



Argomenti di Malattie Respiratorie Infantili

a cura della
Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili

Coordinatore
P.L. Giorgi


PACINI EDITORE
MEDICINA

RAPPORTI TRA PATOLOGIA NASALE E OTITI MEDIE (LE RINOOTITI)

D. Passàli, L. Bellussi, M. Lauriello

Tra gli argomenti di interesse ORL che da tempo stimolano ricerche e inducono riflessioni sempre più elaborate i rapporti tra rinopatie e affezioni auricolari medie meritano un posto di rilievo tanto per il ruolo centrale rivestito dal naso nella fisiopatologia del distretto respiratorio superiore quanto per le complicanze e sequele a cui potenzialmente espongono le otiti medie.

Premessa indispensabile alla disamina degli aspetti patologici per la valutazione delle attività fisiologicamente svolte dalla tuba di Eustachio, ricordo non solo anatomico tra sistema respiratorio e compartimento auricolare.

LE FUNZIONI TUBARICHE ALLA LUCE DELLA FISIOLOGIA NASALE

La complessità funzionale del condotto che mette in comunicazione cassa timpanica e cavo epifaringeo, come descritto per la prima volta da Bartolomeo Eustachi (1563), corrisponde ad una peculiare struttura anatomica e da essa dipende.

Rinunciando ad una "fisionomia" individuale la tuba si offre completamente a servizio dell'orecchio medio con cui condivide l'origine embriologica a partire dalla prima tasca branchiale. Eppure, analizzando il rivestimento epiteliale delle due porzioni coniche che la compongono, l'ossea supero-laterale e la fibro-cartilaginea infero-mediale, non si rilevano segni uniformi della derivazione auricolare. Al contrario le nature profondamente diverse dei due compartimenti proprio nella tuba si portano al reciproco incontro sfumando le rispettive caratteristiche.

Il punto di unione tra le due strutture portanti, cardine dello sbarramento imposto alle noxae respiratorie, segna altresì il confine audio-respiratorio. Se infatti la porzione ossea, indovata per circa 13 mm nell'angolo definito da rocca petrosa e squama del temporale, si "copre" con un epitelio sottile composto di cellule piatte o cubiche monostratificate, la comparsa di cellule ciliate ed elementi mucipari in prossimità dell'istmo annuncia il viraggio verso caratteristiche di tipo respiratorio. Quindi il segmento fibro-cartilagineo risulta dotato di una mucosa ciliata ricca di elementi ghiandolari, sollevata in pliche come si addice ad un organo dinamico avvezzo alla trasformazione del suo lume virtuale in un condotto sufficientemente pervio in entrambe le direzioni.

La convivenza tra due realtà anatomo-fisiologiche tanto eterogenee, fissa e sobria l'una, mobile ed esuberante l'altra, se da un lato garantisce rapporti amichevoli ed equilibrati tra i compartimenti respiratorio e auricolare, dall'altro è la chiave per la comprensione delle varie forme otitiche e delle connessioni patogenetiche individuabili tra quest'ultime e le rinopatie.

D'altro canto una armoniosa conformazione anatomica del condotto di Eustachio sottende il fisiologico svolgimento delle funzioni a cui è deputato.

Sebbene la ventilazione dell'orecchio medio avvenga nel pieno rispetto dei compiti difensivi e risulti in definitiva embricata con la funzione di clearance, esigenze di chiarezza didattica inducono a considerare separatamente le varie attività.

LA VENTILAZIONE DELL'ORECCHIO MEDIO

Inclinata di circa 40 gradi in direzione infero-mediale verso il rinofaringe la tuba si lascia periodicamente attraversare da boli aerei quando la contrazione dei muscoli peristafilini vince la tensione superficiale che tiene collabite le pareti della porzione fibro-cartilaginea, adeguando alla costante pervietà della parte ossea il lume virtuale di quest'ultima. Più precisamente il muscolo elevatore del velo (peristafilino interno) spostando in direzione mediale l'eminanza tubarica apre l'ostio faringeo, mentre il tensore del velo (peristafilino esterno) portando in senso antero-laterale la parete esterna dilata l'intera porzione fibro-cartilaginea. In sostanza la tuba si apre temporaneamente solo nel corso di attività faringee non respiratorie quali la deglutizione e lo sbadiglio: proprio gli atti di deglutizione con la loro ininterrotta periodicità (1/minuto nella veglia e 1/5 minuti nel sonno) rappresentano il principale determinante della ventilazione dell'orecchio medio.

Un ulteriore contributo al ricambio aereo viene offerto da masticazione e sbadiglio, capaci di aumentare la portata dell'unico "bronco" che rifornisce il compartimento auricolare con una più energica contrazione muscolare.

La finalità della periodica immissione di aria attraverso il condotto faringo-timpanico è di compensare il riassorbimento da parte della mucosa che realizzandosi ad un tasso di 0,5-1 mm³ al minuto (Ingelstend et al., 1967; Elner, 1971) non può essere equilibrato dalla minima diffusione transtimpanica (1 ml di O₂ al giorno; Elner, 1971).

Il mantenimento di parametri pressori costanti nell'orecchio medio, indispensabile per il buon funzionamento del sistema timpano-ossiculare quale adattatore di impedenza tra ambiente esterno e fluidi auricolari interni, è d'altra parte minacciato da brusche modificazioni di quota.

La repentina riduzione della pressione ambientale, che si verifica nella fase di risalita in attività subacquee e nei movimenti ascensionali rapidi, determina l'estroflessione della membrana timpanica per il gradiente positivo che in tali condizioni si instaura tra orecchio medio e condotto uditivo esterno.

Al contrario nei movimenti rapidi di discesa l'aumento della pressione esterna rispetto a quella endotimpanica comporta l'introflessione della membrana timpanica.

In entrambi i casi, seppure per opposte ragioni, la deformazione timpanica induce un incremento di rigidità del sistema, fisiologicamente atto al funzionamento in condizioni di massima compliance.

La tuba interviene provvidenzialmente a ripristinare l'equilibrio pressorio con movimenti attivi o con una fuga passiva di aria, che si verifica unicamente quando un gradiente interno-esterno di almeno 15 mmHg riesce a forzare l'ostio faringeo indipendentemente dalle contrazioni muscolari.

Per spiegare le modalità di controllo di tale delicata e preziosa attività tubarica è stata ipotizzata una regolazione da parte di chemo e barocettori. I primi localizzati nell'orecchio medio registrerebbero le variazioni delle pressioni parziali dei gas principali (Holborow, 1975) stimolando riflessi di apertura attiva.

Propriocettori faringei regolerebbero il tono dei muscoli tensore ed elevatore del velo (Guindi, 1981) imprimendo il noto ritmo di contrazione per intervento di centri troncoencefalici.

Quindi mentre garantiscono una corretta funzione aereodinamica basale i meccanocettori informerebbero circa brusche correnti aeree faringee, proteggendo l'orecchio medio dalla penetrazione di materiale estraneo durante lo starnuto, la tosse e le inspirazioni profonde (Eden et al., 1987).

Contribuisce alla ventilazione auricolare media il muscolo tensore del timpano, dotato di propriocettori sensibili agli spostamenti della membrana timpanica (Honjio et al., 1983).

Infatti contraendosi ad intervalli regolari determina l'adduzione della membrana timpanica: quando questa coincide con la contrazione dei muscoli peristafilini viene favorita la fase di esalazione della dinamica tubarica oltre che

l'eliminazione di secrezioni dall'orecchio medio. La successiva abduzione timpanica dipendente dal ritorno elastico promuove l'ingresso del bolo aereo successivo (inalazione).

È intuitivo considerare che i fini meccanismi di regolazione che sottendono la funzionalità aereodinamica della tuba dipendono in primo luogo da adeguate condizioni ventilatorie rino-faringee a loro volta funzione dello stato anatomico-fisiologico del primo tratto respiratorio. In altri termini l'ostruzione nasale e/o rinofaringea influiscono negativamente sul ricambio aereo oto-mastoideo.

Tra i fattori intrinseci capaci di condizionare la ventilazione tubarica, il tono vasale regola la resistenza al flusso aereo attraverso il canale faringo-timpanico (Jackson, 1971). Infatti la congestione del plesso sottomucoso da stimolazione neurovegetativa parasimpatica di natura fisiologica-ciclica (Kockh et al., 1982), posturale (passaggio al clinostatismo) o farmacologica (Rucci et al., 1985) comporta la riduzione della pervietà tubarica (=40%) e di conseguenza della ventilazione timpanica (all'incirca uguale a 2/3).

Al contrario l'attivazione ortosimpatica dei vasi peritubarici si traduce nella caduta delle resistenze al passaggio di aria (Svane-Knudsen et al., 1986).

Un ulteriore contributo al controllo della dinamica tubarica viene dalla presenza nelle secrezioni di una sostanza tensioattiva analoga, ma non identica al surfactante polmonare. Capace di abbassare la pressione di apertura della tuba, la "Surface Tension Lowering Substance (STLS)" risulta costituita da una miscela di fosfolipidi e glicoproteine (Hills, 1984). Influenzata da fattori locali e sistemici, quali l'increzione di ormoni sessuali femminili, la presenza nelle secrezioni di enzimi litici liberati nel corso di processi infiammatori, la produzione del tensioattivo tubarico rappresenta una variabile da non trascurare per la capacità di abbassare la tensione superficiale all'interfaccia aria-liquido, riducendo la reciproca adesività tra le pareti collabite della porzione fibrocartilaginea. In definitiva l'adeguato svolgimento della funzione ventilatoria, necessario per neutralizzare gradienti pressori di +/- 250 mmH₂O tra i due lati della membrana timpanica, si realizza quando la contrazione del sistema muscolare è in grado di vincere le forze passive che tendono a mantenere serrata la parte mobile del condotto faringo-timpanico.

LA CLEARANCE DEL COMPARTIMENTO AURICOLARE

Nella porzione fibrocartilaginea della tuba si localizzano i componenti del sistema muco-ciliare simili, ma non identici a quelli dell'epitelio respiratorio.

A provenienza dalla regione faringea mediale gli abbozzi delle ghiandole mucose a partire dalla 13a settimana di vita intrauterina si estendono lateralmente in direzione dell'orecchio medio (Tos, 1970).

Anche in età infantile continua l'accrescimento delle ghiandole mucose, nell'adulto predomina la componente sierosa a dimostrazione del prevalente ruolo di drenaggio delle secrezioni rispetto all'intrappolamento di sostanze e particelle estranee, più importante a livello nasale.

L'efficienza del trasporto muco-ciliare tubarico dipende, com'è intuibile ed analogamente agli altri distretti respiratori, dall'integrità delle ciglia in merito a densità, lunghezza, movimento metacronale o eccentrico, rispettivamente nel lume o in corrispondenza dell'ostio faringeo (Belforte, 1966) e dal rispetto delle caratteristiche reologiche del muco. Comparata con l'epitelio respiratorio propriamente detto la mucosa della porzione fibrocartilaginea tradisce la sua natura di confine: la distribuzione degli elementi costitutivi del sistema di TMC non risulta uniforme, essendo le ciglia più scarse su parete laterale e volta, le cellule caliciformi addensate nel fondo delle pliche longitudinali e le ghiandole acinose abbondanti in corrispondenza delle pareti inferiore e postero-mediale.

In condizioni fisiologiche la clearance transtubarica dalle strutture auricolari medie avviene comunque con la dovuta efficienza necessaria tanto ad eliminare eventuali secrezioni patologiche verso il rinofaringe, quanto a neutralizzare la risalita di germi patogeni nella direzione opposta.

Un contributo significativo al buon funzionamento del trasporto timpanofaringeo viene fornito ancora una volta dal surfactante tubarico (STLS) che con i suoi fosfolipidi organizzati in micelle faciliterebbe lo scorrimento del muco con un meccanismo analogo a quello dei "cuscinetti a sfera".

LA DIFESA DELL'ORECCHIO MEDIO

Il dispositivo a cerniera che caratterizza la parte infero-mediale del condotto faringo-timpanico è la migliore dimostrazione di quanto delicata sia la posizione funzionale della tuba nei confronti dell'orecchio medio, che se da un lato richiede il periodico ricambio aereo a garanzia di condizioni equipressorie, dall'altro vuole essere adeguatamente protetto dalla risalita di materiale estraneo e microorganismi patogeni a provenienza dal rinofaringe. Quindi se la chiusura dell'ostio faringeo e della porzione fibrocartilaginea costituisce una valida barriera meccanica, nelle fasi di apertura della dinamica valvolare il compartimento auricolare è esposto a rischi quanto meno potenziali.

Al fine di prevenire l'aspirazione di secrezioni irritanti o infette dal rinofaringe la tuba oppone resistenze differenziate ai movimenti aerei nelle due direzioni. Facilmente l'aria può portarsi verso l'ostio faringeo, che si lascia aprire passivamente o per attive contrazioni muscolari ogni volta che la pressione endotimpanica supera quella esterna. Al contrario l'apertura dall'esterno dell'ingresso verso l'orecchio medio richiede sempre l'intervento

della chiave muscolare che però si blocca in presenza di incrementi eccessivamente bruschi della pressione rinofaringea.

Viene in tal modo impedita l'apertura tubarica in presenza di gradienti pressori a favore del versante faringeo, che comporterebbero un temibile effetto di risucchio verso la cavità timpanica.

Nell'eventualità che microorganismi patogeni possano comunque sfuggire al suddetto sistema valvolare superando la barriera meccanica, la tuba è dotata di ulteriori dispositivi rappresentati dall'azione antimicrobica superficiale e dalla "difesa profonda" (Portela de Villasante, 1962).

Se la prima, di natura aspecifica, è da attribuire alle proprietà batteriolitiche del lisozima contenuto nel secreto siero-mucoso prodotto dalle ghiandole tubulo-acinose, la seconda spetta ad un rudimentale sistema immunologico locale indovato nello strato superficiale del chorion della porzione fibrocartilaginea. Costituito da linfociti isolati nel corso dello sviluppo fetale (stadio prefollicolare), il tessuto linfatico della tuba si organizza in follicoli (stadio follicolare) intorno al 4° anno di vita. Parallelamente si estende dall'ostio faringeo dove è tanto abbondante da arrivare ad infiltrare l'epitelio e dalla parete antero-laterale alle restanti superfici. Da sempre scarsamente rappresentate in prossimità dell'istmo le formazioni linfatiche regrediscono con l'evoluzione verso l'età adulta (Coppo, 1966).

Analogamente a quanto avviene nel tessuto linfoide annesso alle prime vie aerodigestive (anello di Waldeyer) anche a livello tubarico è soprattutto in età infantile che risulta attiva la capacità di reagire ad antigeni microbici acquisendo quella memoria immunologica che risulta essenziale per la maturazione delle capacità difensive specifiche.

La descrizione fin qui fornita riguardo al fisiologico svolgimento delle principali attività tubariche precede, secondo una logica esplicativa e didattica l'analisi delle circostanze che, interferendo con il delicato equilibrio tra fattori intrinseci e condizioni esterne, comporta il sovvertimento di una o più funzioni del condotto faringo-timpanico e apre la strada a risentimenti auricolari.

ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE DI VENTILAZIONE

Rappresenta questo un aspetto fondamentale in quanto dall'integrità della dinamica neuro-muscolare dipende l'espletamento di tutte le funzioni tubariche. È stato ipotizzato un ridotto o inadeguato controllo dell'attività muscolare peristafilina in età infantile, forse per un ritardo di mielinizzazione, analogamente a quanto avviene per altri sistemi (Funch et al., 1984). Ne risulterebbe una disfunzione neuromuscolare capace di compromettere l'efficienza dei meccanismi di contrazione (Bylander et al., 1983) per cui tra 4 e 10 anni la tuba

presenterebbe una minore durata di apertura per atto deglutitorio e una frequenza di fasi di pervietà complessivamente pari al 67% di quella adulta.

In definitiva l'efficacia dell'apertura attiva risulterebbe significativamente peggiore nei bambini (Cantekin et al., 1976).

L'assenza in età pediatrica del ciclo nasale alternato, sostituito da modificazioni consensuali della resistenza di ciascuna fossa (ciclo solidale) comporta inoltre fasi più o meno lunghe di notevoli incrementi delle resistenze nasali (Van Cauwenberge et al., 1984). Quindi mentre le variazioni di pressione idrostatica, pressione parziale ematica dei gas respiratori e frequenza degli atti di deglutizione prodotti dalla posizione clinostatica e dal riposo notturno non influenzano negativamente la ventilazione dell'orecchio medio, la resistenza aerea nasale costituisce la variabile principale responsabile di quest'ultima.

Anche se minore importanza rispetto al passato viene oggi attribuita all'ostruzione meccanica della porzione faringea della tuba (Sadé, 1985; Bernstein, 1995), dal flusso aereo nasale dipendono comunque sia in termini quantitativi che qualitativi le variabili pressorie rinofaringee e di conseguenza le condizioni per lo svolgimento dell'attività equipressoria tubarica.

D'altro canto l'incapacità da parte della tuba di compensare elevati gradienti pressori rende potenzialmente dannosi per l'orecchio medio atti fisiologici come la deglutizione o i passaggi di quota soprattutto in presenza di infiammazioni o di elevate resistenze nasali (Bluestone et al., 1975).

La chiusura tubarica da periodica diventa allora variabile (Falk et al., 1984) e l'attività dinamica si trasforma in una valvola unidirezionale.

È stato a tale proposito rilevato che alla manovra di Toynbee residua una pressione positiva nell'orecchio medio nel 56% dei pazienti affetti da otite cronica e solo nel 2% dei soggetti normali (Jorgensen et al., 1984). Tale dato induce a ritenere che in presenza di ostruzione nasale l'incapacità della tuba a proteggere dalle variazioni pressorie della deglutizione predisponga all'insorgenza di complicanze auricolari. D'altra parte l'edema della mucosa e la miosite dei muscoli peristafilini può impedire la periodica apertura comportando l'insorgenza di pressioni negative all'interno della cassa timpanica.

Quindi in presenza di patologia nasale e/o rinofaringea tanto l'eccessiva pervietà quanto la ridotta efficienza di apertura si rendono responsabili dell'instaurarsi di reazioni infiammatorie dell'orecchio medio.

ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE DI CLEARANCE

Drastiche variazioni di temperatura e tasso di umidità dell'aria inspirata così come di pH e pressione osmotica del muco che riveste le prime vie aeree possono compromettere l'efficienza della clearance epiteliale. In particolare risulta

dannosa per il funzionamento del trasporto muco-ciliare l'eccessiva riduzione del tasso di umidità anche per quanto concerne la tuba di Eustachio.

Risultano a loro volta responsabili della secchezza: modificazioni in tal senso delle caratteristiche dell'aria, alterazioni della secrezione ghiandolare, deviazioni patologiche del flusso inspiratorio da parte di malformazioni settali, polipi ecc. Quest'ultima evenienza comporta la concentrazione della corrente inspiratoria su un'area ristretta che risulta inevitabilmente insufficiente al condizionamento dell'aria.

Ne derivano scarsa umidificazione e aumentata viscosità che alterano i movimenti ciliari sia a livello nasale che indirettamente in corrispondenza delle cavità aeree da esso dipendenti, tra cui appunto la tuba di Eustachio.

Profondi sovvertimenti della funzione di clearance vengono altresì provocati dalle infezioni virali, particolarmente frequenti in età infantile e capaci di bloccare il movimento ciliare, modificare le caratteristiche reologiche delle secrezioni, ridurre la pervietà tubarica per edema della mucosa e deteriorare il meccanismo di apertura per miosite peritubarica (Bylander, 1984).

Inoltre come già ricordato infiammazioni ed immaturità degli elementi secretori possono influenzare la produzione del surfactante tubarico e quindi indirettamente l'ausilio che tale sostanza fornisce al corretto svolgimento della funzione di clearance. Per quanto concerne quest'ultima i rapporti tra patologia nasale e affezioni auricolari medie trovano il loro tramite nella confluenza delle correnti muco-ciliari dei due distretti.

Il secreto drenato dai seni mascellare e frontale e dalle cellule etmoidali anteriori, unendosi a quello del meato medio oltrepassa il contorno coanale per finire insieme ad una quota del muco etmoidale posteriore davanti all'ostio faringeo.

Posteriormente a questo si porta la restante parte del muco etmoidale posteriore insieme al secreto proveniente dal seno sfenoidale (Belforte, 1966).

Tali percorsi pre-tracciati favoriscono il trasporto in prossimità dell'ostio faringeo di secrezioni infette provenienti dal naso.

ALTERAZIONI DELLE FUNZIONI DIFENSIVE

L'acquisizione della flora batterica che colonizza le prime vie aerodigestive avviene nelle prime fasi di vita e dipende qualitativamente e quantitativamente dallo stato immunologico dell'ospite, dalle condizioni socio-economiche e dall'ambiente di vita (Passàli, 1985). In corrispondenza dell'anello di Waldeyer avvengono fondamentali interazioni tra antigeni e sistema immunocompetente.

Sebbene non sia paragonabile al ruolo svolto dalle componenti principali dell'anello di Waldeyer anche il tessuto linfatico annesso alla tuba di Eustachio

svolge compiti che contribuiscono alla difesa dell'orecchio medio. Il drenaggio linfatico di tale compartimento, correndo lungo il margine postero-inferiore della tuba confluisce con i linfatici rinofaringei e adenoidei nel ricco plesso peritubarico postero-inferiore (Pulec et al., 1975) a sua volta tributario dei linfonodi retrofaringei. È stata ipotizzata un'estensione per via retrograda verso la tuba di reazioni infiammatorie a partenza da tonsille e rinofaringe (Telian et al., 1986). Più precisamente flogosi di eterogenea natura determinando edema interstiziale secondario ad aumento della permeabilità capillare possono provocare blocco della circolazione linfatica con inversione della corrente. In tali condizioni per l'ostacolo al drenaggio verso le stazioni retrofaringee i germi di provenienza naso-sinusale possono imboccare la direzione retrograda verso la tuba e l'orecchio medio provocando infezioni a tale livello.

Ancora dubbio e controverso appare il contributo tubarico all'allergia delle prime vie respiratorie.

Fermo restando che crisi ostruttive nasali IgE mediate comportano alterazioni nell'abilità di compenso pressorio da parte della tuba (Doyle et al., 1984) resta da chiarire se l'edema e l'ipersecrezione che colpiscono l'ostio faringeo sono da considerarsi sempre secondari al primitivo interessamento nasale o se si verificano nell'orecchio medio reazioni allergiche specifiche.

L'osservazione di assenza di risposte catarrali all'introduzione di polline nell'orecchio medio di primati sensibilizzati (Doyle et al., 1985) farebbe propendere per la prima interpretazione.

È certo comunque che in una quota di soggetti atopici l'infiammazione della mucosa nasale risulta consensuale con la reazione della tuba. Se tale condizione si mantiene cronicamente, a quest'ultimo livello si possono instaurare iperplasia epiteliale soprattutto a carico delle cellule caliciformi e degli elementi linfoidei che si ammassano in strutture simil-follicolari sottoepiteliali. Vanno altresì incontro a fenomeni ipertrofici e iperplastici la componente vascolare, le fibre connettivali e il tessuto elastico.

La disomogenea distribuzione a cui va incontro quest'ultimo condiziona negativamente la dinamica tubarica nella fase di chiusura passiva per la perdita della originale disposizione trasversale (Ottaviani et al., 1962).

I RAPPORTI RINO-AURICOLARI

La definizione di ipoacusia rinogena la dice lunga sui rapporti tra patologia nasale e otiti medie, di rilevante importanza epidemiologica nel bambino, ma non trascurabili neppure in età adulta.

Alterazioni anatomiche e funzionali delle cavità nasali, quali deviazioni settali, ipertrofia dei turbinati, rinofaringiti recidivanti, ipertrofia adenoidea,

neoformazioni rinofaringee comportano squilibri delle principali funzioni tubariche innescando alterazioni del microambiente timpanico.

È stato già riferito sulle ripercussioni che comporta a livello auricolare l'ostruzione nasale cronica, a sua volta ascrivibile a deviazioni, lussazioni, speroni del setto, ipertrofia dei turbinati, poliposi nasale. Infatti l'eccessivo incremento delle resistenze nasali determina modificazioni della pressione rinofaringea che influiscono negativamente sulla funzione aerodinamica del condotto faringo-timpanico.

In uno studio clinico su 259 giovani pazienti di età compresa tra 6 e 14 anni è stato rilevato che il 36% presentava stenosi nasale e conseguente respirazione orale, con segni di disfunzione tubarica e ipoacusia trasmissiva nel 33% e nel 28% dei casi rispettivamente. Il legame tra ostruzione delle prime vie respiratorie e disfunzione tubarica risulta pertanto immediatamente evidente (Piccini et al., 1994).

Inoltre da un punto di vista microbiologico le infezioni virali delle prime vie respiratorie possono complicarsi con otiti acute: se i virus dotati di spiccato tropismo per gli epiteli respiratori (virus influenzale, rhinovirus, adenovirus) sfuggono alla neutralizzazione da parte dei sistemi difensivi superficiali (specifici e aspecifici) e profondi (immunologici) si verificano anche in corrispondenza della mucosa tubarica gli eventi propri dell'invasione virale.

Alla fase di iperemia e congestione seguono fenomeni di alterazione degli elementi ciliati che esitano nel blocco del movimento ciliare e, passando attraverso la perdita delle ciglia e il rigonfiamento nucleo-citoplasmatico portano alla necrosi delle cellule epiteliali. La mucosa disepitelizzata e infiltrata da cellule della flogosi, risulta facile preda di sovrainfezioni batteriche. Il significato delle relazioni tra compartimento auricolare e prime vie aeree si evince tra l'altro dall'identità tra popolazione batterica responsabile di infezioni nasali e rinofaringee e patogeni isolati in corso di otiti medie acute e secretive, considerando che le infezioni nasali si complicano con otite media nel 30% dei casi.

Se dunque l'incidenza delle flogosi auricolari medie risulta massima nei mesi invernali quando è più elevata la frequenza di infezioni delle prime vie aerodigestive (Kokko, 1974), sul versante sperimentale l'ostruzione di una narice comporta nel coniglio la comparsa di versamento endotimpanico (Passàli et al., 1991).

Si potrebbe affermare, rovesciando il punto di vista delle considerazioni, che l'entropia della mucosa nasale salvaguarda il corretto funzionamento tubarico e indirettamente garantisce il mantenimento del microambiente dell'orecchio medio.

Un contributo fondamentale a tale proposito viene fornito dal sistema immunologico di superficie: le IgA secretorie sono infatti in grado di bloccare e neutralizzare i virus impedendo la penetrazione transepiteliale, ostacolare

l'impianto batterico sulle mucose e proteggere da sostanze allergeniche con il meccanismo dell'"esclusione immunologica". Inoltre partecipano alla costituzione dello strato di muco di cui assicurano la compattezza favorendo il trasporto muco-ciliare.

Con una frequenza compresa tra 1/500 e 1/3000 il deficit selettivo di IgA è l'immunodeficienza più comune. Ad andamento sporadico, ma in taluni casi correlabile ad anomalie genetiche (cromosomi 18 e 14), tale alterazione si manifesta prevalentemente con infezioni delle vie respiratorie, otiti medie, disturbi gastro-intestinali.

Proprio l'immunodeficienza relativa, che caratterizza i primi anni di vita per prevalenza del catabolismo immunoglobulinico sulla sintesi, contribuisce con gli altri fattori predisponenti relativi alla tuba di Eustachio a favorire le otiti medie.

In un recente studio su 37 bambini affetti da otite media secretiva è stata evidenziata una significativa correlazione tra resistenza nasale misurata rino-manometricamente, tempo di trasporto muco-ciliare e dosaggio immunoglobulinico sierico (IgG, IgM, IgA) e secretorio (IgAs) e reperti timpanometrici e audiometrici.

Dall'osservazione prospettica di tre anni è emerso che la normalizzazione dei suddetti parametri corrisponde alla risoluzione dell'affezione auricolare che persiste invece nei piccoli pazienti in cui si registrano ostruzione nasale, rallentamento del TMC e soprattutto deficit della sintesi di IgA secretorie (Bellussi et al., 1994).

Nei bambini affetti da allergia perenne è più frequente l'incidenza di otite media secretiva, presente in circa un terzo dei casi (Bernstein, 1983).

Meno significativo risulta invece il rapporto tra allergia stagionale e versamento endotimpanico (Passali et al., 1994).

Di natura relativamente caratteristica sono le modificazioni tubo-timpaniche consensuali a processi allergici cronici della mucosa nasale.

Inizialmente l'edema e l'ipersecrezione portano all'occlusione del lume tubarico, quindi si instaurano modificazioni persistenti di iperplasia alternata a metaplasia a livello dell'epitelio oltre che ipertrofia delle formazioni ghiandolari, vascolari e connettivali.

Una trattazione a parte per la complessità della situazione e le controversie ancora aperte merita il rapporto tra ipertrofia adenoidea e otite media secretiva. Infatti l'empirica rilevazione di correlazioni tra flogosi rinofaringee recidivanti e manifestazioni auricolari corrisponde ad eterogenee e talvolta contraddittorie spiegazioni eziopatogenetiche.

Rende ulteriormente articolata tale valutazione la consapevolezza del ruolo che spetta alla tonsilla di Luscka tanto nella difesa specifica locale, quanto per la maturazione immunologica generale.

In realtà per anni sono stati privilegiati gli aspetti meccanici attribuendo

all'ostruzione estrinseca della tuba di Eustachio la responsabilità della sequenza patogenetica che esita nella formazione del versamento endotimpanico. L'interesse per tale punto di vista ha comunque fornito importanti contributi anatomici: sappiamo oggi che le eventuali problematiche meccaniche derivano dalla discrepanza tra i tempi di massimo accrescimento di contenente e contenuto. Infatti lo sviluppo scheletrico raggiunge il suo acme alla pubertà, mentre le adenoidi crescono soprattutto fra 3 e 5 anni: la cavità rinofaringea può pertanto risultare inadeguata a contenere anche tessuto linfatico di dimensioni fisiologiche (Jeans et al., 1981).

Se inoltre si eseguono misurazioni cefalometriche dei tessuti molli e delle strutture scheletriche del cavo rinofaringeo, nei bambini affetti da otite media con versamento si rilevano cavi ristretti per riduzione di altezza della mascella e profondità del basisfenoide (Maw et al., 1991).

Il versamento cronico endotimpanico non è quindi necessariamente legato ad ipertrofia delle adenoidi, ma si presenta anche in associazione a modificazioni per difetto delle dimensioni nasofaringee.

D'altro canto le contrastanti valutazioni retrospettive e prospettive degli ultimi anni sui risultati ottenuti dall'adenoidectomia hanno indotto a ridimensionare l'interpretazione puramente meccanica rivalutando le considerazioni funzionali. In bambini di età compresa tra 5 e 8 anni precedentemente sottoposti ad adenoidectomia, ma persistentemente portatori di anomalie tubo-timpaniche (timpanogrammi B o C2), la funzione respiratoria nasale misurata mediante rinomanometria anteriore attiva è risultata anomala per assenza del ciclo nasale alternato, cui fanno seguito patologici incrementi della resistenza nasale (Passàli, 1992).

È apparso evidente inoltre il legame tra reperti timpanometrici patologici e anomalie nelle fluttuazioni circadiane di clearance muco-ciliare nasale e dosaggio delle IgA secretorie. In giovani pazienti, di età compresa tra 8 e 14 anni, affetti da forme secretive auricolari in assenza di tessuto adenoideo, non solo i valori di ciascuno dei suddetti parametri sono risultati alterati, ma non è stato possibile evidenziare l'andamento speculare che fa normalmente registrare la massima efficienza di una attività quando l'altra sperimenta la fase di relativo riposo raggiungendo i valori minimi del range di normalità (Passàli et al., 1993).

Considerazioni di natura funzionale sembrano a questo punto indispensabili per comprendere i risultati di un lungo e complesso studio prospettico condotto presso il Children's Hospital di Pittsburgh (Paradise et al., 1990). Avendo rilevato che l'efficacia della terapia chirurgica nella prevenzione delle otiti medie ricorrenti appare modesta e limitata al primo anno di follow up, gli Autori concludono che sebbene l'adenotonsillectomia risulti in qualche misura più efficace della adenoidectomia i limitati benefici di entrambi gli interventi non appaiono sufficienti a giustificarne i rischi e i costi.

Posto che secondo la nostra esperienza l'adenoidectomia risulta necessaria nel 25% dei bambini affetti da OMS (Passali, 1992), meritano qualche momento di riflessione gli aspetti infettivo-immunologici.

Non può essere taciuto il ruolo della patologia infettiva delle regioni limitrofe alla tuba di Eustachio e quindi del rinofaringe. Da qui risulta infatti agevole la risalita dei germi patogeni verso l'orecchio medio soprattutto in condizioni anatomico-funzionali favorevoli, quali quelle che caratterizzano l'età infantile.

Non si può negare che la flogosi delle alte vie respiratorie rappresenti un fattore essenziale nella genesi dell'otite media con versamento.

A tal proposito Sadè (1989) ritiene l'eventuale ostruzione intrinseca della tuba secondaria a processi infiammatori timpanici.

Attribuisce quindi primaria importanza alla miringotomia e all'inserzione del tubicino di ventilazione, riservando all'eventuale adenoidectomia il ruolo di ridurre la necessità di reinterventi per neotuba.

Va ancora ricordato come secondo Bernstein (1995) l'equilibrio tra le proprietà difensive locali del tessuto linfatico adenoideo e la colonizzazione microbica delle adenoidi è indispensabile per il benessere delle prime vie respiratorie. È infatti proprio il sistema immunologico locale a modulare l'aderenza, la colonizzazione e la diffusione di microorganismi all'orecchio medio.

A tale proposito riteniamo che all'ipertrofia adenoidea vada attribuita la responsabilità di impedimento alla fisiologica attività respiratoria. Indubbiamente un problema meccanico esiste, ma piuttosto che in prossimità dell'ostio faringeo della tuba questo si manifesta a carico della funzionalità nasale coinvolgendo le attività di condizionamento e difesa che da quella respiratoria intimamente dipendono.

Ad esempio il ritardo grave o il blocco del trasporto muco-ciliare a livello nasale favorisce l'instaurarsi di processi flogistici delle prime vie respiratorie che più agevolmente in età infantile si propagano al compartimento auricolare. Tale evento è funzione tra l'altro delle caratteristiche qualitative e quantitative della flora microbica rinofaringea, la cui composizione varia in relazione a fattori dipendenti tanto dall'ambiente, quanto dall'ospite. A conferma viene la dimostrazione dell'identità batteriologica tra i colonizzatori del rinofaringe e i germi responsabili di adenoiditi e otiti medie. Quindi se da un lato l'ambiente offre la popolazione batterica in relazione alle condizioni igienico-sanitarie, che generalmente riflettono lo stato socio-culturale, l'insorgenza di manifestazioni patologiche dipende dall'efficienza immunologica dell'organismo nel contrastare gli insulti esterni.

Per tale ragione appare oggi più indicato cercare di modificare il terreno stimolando le capacità difensive dell'organismo, piuttosto che condurre strenue

campagne di eradicazione dei patogeni, spesso vanificate dal contatto con l'ambiente.

Il passaggio microbico e la conseguente reazione flogistica a livello dell'orecchio medio così come delle cavità nasali e del rinofaringe vanno considerati, alla luce di quanto riferito, eventi parafisiologici necessari alla maturazione del bambino e ad un opportuno adattamento all'ambiente.

Compito del medico non è quindi sterilizzare le prime vie aero-digestive del piccolo paziente, ma favorire l'equilibrio tra flora microbica e organismo ospite consentendo l'acquisizione della competenza immunologica, che scaturisce dal contatto e dall'incontro piuttosto che da isolamento e segregazione. In particolare l'interazione con i microorganismi dotati di tropismo per le mucose respiratorie (es. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Diphtheroides*) stimola la produzione di specifiche IgA di superficie caratteristiche di ogni epitelio direttamente esposto al contatto con l'ambiente.

Solo quando l'equilibrio tra processi difensivi e fattori aggressivi risulta definitivamente compromesso a favore di questi ultimi, come testimoniato da persistenti o recidivanti stati infettivi dell'orecchio medio, l'intervento terapeutico deve drasticamente impedire l'evoluzione verso sequele irreversibili.

Da un punto di vista clinico l'iniziale disfunzione tubarica si palesa con sensazione di ovattamento, autofonia, acufeni a bassa tonalità cui corrispondono obiettivamente retrazione della membrana timpanica e alterazione delle sole prove di funzionalità tubarica.

Il coinvolgimento infiammatorio dell'orecchio medio è testimoniato dalla comparsa di ipoacusia accompagnata da otalgia: si rilevano, all'otoscopia, iperemia a partire dal manico del martello, livello idroaereo o bolle d'aria dovute alla presenza del versamento nella cassa timpanica (otite media secretiva). Agli esami strumentali risultano ipoacusia di 20-40 dB e timpanogramma piatto con riflesso stapediale non evocabile.

Con l'evoluzione verso la cronicizzazione il versamento endotimpanico da sieroso diventa siero-mucoso e infine colloso (glue ear). Quest'ultimo passaggio dipende dallo squilibrio tra i sistemi enzimatici delle proteasi e delle antiproteasi: se le prime liberate dai granulociti neutrofili esplicano la loro azione proteolitica nei confronti di microorganismi patogeni, le seconde hanno il compito di regolare tale attività per evitare danni tissutali.

Il cronicizzarsi del processo flogistico a livello endotimpanico comporta lo sbilanciamento del sistema a favore delle antiproteasi e l'assunzione da parte del versamento di un aspetto vischioso (Passàli et al., 1986). L'evoluzione colloso dell'essudato comporta la scomparsa dell'otalgia e l'accentuarsi dell'ipoacusia (40-60 dB).

L'*otite media secretiva* è la causa principale di ipoacusia in età pre-scolare e scolare, attestandosi per la seconda fascia intorno al 10% (Passàli et al., 1986;

Martilla, 1986).

Decisamente più elevata risulta l'incidenza in epoca pre-scolare tanto che circa il 70% dei bambini presenta almeno un episodio, anche se in un quarto dei casi a decorso asintomatico.

L'evoluzione spontanea in senso favorevole lascia comunque un certo margine di rischio (10%) alla cronicizzazione (Bluestone et al., 1983).

Possibile evoluzione della forma secretiva o diretta manifestazione dell'estensione di infezioni rinofaringee al distretto auricolare, l'*otite media acuta batterica* non lascia adito a dubbi diagnostici per l'otodinia pulsante, l'ipoacusia con acufeni, la febbre accompagnata da compromissione dello stato generale. L'iperemia si estende rapidamente dal manico del martello a tutti i quadranti della membrana timpanica. All'estroflessione di quest'ultima seguono la perforazione e l'otorrea pulsante. Nel lattante la forma può essere mascherata da disturbi gastro-intestinali o bronco-polmonari.

Il coinvolgimento dell'orecchio in corso di infezioni virali comporta la comparsa di flittene (*otite media acuta flittenuolare o bolloso-emorragica*), sulla membrana timpanica la cui rottura determina otorragia oltre che ipoacusia.

Le *otiti medie croniche* (purulenta semplice, granulomatosa, colesteatomatosa) rappresentano generalmente l'esito di forme recidivanti, favorite da condizioni anatomo-funzionali predisponenti.

La presenza di una perforazione condiziona l'evoluzione istologica e clinica. Accanto alla "varietà" stabilizzata si riscontra quella attiva che esita per successive riacutizzazioni nella produzione di tessuto di granulazione nella cassa e in corrispondenza dei margini della perforazione.

Nei casi meno fortunati si verifica la temibile trasformazione colesteatomatosa a sua volta foriera di ulteriori complicanze. La perforazione marginale postero-superiore o epitimpanica e l'otorrea densa e fetida ne costituiscono i caratteri distintivi.

L'erosione ossea del muro della loggetta e delle strutture ossee timpano-mastoidee induce a temere estensioni verso le strutture endocraniche.

Anche senza arrivare a conseguenze tanto estreme, la precocità della diagnosi e l'adozione di un idoneo trattamento risultano di primaria importanza. Infatti, mentre in età infantile la durata relativamente breve degli episodi infettivi rino-e orofaringei consente attraverso la riduzione numerica degli stessi un significativo miglioramento della situazione auricolare, analoghe misure terapeutiche non risultano altrettanto efficaci nei pazienti adulti come conseguenza delle modificazioni irreversibili prodotte nel tempo dal processo flogistico a carico di orecchio medio e tuba di Eustachio (Passali et al., 1996).

Proprio in ragione dei rapporti che legano l'organo nasale con il compartimento auricolare si impone un approccio diagnostico completo e articolato alle otiti medie soprattutto per le forme recidivanti e croniche.

L'otoscopia gli esami audioimpedenzometrici e le prove di funzionalità tubarica devono pertanto essere integrati dallo studio della funzionalità nasale: la rinomanometria e la rinometria quantificano in termini di resistenza e volumetria la permeabilità al flusso aereo; il test del trasporto muco-ciliare e il dosaggio delle IgAs nel secreto nasale esprimono l'efficienza dei sistemi difensivi specifico e aspecifico; le prove allergometriche in vivo (Prick test, test di provocazione nasale) e in vitro (Prist, Rast) evidenziano un eventuale substrato allergico; l'endoscopia a fibre ottiche definisce con maggiore precisione delle tradizionali rinoscopia anteriore e posteriore sede ed entità di alterazioni morfologiche.

A tale proposito è opportuno sottolineare che alla luce di quanto rilevato dalle ricerche isto-patologiche di Luntz et al. (1991) non è da considerare obbligata la sequenza da forme secretive a sovrainfezioni batteriche, non è possibile escludere neanche il percorso opposto.

Quello che inequivocabilmente caratterizza l'orecchio medio in età infantile sono i segni di flogosi in atto o pregresse non necessariamente corrispondenti a manifestazioni cliniche.

In quest'ottica è comprensibile il ruolo chiave rivestito dai farmaci antiinfiammatori. I cortisonici, in particolare, sono in grado di agire riducendo la congestione linfatica peritubarica, la viscosità delle secrezioni e l'edema della mucosa, aumentando al contempo la produzione di surfactante tubarico.

Più limitata l'efficacia degli antiinfiammatori non steroidei, che si prestano peraltro ad un impiego più maneggevole. Tanto la prima che la seconda classe di farmaci trova controindicazioni in età pediatrica, nella quale vengono eventualmente sostituiti dagli antiistaminici.

Essenziale è l'integrazione dell'attività mucoregolatrice allo scopo di facilitare l'eliminazione delle secrezioni ripristinando altresì le caratteristiche reologiche e biochimiche del muco e di conseguenza l'efficienza della clearance muco-ciliare.

In merito al trattamento antibiotico delle infezioni respiratorie alte, se astenersi da tale pratica espone al rischio di complicanze quanto meno loco-regionali, un troppo sollecito avvio di tale terapia può essere altrettanto dannoso deprimendo la risposta immunitaria per alterazione di chemiotassi, trasformazione linfocitaria, fagocitosi e produzione di anticorpi.

A tale proposito è opportuno sottolineare che alla luce di quanto rilevato dalle ricerche isto-patologiche di Luntz et al. (1991) se non è da considerare obbligata la sequenza da forme secretive a sovrainfezioni batteriche, non è possibile neanche il percorso opposto.

È invece sempre auspicabile il controllo topico delle manifestazioni nasali mediante vasocostrittori, antiistaminici, mucoregolatori e/o cortisonici.

Limitata risulta d'altro canto la motivazione razionale all'istillazione di

gocce auricolari del tutto incapaci di apportare benefici farmacologici sostanziali; possono risultare utili per lenire l'otalgia grazie al loro contenuto in anestetici.

Dal momento che proporre a fronte di manifestazioni auricolari rimedi nasali può lasciare interdetto o addirittura insoddisfatto il paziente o i suoi genitori, sarà compito dello specialista non limitarsi a prescrivere apoditticamente il trattamento locale e/o generale più adatto alla situazione etiopatogenetica delle prime vie respiratorie, ma esplicitare le motivazioni scientifiche delle sue scelte terapeutiche.

In questa medesima ottica si inquadra il ricorso a terapie termali dirette (cateterismo tubarico, politzer crenoterapico secondo Silimbani) e/o indirette (aerosol e inalazioni caldo-umide). Queste ultime si propongono di migliorare con azione antisettica, eutrofica, immunomodulatrice, mucoregolatrice le condizioni della mucosa rinosinusale e faringea da cui dipende in larga misura il benessere del compartimento auricolare medio. Quindi mentre il cateterismo tubarico ripristina meccanicamente la pervietà del condotto faringo-timpanico apportando localmente i benefici effetti delle acque termali, la terapia inalatoria persegue l'obiettivo di modificare seppure temporaneamente il substrato patologico dell'intero distretto rino-faringo-tubarico.

In definitiva alla luce delle attuali interpretazioni etiopatogenetiche è possibile affermare che varie condizioni patologiche nasali e rinofaringee possono provocare reazioni sequenziali o consensuali a livello auricolare medio per reazioni infiammatorie o per estensione di processi infettivi.

In particolare è da ritenere che tanto in età infantile che nell'adulto processi flogistici persistenti a livello nasale possono causare reazioni infiammatorie nella tuba e quindi nell'orecchio medio, capaci di provocare ipersecrezione mucosa e versamento endotimpanico, la cui persistenza e cronicizzazione può essere favorita dalla presenza di malformazioni, immunodeficienze e disreattività immunologica.

Il trattamento delle otiti medie non può limitarsi pertanto ad affrontare i soli aspetti auricolari, ma deve tenere in debito conto i complessi rapporti etiopatogenetici che si intrecciano tra i componenti dell'unità rino-faringo-tubarica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ingelstend S, Ivarsson A, Jonson B: Mechanism of the human middle ear. Acta Otolaryngol (Stockh) 1967 (Suppl): 228.
2. Elnor A: Indirect determination of gas absorption from the middle ear. Studentlitt Lund University Sveden 1971.
3. Holborow C: Eustachian tube function. Changes through childhood and neuromuscular control. J Laryngol Otol 1975; 89: 47.

4. Guindi GM: Nasopharyngeal mechanoreceptors and their role in autoregulation of endotympanic pressure. *ORL* 1981; 443: 56.
5. Eden AR, Gannon PJ: Neural control of middle ear aeration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 133.
6. Honjio I, Ushiro K, Haji T: Role of tensor tympani muscle in Eustachian tube function. *Acta Otolaringol (Stockh)* 1983; 95: 329.
7. Jacsikon RI: Pharmacological mechanisms in the Eustachian tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971; 80: 313.
8. Kockh V, Pau HV: Beziehung zwischen Nasenwegsvierderstand und tubenfunktion in Abhängigkeit von der tageszeit. *Arch Otorhinol* 1982; 235: 583.
9. Rucci L, Pantaleo T, Cagnoli A: Tympanometric variations induced by vidian nerve stimulation in human. *J Laryngol Otol* 1985; 99: 355.
10. Svane-Knudsen V, Kruse S, Lildholdt T, Madsen T: Sympathetic influence on the normal Eustachian tube. *Acta Otorinol (Stock)* 1986; 101: 263.
11. Hill BA: Hydrophatic lining of the Eustachian tube imported by surfactant. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 779.
12. Tos M: Development of mucous glands in the human Eustachian tube. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1970; 70: 340.
13. Belforte G: La tuba di Eustachio. Cap IX *Annali di Laringologia, Otologia, Rinologia, Faringologia*. Suppl Fase 1 1966.
14. Portela de Villasante J: Anatomia y fisiologia de la trompa cartilaginosa. *Relaz XIV Conv Soc ORL Lat* 1962; 1: 33.
15. Coppo E: La tuba di Eustachio. Cap. IV *Costituzione anatomica*. *Annali di Laringologia, Otologia, Rinologia, Faringologia*. Suppl (Fase 1) 1966.
16. Funch PG, Faber DS: Measurement of myelin sheath resistances: implications for axonal conduction and pathophysiology. *Science* 1984; 225: 538.
17. Bylander A, Tjerstrom O: Changes in Eustachian tube function with age in children with normal ears. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1983; 96: 467.
18. Cantekin ET, Bluestone CD, Parkin LP: Eustachian tube ventilatory function in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol (Suppl. 25)* 1984; 110: 108.
19. Van Cauwenberge PB, Deleye L: Nasal cycle in children. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 108.
20. Sadé J, Wolfson S, Luntz M, Berger QC: The anatomical regions of the Eustachian tube. In: Sadé J, ed. *The Eustachian tube*. Amsterdam Berkeley: Kugler Publications 1985.
21. Bernstein JM: Adenoiditis and its role in eustachian tube obstruction (mechanical obstruction is inflammation). In: Passali D, ed. *L'inflammation in ORL alle soglie del 2000*. Calenzano (Fi): Scientific Press 1995.
22. Bluestone CD, Cantekin EI, Beery QC: Certain effects of adenoidectomy on Eustachian tube ventilatory function. *Laryngoscope* 1975; 85: 113.
23. Falk B, Magnusson B: Evacuation of the middle ear by sniffing: a cause of high negative pressure and development of middle ear disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984; 92: 312.
24. Jorgensen F, Holmquist J: Toymbee phenomenon and middle ear disease. *Am J Otol* 1984; 84: 113.
25. Bylander A: Upper respiratory tract infection and Eustachian tube function in children. *Acta Otolaringol (Stockh)* 1984; 97: 343.
26. Passali D: *L'unità rino-faringo-tubarica*. Milano: CRS Amplifon 1985.
27. Pulec JJ, Kamio T, Graham MD: Eustachian tube lymphatics. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1975; 84: 483.
28. Telian SA, Handler SD, Fleisher GR, Baranak CC, Wethore RF, Potsier WP: The effect of antibiotic therapy on recovery after tonsillectomy in children. *Arch Otolaryngol Head Neck*

- Surg 1986; 112: 610.
29. Doyle WJ, Friedman R, Fireman P, Bluestone CD: Eustachian tube obstruction after provocative nasal antigen challenge. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 508.
 30. Doyle WJ, Takahara T, Fireman P: The role of allergy in the pathogenesis of otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 502.
 31. Ottaviani A, Borgo M: Rilievi istologici, istochimici, enzimatici sulla tuba di Eustachio in condizioni normali e nei processi flogistici cronici. *Riv Istochim Norm Pat* 1962; 8: 389.
 32. Piccini A, Biagini C, Anselmi M, Passali D: Oral breathing, upper airways infections, hearing screening on 259 school-children. In: *Proceedings of the 3rd International Conference of the European Working Group for Pediatric Otolaryngology*. Amsterdam-London-New York-Tokyo: Excerpta Medica 1994: 327-330.
 33. Kokko E: Chronic secretory otitis media in children: a clinical study. *Acta Otolaryngol* 1974 (Suppl): 327.
 34. Passali D, Bellussi L, Lauriello M: Methods of experimental obstruction of the eustachian tube: our experience. Amsterdam-Milano-New York: Kugler and Ghedini Publ. 1991.
 35. Bellussi L, Passali D: Deficiency of SIgA and secretory otitis media. In: Mogi G, et al. *Proceedings of the Second Extraordinary International Symposium on Recent Advances in Otitis Media*. Amsterdam-New York: Kugler Publications 1994: 467-471.
 36. Bernstein JM: Recent advances in immunological reactivity in O.M.E. In: *Proceedings of the Inpharzam Medical Forum on Otitis Media With Effusion*. Lugano 1983.
 37. Passali D, Bellussi L: IgE and secretory otitis media. In: Mogi G, et al. *Proceedings of the Second Extraordinary Symposium on Recent Advances in Otits Media*. Amsterdam-New York: Kugler Publications 1994.
 38. Jeans WD, Fernando DCJ, Man AR, Leighton BC: A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children. *Br J Radiology* 1981; 54: 117-121.
 39. Maw AR, Smith IM, Lance GN: Lateral cephalometric analysis of children with otitis media with effusion: a comparison with age and sex-matched controls. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 71-77.
 40. Passali D: Hypertrophy of Adenoids and Tubal functionality. In: Galioto GB, ed. *Tonsils: A Clinically Oriented Update*. Adv Otorhinolaryngol Basel, Karger 1992; 47: 232-240.
 41. Passali D, Bellussi L: Relationship between nasal cycle and secretory otitis media. In: Lim DJ, ed. *Recent Advances in Otitis Media*. Philadelphia: Deker 1993: 20-23.
 42. Paradise JL, Bluestone CD, Rogers KD, Taylor FH, Colborn DK, Bachman RZ, Bernard BS, Schwarzbach RH: Efficacy of adenoidectomy for recurrent otitis media in children previously treated with tympanostomy-tube placement: results of parallel randomized and non randomized trials. *J Am Med Assoc* 1990; 263: 2066-2073.
 43. Sadè J, Luntz M: Adenoidectomy and the Eustachian tube. In: Passali D, ed. *Nose and Eustachian tube*. Rome, CIC Edizioni Internazionali 1989: 135-152.
 44. Passali D, Bellussi L, Lauriello M: Alcune considerazioni sulla patogenesi dell'otite media con versamento. *Riv Ital ORL Aud e Fon* 1986; 2: 149.
 45. Martilla TI: Results on audiometrical screening in Finnish schoolchildren. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1986; 11: 39.
 46. Bluestone CD, Klein JO, Paradise JL, et al: Workshop on effects of otitis media on the child. *Pediatrics* 1983; 71: 639.
 47. Passali D, Bellussi L, De Lauretis A: Relapsing infective-phlogistic pathology of Waldeyer's ring and its relationship with secretory otitis media. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 523 (Suppl): 138-11.
 48. Luntz M, Sadè J: The histological continuum between healthy and diseased middle ear. *Proc Fifth Int Symp on Recent Advances in Otitis media*. Fort Lauderdale, May 1991.