

ALERGIJE I SEKRECIONI OTITIS MEDIJA

Snežana SANKOVIĆ-BABIĆ¹
Marina ATANASKOVIĆ-
MARKOVIĆ²
Rade KOSANOVIĆ¹

¹ORL klinika KBC Zvezdara

²Dečja univerzitetska klinika
Klinika za alergologiju
Beograd, Srbija

Primljeno: 13.5.2008.

Prihvaćeno: 23.10.2008.

Kontakt adresa:
S. Sanković Babić
ORL Klinika KBC Zvezdara
Beograd, Srbija
e-mail: kbc_z@ptt.yu

APSTRAKT

Uvod: Studije novijeg datuma ističu ulogu alergija u etiopatogenezi sekrecionog otitisa kao jednu od vodećih. Incidencija alergija kod sekrecionog otitisa medija varira u intervalu od 57% do 100 % prema podacima iz novije literature. Alergijska inflamacija sluznice srednjeg uva ima osobine alergijske inflamacije Th 2 tipa respiracione sluznice. Povećan broj mastocita, mastocitna triptaza i eozinofilni katjonski protein kao i mRNA za IL-5 su identifikovani kako u sluznici tako i u sekretu kod sekrecionog otitisa medije. Cilj ove studije bio je da ispita prisustvo alergija kod dece sa sekrecionim otitis medijom kao i praćenje kliničkog toka oboljenja u odnosu na antialergijsku terapiju.

Pacijenti i Metode: Kod 71 deteta sa dijagnostikovanim sekrecionim otitis medijom sprovedeno je ispitivanje na postojanje alergija. Kod svakog deteta je sproveden pregled alergologa, kožni testovi na standardne alergene, nivo sIgE imunoglobulina i brojanje eozinofila u sekretu nosa. **Rezultati:** Kod 38(54%) dece sa alergijama i sekrecionim otitis medijom sprovedena je antialergijska terapija -antihistaminicima, intanazalnim kortikosteroidima kao i eliminaciona terapija. Kontrolni pregledi dece vršeni su mesečno, a posle perioda od tri meseca kod 21(47%) zabeležen je potpun oporavak funkcije srednjeg uva. Kontrola posle 6 meseci pokazala je oporavak kod 27(61%) deteta, tako da je operaciono lečenje, odnosno ugradnja aeracionih cevčica sprovedena kod 17 dece.

Diskusija i Zaključak: Alergološki ispitivanje nije deo rutinske dijagnostičke procedure u lečenju sekrecionog otitisa medije. Rezultati ove studije kao i rezultati sličnih studija pokazuju da alergijska preosetljivost jeste bitan faktor u pojavi i održavanju ovog oboljenja i da se antialergijskim tretmanom može izbegći obavezna hirurška terapija.

Ključne reči: Alergije, sekrecioni otitis medija

UVOD

Sekrecioni otitis medija (SOM) je oboljenje dece predškolskog uzrasta koje se klinički odlikuje prisustvom tečnosti iza intaktne bubne opne bez znakova akutne inflamacije i konduktivnom nagluvošću. Oboljenje je uzrokovano različitim etiopatogenetskim činiocima (morphološki defekti – rascep nepca, kraniofacijalne anomalije, genetski defekti cilijarnog epitela (Kartagenov sindrom), gastroezofagealni refluks, česte infekcije gornjih disajnih puteva uz hipertrofiju limfnog tkiva nazofarinks (adenoidne vegetacije), hipertrofija tubarnih tonsila, faktori sredine-loša ishrana, prevremeno rođene bebe i deca hranjena samo sintetskom dečjom hranom, boravak u prostorija-

ma sa velikom količinom vlage, duvanskog dima i alergije^{1,2,3}. Svi ovi faktori mogu da prouzrokuju disfunkciju tube auditive koja predstavlja osnovni uslov za razvoj sekrecionog otitisa medije. Slabost mukocilijskog transportnog sistema sluznice srednjeg uva kao i morfološke promene sluznice nastaju u sklopu hronične inflamacije koja je zapravo patofiziološki supstrat ovog oboljenja^{5,6}. Uticaj alergija na razvoj sekrecionog otitisa medije još uvek je predmet stručnih kontroverzi: postoje studije koje smatraju da je alergijsko stanje organizma nije presudno za razvoj ovog oboljenja do studija koje nalaze da je stopa incidence alergija u SOM-u čak 100% i da je taj faktor od vodećeg

značaja za ovo oboljenje^{4,7,8,9,21}. Pregled alergologa i rutinski testovi na nutritivne i inhalacione alergene nisu zvanično uvršteni u osnovni klinički protokol za postavljanje dijagnoze sekrecionog otitisa medije^{8,21}. U poslednje dve decenije raste broj studija koje se bave ulogom alergija u sekrecionom otitis mediji. Njihovi rezultati ukazuju da se alergije kod dece sa sekrecionim otitis medijom dijagnostikuju u incidenci od 20% do 100%^{4,8}. Velepic istice u svojoj studiji dominantan uticaj gastroezofagealnog refluska, a alergije nalazi samo u 23 % slučajeva dece sa SOMom⁹. Većina autora navodi da se incidencija alergija sreće u intervalu od 70-100%^{10,11,12,13}. (Tabela 1.)

Tabela 1. Incidencija alergija kod sekrecionog otitisa medije prema literaturnim podacima u poslednje tri decenije (rezultati pozitivnih kožnih testova na inhalacione i nutritivne alergene)

Table 1. The incidence of allergies in children with secretory otitis media according to literary data in the last three decades (results of the positive skin prick tests for inhalatory and nutritive allergens)

Autor	Godina publikacije	Broj bolesnika	Procenat bolesnika sa pozitivnim kožnim probama
Velepic ⁹	2000	30	23
Alles ¹⁰	2001	209	57
Tomonaga ¹¹	1988	256	72
Nsouli ¹²	1994	104	78
Hurst ⁸	1996	73	97
Hall ¹³	1981	92	100

Stimulacija respiracione sluznice gornjih disajnih puteva alergenom i/ili histaminom dovodi do disfunkcije Eustahijeve tube¹⁴. Atopiska konstitucija jeste faktor rizika koji četiri puta češće uzrokuje pojavu SOMa u dece sa alergijama nego kod dece koja nisu alergična¹⁵.

Limfoplazmocitarna infiltracija, povećan broj degranulisanih mastocita, eozinofilni granulociti i makrofagi su ćelije koje učestvuju u hroničnoj inflamaciji sluznice kod sekrecionog otitisa medije. Sekrecioni IgA, IgG, IgE su identifikovani u sekretu kod SOM-a^{8,18}. Pored studija koje ističu ulogu mastocita i IgE imunoglobulina, odnosno ulogu prvog tipa alergijske preosetljivosti u SOM-u, postoje i studije koje navode ulogu imunskih kompleksa i alergijske inflamacije u patofiziološkim mehanizmima hronične inflamacije u SOM-u^{4,16,17,18,19}. Proinflamacioni citokini IL-1beta, tumornekrozing faktor alfa (TNF-alfa), IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 su identifikovani u sekretu kod SOM-a. Pored fibroproliferacije i pojačane migracije limfocita i makrofaga, strukturnu promenu sluznice u ovom oboljenju čini umnožavanje peharastih ćelija sa pojačanom produkcijom mukusa. IL-8 u prisustvu IL-1beta i TNF-alfa znatno pojačava produkciju mucina u peharastim ćelijama i istovremeno pojačava migraciju limfocita²⁰. Autori koji su detaljno izučavali patološke i

patofiziološke osobenosti hronične inflamacije u sluznici kod sekrecionog otitisa medije navode da je dominantni mehanizam Th 2 tip odgovora, odnosno da su citokini IL-4 i IL-5 osnovni citokini amplifikacionog mehanizma zapaljenja. Pored toga, medijatori alergijske inflamacije kao što su eozinofilni katjonski protein ECP, mastocitna triptaza i mijeloperoksidaza neutrofila takođe su identifikovani u visokim koncentracijama u sekretu i sluznici srednjeg uva kod dece sa alergijama i sekrecionim otitisom^{6,18}.

Kliničke studije o ulozi antialergijskog tretmana na tok sekrecionog otitisa medije još uvek su malobrojne, što je i razlog zbog čega zvanično

antialergijski tretman nije uveden kao stručna preporuka u lečenju SOM-a²¹. Rezultati dosadašnjih studija navode da lečenje alergija daje znatno redukovanje simptoma SOM-a, od 82%-100%, što znači da u pojedinim serijama lečene dece nije bilo potrebe za ugradnjom aeracionih cevčica^{8,11,12,13,18}. Cilj ove studije jeste da prikaže rezultate kliničke dijagnostike i primene antialergijskog lečenja kod dece sa alergijama i sekreciom otitis medijom.

MATERIJAL I METODE

Prospektivna klinička studija o alergijama i sekrecionom otitisu mediji sprovedena je u trogodišnjem periodu (2001-2004.godine) u ORL Klinici KBC «Zvezdara». Studijom je bilo obuhvaćeno 94-oro dece uzrasta od 18 meseci do 12 godina. Svi kriterijumi studije (pristanak roditelja za uključivanje u studiju, popunjavanje anamnestičkog upitnika i uredno kliničko praćenje deteta u toku 6 meseci od momenta dijagnostikovanja sekrecionog otitisa medije) bili su ispoštovani kod 71-og deteta. Dijagnoza sekrecionog otitisa medije postavljana je na osnovu preporuka i kriterijuma Američke Akademije za Pedijatriju i Otorinolaringologiju²¹. Pored detaljne anamneze, otorinolaringološkog pregleda, otomikroskopije, timpanometrije, audiometrije (kod dece starije

od 5 godina) u kliničku dijagnostiku uključen je pregled pedijatra alergologa. Alergološko testiranje uključivalo je kožne (prick i prick-prick), serološke (određivanje sprecifičnih IgE) i provokacione dijagnostičke testove sa komercionalno dostupnim alergenima, kao i lokalno određivanje eozinofila u nazalnom sekretu. Od standardnih inhalacionih alergena korišćeni su: buđ, dlaka psa, dlaka mačke, kućna prašina, kućna grinja (*dermatophagoides pteronyssinus*, *dermatophagoides farinae*), mešavina polena drveća, poleni trava (*Festuca elatior*, *Phleum pratense*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*), poleni korova (*Ambrosia elatior*, *Artemisia vulgaris*). Od nutritivnih alergena korišćeni su: mleko, belance, pšenično brašno, kikiriki, soja, paradajz, šargarepa, pomorandza, jabuka, banana, kivi, breskva, riba, svinjsko meso, kakao. Da bi testovi bili objektivniji, sprovedene su kontrolne probe sa histaminom (pozitivna kontrola) i sa fiziološkim rastvorom (negativna kontrola) i na taj način su izbegavane greške u interpretaciji lažno pozitivnih rezultata nastalih usled dermografizma. Provokacioni test hranom rađen na osnovu preporuka koje je dala EAACI (Evropska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju)²³.

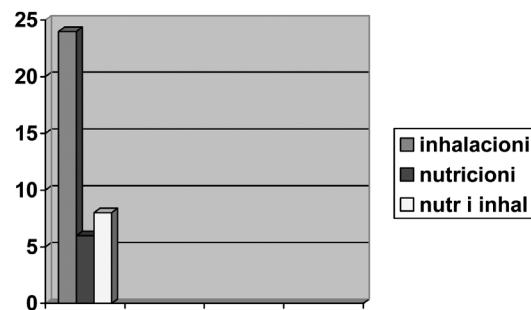
Komercijalno dostupni eseji za određivanje sprecifičnih IgE (UniCAP System; Pharmacia & Uppsala), korišćeni su za inhalacione i nutritivne alergene. Dobijene vrednosti sprecifičnih IgE veće od 0,35 kU/l smatrane su pozitivnim rezultatom. Preko 5% eozinofila na 100 ćelija u nazalnom sekretu označavalo je povećane vrednosti broja eozinofila.

Posle dijagnostikovanja sekpcionog otitisa medije i pregleda alergologa u grupi dece koja su imala alergije uključena je antialergijska terapija bazirana na eliminaciji alergena (ako je bilo moguće) i na primeni antihistaminika druge generacije (loratadin, cetirizin) per os. U antialergijsku terapiju uključivana je i intranasalna primena kortikosteroidnih sprejeva (mometasone, fluticasone). Kortikosteroidni preparati per os nisu bili primenjivani u ovoj studiji. U lečenju alergijskog rinitisa ispoštovani su principi i preporuke Evropske Akademije za alergologiju i kliničku imunologiju²². Kod dece kod kojih nisu dijagnostikovane alergije primenjivana je terapija mukoliticima (karbocistein). Antibiotici su uključivani u terapiju selektivno samo u slučaju postojanja akutne bakterijske infekcije gornjih disajnih puteva.

Kontrolni pregledi uz kontrolne timpanometrije i audiometrije i kontrolni pregled alergologa obavljeni su na svake 4 nedelje prva tri meseca od dijagnostikovanja oboljenja a potom na dva meseca do 6 meseci od momenta dijagnostikovanja SOM-a.

REZULTATI

Kod 71og deteta uzrasta od 18 meseci do 12 godina pozitivni rezultati kožnog testiranja uočeni su kod 38 (54%) ispitanika. Kod 8oro dece (11%) postojale su pozitivne probe i na nutritivne i na inhalacione alergene, kod 6-oro (8%) dece samo na nutritivne, a kod 24 (33%) deteta na inhalacione alergene.



Slika 1. Distribucija pacijenata sa pozitivnim kožnim probama i sekpcionim otitis medijom

Od ukupno 71 bolesnika pozitivne probe bile su kod 38(54%), od toga kod 24 samo na inhalacione, kod 6 samo na nutritivne i kod 8 na obe grupe alergena.

Figure 1. Distribution of the patients with positive skin prick tests and secretory otitis media

Out of 71 patients positive tests were present in 38 (54%), out of that in 24 only to inhalatory antigens, in 6 only to nutritive and in 8 patients to both group of allergens

Svih 38 ispitanika koji su imali pozitivne rezultate kožnog testiranja imali su i povišene vrednosti sIgE u serumu (> .35 kU/l). Eozinofili u brisu nosa bili su povišeni kod 17 (24%) deteta. Od ukupno 71-og deteta obuhvaćenog studijom 6-oro dece je lečeno zbog bronhijalne astme, 2 deteta zbog astme i alergijskog rinitisa, kod 15-oro (21%) postojali su znaci alergijskog rinitisa. Kod 6-oro dece postojale su samo povišene vrednosti eozinofila u nosu uz sve znake nealergijskog hroničnog rinitisa. Kožni testovi u ovoj grupi dece nisu bili pozitivni, kao ni IgE u serumu.

Antialergijska terapija (eliminacija alergena, antihistaminici per os *loratadin, cetirizim*, i intranasalni kortikosteroidi u spreju) sprovedena je kod 44-oro dece i pokazala je pozitivne efekte već posle 6 nedelja od sprovedenog tretmana: kod 13 (29%) dece došlo je do potpunog povlačenja simptoma sekpcionog otitisa medije, što je potvrđeno i timpanometrijskim i audiometrijskim nalazom. Posle tri meseca od sprovedene terapije potpuno poboljšanje nastalo je kod 21oro (47%) dece, a posle 6 meseci od sprovedene terapije kod 27 (61%) deteta. Kod 17-oro (39%) dece nije došlo do potpunog oporavka pa je indikovana hirurška terapija ugradnje aeracionih cevčica uz

adenoidektomiju. Grupa od 24oro dece koja nisu imala alergije posmatrana je kao kontrolna grupa. U ovoj grupi sprovedena je terapija mukoliticima, a samo u slučaju akutne respiracione infekcije dodatna terapija antibioticima. Terapija mukoliticima pokazala je poboljšanje kod 4-oro dece od ukupno 24 lečena posle 6 nedelja od započinjanja terapije. Posle tri meseca od početka lečenja, povlačenje simptoma i znakova SOM-a uočeno je kod 7oro (19%) dece, pa je kod preostalih 26 (81%) postavljena indikacija za operaciono lečenje.

DISKUSIJA

Sluznica srednjeg uva ima sposobnost samostalne imunske odbrane. Ona je deo sistema respiracionih sluznica. Alergija se do pre desetak godina nije smatrala značajnim činiocem u nastanku sekrecionog otitisa medije, ali studije novijeg datuma ističu njenu ulogu u etiopatogenezi kao jednu od vodećih. Alergijska inflamacija jeste dominantni patofiziološki činilac u sekrecionom otitisu medije dece sa alergijama i sekretom u srednjem uvu^{7,8}. Studije koje su se bavile rekurentnim otitis medijom pokazale su da od 35% do 78% dece ima pozitivne kožne testove na hranu i inhalacione alergene^{7,12}. U ovoj studiji 54% ispitane dece imalo je pozitivne probe na nutritivne i inhalacione alergene, kao i povišene vrednosti sIgE u serumu.

Bakterijska ili virusna infekcija uz alergijsku predispoziciju sluznice srednjeg uva dovoljni su činioci za nastanak perzistentne inflamacije sluznice i za dugotrajnu disfunkciju Eustahijeve tube. Brojne studije pokazuju da su u sluznici i sekretu srednjeg uva prisutni pokazatelji Th-2 imunskog odgovora: eozinofilni katjonski protein ECP je lokalno prisutan u povećanoj koncentraciji u sluznici i sekretu kod Som-a, mastocitna triptaza, povećan broj mastocita i prisustvo mRNA za IL 5 samo su neke od bazičnih studija koje su potvrdile prisustvo alergijske inflamacije u sluznici srednjeg uva^{6,8,18,19}. Antialergijska terapija daje dobre rezultate u lecenju sekrecionog otitisa medije kod dece sa alergijama. Nsouli navodi da posle eliminacije nutricionih alergena oporavak dece prelazio je 90%, Hurst navodi da oporavak iznosi čak 100%. U ovoj studiji potpun oporavak dece posle 6 meseci iznosio je 61%. Kliničke studije koje se bave analizom terapije alergija kod sekrecionog otitisa medije još uvek su malobrojne, ali početni rezultati ukazuju na potrebu da alergološko testiranje i alergološki pregled treba uvesti u rutinski dijagnostički protokol dece sa sekrecionim otitis medijom kao i da antialergijski tretman treba sprovoditi kod dece sa dijagnostikovanim alergijama. U slučaju da taj

konzervativni pristup nije efikasan on će svakako biti dragocena dopunska terapija hirurškom lečenju ovog oboljenja.

LITERATURA

1. Sade J, Russo E, Fuchs C, Cohen D. Is secretory otitis media a single disease entity? Ann Otol Rhinol Laryngol 2003; 112(4): 342-347.
2. Goodhill V, Brockman S. Secretory otitis media. In: Ear diseases, deafness and dizziness. Harper Row publ. 1979, pp 307-329.
3. Jesic S. Etiopatogeneza sekretornog otitisa. 2002, 42. ORL nedelja, Zbornik radova okruglog stola; 3-15.
4. Hammaren-Malmi S, Tarkkanen J, Matila P.S. Analysis of risk factors for childhood persistent middle ear effusion. Acta Oto Laryngol 2005; 125: 1051-1054.
5. Djeric D. Mikroskopske varijacije sluznice kod sekretornog otitisa medije. 2002, 42. ORL nedelja, Zbornik radova okruglog stola; 30-36.
6. Smirnova M, Birchall J, Pearson J. Evidence of T helper cell 2 cytokine regulation of chronic otitis media with effusion. Acta Oto Laryngol 2005; 125: 1043-1050.
7. Doner F, Yarikas M, Demirci. The role of allergy in recurrent otitis media with effusion. J Invest Allergol Clin Immunol 2004; 14(4): 154-158.
8. Hurst DS. Association of otitis media with effusion and allergy as demonstrated by intradermal skin testing and eosinophil cationic protein levels in both middle ear effusions and mucosal biopsies. Laryngoscope 1996; 106: 1128-1137.
9. Velegić M, Rozmanic V, Bonifacic M. Gastroesophageal reflux, allergy and chronic tubotimpianic disorders in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2000; 16: 55(3): 187-190.
10. Alles R, Parikh A, Hawk L. The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. Pediatr Allergy Immunol 2001; 12: 102-106.
11. Tomonaga K, Kurono Y, Mogi G. The role of nasal allergy in otitis media with effusion, a clinical study. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 1988; 458: 41-47.
12. Nsouli TM, Nsouli SM, Linde RE, Mara F, Scanlon RT, Bellanti JA. The role of allergy in serous otitis media. Ann Allergy 1994; 73(3): 215-219.
13. Hall LJ, Lukat RM. Results of allergy treatment on the Eustachian tube in chronic serous otitis media. Am J Otol 1981; 3: 116-121.
14. Skoner DP, Doyle WI, Fireman P. Eustachian tube obstruction after histamine nasal provocation-a double blind dose-response study. J All Clin Immunol 1987; 79: 27-31.
15. Alho OP, Kolvu MP, Sorri M, Rantakallio R. Risk factors for recurrent acute otitis media and respiratory infection in infancy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1990; 19: 151-161.
16. Ryan AF, Bokhazi P, Luo L. Molecular evidence for local regulation of immunoglobulin isotypes during experimental otitis media with effusion. In: Immunobiology in Otorhinolaryngology, Ed by G. Mogi, JE Veldman and H. Kawauchi, Kugler Publ. 1994; pp 101-106.
17. Veltri W, Sprinkle M. Secretory otitis media. An immune complex disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 1976; 85: 135-139.
18. Hurst DS, Venge P. Evidence of eosinophil, neutrophil and mast cell mediators in the effusion of OME patients with and without atopy. Allergy 2000; 55(5): 435-441.

19. Hurst DS, Amin K, Stevens L, Venge P. Evidence of mast cells activity in the middle ear of children with otitis media with effusion. *Laryngoscope* 1999; 109(3): 471-477.
20. Smirnova MG, Birchall JP, Pearson JP. In vitro study of IL-8 and goblet cells: possible role of IL-8 aetiology of otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 2002; 122(2): 146-152.
21. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guidelines. Otitis media with effusion. *Pediatrics* 2004; 113(5): 1412-1429.
22. Van Cawenbergh P i sar. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2000; 55(2): 116-134.
23. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food (Position paper). *Allergy* 1995; 50: 623-635.

ALLERGY AND SECRETORY OTITIS MEDIA

Snežana SANKOVIĆ-BABIĆ, Marina ATANASKOVIĆ-MARKOVIĆ, Rade KOSANOVIĆ

ABSTRACT

Introduction: According to recent studies the role of allergy in ethipathogenesis of secretory otitis media is the leading one. The incidence of allergy in secretory otitis media varies from 57% to 100% according to recent studies. The allergic inflammation of the middle ear mucosa is of Th 2 type inflammation of respiratory mucosa. Increased number of activated mast cells, mastocyte tryptase, eosinophilic cationic protein and mRNA for IL 5 were found in mucosa and effusion in SOM. The aim of this study was to investigate the presence of allergies in children with secretory otitis media and to follow up the outcome after antiallergic therapy.

Patients and Methods: In this study 71 children with SOM entered the diagnostic procedure for allergy tests. Clinical examination by allergist, skin prick test, sIgE, eosinophils in nasal lavage were performed. Allergy management was introduced in group of 38 (54%) children with diagnosis of allergy and secretory otitis media. Antihistamines, intranasal corticosteroids, and elimination of identified antigen were the first line therapy.

Results: After follow up period of three months in 21 (47%) children out of 38 with allergy and secretory otitis the complete recovery of middle ear function was seen. After follow up period of 6 months in 27 (61%) children was noticed complete recovery and the rest of 17 children underwent surgical therapy.

Discussion and Conclusion: Allergy screening is not conventional tool in diagnosis of secretory otitis media. The results of this study as well as results of other clinical studies implies to introduction of allergy tests in clinical diagnostic procedure. Antiallergic therapy can contribute to conservative management of disease and decrease the number of patients for surgical therapy.

Key words: Allergies, secretory otitis media

Received: 13.5.2008.

Accepted: 23.10.2008.