

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE RINITIS ALÉRGICA EN NIÑOS. CÓRDOBA, ARGENTINA

Clinical characteristics of allergic rhinitis in children. Cordoba, Argentina

Natalia Lozano¹, Nicolás Altoaguirre¹, Agustín Arancibia¹, Federico Caldelari¹, José Reviglionio¹, Alejandro Lozano².

Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina Gregorio Marañón. SOCEM-GM Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

RESUMEN

Introducción: La rinitis alérgica (RA) es un problema de salud pública por su elevada prevalencia, existencia de enfermedades asociadas y afectación de calidad de vida. El objetivo del presente estudio es valorar las características clínicas de la rinitis alérgica y sus asociaciones con otras patologías. **Pacientes y Métodos:** Estudio observacional y transversal donde se evaluaron 70 niños (entre 6 a 18 años), que presentaron 3 de 4 síntomas compatibles con RA (estornudos, prurito nasal, obstrucción y secreción serosa). Se realizó historia clínica, examen físico, eosinófilos en sangre (EosSa), eosinófilos en citología nasal (EosSN), IgE, pruebas cutáneas (PC), radiografía de senos paranasales (RxSPN) y cavum e impedanciometría, evaluados por especialista ajeno al estudio. El análisis estadístico consistió en prueba de chi cuadrado de entrada simple, de entrada doble y prueba de Man-Whitney (fueron significativos valores de $p < 0,05$). **Resultados:** 90% presentaban antecedentes hereditarios de alergia. La sintomatología fue estornudos (98,6%), secreción serosa (95,7%), prurito nasal (84,3%) y obstrucción (75,7%). La mucosa nasal pálida (MNP) ($p < 0,0001$) fue el signo más significativo. El 41% presentó Asma, 37% Sinusitis y 17% Otitis Secretora (OS). Se presentó asociación positiva con tos ($p < 0,05$). Se demostró hipersensibilidad de tipo I por PC en 78,6%. RA y asma se asociaron a EosSa ($p < 0,03$) y PC ($p < 0,04$). Se constató patología de RxSPN y cavum en el 37%. **Conclusiones:** Existe fuerte asociación entre RA e hipersensibilidad de tipo I, RA y asma están claramente relacionados, y hay elevada prevalencia de sinusitis y OS. MNP y tos son los principales signos asociados a RA.

Palabras Clave: Rinitis Alérgica, Asma, Tos, Alergia.

ABSTRACT

Introduction: Allergic rhinitis (AR) is a public health global problem due to its high prevalence, the existence of co-morbid diseases and the impairment of the quality of life. The goal is to assess the allergic rhinitis characteristics and its co-morbid associations. **Materials and Methods:** The study design is prospective, transversal and observational. A group of children between 6 and 18 years of age was studied. In first appointment they all showed AR compatible symptoms (sneezing, nasal pruritus, serous secretion and obstruction). Protocol medical records, physical exams and several studies were made: blood eosinophils, eosino-

phils in nasal cytology, IgE, skin tests, paranasal sinuses and cavum x-ray films, audiometry, logoaudiometry, impedance audiometry. They were all evaluated by simple blind test. Statistical analysis consisted in single entrance chi-squared test, double entrance chi-squared test and the test of Man-Whitney. The values of $p < 0.05$ were considered to be significant. **Results:** 90% of patients presented hereditary antecedents of allergy. The AR symptomatology included: sneezing (98.6%), serous secretion (95.7%), nasal pruritus (84.3%) and obstruction (75.7%). The most significant finding in the physical examination was pale nasal mucosa ($p < 0.0001$). Other findings were: Asthma (41%), Sinusitis (37%) and Secretory Otitis (17%). The nasal cytology overage value was 18.5% and IgE 421 IU/ml. There was positive association with cough. Skin tests revealed atopy (78.6%). AR and asthma were associated to blood eosinophils ($p < 0.03$), skin tests ($p < 0.04$). Paranasal sinuses x-rays showed pathology (37.2%) and cavum film rays showed pathology in 37.1%. **Conclusions:** A strong association between AR and the atopic etiology of the disease was demonstrated. AR and asthma are clearly correlated and there was high prevalence of sinusitis and secretory otitis. Pale nasal mucosa and cough are the signs most frequently associated to AR.

Key words: Allergic Rhinitis, Asthma, Tos, Allergy

¹ Alumno de quinto año de la Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Argentina. Ayudante de Alumno de la Cátedra de Inmunología.

² Profesor Adjunto de la Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

Correo electrónico: nati_lozano@hotmail.com

Manuscrito recibido el 20 de octubre de 2006 y aceptado para publicación el 12 de diciembre de 2006

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) es un problema global de salud pública. Su elevada prevalencia^(1,2), la existencia de enfermedades comórbidas⁽³⁾, la afectación de la calidad de vida del paciente⁽⁴⁾ y los elevados gastos sanitarios que ocasiona⁽⁵⁾ son razones suficientes para considerarla como una de las enfermedades pediátricas de más alto impacto sanitario. No obstante, a menudo, es una enfermedad subdiagnosticada y subtratada, a pesar de que se encuentra entre las principales enfermedades crónicas de la infancia⁽⁶⁾.

Aproximadamente el 21% de los niños y el 33 % de los adolescentes de Argentina manifiestan síntomas de rinitis y su prevalencia parece incrementarse^(1,2).

Aunque la rinitis alérgica usualmente no es una enfermedad severa que comprometa la vida de quienes la padecen, puede comprometer la calidad de vida afectando el desempeño escolar, la productividad laboral y la vida social por alteración de los patrones de sueño, fatiga y disminución de la capacidad de concentración mental⁽⁴⁾.

La rinitis alérgica se define clásicamente como un proceso inflamatorio de la mucosa nasal, caracterizado clínicamente por períodos de obstrucción, congestión, hipersecreción, prurito y estornudo. Este proceso inflamatorio es considerado de etiología alérgica cuando es mediado por un mecanismo inmunoglobulina E (IgE) dependiente, generando una respuesta a los antígenos inhalados⁽⁷⁾.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron determinar: a) las características biológicas de la rinitis en la infancia y el rol de la atopia en su etiología; b) establecer la relación entre rinitis alérgica con asma, sinusitis y otitis secretora; y c) relacionar la condición de alergia con la presencia o no de enfermedades asociadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional de diseño transversal donde se evaluaron 70 niños con rinitis crónica (síntomatología de más de 12 semanas de evolución), que consultaron al Servicio de Alergia e Inmunología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola en Córdoba-Argentina, desde Abril de 2004 hasta Abril de 2006 en el cual se tomó como criterios de inclusión la edad (entre 6 y 18 años) y padecer tres de los cuatro síntomas cardinales de RA (estornudos

en salva, obstrucción nasal, rinorrea acuosa o prurito nasal) y como criterios de no inclusión: la edad (menor de 6 años y mayor de 18 años), haber recibido tratamiento inmunológico, pacientes con amigdalectomía y/o adenoidectomía y/o colocación de tubos transtimpánicos y estar recibiendo tratamiento con corticoides tópicos y/o antihistamínicos. La muestra de pacientes fue seleccionada en forma sistemática, a partir del 1 de abril de 2004, hasta seleccionar 70 pacientes (Abril de 2006). Este número fue el necesario para trabajar con una confianza del 95% y una potencia no menor a 80%.

Se realizó la historia clínica y el examen físico de cada niño en la primera consulta. Durante la anamnesis se registraron síntomas de asma, conjuntivitis, dermatitis atópica e hipoacusia clínica. Se consideró que padecían asma aquellos pacientes que presentaron crisis de tos, disnea y sibilancias, que cedían espontáneamente o por uso de broncodilatadores^(8,9). Se estableció el diagnóstico de conjuntivitis por la presencia de los síntomas prurito ocular, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño⁽¹⁰⁾. Se consideró el diagnóstico de dermatitis atópica frente a los síntomas de prurito dérmico, descamación y eritema con distribución típica de acuerdo a la edad⁽¹⁰⁾ e hipoacusia clínica según relato de los convivientes. En ningún caso se estableció el grado de afectación de la patología analizada; solo se tuvo en cuenta la presencia o ausencia de la misma.

Se valoraron los antecedentes hereditarios de alergia considerando la presencia de asma, y/o rinitis, y/o dermatitis atópica en la familia del paciente, según el siguiente criterio: un colateral (tíos) en una sola línea: una cruz. Uno o más familiares directos (madre o padre o abuelos) de la línea materna o paterna, o un colateral en ambas líneas: dos cruces. Un familiar directo y un colateral de la otra línea: tres cruces. Uno o más familiares directos en ambas líneas: cuatro cruces. Se consideraron antecedentes hereditarios significativos valores de dos cruces o más.

En el examen físico se valoraron los siguientes parámetros: mediante rinoscopia anterior se evaluó el color de la mucosa nasal (rosada, pálida o eritematosa) y la presencia o ausencia de edema de cornetes, y mediante inspección la presencia o ausencia de surco nasal dorsal y la presencia o ausencia de cianosis infraorbitaria.

Se solicitaron los siguientes estudios complementarios: entre los estudios de laboratorio se realizó recuento de eosinófilos en sangre y en secreción nasal, cuantificación de inmunoglobulinas séricas por inmunodifusión radial simple y determinación de IgE por radioinmunoensayo. Las pruebas cutáneas con aeroalergenos se realizaron mediante técnica de puntura con lectura inmediata (Prick test) utilizando un grupo de 11 aeroalergenos de antígenos estandarizados, Geer®USA, más control positivo y negativo (se considero positivo a una pápula mayor a 5mm). La selección de antígenos utilizados fueron: ácaros (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronissimus*, *Blomia tropicalis*), hongos anemófilos (*Alternaria sp*, *Hormodendrum sp* (cladosporium), *Penicillium sp*), pólenes (árboles, gramíneas, compuestas) y animales (epitelio de gato, epitelio de perro).

Los estudios de imágenes solicitados fueron la radiografía de senos paranasales (mento-naso-placa) que se evaluaron en base a una escala de puntos determinándose como puntaje máximo 6 puntos (0 a 3 puntos por cada seno maxilar): 0 puntos: normal, 1 punto: edema de mucosa entre 2 y 5mm, 2 puntos: edema de mucosa entre 6 y 9mm, 3 puntos: edema de mucosa mayor a 10mm o velamiento total; y la radiografía de cavum a través de la cual se estableció la presencia de hipertrofia de amígdalas faríngeas determinada en 4 grados según porcentaje de ocupación de la columna aérea de la rinofaringe, presencia o ausencia de hipertrofia de cola de cornete y presencia o ausencia de hipertrofia de amígdala palatina.

La impedanciometría se evaluó según las curvas de Jaeger (curva tipo A: normal, curva tipo B: curva desplazada a la izquierda y curva tipo C: curva plana).

Los estudios de imágenes, la impedanciometría y las pruebas cutáneas fueron evaluados por especialistas ajenos al estudio.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Infostat v1® y se realizaron las pruebas de Chi cuadrado de entrada simple para las variables nominales, Chi cuadrado de entrada doble para la asociación entre variables nominales, prueba de Man-Whitney para la asociación entre valores nominales y numéricos y riesgo relativo. Se consideró significativo valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La población estudiada comprendió a 70 niños, 40 de sexo masculino (57%) y 30 de sexo femenino (43%), entre 6 y 18 años de edad, con una media de 9,7 años. Del total de niños con rinitis evaluados, se encontró que el 90% presentaban antecedentes hereditarios de alergia significativos.

Con respecto a las asociaciones con otras patologías, el 41% de los niños que padecían rinitis presentaron asma con riesgo relativo de 3,15 (2,34; 4,17) con respecto a la población general; el 37% presentaron sinusitis con un riesgo relativo de 2,64 (1,49; 4,61), el 22% otitis secretora con un riesgo relativo de 2,5 (1,1; 5,52) y el 10% conjuntivitis.

En cuanto a los síntomas correspondientes a los criterios de inclusión al momento de la primera consulta el 98,6% presentó estornudos y el 95,7% secreción nasal siendo estos los signos predominantes. Además, el 84,3% presentó prurito nasal y el 75,7% obstrucción nasal. En el 63% de los pacientes con rinitis se confirmó el síntoma tos al momento de la consulta ($P < 0,03$).

En las radiografías de cavum se encontraron hipertrofia de cola de cornete en el 24,29%, hipertrofia del polo inferior de amígdala palatina en el 12,86% e hipertrofia de amígdala faríngea en el 5,7%. El 37,2% de las radiografías de senos paranasales se constató patología, según valoración del edema de la mucosa.

La variable más significativa durante el examen físico fue la mucosa nasal pálida (MNP) presente en el 71% de los pacientes, se demostró asociación positiva con la condición de alergia por prueba cutánea con una $p < 0,0051$. Además en el examen se constató cianosis infraorbitaria en el 47%, CE en el 46% y surco nasal en el 44%.

En el laboratorio los valores medios de EosSN fueron de 18,59%, de EosSa 472,11 cel/mm³ y de IgE 421,51 UI/ml.

En los resultados de las pruebas cutáneas (PC) de lectura inmediata los antígenos positivos más frecuentes fueron: *Dermatofagoides pteronissimus* (72,8%), y *Alternaria sp* (65,7%).

El 80% de los pacientes con mucosa nasal pálida y el 90% de los pacientes con cornetes edematosos presentaron pruebas cutáneas positivas ($P < 0,0051$)

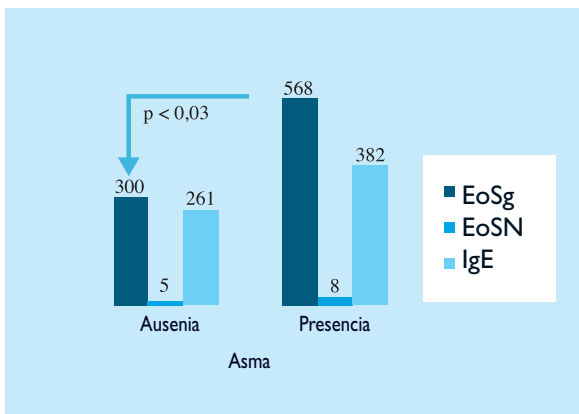


Figura 1. Relación entre Pruebas de Laboratorio y Asma

Se encontró asociación positiva entre el valor de EoSNa y presencia de asma en niños con rinitis. ($p < 0,03$). (Figura 1)

DISCUSIÓN

En la población estudiada predominó el sexo masculino (1,3 varones por cada mujer), este dato coincide con la información de la mayoría de las publicaciones, donde la prevalencia de las enfermedades alérgicas es predominantemente en el sexo masculino⁽¹¹⁾.

El 90% de los niños presentaron antecedentes hereditarios alérgicos, si bien no está claro el mecanismo genético involucrado en la transmisión de la enfermedad alérgica, la existencia de esta enfermedad a nivel familiar es altamente frecuente en todas las series estudiadas⁽¹¹⁾.

La Rinitis Alérgica está frecuentemente asociada con otras patologías, entre ellas Asma^(12,13), tos⁽¹⁴⁾, Sinusitis, otitis media con efusión⁽¹⁵⁾, infección respiratoria recidivante⁽¹⁶⁾ y síndrome de fatiga crónica⁽¹⁷⁾. En el estudio se encontró correlación clínica entre la Rinitis Alérgica y Dermatitis Atópica, hipoacusia y conjuntivitis. No existió asociación negativa con la presencia de Asma, pero si se relaciona la prevalencia de Asma de esta muestra (41%) con respecto a la prevalencia de Asma en la población infantil (14% al 20%) se encuentra que esa diferencia era significativa ($p = 0,014$)⁽²⁾. Esta diferencia entre la población general con los niños que padecen Rinitis Alérgica, permite inferir, al igual que la bibliografía,

que la rinitis se relaciona íntimamente con el asma^(18,19), a tal punto que se puede afirmar que es una misma enfermedad con manifestación clínica diferente dependiente de la fisiología del órgano afectado, nariz o bronquios^(20,21).

Por otro lado existe una asociación significativa entre la rinitis y el síntoma de tos ($p < 0,03$), siendo la tos uno de los síntomas no característicos de la rinitis y muchas veces no valorado en el hacer médico⁽¹⁴⁾.

El examen físico demostró una alta prevalencia de signos que favorecen el diagnóstico de la enfermedad alérgica⁽⁷⁾, aproximadamente el 50% de los pacientes presentaban la fásica característica (surco nasal y cianosis infraorbitaria), el 46% cornetes edematosos a la rinoscopia anterior y el 71% mucosa nasal pálida; este último hallazgo tenía diferencia significativa respecto a su ausencia ($p < 0,005$). Todos los signos y síntomas pueden ser explicados desde el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad⁽²²⁾.

Los parámetros de laboratorio medidos: eosinófilos en sangre, eosinófilos en secreción nasal e IgE, muestran una media superior a la de la población sana, lo que resalta la importancia de la inflamación alérgica en la enfermedad atópica^(18,23).

Se demostró que el 78% de las rinitis fueron alérgicas, definidas por la sensibilidad a los aeroalérgenos, IgE mediada⁽²⁴⁾. Como sucede en la mayoría de las comunicaciones los alérgenos sensibilizantes más frecuentes son los ácaros de polvo de habitación⁽²⁵⁾ y en el grupo de hongos anemófilos la *alternaria sp*⁽²⁵⁾, en tercer lugar aparece los pólenes de gramíneas.

Si bien la obstrucción nasal no fue el síntoma más frecuente, a diferencia de otras publicaciones⁽²²⁾, estuvo presente en la mayoría de nuestros pacientes (76%). Sin embargo no se pudo correlacionar este síntoma con la presencia de factores anatómicos en la radiografía de cavum, lo que nos permite inferir que la principal causa de obstrucción es el edema de cornete en su porción anterior.

Se asoció la Rinitis Alérgica a Sinusitis en el 37% de los casos, dato que coincide con la literatura⁽³⁾, pero no existe diferencia significativa entre la presencia o ausencia de Sinusitis. Si relacionamos la prevalencia de sinusitis en la población general, la

que se encuentra entre un 4% al 14%⁽³⁾ con la prevalencia encontrada en este estudio hay una diferencia significativa ($p=0,002$), lo que permite afirmar que la Rinitis Alérgica es un factor de riesgo para el desarrollo de Sinusitis⁽²⁶⁾.

La prevalencia de otitis media secretora, es la misma que para otros autores 20%⁽²⁷⁾, siendo esta una complicación frecuente en la Rinitis Alérgica y más frecuente que en niños de edad escolar (1,9%)⁽²⁷⁾.

Se asoció la rinitis y las enfermedades por ella generada a la condición de alergia, y se demostró que los signos, por rinoscopia anterior, de mucosa nasal pálida y edema de cornetes están íntimamente relacionados a las pruebas cutáneas positivas ($p<0,005$). El hallazgo de estos signos permiten predecir la condición de alergia, afirmación sostenida desde los mecanismos fisiopatogénicos de la Rinitis Alérgica⁽²²⁾.

Se observa que la Rinitis Alérgica esta íntimamente relacionado al Asma; a su vez, los niños que padecían Asma presentaron una asociación significativa con las pruebas cutáneas positivas para aeroalergenos ($p<0,04$) y con el número de eosinófilos en sangre ($p<0,03$). Estos datos permiten inferir en la importancia que la atopia tiene en la génesis de la enfermedad alérgica de la vía aérea^(10,18,20) y en el concepto de que es la enfermedad alérgica una patología sistémica⁽²⁸⁾.

En conclusión se observó que el 90% de los niños estudiados presentaban antecedentes familiares de alergia y existe una prevalencia elevada de asma, Sinusitis y Otitis Secretora en los niños que padecen Rinitis Alérgica. El síntoma más frecuente fue el estornudo en salva y la secreción serosa y se encontró asociación positiva entre Rinitis Alérgica y tos. Se asoció mucosa nasal pálida y cornetes edematosos a la condición de alergia, adquiriendo este hallazgo una relevante importancia clínica. Respecto a las pruebas cutáneas de lectura inmediata, *Dermatofagoides pteronissimus* y *Alternaria sp* fueron los antígenos más prevalentes y se encontró relación entre sensibilidad a los aeroalergenos y la presencia de Asma. Además existe asociación positiva entre el valor de eosinófilos en sangre y la presencia de asma. Por último, destacamos que evaluar un niño con Rinitis Alérgica implica reconocer la verdadera magnitud del problema.

AGRADECIMIENTOS

A las autoridades de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba por las facilidades brindadas. Al Prof. Ignacio Candiotti, profesor de la Cátedra de Inglés, a la Srta. Claudia Carbonel y la Sra. Carolina Bornand, secretarías del Servicio de Alergia e Inmunología, por su colaboración en nuestro trabajo.

Al Dr. Armaldo Mangueaud, profesor en estadística, por la asesoría brindada en el desarrollo del protocolo y análisis estadístico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salmún N, Cerqueiro C, Kohan M, Neffen HE, et al. Rhinitis incidence and risk factors in Argentine children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(1 Pt 2):S139.
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *Lancet* 1998;351:1225-1232.
3. Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(suppl):S773-S780.
4. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:45-53.
5. Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis: Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:3-8.
6. Newacheck PW, Stoddard JJ. Prevalence and impact of multiple childhood chronic illnesses. *J Pediatrics* 1994;124:40-48.
7. Alles R, Parikh A, Hawk L, Darby Y, Romero JN, et al. The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 102±106.
8. James AL, Pare' PD, Hogg JC et al. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 139:242-246.
9. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA et al. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatr Pulmonology* 1998; 25:1-17.
10. Bousquet J. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA). *J Allergic Clin Immunol* 2001; 108:s147-336.
11. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:661-75.
12. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:s201-205.
13. Simons FE. Allergic rhinobronchitis: The asthma - allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 534 - 540.
14. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:s9 - 15.
15. Corey JP, Adham RE, Abbas AH, Seligman I. The Role of IgE - Mediated Hypersensitivity in Otitis Media with Effusion. *Am J Otolaryngol* 1994; 15: 138-144.
16. Kaliner M. Rhinosinusitis: The Role of the Allergist in Diagnosis and Treatment. *Aci International* 1998; 10: 141-148.
17. Borish L, Schmaling K, Diclementi JD, Streib J, Negri J, et al. Chronic Fatigue Syndrome: Identification of Distinct Subgroups on the Basis of Allergic and Psychologic Variable. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:222-230.
18. Saranz RJ, Lozano A, Alvarez JS, Croce S, Croce VH. Factors Associated to Bronchial Hyperresponsiveness in Children and Adolescents with Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(1):418.
19. Lozano A, Alvarez RJ, Saranz RJ, Croce S, Grenat AR, et al. Respuesta Nasal y Bronquial al Ejercicio: similitudes y diferencias. *Alerg Inmunol Clin* 2002; 19:22-26.

20. Togias A. Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1171-83
21. Bousquet J, Vignola AM, Demoli P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706
22. Dahl R, Mygind N. Mechanisms of airflow limitation in the nose and lungs *Clinical and Experimental Allergy*. 1998; 28 (Suppl. 2): 17-25
23. Bachert C. Persistent rhinitis – allergic or nonallergic? *Allergy* 2004; 59 (Suppl. 76): 11-15
24. Naclerio R, Baroody F. Understanding the inflammatory processes in upper allergic airways disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (2)
25. Ciprandi G, Marseglia GL, Klersy C, Tosca MA. Relationships between allergic inflammation and nasal airflow in children with persistent allergic rhinitis due to mite sensitization. *Allergy* 2005; 60: 957-960
26. Steinke JW, Borish L. The role of allergy in chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 24 (2004) 45- 57
27. David P, Skoner. Complications of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S605-9
28. Denburg JA, Sehmi R, Saito H, Pil-Seob J, Inman MD, et al. Systemic aspects of allergic disease: bone marrow responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S242-6.