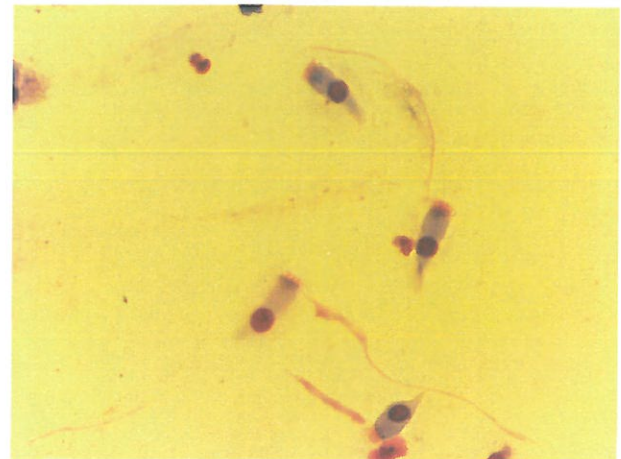
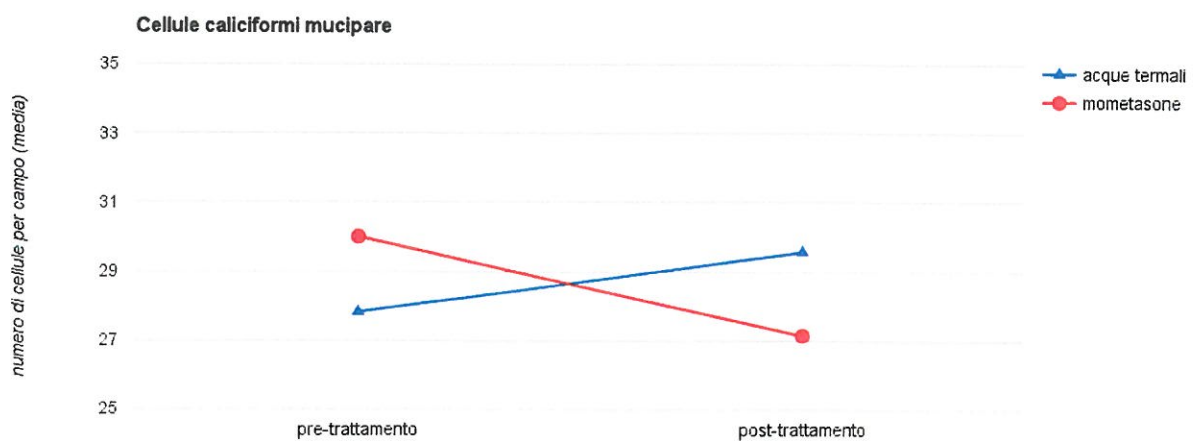
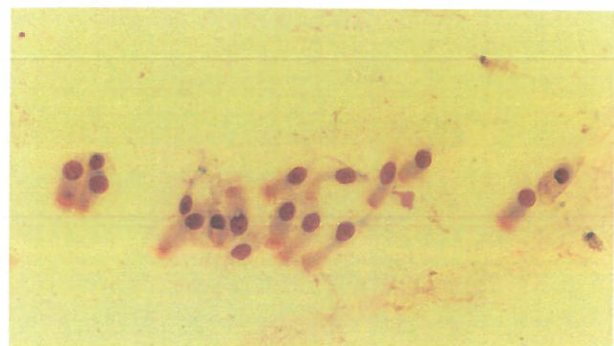
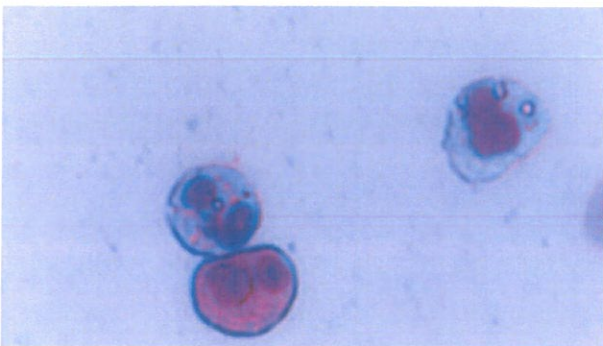


Figura 8: prevalenza di cellule ciliate (post-trattamento)



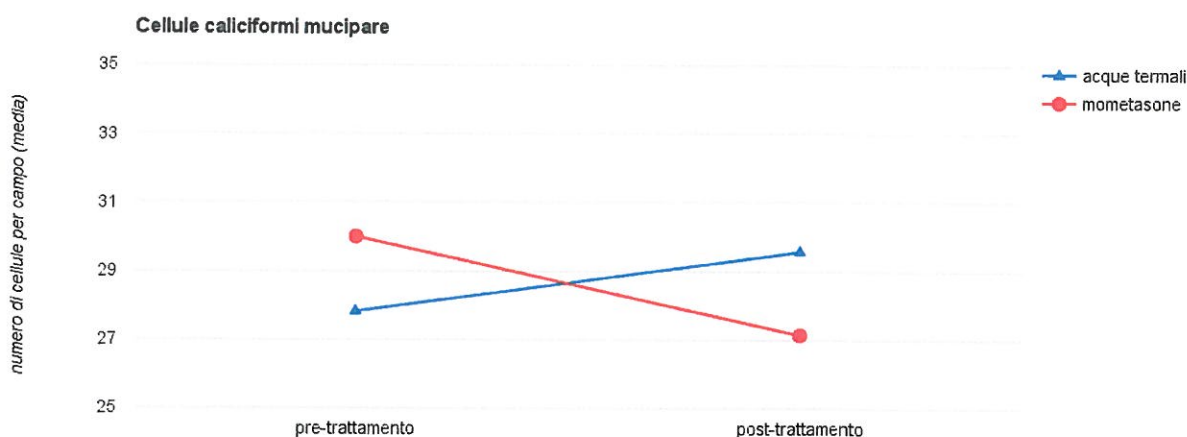


Figura 12: la popolazione di cellule mucipare nei pazienti trattati con terapia termale è rimasta sostanzialmente stabile; è diminuita nei pazienti trattati con mometasone (da 30 a 24,7 per campo)

Conclusioni

L'insufflazione nasale con soluzioni saline viene raccomandata come trattamento complementare della rinite allergica in diversi studi e linee guida internazionali [13-18]. La sua efficacia è stata ben stabilita in una meta-analisi [19]. Essa ha compreso dieci studi prospettici randomizzati per un totale di 400 pazienti. La meta-analisi era stata condotta rispetto ai parametri "score sintomatologico nasale", "utilizzo di medicinali", "tempo di trasporto muco-ciliare" e "qualità della vita" in termini di miglioramento assoluto tra la situazione pre-trattamento e quella post-trattamento. La review mostrava che le insufflazioni nasali con soluzione fisiologica in pazienti con rinite allergica risultavano in un miglioramento dei sintomi, della qualità della vita e tempo di trasporto muco-ciliare, secondo parametri soggettivi e oggettivi nei bambini, negli adolescenti, negli adulti incluse le donne in gravidanza. Tuttavia l'eterogeneità degli studi analizzati nei confronti del genere e della posologia di somministrazione delle diverse soluzioni (isotonica, ipertonica) stimola a eseguire ulteriori studi nel futuro riguardanti la concentrazione salina più efficace e la modalità di applicazione del lavaggio nasale.

Un'altra meta-analisi [20] sull'efficacia del trattamento termale nelle patologie delle vie aeree superiori è stata recentemente pubblicata. Vi erano inclusi 13 studi, 7 dei quali erano randomizzati e di tipo caso-controllo. Veniva utilizzata una soluzione isotonica di cloruro di sodio per i gruppi di controllo e acqua potabile o distillata per il gruppo placebo. Le review concludono che le acque termali non presentano solo funzione di lubrificazione e diluizione del muco irritante, ma anche piena funzione terapeutica come indicato da parametri oggettivi quali il miglioramento del MCT, del flusso nasale e della resistenza e della concentrazione di IgE.

Al momento vi è scarsità di studi che confrontano utilizzando parametri oggettivi le terapie farmacologiche più in uso con la terapia termale.

Lo studio ha dimostrato che un trattamento con inalazione di acque termali idrofluoriche radioattive della durata di 2 settimane ha determinato un obiettivo miglioramento a livello clinico e citologico nei pazienti in esame, comparabile a quello che si ottiene con uso di spray nasale al mometasone. In particolare, grazie all'inalazione di acque termali si è assistito a un miglioramento del flusso nasale bilaterale e quindi una diminuzione della resistenza al flusso.

Anche la funzione di trasporto muco-ciliare viene modificata dalla terapia termale: il tempo di clearance risulta diminuito in maniera analoga alla terapia con mometasone.

L' esame citologico ha dimostrato l'effetto della terapia termale su diverse popolazioni cellulari. In particolare ha mostrato la sua efficacia nel ripristino di una corretta funzione muco-ciliare, in quanto ha provocato un aumento delle cellule ciliate e una stabilizzazione della popolazione delle cellule caliciformi mucipare. Inoltre la terapia termale ha contribuito alla remissione della flogosi cronica, in quanto la popolazione neutrofila e eosinofila è diminuita nella fase successiva al trattamento.

Lo SNOT-score, diminuito sia in seguito al trattamento con acque termali che a quello con mometasone, ha dimostrato i benefici della terapia termale rispetto alla percezione soggettiva dei sintomi della rinite allergica.

Il ciclo di inalazioni termali è stato ben tollerato, senza effetti collaterali riportati dai pazienti; tra i pazienti trattati con il farmaco steroideo 2 hanno riferito un prurito piuttosto fastidioso e 3 pazienti trattati hanno riferito invece la comparsa secondaria di una modesta epistassi.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse rispetto alla stesura e pubblicazione di questo articolo e di non aver ricevuto finanziamenti da soggetti interessati.

Bibliografia

1. Wheatley L M, Togias A: Allergic Rhinitis. *N Engl J Med.* 2015; 372: 456-463.
2. Giavina-Bianchi P, Agondi R, Stelmach R, Cukier A, Kalil J: Fluticasone fluroate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4: 465-472.
3. Scadding G K. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child.* 2015 June; 100: 576-582.
4. Solelhac G, Charpin D. Management of allergic rhinitis. *F1000 Prime report.* 2014;6:94.
5. Ottaviano G, Marioni G, Staffieri C, Giacomelli L, Marchese-Ragona R, Bertolin A, Staffieri A. Effects of sulfurous, salty, bromic, iodine thermal water nasal irrigations in nonallergic chronic rhinosinusitis: a prospective, randomized, double-blind, clinical and cytological study. *American Journal of Otorhinolaryngology.* 2011;32: 235-9
6. Passali D, De Corso E, Platzgrummer S, Streitberger C, Lo Consulo S, Nappi G, Passali G C, Bellussi L: SPA therapy of upper respiratory tract inflammation. *Eur Arch Otorhinolaryngology.* 2013;270: 565-70.
7. Staffieri A, Abramo A: Sulphurous-arsenical-ferruginous (thermal) water inhalations reduce nasal respiratory resistance and improve mucociliary clearance in patients with chronic sino-nasal disease: preliminary outcomes, *Acta Oto-Laryngologica.* 2007 127: 613-617.
8. De Conde A S, Mace J C, Bodner T, Hwang P H, Rudmik L, Soler Z M, Smith T L: SNOT-22 quality of life domains differentially predict treatment modality selection in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4: 972-979.
9. De Conde A S, Mace J C, Alt J A, Rudmik L, Soler Z M, Smith T L: Longitudinal improvement and stability of the SNOT-22 survey in the evaluation of surgical management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5: 233-239.
10. Eccles EA Guide to practical aspects of measurement of human nasal airflow by rhinomanometry. *Rhinology* 2011; 49:2-10.
11. Cohen NA Sinonasal mucociliary clearance in health and disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2006; 196:20-6.
12. Passali D, Mezzedimi C, Passali GC, Nuti D, Bellussi L. The role of rhinomanometry, acoustic rhinometry and mucociliary transport time in the assessment of nasal patency. *Ear Nose Throat J* 2000; 79:397-400.
13. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 3:466-476.
14. Garavello W, Romagnoli M, Sordo L, et al. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: A randomized study. 2003; *Pediatr Allergy Immunol* 2:140-143.
15. Garavello W, Di Berardino F, Romagnoli M, et al. Nasal rinsing with hypertonic solution: An adjunctive treatment for pediatric seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 4:310-314.
16. Garavello W, Somigliana E, Acaia B, et al. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: A randomized study. 2010. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 2:137-141.
17. Li H, Sha Q, Zuo K, et al. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2009;1:50-55, 2009.
18. Rogkakou A, Guerra L, Massacane P, et al. Effects on symptoms and quality of life of hypertonic saline nasal spray added to antihistamine in persistent allergic rhinitis - A randomized controlled study 2005; *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 9:353-356.
19. Hermelingmeier KE, Weber RK, Hellmich M, Heubach CP, Mösges R. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:119-125.
20. Keller S, König V, Mösges R: Thermal water applications in the treatment of upper respiratory tract diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy (Cairo)* 2014; 2014 943824.