

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

I DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA: UN UPDATE

Sonno e patologie respiratorie nel bambino

Disturbi respiratori del sonno: caccia agli indizi

Obesità e OSAS: quale relazione?

Il reflusso gastroesofageo e i disturbi del sonno

Terapia medica dei disturbi respiratori nel sonno

Disturbi respiratori nel sonno: indicazioni alla CPAP

Indicazioni alla terapia chirurgica
nei disturbi respiratori del sonno

Lettera all'Editore



INDICE

Editoriale

View Point

Luana Nosetti

3

Sonno e patologie respiratorie nel bambino

Sleep disordered breathing in children

Luana Nosetti, Luigi Masini, Marco Zaffanello,
Giacomo Broggi, Valentina Bonaita,
Alessandra C. Niespolo

4

Disturbi respiratori del sonno: caccia agli indizi

Sleep disordered breathing: hunt for clues

Maria Pia Villa, Melania Evangelisti

12

Obesità e OSAS: quale relazione?

Obesity and OSAS: any correlation?

Luigia Maria Brunetti, Valentina Tranchino,
Maria Pia Natale, Giuseppina Annichiarico,
Luigia Morciano, Gaetano Scianatico, Luana Nosetti

20

Il reflusso gastroesofageo e i disturbi del sonno

Gastroesophageal reflux and sleep disorders

Alex Moretti, Chiara Armano, Matteo Pogliaghi,
Luana Nosetti, Silvia Salvatore

28

Terapia medica dei disturbi respiratori nel sonno

Medical therapy for sleep respiratory disorders

Maria Giovanna Paglietti, Francesca Petreschi,
Alessandra Schiavino, Antonio Di Marco,
Federica Porcaro, Claudio Cherchi,
Valentina Negro, Renato Cutrera

36

Disturbi respiratori nel sonno: indicazioni alla CPAP

Sleep disordered breathing: indications for CPAP

Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano,
Alessandro Onofri, Virginia Mirra, Nicola Ullmann,
Maria Beatrice Chiarini Testa, Renato Cutrera

42

Indicazioni alla terapia chirurgica nei disturbi respiratori del sonno

Indications for surgical therapy in sleep respiratory disorders

Francesca De Bernardi, Paolo Castelnuovo, Jacopo Zocchi,
Enrico Fazio, Massimo Agosti, Luana Nosetti

57

Lettera all'Editore

Letter to the Editor

Renato Cutrera, Francesca Santamaria,
Giovanni A. Rosi

59

Conferenze e meeting

58

Pneumologia Pediatria

Volume 17, n. 66 - giugno 2017

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell' Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi
Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2017 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di giugno 2017

Terapia medica dei disturbi respiratori nel sonno

Medical therapy for sleep respiratory disorders

Maria Giovanna Paglietti, Francesca Petreschi, Alessandra Schiavino, Antonio Di Marco, Federica Porcaro, Claudio Cherchi, Valentina Negro, Renato Cutrera

U.O.C. Broncopneumologia - Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Corrispondenza: Maria Giovanna Paglietti **email:** mgiovanna.paglietti@opbg.net

Riassunto: Negli ultimi 15 anni alcuni autori hanno iniziato a parlare di terapia medica nei disturbi respiratori del sonno di tipo ostruttivo in età pediatrica. La letteratura ha dimostrato, in trial terapeutici di 6-12 settimane, l'efficacia degli steroidi per via nasale e del montelukast per os nel migliorare i parametri polisomnografici ed i sintomi clinici; l'associazione dei due farmaci si è dimostrata ancora più efficace ed inoltre con una più pronta risposta clinica. Rimangono ancora dubbi sull'efficacia a lungo termine di tali farmaci e sulla loro sicurezza; sono necessari ulteriori studi in tal senso. È stata tentata anche la terapia con antistaminici, ma senza beneficio.

Vi sono alcuni studi che analizzano l'efficacia degli antibiotici come terapia medica nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS); tuttavia, i lavori sono pochi e al momento non vi è indicazione per tale classe di farmaci nell'OSAS, pur confermandosi la loro efficacia nelle tonsilliti ricorrenti.

La terapia medica rappresenta una scelta di prima linea nei confronti dell'OSAS lieve, nel caso di ipertrofia adeno-tonsillare in cui vi sia controindicazione all'intervento chirurgico o in cui vi sia la recidiva dei disturbi respiratori nel sonno post-intervento. Certamente al momento tale indicazione è piuttosto disattesa.

È quindi importante non solo diffondere la conoscenza dei disturbi respiratori nel sonno nell'ambito della pediatria, ma anche rassicurare i pediatri circa un iniziale approccio farmacologico per l'OSAS.

Parole chiave: OSAS, bambini, steroidi, antileucotrieni

Summary: Over the past 15 years, some authors have been proposing medical therapy for obstructive sleep respiratory disturbances in children. In therapeutic trials of 6 to 12 weeks, literature has shown the efficacy of nasal steroids and oral montelukast in improving polysomnographic parameters and clinical symptoms; the association of these two drugs has proved to be even more effective and with a more prompt clinical response.

There are still doubts about the long-term efficacy of these drugs and their safety; further studies are needed.

Therapy with antihistamines has also been tried, but without any benefit.

There are some studies that analyze the efficacy of antibiotics as medical therapy for Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS): however, publications on this topic are few and there is currently no indication for these drugs in OSAS, although their effectiveness is confirmed in recurrent tonsillitis.

Medical therapy is the first-line choice for mild OSAS and in cases of adenotonsillary hypertrophy in which there is contraindication to surgical intervention or recurrence of respiratory disturbances during the post-surgery sleep. Actually, at present this indication is quite neglected.

It is therefore important not only to spread the knowledge of respiratory disturbances during sleep within the pediatric community, but also to reassure pediatricians about the initial pharmacological approach to OSAS.

Key words: OSAS, children, steroids, leukotriene modifier

Vi sono diverse terapie disponibili per i bambini con disturbi respiratori nel sonno ed in particolare per quelli affetti dalla sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) (1).

Se i pilastri terapeutici nel bambino sano rimangono l'adeno-tonsillectomia (T&A) o la ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP), sono disponibili diversi trattamenti, chirurgici o meno, che possono essere utilizzati in base all'età del paziente, alla presenza o meno di situazioni cliniche sottostanti ed al grado di severità della patologia.

L'approccio terapeutico è ovviamente diversificato e rivolto a risolvere comunque il problema prioritario, quello respiratorio, ma con opzioni diverse a seconda della specifica situazione in

cui il paziente viene inquadrato. Il quadro eziopatogenetico dell'OSAS è molto articolato, ma la letteratura più recente ha evidenziato 4 fenotipi principali che la caratterizzano: 1) quello meccanico, ostruttivo, tipico dell'ipertrofia adeno-tonsillare; 2) quello malformativo, tipico delle malocclusioni e/o delle sindromi caratterizzate da anomalie cranio-facciali; 3) quello metabolico, tipico dell'obesità; 4) quello neuromuscolare, più recente, caratteristico di tutte le forme di patologia legate alle alterazioni dell'unità motoria (2).

Alcuni pazienti possono avere più di un fattore che contribuisce all'OSAS, ma è ovvio che la terapia dovrà essere orientata verso il fattore eziopatogenetico più significativo.

La terapia medica trova il proprio spazio in tutte le forme d'ipertrofia adeno-tonsillare di entità lieve-moderata che non abbiano un'indicazione chirurgica o anche nelle forme più severe in cui però l'intervento di adeno-tonsillectomia sia controindicato; sicuramente vi è indicazione nell'OSAS persistente dopo intervento di T&A e in tutte le situazioni in cui la terapia medica può avere lo scopo di ridurre lo stato di flogosi sia locale, sia sistemica.

Le indicazioni della terapia farmacologica sono quindi il controllo della flogosi e la riduzione dell'ipertrofia del tessuto linfatico. I farmaci maggiormente utilizzati sono quindi quelli ad effetto antinfiammatorio (corticosteroidi ed anti leucotrieni) ed antinfettivo (antibiotici).

Il primo studio che valuta gli steroidi come terapia dell'OSAS è quello di Brouillette e collaboratori del 1997 che, dimostrando l'inefficacia del trial terapeutico, in qualche modo boccia inizialmente questa classe di farmaci (3). In realtà lo studio, condotto in aperto su un campione di soli 9 bambini fra 1 e 12 anni di età con ipertrofia adeno-tonsillare e candidati all'intervento di adeno-tonsillectomia, valuta l'effetto di un ciclo molto breve (5 giorni) di prednisone per via orale; poiché un solo paziente su nove mostra un miglioramento tale da evitare l'intervento e in realtà non vi sono miglioramenti clinici e polisonnografici, la conclusione degli autori è che questo breve ciclo di terapia con prednisone si è rivelato inefficace nel trattare l'OSAS.

Ma la strada della terapia medica era stata comunque aperta e da allora molti altri studi sono stati dedicati all'argomento e fundamentalmente hanno valutato il ruolo della terapia medica con corticosteroidi topici nelle forme di OSAS da ipertrofia adeno-tonsillare di entità lieve o moderata. Lo stesso gruppo canadese di Brouillette e collaboratori nel 2001 ha pubblicato uno studio in doppio cieco *versus* placebo su una popolazione di bambini fra 1 e 10 anni di età con ipertrofia adeno-tonsillare, segni e sintomi clinici di OSAS e quadro di apnee di entità lieve-moderata, in attesa di eseguire adeno-tonsillectomia (4).

Tredici bambini sono stati trattati per la prima settimana con 2 spruzzi al giorno di Fluticasone proprionato 50 µg per via nasale e per le successive 5 settimane con uno spruzzo al giorno, mentre 12 bambini sono stati trattati con placebo. Dopo 6 settimane il gruppo trattato mostrava un significativo miglioramento dei parametri polisonnografici senza tuttavia una corrispondente riduzione delle dimensioni delle tonsille e delle adenoidi.

Gli autori concludevano comunque che la terapia è praticabile perché gravata da pochi effetti collaterali, in quanto la dose dello steroide era bassa e l'assorbimento per via sistemica era verosimilmente minimo anche per la ridotta area della mucosa nasale.

Un ulteriore studio in doppio cieco con corticosteroidi topici è stato condotto nel 2007 da un gruppo di Brescia (5). Due gruppi di 30 bambini con ipertrofia adenoidea al III stadio (75% di spazio del rinofaringe occupato) sono stati trattati rispettivamente con mometasone furoato (50 µg/die per narice) o con placebo per 40 giorni.

Questa prima fase dello studio ha evidenziato l'efficacia della terapia topica nel ridurre le dimensioni delle adenoidi e la severità dei sintomi in 21 pazienti su 30.

È stata poi condotta una seconda fase dello studio sui bambini del gruppo trattato che avevano mostrato un miglioramento significativo dei sintomi.

Essi sono stati suddivisi in 2 sottogruppi che praticavano per 3 mesi la seguente terapia: il gruppo A (11 pazienti) continuava la terapia con mometasone a giorni alterni per 2 settimane al mese, mentre il gruppo B (10 pazienti) continuava il trattamento con mometasone tutti i giorni per 2 settimane al mese. I pazienti del gruppo B hanno avuto un *follow-up* migliore rispetto ai pazienti del gruppo A in quanto i risultati ottenuti si sono stati mantenuti nel tempo.

Gli autori concludevano che il mometasone furoato per via topica può essere considerato utile nel ridurre le dimensioni delle adenoidi e la severità dei sintomi legata all'ipertrofia adenoidica, che la somministrazione nasale è sicura, riproducibile, facile da praticare e ben tollerata dai pazienti pediatrici, che l'uso quotidiano per 2 settimane al mese dopo l'iniziale periodo di trattamento sembra essere lo schema di mantenimento ideale e che ovviamente le indicazioni per l'adenoidectomia rimangono invariate per coloro che non rispondono alla terapia.

Le linee guida ufficiali dell'*American Academy of Pediatrics*, oramai non più recentissime, riguardo agli steroidi topici per via nasale affermano che essi possono essere prescritti nei bambini con OSAS lieve nei quali l'adenotonsillectomia sia controindicata o in coloro che mostrano OSAS lieve persistente dopo l'intervento (6). Gli esperti affermano che certamente tale terapia è meno invasiva rispetto alla chirurgia ed alla CPAP e che quindi può essere prescritta, sebbene sia meno efficace e manchino lavori sull'efficacia a lungo termine.

L'altro gruppo di farmaci ad effetto antinfiammatorio preso in considerazione dalla letteratura nella terapia medica dell'OSAS pediatrica è rappresentato dagli antileucotrieni o, meglio, dagli antagonisti recettoriali dei leucotrieni; tra essi, la molecola più conosciuta è il montelukast, che rappresenta uno dei cardini della terapia nella rinite allergica e nell'asma bronchiale.

L'ipotesi patogenetica a sostenere l'impiego del montelukast nella terapia dell'ipertrofia adenotonsillare è giustificata dal riscontro di una super-espressione di recettori per leucotrieni nei tessuti linfatici (tonsille e adenoidi) dei soggetti con OSAS, ipotizzando che il processo infiammatorio dovuto alla continua stimolazione meccanica dei tessuti del rinofaringe provocata dalle vibrazioni del russamento comporti una *up-regulation* e quindi un aumento di concentrazione dei leucotrieni, con conseguente incremento di volume delle stesse strutture (7).

La terapia con antagonisti recettoriali dei leucotrieni interferirebbe quindi su tale processo di incremento di volume legato alla super-espressione dei leucotrieni.

Lo stesso gruppo di lavoro ha pubblicato l'anno seguente uno studio condotto in aperto su bambini fra 2 e 10 anni di età con apnea lieve [indice di apnea/ipopnea (AHI) ≥ 1 ma ≤ 5] (8).

Un campione di 24 bambini affetti da OSAS e trattati con montelukast per 16 settimane è stato confrontato con un gruppo di 16 bambini con le stesse caratteristiche cliniche non trattati.

I risultati hanno dimostrato un significativo miglioramento sia degli indici polisomnografici, sia in termini di riduzione volumetrica delle tonsille e delle adenoidi.

Gli stessi autori concludevano però che è necessario uno studio in doppio cieco per corroborare il dato e poter stabilire solidamente che la strategia terapeutica con anti-infiammatori possa essere utile nei bambini con un indice di apnea/ipopnea (AHI) troppo lieve per necessitare di T&A. Pertanto, hanno effettuato uno studio in doppio cieco verso placebo su due gruppi di 23 bambini ciascuno, confermando che 12 settimane di terapia con montelukast in soggetti con OSAS moderata riducono significativamente l'entità del disturbo respiratorio e il volume delle adenoidi (9).

Uno studio molto recente condotto da otorinolaringoiatri cinesi su pazienti con OSAS lieve già sottoposti a T&A ha confermato tale dato (10).

I 58 pazienti collaboranti e con AHI fra 1 e 5 sono stati suddivisi in due gruppi sovrapponibili come caratteristiche cliniche e polisomnografiche.

Il gruppo trattato con montelukast per 12 settimane ha mostrato un significativo miglioramento dell'AHI, del nadir della saturazione di ossigeno e dei sintomi espressi in un questionario validato. Gli autori concludevano che il montelukast può migliorare i disturbi del sonno in bambini con OSAS persistente dopo T&A. Nel 2014 il gruppo di Gozal ha pubblicato il primo studio retrospettivo (2007-2012) in cui si utilizzava una terapia medica combinata di steroidi topici per via nasale e montelukast per os (11). In particolare, 752 bambini di 2-14 anni affetti da OSAS hanno ricevuto tale combinazione di farmaci, con normalizzazione dei parametri polisomnografici nel 62% dei casi e beneficio clinico in oltre l'80%.

Il 17.1% dei pazienti non ha riscontrato benefici o addirittura ha mostrato peggioramento dei parametri polisomnografici; fra questi, erano molto più rappresentati i pazienti di età maggiore e gli obesi. Gli autori concludevano che l'associazione di steroidi e montelukast è un'efficace alternativa alla chirurgia nei pazienti con OSAS lieve, specie se piccoli di età e non obesi.

Tuttavia, ritenevano necessario uno studio randomizzato multicentrico per avvalorare il dato. È del 2017 uno studio prospettico per valutare la validità della terapia combinata, anch'esso condotto da colleghi otorinolaringoiatri cinesi (12). Tale studio è stato effettuato su 195 bambini senza allergia, asma, malformazioni cranio-facciali o patologie congenite né acute in atto, affetti da OSAS lieve diagnosticata mediante polisonnografia durante il periodo settembre 2011-settembre 2015. La popolazione è stata suddivisa in modo casuale in 3 gruppi: al gruppo A è stato prescritto montelukast per 12 settimane, al gruppo B mometasone furoato 50 µg al giorno per via nasale per 12 settimane ed al gruppo C entrambe le terapie per lo stesso periodo. I risultati mostravano che, come già evidenziato nei lavori precedenti, sia la terapia steroidea (63.1%) sia la terapia con anti-leucotrienici (62.4%) erano efficaci nel ridurre i parametri polisunnografici e le dimensioni delle adenoidi alla radiografia dell'epifaringe; non vi era tuttavia una differenza statisticamente significativa fra i due trattamenti.

Invece nel gruppo C, che era stato trattato con la terapia combinata, il tasso di efficacia era significativamente più elevato (73.7%) rispetto ai due gruppi in monoterapia e soprattutto la risposta relativamente a durata di russamento, apnee e sonno disturbato era nettamente più rapida.

Gli autori, pur riconoscendo che lo studio non era in doppio cieco, affermavano che i due farmaci anti-infiammatori in combinazione rappresentano una nuova, sicura ed efficace terapia nei bambini con OSAS lieve; peraltro, la loro combinazione consente una più rapida risposta clinica. La Task Force della *European Respiratory Society* sulla diagnosi ed il trattamento dei disturbi respiratori nel sonno di tipo ostruttivo in età pediatrica (2-18 anni) ha sostanzialmente concluso che gli steroidi nasali e/o il montelukast somministrati per 6-12 settimane hanno prodotto una riduzione della gravità dell'OSAS lieve-moderata, con un'efficacia minore per i soggetti obesi e quelli di età superiore a 6 anni, che non vi sono dati circa la riduzione della morbilità relativa ai disturbi respiratori nel sonno con queste terapie e che il montelukast è ben tollerato e gli steroidi topici possono essere utilizzati dopo i 2 anni (13).

L'efficacia a lungo termine e la sicurezza nel tempo di tali farmaci non sono ancora state adeguatamente studiate e questo ne limita ancora l'uso in alcuni operatori sanitari.

Altre classi di farmaci sono state prese in considerazione nel trattamento dell'OSAS pediatrica. Gli antistaminici sono stati utilizzati in pazienti con rinite allergica, considerando che l'ostruzione nasale dovuta alla congestione è un fattore causale nell'aumentare le resistenze delle vie aeree e nel determinismo della sindrome ostruttiva. Lo steroide nasale determina un miglioramento dei parametri polisunnografici e dei sintomi diurni nei pazienti trattati rispetto ai controlli, ma l'aggiunta di desloratidina per os non modifica i risultati rispetto ai soggetti trattati con placebo (14). Alcuni autori si sono dedicati alla valutazione del ruolo terapeutico degli antibiotici nella terapia dell'OSAS, basata sul razionale che una certa componente dell'ipertrofia adenotonsillare possa essere attribuita a processi infettivi dei tessuti sostenuti dagli agenti batterici più spesso implicati nelle infezioni delle alte vie respiratorie, in particolare delle tonsille, come lo *Streptococcus* β-emolitico di gruppo A, lo *Streptococcus pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae*.

In uno studio americano, partendo dalla certezza dell'efficacia della terapia antibiotica nelle tonsilliti ricorrenti, gli autori hanno effettuato uno studio prospettico ed in doppio cieco su 22 bambini fra 2 e 12 anni con ipertrofia adenotonsillare ed OSAS (15).

Il gruppo 1 riceveva azitromicina (12 mg/kg 2 volte a settimana per 30 giorni), mentre il gruppo 2 placebo. I parametri polisunnografici mostravano un miglioramento, ma non significativo, nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli e soltanto un bambino su 11 (9%) otteneva una normalizzazione degli stessi. Il beneficio dell'Azitromicina, a detta degli autori, è così modesto da non rappresentare una valida alternativa alla terapia chirurgica.

Uno studio più recente effettuato in bambini con ipertrofia adenotonsillare e sintomi clinici di OSAS raccolti mediante un questionario prima, durante e dopo il trattamento ha confrontato il fluticasone per via nasale con l'azitromicina (16).

Entrambi i gruppi presentavano un miglioramento dei sintomi, ma l'antibiotico sembrava essere più efficace. L'effetto sembrava però essere più evidente a breve termine.

Peraltro, la mancanza di un criterio oggettivo come la polisonnografia rende poco attendibile il dato. Un breve accenno va riservato alle medicine cosiddette non convenzionali o complementari. I lavori in tal senso riguardano prevalentemente la popolazione adulta ed i dati di efficacia sono comunque scarsi. Tuttavia, il loro impiego è molto diffuso, come riferisce uno studio della *Mayo Clinic*, in cui addirittura il 58% dei pazienti affetti da OSAS riferisce di aver utilizzato medicine complementari (17). Il dato deve certamente indurre ad un'attenta riflessione tutti coloro che si occupano di disturbi respiratori nel sonno.

CONCLUSIONI

La letteratura ha identificato la terapia medica come prima linea di trattamento delle OSAS lievi, nel caso di ipertrofia adeno-tonsillare in cui vi sia controindicazione all'intervento di adeno-tonsillectomia o in cui vi sia la recidiva post-intervento.

I farmaci risultati efficaci sono gli steroidi topici per via nasale ed il montelukast per os.

Certamente al momento tale indicazione è piuttosto disattesa anche perché gli studi sono a breve termine e non vi sono dati circa la sicurezza a lungo termine della terapia medica.

È, quindi, non solo importante diffondere la conoscenza dei disturbi respiratori nel sonno nell'ambito della pediatria, ma anche rassicurare i pediatri circa un iniziale approccio farmacologico per l'OSAS.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Cielo CM, Gungor A. *Treatment options for pediatric obstructive sleep apnea*. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016; 46: 27-33.
- (2) Schwengel DA, Dalesio NM, Stierer TL. *Pediatric obstructive sleep apnea*. *Anesthesiology Clin* 2014; 32: 237-261.
- (3) Al-Ghamdi SA, Manoukian JJ, Morielli A, et al. *Do systemic corticosteroids effectively treat obstructive sleep apnea secondary to adenotonsillar Hypertrophy?* *Laryngoscope* 1997; 107: 1382-1387.
- (4) Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, et al. *Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea*. *J Pediatr* 2001; 138: 838-844.
- (5) Berlucchi M, Salsi D, Valetti L, et al. *The role of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the pediatric age group: preliminary results of a prospective, randomized study*. *Pediatrics* 2007; 119: e1392-e1397.
- (6) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. *Pediatrics* 2012; 130: 576-584.
- (7) Goldbart AD, Goldman JL, Li RC, et al. *Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection*. *Chest* 2004; 126: 13-18.
- (8) Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, et al. *Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 364-370.
- (9) Goldbart AD, Greenberg-Dotan S, Tal A. *Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a Double-blind, placebo-controlled study*. *Pediatrics* 2012; 130: e575-e580.
- (10) Wang B, Liang J. *The effect of montelukast on mild persistent OSA after adenotonsillectomy in children: a preliminary study*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 156: 952-954.
- (11) Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Bandla HPR, et al. *Antiinflammatory therapy outcomes for mild OSA in Children*. *Chest* 2014; 146: 88-95.
- (12) Yang D-Z, Liang J, Zhang F, et al. *Clinical effects of montelukast sodium combined with inhaled corticosteroids in the treatment of OSAS children*. *Medicine* 2017; 96: 1-5.

- (13) Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. *Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management.* Eur Respir J 2016; 47: 69-94.
- (14) Acar M, Cingi C, Sakallioğlu O, et al. *The effects of mometasone furoate and desloratidine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis.* Am J Rhinol Allergy 2013; 27: 113-116.
- (15) Don DM, Goldstein NA, Crockett DM, et al. *Antimicrobial therapy for children with adenotonsillar hypertrophy and obstructive sleep apnea: a prospective randomized trial comparing azithromycin vs placebo.* Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 133: 562–568.
- (16) Jazi SM, Barati B, Kheradmand A. *Treatment of adenotonsillar hypertrophy: a prospective randomized trial comparing azithromycin vs. fluticasone.* J Res Med Sci 2011; 16: 1590-1597.
- (17) Sood A, Narayanan S, Wahner-Roedler DL, et al. *Use of complementary and alternative medicine treatments by patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome.* J Clin Sleep Med 2007; 3: 575-579.