

Frontiera ORL

Periodico di Otorinolaringologia, Patologia Cervico Facciale, Audiologia e Foniatria
Periodic of otolaryngology, cervico-facial pathology, audiology and speech therapy



Anno X. N. 1 - Maggio 2020
Year X. N. 1 - May 2020



In questo numero...

- 1) Efficacia di Evan® nel trattamento post-operatorio di lesioni cordiali benigne: studio pilota osservazionale
- 2) Una insolita localizzazione di un batterio emergente: otite esterna da Raoultella Ornithinolytica
- 3) Osteofitosi cervicale: rara causa di dispnea acuta grave
- 4) Ebook: "Il naso tra medicina estetica e chirurgia plastica: stato dell'arte tra tecnica e scelta del paziente" disponibile su frontieraorl.it/it/

In this number...

- 1) The efficacy of Evan® in post-operative treatment of benign cordal injuries: an observational pilot study
- 2) An unusual localization of an emergent bacterium: external otitis by Raoultella Ornithinolytica
- 3) Cervical Osteophytes: a rare cause of acute dyspnea



Periodico trimestrale
rivolto alla classe medica
Quarterly magazine for medical class

Direttore editoriale/Editor
Ortensio Marotta

Coordinatore di redazione
Editorial Coordinator
Vito Marotta

Hanno partecipato a questo numero

P. Zambito, E. Bennici, M. Cavaliere,
P. Capriglione, G. Bartoletti, O. Marotta,
F. Maione, V. Marotta, A. Caranti

Redazione/Editorial office
Via Fuga, 64 - Caserta

**Dialogo con i lettori/
Dialogue with readers**
Ortensio Marotta
info@frontieraorl.it
339.6681530

Registrazione/Registered
Tribunale di S. Maria Capua Vetere
n°765 del 22/06/2010
info@frontieraorl.it
Info: www.frontieraorl.it

BOARD

ITALY

F. Achena - A. Armone Caruso - G. Auletta - A. Bacciu - S. Bacciu - S. Burdo - M.A. Beltrame - L. Califano - A. Caranti - E. Cassandro - B. Cassiano - M. Cavaliere - A. Ciabattini - D. Di Maria - E. Esposito - S. Ferrara - P. Ferrara - G. Frau - F. Galletti - M. Iemma - M. Iengo - F. Ionna - S. Leo - C.A. Leone - G. Malafrente - N. Mansi - L. Manzarri - E. Marciano - A. Mastella - R. Menicagli - E. Milazzo - R. Palladino - G. Panetti - F. Panu - E. Pasanisi - F. Peluso - F. Ricciardiello - F. Salzano - G. Terranova - G. Tortoriello - L. Vigliaroli - A. Zaghis - D. Zanetti - E. Zappone

EGYPT

Ibrahim Rezk Mohamed - Mohamed Wael Mohamed Mustafa

AUSTRALIA

I.S. Curthoys - A. Fuente - V. Vulovic

BULGARIA

D. Popova - S. Varbanova - D. Vicheva

TURCHIA

F. Oghan - M. Ozkiris - C. Mutlu

ISRAELE

M. Drendel

ROMANIA

A.S. Baschir

ARGENTINA

G. Stok

TUNISIA

A. Mardassi



è inserita:

- in DOAJ (*Directory of Open Access Journals*, <http://www.doaj.org>)
- nel database mondiale delle riviste on-line
- nell'elenco delle riviste scientifiche italiane
- nel database locale della biblioteca digitale SFX (*Sistema Bibliotecario di Ateneo*) a disposizione dell'Università di Napoli "Federico II"
- il titolo "Frontiera ORL" è inserito, da tempo, nell'autorevole ACNP (*Archivio Collettivo Nazionale dei Periodici*)

is included:

- in DOAJ (*Directory of Open Access Journals*, <http://www.doaj.org>)
- in the global database of Italian scientific journal on-line
- in the Italian scientific journals
- in the digital library SFX (*university library system*) fully accessible to the University of Naples "Federico II"
- the title "Frontiera ORL" is included in the ACNP (*Periodicals Archive National Collective*)

**EFFICACIA DI EVAN® NEL TRATTAMENTO POST-OPERATORIO DI
LESIONI CORDALI BENIGNE: STUDIO PILOTA OSSERVAZIONALE.**

PATRIZIA ZAMBITO, MD¹ e ETTORE BENNICI, MD¹

U.O. Otorinolaringoiatria - Ospedale San Giovanni di Dio (Agrigento)

Corrispondenza a:

Patrizia Zambito,

U.O. Otorinolaringoiatria - Ospedale San Giovanni di Dio, Contrada Consolida, 92100 Agrigento

E-mail: zambito.patrizia@outlook.it

ABSTRACT

Il trattamento post-chirurgico di pazienti con patologia benigna delle corde vocali è un fondamentale supporto alla riabilitazione logopedica e solitamente impiega l'uso di farmaci antiinfiammatori e corticosteroidi per via inalatoria. Lo scopo di questo studio è di valutare l'efficacia del trattamento alternativo a base dell'integratore alimentare EVAN® (Ananas comosus titolato in bromelina e Boswellia Serrata titolata al 65% in acidi boswellici) in pazienti sottoposti ad intervento fonochirurgico. A tale scopo 56 pazienti sottoposti ad intervento fonochirurgico sono stati suddivisi in due gruppi e trattati nel postoperatorio con EVAN® (2 cpr o bustine/die) per una settimana o con corticosteroide per via inalatoria per 7 giorni. I parametri stroboscopici e l'analisi percettiva della voce sono stati valutati durante il follow-up postoperatorio precoce e a tre mesi dall'intervento. I pazienti trattati con EVAN® hanno dimostrato un recupero più rapido dei parametri qualitativi della funzione vocale ed una riduzione significativa dello score GRBAS postoperatorio rispetto al gruppo di controllo trattato con corticosteroide per via inalatoria. I risultati di questo studio indicano che la combinazione bromelina e acidi Boswellici è sicura ed efficace nel trattamento di infiammazione acuta e cronica delle corde vocali.

INTRODUZIONE

L'emissione vocalica dipende da complessi meccanismi, quali la coordinata partecipazione di gruppi muscolari ad azione antagonista, l'azione del mantice polmonare e l'ondulazione della mucosa di rivestimento delle corde vocali (teoria del body-cover) (Zhang, 2016; Hirano, 1974).

La presenza di noduli cordali, cisti o polipi compromette in maniera segmentaria la trasmissione dell'onda mucosa che normalmente origina dal sito sottoglottico e giunge fino alla linea arcuata superiore (Altman 2007). Un'alterazione diffusa dell'azione muco-ondulatoria si verifica anche nell'edema di Reinke per modificazione dello spazio che costituisce la zona di transizione tra "body" e "cover" (Tavaluc 2019). Si tratta di patologie benigne delle corde vocali responsabili di disfonia organica il cui fattore eziopatologico preponderante è rappresentato da un disturbo di surmenage/malmenage vocale acuto o cronico.

I noduli cordali sono lesioni acquisite che sottendono un disturbo vocale cronicizzato. L'incidenza è maggiore nel sesso femminile ed in alcune categorie professionali che richiedono elevate prestazioni vocali (cantanti, insegnanti, etc). Essi si sviluppano in maniera pressochè simmetrica (noduli kissing) tra il terzo medio ed anteriore del bordo cordale, zona critica di maggior contatto e pressione durante l'atto fonatorio. Possono comparire come un iniziale ispessimento in quest'area per reazione edematosa della lamina propria e successivamente subire un'involuzione fibrosa per infiltrazione di fibroblasti: se la diagnosi è precoce sono suscettibili di trattamento conservativo, nel secondo caso il gold standard terapeutico è rappresentato dall'opzione chirurgica (Altman 2007).

Il polipo cordale si presenta più frequentemente come neoformazione monolaterale sessile o pedunculata, sebbene venga descritta la possibile associazione con lesioni reattive o congenite controlaterali (cisti, sulcus,vergeture). E' legato, anch'esso ad un abuso vocale, il più delle volte un traumatismo acuto, che determina un edema infiammatorio e stravasamento ematico con erniazione segmentaria dello strato superficiale della lamina propria (Altman 2007).

Le lesioni cistiche cordali possono essere acquisite, trattandosi di cisti mucose da ritenzione o più frequentemente congenite. In quest'ultimo caso, la cisti ha un aspetto bianco-madreperlaceo ed è definita epidermoide poichè deriverebbe da un'inclusione nella lamina propria di un residuo epidermico durante l'embriogenesi. Essa si localizza nel terzo medio della corda, mono o bilateralmente, può essere associata a varici sentinella e determina una mancata vibrazione mucosa alla visione stroboscopica. La terapia è prettamente chirurgica e può essere difficoltosa per i frequenti fenomeni aderenziali con il legamento vocale (Altman 2007). Va precisato come l'apertura di una cisti intracordale in epoca infantile possa determinare, in seguito alla progressiva crescita in lunghezza della glottide, la comparsa di lesioni secondarie come il sulcus (invaginazione della mucosa cordale), la vergeture (depressione atrofica sul margine libero cordale) ed il ponte mucoso (per la creazione di una doppia comunicazione della cisti) anch'esse caratterizzate da un'intima correlazione con lo strato legamentoso e suscettibili di risoluzione chirurgica (Giovanni 2007).

Analoghe alterazioni ultrastrutturali a livello dello Strato Superficiale della Lamina Propria (SSLP) si verificano nell'edema di Reinke, altrimenti definito come laringite cronica iperplastica dei fumatori. In questo caso il danno infiammatorio e microvascolare è correlabile al tabagismo e riguarda in maniera diffusa il cosiddetto spazio di Reinke. La patologia interessa entrambe le corde vocali seppur in misura diversa e determina il caratteristico aspetto laringostroboscopico con aumentata ampiezza del ciclo fonatorio associata ad abbassamento della frequenza fondamentale (Sakae 2008).

Il trattamento fono-chirurgico in tutti i casi di patologia benigna sopradescritti assume un ruolo preponderante e ha come finalità quella di preservare l'integrità anatomica delle strutture glottiche e ripristinare una idonea funzione fonatoria. La terapia chirurgica da sola, tuttavia, può non assicurare immediati risultati: appare utile, in molti casi, un trattamento medico di supporto oltre che la riabilitazione logopedica (Isshiki 2000; Kacker, 1997). Il razionale dell'utilizzo di farmaci ad azione

antinfiammatoria nel postoperatorio precoce dipende non solo dalla loro azione antiedemigena ma dal loro possibile ruolo di regolazione nei processi di riparazione tissutale, utile per evitare eventuali anomalie di cicatrizzazione. La somministrazione subcontinua di FANS tuttavia è sconsigliata dopo qualsiasi procedura chirurgica per i possibili effetti sulla cascata coagulativa, così come l'utilizzo di corticosteroidi per via sistemica. Per ovviare a ciò è d'uso comune, dopo fonochirurgia, un protocollo postoperatorio che preveda steroidi per via inalatoria, in maniera tale da ottenere un'azione diretta del farmaco sul sito chirurgico. Questo tipo di trattamento, non incontra parere unanime e può non essere scevro da controindicazioni. Gli effetti avversi sulla mucosa laringea e sulle performance vocali in seguito all'utilizzo di corticosteroidi per via inalatoria sono stati ampiamente dimostrati in letteratura in quei gruppi di pazienti affetti da asma bronchiale che eseguivano terapia a lungo termine (Williams 1983).

Proprio per questo l'introduzione di integratori alimentari, il cui effetto come rimedi è stato riconosciuto fin dai tempi antichi, risulta essere un'alternativa possibile ai corticosteroidi. In effetti, prodotti naturali con attività antinfiammatoria sono stati a lungo usati in condizioni infiammatorie come febbre, dolore, emicrania e artrite (Yuan 2006). Tra questi prodotti, gli estratti di *Boswellia serrata* e bromelina sono stati utilizzati in diversi stati infiammatori dimostrando la loro efficacia (Italiano 2019, Fusini 2016, Ghensi 2017, Mataro 2017, Ammon 2016).

La bromelina è un enzima proteolitico, principio attivo naturale derivante dall'ananas, particolarmente efficace nel trattamento delle infiammazioni dei tessuti molli e dei traumi, nelle infiammazioni localizzate, in particolare in presenza di edema e anche nelle reazioni tissutali postoperatorie (Bromelain review 2010). Studi in vitro hanno dimostrato come la bromelina, effettuerebbe una inibizione selettiva nei confronti dell'enzima trombassano-sintetasi limitando la conversione della Prostaglandina H₂ (prodotto del catabolismo dell'acido arachidonico) in prostaglandine e trombassani. L'azione antiedemigena, in particolare, si esplica grazie all'aumento

delle citochine antinfiammatorie rispetto a quelle pro-infiammatorie, con richiamo delle cellule flogogene e dei fluidi dallo spazio extracellulare verso il compartimento vasale (Maurer 2001).

La Boswellia è un albero che cresce in India da cui si estrae una resina che contiene più di 12 tipi diversi di acidi Boswellici. Gli acidi boswellici hanno la proprietà di ridurre significativamente la produzione di leucotrieni da parte della 5-lipossigenasi. Essi agiscono come regolatore allosterico dell'enzima inibendolo. L'azione è dose dipendente e si esplica mediante un meccanismo diretto, non ossidoriduttivo e non competitivo, che impedisce la sintesi del catabolita 5-HETE (un metabolita della sintesi dell'acido arachidonico) e del Leucotriene B4 attivi sulla chemotassi verso il sito flogogeno e sulla permeabilità capillare (Ammon 2016).

L'azione antinfiammatoria, fibrinolitica ed antiedematosa del complesso bromelina + acidi Boswellici consente un uso ormai corrente del farmaco in varie condizioni flogistiche.

Il loro utilizzo, dunque, ormai ampiamente accettato nel trattamento della patologia infiammatoria osteoarticolare e delle vie aeree superiori, potrebbe essere utile anche come trattamento postchirurgico coadiuvante delle lesioni benigne cordali. Da un'analisi della letteratura scientifica corrente ci risulta una netta mancanza di dati clinici riguardanti l'efficacia della bromelina e/o dell'acido Boswellico nel trattamento postchirurgico coadiuvante delle lesioni benigne cordali.

Nel presente studio, abbiamo quindi testato l'utilizzo di EVAN® (Ananas comosus titolato in bromelina e Boswellia Serrata titolata al 65% in acidi boswellici) in un gruppo di pazienti sottoposti a fono-chirurgia per il trattamento di lesioni cordali benigne. I risultati in termini di riparazione tissutale e recupero di un'adeguata performance vocale sono stati confrontati con quelli ottenuti in un'analogo coorte di pazienti trattati con terapia standard che prevedeva l'uso di corticosteroidi per via inalatoria.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Il presente studio prende in esame 56 pazienti con patologia benigna delle corde vocali, pervenuti alla nostra osservazione nel periodo compreso tra Febbraio e Giugno 2018. Il campione valutato comprendeva 30 soggetti di sesso maschile (53,6%) e 26 di sesso femminile (46,4%) con un rapporto M/F di 1,15%, e con range di età compresa tra 34-58. 23 pazienti hanno riferito in anamnesi abitudine voluttuaria al fumo di sigaretta, 5 casi invece presentavano un quadro noto di malattia da reflusso gastroesofageo.

Sono stati esclusi dal presente studio quei pazienti che presentavano alla valutazione clinica preoperatoria mediante laringoscopia a fibre ottiche un'obiettività sospetta per lesioni precancerose o patologia neoplastica. Altri criteri di esclusione hanno riguardato l'evidenza, durante la raccolta anamnestica, di pregressi interventi alle corde vocali (trattamento fonochirurgico e/o cordectomia) o una storia di intubazione oro-tracheale prolungata per i possibili effetti cicatriziali a livello glottico.

Analogamente, non sono stati inclusi quei pazienti che erano stati sottoposti a trattamento radioterapico per tumori dei distretti testa-collo, in considerazione dei possibili esiti fibrotici post-attinici.

I pazienti hanno dato il loro consenso informato a partecipare allo studio.

Intervento chirurgico e parametri analizzati

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento fonochirurgico per via transorale tramite microlaringoscopia diretta in sospensione (MLDS), intervento endoscopico effettuato in anestesia generale.

Le patologie cordali, schematizzate in Figura 1, erano rappresentata da:

- 20 casi di edema di Reinke trattati con lifting delle corde vocali (in 2 pazienti forti fumatori è stato necessario effettuare una decorticazione monolaterale per la presenza di aree di cheratosi dubbia in microlaringoscopia);
- 19 casi di noduli cordali kissing in cui si è eseguita un'exeresi mediante tecnica del Microflap;
- 5 casi di cisti intracordale, trattati con tecnica analoga;
- 12 casi di polipo cordale.

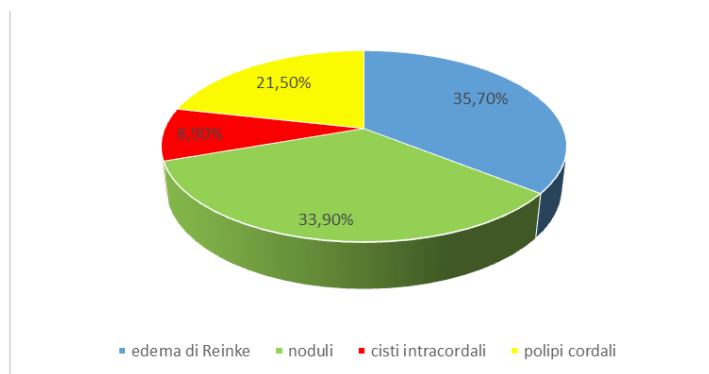


Figura 1 Rappresentazione grafica percentuale delle patologie cordali trattate.

La valutazione preoperatoria ha previsto l'esecuzione di indagine fibro-laringoscopica preliminare ed esame stroboscopico; ciò ha permesso non solo di verificare la morfologia laringea ed individuare le caratteristiche macroscopiche delle lesioni cordali ma di studiare anche la frequenza fondamentale e la dinamica di trasmissione dell'onda mucosa.

I principali parametri stroboscopici che sono stati valutati sono di seguito indicati:

- Ampiezza: distanza tra la linea mediana e bordo libero delle corde vocali durante la fase di apertura e chiusura.

- Regolarità dei cicli vibratori.
- Simmetria della progressione dell'onda mucosa nei due lati.
- Chiusura glottica: conformazione del piano glottico in fase di chiusura ed eventuale presenza di insufficienza.

Inoltre è stata effettuata l'analisi percettiva della voce durante emissione vocalica prolungata e voce conversazionale ed è stato calcolato uno score preoperatorio per ogni paziente mediante la scala GRBAS (Yamaguchi 2003), un metodo ampiamente utilizzato per la valutazione percettiva della qualità della voce che si basa sui seguenti parametri:

- Grade = grado complessivo di disfonia.
- Roughness = fluttuazione irregolare della frequenza fondamentale F^0 .
- Breathiness = rumore prodotto dalla fuga d'aria.
- Aesthenia = grado di debolezza vocale.
- Strain = tensione, sforzo vocale eccessivo.

Ad ogni parametro della scala è stato assegnato un punteggio da 0 a 3:

- 0 = normale
- 1 = lieve alterazione
- 2 = moderata alterazione
- 3 = severa alterazione

Trattamento

I pazienti operati sono stati suddivisi in due gruppi il più possibile omogenei per numero di casi, età, patologia e conseguente strategia chirurgica. I 28 pazienti che afferivano al Gruppo A (case) sono stati trattati nel postoperatorio con EVAN® (BIOHEALTH ITALIA srl, Torino): Ananas comosus titolato in bromelina (80 mg) + acidi Boswellici titolati al 65% (750 mg) con schema posologico di 2 cpr o bustine/die per una settimana. Al gruppo B (controllo), comprendente i restanti 28 casi, è stato consigliato invece un trattamento standard con corticosteroidi per via inalatoria per 7 giorni.

I parametri stroboscopici e l'analisi percettiva della voce sono stati valutati durante il follow-up postoperatorio precoce e a tre mesi dall'intervento, in maniera tale da comparare i risultati morfologici nei due gruppi trattati.

Analisi Statistiche

Il metodo statistico utilizzato per studiare la possibile correlazione tra miglioramento dello score GRBAS nel postoperatorio e gruppo di appartenenza è stato quello della regressione lineare con variabile Dummy.

RISULTATI

Per ogni paziente candidato a trattamento fonochirurgico in microlaringoscopia diretta è stato calcolato un punteggio GRBAS preoperatorio. La rivalutazione foniatrica dei pazienti di entrambe i gruppi è avvenuta dopo circa due settimane dall'intervento chirurgico. Oltre alla valutazione in laringoscopia a fibre ottiche con esame stroboscopico è stato rielaborato lo score suddetto. Nei pazienti del Gruppo A, che hanno utilizzato EVAN®, si è potuto constatare già nel postoperatorio precoce una più rapida scomparsa della sintomatologia disfonica e dell'astenofonia ed alla stroboscopia un graduale miglioramento dei principali parametri esaminati (ampiezza, regolarità, simmetria, chiusura). Si è calcolato il miglioramento, in termini di differenza percentuale, dello

score GRBAS post-intervento rispetto a quello ottenuto prima della procedura chirurgica. Globalmente, nel Gruppo A il trattamento combinato fonochirurgia e terapia con bromelina/ac. Boswellici ha sortito una riduzione del punteggio GRBAS del 67,86% contro il 44,55% del Gruppo B sottoposto a fonochirurgia e terapia aerosolica standard (Figura 2).

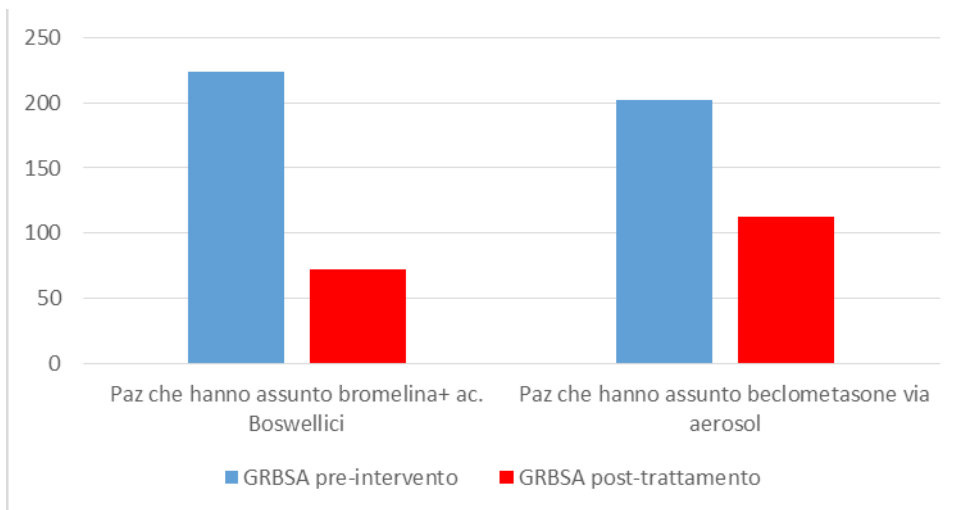


Figura 2 Score di GRBAS nei Gruppi A e B prima (barra blu) e dopo l'intervento chirurgico (barra rossa).

Partendo dal presupposto che entrambe i gruppi di pazienti avevano subito il trattamento fonochirurgico preliminare, abbiamo deciso di effettuare lo studio della regressione lineare con variabile Dummy al fine di valutare la correlazione tra assunzione del farmaco testato e miglioramento dell'indice GRBAS per singolo paziente. Nel Gruppo di pazienti A, che hanno assunto EVAN® nel postoperatorio, si è potuto constatare un maggiore miglioramento dello score rispetto ai valori preoperatori che nel Gruppo di controllo B. I risultati ottenuti hanno dimostrato che questa differenza dell'indice GRBAS in fase post-operatoria precoce era dunque correlata in maniera statisticamente significativa ($p\text{-value} = 0,000000108$) al trattamento adiuvante post-chirurgico con EVAN®. I dati erano invece equiparabili nei due gruppi alla rivalutazione a distanza di 3 mesi dall'intervento.

DISCUSSIONE

Lo scopo di questa ricerca è stato quello di svolgere uno studio preliminare sull'efficacia clinica di un integratore costituito da *Ananas comosus* titolato in bromelina e *Boswellia serrata* titolata al 65% in acidi boswellici (EVAN®) in pazienti con patologia benigna delle corde vocali (edema di Reinke, nodulo cordale kissing, cisti intracordale, polipo cordale). Nei pazienti in cui il protocollo terapeutico post-chirurgico era a base di bromelina e ac. Boswellici, si è potuto constatare un recupero più rapido dei parametri qualitativi della funzione vocale ed una significativa riduzione dello score GRBAS post-operatorio rispetto al gruppo di controllo trattato con corticosteroidi per via inalatoria. Questi risultati, seppur preliminari, sono di fondamentale importanza dal momento che mancano dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza della bromelina e/o degli acidi Boswellici nel trattamento post-chirurgico della patologia benigna delle corde vocali. Il protocollo standard per questo tipo di operazioni attualmente prevede la somministrazione di steroidi per via orale, trattamento con critici effetti collaterali. Lavy et al (2000), infatti, descrivono alterazioni vocali nel 50% di casi di soggetti asmatici in trattamento con steroidi inalatori, dimostrando in 22 pazienti la compresenza di alterazioni laringostroboscopiche: irregolarità del ciclo fonatorio, iperfunzione sovraglottica, riduzione del tempo di massima fonazione. E' stato inoltre evidenziato un danno mucosale con riduzione delle funzioni di barriera (Salturk 2018), una maggiore suscettibilità alle infezioni fungine (Saha 2016) ed infine un quadro peculiare di miastenia dei muscoli adduttori della laringe steroide-indotta. Analogamente Mirza et al (2004) ha dimostrato come in 8 pazienti su 10 che avevano presentato disfonia persistente in seguito a trattamento con steroidi e broncodilatatore inalatorio si siano verificate sia alterazioni mucosali che dei parametri stroboscopici (riduzione dell'ampiezza della vibrazione e della propagazione dell'onda mucosa). Sono stati anche descritti quadri di laringiti infettive da microrganismi atipici (micobatteri) in soggetti immunocompetenti in trattamento steroideo locale, ad ulteriore conferma dell'effetto lesivo sulla barriera mucosale (Wang

2008). Sebbene il trattamento postoperatorio con steroide locale abbia una durata inferiore rispetto ai casi riportati in letteratura, esso può aumentare la sensazione di secchezza, alterando il normale film idrolipidico della mucosa laringea nel sito glottico, rallentare i processi riparativi e risultare poco tollerato in quei pazienti che soffrono di reflusso faringo-laringeo. Invece il trattamento con bromelina + acidi Boswellici può ovviare, come dimostrato in questo studio, a tali effetti indesiderati piuttosto gravi. Le due sostanze agiscono attraverso meccanismi d'azione diversi andando ad agire su cascate differenti del meccanismo infiammatorio, molto probabilmente creando un effetto sinergico che riduce l'infiammazione con un'azione antiedematosa. Il meccanismo d'azione degli acidi Boswellici agisce inibendo il processo pro-infiammatorio attraverso il suo effetto sulla 5-lipoossigenasi, cicloossigenasi e il sistema del complemento (Prabhavathi 2014). La bromelina, costituita da una combinazione di proteasi cisteiniche, agisce attraverso diversi meccanismi: aumenta l'azione del sistema fibrinolitico, riduce i livelli nel plasma del fibrinogeno, e diminuisce i livelli di bradichinina, che a sua volta riduce la permeabilità vascolare e l'edema. Inoltre è in grado di ridurre la Prostaglandina 2 e il Trombossano A2 (Brien 2004).

Ad oggi, la combinazione di bromelina e acidi Boswellici utilizzata in questo studio, è stata impiegata solamente in uno studio di Italiano et al (2019) in 49 pazienti che soffrivano di diverse forme di artrosi (ginocchio, anca, artrosi generalizzata) con lo scopo di migliorarne la qualità di vita. Gli autori dimostrano che i pazienti hanno raggiunto un netto miglioramento nello svolgimento di attività quotidiane che prima del trattamento risultavano compromesse dimostrando come EVAN® rappresenti uno strumento alternativo valido a disposizione del paziente con artrosi.

I risultati del nostro studio e di quello di Italiano mostrano che la combinazione bromelina + acidi Boswellici è sicura ed efficace nel trattamento di infiammazione acuta e cronica.

CONCLUSIONE

Il trattamento di patologie benigne delle corde vocali con bromelina + acidi Boswellici è risultato efficace in termini di riparazione tissutale e recupero di un'adeguata performance vocale in pazienti sottoposti a fonochirurgia.

Tali principi attivi fitoterapici quindi possono trovare indicazione nella fase post-operatoria in pazienti sottoposti ad intervento per patologia laringea benigna per la loro azione antiedemigena, di inibizione della chemotassi e modulazione dell'attivazione fibroblastica in assenza di potenziali danni mucosali anche in caso di trattamento prolungato nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

Altman KW. Vocal fold masses. *Otolaryngol Clin North Am.* 2007 Oct;40(5):1091-108, viii.

Ammon HP. Boswellic Acids and Their Role in Chronic Inflammatory Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2016;928:291-327.

Brien S, Lewith G, Walker A, Hicks SM, Middleton D. Bromelain as a Treatment for Osteoarthritis: a Review of Clinical Studies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2004;1(3):251-257.

Bromelain. Monograph. *Altern Med Rev.* 2010 Dec;15(4):361-8.

Franic DM, Bramlett RE, Bothe AC. Psychometric evaluation of disease specific quality of life instruments in voice disorders. *J Voice.* 2005 Jun;19(2):300-15.

Fusini F, Bisicchia S, et al. Nutraceutical supplement in the management of tendinopathies: a systematic review. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016 May 19;6(1):48-57.

Ghensi P, Cucchi A, Creminelli L, Tomasi C, Zavan B, Maiorana C. Effect of Oral Administration of Bromelain on Postoperative Discomfort After Third Molar Surgery. *J Craniofac Surg*. 2017 Mar;28(2):e191-e197. doi: 10.1097/SCS.00000000000003154.

Giovanni A, Chanteret C, Lagier A. Sulcus vocalis: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Apr;264(4):337-44. Epub 2007 Jan 13.

Hirano M. Morphological structure of the vocal cord as a vibrator and its variations. *Folia Phoniatr (Basel)*. 1974;26(2):89-94.

Isshiki N. Mechanical and dynamic aspects of voice production as related to voice therapy and phonosurgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Jun;122(6):782-93.

Italiano G, Raimondo M, Giannetti G, Gargiulo A. Benefits of a Food Supplement Containing *Boswellia serrata* and Bromelain for Improving the Quality of Life in Patients with Osteoarthritis: A Pilot Study. *J Altern Complement Med*. 2019 Nov 1. doi: 10.1089/acm.2019.0258. [Epub ahead of print]

Kacker SK. Phonosurgery and other voice improvement techniques. *Med J Armed Forces India*. 1997 Apr; 53(2): 127–130.

Lavy JA, Wood G, Rubin JS, Harries M. Dysphonia associated with inhaled steroids. *J Voice*. 2000 Dec;14(4):581-8.

Mataro I, Delli Santi G, Palombo P, D'Alessio R, Vestita M. Spontaneous healing and scar control following enzymatic debridement of deep second-degree burns. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017 Dec 31;30(4):313-316.

Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci*. 2001 Aug;58(9):1234-45.

Mirza N, Kasper Schwartz S, Antin-Ozerkis D. Laryngeal findings in users of combination corticosteroid and bronchodilator therapy. *Laryngoscope*. 2004 Sep;114(9):1566-9.

Mohamed Tap F, Abd Majid FA et al. In Silico and In Vitro Study of the Bromelain-Phytochemical Complex Inhibition of Phospholipase A2 (Pla2). *Molecules*. 2018 Jan 19;23(1).

Prabhavathi K, Chandra US, Soanker R, Rani PU. A randomized, double blind, placebo controlled, cross over study to evaluate the analgesic activity of *Boswellia serrata* in healthy volunteers using mechanical pain model. *Indian J Pharmacol*. 2014 Sep-Oct;46(5):475-9. doi: 10.4103/0253-7613.140570.

Saha A, Saha K, Chatterjee U. Primary aspergillosis of vocal cord: Long-term inhalational steroid use can be the miscreant. *Biomed J*. 2015 Dec; 38(6):550-553. doi: 10.1016/j.bj.2015.09.001. Epub 2016 Mar 15.

Sakae FA, Imamura R, Sennes LU, Mauad T, Saldiva PH, Tsuji DH. Disarrangement of collagen fibers in Reinke's edema. *Laryngoscope*. 2008 Aug;118(8):1500-3.

Salturk Z, Kumral T L, Uyar Y. Histopathological Analysis of the Effects of Corticosteroids on Vocal Cords: Experimental Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg (Jan–Mar 2018)* 70(1):111–114.

Tavaluc R, Tan-Geller M. Reinke's Edema. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019 Aug;52(4):627-635. doi: 10.1016/j.otc.2019.03.006. Epub 2019 May 14.

Wang BY, Amolat MJ, Woo P, Brandwein-Gensler M. Atypical mycobacteriosis of the larynx: an unusual clinical presentation secondary to steroids inhalation. *Ann Diagn Pathol*. 2008 Dec;12(6):426-9.

Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE, Cayton RM, Shenoi PM, Skinner C. Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax* 1983 Nov;38(11):813-821

Yamaguchi H, Shrivastav R, Andrews ML, Niimi S. A comparison of voice quality ratings made by Japanese and American listeners using the GRBAS scale. *Folia Phoniatr Logop*. 2003 May-Jun;55(3):147–157.

Yuan G, Wahlqvist ML, He G, Yang M, Li D. Natural products and anti-inflammatory activity. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(2):143-52.

Zhang Z. Mechanics of human voice production and control. *J Acoust Soc Am*. 2016 Oct;140(4):2614.

**THE EFFICACY OF EVAN® IN POST-OPERATIVE TREATMENT OF
BENIGN CORDAL INJURIES: AN OBSERVATIONAL PILOT STUDY.**

PATRIZIA ZAMBITO, MD¹ e ETTORE BENNICI, MD¹

U.O. Otorinolaringoiatria - Ospedale San Giovanni di Dio (Agrigento)

Corresponding author:

Patrizia Zambito,

U.O. Otorinolaringoiatria - Ospedale San Giovanni di Dio, Contrada Consolida, 92100 Agrigento

E-mail: zambito.patrizia@outlook.it

ABSTRACT

Post-surgical treatment of patients with benign pathology of the vocal cords is a useful support to the logopedic rehabilitation. Commonly, it employs anti-inflammatory drugs and corticosteroids by inhalation. This study aims to evaluate the reliability of EVAN® (Ananas comosus titrated in bromelain and Boswellia Serrata titrated at 65% in boswellic acids) as an alternative supplement to the pharmacological treatment in patients undergoing surgical intervention. To this purpose, 56 patients undergoing phonosurgery were divided into two groups and treated postoperatively with EVAN® (2 tablets or sachets/day) for one week or with inhaled corticosteroid for 7 days. Stroboscopic parameters and perceptive analysis of the voice were assessed during early postoperative follow-up and three months after surgery. Patients treated with EVAN® showed a faster recovery of the qualitative parameters of the vocal function and a significant reduction of the postoperative GRBAS score, compared to the control group treated with inhaled corticosteroid. The results of this study suggest that the combination of bromelain and Boswellic acids is safe and effective in the treatment of acute and chronic inflammation of the vocal cords.

INTRODUCTION

Voice production depends on complex mechanisms, such as the coordinated participation of muscle groups that perform an antagonistic action, the bellows action of the lungs and the undulation of the mucosa that covers the vocal cords (body-cover theory) (Zhang, 2016; Hirano, 1974).

The presence of nodules, cysts or polyps on the vocal cords impairs and segments the transmission of the mucosal wave that normally originates from under the glottis and reaches the superior arcuate line (Altman 2007). A diffuse alteration of the muco-undulatory action also occurs in Reinke's edema due to the change in the space that constitutes the transition area between "body" and "cover" (Tavaluc 2019). These are benign pathologies of the vocal cords, responsible for organic dysphonia, the main etiopathological factor of which is an acute or chronic vocal abuse/misuse disorder.

Vocal cord nodules are acquired lesions that underlie a chronic vocal disorder. Frequency is higher in women and in certain professional categories that require high vocal performance (singers, teachers, etc.). They develop in an almost symmetrical manner (kissing nodules) between the middle and anterior thirds of the edge of the vocal cord, a critical area of higher contact and pressure during speech. They may appear as an initial thickening in that area due to an edematous reaction of the lamina propria and, subsequently, undergo a fibrous involution due to the infiltration of fibroblasts: if the condition is diagnosed early, they can be treated conservatively. In the latter case, the therapeutic gold standard is surgery (Altman 2007).

Vocal cord polyps more frequently appear as a unilateral sessile or pedunculated neoformation, although possible association with reactive or congenital contralateral lesions is reported (cysts, sulci, vergetures). They are also related to vocal abuse, most often an acute trauma, which results in an inflammatory edema and hemorrhage with segmentary herniation of the superficial layer of the lamina propria (Altman 2007).

Vocal cord cysts may be acquired, in the case of mucous retention cysts, or, more frequently, congenital. In the latter case, the cyst has a white/mother of pearl aspect and is defined as epidermoid, as it is thought to be the result of an inclusion in the lamina propria of epidermis residues during embryogenesis. The cyst is located in the middle third of the cord, uni- or bilaterally, it may be associated to “sentinel” varices and results in a lack of mucosal vibration when viewed with a stroboscope. Treatment typically consists in surgery and may be difficult, due to the frequent instances of adhesion to the vocal ligament (Altman 2007). It should be pointed out that opening an intracordal cyst in early childhood can result, following the progressive growth in length of the glottis, in the appearance of secondary lesions, such as sulci (invagination of the cord mucosa), vergetures (atrophic depression on the free margin of the cords) and mucosal bridges (due to the creation of a double channel of communication between the cysts), which are also characterized by a close connection to the ligament layer and susceptible to resolution by surgery (Giovanni 2007).

Similar ultra-structural alterations of the Superficial Layer of the Lamina Propria (SLLP) are found in Reinke’s edema, also defined as smokers’ hyperplastic chronic laryngitis. In this case, the damage caused to the micro-vessels by inflammation may be correlated to smoking and affects the so-called Reinke’s space as a whole. The condition affects both vocal cords, albeit differently, and results in the characteristic laryngostroboscopic aspect, with increased amplitude of the vocal cycle associated to lowering of the fundamental frequency (Sakae 2008).

In all cases of benign pathologies described above, phono-surgical treatment plays a major role and aims to preserve the anatomic integrity of the structures of the glottis and restore appropriate speech function. Surgical treatment alone, however, may not guarantee immediate results: in many cases, supporting medical treatment and logopedic rehabilitation may be useful (Isshiki 2000; Kacker 1997). The rationale for the use of anti-inflammatory drugs in the early post-operative stages depends not just on their edema-preventing action but also on their possible role in regulating the

tissue reparation processes, in order to avoid possible anomalous scarring. The sub-continuous administration of NSAIDs, however, is not recommended following any surgical operation, due to its possible effect on the coagulation cascade. The use of systemic corticosteroids is not recommended either. To address this, it is common for phono-surgery to be followed by a post-operative protocol that entails the use of steroids by inhalation, so as to obtain a direct action of the drug on the site of the operation. This type of treatment is not unanimously accepted and may not be devoid of contraindications. Adverse effects on the mucosa of the larynx and on vocal performance following the use of corticosteroids by inhalation have been amply proven in the literature for groups of patients suffering from bronchial asthma who underwent long-term treatment (Williams 1983).

It is precisely for this reason that the introduction of food supplements, whose effect as remedies has been recognized since antiquity, may be a possible alternative to corticosteroids. Natural products with anti-inflammatory properties, in fact, have long been used for inflammatory conditions, such as fever, pain, migraines and arthritis (Yuan 2006). Among these products, extracts of *Boswellia serrata* and bromelain have been used to counter various types of inflammation, with proven effectiveness (Italiano 2019, Fusini 2016, Ghensi 2017, Mataro 2017, Ammon 2016).

Bromelain is a proteolytic enzyme, a natural active ingredient found in pineapple, particularly effective in the treatment of soft tissue inflammation and traumas, of localized inflammation, in particular in the presence of edema and also in the case of post-operative tissue reactions (Bromelain review 2010). In vitro studies have proven that bromelain may selectively inhibit the thromboxane-synthase enzyme, limiting the conversion of prostaglandin H₂ (a product of the catabolism of arachidonic acid) in prostaglandins and thromboxanes. The edema-suppressing action, in particular, is due to the increase of anti-inflammatory cytokines compared to their pro-inflammatory counterparts, pulling phlogogen cells and fluids from the extracellular space towards the vascular compartment (Maurer 2001).

Boswellia is a tree that grows in India, from which a resin is extracted that contains more than 12 different types of boswellic acids. Boswellic acids can significantly reduce the production of leukotrienes by 5-lipoxygenase. They act as an allosteric regulator of the enzyme, inhibiting it. The action is dose-dependent and takes place through a direct, non-redox and non-competitive mechanism that inhibits the synthesis of the 5-HETE catabolite (a metabolite of the arachidonic acid synthesis) and of leukotriene B4 that act on chemotaxis towards the phlogogen site and on capillary permeability (Ammon 2016).

The anti-inflammatory, fibrinolytic and anti-edematous action of the bromelain + boswellic acids complex means the drug is now routinely used in various inflammation conditions.

Their use, therefore, nowadays widely accepted in the treatment of osteoarticular and upper airways pathologies, could also be useful as post-operative adjuvant treatment of benign lesions of the vocal cords. The analysis of current scientific literature shows a clear lack of clinical data regarding the effectiveness of bromelain and/or boswellic acid in the adjuvant post-operative treatment of benign lesions of the vocal cords.

In this study, therefore, we studied the use of EVAN® (Ananas comosus titrated in bromelain and Boswellia serrata titrated at 65% in boswellic acids) on a group of patients who underwent phono-surgery for the treatment of benign lesions of the vocal cords. The results, in terms of tissue repair and recovery of adequate vocal performance, were compared to those obtained in a similar cohort of patients who received the standard treatment which entailed the use of corticosteroids by inhalation.

MATERIALS AND METHODS

Patients

This study examines 56 patients with benign conditions of the vocal cords, whom we observed in the period from February to June 2018. The sample assessed included 30 men (53.6%) and 26 women (46.4%) with a M/F ratio of 1.15% and whose ages ranged from 34 to 58. Of these, 23 patients mentioned, when their medical history was taken, that smoking formed part of their lifestyle, while 5 cases had a known background of gastroesophageal reflux.

This study excluded patients who, on undergoing pre-operative clinical observation with optic fiber laryngoscopy, presented with objective suspicions of pre-cancerous lesions or neoplasms. Other exclusion criteria related to evidence, while the medical history was being taken, of previous operations on the vocal cords (phono-surgery and/or cordectomy) or a history of prolonged orotracheal intubation, due to the possible scarring effects on the glottis.

Similarly, the study did not include patients who had undergone radiotherapy for tumors in the head-neck area, due to the possible presence of radiation-induced fibrosis sequelae.

The patients provided informed consent for their participation in the study.

Surgery and parameters analyzed

All patients underwent transoral phono-surgery with MLDS (Microdirect Laryngoscopy Suspension), an endoscopic procedure under general anesthesia.

The following conditions affecting the vocal cords were found, shown in Figure 1:

- 20 cases of Reinke's edema with lifting of the vocal cords (in 2 patients who were avid smokers it was necessary to perform unilateral decortication due to the presence of areas of suspicious keratosis during microlaryngoscopy);

- 19 cases of kissing nodules of the vocal cords, where excision with the Microflap technique was performed;
- 5 cases of intracordal cysts, treated with a similar technique;
- 12 cases of vocal cord polyps.

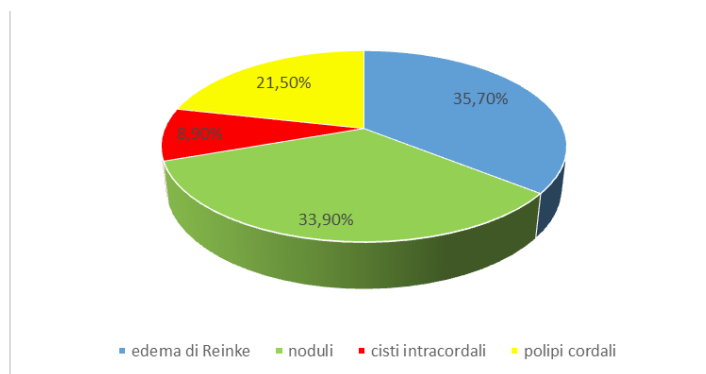


Figure 1 Graph showing the percentage of vocal cord conditions treated.

Pre-operative assessment entailed the performance of preliminary fibro-laryngoscopic investigation and stroboscopy; this not only made it possible to assess the morphology of the larynx and to identify the macroscopic characteristics of the lesions to the cords, but also to study the fundamental frequency and the transmission dynamics of the mucosal wave.

The main stroboscopy parameters assessed are as follows:

- Amplitude: distance between the median line and the free edge of the vocal cords during opening and closure.
- Regularity of the vibration cycles.
- Symmetry of the progression of the mucosal wave on the two sides.

- Glottic closure: conformation of the glottal plane on closure and any insufficiency.

In addition, perceptive analysis of the voice was performed during prolonged vocal emission and conversational voice and a pre-operative score was calculated for each patient by using the GRBAS scale (Yamaguchi 2003), a widely used method for perceptive assessment of the quality of the voice that is based on the following parameters:

- Grade = total dysphonia score.
- Roughness = irregular fluctuation of the fundamental frequency F^0 .
- Breathiness = noise produced by the outflow of air.
- Asthenia = grade of vocal weakness.
- Strain = tension, excessive vocal effort.

A score from 0 to 3 was assigned to each parameter of the scale:

- 0 = normal
- 1 = slight alteration
- 2 = moderate alteration
- 3 = severe alteration

Treatment

The patients who underwent surgery were divided into two groups, as consistent as possible, by number of cases, age, pathology and consequent surgical technique. The 28 patients of Group A (cases) were treated, post-operatively, with EVAN® (BIOHEALTH ITALIA srl, Turin): Ananas comosus titrated in bromelain (80 mg) + boswellic acids titrated at 65% (750 mg) with a dose of 2

tablets or sachets/day for a week. For Group B (control), which included the remaining 28 cases, instead, a standard treatment with corticosteroids by inhalation for 7 days was recommended.

The stroboscopy parameters and the perceptive analysis of the voice were assessed during the early post-operative follow-up and at three months from surgery, so as to compare the morpho-functional results in the two groups treated.

Statistical Analyses

The statistical method used to study the possible correlation between improvement of the GRBAS score post-operatively and group was linear regression with Dummy variable.

RESULTS

A pre-operative GRBAS score was calculated for each patient candidate for phono-surgery with direct microlaryngoscopy. The phoniatic reassessment of the patients in both groups took place approximately two weeks after surgery. Aside from assessment with optic fiber laryngoscopy with stroboscopy, the aforementioned score was recalculated. In Group A patients, who used EVAN®, it was found, already during the early post-operative period, a faster disappearance of the dysphonia symptoms and of asthenia. Stroboscopy showed gradual improvement of the main parameters examined (amplitude, regularity, symmetry, closure). The improvement of the GRBAS score following the procedure was calculated, in terms of difference in percentages, compared to that obtained before surgery. As a whole, in Group A the combined treatment with phono-surgery and administration of bromelain/boswellic acids resulted in a 67.86% reduction of the GRBAS score against 44.55% in Group B, who underwent phono-surgery and standard aerosol treatment (Figure 2).

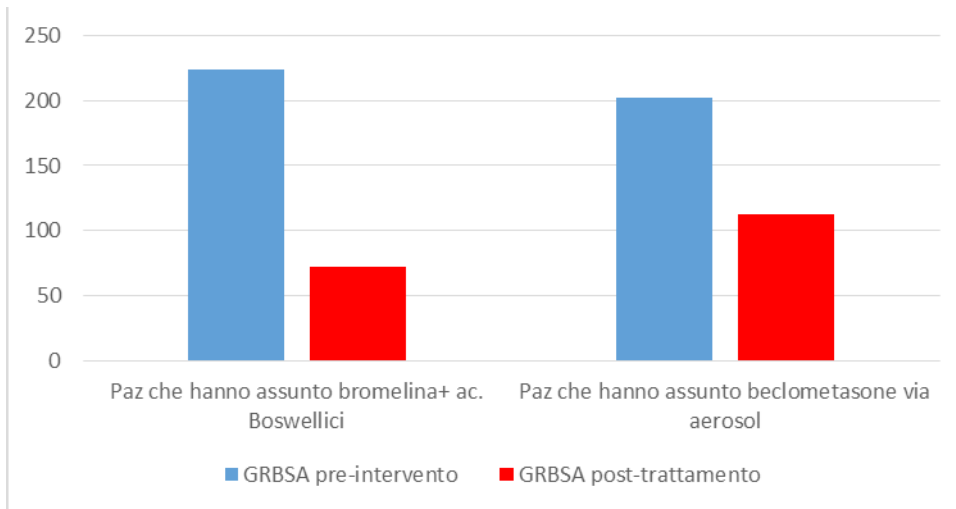


Figure 2 GRBAS score in Groups A and B before (blue bar) and after surgery (red bar).

Starting with the assumption that both groups of patients had undergone preliminary phono-surgery, we decided to perform the study of linear regression with Dummy variable in order to assess the correlation between intake of the drug tested and improvement of the GRBAS score by individual patient. In patient Group A, who took EVAN® after surgery, a higher improvement of the score was observed compared to the pre-operative values than in the control Group B. The results obtained showed that this difference in the GRBAS indicator in the early post-operative stages was, therefore, correlated in a statistically significant manner ($p\text{-value} = 0.000000108$) with post-operative adjuvant treatment with EVAN®. Conversely, the data of the two groups on reassessment 3 months following surgery were comparable.

DISCUSSION

The purpose of this research was to perform a preliminary study of the clinical effectiveness of a food supplement made with *Ananas comosus* titrated in bromelain and *Boswellia serrata* titrated at

65% in boswellic acids (EVAN®) in patients with benign pathologies of the vocal cords (Reinke's edema, kissing vocal cord nodules, intracordal cysts, vocal cord polyps). In patients who were assigned the post-operative therapeutic protocol with bromelain and boswellic acids, a faster recovery of the qualitative parameters of vocal functionality and a significant reduction of the post-operative GRBAS score were observed, compared to the control group who were treated with corticosteroids by inhalation. These results, although preliminary, are of fundamental importance since there are no clinical data on the effectiveness and safety of bromelain and/or boswellic acids in the post-operative treatment of benign pathologies of the vocal cords. The standard protocol for this type of operations currently entails the administration of oral steroids, a treatment that has critical side effects. Lavy et al (2000), in fact, describe voice alterations in 50% of cases of asthma patients in treatment with steroids by inhalation, with 22 patients showing the simultaneous presence of stroboscopic larynx alterations: irregularity of the vocal cycle, supraglottic hyperfunction, reduction of the maximum phonation time. Further, mucosal damage with reduction of the barrier functions (Salturk 2018) was found, higher susceptibility to fungal infections (Saha 2016), and, lastly, a peculiar case of steroid-induced myasthenia of the adductor muscles of the larynx. Similarly, Mirza et al (2004) showed that 8 out of 10 patients with persistent dysphonia presented with mucosal alterations and alterations of the stroboscopic parameters (reduction of vibration amplitude and of the propagation of the mucosal wave) following treatment with steroids and bronchodilators by inhalation. Furthermore, there have been reports of cases of infective laryngitis caused by atypical microorganisms (mycobacteria) in immunocompetent subjects under local treatment with steroids, as further confirmation of their harmful effect on the mucosal barrier (Wang 2008). Although the post-operative treatment with local steroids was shorter than in the cases reported in the literature, such treatment can increase the feeling of dryness, altering the normal hydro-lipidic film of the mucosa of the larynx at the level of the glottis, slow down the reparative processes and be poorly tolerated by patients who suffer from laryngopharyngeal reflux. However, treatment with bromelain + boswellic acids may avert, as shown in this study, such rather

severe undesired effects. The two substances act through different action mechanisms, acting on different cascades of the inflammation mechanism, most likely by creating a synergetic effect which reduces inflammation and has an anti-edematous action. The action mechanism of the boswellic acids unfolds by inhibiting the pro-inflammatory process through its effect on 5-lipoxygenase, cyclooxygenase and the complement system (Prabhavathi 2014). Bromelain, consisting of a combination of cysteine proteases, acts through various mechanisms: it increases the action of the fibrinolytic system, it reduces the levels of fibrinogens in the plasma, and reduces the levels of bradykinin, which, in turn, reduces vascular permeability and edema. In addition, it is able to reduce Prostaglandin 2 and Thromboxane A2 (Brien 2004).

To date, the combination of bromelain and boswellic acids used in this study has only been employed in a study by Italiano et al (2019) on 49 patients who suffered from various forms of arthrosis (knee, hip, generalized arthrosis) with the aim of improving their quality of life. The authors show that the patients had marked improvements in performing daily activities that were impaired before the treatment, proving that EVAN® is an effective alternative tool available to patients with arthrosis.

The results of our study and of the Italiano study prove that the combination of bromelain + boswellic acids is safe and effective in the treatment of acute and chronic inflammation.

CONCLUSION

The treatment of benign conditions of the vocal cords with bromelain + boswellic acids has been found to be effective in terms of tissue repair and recovery of adequate vocal performance in patients who underwent phono-surgery.

These phyto-therapeutic active ingredients, therefore, may be indicated in the post-operative stage for patients who underwent surgery for a benign laryngeal condition, due to their action preventing

the formation of edemas, inhibiting chemotaxis, and modulating fibroblast activation without potential mucosal damage, also in the case of prolonged treatment.

BIBLIOGRAPHY

Altman KW. Vocal fold masses. *Otolaryngol Clin North Am.* 2007 Oct;40(5):1091-108, viii.

Ammon HP. Boswellic Acids and Their Role in Chronic Inflammatory Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2016;928:291-327.

Brien S, Lewith G, Walker A, Hicks SM, Middleton D. Bromelain as a Treatment for Osteoarthritis: a Review of Clinical Studies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2004;1(3):251–257.

Bromelain. Monograph. *Altern Med Rev.* 2010 Dec;15(4):361-8.

Franic DM, Bramlett RE, Bothe AC. Psychometric evaluation of disease specific quality of life instruments in voice disorders. *J Voice.* 2005 Jun;19(2):300-15.

Fusini F, Bisicchia S, et al. Nutraceutical supplement in the management of tendinopathies: a systematic review. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016 May 19;6(1):48-57.

Ghensi P, Cucchi A, Creminelli L, Tomasi C, Zavan B, Maiorana C. Effect of Oral Administration of Bromelain on Postoperative Discomfort After Third Molar Surgery. *J Craniofac Surg.* 2017 Mar;28(2):e191-e197. doi: 10.1097/SCS.00000000000003154.

Giovanni A, Chanteret C, Lagier A. Sulcus vocalis: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007 Apr;264(4):337-44. Epub 2007 Jan 13.

Hirano M. Morphological structure of the vocal cord as a vibrator and its variations. *Folia Phoniatr (Basel)*. 1974;26(2):89-94.

Isshiki N. Mechanical and dynamic aspects of voice production as related to voice therapy and phonosurgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Jun;122(6):782-93.

Italiano G, Raimondo M, Giannetti G, Gargiulo A. Benefits of a Food Supplement Containing *Boswellia serrata* and Bromelain for Improving the Quality of Life in Patients with Osteoarthritis: A Pilot Study. *J Altern Complement Med*. 2019 Nov 1. doi: 10.1089/acm.2019.0258. [Epub ahead of print]

Kacker SK. Phonosurgery and other voice improvement techniques. *Med J Armed Forces India*. 1997 Apr; 53(2): 127–130.

Lavy JA, Wood G, Rubin JS, Harries M. Dysphonia associated with inhaled steroids. *J Voice*. 2000 Dec;14(4):581-8.

Mataro I, Delli Santi G, Palombo P, D'Alessio R, Vestita M. Spontaneous healing and scar control following enzymatic debridement of deep second-degree burns. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017 Dec 31;30(4):313-316.

Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci*. 2001 Aug;58(9):1234-45.

Mirza N, Kasper Schwartz S, Antin-Ozerkis D. Laryngeal findings in users of combination corticosteroid and bronchodilator therapy. *Laryngoscope*. 2004 Sep;114(9):1566-9.

Mohamed Tap F, Abd Majid FA et al. In Silico and In Vitro Study of the Bromelain-Phytochemical Complex Inhibition of Phospholipase A2 (Pla2). *Molecules*. 2018 Jan 19;23(1).

Prabhavathi K, Chandra US, Soanker R, Rani PU. A randomized, double blind, placebo controlled, cross over study to evaluate the analgesic activity of *Boswellia serrata* in healthy volunteers using

mechanical pain model. *Indian J Pharmacol.* 2014 Sep-Oct;46(5):475-9. doi: 10.4103/0253-7613.140570.

Saha A, Saha K, Chatterjee U. Primary aspergillosis of vocal cord: Long-term inhalational steroid use can be the miscreant. *Biomed J.* 2015 Dec; 38(6):550-553. doi: 10.1016/j.bj.2015.09.001. Epub 2016 Mar 15.

Sakae FA, Imamura R, Sennes LU, Mauad T, Saldiva PH, Tsuji DH. Disarrangement of collagen fibers in Reinke's edema. *Laryngoscope.* 2008 Aug;118(8):1500-3.

Salturk Z, Kumral T L, Uyar Y. Histopathological Analysis of the Effects of Corticosteroids on Vocal Cords: Experimental Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg (Jan–Mar 2018)* 70(1):111–114.

Tavaluc R, Tan-Geller M. Reinke's Edema. *Otolaryngol Clin North Am.* 2019 Aug;52(4):627-635. doi: 10.1016/j.otc.2019.03.006. Epub 2019 May 14.

Wang BY, Amolat MJ, Woo P, Brandwein-Gensler M. Atypical mycobacteriosis of the larynx: an unusual clinical presentation secondary to steroids inhalation. *Ann Diagn Pathol.* 2008 Dec;12(6):426-9.

Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE, Cayton RM, Shenoj PM, Skinner C. Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax* 1983 Nov;38(11):813-821

Yamaguchi H, Shrivastav R, Andrews ML, Niimi S. A comparison of voice quality ratings made by Japanese and American listeners using the GRBAS scale. *Folia Phoniatr Logop.* 2003 May-Jun;55(3):147–157.

Yuan G, Wahlqvist ML, He G, Yang M, Li D. Natural products and anti-inflammatory activity. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(2):143-52.

Zhang Z. Mechanics of human voice production and control. J Acoust Soc Am. 2016 Oct;140(4):2614.

Una insolita localizzazione di un batterio emergente: otite esterna da *Raoultella Ornithinolytica*

Michele Cavaliere, Pasquale Capriglione, Guido Bartoletti

**Dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed odontostomatologiche
Università di Napoli “Federico II”, Via Pansini n. 5 Napoli**

Riassunto

Raoultella Ornithinolytica è un batterio gram-negativo non-mobile, capsulato, aerobio, appartenente alla famiglia delle *Enterobacteriaceae*. È causa rara ma emergente di patologie umane come infezioni del tratto urinario, sepsi, artrite settica, sepsi neonatale, specialmente nei pazienti immunocompromessi.

Descriviamo il primo caso di otite esterna sostenuta da *Raoultella Ornithinolytica* in un ospite immunocompetente.

Un uomo di 54 anni con anamnesi negativa per patologie rilevanti giungeva alla nostra attenzione riferendo otalgia ed otorrea da una settimana. La secrezione auricolare veniva inviata per l'esame microbiologico e relativo antibiogramma; nell'attesa della risposta il paziente iniziava empiricamente una terapia locale con Neomicina. La settimana successiva il paziente tornava alla nostra attenzione con un peggioramento dei sintomi (incremento dell'otalgia e dell'otorrea purulenta). L'esame colturale risultava positivo per *Raoultella Ornithinolytica* sensibile alla ciprofloxacina ed alla levofloxacina. Dopo dieci giorni di trattamento con ciprofloxacina orale e a Levofloxacina topica si osservava la completa risoluzione del dolore e dell'infiammazione.

Raoultella Ornithinolytica deve essere presa in considerazione come causa emergente di infezione umana, anche in caso di otite esterna. L'infezione può essere grave e può verificarsi sia nell'ospite immunocompromesso che immunocompetente. L'esame microbiologico e l'antibiogramma sono mandatori per scegliere la terapia adeguata ed evitare possibili complicazioni anche gravi.

Introduzione

Raoultella Ornithinolytica è un batterio gram-negativo, non mobile, capsulato, aerobio, appartenente alla famiglia delle *Enterobacteriaceae*. È stato isolato da insetti, acqua, pesci. Può produrre istamina a causa della presenza dell'enzima istidina-decarbossilasi e può contaminare il cibo, specialmente pesce e carne di maiale non ben conservati.

Questo batterio raro ma emergente può causare un ampio spettro di manifestazioni cliniche. Il genere *Raoultella*, che comprende anche *R. electrica*, *R. planticola*, *R. terrigena*, ha un ruolo non ben chiarito come agente patogeno, ma può causare batteriemie soprattutto nei pazienti neoplastici [1]. *R. Ornithinolytica* è responsabile di infezioni urinarie, biliari, tracheali, bronchiali e polmonari in pazienti immunodeficienti. La maggior parte di questi casi è acquisita in comunità, particolarmente negli ospedali [2]. La sepsi neonatale è un evento molto raro che può essere grave se non trattato con un'adeguata terapia antibiotica [3].

In letteratura viene descritto che in un caso di artrite settica dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM), dopo una risposta precoce ma temporanea alla terapia antibiotica, questo batterio ha causato una completa distruzione dell'articolazione [4].

Recenti studi dimostrano che *R. Ornithinolytica* può causare intossicazione da sgombri caratterizzata da iperemia cutanea, nausea, vomito [5-6].

Generalmente sensibile agli antibiotici più comuni (fluorochinoloni, trimetoprim/sulfametossazolo), *Raoultella* è naturalmente resistente alla penicillina grazie alla produzione di beta-lattamasi ma può acquisire geni per la resistenza ad altri farmaci e ciò spiega perché questo batterio può essere rintracciato non solo nelle secrezioni patologiche ma anche in natura (insetti, acqua, ecc.) [7].

Presentazione del caso

Uomo di 54 anni giunto alla nostra attenzione riferendo otalgia ed otorrea da una settimana. Anamnesi negativa per patologie sistemiche rilevanti. Nel 2012 aveva praticato intervento di miringoplastica per perforazione della membrana timpanica dell'orecchio destro. Nel 2014 settoplastica e turbinotomia per ostruzione nasale. Assenza di sintomi sistemici. Dolore alla pressione del trago. Non evidenza di paralisi a carico dei nervi cranici. L'otomicroscopia dell'orecchio destro mostrava un canale uditivo esterno iperemico con una piccola quantità di secrezione purulenta prontamente aspirata. La membrana timpanica era impossibile da visualizzare a causa della notevole stenosi del canale uditivo esterno. Normale otoscopia sinistra. La secrezione auricolare veniva inviata per esame colturale ed antibiogramma; in attesa di tale esame veniva empiricamente intrapresa terapia topica con Neomicina. La settimana seguente il paziente tornava alla nostra attenzione con un peggioramento dei sintomi (incremento dell'otalgia e dell'otorrea purulenta). L'esame microbiologico risultava positivo per *Raoultella Ornithinolytica* sensibile alla ciprofloxacina e alla levofloxacina. Sulla base dell'antibiogramma veniva iniziata una terapia orale con ciprofloxacina 500 mg due volte al giorno per sei giorni. Veniva anche prescritta una terapia topica con gocce di acido borico al 3% in alcool a 70° e 5 gocce di levofloxacina due volte al giorno per sei giorni. Dopo un'ulteriore settimana con la terapia basata sull'antibiogramma veniva osservata la risoluzione dei sintomi. L'otomicroscopia dell'orecchio destro mostrava un condotto uditivo esterno asciutto con solo una piccola granulazione sul quadrante antero-superiore della membrana timpanica scomparsa dopo altri dieci giorni di gocce di acido borico.

Discussione

Raoultella Ornithinolytica è una causa rara ma emergente di infezione umana. Nella pratica clinica *R. Ornithinolytica* possiede un'elevata virulenza grazie alla sua capacità di sviluppare resistenze multi-farmaco che possono causare gravi complicazioni soprattutto nell'ospite immunocompromesso.

Il batterio è responsabile di sepsi, peritoniti, artriti, infezioni del tratto urinario e della gola [8-9].

In letteratura sono stati descritti solo due casi di otite esterna sostenuta da *Raoultella Ornithinolytica* [9], non discussi in dettaglio e riportati in pazienti immunocompromessi ricoverati in ospedale per altre patologie.

Quindi il caso che abbiamo descritto è, per quanto ne sappiamo, la prima infezione all'orecchio in un ospite immunocompetente.

Grazie all'esame microbiologico abbiamo individuato un batterio inaspettato e, basandoci sull'antibiogramma, siamo stati in grado di fornire la terapia più adeguata. Questa terapia consisteva in una terapia non solo locale (Levofloxacina) ma anche sistemica (Ciprofloxacina), terapia che suggeriamo sempre nei casi più severi per debellare l'infezione ed evitare complicanze.

Raccomandiamo inoltre di pulire il condotto uditivo esterno prima e durante il trattamento al fine di garantire una maggiore efficacia della terapia topica.

Conclusioni

Oggi giorno *Raoultella Ornithinolytica* rappresenta un batterio emergente che può colpire anche il distretto testa-collo.

Gli otorinolaringoiatri devono prendere in considerazione la possibilità di un'infezione sostenuta da questo batterio.

L'infezione può essere grave ed interessa solitamente pazienti immunocompromessi, ma raramente può verificarsi anche in ospiti immunocompetenti.

Riteniamo che l'esame colturale con antibiogramma sia mandatorio per adottare la giusta terapia ed evitare potenziali complicanze anche severe come sepsi, artriti o meningiti.

La terapia sistemica impedisce la diffusione dell'infezione mentre la terapia topica la argina localmente. Ulteriori studi dovranno essere intrapresi per comprendere l'entità della diffusione del batterio anche al fine di evitare lo sviluppo di resistenze multi-farmaco.

Bibliografia

- Chun S, Yun JW, Huh HJ, Lee NY. *Clinical characteristics of Raoultella ornithinolytica bacteremia*. Infection. 2015 Feb;43(1):59-64.
- Boattini M, Almeida A, Cardoso C, Silva Cruz C, Machado C, Vesza Z, Tosatto V, Maia D, Cardoso S, Pinto M, Moura RB, Garcia T, Guerreiro AS. *Infections on the rise: Raoultella spp., clinical and microbiological findings from a retrospective study, 2010–2014*. [Infect Dis \(Lond\)](#). 2016;48(1):87-91.
- Abbas A, Ahmad I. *First report of neonatal early-onset sepsis caused by multi-drug-resistant Raoultella ornithinolytica*. [Infection](#). 2017 Nov 4.
- Levorova J, Machon V, Guha A, Foltan R. *Septic arthritis of the temporomandibular joint caused by rare bacteria Raoultella ornithinolytica*. [Int J Oral Maxillofac Surg](#). 2017 Jan;46(1):111-115
- Lee YC, Chen YF, Huang YL, Kung HF, Chen TY, Tsai YH. *Hygienic quality, adulteration of pork and histamine production by Raoultella ornithinolytica in milkfish dumpling*. J Food Drug Anal. 2016 Oct;24(4):762-770.
- Rugarli, Medicina interna sistematica, sesta edizione (Elsevier)

- Sękowska A. *Raoultella spp.-clinical significance, infections and susceptibility to antibiotics*. Folia Microbiol (Praha). 2017 May;62(3):221-227.
- Singh M, Kaur I, Mundi DK, Kaur A. *ENT infection caused by Raoultella ornithinolytica*. Niger J Clin Pract. 2017 Jul;20(7):914-917.
- Seng P, Boushab BM, Romain F, Gouriet F, Bruder N, Martin C, Paganelli F, Bernit E, Le Treut YP, Thomas P, Papazian L, Raoult D, Stein A. *Emerging role of Raoultella ornithinolytica in human infections: a series of cases and review of the literature*. Int J Infect Dis. 2016 Apr;45:65-71.

An unusual localization of an emergent bacteria: external otitis by *Raoultella Ornithinolytica*

M. Cavaliere, P. Capriglione, G. Bartoletti

*Dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed odontostomatologiche
Università di Napoli “Federico II”, Via Pansini n°5 Napoli*

Abstract

Raoultella Ornithinolytica is a gram-negative, capsulated, aerobic, non-motile bacterium belonging to the family *Enterobacteriaceae*. It is a rare but emergent cause of human pathologies such as urinary tract infection, sepsis, septic arthritis, neonatal sepsis, especially in immunocompromised patients.

We describe the first case of external otitis sustained by *Raoultella Ornithinolytica* in an immunocompetent host.

A 54 years-old man with no history of relevant disease came to our attention referring otalgia and otorrhea since a week. Secretion was sent for culture and sensitivity test, during which time he started a topic therapy with Neomicin empirically. After a week patient came to our attention with a worsening of the symptoms. Increasing of otalgia and purulent otorrhea. Culture was positive for *Raoultella Ornithinolytica* that was sensitive to Ciprofloxacin and Levofloxacin. After ten days of treatment with oral Ciprofloxacin and topic Levofloxacin there was the complete resolution of pain and inflammation.

Raoultella Ornithinolytica must be taken into consideration as an emergent cause of human infection, also in case of external otitis. Infection can be severe and can occur both in immunocompromised or immunocompetent host. Culture and sensitivity is mandatory to choose the proper therapy and avoid potential severe complications.

Introduction

Raoultella Ornithinolytica is a gram-negative, capsulated, aerobic, non-motile bacterium belonging to the family *Enterobacteriaceae*. It has been isolated from insects, water, fish. It can produce histamine because of histidine decarboxylase enzyme and can contaminate food especially not well conserved fish and pork.

This rare but emergent bacterium can cause a wide spectrum of clinical manifestations. The genus *Raoultella*, that include also *R. electrica*, *R. planticola*, *R. terrigena*, has a not well clarified role as a pathogen but it can be responsible of bacteraemia especially in patient with malignancies [1]. *R. Ornithinolytica* is responsible for urinary, bile tract, tracheal, bronchial and lungs infections in patients with any kind of immunodeficiency. The majority of these cases are community acquired especially nosocomial [2]. Neonatal sepsis is a very rare event that can be severe if not treated with a proper antibiotic therapy [3]. In literature is described that in a case of septic arthritis of the temporomandibular joint (ATM), after an early but temporary response to the antibiotic therapy, this bacterium lead to a complete demolition of the articulation [4]. Recent study demonstrate *R. Ornithinolytica* can cause the sgombroid fish intoxication with cutaneous flushing, nausea, vomit [5-6]. Generally sensitive to the most common antibiotics (fluoroquinolones, trimetoprim/sulfamethoxazole), *Raoultella* is naturally resistant to aminopenicillin thanks to the production of beta-lactamases. It can acquire genes for multi-drug resistance, this explains why *Raoultella* can be found on clinical material as well as in the natural environment (insects, water, etc.) [7].

Case presentation

A 54 years-old man came to our attention referring right earache and otorrhea since a week. No history of relevant systemic pathologies. In 2012 myringoplasty for tympanic membrane perforation of right ear. In 2014 septoplasty and turbinectomy for nasal obstruction. He denied systemic symptoms. Pain at the pressure of the tragus. No cranial nerve palsy. Otomicroscopy of the right ear showed hyperemic external auditory canal with a small quantity of purulent secretion that we provided to aspirate. Tympanic membrane is impossible to visualize because of the narrowing of the external auditory canal. Normal examination of the tympanic membrane of the left ear. Secretion was sent for culture and sensitivity test; during this time we started topic Neomicin empirically. After a week patient came to our attention with a worsening of the symptoms (increasing of earache and purulent otorrhea). Culture was positive for *Raoultella Ornithinolytica* that was sensitive to Ciprofloxacin and Levofloxacin. Based on the antibiogram we started an oral therapy with Ciprofloxacin 500 mg twice a day for six days. We prescribed also a topic therapy with drops of boric acid 3% in alcool 70° and 5 drops of Levofloxacin twice a day for six days. After another week with the antibiogram based therapy we observed the resolution of the symptoms. The otomicroscopy of the right ear showed a dry cavity with only a small granulation on the anterior superior clock face of the tympanic membrane that disappeared after another ten days of boric acid drops.

Discussion

Raoultella Ornithinolytica is a rare and emergent cause of human infection. In fact *R. Ornithinolytica* increases virulence by his ability to develop multi-drug-resistance that can cause severe complications especially in immunocompromised host. The bacterium is responsible of sepsis, peritonitis, arthritis, urinary tract and throat infection [8-9]. In literature there are only two cases of external otitis sustained by *Raoultella Ornithinolytica* [9] but not discussed in detail and in patients immunocompromised and hospitalized for other pathologies. Thus the case we described is, to our knowledge, the first ear infection in an immunocompetent host. Thanks to the culture we found an unexpected bacterium and, basing on the sensitivity test, we were able to give the most proper therapy. This therapy consisted both of a local therapy (Levofloxacin) and of a systemic one (Ciprofloxacin), that is what we use and always suggest in severe case to eradicate the infection and avoid complications. We recommend also surgical toilette of external auditory canal before starting and during the treatment, to provide a higher efficacy of the local drops.

Conclusions

Nowadays *Raoultella Ornithinolytica* is an emergent bacterium that can also affect head and neck district. Otologists have to take into consideration the infection sustained by this bacterium. Infection can be severe

and can occur in immunocompromised, rarely in immunocompetent host. We believe that culture and sensitivity test is mandatory to choose the proper therapy and avoid potential severe complications as sepsis, arthritis, meningitis. Systemic therapy prevents spreading of the infection while topic therapy heals local district. Further studies have to be done to understand the entity of the diffusion of the bacteria and to avoid the development of multi-drug resistance.

Bibliography

- Chun S, Yun JW, Huh HJ, Lee NY. *Clinical characteristics of Raoultella ornithinolytica bacteremia*. Infection. 2015 Feb;43(1):59-64.
- Boattini M, Almeida A, Cardoso C, Silva Cruz C, Machado C, Vesza Z, Tosatto V, Maia D, Cardoso S, Pinto M, Moura RB, Garcia T, Guerreiro AS. *Infections on the rise: Raoultella spp., clinical and microbiological findings from a retrospective study, 2010–2014*. [Infect Dis \(Lond\)](#). 2016;48(1):87-91.
- Abbas A, Ahmad I. *First report of neonatal early-onset sepsis caused by multi-drug-resistant Raoultella ornithinolytica*. [Infection](#). 2017 Nov 4.
- Levorova J, Machon V, Guha A, Foltan R. *Septic arthritis of the temporomandibular joint caused by rare bacteria Raoultella ornithinolytica*. [Int J Oral Maxillofac Surg](#). 2017 Jan;46(1):111-115
- Lee YC, Chen YF, Huang YL, Kung HF, Chen TY, Tsai YH. *Hygienic quality, adulteration of pork and histamine production by Raoultella ornithinolytica in milkfish dumpling*. *J Food Drug Anal*. 2016 Oct;24(4):762-770.
- Rugarli, *Medicina interna sistematica*, sesta edizione (Elsevier)
- Sękowska A. *Raoultella spp.-clinical significance, infections and susceptibility to antibiotics*. *Folia Microbiol (Praha)*. 2017 May;62(3):221-227.
- Singh M, Kaur I, Mundi DK, Kaur A. *ENT infection caused by Raoultella ornithinolytica*. *Niger J Clin Pract*. 2017 Jul;20(7):914-917.
- Seng P, Boushab BM, Romain F, Gouriet F, Bruder N, Martin C, Paganelli F, Bernit E, Le Treut YP, Thomas P, Papazian L, Raoult D, Stein A. *Emerging role of Raoultella ornithinolytica in human infections: a series of cases and review of the literature*. *Int J Infect Dis*. 2016 Apr;45:65-71.

OSTEOFITOSI CERVICALE: RARA CAUSA DI DISPNEA ACUTA GRAVE.

Report di 2 casi con diversa evoluzione e gestione terapeutica; confronto con la letteratura.

O. Marotta*- Maione F.°- V. Marotta^

*Casa di Cura S. Patrizia – Napoli

° Ospedale S. Paolo - Napoli

^Universita' A.Moro - Bari

INTRODUZIONE

Gli **osteofiti** sono "tumefazioni ossee" dovute ad un'eccessiva proliferazione di elementi cellulari in risposta a stimoli irritativi cronici (1) come ad esempio:

- trazione continua esercitata da tendini e legamenti a livello delle proprie inserzioni ossee
- processi infiammatori cronici tipici delle malattie artritiche come la spondilite anchilosante
- attriti reiterati a livello della giunzione osteo-cartilagine (osteofiti propriamente detti o condro-osteofiti).

L'osteofitosi della colonna vertebrale cervicale si verifica nel 20%-30% della popolazione generale, interessando più frequentemente la popolazione anziana (2), (3), (4). Gli osteofiti cervicali possono essere singoli o multipli, più spesso hanno origine idiopatica (malattia di Forestier) (5) ma potrebbero anche essere causati da eventi traumatici, infettivi e/o iatrogeni (es. chirurgia spinale) (2).

In caso di interessamento della faccia anteriore delle vertebre cervicali, possono svilupparsi fenomeni di flogosi cronica anche a carico della mucosa delle vie aeree-digestive in corrispondenza delle neoformazioni (iperplasia infiammatoria reattiva intrinseca dell'ipofaringe e dell'esofago) (6).

Clinicamente la maggior parte dei pazienti è asintomatica pertanto la diagnosi è spesso occasionale (*imaging* per altre patologie). Tuttavia, anche se raramente, l'impatto clinico-sintomatologico può essere alquanto importante: in caso di **iperostosi cervicale anteriore**, infatti, l'ostruzione meccanica del segmento faringo-esofageo che ne consegue può causare non solo disfagia (sintomo più frequentemente lamentato) ma anche sensazione di corpo estraneo, tosse, disfonia e più raramente dispnea (7), (8). Inoltre, eccezionalmente, queste lesioni ossee possono causare addirittura un grave distress respiratorio acuto tale da compromettere le normali funzioni vitali (9).

Riportiamo due casi di osteofitosi anteriore del rachide cervicale, uno dei quali trattato dal punto di vista sintomatologico con terapia medica, l'altro complicato da insufficienza respiratoria acuta e sottoposto a tracheotomia d'urgenza per il ripristino delle funzioni vitali.

CASI CLINICI

Caso 1

Uomo di 71 anni, riferiva dispnea e disfagia progressivamente ingravescente con conseguente perdita moderata di peso corporeo. Alla laringoscopia si evidenziava una grossa tumefazione della parete posteriore dell'ipofaringe rivestita da mucosa di aspetto sano, interessante prevalentemente l'emilato sinistro e ristagno salivare nel seno piriforme omolaterale, il piano cordale risultava scarsamente visualizzabile. I movimenti del collo erano ben conservati. Gli esami TC ed RMN del collo mostravano la presenza di processi osteofitosici anteriori in corrispondenza dei corpi vertebrali da C5 a C7 [Fig-1]. Nessun'altra simile lesione ossea veniva identificata nelle indagini radiografiche della colonna vertebrale toracica e lombare. Inoltre, si evidenziava asimmetria del vestibolo laringeo e dislocazione verso destra della cricoide e dell'esofago ad opera delle suddette neoformazioni. Per l'elevato rischio anestesiológico derivante dalle comorbidità del paziente, non è stato possibile eseguire l'intervento chirurgico di osteofitectomia cervicale. Il paziente tornava al Pronto Soccorso circa 4 mesi più tardi, lamentando grave difficoltà respiratoria rapidamente deteriorata in insufficienza respiratoria acuta, motivo per cui veniva eseguita una tracheotomia d'urgenza. Successivamente, si rendeva necessario praticare anche una gastrostomia percutanea endoscopica per ripristinare la corretta alimentazione.

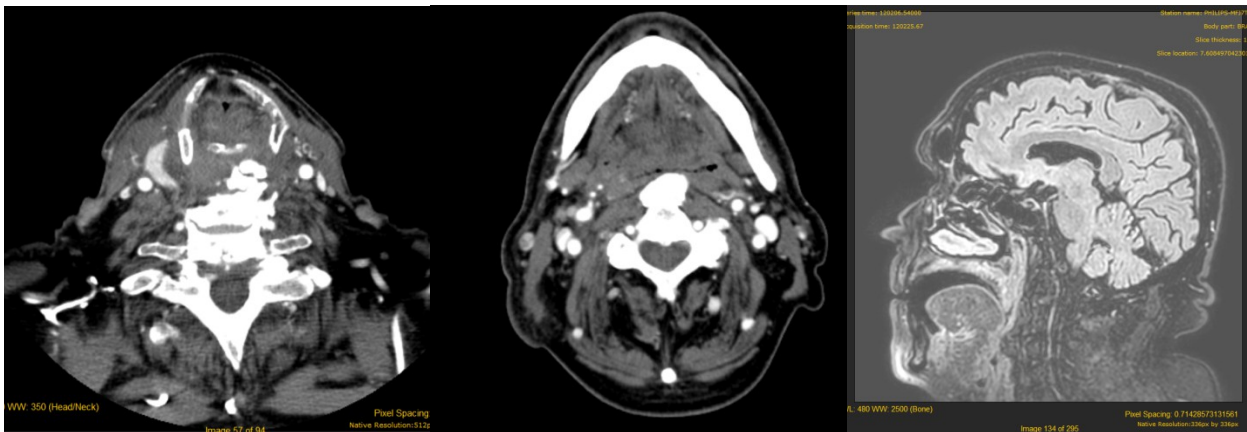


Fig 1: a) e b): immagini TC di osteofitosi del rachide cervicale. c) immagine RMN con evidenza di occlusione del lume faringeo ad opera di massa osteofitosica.

Caso 2

Uomo di 67 anni, afferiva presso gli ambulatori di ORL per disfagia progressivamente ingravescente durante gli ultimi 6 mesi. Il paziente non lamentava dolore né dispnea o disfonia. Alla laringoscopia si evidenziava una tumefazione della parete postero-laterale sinistra

dell'ipofaringe, ricoperta da mucosa sana, ostruente parzialmente il lume faringeo così da ostacolare la completa visione della laringe. L'esame TC mostrava la presenza di osteofiti cervicali multipli e segni di flogosi dei tessuti peri- ipofaringo/laringei. Non venivano evidenziate alterazione della pervietà del lume aereo tracheo-laringo-faringeo [Fig-2]. Il paziente rifiutava il trattamento chirurgico di osteofitectomia cervicale propostogli in seguito alle consulenze ortopedica e neurochirurgica. Veniva perciò instaurata terapia medica esclusiva, basata su farmaci anti-infiammatori ed anti-reflusso gastroesofageo al bisogno, ottenendo un discreto miglioramento sui sintomi inizialmente riportati. Ad un anno di follow-up, il paziente riferisce ancora occasionali episodi di acuzie sintomatologica.

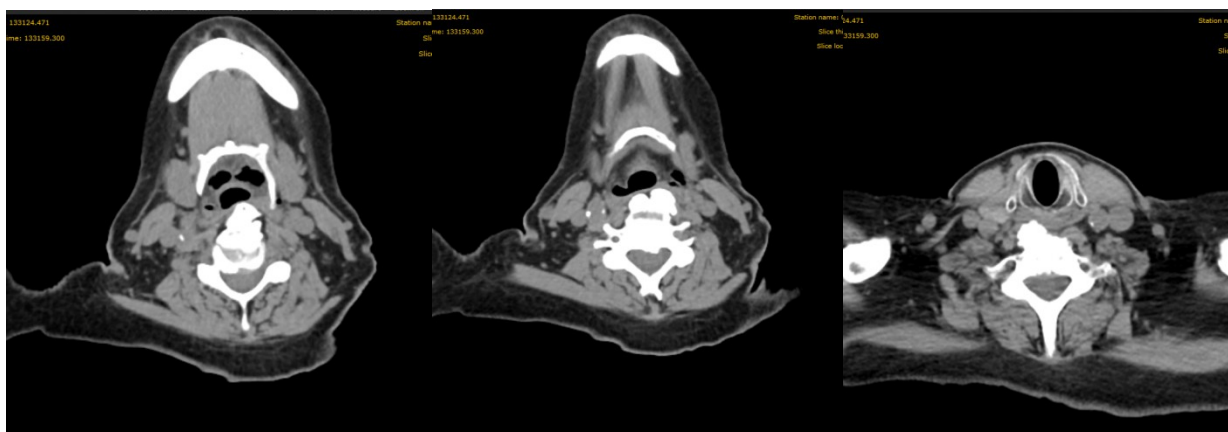


Fig.2: alterazioni osteofitotiche del rachide cervicale.

DISCUSSIONE

Dispnea e disfagia riconoscono solo raramente un'eziopatogenesi di natura scheletrica. Secondo Grandville et al., il 10,6% di tutte le persone che si presentano a visita specialistica ORL per disfagia ingravescente ha alla base un problema di osteofitosi del rachide cervicale (10). Il medico dovrebbe essere sempre consapevole di questa entità, in maniera da essere in grado di riconoscerla tempestivamente, trattarla e seguirla nel tempo adeguatamente.

Gli osteofiti cervicali sono lesioni di carattere benigno, tendenzialmente asintomatiche, di comune riscontro specialmente nella popolazione anziana probabilmente per le alterazioni scheletriche degenerative caratteristiche di questa età evolutiva, con un'incidenza stimata fino al 30% della popolazione generale (2), (3), (4). Sono stati usati molti termini diversi per descrivere questa condizione, ad esempio spondilite iperostotica, iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH), malattia di Forestier, spondilite cervicale, o semplicemente osteofitosi cervicale. Nonostante queste lesioni nella maggior parte dei casi non danno segno di sé fino ad un riscontro radiografico occasionale, l'osteofitosi cervicale può determinare disturbi importanti e da non sottovalutare.

Secondo i dati attualmente disponibili in letteratura scientifica, la disfagia per solidi è presente in circa il 6-28% dei casi ed, insieme alla sensazione di corpo estraneo, è il sintomo più frequentemente descritto (3). Poiché i tratti vertebrali cervicali più comunemente interessati sono C5-C6 (40%) e C4-C5 (23%) (11), le lesioni originanti in questi livelli determinano una compressione meccanica del faringe e dell'esofago e/o un'inflammatione cronica dei tessuti para-ipofaringo-laringei, spiegando perché le alterazioni della deglutizione sono i primi segnali a manifestarsi. Con la progressione della patologia, la disfagia può interessare anche i liquidi e associarsi a tosse e rigurgito nasale (10).

I sintomi laringei e respiratori ad etiologia scheletrica sono descritti ancor più raramente. Come suggerito da Matan et al., tali disturbi possono derivare sia dalla deviazione delle vie respiratorie causata per effetto massa da parte dell'osteofita stesso, sia dalle alterazioni fibrotiche del muscolo crico-aritenoideo posteriore a causa del continuo attrito tra la lamina cricoidea e massa osteofitica (6). Una recente review scientifica sulla malattia di Forster ha evidenziato che una dispnea lieve e moderata era presente rispettivamente nel 6% e nel 12% della popolazione studiata (12), mentre ad oggi, casi che hanno richiesto una tracheotomia d'urgenza sono stati solo sporadicamente descritti (4), (11), (6), (13), (14), (15).

Il planning terapeutico varia a seconda dei sintomi, dei bisogni e dei meccanismi patogenetici caratteristici di ogni singolo paziente. Nei pazienti sintomatici l'opzione chirurgica è rappresentata dall'asportazione degli osteofiti, eseguita tramite approccio anteriore. Inoltre, Matan et al. suggeriscono di valutare attentamente l'inflammatione reattiva intrinseca dell'ipofaringe e dell'esofago così trattare entrambe le cause di ostruzione qualora presenti, ossia quella esterna (pressione ab estrinseco) e quella interne (iperplasia infiammatoria del crocevia aero-alimentare) (6).

Nei casi in cui non è possibile effettuare l'asportazione delle neoformazioni ossee, può essere necessario una tracheostomia di sicurezza onde evitare episodi di distress respiratorio acuto e/o addirittura morte, così come può rendersi necessario praticare una gastrostomia percutanea (PEG) per garantire un adeguato apporto nutrizionale.

I casi di osteofitosi cervicale riportati in questo report, esemplificano proprio i due meccanismi patogenetici precedentemente descritti. Infatti, seppure entrambi i pazienti non sono stati sottoposti in prima istanza a trattamento chirurgico, hanno presentato un'evoluzione diversa del quadro sintomatologico, richiedendo pertanto una diversa gestione clinica.

- Per il primo paziente è stato necessario eseguire una tracheostomia d'urgenza poiché l'osteofita gigante delle vertebre cervicali, proiettandosi nell'ipofaringe, aveva causato occlusione subtotale del tratto aero-digestivo superiore e grave crisi dispnoica tale da mettere a rischio la vita stessa del paziente. Per lo stesso motivo, si è reso necessario trattare la malnutrizione instaurando un'alimentazione tramite PEG.

- Al contrario, i sintomi più sfumati descritti dal secondo paziente sono stati gestiti con la terapia farmacologica solo al bisogno. In questo caso, la disfagia potrebbe essere stata dovuta ai processi infiammatori interessanti la mucosa delle vie aerodigestive piuttosto che alla “lesione occupante spazio” come nel caso precedente.

La diversa patogenesi degli stessi sintomi può spiegare perché i trattamenti farmacologici, come ad esempio un’adeguata terapia anti-reflusso ed anti-infiammatoria possano essere più efficaci in alcuni casi piuttosto che in altri.

In ogni caso, dinanzi al reperto di un voluminoso osteofita cervicale anteriore, se la riduzione del calibro respiratorio è notevole, bisognerebbe sempre interrogarsi sul caso di programmare una tracheotomia in elezione, da eseguire in maggior sicurezza anestesiológica, piuttosto che rischiare l’instaurarsi di un grave distress acuto e il dover gestire situazioni cliniche critiche.

Ad oggi non esistono linee guida chiare ed univoche riguardanti la gestione di tale patologia. A nostro avviso, sarebbe necessario sviluppare studi con follow-up più lunghi in maniera da valutare la probabilità con cui un’osteofitosi cervicale ben gestita farmacologicamente possa aggravarsi improvvisamente generando eventi pericolosi per la vita del paziente stesso. A tal proposito, Maiuri et al. hanno riportato un caso di disfagia di lunga durata (2 anni), gestita farmacologicamente, improvvisamente precipitato in un distress respiratorio acuto (16).

L’asportazione chirurgica degli osteofiti sintomatici dovrebbe essere il *gold standard* terapeutico da programmare in elezione ogni qual volta non vi siano controindicazioni, e se non effettuabile, dovrebbe essere eseguita una tracheotomia preventiva ogni volta che il quadro clinico sia complicato da dispnea al fine di evitare l’insorgenza di gravi alterazioni respiratorie che possono anche condurre a morte.

CONCLUSIONI

Gli osteofiti della colonna cervicale anteriore sono reperti comuni ancora oggi spesso sottovalutati nella pratica clinica. Più frequentemente sono asintomatici, ma quando clinicamente evidenti, la disfagia è il fastidio più comune. Nonostante l’ostruzione delle vie aeree ad opera di tali masse ossee sia molto rara, il medico dovrebbe essere sempre consapevole di questa entità, in maniera da essere in grado di riconoscerla tempestivamente, trattarla e seguirla nel tempo adeguatamente. In ogni caso, quando possibile, il management dell’osteofitosi cervicale dovrebbe essere multidisciplinare, con una stretta collaborazione tra specialisti ORL e neurochirurghi, per evitare l’insorgenza improvvisa di complicanze anche molto pericolose per il paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. **Menkes CJ, Lane NE.** Are osteophytes good or bad? *Osteoarthritis Cartilage*. 2004, 12(Suppl A):S53-4.
2. **Yasin Kürşad Varsak, Mehmet Akif Eryılmaz, Hamdi Arbağ.** Dysphagia and Airway Obstruction Due to Large Cervical. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2014, p. 25(4):1402-1403.
3. **Lecerf P, O. Malard.** How to diagnose and treat symptomatic anterior? *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*. 2010, p. 127, 111—116.
4. **Nelson RS, Urquhart AC, Faciszewski T.** Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a rare cause of Dysphagia, airway obstruction, and dysphonia. *J Am Coll Surg*. 2006 , p. 202(6):938-42.
5. **Forestier J, Rotes-Querol J.** Senile ankylosing hyperostosi of the spine. . *Ann Rheum Dis*. 1950, 9:32130.
6. **Matan AJ, Hsu J, Fredrickson BA.** Management of respiratory compromise caused by cervical osteophytes: a case report and review of the literature. *Spine J*. 2002, p. 2:456—9.
7. **Aronowitz P, Cobarrubias F.** Images in clinical medicine. Anterior cervical osteophytes causing airway compromise. *N Engl J Med* . 2003, p. 25;349(26):2540.
8. **Aydin K, Ulug T, Simsek T.** Case report: bilateral vocal cord paralysis caused by cervical spinal osteophytes. . *Br J Radiol* . 2002, p. 75(900):990-1033.
9. **Caminos CB, Cenoz IZ, Louis CJ, Otano TB, Esáin BF, Pérez de Ciriza MT.** Forestier disease: an unusual cause of upper airway obstruction. *American Journal of Emergency Medicine*. 2008, p. 26:1072-1—1072-3.
10. **Grandville LJ, Musson N, Altman R, et al.** Anterior cervical osteophytes as a cause of pharyngeal stage dysphagia. . *J Am Geriatr Soc* . 1998, p. 46:1003—7.
11. **Walid I. Dagher, Viviane G. Nasr, Anju K. Patel, Daniel W. Flis, Richard O. Wein.** AN UNUSUAL AND RARE CAUSE OF ACUTE AIRWAY OBSTRUCTION. *The Journal of Emergency Medicine*. 2014, p. 46(5). 617–619, .
12. **Jorrit-Jan Verlaan, Petronella F.E. Boswijk, BS, Jacob A. de Ru, Wouter J.A. Dhert, F. Cumhur One.** Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine:an underestimated cause of dysphagia and airway obstruction. *The Spine Journal*. 2011, p. 11:1058–1067.
13. **AD., Hassard.** Cervical ankylosing hyperostosis and airway obstruction. *Laryngoscope*. 1984, 94(7):966-8.
14. **Solomons NB, Linton DM, Potgeiter PD.** Cervical osteophytes and respiratory failure. *S Afr Med J* . 1987, p. 71:259–60.
15. **Demuyneck K, Van Calenbergh F, Goffin J, et al.** Upper airway obstruction caused by a cervical osteophyte. *Chest* . 1995, p. 108:283–4.
16. **Maiuri F, Stella L, Sardo L, Buonamassa S.** Dysphagia and dyspnea due to an anterior cervical osteophyte. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2002 , 122(4):245-7.
17. **JC, Giroux.** Vertebral artery compression by cervical osteophytes. . *Adv Otorhinolaryngol* . 1982;, p. 28:111-7.

18. **D., Stuart.** Dysplasia due to cervical osteophytes. A description of five patients and a review of the literature. *Int Ortho*. 1989, 13:95-99.

CERVICAL OSTEOPHYTES: A RARE CAUSE OF ACUTE DYSPNEA.

Report of 2 cases with different evolution and literature review.

O. Marotta*- Maione F.° - V. Marotta^

*Casa di Cura S. Patrizia – Napoli

° Ospedale S. Paolo - Napoli

^Universita' A.Moro - Bari

INTRODUCTION

Osteophytes are “fibrocartilage-capped bony outgrowths”, which can be caused by an excessive cellular overgrowth in response to a chronic irritating stimulus⁽¹⁾, such as:

- traction at the insertion of tendons and ligaments
- inflammatory processes as in ankylosing spondylitis
- repeated friction at the junction between cartilage and bone (genuine osteophyte or chondro-osteophyte).

Osteophytosis of the anterior face of cervical spinal tract occur in 20% to 30% of the general population. It more frequently affects the elderly population linked to senile degenerative skeletal alterations^{(2), (3), (4)}. Anterior cervical osteophytes can be isolated or diffuse. Usually they are idiopathic and part of a form called Forestier disease (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis – DISH), firstly described in 1950 (5), but they could also be caused by traumatic, infectious, iatrogenic (eg. spinal surgery) factors⁽²⁾.

In case of involvement of the anterior face of the cervical vertebrae, chronic inflammation phenomena can also involve the mucosa of the upper airways-digestive tract in correspondence of bone neoformations (intrinsic reactive inflammatory hyperplasia of the hypopharynx and esophagus)⁽⁶⁾.

Generally, cervical osteophytes are asymptomatic and so the diagnosis is often occasional. Nevertheless, rarely they can have a significant clinical impact: in case of anterior cervical hyperostosis, mechanical obstruction of the pharyngo-esophageal segment may cause dysphagia, which is the most frequent symptom complained, but also foreign body sensation, cough, dysphonia and dyspnea^{(7) (8)}. In addition, very rarely, osteophytes of the spine can cause acute respiratory distress, even resulting in life-threatening situations⁽⁹⁾.

Here we report two cases of symptomatic anterior cervical osteophytes, one successfully treated by medical therapy, the other complicated by severe respiratory deficit and requiring a prompt tracheotomy.

CASE REPORT

Case 1

A 71- year-old man presented with dyspnea and progressive solids dysphagia resulting in a moderate loss of weight. Pharyngeal and laryngeal examination showed a bulging of the posterior wall of hypopharynx covered by healthy mucosa and pooling of saliva in the left piriform sinus, while glottis was not

sufficiently viewable. Neck motion was not decreased. CT and NMR imaging showed osteophytes of the bodies of C5 to C7 [Fig-1]. No other bony spurs were identified on radiographs of the thoracic and lumbar spine. In addition, there was evidence of asymmetry of the laryngeal vestibule and dislocation of the cricoid and esophagus to the right side. Since the high anesthesiology risk, surgical excision of osteophytes was not executed. Only 4 months later, patient returned to the Emergency complaining with severe difficulty in breathing, quickly deteriorate in respiratory insufficiency. Emergency tracheotomy and percutaneous endoscopic gastrostomy were needed in order to restore the correct pulmonary ventilation and the correct feeding respectively.

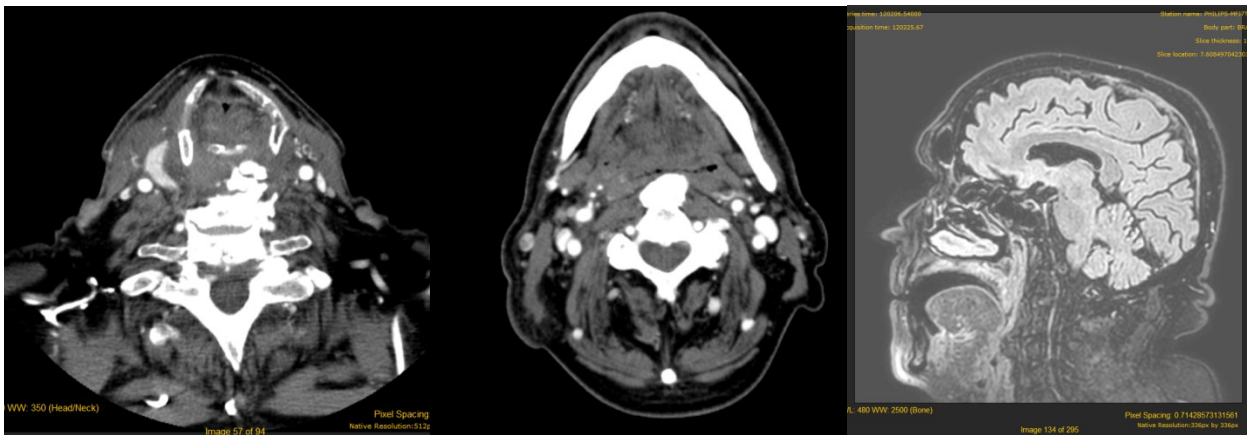


Fig 1: a) e b): TC images of osteophytosis of cervical spine. c) NMR image showing occlusion of the upper airway tract due to osteophyte.

Case 2

A 67-year-old male presented with progressive dysphagia since about 6 months. Patient didn't complained with pain neither with difficulty in breathing nor with change in voice. Laryngoscopy revealed a bulging of the posterior-left pharyngeal wall, partially obstructing the pharynx and limiting the complete view of larynx which appeared normal. CT scan showed many osteophytes of the anterior face of cervical vertebrae with mild signs of inflammation regarding peropopharyngeal-laryngeal tissues, with no evidence of occlusion of upper aero-digestive tract [Fig-2]. Orthopedic and neurosurgery consultants were asked for further management, but patient refused surgical treatment. He started exclusive medical treatment with anti-inflammatory and anti-reflux therapy getting a little improvement on symptoms initially referred. At one-year follow-up, the patient still refers occasional acute symptomatic episodes successfully treated by medical drugs.

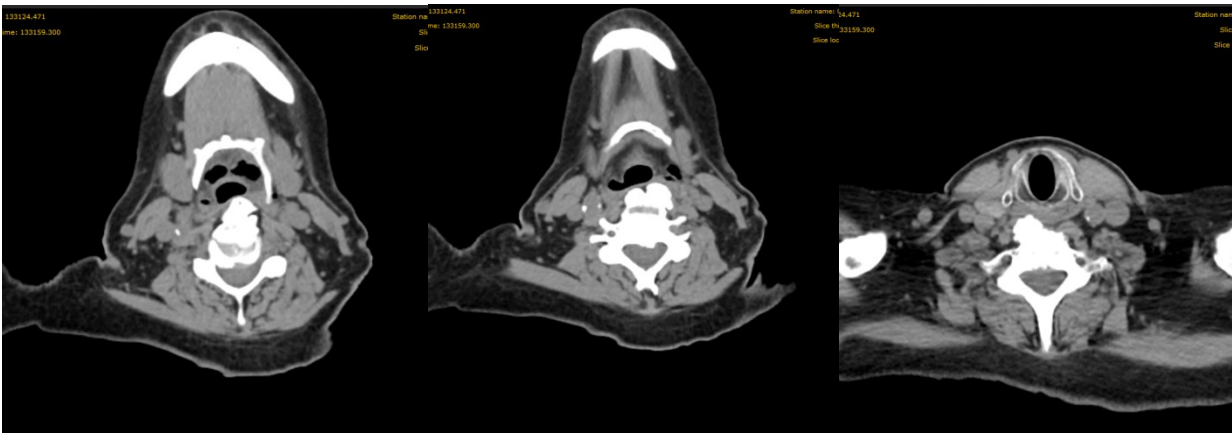


Fig.2: case 2, osteophytosis of cervical spine.

DISCUSSION

Dyspnea and dysphagia due to skeletal causes are rare entities. According to Grandville et al. ⁽¹⁰⁾, about 10% of people presenting with progressive dysphagia has cervical osteophytes. Specialists should always be aware of this entity in order to be able to recognize it promptly, treat it and follow it adequately over time.

Anterior cervical osteophytes are benign lesions, usually asymptomatic, which can be commonly found in elderly population, probably linked to degenerative process of osteoarthritis of the cervical spine, with estimated incidence up to 30% of the population ^{(2), (3) (4)}. Many different terms are used to describe this condition, such as ankylosing hyperostosis, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH), Forestier's disease, cervical ankylosing, or simply cervical osteophytosis. Even if these lesions are often asymptomatic, sometimes cervical osteophytes can cause annoying troubles not to underestimate.

According to data actually available, dysphagia for solid is recorded in 6—28% of these cases and, together with foreign body sensation in throat, it is the most frequent described symptom ⁽³⁾. Since C5 - C6 are the most common vertebrae involved (40%), followed by C4 - C5 (23%) ⁽¹¹⁾, lesions of these tracts can result in mechanical compression of pharynx and esophagus and/or in inflammation of para-esophageal tissues, explaining why swallowing difficulty is the most common and initial symptom. Over time, dysphagia for liquid and cough can appear too.

Laryngeal and respiratory symptoms due to anterior cervical osteophytes are even more rarely described. As suggested by Matan et al. ⁽⁶⁾, respiratory symptoms may result from pressure on the posterior laryngeal tract and/or from inflammatory processes involving posterior crico-arytenoid muscle caused by the constant movement of the cricoid lamina over a projecting osteophytic mass. A recent review on Forster's disease found out that mild and moderate airway obstruction was present in 6% and in 12% of the population studied respectively ⁽¹²⁾, while only few Authors reported about cases requiring emergency tracheotomy for acute airway obstruction ^{(4) (11), (6) (13), (14), (15)}.

Radiological examinations are essential to exclude other causes of dysphagia and dyspnea (expansive processes, injury, neurological impairment, diverticula, pharyngeal or esophageal stenosis) should always be investigated.

Therapeutic planning is based on symptoms, health general condition and pathogenic mechanisms of each patient. For symptomatic patients, surgical excision of osteophytes should be the golden choice of

treatment in order to avoid severe complications such as deficit in feeding and respiratory distress. It may be performed by anterior approach and meticulous blunt dissection is needed in order to avoid any mucosal injuries. Moreover, given that large osteophytes can irritate the pharynx and esophagus causing inflammatory hyperplasia, Matan et al. suggest to carefully evaluate intrinsic esophageal or pharyngeal reactive inflammatory mass so to treat both external and internal obstruction causes ⁽⁶⁾.

When surgical excision of bone lesions is not possible, tracheostomy may be required to avoid acute respiratory distress and/or even death, as well as a percutaneous gastrostomy (PEG) may be useful to ensure adequate nutritional intake.

The two different cases of cervical osteophytosis that we reported exemplify the two pathogenic mechanisms previously described. In fact, although none of them was treated by surgical osteophyctectomy, they showed different evolution of the symptoms, thus requiring different management.

- Emergency tracheotomy was required for first patient affected by a giant osteophyte of cervical vertebrae largely projecting into hypopharynx and causing severe dysphagia and respiratory difficulties since it almost completely closed upper aero-digestive tract threatening the life of patient.
- On the other hand, milder symptoms were complained by second patient, who was able to gain sufficient relief just with medical drugs. In this case, dysphagia could be caused by inflammatory processes affecting the hypopharyngeal-laryngeal mucosa rather than to the "space-occupying lesion" as in previous case.

The different pathogenesis of osteophytes may explain the different response to medical treatment. In any case, surgical excision of symptomatic osteophytes should always be the *gold standard*; if it cannot be performed or in presence of an important reduction of respiratory space, it's advisable to program tracheotomy to perform in election and not in emergency.

To this day, clear guidelines still don't exist for this disease. From our point of view, studies with longer follow-up would be very useful in order to evaluate the probability of sudden worsening of a well-drug-managed osteophytosis. In this regard, Mauri et al. reported about a case of long time dysphagia (2 years) suddenly deteriorated in respiratory distress ⁽¹⁶⁾

CONCLUSIONS

Anterior cervical osteophytes are common but rarely symptomatic finding in the elderly population, still today often underestimated in the clinical practice. Dysphagia is the most common symptom complained while dyspnea is only in few case reported. Since airway obstruction due to cervical osteophytes is very uncommon, clinicians should be aware of this entity and should be able to recognized it promptly because an emergent tracheotomy could be required.

Nevertheless, surgical multidisciplinary treatment with collaboration between ENT and spine specialists is the best choice of treatment in order to avoid the arise of sudden complications life threatening.

BIBLIOGRAFIA

1. **Menkes CJ, Lane NE.** Are osteophytes good or bad? *Osteoarthritis Cartilage*. 2004, 12(Suppl A):S53-4.
2. **Yasin Kürşad Varsak, Mehmet Akif Eryilmaz, Hamdi Arbağ.** Dysphagia and Airway Obstruction Due to Large Cervical. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2014, p. 25(4):1402-1403.
3. **Lecerf P, O. Malard.** How to diagnose and treat symptomatic anterior? *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*. 2010, p. 127, 111—116.
4. **Nelson RS, Urquhart AC, Faciszewski T.** Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a rare cause of Dysphagia, airway obstruction, and dysphonia. *J Am Coll Surg*. 2006 , p. 202(6):938-42.
5. **Forestier J, Rotes-Querol J.** Senile ankylosing hyperostosi of the spine. . *Ann Rheum Dis*. 1950, 9:32130.
6. **Matan AJ, Hsu J, Fredrickson BA.** Management of respiratory compromise caused by cervical osteophytes: a case report and review of the literature. *Spine J*. 2002, p. 2:456—9.
7. **Aronowitz P, Cobarrubias F.** Images in clinical medicine. Anterior cervical osteophytes causing airway compromise. *N Engl J Med* . 2003, p. 25;349(26):2540.
8. **Aydin K, Ulug T, Simsek T.** Case report: bilateral vocal cord paralysis caused by cervical spinal osteophytes. . *Br J Radiol* . 2002, p. 75(900):990-1033.
9. **Caminos CB, Cenoz IZ, Louis CJ, Otano TB, Esáin BF, Pérez de Ciriza MT.** Forestier disease: an unusual cause of upper airway obstruction. *American Journal of Emergency Medicine*. 2008, p. 26:1072-1—1072-3.
10. **Grandville LJ, Musson N, Altman R, et al.** Anterior cervical osteophytes as a cause of pharyngeal stage dysphagia. . *J Am Geriatr Soc* . 1998, p. 46:1003—7.
11. **Walid I. Dagher, Viviane G. Nasr, Anju K. Patel, Daniel W. Flis, Richard O. Wein.** AN UNUSUAL AND RARE CAUSE OF ACUTE AIRWAY OBSTRUCTION. *The Journal of Emergency Medicine*. 2014, p. 46(5). 617–619, .
12. **Jorrit-Jan Verlaan, Petronella F.E. Boswijk, BS, Jacob A. de Ru, Wouter J.A. Dhert, F. Cumhur One.** Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine:an underestimated cause of dysphagia and airway obstruction. *The Spine Journal*. 2011, p. 11:1058–1067.
13. **AD., Hassard.** Cervical ankylosing hyperostosis and airway obstruction. *Laryngoscope*. 1984, 94(7):966-8.
14. **Demuyneck K, Van Calenbergh F, Goffin J, et al.** Upper airway obstruction caused by a cervical osteophyte. *Chest* . 1995, p. 108:283–4.
15. **Solomons NB, Linton DM, Potgeiter PD.** Cervical osteophytes and respiratory failure. *S Afr Med J* . 1987, p. 71:259–60.
16. **JC, Giroux.** Vertebral artery compression by cervical osteophytes. . *Adv Otorhinolaryngol* . 1982;, p. 28:111-7.
17. **Maiuri F, Stella L, Sardo L, Buonamassa S.** Dysphagia and dyspnea due to an anterior cervical osteophyte. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2002 , 122(4):245-7.

18. **D., Stuart.** Dysplasia due to cervical osteophytes. A description of five patients and a review of the literature. *Int Ortho.* 1989, 13:95-99.