

Qual o papel da alergia na otite média serosa?

What is the role of allergy in otitis media with effusion?

Teresa Bernardo • José Pedro Matos • Valter Melo Correia • Diamantino Helena • Moreira da Silva • Agostinho Pereira da Silva

RESUMO

A otite média serosa (OMS) define-se pela presença de líquido no ouvido médio (OM). Este trabalho tem como objectivo avaliar o papel da alergia na OMS.

Foi efectuada uma pesquisa no motor de busca PubMed. Para avaliar a relação entre a OMS e a alergia foram considerados: factores epidemiológicos, conteúdo celular e imunológico do derrame e da mucosa do OM e efeito do tratamento da alergia na OMS.

Os dados epidemiológicos são controversos. A presença de células e citocinas de perfil T helper 2 (Th2) no derrame e mucosa do OM está provada nos doentes alérgicos com OMS. O tratamento da rinite alérgica com corticoterapia não tem efeito a longo prazo na OMS mas a imunoterapia parece alterar o curso desta doença.

O rastreio da doença alérgica é importante em todos os doentes com OMS, principalmente naqueles que são refractários ao tratamento cirúrgico.

Palavras chave: Otite média serosa, alergia

ABSTRACT:

Otitis media with effusion (OME) is an inflammatory process within the middle ear (ME) that is associated with fluid accumulation. The objective of this work was to analyze the importance of allergy in OME.

A PubMed search was made to assess the relationship between OME and allergy taking into account: epidemiological factors, immune cell content of the effusion and the mucosa of the ME and the effect of allergy treatment in OME. Epidemiologic data are controversial. The presence of Th2 cells and cytokines in the effusion and mucosa of the ME is proved in allergic patients with OME. The treatment of allergic rhinitis with corticosteroids has no long term effect while immunotherapy seems to alter the course of this disease.

Screening for allergic disease is important in all patients with OME, particularly those refractory to surgical treatment.

INTRODUÇÃO

A otite média serosa (OMS) define-se pela presença de líquido no ouvido médio (OM) atrás de uma membrana timpânica íntegra, sem sinais clínicos inflamatórios^{1,2}. 80 a 90% das crianças têm pelo menos um episódio de OMS que em 30-40%^{1,3} dos casos vai tornar-se persistente (episódios recorrentes ou persistência para além dos 3 meses de duração ou dos 5 anos de idade)^{1,4}. Constitui a principal causa de hipoacusia nas crianças e, por esse motivo, pode dar origem a dificuldades de aprendizagem e atraso da linguagem^{1,2,4,5}. O tratamento médico é pouco eficaz e é frequente a necessidade de tratamento cirúrgico⁵. A fisiopatologia da OMS, ainda mal esclarecida, tem vindo a ser alvo de intensa investigação com o intuito de prevenir e adequar o tratamento médico². Sabe-se que a OMS é multifactorial. A maioria dos episódios ocorrem na sequência de uma infecção vírica da via aérea superior (VAS), são de curta duração e auto-limitados⁵. Os factores de risco conhecidos para o desenvolvimento de OMS são os mesmos da otite média aguda (OMA), ou seja, as infecções da VAS, o defeito/imaturidade do sistema imunitário, a disfunção da trompa de Eustáquio (TE), as anomalias crânio-faciais, a exposição tabágica passiva (principalmente materna), a frequência de infantários, a ausência de amamentação, a alergia, o refluxo gastroesofágico e os biofilmes bacterianos⁵. A disfunção da TE e a pressão negativa no OM desempenham um papel central na fisiopatologia da OMS. Quando está livre de doença o

Teresa Bernardo

Interno ORL – CHVNG/ E. EPE;

José Pedro Matos

Interno ORL – CHVNG/ E. EPE;

Valter Melo Correia

Interno ORL – CHVNG/ E. EPE;

Diamantino Helena

Assistente Graduado ORL – CHVNG/ E.EPE

Moreira da Silva

Assistente Graduado de Imunoalergologia, Director de Serviço – CHVNG/ E.EPE

Agostinho Pereira da Silva

Chefe de Serviço ORL, Director de Serviço – CHVNG/ E.EPE

Correspondência:

Teresa Bernardo
mtfebe@gmail.com

Trabalho proposto para Comunicação Livre no 58º Congresso Nacional da Sociedade Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial

OM é uma cavidade de ar fechada que comunica com a rinofaringe através da TE. A pressão do OM varia com a pressão ambiental e com as trocas gasosas que se processam entre o OM e a circulação sanguínea da sua mucosa (perda de gás por difusão). A TE abre transitoriamente de forma a fornecer a quantidade de ar que o OM necessita. A disfunção da TE pode ser mecânica, extrínseca ou intrínseca (inflamatória), ou funcional. Teoricamente, a infecção vírica e/ou a reacção alérgica aumentam o fluxo de sangue no OM e, por isso, a perda de gás por difusão e interferem com a função da TE, dando origem a uma pressão negativa na caixa timpânica. Esta pressão negativa mantida leva à acumulação de líquido por um processo de hidropisia por vácuo⁵. Assim, a reacção alérgica pode ser causa de OMS por acção directa no OM e/ou por acção ao nível da rinofaringe e TE^{5,6}. A alergia e a rinite alérgica têm um grande impacto na prática clínica com a sua prevalência a aumentar nos últimos anos⁷. Actualmente, a inflamação alérgica da VAS e inferior é considerada como uma doença única⁷. O papel da alergia/rinite alérgica na OMS foi proposto pela primeira vez em 1929¹. Desde então, têm sido feitos vários estudos epidemiológicos e experimentais para comprovar esta relação mas os resultados continuam controversos. Este trabalho tem como objectivo avaliar o papel da alergia na OMS persistente com base nas publicações ocorridas entre 2000 e 2010.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuada uma pesquisa no motor de busca PubMed com as seguintes palavras-chave “*otitis media effusion and allergy*”, “*otitis media effusion and atopy*” e “*otitis media effusion and risk factors*”. Entre 2000 e 2010, obtiveram-se 28 artigos relacionados com o tema, dos quais tivemos acesso a 23 artigos integrais. Para avaliar a relação entre a OMS e a alergia foram tidos em conta 3 parâmetros: factores epidemiológicos, conteúdo celular e imunológico do derrame e mucosa do OM e efeito do tratamento da alergia na OMS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Relação entre a alergia e a OMS – Dados epidemiológicos.

Os dados epidemiológicos publicados que estabelecem a relação entre a OMS crónica (> 3 meses) e a alergia são controversos. Os estudos baseiam esta relação na evidência de maior prevalência da alergia/rinite alérgica (RA) nos doentes com OMS e vice-versa. Os resultados são muito variáveis, facto que poderá ser explicado pelas diferentes definições de doença alérgica adoptadas e pelo tipo de população estudada (populações não representativas e não homogéneas, amostras pequenas e ausência de grupo controlo)².

A definição de doença alérgica/RA pode ser feita com base na clínica, exame objectivo e exames laboratoriais. O doseamento da IgE total e dos eosinófilos no

sangue é inespecífico e pouco sensível. Nos estudos epidemiológicos mais antigos, o diagnóstico de alergia era feito com base nestes doseamentos e os otorrinolaringologistas acreditavam que apenas 30% dos casos de OMS poderiam ser justificados pela alergia. Hoje sabe-se que, tal como a RA, a OMS não tem relação com aqueles valores, ao contrário da asma alérgica⁸. Os testes cutâneos por picada (TCP) são um exame subjectivo, muito variável e influenciado pela reactividade cutânea. Apesar de altamente específico, é pouco sensível (menos de 45%) especialmente em doenças que cursam com uma elevação sistémica de IgE ligeira a moderada como é o caso da RA⁹. O doseamento das IgE's específicas é, actualmente, o exame laboratorial disponível mais sensível (90%) para o diagnóstico de alergia⁹. Assim, a maioria dos autores defende que o diagnóstico de doença alérgica deve resultar de uma conjugação de todos estes parâmetros. Segue-se um quadro que resume os dados mais relevantes dos estudos encontrados. (Tabela 1)

Apesar da discrepância da prevalência da alergia/RA na OMS, muitos estudos suportam esta associação¹. A prevalência da RA na população geral é de 10-30% nos adultos e 20-40% nas crianças¹. Dos 11 estudos epidemiológicos encontrados (todos em populações pediátricas com OMS crónica e na maioria dos casos, refractária ao tratamento), 7 atestam uma relação positiva entre a alergia e a OMS uma vez que apresentam uma prevalência de RA superior à da população geral ou porque, em comparação com um grupo controlo, apresentam uma diferença estatisticamente significativa. Os estudos prospectivos de Hurst et al⁸⁻⁹ e Alles et al¹⁰ mostram uma prevalência de alergia/RA nos doentes com OMS demasiado elevada, provavelmente justificada por um viés de referência, uma vez que se trata de dois autores especializados nestas áreas.

Os estudos caso-controlo de Kayhan et al¹¹, Döner et al¹³ e Chantzi et al² fazem o diagnóstico de doença alérgica com base em vários parâmetros conforme o defendido actualmente. O estudo de Chantzi et al² é, estatisticamente, o mais forte, porque tem a maior amostra e faz o diagnóstico de doença alérgica com base em vários parâmetros, nomeadamente nas IgE's específicas. O estudo de Yeo et al¹⁵ não encontra diferença estatisticamente significativa entre os doentes com e sem OMS mas faz o diagnóstico de doença alérgica apenas com base em 3 alérgenos no TCP e no doseamento de IgE total e eosinófilos sanguíneos. Assim, com base nesta discussão, podemos concluir que em termos epidemiológicos está provada uma relação entre a alergia/RA e a OMS crónica.

TABELA 1

Estudos epidemiológicos da relação entre OMS e alergia/RA

Estudos epidemiológicos de OMS e alergia/RA						
Referência e amostra estudada	Tipo de estudo	População de origem	Prevalência da OMS	Prevalência da alergia/RA	Forma de diagnóstico da alergia/RA	Problemas
<i>Veletic et al</i> (2000) ⁵ n=30 crianças 2-14a com OMS/OMA recorrente	Prospectivo	ORL		23%	Anamnese TCP IgE específica	Amostra pequena. Ausência de grupo controle.
<i>Hurst et al</i> (2000) ⁹ n=97 OMS >3M	Prospectivo	ORL		81%	TCP	Viés de referência. Ausência de grupo controle.
<i>Alles et al</i> (2001) ¹⁰ n=209 crianças 3-8a com OMS >3M	Prospectivo	Clínica Glue ear/Allergy		89% TCP + em 57%	Anamnese Lavado nasal TCP Doseamento de eosinófilos e IgE total	Viés de referência. Má definição de RA. Ausência de grupo controle.
<i>Kayhan et al</i> (2002) ¹¹ n=22 crianças com OMS n=21 controlo	Caso-controlo	ORL		23% (vs 4.8% no grupo controlo)	Anamnese Lavado nasal TCP IgE total	Em Turco Amostra pequena
<i>Sobol et al</i> (2002) ¹² n=26 crianças com OMS >3M	Prospectivo	ORL		30%	TCP	Amostra pequena. Ausência de grupo controle.
<i>Hurst et al</i> (2002) ⁸ n=87 crianças com OMS	Prospectivo	ORL		90%	TCP IgE específica	Viés de referência. Ausência de grupo controle.
<i>Döner et al</i> (2004) ¹³ n=22 crianças com OMS refractária ao tratamento cirúrgico n=24 crianças com OMS resolvida com cirurgia	Caso-controlo	ORL		36.4% (vs 8.3% no grupo controlo)	Anamnese Lavado nasal TCP IgE total	Amostra pequena
<i>Nguyen et al</i> (2004) ¹⁴ n= 45 crianças com OMS >3M (operadas)	Prospectivo	ORL		24.4%	TCP	Ausência de grupo controle
<i>Chantzi et al</i> (2006) ² n= 88 crianças com OMS >1M n=80 controlo	Caso-controlo	ORL		32% (vs 15% no grupo controlo)	Anamnese TCP IgE específica	
<i>Yeo et al</i> (2007) ¹⁵ n=123 crianças com OMS >3M n=141 controlo	Caso-controlo	ORL		28.4% (vs 24.1% no grupo controlo)	Anamnese TCP Doseamento de eosinófilos e IgE total	TCP só para 3 alérgenos
<i>Martines et al</i> (2010) ⁴ n= 310 com OMS (56 atópicos; 254 não atópicos)	Prospectivo	Escola Primária em Sciacca	42.85% atópicos 6.3% não atópicos	60% das crianças com OMS	TCP	

2. Conteúdo celular e imunológico do derrame e mucosa do OM nos doentes atópicos.

Quando os linfócitos T são activados por antigénios diferenciam-se em dois subtipos fundamentais de células, linfócitos T *helper* tipo 1 (Th1) ou linfócitos T

helper tipo 2 (Th2). Cada um destes subtipos liberta um conjunto de citocinas que comandam diferentes respostas imunes. Os linfócitos Th1 segregam IFN- α , TNF- β e factor activador dos macrófagos e dão origem a uma resposta mediada por células contra patógenos

intracelulares. Os linfócitos Th2 segregam IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 e estimulam os linfócitos B para a produção de anticorpos. A IL-4 estimula primariamente as IgE's e a IL-5 activa a diferenciação e maturação dos eosinófilos¹. Na doença alérgica, a primeira exposição a um alérgénio desencadeia a produção de IgE's (reacção mediada pelas citocinas Th2) que se fixam à superfície dos mastócitos e basófilos. Numa segunda exposição, o alérgénio liga-se à IgE e dá origem a uma resposta imediata e tardia. A resposta imediata ocorre em alguns minutos e caracteriza-se pela libertação de histamina e outros mediadores libertados pelos mastócitos. A resposta tardia, 4 a 6 horas depois, caracteriza-se pela produção e estimulação de eosinófilos, mastócitos e múltiplos mediadores inflamatórios (IL-4, IL-5, IL-13, proteína catiónica eosinófila (PCE) e mieloperoxidase (MPO)). Assim, a análise das células e citocinas presentes no derrame do OM permite avaliar se a OMS constitui uma resposta alérgica¹.

Hurst e Venge⁹ demonstraram que a concentração de PCE (marcador de actividade eosinófila), de triptase (mastócitos) e de MPO (neutrófilos) é mais alta no derrame do OM nos doentes atópicos do que nos doentes não atópicos. Também demonstraram que o nível de PCE era maior no OM do que no soro. O papel dos neutrófilos na doença do OM não está esclarecido, mas pensa-se que estes fazem parte da resposta alérgica tardia (tal como na asma)⁹ ou representam um efeito residual da resposta infecciosa prévia¹⁴ que pode estar amplificada nos doentes atópicos⁸.

Sobol et al¹² e Nguyen et al¹⁴ demonstraram que no derrame do OM das crianças atópicas havia uma concentração superior de linfócitos T, eosinófilos, IL-4 e IL-5. Este perfil inflamatório é, como já vimos, consistente com a fase tardia da resposta alérgica. No derrame das crianças não atópicas havia uma maior concentração de neutrófilos e INF- α . Nguyen et al¹⁴ estende esta descoberta, comparando o perfil celular e de citocinas dos atópicos e não atópicos presentes no OM, TE e adenóides e confirmando o mesmo perfil em cada um dos locais e por isso a continuidade anatomo-fisiológica destas estruturas.

Por fim, num modelo animal experimental para OMS atópica, o bloqueio da IL-4 e IL-5 antes da exposição antigénica impediu o desenvolvimento de derrame, o que é a favor de uma resposta alérgica Th2 na fisiopatologia da OMS¹.

A presença de eosinófilos, mastócitos, células e citocinas (IL-4 e IL-5) de perfil Th2 no derrame e mucosa do OM fica assim demonstrada nos doentes alérgicos com OMS. Estes factos suportam a hipótese de que o OM, tal como a restante via aérea (VA), são capazes de uma resposta alérgica e que por isso a OMS pode constituir uma doença alérgica⁹.

3.O órgão alvo da doença alérgica na OMS

O alvo da doença alérgica pode ser directamente o OM, a TE ou o nariz e rinofaringe.

A possibilidade do OM ser o órgão alvo da doença alérgica tem vindo a ser estudada por vários autores. Doyle et al¹⁶ num estudo experimental com macacos demonstraram que a mucosa do OM é capaz de uma reacção alérgica mas esta reacção não foi seguida de derrame. Apesar de a histamina e outros mediadores inflamatórios estarem presentes no derrame do OM não foi possível provar que a mucosa do OM seja o órgão alvo da reacção IgE – alérgico⁶.

Numa série de estudos publicados pela Universidade de Pittsburgh nos anos 80, provou-se que a obstrução da TE pode ocorrer na sequência da estimulação nasal com frio, ar seco, histamina, *Dermatophagoides farinae* e pó da casa¹. Esta resposta era mais intensa nos doentes com RA quando comparados com os doentes não alérgicos¹. Mais ainda, a utilização de anti-histamínicos/descongestionantes nasais antes do tratamento implicava uma dose superior de antigénio para obter a mesma obstrução tubárica¹. Mas, esta disfunção não dá origem a um derrame mantido do OM. Estes estudos apontam para que a TE possa ser um dos alvos da doença alérgica na OMS.

A obstrução nasal completa pode dar origem a disfunção tubárica mas não a OMS¹⁶.

Assim, poderá não existir um órgão alvo mas um atingimento global de toda a VA como defende o modelo seguinte.

4.“Unified Airway Model”

Recentemente, foi proposto um modelo -“*Unified Airway Model*” - que considera a via aérea superior e inferior como parte de um sistema com mecanismos fisiológicos e patológicos semelhantes, nomeadamente na doença alérgica¹. A estimulação alérgica do nariz aumenta a concentração de eosinófilos tanto no nariz como nos brônquios e vice-versa¹. Uma vez que o OM constitui uma extensão anatómica da VAS através da TE e é capaz de uma resposta inflamatória semelhante à restante VA, Nguyen et al¹⁴ propõe que o OM faça parte daquele modelo. Para o provar compararam o perfil celular e de citocinas dos atópicos e não atópicos presentes no OM, TE e adenóides, confirmando o mesmo perfil em cada um dos locais e por isso, a continuidade anatomo-fisiológica destas estruturas.

O “*Unified Airway Model*” defende que há uma relação próxima entre a VAS e inferiores na doença alérgica, sendo que esta não tem nenhum alvo em especial, mas é uma doença que atinge toda a VA com um espectro alargado de manifestações clínicas¹⁴. Este modelo, por um lado, implica que se faça uma investigação de toda a VA de um doente com doença alérgica e por outro, pressupõe que o tratamento desta vai ter impacto em toda a VA.

5.O tratamento da rinite alérgica e resultado na OMS

As guidelines actuais para o tratamento da OMS incluem a vigilância atenta, um curto período de antibioterapia e a colocação de tubos de ventilação transtimpânica (TVT). O tratamento da alergia, numa primeira abordagem, não está recomendado¹.

Uma grande variedade de terapias antialérgicas (anti-histamínicos, descongestionantes e corticóides) foi testada em doentes atópicos com OMS com resultados pouco encorajadores⁹.

Os anti-histamínicos inibem a histamina que constitui o principal mediador inflamatório da fase imediata da reacção alérgica. Nos estudos imuno-histoquímicos realizados ao derrame do OM dos doentes atópicos conclui-se que os mediadores inflamatórios presentes são os da fase tardia. Assim sendo, não é de esperar que o anti-histamínico tenha qualquer acção¹.

Os corticóides sistémicos e nasais têm efeito a curto prazo na resolução do derrame da OMS, mas esta melhoria perde-se quando suspensos. Os corticóides inibem a resposta inflamatória mas não actuam na sua etiologia. A sua utilização a longo prazo cursa com efeitos adversos que suplantam o seu benefício. Contudo, a aplicação tópica de corticóides no OM parece ter um efeito promissor¹.

A imunoterapia específica nos doentes com OMS crónica foi avaliada por Hurst¹⁷ num estudo que incluiu 89 doentes (OMS com alergia submetidos a imunoterapia) e 21 controlos (OMS com alergia que recusaram imunoterapia). A imunoterapia, instituída em média durante 4 anos, melhorou significativamente (5.5%) e resolveu completamente (85%) a OMS e nenhum dos controlos resolveram espontaneamente.

As terapias imuno-moduladoras parecem ser o futuro do tratamento da OMS nos doentes atópicos. Nelas incluem-se a terapia anti-IgE (Omalizumab) e anti-citocinas Th2 e os oligodesoxinucleótidos moduladores, que têm como objectivo estimular a via Th1 em detrimento da Th2. Têm sido feitos estudos experimentais em animais com bons resultados mas faltam ensaios clínicos em humanos. Blanks et al¹⁸ concluíram que os oligodesoxinucleótidos moduladores, por aplicação transtimpânica, podem prevenir e tratar a disfunção tubária induzida pela alergia nos ratos e, por isso, poderão ser promissores no futuro do tratamento da OMS.

CONCLUSÃO

Os dados epidemiológicos e imuno-histoquímicos confirmam o papel importante da alergia na OMS persistente. O rastreio da doença alérgica deve ser feito em todos os doentes com OMS, principalmente naqueles refractários ao tratamento médico e cirúrgico. Se identificarmos o subgrupo de doentes com OMS atópicos, onde a inflamação alérgica pode contribuir para a sua etiologia, as opções terapêuticas deverão ser adequadas e, potencialmente, incluir a imunoterapia. A confirmar-se o *United Airway Concept*, o tratamento

deverá ter em consideração a doença inflamatória sistémica da síndrome alérgica respiratória crónica.

Referências Bibliográficas

1. Luong A, Roland PS. The link between allergic rhinitis and chronic otitis media with effusion in atopic patients. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008 Apr; 41(2): 311-23, vi.
2. Chantzi FM, Kafetzis DA, Bairamis T, Avramidou C et al. IgE sensitization, respiratory allergy symptoms, and heritability independently increase the risk of otitis media with effusion. *Allergy.* 2006 Mar; 61(3): 332-6.
3. Tewfik TL, Mazer B. The links between allergy and otitis media with effusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Jun; 14(3): 187-90.
4. Martines F, Martinciglio G, Martines E, Bentivegna D. The role of atopy in otitis media with effusion among primary school children: audiological investigation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 Nov; 267(11): 1673-8. Epub 2010 Jun 9.
5. Skoner AR, Skoner KR, Skoner DP. Allergic rhinitis, histamine, and otitis media. *Allergy Asthma Proc.* 2009 Sep-Oct; 30(5): 470-81.
6. Fireman P. Otitis media and Eustachian tube dysfunction: Connection to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Feb; 99(2): S787-97.
7. Hellings PW, Fokkens WJ. Allergic rhinitis and the impact on otorhinolaryngology. *Allergy.* 2006 Jun; 61(6): 656-64.
8. Hurst DS, Venge P. The impact of atopy on neutrophil activity in middle ear effusion from children and adults with chronic otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 May; 128(5): 561-6.
9. Hurst DS, Venge P. Evidence of eosinophil, neutrophil, and mast-cell mediators in the effusion of OME patients with and without atopy. *Allergy.* 2000 May; 55(5): 435-41.
10. Alles R, Parikh A, Darby L, Romero JN et al. The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001 Apr; 12(2): 102-6.
11. Sapo SM, Zorzi G, Calvani M Jr. Should we screen child with otitis media with effusion for allergic rhinitis? *Arch Dis Child.* 2004 Mar; 89(3): 287-8.
12. Sobol SE, Taha R, Schloss MD, Mazer BD et al. Th2 cytokine expression in atopic children with otitis media with effusion. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Jul; 110(1): 125-30.
13. Donner F, Yariktas M, Demirci M. The role of allergy in recurrent otitis media with effusion. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004; 14(2): 154-8.
14. Nguyen LHP, Manoukian JJ, Tewfik TL, Sobol SE et al. Evidence of allergic inflammation in the middle ear and nasopharynx in atopic children with otitis media with effusion. *J Otolaryngol.* 2004 Dec; 33(6): 345-51.
15. Yeo SG, Park DC, Eun YG, Cha CI. The role of allergic rhinitis in the development of otitis media with effusion: effect on Eustachian tube function. *Am J Otolaryngol.* 2007 May-Jun; 28(3): 148-52.
16. Coulson CJ, Drake-Lee AB, Plant T, Drayson MT. Total serum IgE and IgE antibodies specific to house dust mite found in two aged matched cohorts of children with and without otitis media with effusion. *Clin Otolaryngol.* 2006 Apr; 31(2): 130-3.
17. Hurst DS. Efficacy of allergy immunotherapy as a treatment for patients with chronic otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Aug; 72(8): 1215-23. Epub 2008 Jun 9.
18. Blanks DA, Elbert CS, Eapen RP, Zdanski C et al. Immune modulatory oligonucleotides in the prevention and treatment of OVA-induced Eustachian tube dysfunction in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Aug; 137(2): 321-6.
19. Smirnova MG, Birchall JP, Pearson JP. The immunoregulatory and allergy-associated cytokines in the aetiology of the otitis media with effusion. *Mediators Inflamm.* 2004 Apr; 13(2): 75-88.
20. Mandel EM, Casselbrant ML, Rockette HE, Fireman P et al. Systemic steroid for chronic otitis media with effusion in children. *Pediatrics.* 2002 Dec; 110(6): 1071-80.
21. Williamson I, Bengt S, Barton S, Petrou S et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of topical intranasal corticosteroids in 4 to 11 year-old children with persistent bilateral otitis media with effusion in primary care. *Health Technol Assess.* 2009 Aug; 13(37): 1-144.
22. Castano MP, González FS, Herrera AP, López RA et al. Otitis media serosa y alergia en nuestra área sanitaria. *Allergol et Immunopatol.* 2002; 30(6):315-8.
23. Iino Yukiko. Role of IgE in Eosinophilic Otitis Media. *Allergol Int.* 2010 Sep; 59(3):233-8. Epub 2010 Jul 25.