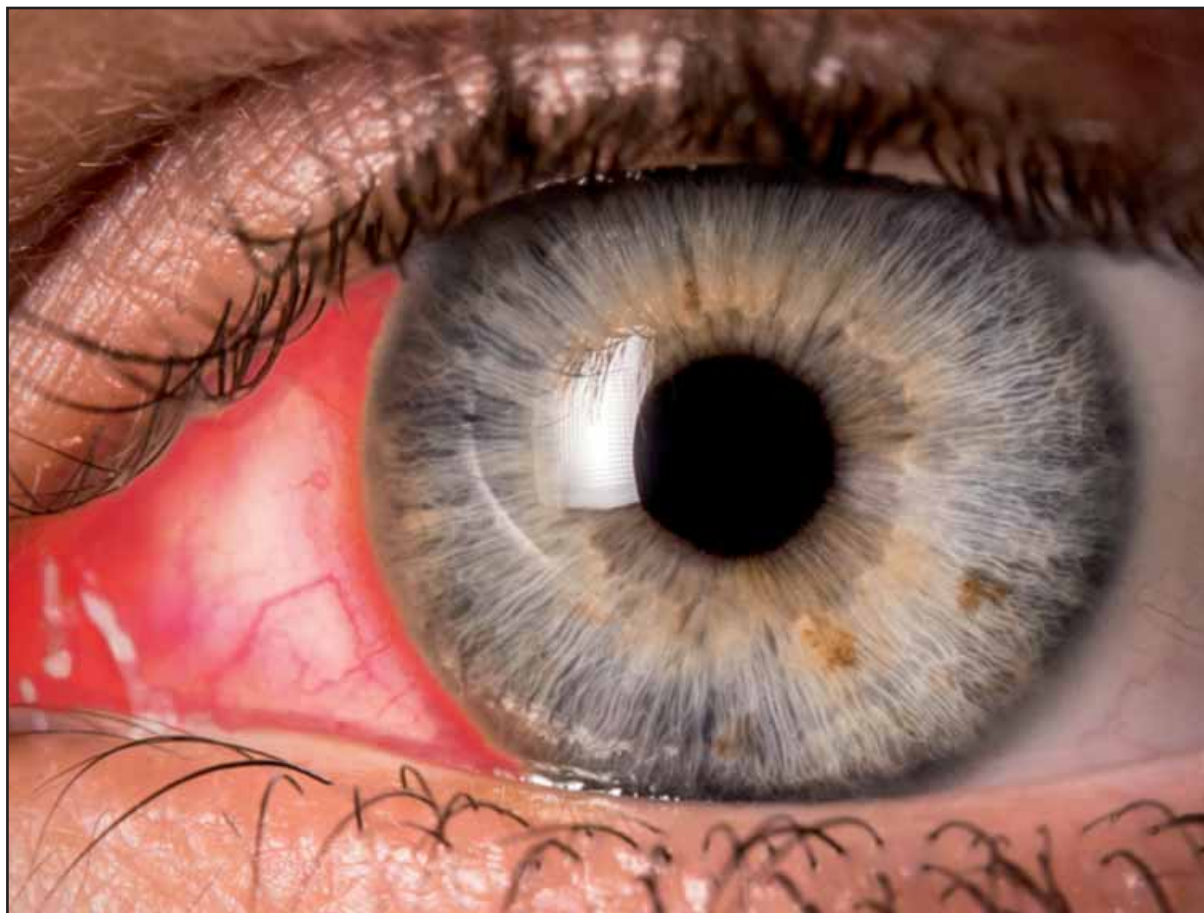


Numero 228 **Minuti**

ORGANO DELLA FONDAZIONE INTERNAZIONALE MENARINI



IN QUESTO
NUMERO: **Valutazione del dolore oculare**
Diagnosi e trattamento del carcinoma ovarico
Attuali concetti sulla rinosinusite acuta dell'adulto



A pagina 3 della rivista sono elencate le attività della
Fondazione Internazionale Menarini
rivolte ai Medici per il mese di Settembre 2017

Minuti

ORGANO DELLA FONDAZIONE
INTERNAZIONALE MENARINI

Giugno 2017 - Anno XLI n. 6



American Family Physician

Editorial material translated and reprinted in the issue from articles published in American Family Physician, a publication of the American Academy of Family Physicians.

Copyright 2016 American Academy of Family Physicians. All rights reserved.

Reproduction in any manner, in any language, in whole or in part without the prior written permission of the American Academy of Family Physicians is expressly prohibited.

Minuti

Direttore Responsabile: **Lorenzo Gualtieri**
Direttore Scientifico: **Alessandro Casini**

Proprietà, redazione e gestione abbonamenti:

Fondazione Internazionale Menarini

Centro Direzionale Milanofiori

Edificio L - Strada 6

I-20089 Rozzano (Milan, Italy)

e-mail: milan@fondazione-menarini.it

<http://www.fondazione-menarini.it>

Gli articoli tradotti e riprodotti in questo numero sono tratti da American Family Physician, una pubblicazione di American Academy of Family Physicians.

© Copyright 2016 American Academy of Family Physicians.

TUTTI I DIRITTI RISERVATI IN INGLESE E ITALIANO
La riproduzione in qualunque modo, in qualunque lingua, parziale o integrale è espressamente vietata senza autorizzazione scritta di American Family Physician.

Riproduzione, anche parziale, vietata.

Periodico mensile

Proprietà: Fondazione Internazionale Menarini,

Via Sette Santi, 3 - Firenze

Reg. Trib. di Firenze n.2589 del 16/6/77.

Progetto grafico e impaginazione: 

Stampa: MEDIAGRAF S.p.A.

Selezione da **American Family Physician***

Sommario

- **Valutazione del dolore oculare** p. 5
Matthew Pflipsen,
Mariama Massaquoi, Suzanne Wolf.
- **Diagnosi e trattamento
del carcinoma ovarico** 19
Chyke A. Doubeni,
Anna R. B. Doubeni, Allyson E. Myers.
- **Attuali concetti sulla
rinosinusite acuta dell'adulto** 35
Ann M. Aring, Miriam M. Chang.



Attività della Fondazione Internazionale Menarini

www.fondazione-menarini.it/news/news.htm

- **New Frontiers to Beat Cardiovascular Disease**
Rome (Italy) - September 7/8
- **II International Symposium
Menarini Foundation - EULAP -
Pain management: unmet needs in acute pain**
Barcellona (Spagna) - September 14/16
- **Cardiology of Today and Tomorrow -
Prepared for the Future**
San Pietroburgo (Russia) - September 21/23
- **Risky crossroad: diabetes, coronary artery
disease and heart failure**
Belgrado (Serbia) - September 28/30

Valutazione del dolore oculare

MATTHEW PFLIPSEN, MARIAMA MASSAQUOI, SUZANNE WOLF, Tripler Army Medical Center, Honolulu, Hawaii USA

Problemi all'occhio sono responsabili del 2-3% di tutte le visite condotte a livello ambulatoriale o in un pronto soccorso. Le più comuni condizioni oculari che possono causare dolore sono congiuntiviti, abrasioni corneali, orzaiolo; alterazioni oculari più gravi comprendono glaucoma ad angolo acuto, cellulite orbitaria, cheratite erpetica. La raccolta anamnestica deve focalizzarsi su alterazioni della capacità visiva, sensazione di corpi estranei, fotofobia e sui sintomi associati, come ad esempio cefalea. L'esame obiettivo deve comprendere una valutazione dell'acutezza visiva ed un esame sistematico di congiuntiva, palpebre, sclera, cornea, pupille, camera anteriore, uvea anteriore. È spesso necessaria una valutazione più approfondita, condotta mediante colorazione con fluoresceina e tonometria. Il dolore oculare può essere la prima manifestazione di un'emergenza oftalmica, ed il medico deve valutare l'opportunità di inviare il paziente ad uno specialista. Alcune condizioni specifiche che necessitano l'intervento di un oftalmologo comprendono glaucoma ad angolo acuto, neurite ottica, cellulite orbitaria, sclerite, uveite anteriore, cheratite infettiva. (*Am Fam Physician*. 2016; 93 (12): 991-998. Copyright© 2016 American Academy of Family Physicians).

Problemi a livello dell'occhio sono responsabili del 2-3% di tutte le visite condotte a livello ambulatoriale o presso un pronto soccorso.^{1,2} Congiuntiviti, abrasioni corneali e orzaiolo sono responsabili di più del 50% dei problemi all'occhio.^{1,2} Le alterazioni responsabili di dolore oculare possono essere classificate in base all'area anatomica di interessamento; nella maggior parte dei casi la struttura interessata è la cornea. La maggior parte delle condizioni che possono causare dolore oculare è associata a segni e sintomi oculari; una familiarità con la diagnosi differenziale consente al medico di affrontare in maniera appropriata l'anamnesi e l'esame obiettivo (Tabella 1³⁻²⁰ e Tabella 2¹¹).

Anamnesi

La valutazione anamnestica iniziale deve riguardare eventuali diminuzioni o alterazioni della capacità visiva. Il riscontro di dolore oculare associato ad una diminuzione della capacità visiva impone l'intervento immediato di un oftalmologo.

Una sensazione di corpo estraneo suggerisce un'alterazione corneale, come ad esempio abrasioni corneali, ritenzione di un corpo estraneo, o una cheratite.³ Una sensazione di bruciore, di sfregamento o di sabbia negli occhi risulta invece più frequentemente associata a congiuntivite.⁴

Nella valutazione di una cheratite il medico deve indagare l'eventuale utilizzazione di lenti a contatto, nonché le pratiche di utilizzazione delle lenti. Più specificamente, la raccolta anamnestica deve comprendere le ore giornaliere di utilizzazione delle lenti; l'abitudine ad utilizzare le lenti a contatto durante le ore notturne; i protocolli di igiene; l'utilizzazione

di acqua del rubinetto per il risciacquo; l'abitudine ad indossare le lenti durante il nuoto, bagni caldi o docce. La cheratite batterica e la cheratite da *Acanthamoeba* sono associate ad una utilizzazione o ad una conservazione inappropriate delle lenti a contatto.^{12,21,22}

La fotofobia può essere un segno di un interessamento corneale.³ La maggior parte delle forme di cheratite è associata a fotofobia e dolore oculare; tali sintomi possono tuttavia manifestarsi anche in pazienti affetti da uveite anteriore e meno frequentemente in pazienti con cefalea emicranica.^{5,23} Il riscontro di cefalea associata a dolore oculare può suggerire alterazioni oftalmologiche e neurologiche, come glaucoma ad angolo acuto, sclerite, cefalea "a grappolo", e meno frequentemente cefalea emicranica.^{3,5} La cefalea a grappolo si può manifestare con grave dolore oculare monolaterale, ptosi, iniezione congiuntivale ipsilaterale, cefalea.^{5,6}

In un paziente affetto da determinate alterazioni oculari occorre prendere in considerazione la presenza di alcune patologie sistemiche. Uno studio, ad esempio, ha descritto patologie reumatologiche associate nel 50% dei pazienti con sclerite.²⁰ Secondo un altro studio il 40% dei pazienti con neurite ottica sviluppa una sclerosi multipla nel corso dei successivi 10 anni.²⁴ Anche se l'uveite è idiopatica nel 60% dei casi, in presenza di uveite ricorrente o bilaterale il paziente va sottoposto ad esami alla ricerca di patologie infiammatorie sistemiche e di eziologie infettive.^{3,25}

Esame obiettivo

Per eseguire un esame obiettivo adeguato il medico

Tabella 1.
Selezione delle condizioni da prendere in considerazione nella diagnosi differenziale del dolore oculare: principali caratteristiche e opzioni terapeutiche

<i>Diagnosi</i>	<i>Principali caratteristiche</i>	<i>Opzioni terapeutiche</i>
Congiuntiva		
Congiuntivite batterica	Eritema della congiuntiva bulbare, essudazione purulenta con gonfiore bilaterale delle palpebre; no prurito; l'infezione da <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ha presentazione iperacuta con essudazione massiccia, dolore oculare, diminuita capacità visiva	Tutti i colliri con antibiotici ad ampio spettro sono efficaci L'esame culturale va condotto solo in casi gravi, nei casi in cui il paziente utilizza lenti a contatto, oppure quando il trattamento iniziale è inefficace
Congiuntivite virale	Eritema della congiuntiva palpebrale o bulbare, essudazione sierosa con scarso o nessun prurito; infezioni da adenovirus responsabili fino al 62% dei casi	Trattamento di supporto con garze fredde, anti-istaminici oculari, lacrime artificiali
Sclera		
Sclerite	Dolore grave e continuo che si aggrava con i movimenti degli occhi e che si irradia o causa cefalea; arrossamento oculare con sclera assottigliata e bluastria; diminuzione acutezza visiva 50% dei casi associati a patologie reumatologiche	Farmaci anti-infiammatori non-steroidi: ibuprofene 400-600 mg 3 volte al giorno; naproxene 250-500 mg 2 volte al giorno; indometacina 25 mg 2 volte al giorno Invio del paziente a un oftalmologo
Cornea		
Cheratite batterica	Arrossamento oculare, essudazione, fotofobia, diminuzione acutezza visiva Più comune in portatori di lenti a contatto I germi patogeni comprendono <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Serratia</i> ; un'essudazione giallastro-verdastra suggerisce infezione da <i>Pseudomonas</i>	Soggetti non portatori di lenti a contatto: colliri con antibiotici ad ampio spettro Portatori di lenti a contatto: interruzione dell'uso delle lenti; fluorochinoloni topici o colliri con aminoglicosidi Intervento di un oftalmologo per esame con lampada a fessura, eventuale esame culturale della cornea, attento <i>follow-up</i>
Abrasione corneale	Se l'abrasione deriva da traumi o corpi estranei la colorazione con fluoresceina fornisce solitamente un'immagine lineare; se l'abrasione deriva dall'utilizzazione di lenti a contatto la colorazione evidenzia una forma circolare	Colliri con anti-infiammatori non-steroidi In portatori di lenti a contatto, per prevenire superinfezione batterica aggiunta di fluorochinoloni topici o di colliri con aminoglicosidi Garze oculari non sono consigliate e possono essere pericolose
Sindrome da secchezza oculare	Brucciore, secchezza, sensazione di presenza di un corpo estraneo, lacrimazione eccessiva; solitamente interessamento bilaterale e cronico	Lacrime artificiali 4 volte al giorno come trattamento iniziale; nei casi refrattari al trattamento o nei casi gravi invio del paziente a un oftalmologo
Cheratite da parassiti	Più frequentemente responsabile l' <i>Acanthamoeba</i> ; fattori di rischio comprendono scarsa igiene nelle lenti a contatto, utilizzo di lenti a contatto mentre si nuota, oppure durante bagni e docce caldi Sintomi comprendono dolore oculare estremo, arrossamento e fotofobia, presenti per settimane; infiltrati a forma di anello sullo stroma corneale	Risultati esame culturale batterico negativi; condizione spesso non diagnosticata; la diagnosi va presa in considerazione quando antibiotici o antivirali non sono efficaci Se si sospetta una cheratite da parassiti: farmaci anti-infiammatori non-steroidi, interruzione dell'uso delle lenti a contatto, invio del paziente a un oftalmologo Utili a scopo diagnostico raschiamento oculare per esame culturale e ulteriore colorazione, microscopia diretta
Cheratite superficiale puntata	Infiammazione dell'epitelio corneale; immagini "puntate" alla colorazione con fluoresceina, opacità corneale Le cause comprendono utilizzazione di lenti a contatto, esposizione a luce ultravioletta intensa, sindrome da secchezza oculare, cheratopatia da esposizione	Utilizzatori di lenti a contatto: interruzione dell'uso delle lenti; lacrime artificiali più antibiotici topici nei casi gravi Cheratopatia da luce ultravioletta: colliri cicloplegici, unguenti con antibiotici, analgesici per via orale Cheratopatia da esposizione: lacrime artificiali, unguenti lubrificanti. Sindrome da secchezza oculare: si veda sopra
Cheratite virale	Infezione da virus herpes simplex: arrossamento oculare, blefarite, diminuzione acutezza visiva, fotofobia, <i>rash</i> vescicolare (palpebre), immagini dendritiche alla colorazione con fluoresceina, possibili ulcere corneali Herpes zoster oftalmico: simile all'infezione da herpes simplex ma possibili un <i>rash</i> vescicolare nel dermatomero V ₁ e i tipici sintomi prodromici dell'infezione da herpes zoster	Infezione da virus herpes simplex: gel oftalmico con ganciclovir 0,15% o colliri con trifluridina 1%; invio del paziente a un oftalmologo Herpes zoster oftalmico: acyclovir per via orale, 800 mg 5 volte al giorno, o valacyclovir, 100 mg 3 volte al giorno; invio del paziente a un oftalmologo

Informazioni tratte dalle referenze bibliografiche 3-20

segue

Tabella 1.*dalla pagina precedente***Selezione delle condizioni da prendere in considerazione nella diagnosi differenziale del dolore oculare: principali caratteristiche e opzioni terapeutiche**

<i>Diagnosi</i>	<i>Principali caratteristiche</i>	<i>Opzioni terapeutiche</i>
Camere anteriori		
Glaucoma ad angolo acuto	Camera anteriore poco profonda con aumento della pressione intraoculare; iniezione congiuntivale che si irradia verso l'esterno a partire dal limbo; associato a cefalea, nausea, vomito, dolore addominale; offuscamento della cornea o midriasi fissa	Invio urgente ad un oftalmologo Per ridurre la pressione intraoculare, mediante diminuzione della produzione di umore acqueo, tipicamente utilizzata un'associazione di farmaci: per via topica beta-bloccanti o alfa-2-agonisti, per via sistemica inibitori dell'anidasi carbonica Dopo la somministrazione dei farmaci le pressioni intraoculari ricontrollate ogni 30-60 minuti
Uvea		
Uveite anteriore	Fotofobia, miosi, iniezione congiuntivale che si irradia verso l'esterno a partire dal limbo, leucociti e segni di infiammazione della camera anteriore Spesso associata a patologie sistemiche, come spondilo-artropatie sieronegative, sarcoidosi, sifilide, artrite reumatoide, artriti reattive	Invio urgente del paziente a un oftalmologo In fase iniziale somministrazione topica di steroidi o di immunosoppressori, allo scopo di ridurre l'infiammazione oculare In presenza di episodi ricorrenti o bilaterali, e in assenza di sintomi sistemici, consigliata una valutazione diagnostica limitata: test per reagina plasmatica rapida, radiografia del torace, velocità di eritrosedimentazione, antigene leucocitico umano B27
Altre		
Cefalea a grappolo	Cefalea monolaterale, trafittiva, frontale o temporale; costrizione pupillare e/o ptosi; lacrimazione; iperemia congiuntivale omolaterale; rinorrea; proptosi; sudorazione al volto Solitamente dura minuti/ore, con recidive	Trattamento di prima scelta per la cefalea acuta a grappolo: sumatriptano o zolmitriptano, più ossigeno, 12-15 litri al minuto per 15 minuti, somministrati attraverso una maschera non da ri-respirazione
Neurite ottica	Dolore all'orbita con i movimenti degli occhi, difetto pupillare afferente relativo, diminuita visione cromatica, perdita acuta di capacità visiva (nell'arco di giorni) Associata a sclerosi multipla e a patologie sistemiche	Neurite ottica demielinizzante acuta: invio del paziente a un neurologo e a un oftalmologo, con ricovero in ospedale, corticosteroidi ad alte dosi Diagnosi tipicamente clinica; diagnosi posta più precocemente con esami di <i>imaging</i> mediante risonanza magnetica
Cellulite orbitaria	Limitazione della motilità extraoculare, dolore orbitario con i movimenti degli occhi, tumefazione delle palpebre e ptosi; sinusite paranasale associata	Invio del paziente a un oftalmologo e ricovero in ospedale; somministrazione per via endovenosa di vancomicina più ceftriaxone, cefotaxime, ampicillina/sulbactam, o piperacillina/tazobactam
<i>Informazioni tratte dalle referenze bibliografiche 3-20</i>		

deve avere familiarità con le principali caratteristiche anatomiche dell'occhio (Figura 1). Gli strumenti per la valutazione dell'anatomia e della funzione oculare che sono più frequentemente disponibili anche nell'ambulatorio del medico di base comprendono la tabella di Snellen, un tonometro, una sorgente luminosa focale, un sistema di colorazione con fluoresceina, una lampada di Wood. La Figura 2 illustra un approccio "a gradini" successivi per la valutazione di un caso di dolore oculare.

Valutazione funzionale

Capacità visiva

Tutti i pazienti che si presentano al medico lamentando dolore oculare devono essere sottoposti ad

una valutazione della capacità visiva. Il paziente deve essere in grado di leggere quanto riportato su una tabella di Snellen (<http://www.aafp.org/afp/2013/0815/p241.html#afp20130815p241-f1>) da una distanza di 6 m; tale esame rappresenta il test standard di valutazione dell'acutezza visiva. Deficit visivi grossolani possono essere valutati mediante test visivo del confronto. Il test perimetrico cinetico viene condotto utilizzando una sorgente luminosa rossa da 5 mm; la luce viene mossa verso l'interno partendo dai margini di ciascun campo visivo, fino a quando il paziente riesce a vedere l'oggetto. Per migliorare la sensibilità nell'individuare deficit del campo visivo tale esame può essere associato al più comune test del movimento di apertura delle dita. L'associazione tra i due esami

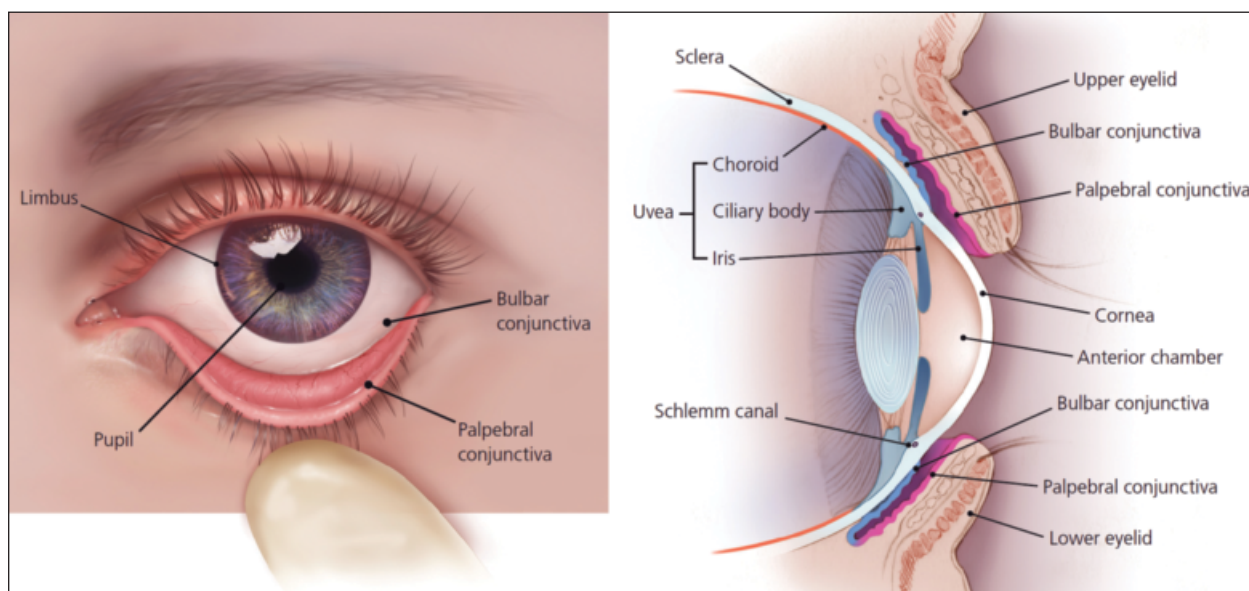


Figura 1. Anatomia dell'occhio

rappresenta il metodo più sensibile, tra quelli disponibili a livello del medico di base, per la ricerca di deficit del campo visivo.²⁶ Per l'individuazione di alterazioni meno evidenti, come ad esempio nei casi in cui occorra definire se la perdita visiva è diffusa, centrale o periferica, possono essere necessari esami più complessi che presuppongono l'intervento di un oftalmologo.

Le condizioni che possono causare dolore oculare e diminuzione dell'acutezza visiva comprendono glaucoma ad angolo acuto, cheratite da herpes simplex, neurite ottica e cellulite orbitaria. Il glaucoma ad angolo acuto può causare gravi difetti del campo visivo centrale²⁷; reperti simili sono possibili anche in pazienti con neurite ottica, che possono presentare una perdita di capacità visiva diffusa e centrale predominante a livello dell'occhio interessato.²⁸ Nel 10% dei casi di cheratite recidivante da herpes simplex virus l'acutezza visiva dell'occhio interessato risulta ridotta a 20/100.⁷ La maggior parte delle condizioni caratterizzate da dolore oculare associato a diminuzione della capacità visiva necessita dell'intervento di un oftalmologo.

Movimenti extraoculari

Per la valutazione dei movimenti extraoculari il paziente va istruito a fissare un oggetto con entrambi gli occhi, ed a seguire poi gli spostamenti di tale oggetto in almeno 4 direzioni diverse. Un aumento della pressione intraoculare da glaucoma ad angolo acuto può causare alterazioni della motilità dell'occhio, oppure dolore associato ai movimenti oculari.²⁹ Dolore associato ai movimenti oculari può essere presente anche in pazienti affetti da sclerite,

neurite ottica, cellulite orbitaria.

Valutazione anatomica

Strutture esterne

Il medico deve ricercare la presenza di infiammazione ed eritema delle palpebre, e deve prendere nota di qualsiasi lesione o alterazione. L'orzaiolo è caratterizzato da un nodulo infiammato e dolente alla palpazione, riscontrabile ad un'attenta osservazione della palpebra interna o esterna. Se si sospetta un'abrasione corneale occorre procedere con l'eversione della palpebra superiore, alla ricerca di corpi estranei. La cellulite orbitaria si presenta con eritema monolaterale, tumefazione, ptosi palpebrale, dolore in associazione ai movimenti oculari e diminuzione dell'acutezza visiva.⁸

A livello della palpebra e della regione circostante occorre ricercare zone di arrossamento o caratterizzate dalla presenza di vescicole. Vescicole congiuntivali o delle palpebre sono presenti in circa la metà dei pazienti con cheratite da herpes simplex,³⁰ mentre l'herpes zoster oftalmico determina dolore e lesioni vescicolari distribuite in un'area più ampia, corrispondente ad un dermatomero (Figura 3), e che possono interessare fronte, naso, palpebre superiori (territorio di distribuzione V₁ del nervo trigemino).^{9,29} La Figura 4 illustra i reperti riscontrabili all'esame con lampada a fessura in un paziente affetto da herpes zoster oftalmico.³¹

Congiuntiva

La congiuntiva è una sottile membrana mucosa che ricopre la faccia posteriore delle palpebre (con-

Tabella 2.
Reperti all'anamnesi e all'esame obiettivo che possono suggerire le diverse cause di dolore oculare

<i>Reperto</i>	<i>Possibili cause</i>
Anamnesi	
Utilizzazione lenti a contatto	Abrasioni corneali, cheratite, congiuntivite batterica
Diminuzione capacità visiva	Neurite ottica, sclerite, uveite, cheratite, glaucoma ad angolo chiuso, cellulite
Sensazione di corpo estraneo	Abrasioni corneali, sindrome da secchezza oculare, cheratite, ritenzione di corpo estraneo
Cefalea	Glaucoma ad angolo acuto, sclerite, cefalea a grappolo, emicrania
Fotofobia	Cheratite, uveite, abrasioni corneali, emicrania, glaucoma ad angolo acuto
Dolore oculare trafittivo o continuo	Sclerite, cefalea a grappolo
Patologie sistemiche infiammatorie o autoimmunitarie	Sclerite, uveite, neurite ottica
Esame obiettivo	
Iperemia congiuntivale	Congiuntivite, uveite, sclerite, cheratite, abrasioni corneali, cefalea a grappolo, glaucoma ad angolo acuto
Tumefazione delle palpebre	Orzaiolo, cellulite orbitale, cellulite pre-settale
Aumento pressione intraoculare	Glaucoma ad angolo acuto
Dolore con i movimenti extraoculari	Neurite ottica, cellulite orbitale, sclerite, glaucoma ad angolo acuto
Positività al test di esposizione a sorgente luminosa focalizzata	Uveite, cheratite
Positività all'esame di illuminazione alternata delle pupille	Neurite ottica
Captazione del colorante fluoresceina	Abrasioni corneali, cheratite
<i>Informazioni tratte dalla referenza bibliografica 11</i>	

giuntiva palpebrale) la sclera (congiuntiva bulbare). L'iniezione congiuntivale è il risultato di processi infiammatori o infettivi di queste strutture. Quando è diffusa, l'iniezione congiuntivale è attribuibile ad alterazioni presenti a livello della congiuntiva stessa, mentre un'iniezione congiuntivale che si irradia verso l'esterno a partire dal limbo è più comune in presenza di processi patologici che interessano l'uvea o la camera anteriore dell'occhio, come un'uveite anteriore o un glaucoma ad angolo acuto.^{4,32}

Sclera

La sclera rappresenta un rivestimento fibroso con funzione protettiva dell'occhio. L'episclera ricopre la sclera anteriormente, ed è in continuità con la cornea. La colorazione bluastra della sclera è utile per distinguere la struttura, nonché per differenziare tra episclerite e sclerite. L'infiammazione della sclera è in genere molto dolorosa, mentre l'infiammazione dell'episclera non provoca dolore. La sclerite può compromettere la visione, mentre l'episclerite non altera la capacità visiva.²⁰ L'episclerite determina una congestione dei vasi più superficiali, che hanno spesso una distribuzione settoriale e vanno facilmente incontro a sbiancamento in seguito alla somministrazione topica di fenilefrina.³

Cornea

La cornea (struttura trasparente che ricopre la parte anteriore dell'occhio) va valutata mediante colorazione con fluoresceina. A livello di assistenza primaria possono essere utilizzati una lampada di Wood o un oftalmoscopio con filtro blu cobalto. Nei casi in cui il dolore impedisce la valutazione l'occhio può essere pre-trattato con proparacaina allo 0,5% o con altri anestetici topici.

Una cornea sana appare liscia, lucente e trasparente. Alla luce normale le lesioni corneali appaiono giallastre. L'illuminazione con luce blu cobalto o con lampada di Wood determina una fluorescenza verde della lesione (Figura 5). Un'abrasione causata da traumi o da corpi estranei è tipicamente lineare, oppure assume un aspetto "a carta geografica". Le abrasioni derivanti dall'utilizzazione di lenti a contatto determinano spesso diverse lesioni puntate, che confluiscono in un difetto centrale tondeggianti. La cheratite erpetica presenta invece un aspetto ramificato, dendritico.¹⁰

Pupilla

Il diametro normale della pupilla è compreso tra 2 e 4 mm. Entrambe le pupille devono restringersi in seguito all'esposizione ad una luce diretta e consensuale. Un'anisocoria (diversità del diametro delle due pupille) inferiore a 1 mm interessa una percentuale pari fino al 20% della popolazione generale.³³ Un'anisocoria associata a dolore oculare può essere un segno di un'uveite anteriore. Pupille fisse e dilatate con diametro di 4-6 mm possono manifestarsi in pazienti con glaucoma ad angolo acuto.

Una fotofobia dimostrata mediante l'utilizzazione di una sorgente luminosa focalizzata può consentire di identificare i pazienti con uveite o cheratite.²³ L'esame viene condotto illuminando diretta-

La diagnosi della causa del dolore oculare

Anamnesi ed esame obiettivo, comprendente valutazione acutezza visiva, colorazione con fluoresceina, tonometria o test con esposizione a sorgente luminosa focalizzata obliqua, test di illuminazione alternata delle pupille, test da esposizione a sorgente luminosa focalizzata

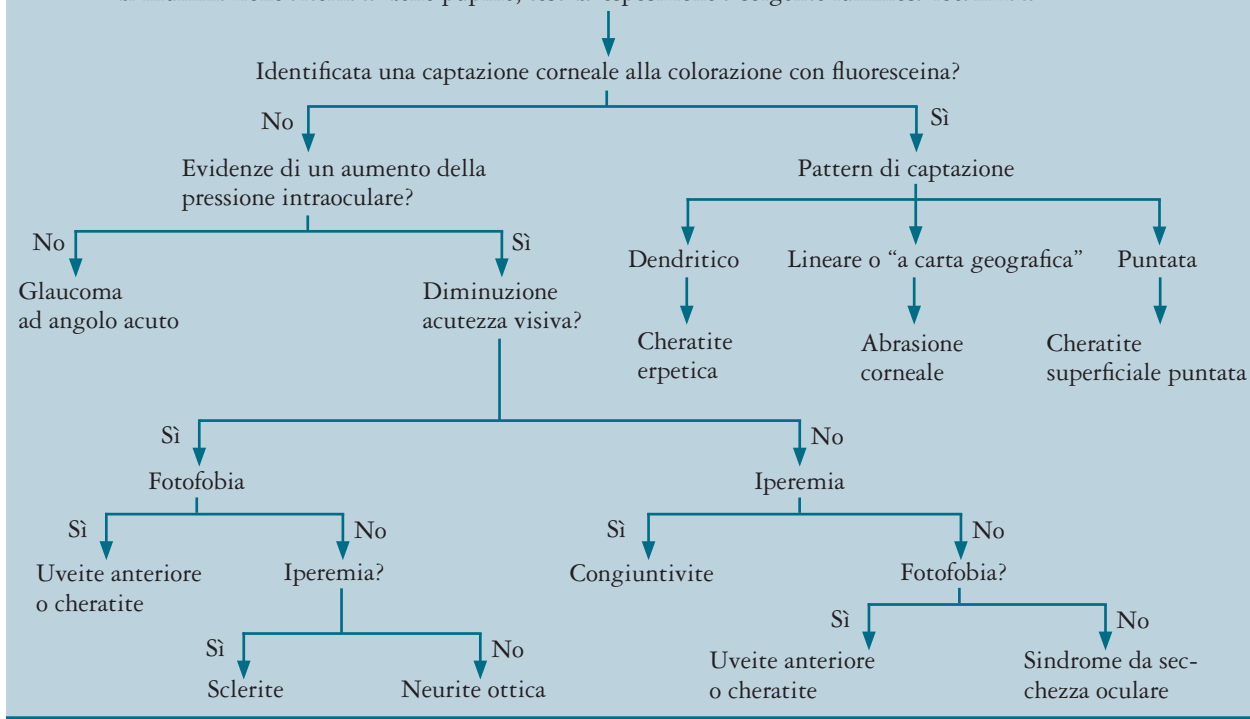


Figura 2. Algoritmo per la diagnosi della causa di dolore oculare.

mente con la sorgente luminosa gli occhi, indipendentemente l'uno dall'altro, per 2 secondi e da una distanza di 15 cm. L'obiettivo è di determinare se l'esposizione alla luce risulta fastidiosa per il paziente. Un risultato negativo rende improbabili le diagnosi di uveite e cheratite (valore predittivo negativo = 90%).^{23,34} L'esame di illuminazione alternata delle pupille

(si veda il video al sito <https://www.youtube.com/watch?v=soiKbngQxgv>) può essere utilizzato per diagnosticare un difetto pupillare afferente (pupilla di Marcus Gunn). Il difetto è presente in una pupilla che si dilata quando viene esposta alla luce che precedentemente era somministrata all'altra pupilla (la pupilla si costringe maggiormente con la luce consensuale che con la luce diretta). Il riscontro



Figura 3. L'aspetto fondamentale dell'herpes zoster oftalmico è un'eruzione vescicolare che (A) coinvolge la prima divisione (oftalmica) del quinto nervo cranico, con distribuzione dermatomerica e che non oltrepassa la linea mediana. (B) Frequente l'interessamento della palpebra superiore, con edema, infiammazione e la risultante ptosi palpebrale.

Ristampata su autorizzazione da Shaikh S, Ta CN. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. Am Fam Physician, 2002; 66 (9): 1724.

di un difetto pupillare afferente relativo in un paziente con dolore oculare può indicare una neurite ottica, anche se il riscontro di un risultato negativo non consente di escludere la diagnosi.^{35,36}

Camera anteriore

La camera anteriore dell'occhio, posta tra cornea ed iride, contiene umore acqueo. Tale liquido viene assorbito a livello del punto di congiunzione tra cornea ed iride (canale di Schlemm). Il test di stimolazione con sorgente luminosa focalizzata obliqua (si veda il video a <https://www.youtube.com/watch?v=81jEkGmQ4so>) può essere utilizzato per stimare l'ampiezza dell'angolo della camera anteriore. L'esaminatore somministra tangenzialmente un fascio di luce attraverso la cornea, a partire dal lato temporale.

L'illuminazione dell'intera cornea indica un angolo ampio della camera anteriore, mentre il riscontro di un'ombra a livello della porzione nasale della cornea indica un angolo stretto.²⁹ Il glaucoma ad angolo acuto è più frequente in soggetti con angolo stretto. Se si sospetta un glaucoma ad angolo acuto il paziente va sottoposto ad un esame tonometrico. Il riscontro di valori pressori superiori a 40-50 mmHg conferma la diagnosi.

Uvea anteriore

Iride e corpo ciliare compongono l'uvea anteriore. L'infiammazione di una o di entrambe le strutture determina un'uveite anteriore. Anche se un ipopion (presenza di leucociti nella camera anteriore) può essere spesso descritto anche senza alcun ingrandimento, per una valutazione adeguata è necessaria una lampada a fessura.³

L'aspetto fondamentale dell'uveite anteriore acuta è la presenza di leucociti che "galleggiano" nell'umore acqueo della camera anteriore, nonché l'aspetto torbido del liquido. I sintomi comprendono dolore oculare acuto, fotofobia e visione confusa dal lato interessato.^{25,23}

Esami di *imaging*

Nella valutazione di un paziente con dolore oculare le indicazioni all'esecuzione di esami di *imaging* non sono molte. Un esame di *imaging* del cervello e delle orbite, condotto mediante risonanza magnetica con mezzo di contrasto (gadolinio), è essenziale nei casi in cui si sospetta una neurite ottica.

Quando si sospetta una cellulite orbitaria la tomografia computerizzata di orbite e passaggi paranasali può confermare la diagnosi, e può consentire di valutare la presenza di complicanze, come un

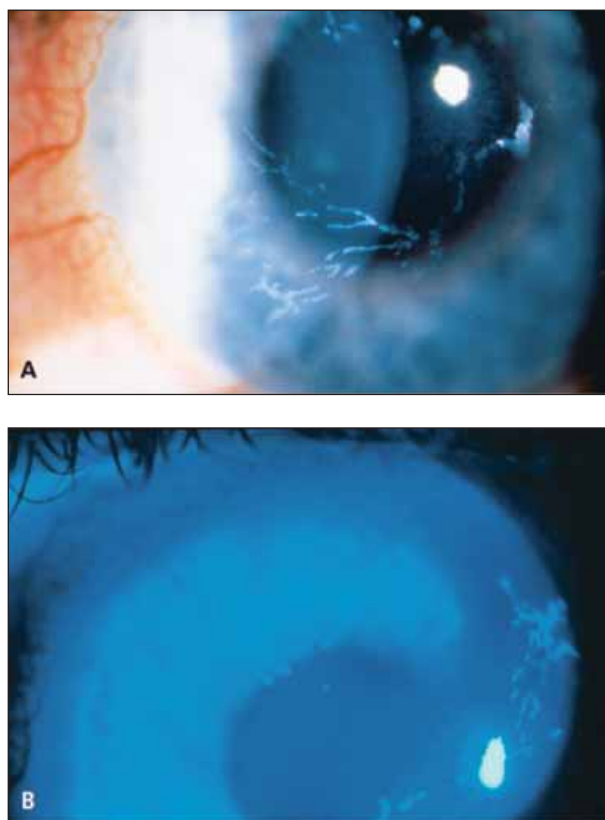


Figura 4. Esame mediante lampada a fessura in un paziente con herpes zoster oftalmico. (A) La cheratite erpetica può avere un aspetto dendritico simile alla cheratite da virus herpes simplex, e (B) si colora con il colorante fluoresceina.

Ristampata su autorizzazione da Shaikh S, Ta CN. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. Am Fam Physician, 2002; 66 (9): 1724.

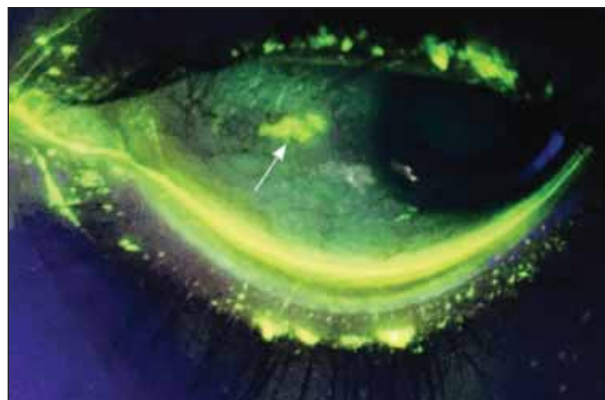


Figura 5. L'aumentata captazione della fluoresceina individua un'abrasione corneale (indicata dalla freccia), visibile mediante illuminazione con lampada di Wood.

ascesso.

D'altro canto, nei pazienti con dolore oculare o facciale unilaterale, reperti normali all'esame obiettivo ed assenza di dati anamnestici indicativi di una diagnosi specifica o di una sindrome dolorosa la resa diagnostica degli esami di *imaging* cerebrale è minima.

Patologie oftalmiche emergenti

Una storia di traumi e segni di ifema o di penetrazione corneale indicano la necessità di una valutazione urgente, da eseguire nella stessa giornata, da parte di un oftalmologo. L'ifema è caratterizzato dalla raccolta di sangue nella camera anteriore dell'occhio, tra cornea ed iride. Un risultato positivo al test di Seidel indica la penetrazione a tutto spessore della cornea da parte di un corpo estraneo. In questi casi la lesione della camera anteriore fa sì che l'umore acqueo in essa contenuta diluisca il colorante fluoresceina, causandone il flusso attraverso la cornea.³⁸

Quando un glaucoma ad angolo acuto non viene adeguatamente trattato, l'atrofia del nervo ottico ed una perdita permanente della capacità visiva possono svilupparsi nell'arco di ore. In questi pazienti è necessario un tempestivo consulto con un oftalmologo, allo scopo di impostare un trattamento volto a ridurre la pressione intraoculare.³⁹

La cellulite orbitaria rende necessario il ricovero del paziente in ospedale, la somministrazione per via endovenosa di antibiotici ad ampio spettro ed il consulto di un oftalmologo. La valutazione del paziente deve comprendere una tomografia computerizzata con mezzo di contrasto delle orbite e dei seni paranasali, in aggiunta all'esecuzione di un emocromo e di esami colturali.¹¹

Dal momento che la sclerite può causare perdita di capacità visiva, in questi pazienti occorre valutare l'eventuale interessamento di strutture posteriori, come la retina; in presenza di un interessamento occorre impostare un trattamento adeguato.

Se si sospetta un'uveite anteriore il paziente deve essere immediatamente indirizzato ad un oftalmologo, in quanto anche questa patologia può causare perdita di capacità visiva. L'aspetto fondamentale del processo diagnostico riguarda l'esame con lampada a fessura, alla ricerca di cellule infiammatorie a livello della camera anteriore.

Una neurite ottica implica il consulto di un neurologo e di un oftalmologo. Il trattamento acuto della patologia prevede la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi, che migliorano il recupero del paziente nel breve periodo e accelerano la risoluzione della diminuita capacità visiva.⁴⁰

Anche la cheratite infettiva (batteri, *Acanthamoeba*, virus herpes simplex, herpes zoster oftalmico) necessita dell'intervento di un oftalmologo. Cheratiti ricorrenti da herpes simplex aumentano il rischio di perdita visiva da danno corneale⁷, mentre l'herpes zoster oftalmico può causare infiammazione oculare cronica, perdita visiva e dolore invalidante.⁹

Fonti dei dati

È stata condotta una ricerca bibliografica sui *database* Cochrane Database of Systematic Reviews, Essential Evidence Plus, Clinical Evidence, National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health and Clinical Excellence, PubMed. La ricerca ha riguardato meta-analisi, studi randomizzati controllati, studi clinici, *review*. Sono state utilizzate le seguenti parole chiave: *eye pain, conjunctivitis, keratitis, corneal abrasion, acute close-angle glaucoma, scleritis, episcleritis, orbital cellulitis, optic neuritis, migraine headache, cluster headache*. Date di esecuzione delle ricerche: 3 maggio 2015 e 16 febbraio 2016.

NOTA: La presente *review* rappresenta un aggiornamento di un precedente articolo di Fiore et al.⁴¹

Le opinioni espresse nel presente articolo sono degli autori, e non possono essere considerate ufficiali di U.S. Army Medical Department o di U.S. Army Service.

Gli autori

Il Dr. Matthew Pflipsen, Mariama Massaquoi e Suzanne Wolf sono, rispettivamente, *Associate Residency Director, Third-year Resident e Chief Resident* presso il Department of Family Medicine, Tripler Army Medical Center, di Honolulu, Hawaii (Stati Uniti).

Note bibliografiche

1. Shields T, Sloane PD. A comparison of eye problems in primary care and ophthalmology practices. *Fam Med*. 1991;23(7):544-546.
2. Nash EA, Margo CE. Patterns of emergency department visits for disorders of the eye and ocular adnexa. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116(9):1222-1226.
3. Dargin JM, Lowenstein RA. The painful eye. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26(1):199-216, viii.
4. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis [published correction appears in *JAMA*. 2014;311(1):95]. *JAMA*. 2013;310(16):1721-1729.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Headaches in over 12s. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150>. Accessed May 3, 2015.
6. Weaver-Agostoni J. Cluster headache. *Am Fam Physician*. 2013;88(2): 122-128.
7. Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(4):355-380.
8. Lee S, Yen MT. Management of preseptal and orbital cellulitis. *Saudi J Ophthalmol*. 2011;25(1):21-29.

9. Catron T, Hern HG. Herpes zoster ophthalmicus. *West J Emerg Med.* 2008;9(3):174-176.
10. Wipperman JL, Dorsch JN. Evaluation and management of corneal abrasions. *Am Fam Physician.* 2013;87(2):114-120.
11. Gerstenblith AT, Rabinowitz MP. *The Wills Eye Manual: Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease.* 6th ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
12. Walochnik J, Scheikl U, Haller-Schober EM. Twenty years of acanthamoeba diagnostics in Austria. *J Eukaryot Microbiol.* 2015;62(1):3-11.
13. Sambursky RP, Fram N, Cohen EJ. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Wills Eye Hospital Emergency Room. *Optometry.* 2007;78(5):236-239.
14. Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on Acanthamoeba keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite.* 2015;22:10.
15. Shields SR. Managing eye disease in primary care. Part 3. When to refer for ophthalmologic care. *Postgrad Med.* 2000;108(5):99-106.
16. Saw SM, Gazzard G, Friedman DS. Interventions for angle-closure glaucoma. *Ophthalmology.* 2003;110(10):1869-1878.
17. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):492-513.
18. Smith JM, Bratton EM, DeWitt P, Davies BW, Hink EM, Durairaj VD. Predicting the need for surgical intervention in pediatric orbital cellulitis. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(2):387-394.e1.
19. Pula JH, Macdonald CJ. Current options for the treatment of optic neuritis. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1211-1223.
20. Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):469-476.
21. Dart JK. Predisposing factors in microbial keratitis: the significance of contact lens wear. *Br J Ophthalmol.* 1988;72(12):926-930.
22. Schein OD. Contact lens abrasions and the nonophthalmologist. *Am J Emerg Med.* 1993;11(6):606-608.
23. Yaphe J, Pandher KS. The predictive value of the penlight test for photophobia for serious eye pathology in general practice. *Fam Pract.* 2003;20(4):425-427.
24. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al.; Optic Neuritis Study Group. High and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(7):944-949.
25. Harman LE, Margo CE, Roetzheim RG. Uveitis: the collaborative diagnostic evaluation. *Am Fam Physician.* 2014;90(10):711-716.
26. Kerr NM, Chew SS, Eady EK, et al. Diagnostic accuracy of confrontation visual field tests. *Neurology.* 2010;74(15):1184-1190.
27. Han F, Yuan YS. Characteristics of visual field defects in primary angle-closure glaucoma [in Chinese]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2009;45(1):14-20.
28. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, et al. Visual field profile of optic neuritis. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(3):330-337.
29. Robinett DA, Kahn JH. The physical examination of the eye. *Emerg Med Clin North Am.* 2008;26(1):1-16, v.
30. Liesegang TJ. Epidemiology of ocular herpes simplex. Natural history in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(8):1160-1165.
31. Shaikh S, Ta CN. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. *Am Fam Physician.* 2002;66(9):1723-1730.
32. Leibowitz HM. The red eye. *N Engl J Med.* 2000;343(5):345-351.
33. Spector RH. The pupils. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* Boston, Mass.: Butterworths; 1990.
34. Chong NV, Murray PI. Pen torch test in patients with unilateral red eye. *Br J Gen Pract.* 1993;43(371):259.
35. Blazek P, Davis SL, Greenberg BM, et al. Objective characterization of the relative afferent pupillary defect in MS. *J Neurol Sci.* 2012;323(1-2): 193-200.
36. Stanley JA, Baise GR. The swinging flashlight test to detect minimal optic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 1968;80(6):769-771.
37. Harooni H, Golnik KC, Geddie B, Eggenberger ER, Lee AG. Diagnostic yield for neuroimaging in patients with unilateral eye or facial pain. *Can J Ophthalmol.* 2005;40(6):759-763.
38. Cain W Jr, Sinskey RM. Detection of anterior chamber leakage with Seidel's test. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(11):2013.
39. Pokhrel PK, Loftus SA. Ocular emergencies [published correction appears in *Am Fam Physician.* 2008;77(7):920]. *Am Fam Physician.* 2007;76(6):829-836.
40. Waldman CW, Waldman SD, Waldman RA. A practical approach to ocular pain for the non-ophthalmologist. *Pain Manag.* 2014;4(6):413-426.
41. Fiore DC, Pasternak AV, Radwan RM. Pain in the quiet (not red) eye. *Am Fam Physician.* 2010;82(1):69-73.

Diagnosi e trattamento del carcinoma ovarico

CHYKE A. DOUBENI, ANNA R. B. DOUBENI, ALLYSON E. MYERS Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania USA

Il carcinoma ovarico è il più letale tra i carcinomi di interesse ginecologico. Meno della metà delle pazienti sopravvive per più di 5 anni dopo la diagnosi. Il carcinoma ovarico interessa donne di tutte le età, ma la diagnosi avviene più comunemente dopo la menopausa. In più del 75% dei casi al momento della diagnosi la malattia è in fase avanzata; nelle fasi iniziali la malattia è solitamente asintomatica, ed i sintomi della malattia avanzata sono spesso aspecifici. I principali fattori di rischio sono l'età avanzata ed una storia familiare di carcinoma ovarico o di carcinoma della mammella. Le donne con sintomi di sospetto devono sottoporsi ad esame obiettivo, ecografia transvaginale, misurazione di biomarcatori come l'antigene tumorale 125. Se gli esami confermano il sospetto di carcinoma ovarico la paziente va inviata ad uno specialista oncologo ginecologico. Malgrado i bassi tassi di diagnosi precoci, le linee-guida disponibili non consigliano l'esecuzione di *routine* di esami di *screening* per il carcinoma ovarico in donne con rischio intermedio di sviluppare la neoplasia; in queste donne gli esami di *screening*, compresa l'esecuzione di *routine* di esami della pelvi, sono infatti inefficaci ed associati a rischi. Uno studio recente ha descritto un potenziale effetto benefico di *screening* annuali condotti utilizzando un algoritmo basato su misurazioni seriate dei livelli di antigene tumorale 125, seguite (secondo quanto indicato dall'algoritmo) da ecografie transvaginali nelle donne con un aumento del rischio. Le donne con storia familiare a rischio devono ricevere un *counseling* genetico; nei casi in cui vengono individuate determinate mutazioni (es. mutazioni *BRCA*), per ridurre il rischio occorre prendere in considerazione una salpingo-ovariectomia bilaterale. Sia nelle donne esposte ad un rischio intermedio sia tra le donne ad alto rischio l'utilizzazione cronica di contraccettivi ormonali riduce il rischio circa del 50%. Il trattamento del carcinoma ovarico presuppone in genere un intervento chirurgico, associato o meno a chemioterapia intraperitoneale e endovenosa. Il medico di base riveste un ruolo importante nella sorveglianza post-trattamento e nell'assistenza alle pazienti terminali. (*Am Fam Physician*. 2016; 93 (11): 937-944. Copyright© 2016 American Academy of Family Physicians).

Il carcinoma ovarico è il più letale tra i carcinomi di interesse ginecologico. La neoplasia interessa donne di qualsiasi età, ma la diagnosi avviene più frequentemente in donne di età compresa tra 55 e 64 anni.^{1,2} In circa il 90% dei casi si tratta di un carcinoma ovarico epiteliale, che interessa primariamente donne in post-menopausa. I tumori a cellule germinali, che interessano primariamente donne nella prima parte della terza decade di vita, rappresentano il 5% dei carcinomi ovarici, mentre i tumori stromali dei cordoni sessuali, che secernono ormoni steroidei e possono svilupparsi a qualsiasi età (ma più frequentemente nella sesta decade di vita), sono responsabili dei casi restanti.^{3,6,7} Il fattore prognostico più importante è la precocità della diagnosi, quando la neoplasia è ancora di piccole dimensioni e confinata alle ovaie^{1,3,4,7} (Tabella 1^{1,4-7}). Solo il 45% delle donne con carcinoma ovarico sopravvive per almeno 5 anni dal momento della diagnosi.¹ Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 92% per le donne con carcinoma ovarico epiteliale di stadio I, e solo del 17-28% per le pazienti con malattia più avanzata.^{1,5}

Epidemiologia

Nella popolazione generale il rischio complessivo nel corso della vita di sviluppare un carcinoma ovarico è pari solo a 1,3%, e la neoplasia è responsabile dell'1,3% di tutte le nuove diagnosi di carcinoma; ciò nonostante, il carcinoma ovarico rappresenta tra le donne la quinta più importante causa di morte da carcinomi.^{1,8} Secondo alcune stime, negli Stati Uniti nel corso del 2016 sono stati diagnosticati più di 22.200 nuovi casi di carcinoma ovarico, con più di 14.200 decessi attribuibili al carcinoma. I tassi di incidenza e di mortalità hanno presentato una lieve diminuzione nel corso degli ultimi 4 decenni;¹ tale diminuzione potrebbe essere attribuita all'aumentata utilizzazione di contraccettivi ormonali, nonché alla diminuita utilizzazione di ormoni post-menopausa.⁹

Fattori di rischio

Sindromi genetiche

Alcune sindromi genetiche familiari rappresentano

Tabella 1.**Tassi di sopravvivenza del carcinoma ovarico in base allo stadio e al tipo di tumore**

Stadio	Definizione degli stadi secondo International Federation of Gynecology and Obstetrics (2014)	Sopravvivenza a 5 anni in base al tipo di tumore (%)		
		Epiteliale invasivo	Stromale	Cellule germinali
I	Tumore limitato a una o a entrambe le ovaie Sottocategorie dello stadio I (da A a C) si basano sulla presenza della neoplasia in una sola o in entrambe le ovaie, sulla presenza di una capsula ovarica intatta, sulla presenza di cellule maligne alla superficie delle ovaie, nel liquido di lavaggio peritoneale o nel liquido ascitico	92	95	96
II	Tumore interessa una o entrambe le ovaie e ha una diffusione pelvica Sottocategorie dello stadio II (da A a C) si basano sulla diffusione all'utero e/o alle tube, ad altri tessuti pelvici, nonché sulla presenza di cellule maligne nel liquido di lavaggio peritoneale o nel liquido ascitico	73-78	78	78
III	Tumore interessa una o entrambe le ovaie e ha una diffusione al di fuori della pelvi, e/o metastasi ai linfonodi regionali Sottocategorie dello stadio III (da A a C) in base all'interessamento di linfonodi retroperitoneali, all'entità delle metastasi peritoneali, e all'interessamento di fegato o milza	39-59	65	65
IV	Metastasi a distanza oltre a metastasi peritoneali Sottocategorie dello stadio IV (A e B) in base alla presenza di versamenti pleurici e/o a interessamento di milza, fegato e linfonodi al di fuori della cavità addominale	17-28	35	35
Informazioni tratte dalla referenze bibliografiche 1 e 4-7				

il più significativo fattore di rischio noto per il carcinoma ovarico, e sono responsabili del 10-12% delle neoplasie.^{4,10} Mutazioni del gene *BRCA* sono coinvolte in circa il 10% dei casi di carcinoma ovarico, mentre il carcinoma colon-rettile ereditario non-poliposico (sindrome di Lynch) è responsabile del 2-3% dei casi.^{11,12} La Tabella 2 elenca le principali caratteristiche, l'epidemiologia ed il rischio complessivo nel corso della vita di sviluppare un carcinoma ovarico associato a queste e ad altre rare sindromi genetiche.^{10,11,13,14} Mutazioni del gene di soppressione tumorale *BRCA1/BRCA2* sono responsabili della sindrome

da carcinomi ereditari della mammella e delle ovaie, che interessa una donna ogni 300-800; in donne di etnia ebraica Ashkenazi la prevalenza è superiore a un caso ogni 50 donne.^{10,11,13} In famiglie con una storia di carcinomi ovarici o della mammella le mutazioni *BRCA* sono responsabili circa del 90% dei casi di carcinoma ovarico.^{10,13,14} Il rischio stimato di carcinoma ovarico nel corso della vita è del 40% tra le portatrici di mutazioni *BRCA1*, e del 18% tra le portatrici di mutazioni *BRCA2*.^{2,13,15} A causa di una penetranza incompleta, tuttavia, il 35-85% delle portatrici di mutazioni *BRCA* non sviluppa un carcinoma ovarico, ed il 20-30% non sviluppa un carcinoma della mammella.^{2,13-15}

Le migliori pratiche in oncologia: indicazioni da *Choosing Wisely Campaign*

Indicazione	Organizzazione scientifica proponente
Non eseguire lo <i>screening</i> per il carcinoma ovarico in donne asintomatiche esposte a un rischio intermedio	American College of Obstetricians and Gynecologists
Non eseguire lo <i>screening</i> per il carcinoma ovarico mediante la determinazione dei livelli di antigene tumorale 125 o ecografia in donne a basso rischio	Society of Gynecologic Oncology

Fonte: Per maggiori informazioni su *Choosing Wisely Campaign* si veda il sito <http://www.choosingwisely.org>. Per le indicazioni bibliografiche di supporto e per le indicazioni di *Choosing Wisely* riguardanti specificamente il medico di base si veda il sito <http://www.aafp.org/afp/tecommendations/search.htm>

Altri fattori di rischio

Dal momento che solo il 10-12% dei casi di carcinoma ovarico riconosce una base genetica, la maggior parte delle donne affette dalla neoplasia non presenta una storia familiare rilevante¹⁰⁻¹³ (Tabella 3^{11,13-16}). I fattori di rischio non-genetici noti per il carcinoma ovarico epiteliale comprendono età avanzata, terapia ormonale post-menopausa (soprattutto nei casi in cui il trattamento è condotto per più di 5 anni), obesità o aumento ponderale. Il ruolo di dieta, farmaci anti-infiammatori non-steroidi, esposizione al talco per via perineale e al fumo è controverso, mentre il ruolo di trattamenti ormonali dell'infertilità è incerto.^{2,3,11,17} In donne portatrici di mutazioni *BRCA* il tratta-

Tabella 2.
Sindromi genetiche associate ad un aumento del rischio di carcinoma ovarico

<i>Sindrome</i>	<i>Mutazioni genetiche</i>	<i>Caratteristiche/epidemiologia</i>	<i>Rischio di carcinoma ovarico nel corso della vita</i>
Sindrome ereditaria da carcinoma della mammella e ovarico	Soppressori tumorali <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> , probabilmente altri	10 volte più frequente in ebrei Ashkenazi; associata a carcinomi di mammella, ovaio, tube, peritoneali e pancreatici	<i>BRCA1</i> : 25-65%; <i>BRCA2</i> : 10-30%
Carcinoma colon-rettale ereditario non-poliposico (sindrome di Lynch)	<i>MLH1</i> , <i>MLH3</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>TGFBR2</i> , <i>PMS1</i> , <i>PMS2</i>	Aumento del rischio di carcinoma del colon, endometriale e ovarico	10%
Poliposi associata a <i>MUTYH</i>	<i>MUTYH</i>	Polipi a livello di colon e intestino tenue; aumento del rischio di carcinoma del colon e di altri carcinomi, comprendenti carcinomi delle ovaie e della vescica	Non sono disponibili dati di buona qualità
Sindrome di Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	Polipi dello stomaco e dell'intestino in <i>teenager</i> ; aumento del rischio di carcinomi di esofago, stomaco, intestino tenue e colon, così come di carcinomi ovarici epiteliali e di tumori stromali (tumori dei cordoni sessuali con tubuli anulari)	Non sono disponibili dati di buona qualità
Sindrome tumorale amartomatosa legata a <i>PTEN</i>	<i>PTEN</i>	Rischio aumentato di disturbi della tiroide e di carcinomi di tiroide, mammella e ovaio	Non sono disponibili dati di buona qualità
<i>Informazioni tratte dalle referenze bibliografiche 10, 11, 13 e 14</i>			

mento cronico (4 anni o più) con contraccettivi orali riduce circa del 50% il rischio di carcinoma ovarico.¹⁸ Anche l'utilizzazione di medrossiprogesterone, la salpingectomia, la legatura delle tube e l'allattamento al seno riducono il rischio; le evidenze in favore di un ruolo per multiparità, menarca tardivo e menopausa precoce sono invece meno chiare.^{11,19,20}

Presentazione clinica

Circa il 60% delle donne con carcinoma ovarico presenta una malattia metastatica al momento della diagnosi, in quanto in fase precoce la neoplasia è solitamente asintomatica.¹ In fase più avanzata i carcinomi ovarici causano dei sintomi, che sono tuttavia solitamente aspecifici, e non vengono riconosciuti come sintomi da carcinoma.

In uno studio riguardante 1.709 donne con carcinoma ovarico, il 72% delle pazienti riferiva sintomi come dolore lombare, facile affaticabilità, dolore/sensazione di gonfiore addominale, stipsi, sintomi urinari presenti per 3 mesi o più prima della diagnosi; il 35% delle pazienti riferiva la presenza di sintomi per almeno 6 mesi.²¹ Uno studio casicontrolli ha proposto un indice basato su 6 sintomi, ed ha osservato che la presenza di uno qualsiasi di tali sintomi (dolore pelvico, dolore addominale, aumento delle dimensioni dell'addome, sensazione di gonfiore addominale, difficoltà di alimentazione, sazietà precoce) per almeno 12 giorni al mese nei precedenti 12 mesi presenta una bassa sensibilità

(56,7%) per il carcinoma ovarico in fase precoce, ma una sensibilità più elevata (79,5%) per la neoplasia in fase avanzata. La specificità è risultata pari a 90% tra le donne di età superiore o uguale a 50 anni, ed a 86,7% tra le donne di età inferiore a 50 anni.²² La sensibilità dell'approccio è risultata bassa in quanto molte pazienti erano asintomatiche, oppure presentavano sintomi diversi rispetto a quelli menzionati.²¹⁻²³

In aggiunta a sintomi aspecifici, il carcinoma ovarico si può presentare anche sotto forma di una sindrome paraneoplastica, come degenerazione cerebellare subacuta, insorgenza improvvisa di cheratosi seborroica (segno di Leser-Trélat), eventi trombotici venosi spontanei (altrimenti non spiegabili), ricorrenti o migranti (sindrome di Trousseau). Una malattia avanzata può presentarsi con sintomi indicativi di una diffusione regionale o metastatica, come ostruzione del colon o dell'uretere, dispnea.^{3,17} Un'eccezione alla tipica presentazione tardiva del carcinoma ovarico è data dai tumori stromali dei cordoni sessuali, che causano manifestazioni cliniche associate alla produzione di ormoni, come pubertà precoce, emorragie uterine abnormi, virilizzazione; nel 70% dei casi questi tumori vengono diagnosticati quando sono ancora in stadio I.²⁴

Valutazione diagnostica

Anamnesi

La valutazione della paziente deve essere impostata in base alla raccolta anamnestica dei sintomi di pre-

Tabella 3.
Indicazioni riguardanti la valutazione del rischio genetico e il *counseling* genetico per il carcinoma ovarico

<i>Caratteristiche</i>	<i>Donne con carcinoma ovarico</i>	<i>Storia familiare in donne non affette da carcinoma ovarico</i>
Mutazione nota in un gene di predisposizione alla malattia*	•	•
Carcinoma ovarico*	•	•
Età (in anni) alla diagnosi di carcinoma della mammella		
≤45	•	• (parente di primo o di secondo grado)*
46-50		
≥2 carcinomi della mammella primari, o ≥1 parenti stretti [§] con carcinoma della mammella (qualsiasi età)	•	
51-60		
Carcinoma della mammella triplo-negativo (negativo per recettore estrogeni, recettore progesterone e recettore <i>HER2</i>)	•	
A qualsiasi età		• ≥2 parenti stretti [§]
≥2 parenti con carcinoma primario della mammella	•	•
≥1 parente con carcinoma della mammella (<= 50 anni)	•	
≥1 parente con carcinoma ovarico epiteliale (qualsiasi età)	•	
≥ 2 parenti stretti [§] con carcinoma della mammella o carcinoma ovarico (qualsiasi età)	•	
Popolazioni ad alto rischio (es. ebrei Ashkenazi)	•	
≥1 parenti stretti [§] con carcinoma pancreatico, carcinoma prostatico (punteggio di Gleason ≥7), sarcomi, carcinomi della corteccia surrenale, tumori cerebrali, carcinoma endometriale, leucemie/linfomi, carcinomi tiroidei, carcinoma gastrico diffuso, amartomi gastrointestinali	•	• ≥1 parenti stretti [§] con carcinoma della mammella
Parente maschio con carcinoma della mammella	•	•
NOTA: È necessaria la presenza di un solo criterio		
* Una valutazione più approfondita e il ricorso al <i>counseling</i> genetico in base alla storia familiare sono indicati quando una qualsiasi delle condizioni è soddisfatta in una donna senza una storia di carcinoma ovarico, oppure in presenza di una parente di terzo grado con carcinoma della mammella e/o ovarico, e di 2 o più altri parenti stretti con carcinoma della mammella (almeno una di età superiore o uguale a 50 anni) e/o ovarico.		
§ Per parente stretto si intende un parente biologico dello stesso lato della famiglia di primo grado (genitore, fratello/sorella, figlio/figlia), di secondo grado (nonno/nonna, zio/zia, nipote, fratellastro/sorellastra) o di terzo grado (bisnonno/bisnonna, prozio/prozia, pronipote, cugino primo).		
Informazioni tratte dalle referenze bibliografiche 11 e 13-16		

sentazione, nonché ad una valutazione dei fattori di rischio, che deve comprendere la storia personale e familiare di carcinomi ginecologici e di altro tipo (Tabella 3^{11,13-16}). Queste informazioni possono essere utili per definire se il carcinoma ovarico può essere considerato una possibile causa dei sintomi lamentati dalla paziente.

Esame obiettivo

Le pazienti con sintomi che potrebbero essere attribuibili ad un carcinoma ovarico devono essere sottoposte ad un esame obiettivo completo, che deve comprendere un esame retto-vaginale condotto con vescica vuota, volto alla ricerca di masse addominali o dello scavo pelvico. L'esame obiettivo possiede tuttavia un'accuratezza limitata, in particolare nelle pazienti obese, e sono frequenti i casi in cui una massa non viene riconosciuta all'esame,

oppure risulta attribuibile a condizioni diverse dal carcinoma ovarico (Tabella 4).²³

In aggiunta all'esame retto-vaginale l'esame obiettivo deve ricercare eventuali segni di disfunzioni endocrine, sindromi paraneoplastiche, malattia metastatica, come ad esempio linfadenopatie inguinali o sopraclavicolari sinistre, versamenti pleurici, masse ombelicali (nodulo Sister Mary Joseph).^{3,17,23,25}

Esami di *imaging*

Le donne in cui si sospetta un carcinoma ovarico, in base alla presentazione clinica o al riscontro di una massa pelvica, vanno sottoposte ad ecografia transvaginale^{17,23,25} (Figura 1); l'esame è in grado di valutare l'architettura e la vascolarizzazione delle ovaie, può differenziare tra masse cistiche e masse solide, nonché individuare la presenza di ascite. Sensibilità e specificità dell'ecografia transvaginale

Tabella 4.
Possibili cause di masse apprezzabili alla palpazione durante l'esame pelvico che possono essere confuse per un carcinoma ovarico

Ginecologiche	Non-ginecologiche
Benigne	Benigne
Gravidanza ectopica	Ascessi dell'appendice o mucocele
Endometrioma	Diverticoli vescicali
Cisti funzionale	Ascessi diverticolari
Leiomioma	Tumori delle guaine mieliniche
Teratoma maturo	Cisti paratubali
Cistoadenoma mucinoso	Rene pelvico
Cistoadenoma sieroso	Diverticoli ureterici
Ascessi tubo-ovarici o idrosalpinge	Maligne
	Carcinomi gastrointestinali
	Metastasi
	Sarcoma retroperitoneale
	Carcinomi gastrointestinali
	Metastasi
	Sarcoma retroperitoneale

Informazioni tratte dalla referenza bibliografica 23

nel distinguere tra lesioni annessiali benigne e maligne sono pari, rispettivamente, a 86-94% ed a 94-96%.^{26,27}

Esami di laboratorio

Nei casi in cui si sospetta un carcinoma ovarico il medico deve richiedere un emocromo completo, esami ematochimici comprendenti gli esami di funzionalità epatica ed i livelli di calcio (per valutare l'eventuale presenza di sindromi paraneoplastiche), nonché i livelli di alcuni biomarcatori sierici. Il biomarcatore comunemente utilizzato è l'antigene tumorale 125 (*cancer antigen 125*, o CA125); l'utilità diagnostica dell'esame dipende tuttavia dal rischio di malattia e dallo stadio della neoplasia.

Complessivamente, i livelli di CA125 risultano elevati nell'80% dei carcinomi ovarici epiteliali, ma solamente nel 50% delle neoplasie in fase precoce.¹⁷ I livelli di CA125, inoltre, possono essere elevati anche in presenza di condizioni benigne, come endometriosi e fibromi.^{2,17,23,25} Specificità e valore predittivo positivo di CA125 sono più elevati dopo la menopausa, almeno in parte a causa della probabilità pre-esame più elevata per il carcinoma e della prevalenza più bassa di lesioni benigne.

Sono attualmente in fase di studio altri biomarcatori sierici, compresa la proteina 4 dell'epididimo umano (*human epididymis protein 4*, HEA4), glicoproteina espressa in circa un terzo dei carcinomi ovarici che non esprimono CA125. HEA4 viene

principalmente utilizzata per valutare la progressione della malattia e per il monitoraggio di recidive. Risultati positivi per HEA4 o CA125 possono migliorare fino a 83,8% ed a 98,5%, rispettivamente, sensibilità e specificità dell'indice basato sui 6 sintomi discusso in precedenza.²⁸

I biomarcatori per carcinomi ovarici non-epiteliali comprendono inibina A/B per i tumori stromali dei cordoni sessuali, i livelli sierici di α -fetoproteina e la β -gonadotropina corionica umana per i tumori delle cellule germinali.

Invio della paziente ad uno specialista

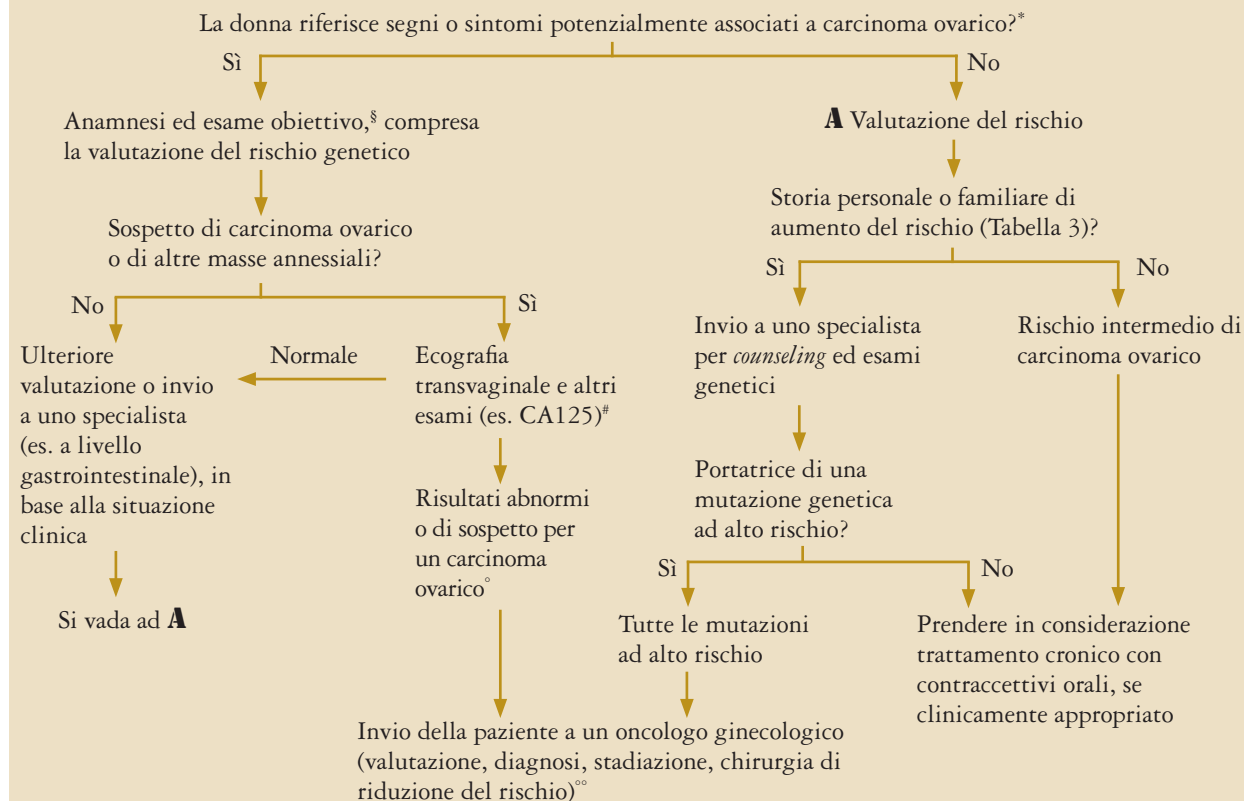
Le donne con una storia familiare ad alto rischio devono sottoporsi ad esami genetici.^{13,16} Le donne in cui la valutazione diagnostica (esami di *imaging* e di laboratorio) suggerisce la presenza di un carcinoma ovarico devono essere indirizzate ad un oncologo ginecologico (Figura 1). Altre chiare indicazioni all'intervento di uno specialista sono il riscontro di livelli sierici di CA125 superiori a 200 U/mL (200 kU/L) in una donna prima della menopausa, oppure di un aumento di qualsiasi entità dei livelli di tale biomarcatore dopo la menopausa, il riscontro di masse pelviche nodulari o fisse, evidenze di metastasi, o di ascite da causa imprecisata.

L'invio della paziente ad uno specialista è indicata anche nei seguenti casi: donne in cui l'ecografia transvaginale evidenzia masse annessiali sospette o complesse, che persistono ad esami di *imaging* di *follow-up* condotti dopo un breve intervallo di tempo (tipicamente 1-3 mesi); donne prima della menopausa e non in gravidanza con volume ovarico superiore a 20 mL; donne dopo la menopausa con volume ovarico superiore a 10 mL.²³

Trattamento

Il trattamento primario del carcinoma ovarico è chirurgico. La chirurgia consente la stadiazione della neoplasia e la citoreduzione (riduzione della massa neoplastica), e nelle neoplasie limitate all'ovaio l'intervento può essere curativo.^{23,25} Interventi chirurgici volti a preservare la fertilità della donna, come la salpingo-ovariectomia monolaterale, mantengono l'utero e l'ovaio controlaterali, e rappresentano un'opzione terapeutica in donne con carcinomi ovarici epiteliali invasivi in stadio precoce, lesioni con basso potenziale maligno (ad esempio con cellule istologicamente abnormi giudicate a basso rischio di sviluppo verso un carcinoma), tumori a cellule germinali, tumori stromali dei cor-

Valutazione e trattamento del carcinoma ovarico



* I sintomi comprendono gonfiore addominale, dolore pelvico o addominale, difficoltà ad alimentarsi o sensazione di sazietà precoce, minzione imperiosa o pollachiuria senza altre cause evidenti. I segni comprendono una massa pelvica sospetta o apprezzabile alla palpazione, ascite, distensione addominale. In rari casi un carcinoma ovarico può presentarsi con linfadenopatia sopraclavicolare, noduli tumorali, sindromi paraneoplastiche.

§ L'esame obiettivo, comprendente l'esame addominale/pelvico andrebbe condotto con vescica vuota.

L'ecografia transvaginale rappresenta il test di scelta in caso di masse annessiali sospette. Un esame da prendere in considerazione è la determinazione dei livelli di CA125. Altri esami, se indicati, comprendono: esami di imaging del torace, emocromo, esami ematochimici, altri esami di imaging (radiografia del torace, tomografia computerizzata, o imaging mediante risonanza magnetica) e altri marcatori tumorali (inibina A/B, beta gonadotropina corionica umana, alfa-fetoproteina, lattato deidrogenasi).

° Le caratteristiche comprendono: evidenze di malattia metastatica; masse annessiali complesse sospette o persistenti; volume ovarico >20 mL in donne non gravide prima della menopausa o >10 mL in donne dopo la menopausa; CA125 >200 U/mL (200 kU/L) in donne prima della menopausa o qualsiasi innalzamento dopo la menopausa.

°° Indicazioni per l'invio della paziente a un oncologo ginecologico in base alle linee-guida di American College of Obstetricians and Gynecologists. In donne dopo la menopausa: aumento livelli CA125, ascite, massa pelvica nodulare o fissa, evidenze di metastasi addominali o a distanza, storia familiare ad alto rischio. In donne prima della menopausa: livelli di CA125 >200 U/mL, ascite, evidenze di metastasi addominali o a distanza, storia familiare ad alto rischio

doni sessuali.^{23,25}

In presenza di neoplasie di stadio avanzato e di stadio II viene consigliata una chemioterapia adiuvante, da condurre dopo l'intervento chirurgico; la chemioterapia non è in genere indicata in presenza di neoplasie limitate all'ovaio.²⁹ L'associazione post-chirurgica di chemioterapia intraperitoneale e per via endovenosa aumenta, rispetto alla chemioterapia endovenosa da sola, di 12 mesi i tassi mediani di sopravvivenza, e rappresenta attualmente il trattamento standard per le neoplasie di stadio avanzato. La chemioterapia neoadiuvante (pre-chirurgica)

non presenta vantaggi rispetto alla chemioterapia post-chirurgica.³⁰ Le evidenze disponibili non supportano l'esecuzione di routine di una chemioterapia di mantenimento successivamente al ciclo primario.³¹

Screening

Le modalità più studiate per lo screening del carcinoma ovarico sono l'ecografia transvaginale e la determinazione dei livelli di CA125.^{16,32,33} Secondo uno studio clinico condotto negli Stati Uniti

Sistema SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*, Tassonomia della forza delle evidenze): Indicazioni per la pratica clinica

Indicazione clinica	Livello di evidenza	Referenze bibliografiche
Sono indicati esami di <i>imaging</i> diagnostico mediante ecografia transvaginale nei casi di forte sospetto clinico per carcinoma ovarico, in base alla presentazione clinica o al riscontro di una massa pelvica	C	17, 23, 25
USPSTF e AAFP non consigliano lo <i>screening</i> di routine per il carcinoma ovarico in donne asintomatiche	A	16, 35
USPSTF e AAFP consigliano che donne con una storia familiare associata a un aumento del rischio di mutazioni pericolose BRCA* debbano ricevere un <i>counseling</i> genetico	A	35, 36
American College of Physicians non consiglia l'esecuzione di routine di esami pelvici a scopo di <i>screening</i> in donne asintomatiche	C	37

AAFP = American Academy of Family Physicians; USPSTF = U.S. Preventive Services Task Force
 * USPSTF considera una storia familiare ad alto rischio nei casi di una donna con 2 o più parenti di primo o di secondo grado con una storia di carcinoma ovarico, o di una combinazione di carcinoma ovarico e di carcinoma della mammella; oppure di una donna di etnia ebrea Ashkenazi con un parente di primo grado (o due parenti di secondo grado dallo stesso lato della famiglia) con carcinoma della mammella o ovarico.

A = Evidenza coerente, di buona qualità e orientata sul paziente; B = evidenza orientata sul paziente, scarsamente coerente o di qualità limitata; C = opinione generale, evidenza orientata sulla malattia, pratica clinica usuale, opinione di esperti, serie di casi clinici. Per informazioni sul sistema SORT di valutazione delle evidenze, si veda al sito <http://www.aafp.org/afpsort.xml>

Tabella 5. Indicazioni riguardanti la sorveglianza per il carcinoma ovarico epiteliale

Visite di controllo da parte di un oncologo ginecologico ogni 2-4 mesi per 2 anni, e successivamente ogni 3-6 mesi per 3 anni; visite annuali dopo 5 anni (a questo punto la sorveglianza può essere affidata al medico di base)
Esame obiettivo comprendente un esame pelvico
Esami per l'antigene tumorale CA125 o per altri marcatori tumorali (nei casi con livelli elevati in occasione della valutazione iniziale)
Richiesta di <i>counseling</i> genetico, nei casi in cui non era stato precedentemente iniziato
Emocromo ed esami ematochimici, in base alle indicazioni cliniche
Tomografia computerizzata di torace/addome/pelvi, <i>imaging</i> mediante risonanza magnetica, tomografia computerizzata – tomografia a emissione di positroni, oppure tomografia a emissione di positroni, in base alle indicazioni cliniche
Radiografia del torace, in base alle indicazioni cliniche
Informazioni tratte dalla referenza bibliografica 39

l'utilizzazione di questi esami per lo *screening* di donne esposte ad un rischio intermedio non diminuisce il rischio di morte, e sarebbe anzi associata ad un aumento dei rischi;³² uno studio condotto nel Regno Unito ha invece descritto effetti benefici derivanti dallo *screening* anche in assenza di un sostanziale aumento dei rischi.³³

Lo studio denominato *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*, condotto nel periodo compreso tra 1993 e 2001, ha suddiviso donne di età compresa tra 55 e 74 anni in un gruppo

di controllo (n=39.111) ed in un gruppo (n=39.105) sottoposto ad esami annuali di CA125 per un periodo di 6 anni, nonché ad esami annuali con ecografia transvaginale per 4 anni. Dopo un periodo medio di *follow-up* di 12,4 anni, nelle donne sottoposte a *screening* è stato descritto un tasso più elevato (+21%) di diagnosi di carcinoma ovarico, nonché un tasso di mortalità più elevato (+18%).³² Il tasso di mortalità più elevato era presumibilmente attribuibile ai risultati falso-positivi riscontrati in 3.285 donne; 1.080 di tali donne sono state successivamente sottoposte ad un intervento chirurgico, che nel 15% dei casi è risultato associato a gravi infezioni ed a complicanze cardiovascolari, polmonari e di altro tipo. I risultati falso-positivi sono spesso attribuibili a lesioni ovariche con basso potenziale di rischio di evolvere in un carcinoma con esito letale. In uno studio, ad esempio, solo una paziente su 22 con lesioni di questo tipo ha sviluppato un carcinoma nell'arco di 3 anni.³⁴

Dati recentemente pubblicati, raccolti nell'ambito dello studio denominato *United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*, forniscono indicazioni promettenti sull'efficacia dello *screening*. Lo studio ha reclutato nel Regno Unito, nel periodo compreso tra 2001 e 2005, 202.638 donne in post-menopausa di età compresa tra 50 e 74 anni. Le donne sono state suddivise in maniera randomizzata in gruppi sottoposti a *screening* multimodale con frequenza annuale, *screening* con la sola ecografia transvaginale con frequenza annuale, oppure a nessuno *screening*. Lo *screening* multimodale prevedeva l'utilizzazione di un algoritmo basato sul-

l'aumento dei livelli di CA125, rispetto alla situazione iniziale; in base a tale aumento le pazienti sono state suddivise in gruppi a basso rischio, a rischio intermedio ed a rischio aumentato; le donne esposte ad un rischio aumentato sono state sottoposte entro 6 settimane ad ecografia transvaginale. Le donne sono state seguite per un periodo massimo pari a 13,6 anni. Come *outcome* primario è stata considerata la morte da carcinoma ovarico. Lo studio ha descritto una tendenza in favore di effetti benefici derivanti dallo *screening*, con un tasso di mortalità da carcinoma ovarico del 15% più basso (rispetto alle donne non sottoposte ad alcuno *screening*) tra le donne sottoposte all'approccio multimodale (intervallo di confidenza al 95% tra -3 e 30; $P=0,10$), e dell'11% più basso tra le donne sottoposte ad ecografia transvaginale da sola (intervallo di confidenza al 95% tra -7 e 27; $P=0,21$). La tendenza verso un effetto benefico non è tuttavia risultata statisticamente significativa, e gli intervalli di confidenza sono risultati ampi.³³ Nei gruppi sottoposti a *screening* multimodale ed a *screening* mediante ecografia transvaginale da sola l'intervento chirurgico è stato condotto su pazienti con risultati falso-positivi con tassi pari, rispettivamente, a 14 su 10.000 ed a 50 su 10.000.³³

In base ai risultati ottenuti da questo e da altri studi, *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) e *American Academy of Family Physicians* non consigliano lo *screening* per il carcinoma ovarico in donne asintomatiche.^{16,35} Le due organizzazioni, d'altro canto, consigliano un *counseling* genetico, e se necessario esami genetici, nelle donne con una storia familiare ad alto rischio^{35,36} (Tabella 3^{11,13-16}). Anche le linee guida di *American College of Physicians* non consigliano lo *screening*, compresi esami annuali della pelvi, nelle donne asintomatiche.³⁷ Nell'arco dei prossimi 1-2 anni è atteso un aggiornamento delle indicazioni per lo *screening* del carcinoma ovarico formulate da USPSTF; tale aggiornamento incorporerà anche i risultati ottenuti dallo studio *UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*.

Prevenzione

Nelle pazienti portatrici di mutazioni *BRCA* il trattamento profilattico più efficace è rappresentato dalla salpingo-ovariectomia bilaterale. L'intervento riduce del 69-100% il rischio di carcinoma ovarico;³⁸ le donne trattate presentano un basso rischio residuo di sviluppare una carcinomatosi peritoneale. La salpingo-ovariectomia condotta per la riduzione del rischio induce una menopausa prematura, con i rischi associati a tale condizione e le limita-

zioni alla capacità riproduttiva. L'intervento può anche agire negativamente sull'immagine di sé e sulla sfera sessuale della paziente.³⁸

Altre misure preventive comprendono evitare la somministrazione cronica (durata superiore a 5 anni) di un trattamento ormonale sostitutivo della post-menopausa, ed il mantenimento di uno stile di vita salutare. Un approccio farmacologico preventivo promettente è rappresentato dal trattamento contraccettivo ormonale cronico, da utilizzare anche in pazienti con mutazione *BRCA1*, ed in particolare in donne con menarca precoce, donne che ritardano la prima gravidanza, donne non fertili. I potenziali effetti benefici vanno valutati in confronto agli effetti collaterali ed al lieve aumento del rischio di sviluppare un carcinoma della mammella.^{11,17}

L'assistenza alle pazienti sopravvissute

L'assistenza post-trattamento delle pazienti deve comprendere un supporto psicologico, il monitoraggio ed il trattamento delle complicanze e delle patologie associate, la promozione di buone condizioni generali di salute.³⁹ Il trattamento deve comprendere anche il *counseling* genetico (nei casi in cui quest'ultimo non è ancora stato adottato), nonché il *counseling* su segni, sintomi, nonché la sorveglianza per l'individuazione di recidive. Circa il 25% delle pazienti con diagnosi di malattia in fase precoce ed il 75-80% delle pazienti con malattia in fase avanzata presenta una recidiva entro 5 anni.³⁹ Le evidenze disponibili circa l'efficacia della sorveglianza post-trattamento, per prevenire o minimizzare gli *outcome* associati alla malattia, sono attualmente limitate.

In base all'opinione di esperti, la sorveglianza post-trattamento andrebbe condotta da un oncologo ginecologico per i primi 5 anni dopo la diagnosi. Dopo tale periodo la sorveglianza può passare a valutazioni generali dei principali sistemi e ad esami obiettivi svolti con frequenza annuale dal medico di base.³⁹ Gli esami di sorveglianza consigliati nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale sono presentati in Tabella 5;³⁹ le indicazioni variano in base al tipo istologico della neoplasia. Nei casi in cui si sospetta una recidiva sono consigliati esami come tomografia computerizzata, tomografia con emissione di positroni, o entrambi.³⁹ La misurazione dei livelli di CA125 e di HE4 è indicata quando tali esami erano risultati elevati in occasione della diagnosi. Per alcuni tumori stromali dei cordoni sessuali il *follow-up* post-operatorio prevede la misurazione dei livelli di inibina A/B.

Cure palliative e terminali

L'argomento delle cure palliative e delle direttive anticipate di trattamento terminale andrebbe affrontato con la paziente fin dal momento in cui vengono prese le prime decisioni riguardanti l'approccio terapeutico da seguire. Ciò risulta particolarmente importante per le pazienti con neoplasia in stadio II-IV, e rappresenta un'area di intervento per il medico di base.

La programmazione delle cure palliative deve avere l'obiettivo di massimizzare la qualità di vita della paziente, attraverso un trattamento aggressivo di sintomi come dolore, nausea e vomito, sintomi respiratori, infezioni delle vie urinarie, insufficienza renale, edema, facile affaticabilità e neuropatia da carcinomi, ipercalcemia, ansia o depressione.⁴⁰

L'assistenza nel periodo di fine-vita rappresenta la parte terminale del trattamento della paziente. Alcuni metodi di convalidata efficacia, come la *Memorial Symptom Assessment Scale*,⁴¹ possono facilitare la comunicazione tra la paziente ed il personale di assistenza. In assenza di speranze realistiche di cura assumono un'importanza cruciale un supporto psicologico e sociale, oltre che spirituale ed esistenziale, sia per la paziente sia per i familiari. Quando la morte è imminente interventi volti a ridurre le sofferenze della paziente divengono di importanza critica.

Fonte dei dati

È stata condotta una ricerca bibliografica su PubMed (Clinical Queries) utilizzando le parole chiave *ovarian cancer, epidemiology, diagnosis, treatment, screening, surveillance, survival, palliative care E end-of-life care*. La ricerca ha riguardato meta-analisi, studi controllati e randomizzati, studi clinici e *review*. Sono state inoltre condotte ricerche sui *data-base* di National Cancer Institute's Physician Data Query, Clinical Announcements, e Surveillance, Epidemiology and end Results (SEER); Agency for Healthcare Research and Quality, Essential Evidence Plus. Date di esecuzione delle ricerche: 9 marzo 2015 e 9 marzo 2016.

Gli autori

I Dr. Chyke A. Doubeni, Anna R. B. Doubeni e Allison E. Myers sono, rispettivamente, *Presidential Associate Professor* e Direttore, *Associate Professor of Clinical Family Medicine*, e *Clinical Assistant Professor of Family Medicine*, presso il Department of Family Medicine and Community Health, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, di Philadelphia, Pennsylvania (Stati Uniti).

Note bibliografiche

1. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Statistical summaries: cancer stat fact sheets (ovary) and cancer statistics review (CSR), 1975-2013. <http://seer.cancer.gov/statistics/summaries.html>. Accessed April 27, 2016.
2. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(2):170-177.
3. Tavassoli FA, Devilee P, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2003.
4. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(3):183-203.
5. American Cancer Society. Ovarian cancer. 2014. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003130-pdf.pdf>. Accessed March 8, 2016.
6. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1180-1189.
7. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
8. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2016. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acsps-047079.pdf>. Accessed March 8, 2016.
9. Mosher WD, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982-2008. *Vital Health Stat* 23. 2010;(29):1-44.
10. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and management of women with BRCA mutations or hereditary predisposition for breast and ovarian cancer. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(12):1111-1120.
11. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(1):3-23.
12. Ferlay J, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-2917.
13. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovary. 2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf [login required]. Accessed March 7, 2016.
14. Ford D, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):676-689.
15. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-1333.
16. Moyer VA. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157(12):900-904.
17. Cannistra SA. Cancer of the ovary [published correction appears in *N Engl J Med*. 2005;352(1):104]. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2519-2529.
18. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*.

- 2013;31(33):4188-4198.
19. Falconer H, et al. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2):dju410.
20. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis [published correction appears in *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(8):dju235]. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju091.
21. Goff BA, et al. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA.* 2004;291(22):2705-2712.
22. Goff BA, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer.* 2007;109(2):221-227.
23. Liu JH, Zanotti KM. Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1413-1428.
24. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary—an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):396-400.
25. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. 2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf [login required]. Accessed March 7, 2016.
26. Ameye L, et al. Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(5):582-591.
27. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ.* 2010;341:c6839.
28. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):378-383.
29. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD004706.
30. Vergote I, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-953.
31. Goh J, et al. Frontline treatment of epithelial ovarian cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2015;11(suppl 6):1-16.
32. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305(22):2295-2303.
33. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;S0140-6736(15)01224-6.
34. Sharma A, et al. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(3):338-344.
35. AAFP. Clinical preventive services recommendation. Ovarian cancer. <http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/ovarian-cancer.html>. Accessed March 8, 2016.
36. Moyer VA. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;160(4):271-281.
37. Qaseem A, Humphrey LL, Harris R, Starkey M, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening pelvic examination in adult women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014;161(1):67-72.
38. Nelson HD, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med.* 2014; 160(4):255-266.
39. Salani R, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):466-478.
40. Radwany SM, von Gruenigen VE. Palliative and end-of-life care for patients with ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):173-184.
41. Mularski RA, et al. A systematic review of measures of end-of-life care and its outcomes. *Health Serv Res.* 2007; 42(5):1848-1870.

Attuali concetti sulla rinosinusite acuta dell'adulto

ANN M. ARING, MIRIAM M. CHANG OhioHealth Riverside Methodist Hospital USA

La rinosinusite acuta rappresenta una delle condizioni patologiche con le quali il medico ha più frequentemente a che fare a livello ambulatoriale. Nella maggior parte dei casi la patologia è causata da infezioni virali delle vie respiratorie superiori. Secondo una meta-analisi condotta su dati individuali di pazienti, i segni ed i sintomi clinici più comuni della rinosinusite acuta non sono utili per l'individuazione dei pazienti che trarrebbero beneficio da un trattamento con antibiotici. La determinazione dei livelli di proteina-C reattiva e della velocità di eritrosedimentazione sono in certa misura utili per confermare una diagnosi di sinusite mascellare batterica acuta. Quattro segni e sintomi aumentano in maniera significativa le probabilità di una eziologia batterica: aggravamento dei sintomi dopo un miglioramento iniziale, rinorrea purulenta, velocità di eritrosedimentazione superiore a 10 mm per ora, secrezioni purulente in cavità nasale. Anche se i valori di *cutoff* variano in base alle linee-guida utilizzate, il trattamento antibiotico va preso in considerazione nei casi in cui i sintomi non migliorano entro 7-10 giorni, oppure presentano un peggioramento. Il trattamento antibiotico di prima scelta comprende amoxicillina, associata o meno ad acido clavulanico. Le attuali linee-guida consigliano un approccio che prevede un'attenta osservazione del paziente per i primi 7-10 giorni dopo la comparsa dei primi sintomi a carico delle vie respiratorie superiori. Le evidenze disponibili sulla somministrazione di analgesici, corticosteroidi per via intranasale, irrigazioni nasali con soluzione salina sono scarse. Ciò nonostante, queste terapie possono essere utilizzate come trattamento sintomatico nei primi 10 giorni dopo la comparsa di un'infezione delle vie respiratorie superiori. Nella valutazione di un paziente con rinosinusite acuta non complicata non sono indicati esami radiografici. Nei pazienti che non rispondono al trattamento può essere utile una tomografia computerizzata dei seni paranasali, senza mezzo di contrasto; l'esame può consentire di individuare complicanze o alterazioni anatomiche. Nei casi in cui i sintomi persistono malgrado un trattamento medico a pieni dosaggi, oppure si sospettano complicanze rare è consigliabile indirizzare il paziente ad un otorinolaringoiatra. (Am Fam Physician. 2016; 94 (2): 97-105. © 2016 American Academy of Family Physicians).

I sintomi di rinosinusite acuta si manifestano quando il rivestimento mucoso dei seni paranasali e della cavità nasale va incontro a infiammazione. Dal momento che la mucosa nasale è contigua alla mucosa dei seni paranasali, l'infiammazione dei seni in assenza di infiammazione della mucosa nasale è rara. Anche se il processo viene comunemente denominato sinusite, la definizione di rinosinusite è più corretta. Negli Stati Uniti la rinosinusite interessa ogni anno un soggetto adulto su 7, con più di 30 milioni di diagnosi per anno.¹ Sempre negli Stati Uniti, la rinosinusite rappresenta la quinta diagnosi più comune per la quale vengono prescritti antibiotici.¹⁻³ Il trattamento della rinosinusite acuta e cronica è associato a costi diretti superiori a 11 miliardi di dollari l'anno, senza contare l'impatto economico derivante dalla perdita di produttività associata alla patologia.¹

Definizione

La *American Academy of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* (AAO-HNS) classifica la rinosinusite in diversi sottotipi, in base alla durata dei sintomi. La definizione di rinosinusite acuta viene riservata ai casi con durata inferiore a 4 settimane, mentre in presenza di sintomi di durata compresa tra 4 e 12 set-

timane viene utilizzata la definizione di sinusite subacuta³, e per durate superiori a 12 settimane si parla di rinosinusite cronica. La rinosinusite acuta viene ulteriormente suddivisa tra forme batteriche e virali.

Eziologia

La rinosinusite batterica acuta può essere causata da diversi fattori (Tabella 1).^{5,6} La patologia è più frequentemente la conseguenza di un'eziologia virale associata ad infezioni delle vie respiratorie superiori.^{1-4,7} I fattori fisiopatologici di importanza chiave sono l'edema della mucosa dei seni paranasali, l'ostruzione degli osti sinusali ed una diminuzione dell'attività muco-ciliare. La conseguenza è una stagnazione delle secrezioni, con lo sviluppo di un ambiente favorevole alla proliferazione batterica.^{1,2,5} Nei pazienti adulti con sospetto di sinusite mascellare acuta, sviluppatasi in seguito ad un'infezione virale delle vie respiratorie superiori, circa la metà dei casi presenta pus o muco-pus nell'aspirato sinusale, e circa un terzo presenta una crescita batterica all'esame colturale.^{8,9} Nella rinosinusite batterica contratta in ambiente extra-ospedaliero i microrganismi batterici più frequentemente coinvolti sono *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catharralis*. Nella rinosinusite virale gli agenti

Sistema SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*, Tassonomia della forza delle evidenze): Indicazioni per la pratica clinica

Indicazione clinica	Livello di evidenza	Referenze bibliografiche
Nei pazienti con rinosinusite acuta non sono indicati esami di <i>imaging</i> a scopo diagnostico, se non nei casi in cui si sospettano una complicanza o una diagnosi alternativa	C	1,3,4,10,11,18,19
Nella rinosinusite batterica acuta non complicata un approccio basato sull'attenta osservazione del paziente (senza somministrare antibiotici) rappresenta una strategia iniziale adeguata, una volta accertata la possibilità di seguire il paziente	A	1, 22-25
Nei pazienti con rinosinusite la somministrazione di antibiotici è indicata nei casi in cui i sintomi persistono per almeno 7 giorni senza evidenziare un miglioramento clinico, oppure nei casi in cui, in qualsiasi fase della malattia, i sintomi si aggravano	C	1,3,25
Nella maggior parte dei pazienti con rinosinusite batterica acuta l'amoxicillina, associata o meno ad acido clavulanico, rappresenta il trattamento antibiotico di prima scelta	A	1-3,25
Nei pazienti allergici alla penicillina possono essere somministrati, in alternativa all'amoxicillina, doxiciclina o fluorochinoloni respiratori (levofloxacina o moxifloxacina)	C	1,3
Sintomi lievi di rinosinusite di durata inferiore a 10 giorni possono essere trattati con interventi di supporto, comprendenti analgesici, corticosteroidi per via intranasale, irrigazioni nasali con soluzione salina	A	1,3,32,33

A = Evidenza coerente, di buona qualità e orientata sul paziente; B = evidenza orientata sul paziente, scarsamente coerente o di qualità limitata; C = opinione generale, evidenza orientata sulla malattia, pratica clinica usuale, opinione di esperti, serie di casi clinici. Per informazioni sul sistema SORT di valutazione delle evidenze, si veda al sito <http://www.aafp.org/aafpsort.xml>

eziologici più frequenti sono rinovirus, adenovirus, virus influenzali e parainfluenzali.^{1,2,5,10}

Diagnosi

Segni e sintomi clinici

Nei primi 3-4 giorni di malattia la rinosinusite virale non può essere distinta da una rinosinusite batterica acuta in fase iniziale.¹ Un *pattern* temporale caratterizzato da un miglioramento iniziale seguito da un aggravamento dei sintomi tra la quinta e la decima giornata è compatibile con una diagnosi di rinosinusite batterica acuta.^{1,3,11}

Nella scelta se procedere o meno ad un trattamento antibiotico il medico non deve basarsi solo sulla produzione di un essudato nasale purulento, in quanto tale riscontro non consente di determinare la probabilità di presenza di un'infezione sinusale (rapporto di probabilità positivo = 1,5; rapporto di probabilità negativo = 0,5).¹² Secondo uno studio il riscontro di dolore sinusale localizzato con predominanza monolaterale, in associazione a rinorrea purulenta presenta un'affidabilità complessiva pari a 85% per la diagnosi di sinusite.¹³ Secondo un altro studio 4 segni e sintomi con elevato rapporto di probabilità positivo per una sinusite batterica acuta sono l'aggravamento dei sintomi dopo un miglioramento iniziale, rinorrea purulenta, velocità di eritrosedimentazione superiore a 10 mm per ora, secrezioni purulente in cavità nasale. La presenza di almeno 3 dei 4 segni e sintomi presenta una specificità dell'81% ed una sensibilità del 66% per la diagnosi di rinosi-

Tabella 1.

Fattori predisponenti la rinosinusite batterica acuta

Infezioni e procedure dentali
Cause iatrogene: chirurgie sinusali, tubi nasogastrici, ventilazione meccanica
Immunodepressione: infezione da virus dell'immunodeficienza umana, deficit di immunoglobuline
Alterazioni della mobilità ciliare: fumo, fibrosi cistica, sindrome di Kartagener, sindrome da immobilità ciliare
Ostruzione meccanica: deviazione del setto nasale, polipi nasali, ipertrofia turbinati, tumori, traumi, corpi estranei, granulomatosi di Wegener
Edema della mucosa: precedenti infezioni virali delle vie respiratorie superiori, rinite allergica, rinite vasomotoria
Informazioni tratte dalle referenze bibliografiche 5 e 6

nusite batterica acuta.¹⁴ Una diagnosi di rinosinusite batterica acuta viene posta nei casi in cui i segni ed i sintomi di rinosinusite acuta persistono, senza evidenze di miglioramento, per almeno 10 giorni dopo l'insorgenza di sintomi a carico delle vie respiratorie superiori.¹ Dopo 10 giorni di sintomi la probabilità di rinosinusite batterica è del 60%.¹⁵ Nel corso dell'ultimo decennio comitati di esperti hanno proposto delle linee-guida basate su evidenze per la diagnosi (Tabella 2) ed il trattamento della rinosinusite acuta in pazienti adulti.^{1-3,7,15,17}

Esami di laboratorio

La velocità di eritrosedimentazione ed i livelli di proteina-C reattiva (PCR) sono in una certa misura utili

Tabella 2.
Riassunto delle linee-guida per la diagnosi di rinosinusite in pazienti adulti

<i>Linea-guida</i>	<i>Segni e sintomi</i>	<i>Criteri diagnostici</i>
<i>Clinical Practice Guideline</i> (aggiornamento) ¹ : <i>Adult Sinusitis</i>	Produzione di essudato nasale purulento con ostruzione nasale, dolore al volto o sensazione di pressione al volto	Presunta rinosinusite virale acuta: I sintomi durano meno di 7 giorni e non si aggravano Presunta rinosinusite batterica acuta: Sintomi gravi nei primi 3-4 giorni di malattia; i sintomi persistono per 7 giorni o più dopo la presentazione iniziale; i sintomi si aggravano entro 7 giorni dalla presentazione iniziale
<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i> 2012 ²	Infiammazione della cavità nasale e dei seni paranasali, caratterizzata da congestione nasale o da ostruzione o da essudazione nasale, associata o meno a dolore o a sensazione di pressione facciale, associata o meno a diminuzione della sensibilità olfattiva	Presunta rinosinusite virale acuta: I sintomi durano meno di 10 giorni e non si aggravano Presunta rinosinusite batterica acuta: I sintomi persistono più di 10 giorni dopo l'insorgenza dell'infezione delle vie respiratorie superiori; i sintomi si aggravano dopo 5 giorni
<i>IDSA Clinical Practice Guideline</i> ³	Due sintomi maggiori oppure un sintomo maggiore e più di 2 sintomi minori Sintomi maggiori: essudazione nasale purulenta, congestione o ostruzione nasale, congestione o sensazione di pienezza facciale, dolore o sensazione di pressione facciale, diminuzione della sensibilità olfattiva, febbre Sintomi minori: cefalea; dolore, sensazione di pressione o di pienezza all'orecchio; alitosi; dolore dentale; tosse; febbre; facile affaticabilità	Presunta rinosinusite virale acuta: In presenza di sintomi lievi, attenta osservazione per i primi 3 giorni della malattia Presunta rinosinusite batterica acuta: Sintomi gravi nei primi 3-4 giorni della malattia; i sintomi persistono per più di 10 giorni dopo la comparsa dell'infezione delle vie respiratorie superiori; i sintomi si aggravano dopo 3-4 giorni
<i>Joint Task Force on Practice Parameters</i> ¹⁶	Congestione nasale, rinorrea purulenta, dolore facciale-dentale, drenaggio post-nasale, cefalea, tosse, dolore alla palpazione dei seni, occhiaie	Presunta rinosinusite virale acuta: I sintomi durano meno di 10 giorni e non si aggravano Presunta rinosinusite batterica acuta: Sintomi persistono per più di 10-14 giorni Sintomi gravi: febbre con essudazione nasale purulenta, dolore o dolore alla palpazione facciale, tumefazione periorbitale
<i>Rhinosinusitis Initiative</i> 2004 ¹⁷	Due sintomi maggiori oppure un sintomo maggiore e 2 o più sintomi minori (si veda sopra l'elenco dei sintomi ISDA)	Presunta rinosinusite batterica acuta: Sintomi gravi nei primi 3-4 giorni di malattia; sintomi persistono per più di 10 giorni dopo lo sviluppo dell'infezione delle vie respiratorie superiori; sintomi si aggravano entro 10 giorni di miglioramento iniziale
IDSA = Infectious Diseases Society of America Informazioni tratte dalle referenze bibliografiche 1-3, 7, 16 e 17		

nella diagnosi di sinusite mascellare batterica acuta. In uno studio riguardante 173 pazienti, condotto utilizzando la puntura antrale come standard di riferimento, 30 pazienti su 38 (79%) tra coloro con livelli di PCR superiori a 49 mg/L (466,7 nmol/L) presentavano una sinusite mascellare acuta, rispetto ai 37 pazienti su 61 (61%) tra coloro con livelli di PCR compresi tra 11 e 49 mg/L (tra 104,8 e 466,7 nmol/L), ed a soli 25 pazienti su 74 (34%) tra coloro con livelli di PCR inferiori a 11 mg/L.⁸

Esami di *imaging*

La radiografia non è indicata nella valutazione di rinosinusiti acute non complicate.^{1,3,4,10,11,18-20} Quando i risultati sono negativi l'esame può essere in qualche modo utile nell'escludere la presenza di raccolte di

liquidi. Risultati positivi non sono invece utili, in quanto non consentono di distinguere tra sinusite batterica e rinosinusite virale.

Nei pazienti con rinosinusiti ricorrenti, acute o croniche, la tomografia computerizzata (TC) dei seni paranasali, senza mezzo di contrasto, rappresenta l'esame di *imaging* di scelta.^{1,11,19} L'esame va condotto solo dopo aver portato a termine un trattamento medico con dosaggi massimali. La TC viene primariamente utilizzata per definire l'anatomia dei seni prima dell'intervento chirurgico, nonché per valutare l'estensione, il *pattern* e le possibili cause meccaniche di rinosinusiti recidivanti o croniche. Un ispessimento della mucosa pari o superiore a 5 mm rappresenta un chiaro segno di infezione dei seni.¹⁴ Dati ottenuti mediante puntura antrale in pazienti con evidenze

alla TC indicanti la presenza di liquido nei seni mascellari sono risultati associati, nel 90% dei casi esaminati, alla presenza di pus o di muco-pus in seguito a lavaggio sinusale.¹⁴

Trattamento

Dal momento che la rinosinusite virale è una malattia autolimitante, l'approccio al paziente è sostanzialmente rivolto ad alleviare i sintomi, nonché ad evitare la somministrazione di antibiotici quando tali farmaci non sono necessari. I medici continuano in effetti a prescrivere spesso in maniera non necessaria antibiotici nel trattamento della rinosinusite acuta.^{1,3,5,6,10,21} Nel trattamento iniziale di rinosinusi batteriche acute, d'altro canto, linee-guida di pratica clinica proposte da AAO-HNS consigliano un'attenta osservazione del paziente ed il trattamento antibiotico.¹

Attenta osservazione

Un'attenta osservazione del paziente è indicata, senza somministrare antibiotici, nei primi 7-10 giorni dopo la comparsa di sintomi a carico delle vie respiratorie superiori; l'indicazione vale nei casi in cui sia assicurata la possibilità di seguire il paziente in tale periodo.^{1,22-25} La somministrazione di antibiotici va presa in considerazione nei casi in cui i sintomi non migliorano 7-10 giorni dopo la loro comparsa, oppure presentano un aggravamento.^{1,3,25} I pazienti in osservazione devono ricevere un trattamento sintomatico. Il medico può anche fornire al paziente una prescrizione di antibiotici "di sicurezza" (detta anche "prescrizione ritardata"), con indicazioni precise su quando eventualmente assumere i farmaci.¹ La scelta di seguire il paziente con un protocollo di attenta osservazione è supportata da quattro meta-analisi, pubblicate successivamente alle linee-guida di pratica clinica del 2007 di AAO-NHS.^{22-24,26} Tali studi non hanno fornito evidenze in supporto o contrarie alle indicazioni di AAO-NHS secondo le quali pazienti con rinosinusite batterica acuta più grave andrebbero trattati fin dall'inizio con antibiotici.

Una *review* Cochrane ha dimostrato che i sintomi di rinosinusite batterica si risolvono entro 7 giorni nel 47% dei pazienti, in presenza o in assenza di un trattamento antibiotico.²⁴ Circa il 70% dei pazienti presenta, in assenza di trattamento antibiotico, un miglioramento entro 2 settimane.²⁴ Rispetto a quanto descritto in pazienti trattati con placebo, la terapia antibiotica migliora i tassi di guarigione tra la settimana e la quindicesima giornata; il beneficio clinico è tuttavia piccolo, e solo nel 5% dei pazienti il trattamento

è risultato più rapido nell'ottenere gli effetti.²⁴ Un'analisi dei dati individuali dei pazienti, inoltre, non è stata in grado di identificare, in base ad un'analisi dei segni e dei sintomi, i pazienti con rinosinusite che avrebbero tratto beneficio dal trattamento antibiotico.²² Il numero di pazienti da trattare è risultato compreso tra 11 e 15.^{1,22,24} Effetti collaterali sono risultati più frequenti tra i pazienti trattati con antibiotici (numero di pazienti da trattare per ottenere un effetto negativo = 8).^{23,24} Il rischio associato agli effetti collaterali degli antibiotici supera i potenziali effetti benefici. Sulla base dei risultati di questi studi le linee-guida aggiornate, pubblicate nel 2015 da AAO-NHS, consigliano l'approccio di attenta osservazione dei pazienti, indipendentemente dalla gravità della malattia.¹

Terapia antibiotica

Gli antibiotici disponibili per il trattamento della rinosinusite batterica acuta sono elencati nella Tabella 3.^{1,27} In considerazione di efficacia, sicurezza, basso costo economico e spettro microbiologico, la maggior parte delle linee-guida consiglia, come trattamento di prima scelta di pazienti adulti, la somministrazione di amoxicillina, associata o meno ad acido clavulanico.^{1-3,25} Amoxicillina/acido clavulanico andrebbe riservato ai pazienti ad alto rischio di resistenza batterica o affetti da patologie associate, così come ai pazienti con infezioni di gravità intermedia o gravi.¹ Tra diverse classi di antibiotici non sono state descritte differenze significative dei tassi di guarigione di rinosinusi batteriche acute.¹⁻³

I fluorochinoloni respiratori non sono indicati come farmaci di prima scelta, in quanto non presentano effetti benefici aggiuntivi rispetto ai beta-lattamici, e sono associati a diversi effetti collaterali.^{1,3,28} Secondo una recente segnalazione di sicurezza rilasciata dalla *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti i fluorochinoloni andrebbero riservati ai pazienti in cui non sono percorribili altre opzioni terapeutiche.²⁹ Macrolidi, compresa l'azitromicina, trimetoprim/sulfametossazolo e cefalosporine di seconda o di terza generazione non vengono più consigliati come trattamento iniziale della rinosinusite batterica acuta, in conseguenza degli elevati tassi di resistenza da parte di *S. pneumoniae* e *H. influenzae*.^{1,3}

Nella maggior parte dei pazienti con rinosinusite batterica acuta non complicata la durata consigliata del trattamento è di 5-10 giorni.^{1,3} Tale indicazione si basa primariamente sui risultati di una meta-analisi riguardante 12 studi randomizzati e controllati.³⁰ Una durata più breve del trattamento (valore mediano 5 giorni) può essere altrettanto efficace di un trattamento più lungo (valore mediano 10 giorni),

Tabella 3.**Antibiotici per via orale utilizzabili nel trattamento della rinosinusite batterica acuta**

<i>Antibiotico</i>	<i>Efficacia clinica (%)</i>	<i>Dosaggio</i>
Trattamento di prima scelta nella maggior parte dei pazienti		
Amoxicillina (dosaggio regolare)	83-88	500 mg ogni 8 ore per 5-10 giorni o 875 mg ogni 12 ore per 5-10 giorni
Trattamento di prima scelta per <i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> produttori di beta-lattamasi		
Amoxicillina/acido clavulanico (dosaggio regolare)	90-92	500 mg/125 mg ogni 8 ore per 5-10 giorni o 875 mg/125 mg ogni 12 ore per 5-10 giorni
Possibile infezione con <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente (es. bambini che frequentano un asilo nido)		
Amoxicillina (dosaggio elevato)	83-88	1 g ogni 8 ore per 5-10 giorni o 1 g 4 volte al giorno per 5-10 giorni
Per malattie di gravità intermedia o gravi, elevato rischio di resistenza, terapie antibiotiche recenti, insuccessi terapeutici		
Amoxicillina/acido clavulanico, rilascio prolungato	90-92	2000 mg/125 mg 2 volte al giorno per 10 giorni
In pazienti allergici alla penicillina, o come trattamento antibiotico di seconda scelta		
Doxiciclina	77-81	100 mg 2 volte al giorno o 200 mg una volta al giorno per 5-10 giorni
Levofloxacin	90-92	500 mg al giorno per 10-14 giorni o 750 mg al giorno per 5 giorni
Moxifloxacin	90-92	400 mg al giorno per 10 giorni
Allergia alla penicillina non di tipo I, oppure come antibiotico di seconda scelta		
Clindamicina	77-81	300 mg 3 volte al giorno per 5-10 giorni
più Cefixime	83-88	400 mg al giorno per 10 giorni
o Cefpodoxime	83-88	200 mg 2 volte al giorno per 10 giorni

Informazioni tratte dalle referenze bibliografiche 1 e 27

ed è associata a meno effetti collaterali.³⁰ Indipendentemente da queste indicazioni, prima di interrompere prematuramente un trattamento antibiotico il medico deve valutare l'andamento della malattia e la risposta dei sintomi; ciò vale in particolare nei pazienti anziani e nei pazienti con patologie sottostanti.

L'insuccesso terapeutico viene definito nei casi in cui i sintomi del paziente non migliorano entro 7 giorni dalla diagnosi, oppure nei casi in cui i sintomi presentano un aggravamento, indipendentemente dalla presenza o meno di un trattamento antibiotico.¹ Nei casi in cui l'insuccesso terapeutico viene descritto in seguito ad un trattamento antibiotico iniziale è necessario passare alla somministrazione di un antibiotico diverso, dotato di uno spettro più ampio. In questi casi il medico può prendere in considerazione dosaggi più elevati di amoxicillina/acido clavulanico, fluorochinoloni respiratori, oppure l'associazione tra clindamicina ed una cefalosporina orale di terza generazione.^{1,3}

Trattamento sintomatico

Le attuali linee-guida prevedono, come opzioni del trattamento sintomatico, farmaci analgesici, corticosteroidi per via intranasale, irrigazioni nasali con soluzione salina.^{1,3} L'utilizzazione di tali presidi viene consigliata nei primi 10 giorni, ma può continuare anche dopo l'inizio del trattamento antibiotico. La scelta del trattamento deve derivare da una valutazione condivisa tra medico e paziente. Decongestionanti, antistaminici e guaifenesina non sono consigliati nei pazienti con rinosinusite batterica acuta, a causa della non dimostrata efficacia del trattamento, dei potenziali effetti collaterali e del costo economico.³ La Tabella 4 riassume le terapie aggiuntive disponibili per i pazienti con rinosinusite acuta.³¹⁻³⁵

Analgesici. Per alleviare il dolore o la febbre sono spesso sufficienti analgesici da banco, come paracetamolo o farmaci anti-infiammatori non steroidei. Non sono invece consigliati analgesici narcotici, in conseguenza dei potenziali effetti collaterali.¹

Corticosteroidi intranasali. Grazie al loro effetto anti-

Tabella 4.
Terapie aggiuntive per la rinosinusite acuta

Trattamento	Riassunto delle evidenze disponibili	Commento
Corticosteroidi per via intranasale	Due <i>review</i> sistematiche di studi randomizzati e controllati hanno evidenziato benefici minimi; il sollievo dei sintomi avviene tardivamente (a 15-21 giorni) ^{32,33}	Alcuni farmaci sono disponibili come farmaci da banco
Irrigazione nasale con soluzione salina	Secondo uno studio randomizzato e controllato di piccole dimensioni una soluzione salina ipertonica è in grado di ridurre i sintomi nasali. ³⁵ Un altro studio non ha descritto differenze significative tra un gruppo non sottoposto ad alcun trattamento e gruppi trattati con irrigazione salina nasale, decongestionanti nasali, corticosteroidi per via intranasale ³⁴	Disponibile in preparazioni a bassa pressione utilizzando spray o contenitori comprimibili, oppure mediante metodi in cui il flusso viene ottenuto sfruttando la forza di gravità
Decongestionanti orali	Nessuna evidenza da studi clinici riguardanti pazienti con sinusite acuta	Effetti collaterali significativi; nel trattamento della congestione nasale da rinite allergica stagionale l'efficacia della fenilefrina è simile a quella del placebo ³¹
Decongestionanti topici	Uno studio comparativo non ha descritto differenze significative tra gruppi non sottoposti ad alcun trattamento e gruppi trattati con soluzioni saline nasali, decongestionanti topici e corticosteroidi intranasali ³⁴	Se vengono utilizzati per periodi prolungati possono causare una congestione "da rimbalzo"
Informazioni tratte dalla <i>referenze bibliografiche</i> 31-35		

infiammatorio, corticosteroidi somministrati per via intranasale possono essere efficaci per ridurre l'edema della mucosa del tessuto infiammato e per facilitare il drenaggio dei seni.¹ I dati disponibili sui corticosteroidi intranasali come monoterapia per il trattamento sintomatico dei pazienti con sinusite acuta sono tuttavia limitati.²⁴ Secondo diversi studi tali farmaci ottengono benefici aggiuntivi dal punto di vista del miglioramento sintomatologico quando vengono somministrati in associazione ad antibiotici.³⁶⁻⁴¹ Una meta-analisi riguardante 6 studi^{37,38,40-43} ha concluso che nei pazienti con sinusite acuta i corticosteroidi per via intranasale offrono modesti benefici terapeutici (numero di pazienti da trattare = 13).³⁶⁻⁴¹

Secondo una *review* Cochrane del 2013 i pazienti trattati con corticosteroidi intranasali hanno maggiori probabilità di ottenere un miglioramento sin-

tomatico dopo 15-21 giorni rispetto a pazienti trattati con placebo (73% *vs.* 66,4%; $P < 0,05$; numero di pazienti da trattare = 15).³³ Dosaggi più elevati di corticosteroidi intranasali ottengono maggiori effetti di sollievo sintomatico rispetto a dosaggi più bassi. Anche se i loro effetti benefici sono solo marginali,³ i corticosteroidi intranasali vengono spesso utilizzati, in pazienti con sinusite batterica acuta, come trattamento aggiuntivo alla somministrazione di antibiotici: l'efficacia dei farmaci è probabilmente più elevata nei pazienti con rinite allergica associata.³ *Irrigazioni nasali con soluzione salina.* Nel trattamento della rinosinusite acuta irrigazioni intranasali con soluzione fisiologica o con soluzione salina ipertonica ottengono un miglioramento della *clearance* mucociliare e possono ottenere effetti benefici.^{34,44,45} Secondo uno studio randomizzato e controllato condotto su 76 pazienti con frequenti sinusiti, irriga-

Le migliori pratiche cliniche nel trattamento di malattie infettive

Indicazioni tratte dalla *Choosing Wisely Campaign*

Indicazione	Società scientifica proponente
Evitare di somministrare antibiotici in reparti di terapia di urgenza a pazienti con sinusite non complicata	American College of Emergency Physicians
Non eseguire di <i>routine</i> esami radiografici in pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per una rinosinusite acuta non complicata	American Academy of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery
Non prescrivere di <i>routine</i> antibiotici in pazienti con sinusite lieve o moderata, con l'eccezione dei casi in cui i sintomi (che devono comprendere secrezioni nasali purulente e dolore mascellare o dolore alla percussione facciale o dentale) durano almeno 7 giorni oppure presentano un aggravamento dopo un miglioramento iniziale	American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American Academy of Family Physicians; American Academy of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery

Fonte: Per maggiori informazioni su *Choosing Wisely Campaign* si veda il sito <http://www.choosingwisely.org>. Per referenze cliniche di supporto e per l'accesso alle indicazioni di *Choosing Wisely* specifiche per il medico di base si veda il sito <http://www.aafp.org/aafp/recommendations/search.htm>

zioni nasali quotidiane con soluzione salina sono in grado di diminuire il fabbisogno di farmaci ed i sintomi nasali.³⁵ Una *review* Cochrane ha concluso che le irrigazioni nasali con soluzione salina sono in grado di alleviare i sintomi di infezioni delle vie respiratorie superiori.⁴⁶

Malgrado le evidenze in favore della loro efficacia siano limitate, l'irrigazione nasale con soluzione salina rappresenta, nei pazienti con rinosinusite acuta, una terapia aggiuntiva sicura e poco costosa per ottenere un sollievo sintomatico. È importante che il paziente sia informato della necessità di preparare le soluzioni utilizzando acqua distillata, bollita o filtrata; sono stati in effetti descritti casi di encefalite amebica da utilizzazione per le irrigazioni di acqua del rubinetto contaminata.^{47,48}

Decongestionanti. In pazienti adulti affetti da raffreddore comune i decongestionanti orali possiedono una modesta efficacia per il sollievo nel breve periodo dei sintomi, derivante dalla riduzione delle resistenze al flusso nelle vie aeree nasali.⁴⁹ Gli effetti dei decongestionanti a livello della cavità nasale non si estendono tuttavia ai seni paranasali.⁵⁰ Non sono stati finora condotti studi randomizzati e controllati volti a valutare l'efficacia dei decongestionanti in pazienti con sinusite. Decongestionanti orali vanno utilizzati con cautela in pazienti ipertesi o affetti da patologie cardiovascolari. Decongestionanti topici non vanno utilizzati per più di 72 ore, a causa del rischio di una congestione "da rimbalzo" (*rhinitis medicamentosa*).

Antistaminici. I farmaci antistaminici vengono frequentemente utilizzati per alleviare sintomi come secrezioni eccessive e starnuti. Non esistono tuttavia studi che documentino l'efficacia degli antistaminici nel trattamento della rinosinusite acuta.^{1,3} I farmaci possono anche aggravare la congestione determinando un'eccessiva secchezza della mucosa nasale. Le attuali linee-guida non consigliano la somministrazione di antistaminici come trattamento adiuvante di pazienti con rinosinusite batterica acuta, con l'eccezione dei casi in cui il paziente presenta una storia di patologie allergiche.^{1,3,51}

Complicanze ed invio allo specialista

Nei casi in cui i sintomi si aggravano o il paziente presenta delle recidive il medico deve procedere ad una nuova valutazione del paziente, volta a confermare la diagnosi di rinosinusite batterica acuta, escludere la presenza di altre possibili cause, individuare eventuali complicanze.¹¹ I pazienti immunodepressi, in gravi condizioni generali di salute o che continuano a peggiorare pur in presenza di un trattamento

prolungato con antibiotici devono essere indirizzati ad uno specialista.³ Secondo alcune stime le complicanze della rinosinusite batterica acuta riguarderebbero un caso ogni 1.000.¹¹ Anche se negli Stati Uniti la patologia è rara, la diagnosi differenziale dovrebbe comprendere anche il carcinoma seno-nasale.⁵² La Tabella 5 riassume le indicazioni all'invio ad uno specialista dei pazienti con rinosinusite batterica acuta.^{2,3,6,11}

Fonti dei dati

È stata condotta una ricerca bibliografica su PubMed (Clinical Queries) utilizzando le parole chiave *rhin sinusitis, sinusitis, maxillary sinusitis, diagnosis, treatment*. La ricerca ha riguardato meta-analisi, studi randomizzati e controllati, studi clinici, *review*. Sono state inoltre condotte ricerche sui database Cochrane, National Guideline Clearinghouse, Clinical Evidence, Agency for Healthcare Research and Quality. È stato utilizzato anche Essential Evidence Plus. Data di esecuzione delle ricerche: 30 Marzo 2015.

NOTA: Il presente articolo rappresenta un aggiornamento di un articolo precedente, pubblicato dagli stessi autori.⁵³

Gli autori

Le Dr.sse Ann M. Aring e Miriam M. Chan sono, rispettivamente, *Associate Residency Director* e *Director of Research and Evidence-Based Medicine*, Riverside Family Medicine Residency Program, Ohio-Health Riverside Methodist Hospital, di Columbus, Ohio (Stati Uniti).

Note bibliografiche

1. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2 suppl):S1-S39.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;(23):1-298.
3. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al.; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):e72-e112.
4. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117(3 pt 2):S1-S7.
5. Sande MA, Gwaltney JM. Acute community-acquired bacterial sinusitis: continuing challenges and current management. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(suppl 3):S151-S158.
6. Ah-See KW, Evans AS. Sinusitis and its management. *BMJ.* 2007; 334(7589):358-361.
7. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(5):427-443.
8. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ.* 1995;311(6999).
9. van Buchem L, Peeters M, Beaumont J, Knottnerus JA. Acute maxillary sinusitis in general practice: the relation between clinical picture and objective findings. *Eur J Gen Pract.* 1995;1(4):155-160.
10. Piccirillo JF. Clinical practice. Acute bacterial sinusitis. *N Engl J Med.* 2004;351(9):902-910.
11. Hwang PH. A 51-year-old woman with acute onset of facial pressure, rhinorrhea, and tooth pain: review of acute rhinosinusitis. *JAMA.* 2009; 301(17):1798-1807.
12. Williams JW Jr, Simel DL, Roberts L, Samsa GP. Clinical evalua-

- tion for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med.* 1992; 117(9):705-710.
13. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol.* 1988;105(3-4):343-349.
 14. Lindbaek M, Hjordt Dahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med.* 1996;28(3):183-188.
 15. van den Broek MF, Gudden C, Kluijfhout WP, et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(4):533-537.
 16. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):S13-S47.
 17. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American Academy of Otolaryngic Allergy; American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery; American College of Allergy, Asthma and Immunology; American Rhinologic Society. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114.
 18. Hadley JA, Schaefer SD. Clinical evaluation of rhinosinusitis: history and physical examination. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117(3 pt 2):S8-S11.
 19. Cornelius RS, Martin J, Wippold FJ II, et al.; American College of Radiology. ACR appropriateness criteria sinonasal disease. *J Am Coll Radiol.* 2013;10(4):241-246.
 20. Savolainen S, Pietola M, Kiukaanniemi H, Lappalainen E, Salminen M, Mikkonen P. An ultrasound device in the diagnosis of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;529:148-152.
 21. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(5):427-443.
 22. Young J, De Sutter A, Merenstein D, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2008;371(9616):908-914.
 23. Falagas ME, Giannopoulos KP, Vardakas KZ, Dimopoulos G, Karageorgopoulos DE. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(9):543-552.
 24. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Young J, De Sutter AI. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(10):CD006089.
 25. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;40(suppl 2):S99-S193.
 26. Rosenfeld RM, Singer M, Jones S. Systematic review of antimicrobial therapy in patients with acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(3 suppl):S32-S45.
 27. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, et al.; Sinus And Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis [published correction appears in *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130(6):794-796]. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(1 suppl):1-45.
 28. Karageorgopoulos DE, Giannopoulos KP, Grammatikos AP, Dimopoulos G, Falagas ME. Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008;178(7):845-854.
 29. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm>. Accessed May 27, 2016.
 30. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaiou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(2):161-171.
 31. Meltzer EO, Ratner PH, McGraw T. Oral phenylephrine HCl for nasal congestion in seasonal allergic rhinitis: a randomized, open-label, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):702-708.
 32. Hayward G, Heneghan C, Perera R, Thompson M. Intranasal corticosteroids in management of acute sinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med.* 2012;10(3):241-249.
 33. Zalmanovici Trestoreanu A, Yaphé J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD005149.
 34. Inanli S, Öztürk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope.* 2002; 112(2):320-325.
 35. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Bobula J, Maberry R. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract.* 2002;51(12):1049-1055.
 36. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92(6):812-823.
 37. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Bas, aran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78(6):598-601.
 38. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR; The Nasonex Sinusitis Group. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(4):630-637.
 39. Yilmaz G, Varan B, Yilmaz T, Gürakan B. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(5):256-259.
 40. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW Jr, Califf RM, Simel DL; Ceftin and Flonase for Sinusitis (CAFFS) Investigators. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial [published correction appears in *JAMA.* 2004;292(14):1686]. *JAMA.* 2001;286(24):3097-3105.
 41. Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, et al.; Nasonex Sinusitis Group. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89(3): 271-278.
 42. Mltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1289-1295.
 43. Williamson IG, Rumsby K, Bengé S, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298(21):2487-2496.
 44. Keojampa BK, Nguyen MH, Ryan MW. Effects of buffered saline solution on nasal mucociliary clearance and nasal airway patency. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(5):679-682.
 45. Hauptman G, Ryan MW. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(5):815-821.
 46. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD006821.
 47. Yoder JS, Straif-Bourgeois S, Roy SL, et al. Primary amebic meningoencephalitis deaths associated with sinus irrigation using contaminated tap water. *Clin Infect Dis.* 2012;55(9):e79-e85.
 48. Cope JR, Ratard RC, Hill VR, et al. The first association of a primary amebic meningoencephalitis death with culturable *Naegleria fowleri* in tap water from a US treated public drinking water system. *Clin Infect Dis.* 2015;60(8):e36-e42.
 49. Taverner D, Danz C, Economos D. The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: a double-blind single-dose placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999;24(1):47-51.
 50. Caenen M, Hamels K, Deron P, Clement P. Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoephedrine with rhinomanometry and MRI. *Rhinology.* 2005;43(3):205-209.
 51. Braun JJ, Alabert JB, Michel FB, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 1997;52(6):650-655.
 52. Turner JH, Reh DD. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head Neck.* 2012; 34(6):877-885.
 53. Aring AM, Chan MM. Acute rhinosinusitis in adults. *Am Fam Physician.* 2011;83(9):1057-1063.