

Επιπλοκές της αλλεργικής ρινίτιδας στα παιδιά. Αναγνώριση, πρόληψη και θεραπεία

Δημήτρης Μήτσιας

Ειδ/νος Αλλεργιολογίας

Αλλεργιολογικό Τμήμα, Νοσ. Παίδων «Π.& Α. Κυριακού»

Εισαγωγή

Η αλλεργική ρινίτιδα (AR) είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος των ανώτερων αεροφόρων οδών και χαρακτηρίζεται από συμπτώματα που σχηματικά μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες (λόγω διαφορετικής παθοφυσιολογίας και θεραπευτικής προσέγγισης). Η πρώτη περιλαμβάνει την καταρροή, το ρινικό κνησμό και τους πταρμούς και η δεύτερη τη ρινική συμφόρηση. Τα συμπτώματα είναι παρόντα για δύο ή περισσότερες μέρες και για περισσότερο από μία ώρα στην πλειονότητα των ημερών.

Παρά το ότι δε θεωρείται σοβαρή νόσος, υπό την έννοια ότι τα συμπτώματά της συνήθως είναι αμβληγρά ή/και παροδικά, ο εξαιρετικά υψηλός επιπολασμός και η συσχέτιση με σειρά άλλων νοσημάτων, πρωτεύον μεταξύ των οποίων είναι το άσθμα, καθιστούν τη νοσηρότητα της AR ιδιαίτερα υψηλή. Άλλες νοσολογικές οντότητες συνδεόμενες με την AR είναι η παραρρινοκολπίτιδα και οι ρινικοί πολύποδες, η μέση ωτίτιδα με υγρό, η υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων, το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου καθώς και σειρά μαθησιακών ή άλλων ψυχοκοινωνικών δυσκολιών. Όλα αυτά θα αναλυθούν εκτενώς στη συνέχεια.

Σειρά επιδημιολογικών μελετών τοποθετεί τον επιπολασμό της AR στους ενήλικες στο 10-30% παγκοσμίως, ενώ για τα παιδιά το ποσοστό αυτό μπορεί να φτάσει και το 40%. Τα ποσοστά διαφοροποιούνται όταν η διάγνωση της AR είναι ιατρικά επιβεβαιωμένη με μέση συχνότητα 13-15% (1). Το ποσοστό αυτό με την πάροδο των ετών φαίνεται ότι στα περισσότερα κράτη έχει αυξητικές τάσεις (2). Περισσότερα από τα μισά παιδιά (περίπου 60%) διαγιγνώσκονται προ της ηλικίας των 6 ετών ενώ η επίπτωση κάτω των δύο ετών είναι μάλλον αμελητέα (3).

Αναφορικά με την εποχή εμφάνισης των συμπτωμάτων στους ενήλικες περίπου 40% περιγράφουν ολοετή συμπτωματολογία, 20% αμιγώς εποχική, ενώ το υπόλοιπο 40% έχει ολοετή συμπτώματα με εποχικές εξάρσεις (4). Στα παιδιά από την άλλη, το 60% αναφέρουν εποχικά συμπτώματα (πρωτίστως κατά την άνοιξη). Κύριος εκλυτικός

παράγοντας είναι οι γύρεις (σε ποσοστό >50%) και ακολουθεί η οικιακή σκόνη, τα γρασίδια, η αλλαγή του καιρού και τα επιθήλια των ζώων (1).

Σημειώνεται ότι ο διαχωρισμός σε εποχική και ολοετή AP, αν και χρησιμοποιήθηκε εκτενώς και για πολλά χρόνια, έχει τροποποιηθεί σε διαλείπουσα (intermittent) και επίμονη (persistent). Στην πρώτη περίπτωση τα συμπτώματα διαρκούν <4 ημέρες την εβδομάδα ή <4 συνεχόμενες εβδομάδες, ενώ η επίμονη ρινίτιδα διαρκεί >4 ημέρες την εβδομάδα και για >4 εβδομάδες. Η αλλαγή αυτή κρίθηκε απαραίτητη για σειρά λόγων όπως α. όλο και περισσότεροι ασθενείς είναι πολυευαισθητοποιημένοι (και επομένως μπορεί να έχουν χαρακτήρες εποχικής και ολοετούς κατανομής), β. ο νέος όρος «επίμονη» ρινίτιδα συμπεριλαμβάνει και μη αλλεργικές περιπτώσεις και γ. κλιματικές και γεωγραφικές ιδιαιτερότητες μεταβάλλουν την εποχικότητα των διαφόρων αλλεργιογόνων (5). Κυρίως όμως είναι η θεωρία της ελάχιστης επίμονης φλεγμονής στο επίπεδο των βλεννογόνων που υποδηλώνεται, έστω και υπαινικτικά, στη νέα κατηγοριοποίηση (6). Η AP αναλόγως της βαρύτητας των συμπτωμάτων μπορεί να είναι ήπια (φυσιολογικός ύπνος, σχολικές και εργασιακές επιδόσεις καθώς και καθημερινές δραστηριότητες) ή μέτρια/ σοβαρή (παρουσία ενός εκ των: διαταραχές ύπνου, περιορισμός των καθημερινών δραστηριοτήτων, μειωμένες εργασιακές ή σχολικές επιδόσεις, επίμονα ενοχλητικά συμπτώματα) (5).

Παθογένεια

Σχηματικά, η αλλεργική φλεγμονή χωρίζεται σε αντιδράσεις οξείας φάσης (early phase response – EPR) και χρόνιας ή καθυστερημένης φάσης (late phase response – LPR). Η AP χαρακτηρίζεται από τυπική εμφάνιση των σταδίων αυτών. Έτσι, μέσα σε διάστημα λεπτών από την έκθεση σε αλλεργιογόνο, αυτό γεφυρώνει μόρια IgE που βρίσκονται σε ευαισθητοποιημένα μαστοκύτταρα, τα οποία αποκοκκιώνονται και εκλύουν προσχηματισμένους (ισταμίνη, τρυπτάση) ή νεοσχηματιζόμενους μεσολαβητές (π.χ. πρωτεάσες, προσταγλανδίνες, κυστεϊνικά λευκοτριένια και κυτταροκίνες), με αποτέλεσμα την επαγωγή πρώιμων συμπτωμάτων ρινίτιδας όπως καταρροή, πταρμοί, κνησμός και σε ένα βαθμό η συμφόρηση. Παράλληλα, διηθείται ο βλεννογόνος με φλεγμονώδη κύτταρα όπως βασεόφιλα, ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και νεοσχηματισμένα μαστοκύτταρα, που με τη σειρά τους επάγουν την καθυστερημένη αντίδραση που χαρακτηρίζεται κυρίως από ρινική συμφόρηση (7).

Η αντίδραση κατά τη διάρκεια μιας εποχής έκθεσης σε αλλεργιογόνα, είναι ένα δυναμικό φαινόμενο, κατά το οποίο συμβαίνουν αλλαγές που καταλήγουν σε

αυξημένο αριθμό και διεγερσιμότητα των μαστοκυττάρων (φαινόμενο priming). Σύμφωνα με αυτό το από παλιά περιγεγραμμένο φαινόμενο, με την πρόοδο της εποχής το απαιτούμενο ποσό αλλεργιογόνου που χρειάζεται προκειμένου να επιτευχθεί αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, και συνακόλουθη κλινική εκδήλωση, είναι όλο και μικρότερο (8). Θα πρέπει να τονιστεί ότι αν και ο ρόλος των μαστοκυττάρων στην EPR είναι σημαντικότερος, κατά την LPR κύτταρα όπως τα βασεόφιλα και τα ηωσινόφιλα φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερο ρόλο (9).

Τα αλλεργιογόνα, εκτός της πρόσδεσης σε μόρια IgE πάνω στα ευαισθητοποιημένα μαστοκύτταρα, συμπεριφέρονται ως κλασικά ξένα αντιγόνα τα οποία κινητοποιούν την φυσική ανοσία. Δηλαδή προσλαμβάνονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen presenting cells – APC), κυρίως δενδριτικά αλλά και μονοκύτταρα/μακροφάγα και B κύτταρα, τα οποία ενεργοποιούνται και παράγουν κυτταροκίνες που χαρακτηρίζουν τη μη ειδική ανοσία όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNF. Η ενεργοποίηση των APC συνεπάγεται το σχηματισμό βοηθητικών T helper κυττάρων τα οποία στην περίπτωση της αλλεργικής φλεγμονής ανήκουν στα Th2, επάγοντας την παραγωγή κυτταροκινών όπως η IL-4, η IL-5, η IL-9, η IL-13 και ο TGF-β² αυτές με τη σειρά τους αυξάνουν την παραγωγή, χημειοταξία και ενεργοποίηση ηωσινοφίλων, βασεόφιλων και μαστοκυττάρων.

Η κορύφωση των συμπτωμάτων της AP ακολουθεί χρονικά τη μέγιστη έκθεση σε αλλεργιογόνο, όμως αυτά εμμένουν ακόμα και μετά την κατακόρυφη πτώση των επιπέδων του αλλεργιογόνου στο περιβάλλον (10). Αυτή η χρονική υστέρηση αντικατοπτρίζει ακριβώς το χρόνο που χρειάζεται ώστε να σχηματιστεί ο ηωσινοφιλικός πληθυσμός. Αυτός περιλαμβάνει τόσο παραγωγή και είσοδο νέων ηωσινοφίλων από το μυελό των οστών (η επίδραση της IL-5 στη διαδικασία αυτή είναι ισχυρή), όσο και στην απευθείας διαφοροποίηση πρώιμων stem cells που βρίσκονται στους φλεγμαίνοντες ιστούς (11).

Τα ηωσινόφιλα παράγουν πολλούς προφλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (eosinophil cationic protein – ECP), ηωσινοφιλική υπεροξειδάση (eosinophil peroxidase – EPO), κύρια βασική πρωτεΐνη (major basic protein – MBP), IL-3, IL-5, GM-CSF και PAF και κυστεϊνικά λευκοτριένια. Ο ρόλος των τελευταίων επιβεβαιώνεται μέσω ρινικών προκλήσεων και προκαλούν τόσο καταρροϊκά συμπτώματα όσο και συμφόρηση (12). Κυρίως, όμως, συμμετέχουν ενισχυτικά στην ηωσινοφιλική φλεγμονή μέσω αυξημένης παραγωγής, χημειοταξίας

και προσκόλλησης και μειωμένης απόπτωσης των ηωσινοφίλων στο ρινικό βλεννογόνο (13,14).

Με την πρόοδο της αλλεργικής απάντησης, παρατηρείται μετατόπιση του «βάρους» της φλεγμονής από την προερχόμενη κυρίως από τα μαστοκύτταρα ισταμίνη στο πιο «κυτταρικό» περιβάλλον της LPR. Απότοκα αυτών είναι δύο πολύ σημαντικά δεδομένα που επικυρώνονται από την κλινική πράξη: πρώτον, τα πρώιμα συμπτώματα της ρινίτιδας είναι τα αγγειοκινητικά (καταρροή, πταρμοί, κνησμός) που με το χρόνο δίνουν τη θέση τους στην ρινική συμφόρηση. Δεύτερον, η θεραπευτική δράση των αντισταμινικών σταδιακά μειώνεται αντικατοπτρίζοντας την ολοένα και μικρότερη συμμετοχή της ισταμίνης στην παθογένεια της «χρονίζουσας» ρινίτιδας. Τα ενδορρινικά κορτικοειδή με τη γενικευμένη ανοσοκατασταλτική τους δράση (η οποία είναι ιδιαίτερα ισχυρή στα ηωσινόφιλα) σαφώς έχουν μεγαλύτερη θέση. Τέλος, οι αναστολείς των λευκοτριενίων αν και μικρότερης ισχύος δρουν και στις δύο φάσεις της φλεγμονής (15). Αναλυτικά η θεραπευτική προσέγγιση θα περιγραφεί παρακάτω.

Συνυπάρχουσες νόσοι

Η AP είναι οργανοειδική εκδήλωση της εν γένει αλλεργικής νόσου και επομένως θα πρέπει να θεωρείται στα πλαίσια μιας γενικευμένης συστηματικής φλεγμονής. Αυτό επιβάλλει άλλωστε η, ιδιαίτερα στον παιδιατρικό πληθυσμό, πολύ σπάνια εύρεση μεμονωμένα συμπτωμάτων AP (16). Η λίστα των συνυπαρχουσών νοσολογικών οντοτήτων είναι ιδιαίτερα εκτενής (πίνακας 1).

Αλλεργική ρινίτιδα στα παιδιά και συνυπάρχουσες διαταραχές
<ul style="list-style-type: none">• Επιπεφυκίτιδα• Φαρυγγίτιδα• Παραρρινοκολπίτιδα• Άσθμα• Έκζεμα (ατοπική δερματίτιδα)• Μέση ωτίτιδα• Υπερτροφία αδενοειδών / αποφρακτική άπνοια ύπνου• Διαταραχές λόγου• Αδυναμία ανάπτυξης (failure to thrive)• Μειωμένη ποιότητα ζωής

Πίνακας 1. Αλλεργική ρινίτιδα και συνυπάρχουσες νόσοι στα παιδιά (τροποποιημένο από 16)

Άσθμα

Η συσχέτιση AP και άσθματος έχει εδραιωθεί εδώ και αρκετά χρόνια μετά από σειρά επιδημιολογικών μελετών που έδειξαν αυξημένο επιπολασμό άσθματος σε ασθενείς με AP (17-20). Η αλληλεπίδραση αυτή δείχθηκε με σαφήνεια σε πειραματικές μελέτες όπου ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, όταν προκλήθηκαν με το ειδικό αλλεργιογόνο στο οποίο ήταν ευαισθητοποιημένοι, κατεγράφησαν φλεγμονώδεις αλλαγές τόσο στους ανώτερους όσο και τους κατώτερους αεραγωγούς. Η αύξηση μορίων προσκόλλησης, η διήθηση από ηωσινοφιλα και η επαγωγή βρογχικής υπεραπαντητικότητας, παρά τη μη επαφή του αλλεργιογόνου με τους βρόγχους, ενισχύουν τη θεωρία σύμφωνα με την οποία ο ρινικός και ο βρογχικός βλεννογόνος θα πρέπει να θεωρούνται ως ένα συνεχές και ενιαίο όργανο (21).

Σύμφωνα με τον επικρατέστερο μηχανισμό σχετικά με την αλληλεπίδραση AP και άσθματος, έκθεση ατόμων ευαισθητοποιημένων στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο συνεπάγεται ενεργοποίηση πλειάδας κυτταρικών πληθυσμών μεταξύ των οποίων τα Th2 λεμφοκύτταρα. Υποπληθυσμός αυτών μεταναστεύει στο μυελό των οστών όπου επάγεται ο πολλαπλασιασμός και η παραγωγή βασεόφιλων, μαστοκυττάρων και κυρίως ηωσινοφίλων. Τα κύτταρα αυτά από την κυκλοφορία θα περάσουν σε οποιοδήποτε ιστό έχει αφενός έκφραση μορίων προσκόλλησης κατάλληλων για αυτά (όπως το VCAM-1 που προσδένει το VLA-4 των ηωσινοφίλων) και αφετέρου χημειοτακτικών μορίων όπως η ηωταξίνη-1. Τέτοιοι ιστοί είναι οι παραρρίνιοι κόλποι (παραρρινοκολπίτιδα) και οι βρόγχοι (άσθμα).

Εναλλακτικά σενάρια

Έχει διατυπωθεί εξάλλου μία σειρά άλλων πιθανών αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών που συνδέουν την αλλεργική ρινίτιδα με το άσθμα όπως το ρινοβρογχικό αντανακλαστικό (nasobronchial reflex). Σύμφωνα με αυτό ερεθιστικοί παράγοντες, αλλεργιογόνα ή ακόμα και έκθεση σε κρύο προκαλούν αντανακλαστικά βρογχόσπασμο (22-24). Η θεωρία αυτή, όμως, δύσκολα εξηγεί το γεγονός ότι η ανάπτυξη ή η έξαρση του άσθματος είναι πρωτίστως ηωσινοφιλική/Th2 υπόθεση.

Εναλλακτικά, η ρινική συμφόρηση προκαλεί αυξημένη στοματική αναπνοή και κατ'επέκταση έκθεση των κατώτερων αεραγωγών σε κρύο ή/και αλλεργιογόνα αφού παρακάμπτεται ο θερμορυθμιστικός και διηθητικός ρόλος της ρινός. Φαίνεται ότι τέτοιου είδους συμπτωματολογία μπορεί να υπάρξει, σε ασθενείς όμως με ήδη προϋπάρχουσα βρογχική υπεραπαντητικότητα (25,26).

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον μηχανισμός είναι αυτός στον οποίο εμπλέκονται οι ρινοϊοί. Έχει δειχθεί ότι ασθενείς με AP (ακόμα και ασυμπτωματικοί) έχουν αυξημένα επίπεδα του μορίου προσκόλλησης ICAM-1 στο ρινικό βλεννογόνο. Το ICAM-1 είναι ο υποδοχέας για τους ρινοϊούς και επομένως ασθενείς με AP είναι πιθανά περισσότερο εύάλωτοι σε λοίμωξη από το συγκεκριμένο ιό, που ταυτόχρονα αποτελεί το κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα έξαρσης του άσθματος σε παιδιά και ενήλικες (27,28).

Τέλος, η οπισθορινική ροή φλεγμονωδών κυτταροκινών και άλλων μεσολαβητών από το ρινοφάρυγγα στους κατώτερους αεραγωγούς έχει προταθεί, μετά από μελέτες σε πειραματόζωα, ότι προκαλεί φλεγμονή και βρογχόσπασμο. Στον άνθρωπο, ωστόσο, δεν υπάρχουν ενδείξεις λειτουργίας αυτού του μηχανισμού (29-31).

Συγχετικός (confounding) ρόλος ρινίτιδας σε άσθμα

Ο ρόλος της AP στην παθογένεια του άσθματος και των εξάρσεων του είναι αναμφισβήτητος. Καθώς, όμως, ο βήχας είναι κοινό σύμπτωμα και των δύο νοσολογικών οντοτήτων χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη διαφορική τους διάγνωση ώστε να αποφευχθεί αλόγιστη αντιασθματική αγωγή σε παιδιά. Η σωστή παρακολούθηση με εκτίμηση και άλλων παραμέτρων, κλινικών και εργαστηριακών, της βαρύτητας του άσθματος αποτρέπει ενδεχόμενα θεραπευτικά λάθη (16).

Δυσλειτουργία ευσταχιανής - μέση ωτίτιδα με υγρό

Η θεώρηση του επιθηλίου των ανώτερων αεραγωγών ως ενιαίου και η εξ αυτής δυνατότητα εμφάνισης αλλεργικών συμπτωμάτων όπου αυτό βρίσκεται, εύλογα οδηγεί στην συνύπαρξη AP και δυσλειτουργίας της ευσταχιανής σάλπιγγας. Απότοκη της τελευταίας η πολύ συχνή στον παιδιατρικό πληθυσμό μέση ωτίτιδα με υγρό (otitis media with effusion – OME) καθώς είναι γνωστός ο ρόλος της ευσταχιανής στον αερισμό και τον καθαρισμό της κοιλότητας του μέσου αυτιού μέσω της βλεννοκροσσωτής κίνησης του επιθηλίου της (32).

Σε ασθενείς με AP, το επιθήλιο στο ρινοφάρυγγικό άκρο της ευσταχιανής φλεγμαίνει και είναι οιδηματώδες (33,34) και, σε συνδυασμό με την αρνητική πίεση που προκύπτει στο μέσο αυτί, οδηγεί σε OME. Ρινικές προκλήσεις με ειδικά αλλεργιογόνα αλλά και μελέτες εποχικότητας έχουν αποδείξει τα παραπάνω (35,36). Δεν είναι σαφής ωστόσο ο μηχανισμός με τον οποίο γίνεται αυτή η συνδιέγερση αν πρόκειται δηλαδή για εναπόθεση των αλλεργιογόνων στο βλεννογόνο της

ευσταχιανής σάλπιγγας με αποτέλεσμα τοπική αλλεργική φλεγμονή ή αν είναι απότοκη της συστηματικής φλεγμονής του αναπνευστικού επιθηλίου (μηχανισμός ανάλογος του άσθματος).

Η OME παραμένει μια από τις συχνότερες παθήσεις στα παιδιά καθώς υπολογίζεται ότι μέχρι την ηλικία των 3 ετών 80% θα έχει τουλάχιστον ένα επεισόδιο – τα μισά από αυτά θα έχουν >3 επεισόδια. Χρόνια χαρακτηρίζεται αν έχει διάρκεια >3 μήνες ή αν σε διάστημα 12 μηνών έχει >6 υποτροπές (37). Ωτοσκόπηση και τυμπανόγραμμα αποτελούν τα κύρια διαγνωστικά εργαλεία. Η φύση της φλεγμονής φαίνεται ότι έχει αλλεργικά στοιχεία καθώς όλοι οι χαρακτηριστικοί μεσολαβητές/κυτταροκίνες αυτής (π.χ. IL-5, ECP και MBP) είναι παρόντες (38,39). Επιπλέον είναι σαφές ότι υγρό από το μέσο αυτί ατοπικών ασθενών έχει περισσότερα ηωσινόφιλα και κύτταρα που παράγουν IL-4 και IL-5 από ότι μη ατοπικοί (33).

Στη βιβλιογραφία τα ποσοστά των ασθενών με μέση ωτίτιδα και συνυπάρχουσα AP ή/και άλλη αλλεργική νόσο (π.χ. άσθμα, έκζεμα) είναι πολύ υψηλά (40-42). Δεδομένου, ωστόσο, ότι οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν γίνει σε αλλεργιολογικά τμήματα και είναι χωρίς ομάδες ελέγχου, ενδεχόμενο συστηματικό σφάλμα θα πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψη καθώς αμιγώς ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις είναι επίσης σημαντικότατος προδιαθεσικός παράγοντας. Ωστόσο, ιδιαίτερα σε παιδιά με υποτροπές OME θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για υποκείμενη AP ή/και άσθμα.

Υπερτροφία αδενοειδών

Οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις φαίνεται να αυξάνονται σημαντικά μέχρι τα 5-6 έτη και να μειώνονται μέχρι τα 8-9 έτη (43). Υπερτροφία αυτών προκαλεί ρινική απόφραξη, στοματική αναπνοή και ροχαλητό που οδηγεί σε χαρακτηριστικό αδενοειδές προσωπείο, καθώς και σε αποφρακτική άπνοια ύπνου (obstructive sleep apnea – OSA) στις ακραίες μορφές της. Λόγω της κοινής συμπτωματολογίας με την αλλεργική (κυρίως επίμονη) ρινίτιδα οι δύο αυτές νόσοι πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκονται.

Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη υπερτροφίας των αδενοειδών είναι μικροβιακοί παράγοντες, όπως μύκητες, και εξωγενή ερεθίσματα, όπως ο καπνός του τσιγάρου. Ο ακριβής ρόλος της AP στην υπερτροφία των αδενοειδών δεν είναι γνωστός. Έχει δειχθεί, ωστόσο, ότι το ατοπικό/αλλεργικό προφίλ οδηγεί σε αυξημένο

αριθμό ηωσινοφίλων, κυττάρων Langerhans καθώς και κυττάρων που παράγουν IL-4 και IL-5 στους αδenoειδείς ιστούς (33).

Αντικρουόμενα αποτελέσματα υπάρχουν (44) και ενισχύονται από το γεγονός ότι καλές μελέτες για το ρόλο των αντισταμινικών στην υπερτροφία των αδenoειδών δεν υπάρχουν. Το γεγονός ότι τα ενδορρινικά στεροειδή μειώνουν το μέγεθος των αδenoειδών (σε ατοπικά και μη παιδιά) θα μπορούσε να αποδοθεί στην αντιφλεγμονώδη και όχι την «αντιαλλεργική» τους δράση. Σε κάθε περίπτωση πάντως, σε ασθενείς με υπερτροφία αδenoειδών θα πρέπει να αναζητάται ενδεχόμενο ιστορικό AP και, επί θετικού, να αξιολογούνται με δερματικές δοκιμασίες και RAST (32). Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου ποσοστού ατοπίας σε παιδιά με ροχαλητό καθώς και αυξημένης πιθανότητας OSA σε ατοπικά παιδιά σε σχέση με μη ατοπικά (45).

Παραρρινοκολπίτιδα

Η παραρρινοκολπίτιδα αποτελεί από τις πιο συχνές παιδιατρικές διαγνώσεις. Οι ηθμοειδείς, οι μετωπιαίοι κόλποι και τα ιγμόρεια παροχετεύονται μέσω του συμπλέγματος οστέινων στομίων (osteomeatal complex) μεταξύ μέσης και κάτω ρινικής κόγχης. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι ιογενείς λοιμώξεις (κυρίως για την οξεία – λίγες ενδείξεις για τη χρόνια), η AP, η έκθεση σε καπνό, η κυστική ίνωση και η δυσκινησία των κροσσών, ανοσοανεπάρκειες και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (46).

Ο μηχανισμός με τον οποίο η AP προδιαθέτει σε παραρρινοκολπίτιδα είναι ανάλογος με την μέση ωτίτιδα. Δυσλειτουργία του επιθηλίου του ρινικού βλεννογόνου της περιοχής αυτής και οίδημά του οδηγεί σε μειωμένη παροχέτευση των κόλπων και αποικισμό τους με μικροβιακά στελέχη. Το ενδεχόμενο απευθείας εισόδου αλλεργιογόνου στις κοιλότητες των κόλπων και έναρξη αλλεργικής φλεγμονής in situ εξ αυτού δεν αποδεικνύεται πειραματικά (47). Η συλλογή υγρού από τους κόλπους όμως ασθενών με χρόνια παραρρινοκολπίτιδα αποκαλύπτει αλλεργικούς μεσολαβητές και κυτταροκίνες καθώς και ηωσινόφιλα υποδηλώνοντας σαφώς ότι εκτός των φλεγμονωδών συμμετέχουν και αλλεργικές αντιδράσεις (48,49).

Η παραρρινοκολπίτιδα χαρακτηρίζεται ως *οξεία/διαλείπουσα* όταν οξέως υπάρχουν δύο εκ των: συμφόρηση, πρόσθια ή οπισθορρινική καταρροή, προσωπικό άλγος στη πλήξη (ή και χωρίς αυτή) και μείωση/απώλεια όσφρησης που διαρκεί <12 εβδομάδες. Κοινό κρυολόγημα (ιογενής) χαρακτηρίζεται όταν η διάρκεια των συμπτωμάτων

είναι <10 ημέρες. Αντίθετα, αν επιδεινώνεται μετά από 5 ημέρες ή διαρκεί >10 ημέρες (και βέβαια <12 εβδομάδες) τότε χαρακτηρίζεται ως μη ιογενής. Ως χρόνια/εμμένουσα χαρακτηρίζεται η παραρρινοκολπίτιδα εκείνη που τα παραπάνω συμπτώματα (συν σκούρα ή πρασινόχροη πυώδης εκροή) διαρκεί >12 εβδομάδες. Και στις δύο περιπτώσεις το ιστορικό θα πρέπει να αναζητά συμπτώματα αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας όπως κνησμός, υδαρής καταρροή, παρμμοί ή/και κνησμώδη βλέφαρα με δακρύρροια (50). Ανάλογες, με μικρές διαφορές, είναι και οι Αμερικάνικες κατευθυντήριες γραμμές (51). Η διάγνωση τίθεται κυρίως κλινικά. Εκτός των τοπικών συμπτωμάτων που προαναφέρθηκαν, μπορεί να υπάρχει άλγος στο λαιμό, δυσφωνία ή βήχας και συστηματικά κακουχία, κόπωση και πυρετός. Κυτταρολογική εξέταση ρινικού επιχρίσματος είναι χρήσιμη αλλά όχι ιδιαίτερα ευαίσθητη. Απεικονιστικά οι απλές ακτινογραφίες πρέπει να αποφεύγονται. Σε σοβαρές, επιπλεγμένες περιπτώσεις ή σε αποτυχία της θεραπείας συνίσταται αξονική σπλαγγχικού κρανίου. Αυτή, άλλωστε, θα κατευθύνει και ενδεχόμενη χειρουργική παρέμβαση (52). Βιοψίες λαμβάνονται στις σπάνιες περιπτώσεις αναζήτησης αιτίων όπως μυκητιάσεις, κοκκιοματώδεις νόσοι κ.λπ. Τέλος, εξέταση με ρινικό FeNO λειτουργεί υποστηρικτικά στη διάγνωση αλλά δεν αποτελεί απαραίτητη εξέταση (53) Μελέτες που αποτιμούν το ποσοστό της αλλεργικής ρινίτιδας σε ασθενείς με οξεία παραρρινοκολπίτιδα είναι περιορισμένα (54) ενώ προοπτικές μελέτες που να το αποδεικνύουν στέρεα ακόμη δεν υπάρχουν (55). Ανάλογη σύγχυση επικρατεί και αναφορικά με τη χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, εν μέρει εξαιτίας του ότι απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η αξονική, δεν είναι ειδικές ή διαφοροδιαγνωστικές για τις δύο αυτές νόσους (56-59).

Θεραπευτικά, η οξεία παραρρινοκολπίτιδα αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικά συνήθως για 14 ημέρες, αν και πολλοί υποστηρίζουν διάρκεια συν 7 ημέρες από την πλήρη ύφεση της συμπτωματολογίας. Ενδορρινικά στεροειδή, ρινικές πλύσεις και αποσυμφορητικά μάλλον βοηθάνε στην ταχύτερη θεραπεία ειδικά σε ασθενείς με ατοπικό υπόστρωμα. Η θεραπεία της χρόνιας παραρρινοκολπίτιδας είναι πιο ασαφής. Εδώ, η χρήση αντιβιοτικής αγωγής είναι διφορούμενη καθώς υποστηρίζεται ότι, στον παιδιατρικό πληθυσμό, ο επιπολασμός μικροβιακής χρόνιας παραρρινοκολπίτιδας είναι ιδιαίτερα χαμηλός. Αν παρόλα αυτά χορηγηθούν, το χρονικό διάστημα θα πρέπει να είναι 3-6 εβδομάδες και να περιλαμβάνει κάλυψη για αναερόβια. Αντίθετα, τα ενδορρινικά στεροειδή είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά καθώς ελέγχουν το αλλεργικό μέρος της φλεγμονής που φαίνεται ότι είναι και το πιο σημαντικό. Τέλος,

ενδεδειγμένα θα πρέπει να αναζητούνται ενδεχόμενα ανατομικά αίτια της χρονιότητας (υπερτροφία αδενοειδών, πολύποδες, σκολίωση ρινικού διαφράγματος) και να αντιμετωπίζονται χειρουργικά εφόσον έχει γίνει κάθε προσπάθεια συντηρητικής αντιμετώπισης (51).

Αξίζει να σημειωθεί ότι όπως η AP είναι προδιαθεσικός παράγοντας για εμφάνιση παραρρινοκολπίτιδας και άσθματος, έτσι και η παραρρινοκολπίτιδα προδιαθέτει σε άσθμα και μέση ωτίτιδα. Αν και δεν υπάρχει απευθείας αιτιολογικός παράγοντας, αριθμός μελετών, τόσο σε παιδιά όσο και ενήλικες, δείχνουν ότι φαρμακευτική ή χειρουργική αντιμετώπιση της πρώτης προκαλεί αντικειμενική και υποκειμενική βελτίωση του άσθματος.

Ρινικοί πολύποδες

Στα πλαίσια της χρόνιας παθολογίας των παραρρίνιων κόλπων εντάσσονται και οι ρινικοί πολύποδες οι οποίοι περιγράφονται συχνότατα σε συνδυασμό με τη χρόνια παραρρινοκολπίτιδα (50). Θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα οιδήματος και προβολής του βλεννογόνου των κόλπων στην ρινική κοιλότητα, ο δε παθογενετικός μηχανισμός εμπλέκει (όπως και στην AP) τόσο τα ηωσινόφιλα όσο και μεσολαβητές όπως η IL-5 και τα λευκοτριένια. Παρόλα αυτά η συσχέτιση πολυπόδων και AP δεν αποδεικνύεται επιδημιολογικά από όλες τις μελέτες. Μόνο μία μελέτη δείχνει ύφεση συμπτωμάτων μετά από λήψη σετιριζίνης και αυτή αφορούσε σε ασθενείς μετά από εγχείριση εκτομής πολυπόδων (60).

Σύμφωνα με τη θεωρία της «τοπικής αλλεργικής φλεγμονής» αποικισμός με στελέχη *Staphylococcus aureus*, τοξίνη του οποίου δρα ως υπεραντιγόνο, συνοδεύεται από πολυκλωνική B κυτταρική ενεργοποίηση και κατ'επέκταση IgE παραγωγή. Η παραγωγή αυτή καθώς περιορίζεται στο ρινικό βλεννογόνο και δεν είναι συστηματική δεν ανιχνεύεται στο αίμα ή με δερματικές δοκιμασίες νυγμού. Ανάλογη δράση πιθανολογείται ότι έχουν και μύκητες όπως *Alternaria* και *Penicillium* (32).

Κόπωση και μαθησιακές δυσκολίες

Οι διαταραχές του ύπνου που προαναφέρθηκαν και οι οποίες πολύ συχνά συνοδεύουν την AP (κυρίως τη ρινική συμφόρηση) προκαλούν συμπτώματα και κατά τη διάρκεια της ημέρας, Στους ενήλικες αυτό μεταφράζεται ως κόπωση και υπνηλία, ενώ στους εφήβους και τα παιδιά ως αδυναμία συγκέντρωσης και εκτέλεσης των σχολικών εργασιών. Τα παραπάνω περιλαμβάνονται στους όρους absenteeism (όπου υπάρχει

αυξημένη απουσία από το σχολείο ή το επαγγελματικό περιβάλλον) και presenteeism (όπου η αποδοτικότητα παρά τη φυσική παρουσία είναι ιδιαίτερα μειωμένη). Ενδιαφέρον παρουσιάζει μελέτη στην οποία η συνολική ακαδημαϊκή ικανότητα επηρεάζεται από την AP, ιδιαίτερα δε αν γίνεται χρήση αντισταμινικών πρώτης γενιάς. Αντίθετα φαίνεται ότι χρήση αντισταμινικών δεύτερης γενιάς βελτιώνει μερικώς τις μαθησιακές ικανότητες παιδιών με AP (16).

Θεραπεία

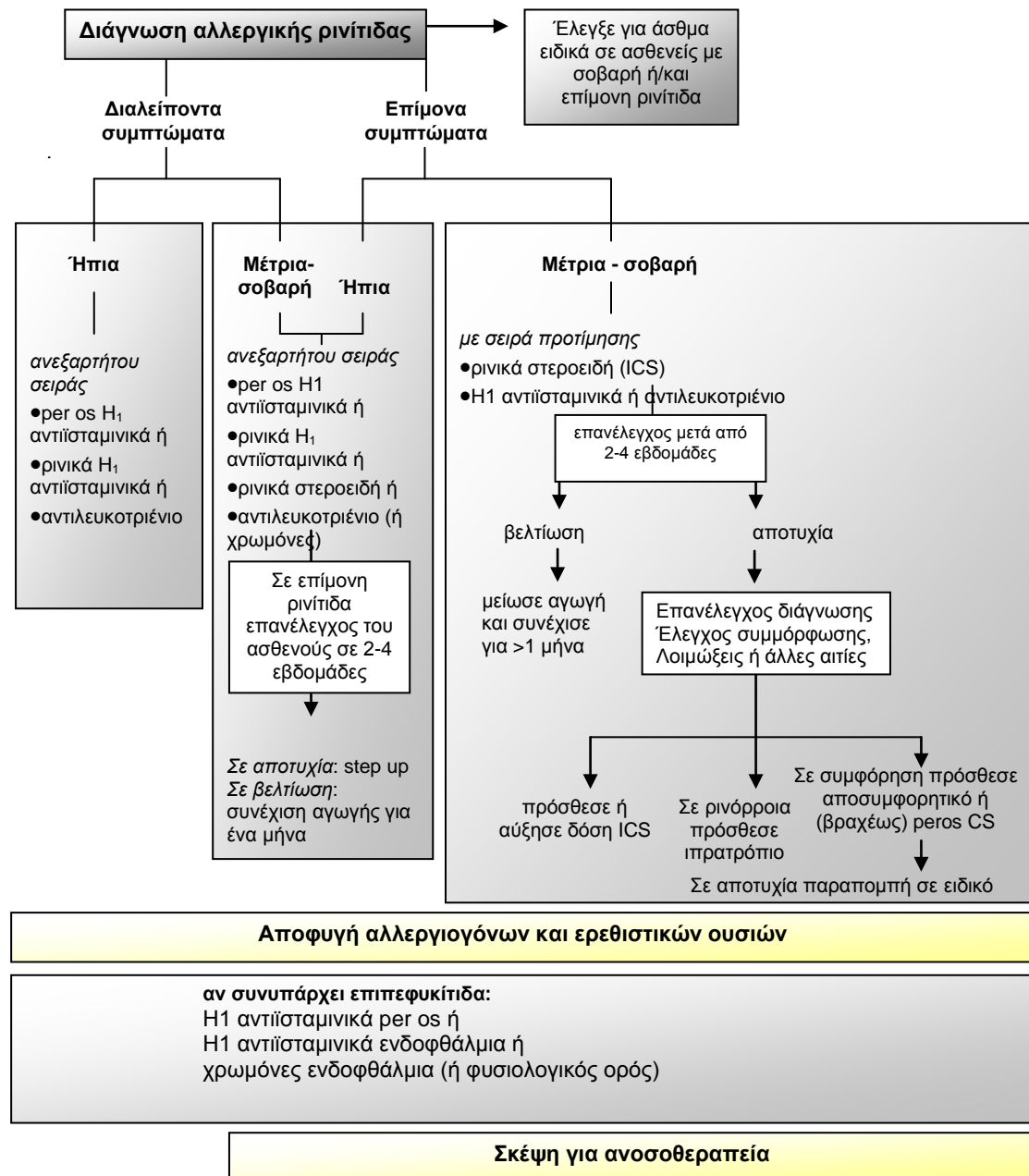
Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες τα σκευάσματα που κυρίως έχουν θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας ανήκουν σε τρεις κατηγορίες (5).

Πρώτον, τα αντισταμινικά πρώτης και κυρίως δεύτερης γενιάς. Η αποτελεσματικότητα στα πρώιμα αγγειοκινητικά συμπτώματα της ρινίτιδας (αυτά δηλαδή που χαρακτηρίζονται από αυξημένη καταρροή, κνησμό και παρμούς) είναι ιδιαίτερα υψηλή. Τονίζεται ότι σε περιπτώσεις εποχικής ρινίτιδας η προεποχική έναρξη της αγωγής φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα σημαντική προκειμένου οι υποδοχείς ισταμίνης να είναι κατειλημμένοι από το αντισταμινικό όταν αρχίσει η πρώτη έκθεση στο αλλεργιογόνο και η ακόλουθη αποκοκκίωση του μαστοκυττάρου.

Δεύτερον, τα ενδορρινικά στεροειδή (ICS). Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη χρόνια φάση της φλεγμονής η οποία κλινικά εκδηλώνεται κυρίως ως ρινική συμφόρηση. Μεγάλης σημασίας είναι ο ταυτόχρονος έλεγχος των συνοδών νόσων όπως η χρόνια παραρρινοκολπίτιδα και η μέση ωτίτιδα με υγρό. Δεν είναι τυχαίο ότι τα ενδορρινικά στεροειδή έχουν επίσης κύρια θέση στη θεραπεία της υπερτροφίας των αδενοειδών (ιδίως προεγχειρητικά), καθώς και στον πιθανό ρόλο τους στην αντιμετώπιση εκδηλώσεων μη ειδικής βρογχικής υπεραπαντητικότητας όπως π.χ. σε άσκηση, όπου δρα συνεργικά με την αντιασθματική αγωγή.

Ο ρόλος των λευκοτριενίων τόσο στην EPR όσο και τη LPR είναι σημαντικός και επομένως φάρμακα που αναστέλλουν τη δράση τους έχουν θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Στην εικόνα 1 φαίνεται συνοπτικά το προτεινόμενο θεραπευτικό πλάνο σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της ARIA 2008 ανάλογα με τη βαρύτητα της AP. Θεραπευτικό ρόλο, κυρίως στους ενήλικες, έχουν επίσης τα ρινικά (και όχι per os) αποσυμφορητικά όπως η οξυμεταζολίνη και η φαινυλεφρίνη καθώς είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά. Θα πρέπει, όμως, να χρησιμοποιούνται για περιορισμένο χρονικό διάστημα (μέχρι 5 ημέρες) εξαιτίας της πιθανότητας ιατρογενούς ρινίτιδας

(rhinitis medicamentosa) που προκαλεί χρόνια χρήση τους. Τέλος, κολλύρια με αντισταμινική δράση που δρουν και ως σταθεροποιητές των μαστοκυττάρων χρησιμοποιούνται υποστηρικτικά σε έντονη επιπεφυκίτιδα.

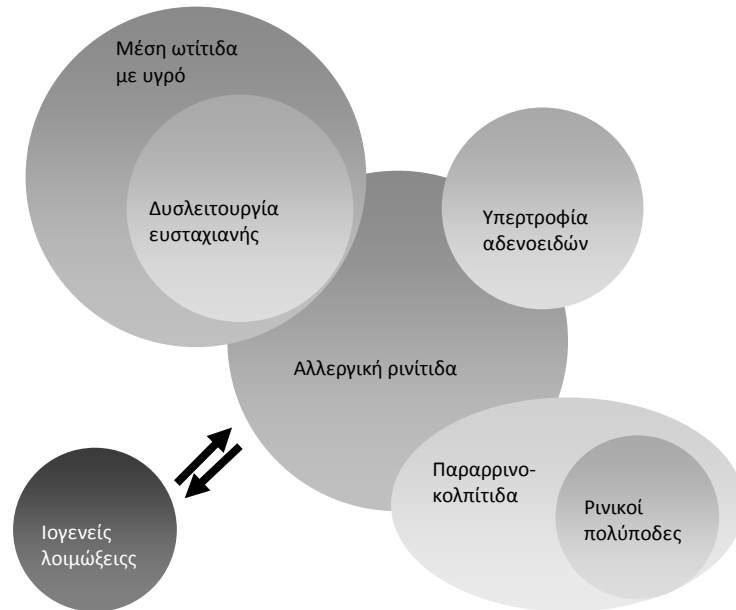


Εικόνα 1. Θεραπευτικός αλγόριθμος για την αλλεργική ρινίτιδα σύμφωνα με την ARIA 2008 (τροποποιημένο από 5).

Συμπεράσματα

Συνοπτικά, η AP είναι πάθηση με σημαντική συνολική νοσηρότητα και, ειδικά στον παιδιατρικό πληθυσμό, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως μέρος συστηματικής

νοσολογικής διεργασίας (εικόνα 2). Αν και ο αιτιολογικός της ρόλος απέχει πολύ από το να είναι σαφής, σε πολλές από τις νοσολογικές οντότητες που έχουν περιγραφεί, ο κλινικός ιατρός που έρχεται αντιμέτωπος με μία από αυτές θα πρέπει πάντα να αναζητά συμπτώματα ρινίτιδας. Ακολούθως, έλεγχος με δερματικές δοκιμασίες και αιματολογικές εξετάσεις θα οδηγήσει στα ενδεχόμενα αλλεργιογόνα και τη συνολική θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς.



Εικόνα 2. Σχηματικά οι αλληλεπιδράσεις της αλλεργικής ρινίτιδας και συνυπαρχουσών νοσολογικών οντοτήτων στα παιδιά (τροποποιημένο από 16).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, Mahr TA, Gordon BR, Sheth KK, Simmons AL, Wingertzahn MA, Boyle JM. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep;124(3 Suppl):S43-70
2. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. *Lancet.* 2006 Aug 26;368(9537):733-43.
3. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadendorf S, Luck W, Dannemann A, Bauer CP, Dorsch W, Forster J, Schmidt E, Schulz J, et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994;5(6 Suppl):19-25.
4. The burden of allergic rhinitis. Nathan RA. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 3-9
5. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. *Allergy.* 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160. Review.
6. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, Bagnasco M, Canonica GW. *J Allergy Clin Immunol.* 1995 Dec;96(6 Pt 1):971-9.
7. Allergic rhinitis: Understanding the process (a major contributor to health problems—and on the rise). Ledford DK, Lockey RF. *J Respir Dis* 1998;19:576-84.
8. Quantitative intranasal pollen challenge. II. Effect of daily pollen challenge, environmental pollen exposure, and placebo challenge on the nasal membrane. Connell JT. *J Allergy.* 1968 Mar;41(3):123-39
9. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. Naclerio RM, Proud D, Togias AG, Adkinson NF Jr, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Plaut M, Norman PS, Lichtenstein LM. *N Engl J Med.* 1985 Jul 11;313(2):65-70.
10. The cellular response of the human allergic mucosa to natural allergen exposure. Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L. *J Allergy Clin Immunol.* 1988 Dec;82(6):1046-54.

11. Systemic aspects of allergic disease: bone marrow responses. Denburg JA, Sehmi R, Saito H, Pil-Seob J, Inman MD, O'Byrne PM. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Nov;106(5 Suppl):S242-6
12. Mediators of nasal blockage in allergic rhinitis. Howarth PH. *Allergy.* 1997;52(40 Suppl):12-8.
13. Leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors reverse survival in eosinophils of asthmatic individuals. Lee E, Robertson T, Smith J, Kilfeather S. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jun;161(6):1881-6.
14. The effect of cysteinyl leukotrienes on growth of eosinophil progenitors from peripheral blood and bone marrow of atopic subjects. Braccioni F, Dorman SC, O'byrne PM, Inman MD, Denburg JA, Parameswaran K, Baatjes AJ, Foley R, Gauvreau GM. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Jul;110(1):96-101.
15. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. Borish L. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Dec;112(6):1021-31.
16. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. Lack G. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Jul;108(1 Suppl):S9-15.
17. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Aug;104(2 Pt 1):301-4.
18. Secular trends of allergic asthma in Danish adults. The Copenhagen Allergy Study. Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Frølund L, Dirksen A, Jørgensen T. *Respir Med.* 2001 Apr;95(4):258-64.
19. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. *Pediatrics.* 1994 Dec;94(6 Pt 1):895-901.
20. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. Chanez P, Vignola AM, Vic P, Guddo F, Bonsignore G, Godard P, Bousquet J. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Feb;159(2):588-95.
21. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Mar;107(3):469-76.

22. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. Kaufman J, Wright GW. *Am Rev Respir Dis*. 1969 Nov;100(5):626-30.
23. Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects. Koskela H, Tukiainen H. *Eur Respir J*. 1995 Dec;8(12):2088-93.
24. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. Fontanari P, Burnet H, Zattara-Hartmann MC, Jammes Y. *J Appl Physiol*. 1996 Oct;81(4):1739-43.
25. Airway cooling in asthmatic and nonasthmatic subjects during nasal and oral breathing. Griffin MP, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr. *J Allergy Clin Immunol*. 1982 Apr;69(4):354-9.
26. Diagnosis in rhinitis coexisting with asthma. Cauwenberge PV. *Eur Respir Rev* 1997;7:286-7
27. Allergen-specific challenge induces intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1 or CD54) on nasal epithelial cells in allergic subjects. Relationships with early and late inflammatory phenomena. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Passalacqua G, Bagnasco M, Canonica GW. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Dec;150(6 Pt 1):1653-9.
28. The expression of leukocyte-endothelial adhesion molecules is increased in perennial allergic rhinitis. Montefort S, Feather IH, Wilson SJ, Haskard DO, Lee TH, Holgate ST, Howarth PH. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1992 Oct;7(4):393-8.
29. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. Gleeson K, Egli DF, Maxwell SL. *Chest*. 1997 May;111(5):1266-72.
30. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. *J Allergy Clin Immunol*. 1990 Jul;86(1):82-8.
31. Sinusitis and asthma: an animal model. Irvin CG. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Sep;90(3 Pt 2):521-33.
32. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. Hellings PW, Fokkens WJ. *Allergy*. 2006 Jun;61(6):656-64.
33. Similar allergic inflammation in the middle ear and the upper airway: evidence linking otitis media with effusion to the united airways concept. Nguyen LH, Manoukian JJ, Sobol SE, Tewfik TL, Mazer BD, Schloss MD, Taha R, Hamid QA. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Nov;114(5):1110-5.

34. Eustachian tube obstruction after intranasal challenge with house dust mite. Skoner DP, Doyle WJ, Chamovitz AH, Fireman P. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986 Aug;112(8):840-2.
35. Immunologic-mediated eustachian tube obstruction: a double-blind crossover study. Friedman RA, Doyle WJ, Casselbrant ML, Bluestone C, Fireman P. *J Allergy Clin Immunol.* 1983 May;71(5):442-7.
36. Eustachian tube dysfunction in children with ragweed hayfever during natural pollen exposure. Osur SL, Volovitz B, Dickson S, Enck DC, Bernstein JM. *Allergy Proc.* 1989 Mar-Apr;10(2):133-9.
37. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. Teele DW, Klein JO, Rosner B. *J Infect Dis.* 1989 Jul;160(1):83-94.
38. Increased expression of major basic protein (MBP) and interleukin-5(IL-5) in middle ear biopsy specimens from atopic patients with persistent otitis media with effusion. Wright ED, Hurst D, Miotto D, Giguere C, Hamid Q. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Nov;123(5):533-8.
39. Evidence of eosinophil, neutrophil, and mast-cell mediators in the effusion of OME patients with and without atopy. Hurst DS, Venge P. *Allergy.* 2000 May;55(5):435-41.
40. The role of IgE-mediated hypersensitivity in otitis media with effusion. Corey JP, Adham RE, Abbass AH, Seligman I. *Am J Otolaryngol.* 1994 Mar-Apr;15(2):138-44.
41. Otitis media and chronic middle ear effusion in the asthmatic pediatric patient. Gamble JE, Bizal JA, Daetwyler EP. *Ear Nose Throat J.* 1992 Sep;71(9):397-9.
42. The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. Alles R, Parikh A, Hawk L, Darby Y, Romero JN, Scadding G. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001 Apr;12(2):102-6.
43. Adenoids in school-aged children. Haapaniemi JJ. *J Laryngol Otol.* 1995 Mar;109(3):196-202.
44. Adenoid tissue rhinopharyngeal obstruction grading based on fiberendoscopic findings: a novel approach to therapeutic management. Cassano P, Gelardi M, Cassano M, Fiorella ML, Fiorella R. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003 Dec;67(12):1303-9.

45. High prevalence of allergic sensitization in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea. McColley SA, Carroll JL, Curtis S, Loughlin GM, Sampson HA. *Chest*. 1997 Jan;111(1):170-3.
46. Paranasal sinuses and middle ear infections: what do they have in common? Marchisio P, Ghisalberti E, Fusi M, Baggi E, Ragazzi M, Dusi E. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Nov;18 Suppl 18:31-4.
47. Does inhaled pollen enter the sinus cavities? Adkins TN, Goodgold HM, Hendershott L, Slavin RG. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998 Aug;81(2):181-4.
48. Cytokines in nasal lavage fluids from acute sinusitis, allergic rhinitis, and chronic fatigue syndrome subjects. Repka-Ramirez S, Naranch K, Park YJ, Clauw D, Baraniuk JN. *Allergy Asthma Proc*. 2002 May-Jun;23(3):185-90.
49. Cytokine pattern in allergic and non-allergic chronic rhinosinusitis in asthmatic children. Riccio AM, Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, Ameli F, Canonica GW, Ciprandi G. *Clin Exp Allergy*. 2002 Mar;32(3):422-6.
50. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al P; EAACI. *Allergy*. 2005 May;60(5):583-601.
51. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Dec;116(6 Suppl):S13-47.
52. Imaging techniques in the diagnosis and management of rhinosinusitis in children. Triulzi F, Zirpoli S. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Nov;18 Suppl 18:46-9.
53. Exhaled nitric oxide in children with asthma and sinusitis. Carraro S, Gottardi G, Bonetto G, Baraldi E. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Nov;18 Suppl 18:28-30.
54. Adult rhinosinusitis defined. Lanza DC, Kennedy DW. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Sep;117(3 Pt 2):S1-7.
55. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? Karlsson G, Holmberg K. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;515:26-8
56. Rhinitis, sinusitis and their relationship to allergies. Beninger M. *Am J Rhinol* 1992;6:37-43.
57. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. Emanuel IA, Shah SB. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:687-91

58. Allergic rhinitis and upper respiratory tract infections. Hinriksdottir I, Melen I. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515:30–2.
59. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. *JAMA* 1994;271:363–7.
60. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. *J Laryngol Otol* 1998;112:1042–1046.