

# Rinitis alérgica. Correlación clínico-histopatológica

Mayor M.C. Gerardo **Sánchez-Hernández**,\* Mayor M.C. Claudia Esther **Rodríguez-Montes**,\*\*  
Tte. Cor. M.C. Marcos A. **Rodríguez-Perales**\*\*\*

Hospital Central Militar, Ciudad de México.

## RESUMEN

**Introducción.** La rinitis alérgica es una enfermedad que por su frecuencia y padecimientos con los que se asocia tiene un impacto socio-económico importante. Consiste en una inflamación de toda la vía aérea, no sólo de la mucosa nasal.

**Pacientes y métodos.** Los medicamentos para tratarla son variados y efectivos, pero la piedra angular del tratamiento es evitar la exposición a alérgenos. En la presente investigación se estudiaron 25 pacientes.

**Resultados.** Cinco pacientes no tenían sintomatología alérgica, 10 tenían síntomas de rinitis alérgica sin haber recibido tratamiento aún y 10 tenían síntomas variados de alergia y ya habían recibido tratamiento por lo menos por un mes. Se encontraron patrones histológicos sumamente variados.

**Conclusiones.** No se puede establecer la toma de biopsia de mucosa nasal como método diagnóstico para esta enfermedad, pues la mucosa nasal es un órgano que cambia su morfología de acuerdo con los estímulos externos independientemente de la enfermedad alérgica subyacente.

**Palabras clave:** rinitis alérgica, alérgeno, síntomas alérgicos, biopsia nasal, histopatológico.

## *Allergic rhinitis. Clinicohistopathologic correlation*

## SUMMARY

**Introduction.** Allergic rhinitis is a disease that due to its frequency and association with other pathologies, it has an important socio-economical impact. It consists of inflammation of upper airway, not only of nasal mucosa.

**Patients and methods.** The symptoms can be treated with various medications which are very effective, but the keystone is to avoid exposure to allergens. In the present study we investigated 25 patients of which 5 were asymptomatic, 10 had symptomatic allergic rhinitis but they had not receive any treatment and 10 had symptomatic disease and had receive treatment for a month with topical steroids and antihistamine.

**Conclusions.** We found a variety of histological patterns, so with this we can't establish that biopsy of the nasal mucosa is a precise method to diagnose this disease, demonstrating that even if we have an allergic baseline disease the nasal mucosa can change its morphology according to the external stimulus to which it has been expose.

**Key words:** Allergic rhinitis, allergen, allergic symptoms, nasal biopsy, histopathological.

## Introducción

La rinitis alérgica es una enfermedad caracterizada por una inflamación de la mucosa nasal, que en realidad incluye la totalidad de las vías aéreas, en respuesta a estímulos externos que producen manifestaciones locales y sistémicas.<sup>1,2</sup>

La sintomatología observada guarda relación temporal con la exposición a los antígenos y suele tener carácter estacional pero puede ser permanente en un entorno de exposición crónica. Se observa con más frecuencia entre los 18 y los 49 años según algunos estudios y afecta aproximadamente al

20% de la población de Estados Unidos; se asocia habitualmente a otros padecimientos como asma, sinusitis, otitis media, poliposis nasal, infecciones frecuentes de las vías aéreas superiores y alteraciones ortodónticas.<sup>3,4</sup> En niños la frecuencia es ligeramente mayor en pacientes masculinos, y se iguala esta relación en la adolescencia y la vida adulta.

La otitis media aguda y la otitis media con efusión son las enfermedades pediátricas más comunes, se ha confirmado rinitis alérgica en el 40-50% de niños mayores de tres años que las padecen. La rinitis alérgica tiene factores genéticos que predisponen a padecerla, y hay generalmente una histo-

\*Residente de la Especialidad de Otorrinolaringología y C.C.C. del Hospital Central Militar. \*\* Adscrito al Servicio de Patología del Hospital Central Militar. \*\*\* Jefe del Servicio de Otorrinolaringología y C.C.C. del Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Dr. Gerardo Sánchez-Hernández

Bldv. Manuel A. Camacho S/N. Hospital Central Militar.

Correo electrónico: gersahe4@prodigy.net.mx

Recibido: Septiembre 10, 2005.

Aceptado: Octubre 4, 2005.

ria familiar de atopía en estos pacientes; la sintomatología se desencadena con la exposición a alérgenos ambientales como pólenes, esporas de hongo, plantas, polvo casero, detritus de la epidermis de mascotas, polvo de ácaros, humo de tabaco, contaminación ambiental y sustancias volátiles o con olores fuertes. Debido a dicha exposición se presenta una inflamación de la mucosa nasal en la cual hay una compleja interacción con los mediadores de la inflamación que finalmente son disparados por una respuesta inmune mediada por IgE.<sup>5,6</sup> Los alérgenos inducen a la proliferación de linfocitos Th2 liberando una combinación característica de citoquinas que incluyen IL-1 IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13.<sup>7</sup> Estas sustancias promueven la proliferación de IgE y células cebadas en el epitelio nasal del alérgico y se desencadena entonces la liberación de los mediadores y la respuesta inflamatoria característica.<sup>8</sup> Los síntomas que habitualmente acompañan a esta respuesta son: estornudo frecuente y/o en ráfagas, rinorrea hialina, obstrucción nasal,<sup>3</sup> prurito nasal, faringeo, palatino, y lagrimeo a nivel local, tiene así mismo un efecto sistémico evidenciado por incremento en los niveles séricos de IgE, eosinofilia y basofilia que persisten por dos semanas después de la exposición a alérgenos. Así mismo la severidad de la sintomatología guarda relación con la magnitud del incremento sistémico de IgE, eosinófilos y basófilos. Nos ayudan a realizar el diagnóstico de rinitis alérgica la historia familiar de enfermedades alérgicas, las exposiciones laborales y ambientales a alérgenos más la presentación de los síntomas mencionados, aunados a los hallazgos por la exploración física como fascies alérgica, mucosa nasal hiperémica o en ocasiones blanco-grisácea, con abundante secreción hialina e hipertrofia de cornetes en su fase aguda, o bien la presencia de mucosa nasal hipotrófica, abundante secreción hialina y en ocasiones mucosa atrófica en su fase crónica.<sup>9</sup> Existen además auxiliares diagnósticos que podemos utilizar en forma rutinaria como la citología de moco nasal, los niveles séricos de IgE y las pruebas cutáneas.<sup>10</sup> El tratamiento de esta enfermedad incluye la utilización de antihistamínicos, esteroides sistémicos y de aplicación intranasal, antileucotrienos, vacunas y medidas higiénico-ambientales tendientes a evitar el contacto con alérgenos, incluso tratamiento quirúrgico consistente en resección submucosa de los cornetes.<sup>11</sup> Actualmente los antihistamínicos usados con mayor frecuencia son los de segunda y tercera generación, que no atraviesan la barrera hematoencefálica y tienen menos efectos secundarios. Loratadina, cetirizina, evastina, fexofenadina y desloratadina son los que se prescriben con mayor frecuencia.<sup>12</sup> Algunos estudios muestran eficacia para la disminución rápida de la sintomatología sin mengua de sus efectos al menos en cuatro semanas de tratamiento. Los esteroides sistémicos se reservan para casos seleccionados. Los de aplicación intranasal más usados son fluticasona, mometasona, budesonide y beclometasona.<sup>13</sup> La aplicación de los esteroides intranasales produce una disminución del infiltrado de células inflamatorias en la mucosa nasal observado por medio de citologías pre y postratamiento. Se sabe que actúan penetrando la mucosa e inhibiendo la acti-

vidad de células blanco, con bajos efectos sistémicos, lo que apoya su uso. El principal efecto adverso de los esteroides intranasales para el tratamiento de la rinitis alérgica es la irritación local y epistaxis. Los antileucotrienos usados actualmente para el tratamiento de la rinitis alérgica son el Zafirlukast, Montelukast y Pranlukast; después de aproximadamente dos meses de uso y en combinación con esteroides nasales han presentado muy buenos resultados para la disminución de los síntomas de esta enfermedad.

La inmunoterapia contra los alérgenos que consiste en la aplicación de dosis bajas en forma repetida de un alérgeno con el fin de disminuir la respuesta mediada por linfocitos, ha tenido un éxito variable y está en discusión la duración de sus efectos debido a la gran variabilidad en las respuestas de los pacientes. Nuevas formas de tratamiento tales como inhibidores de citoquinas, de IgE o bien anticuerpos monoclonales anti-IL5 pueden llegar a ser alternativas para pacientes refractarios o que no toleran las terapias actualmente disponibles.<sup>14,15</sup> Sin embargo, no debemos olvidar que la piedra angular en el tratamiento de la rinitis alérgica, debe ser evitar en lo posible la exposición a los alérgenos mediante la observación de estrictas medidas de control higiénico-ambiental.<sup>6</sup>

## Objetivos

Demostrar los cambios que existen a nivel histológico en relación con la sintomatología presentada por los pacientes enfermos de rinitis alérgica, comparando pacientes sanos y pacientes con síntomas sin y con tratamiento mediante biopsias de mucosa nasal y una escala de síntomas.

Establecer patrones de morfología histológica que nos ayuden a diagnosticar, clasificar y planear tratamientos para pacientes con rinitis alérgica.

Evaluar la utilidad de la biopsia de la mucosa nasal como método diagnóstico para la rinitis alérgica.

## Pacientes y métodos

Para la realización del presente estudio se incluyeron a 25 pacientes, cinco de los cuales, en la exploración física, no presentaban ninguna sintomatología ni datos clínicos en relación con la rinitis alérgica.

En la inclusión del resto de los pacientes se tomó en cuenta la sintomatología presentada evaluando esta misma mediante un cuestionario con los síntomas principales de la enfermedad como prurito nasal, ocular o palatino, rinorrea hialina, estornudo frecuente y obstrucción nasal bajo el criterio mostrado en el *cuadro 1*.

Fueron seleccionados 10 pacientes que obtuvieron un mínimo de seis puntos en la escala diseñada, los cuales, escogidos en forma intencionada, acudían por primera vez a la consulta externa sin haber recibido tratamiento médico local o sistémico, y se les tomó la biopsia en su primera visita. Así mismo, se seleccionaron 10 pacientes con varias visitas previas por rinitis alérgica que habían presentado pre-

Cuadro 1.

| Síntoma           | Leve-moderado | Severo   |
|-------------------|---------------|----------|
| Prurito           | 1 punto       | 2 puntos |
| Obstrucción nasal | 1 punto       | 2 puntos |
| Estornudo frec.   | 1 punto       | 2 puntos |
| Rinorrea hialina  | 1 punto       | 2 puntos |

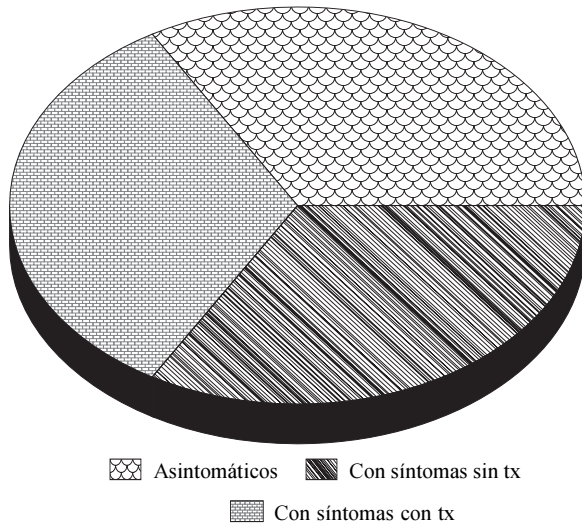


Figura 1. Distribución de pacientes por grupos.

viamente seis o más puntos y que tenían como mínimo un mes de tratamiento con esteroides nasales, antihistamínicos sistémicos e inmunoterapia y disminución de sus síntomas al momento de la biopsia (Figura 1).

Previo consentimiento informado, a los 25 pacientes se les tomaron biopsias de mucosa nasal de la región del piso nasal que se encuentra en la cercanía de la cabeza del cornete inferior, anestesiando el área anticipadamente con infiltración local de 0.5 cc de xilocaína simple al 2% en el sitio mencionado. El tamaño de las biopsias fue de 0.4 a 0.6 centímetros cuadrados tomadas con pinza de sacabocado. Los tejidos se fijaron con formol al 10% y fueron enviados al Departamento de Patología del Hospital Central Militar donde se incluyeron en bloques de parafina para ser cortados y teñidos con técnica de Hematoxilina y Eosina y observados al microscopio con diferentes aumentos.

## Resultados

De las 25 muestras de mucosa nasal tomadas a los pacientes incluidos en el presente estudio se obtuvieron los siguientes resultados.

### Muestras de pacientes sin síntomas alérgicos

1. Epitelio ligeramente adelgazado en referencia con lo esperado, membrana basal de características normales, tejido conectivo laxo con un número moderado normal de glándulas seromucosas y algunos focos de inflama-

ción aguda caracterizados por acúmulos focales de neutrófilos y por debajo de este tejido área de gran vascularidad con vasos grandes. En resumen, mucosa normal.

2. Epitelio con vasos capilares y con infiltrado inflamatorio crónico y agudo de predominio linfocitario (crónico), membrana basal engrosada notablemente y tejido laxo subyacente con un número normal de glándulas seromucosas y área de vascularidad normal. Es decir, datos de proceso inflamatorio agudo y crónico de predominio crónico.
3. El epitelio engrosado por aumento de las capas de células, membrana basal engrosada que forma proyecciones endofíticas dentro del tejido conectivo laxo en el que se observa infiltrado inflamatorio linfocitario importante, área de vascularidad normal. Con características similares a las de un papiloma invertido.
4. Epitelio erosionado en áreas extensas, lámina basal de características normales, tejido laxo con infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfoplasmocitario, glándulas seromucosas con características y número normales y tejido vascular subyacente vascular normal.
5. Mucosa de características normales, es decir, epitelio normal, lámina basal de grosor y características esperadas, estroma laxo con celularidad y glándulas seromucosas en cantidad normal y tejido vascularizado normal (Figura 2).

### Muestras de pacientes con síntomas alérgicos sin tratamiento

1. Paciente con siete puntos en escala de síntomas. Epitelio de características normales, lámina basal ligeramente engrosada, área de tejido laxo con glándulas de características normales con algunas áreas de inflamación local crónica (infiltrado linfocitario focal), área de vascularidad normal.

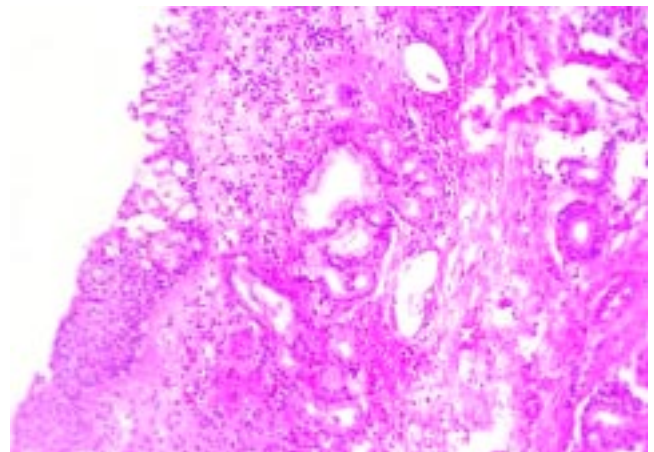
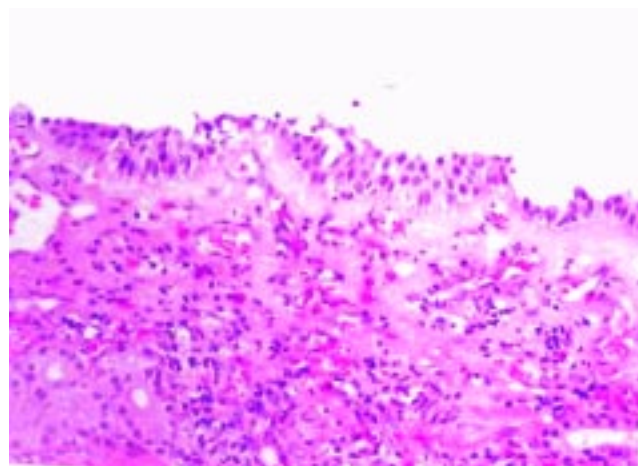


Figura 2. Paciente sin síntomas alérgicos. Epitelio Schnideriano con células caliciformes, lámina basal normal, algunas glándulas seromucosas en estroma. Se aprecian algunos vasos sanguíneos.

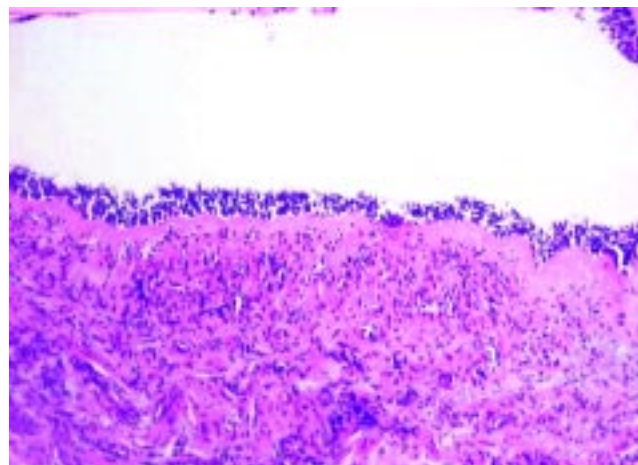
2. Paciente con seis puntos en escala de síntomas. Epitelio con infiltrado agudo (polimorfonucleares) moderado, lámina basal engrosada, estroma con glándulas seromucosas reducidas en número sustituidas por infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario y áreas de fibrosis importantes (tejido conectivo), área de vascularidad normal.
3. Paciente con siete puntos en escala de síntomas. Epitelio con hiperplasia de células caliciformes y neoformación de capilares que se observan congestivos además de infiltrado eosinofílico, lámina basal engrosada, estroma con glándulas seromucosas normales y con infiltrado eosinofílico leve moderado.
4. Paciente con seis puntos en escala de síntomas. Epitelio normal, lámina basal ligeramente engrosada, estroma y área de vascularidad normal.
5. Paciente con siete puntos en escala de síntomas. Epitelio con capilares abundantes congestionados, lámina basal normal, estroma con cantidad normal de glándulas seromucosas y abundantes capilares con congestión e infiltrado inflamatorio crónico moderado, área de vascularidad normal.
6. Paciente con ocho puntos en escala de síntomas. Epitelio con infiltrado inflamatorio agudo moderado, e hiperplasia leve de células caliciformes, lámina basal engrosada y con infiltrado inflamatorio agudo y crónico moderado en estroma. Área de vascularidad normal.
7. Paciente con seis puntos en escala de síntomas siendo el más dominante la obstrucción nasal. Epitelio hipoplásico sin células caliciformes. Lámina basal engrosada, estroma muy infiltrado por linfocitos (crónico) y con escasas glándulas seromucosas, área de vascularidad normal.
8. Paciente con siete puntos en escala de síntomas. Epitelio ligeramente infiltrado por eosinófilos, lámina basal normal, estroma y área de vascularidad normales.
9. Paciente con seis puntos en escala de síntomas. Epitelio normal, lámina basal engrosada levemente, área estromal con glándulas en cantidad y características normales, ligeramente infiltrada por linfocitos, área de vascularidad normal.
10. Paciente con ocho puntos en escala de síntomas. Epitelio con aumento de capilaridad e infiltrado inflamatorio leve por eosinófilos, lámina basal engrosada mínimamente, estroma con aumento en la cantidad de glándulas seromucosas y área de vascularidad normal (*Figura 3*).

#### Pacientes con sintomatología alérgica y tratamiento

1. Paciente con cuatro puntos en escala de síntomas. Probablemente la muestra estaba alterada pues la paciente se había sometido a procedimiento quirúrgico nasal hacía dos meses. Se observó un epitelio y lámina basal no valorables por ausencia de estos mismos, se apreció inflamación crónica en estroma y escasas glándulas mucoseras además de fibrosis abundante (colágena) con aspecto de aplanado mecánico.



**Figura 3.** Paciente con sintomatología de rinitis alérgica moderada. Se observa epitelio adelgazado, con algunas células caliciformes, lámina basal engrosada, infiltrado inflamatorio crónico leve en estroma el cual tiene algo de fibrosis caracterizada por presencia de fibras de colágena, se observan glándulas seromucosas.

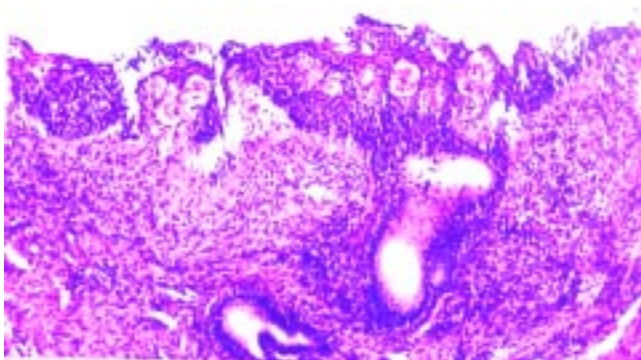


**Figura 4.** Paciente con síntomas alérgicos moderados. El epitelio se encuentra hipoplásico sin células caliciformes y con infiltrado inflamatorio linfocitario, la lámina basal se encuentra engrosada y en el estroma se aprecia infiltrado linfocitario (crónico) con ausencia de glándulas seromucosas.

2. Paciente con tres puntos en escala de síntomas. Se observó epitelio erosionado en algunas áreas, lámina basal levemente engrosada, leve infiltrado estromal crónico, glándulas seromucosas y vascularidad subyacente normales.
3. Paciente aún con seis puntos en escala de sintomatología. Epitelio muy engrosado por infiltrado crónico, neovascularizaciones en epitelio y áreas de ulceración, lámina basal engrosada y severo infiltrado linfocitario en estroma con algunos focos de inflamación aguda, muy escasas glándulas seromucosas y fibrosis severa (abundantes fibras de colágena). Área de vascularidad disminuida de grosor (*Figura 4*).
4. Paciente con tres puntos en escala de síntomas. Epitelio con pocas líneas celulares y sin células caliciformes, lá-

mina basal normal, estroma con glándulas seromucosas disminuidas en número y con infiltrado inflamatorio crónico leve, vascularidad normal.

5. Paciente con tres puntos en escala de síntomas. Epitelio normal, lámina basal engrosada, estroma con disminución de las glándulas seromucosas e infiltrado inflamatorio crónico, vascularidad normal.
6. Paciente con cuatro puntos en escala de síntomas. Presentó epitelio adelgazado, lámina basal ligeramente engrosada, estroma con glándulas seromucosas normales en cantidad pero con infiltrado inflamatorio crónico y datos de fibrosis caracterizada por la presencia de fibras de colágena en mayor cantidad de lo normal. Área de vascularidad normal.
7. Paciente con cinco puntos en escala de síntomas. Epitelio disminuido en celularidad con lámina basal de grosor normal, infiltrado inflamatorio crónico moderado y disminución de glándulas seromucosas, algunas fibras de colágena en estroma, vascularidad normal.
8. Paciente con seis puntos en escala de síntomas que persisten a pesar de dos meses de tratamiento. Epitelio y estroma con infiltrado inflamatorio agudo (polimorfonucleares), lámina basal engrosada en forma moderada, en estroma glándulas seromucosas disminuidas en cantidad y ocupado en gran parte por infiltrado inflamatorio mixto (linfocitos y neutrófilos), área de vascularidad ingurgitada (*Figura 5*).
9. Paciente con cuatro puntos en escala de síntomas. El epitelio se observó con celularidad disminuida, la lámina basal de grosor normal, el estroma con glándulas disminuidas ligeramente en cantidad e infiltrado inflamatorio crónico moderado, área de vascularidad normal.
10. Paciente con sólo dos puntos en escala de síntomas. Epitelio de características normales, lámina basal ligeramente engrosada, estroma con cantidad disminuida de glándulas seromucosas y con leve infiltrado inflamatorio crónico. Vascularidad subyacente normal.



**Figura 5.** Paciente que persistió con síntomas a pesar del tratamiento, epistaxis. Se observa epitelio engrosado con neoformación de vasos capilares e infiltrado inflamatorio crónico y áreas de ulceración, lámina basal ligeramente engrosada y estroma con severo infiltrado inflamatorio linfocitario, fibras de colágena y ausencia de glándulas seromucosas.

## Discusión

Se considera a la mucosa nasal histológicamente normal como aquélla que consta de los siguientes elementos: un epitelio tipo Schnideriano, es decir, formado de varias capas de células aplanadas con células caliciformes productoras de moco interpuestas entre las capas, cantidad de escasa a moderada; lámina basal de tejido conectivo; estroma laxo que contiene fibras de elastina, glándulas seromucosas, algunos vasos capilares y celularidad variada sin tipos dominantes y una capa subyacente a esta última que consta de un área con estroma fibroelástico con gran vascularidad tipo sinusoidal.<sup>16</sup>

Son de esperarse algunos cambios en la morfología de la mucosa nasal de los pacientes que presentan sintomatología alérgica como está descrita en algunos estudios previos, esto es infiltrados eosinofílicos más infiltrado agudo, hipervascularidad o infiltrado crónico y atrofia según la cronicidad del padecimiento.<sup>17</sup>

En este estudio, al comparar las imágenes histopatológicas de los tres diferentes grupos de pacientes clasificados según su sintomatología y el tiempo con tratamiento, nos encontramos con que los patrones histopatológicos clásicos para los pacientes sin síntomas alérgicos, pacientes con síntomas alérgicos y con tratamiento y pacientes con síntomas alérgicos sin tratamiento, no coinciden con lo esperado, existen múltiples factores sistémicos y ambientales que pueden modificar transitoria o permanentemente la morfología de la mucosa nasal vista en el microscopio. De los cinco pacientes que se estudiaron supuestamente sin datos alérgicos, sólo tres coinciden con lo esperado, en los otros dos hubo hallazgos inesperados. Los pacientes con cuadro clínico de alergia y sin tratamiento tuvieron sólo algunos datos específicos de alergia de los esperados clásicamente, se encontraron también datos de procesos inflamatorios agudos en algunos e incluso de fibrosis que nos hablan de la cronicidad del padecimiento. El tratamiento de un mes mínimo al que se sometieron los pacientes con síntomas alérgicos, produjo a su vez algún efecto en el tejido nasal de tipo atrófico, aunque dichos síntomas también fueron modificados por el tiempo de evolución previo a su inclusión en el estudio o por factores ambientales.

## Conclusiones

No fue posible establecer una relación significativa entre sintomatología y hallazgos histopatológicos ya que existen factores externos que no se tomaron en cuenta para la inclusión de muestras como la cronicidad de la rinitis alérgica, las enfermedades concomitantes, la edad del paciente o los factores ambientales inmediatos.

Es probable que el tratamiento con esteroides nasales tópicos provoque hipotrofia y fibrosis en la mucosa nasal, es necesario que se realicen más estudios para comprobar esto satisfactoriamente ya que éste no era el objetivo principal del estudio.

Es obvio que la toma de biopsia de mucosa nasal no es un método que presente una especificidad adecuada para realizar diagnósticos de precisión en lo referente a rinitis alérgica.

Los estudios de citología de moco nasal en busca de eosinófilos que se mandan tradicionalmente como ayuda diagnóstica en rinitis alérgica, según este estudio, no tienen validez ya que el infiltrado presentado por estos pacientes es muy variable y de 20 pacientes estudiados con rinitis alérgica sólo en uno se encontraron eosinófilos en el estroma o epitelio.

En este estudio no fue posible establecer patrones histológicos característicos para la rinitis alérgica con o sin tratamiento, e incluso pacientes que se esperaba no tuvieran cambios importantes de la morfología microscópica los tuvieron. Esto quizá se debe a que la mucosa de la nariz es un órgano de choque contra agresiones ambientales, lo que produce que sus características se modifiquen constantemente de acuerdo con el medio al que se le expone en el transcurso de la vida.

## Referencias

1. Hein R. Chronic urticaria: impact of allergic inflammation. *Allergy* 2002; 75(Supplement 57): 19-24.
2. Cutz E, Levison H, Cooper DM. Ultrastructure of airways in children with asthma: original paper. *Histopathology* 2002; 41(Supplement 25th Anniversary Supplement): 22-36.
3. Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, Tuokko H, Koskela M, Suramo I, Uhari M. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy* 2003; 58(8): 767-71.
4. Berger Gilead, Balum-Azim Marwa D, Ophir Dov. The normal inferior turbinate: histomorphometric analysis and clinical implications. *Laryngoscope* 2003; 113(7): 1192-8.
5. Takeda K, Shibasaki M, Imoto N, Shimakura Y, Takita H. Comparison of basophil histamine release, eosinophil cationic protein and non-specific airway responsiveness between mite-sensitive asthmatic and non-asthmatic children and non-allergic controls. *Clinical & Experimental Allergy* 1996; 26(8): 918-25.
6. Sheffer Albert L. Allergen avoidance to reduce asthma-related morbidity. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(11): 1134-6.
7. Lampinen M, Carlson M, Hakansson LD, Venge P. Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease. *Allergy* 2004; 59(8): 793-805.
8. Sánchez-Segura Antonio, Brieva José, Rodríguez Carmen. Regulation of immunoglobulin secretion by plasma cells infiltrating nasal polyps. *Laryngoscope* 2000; 110(7):1183-8.
9. Doty Richard L, Mishra Anupam. MBBS Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2001; 111(3): 409-23.
10. De Bruin-Weller MS, Weller FR,+ De Monchy JGR. Repeated allergen challenge as a new research model for studying allergic reactions. *Clinical & Experimental Allergy* 1999; 29(2): 159-65.
11. Mori S, Fujieda S, Igarashi M, Fan GK, Saito H. Submucous turbinectomy decreases not only nasal stiffness but also sneezing and rhinorrhea in patients with perennial allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy* 1999; 29(11): 1542-8.
12. Ruiz-Genaro DP, Hernández-Núñez A, Sánchez-Perez J, García-Díez A. Fixed drug eruption due to loratadine. *British J Dermatol* 2002; 146(3): 528-9.
13. Weiner John M, Abramson Michael J, Puy Robert M. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317(7173): 1624-9.
14. Palm JP, Alving K, Lundberg JO. Characterization of airway nitric oxide in allergic rhinitis: The effect of intranasal administration of L-NAME. *Allergy* 2003; 58(9): 885-92.
15. Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, Kulig M, Koetz K, Gerstner B, Kuehr J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, von Berg A, Hammermann J, Weinkauff B. The omalizumab rhinitis study group 1,\* the co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy* 2004; 59(9): 973-9.
16. Berger Gilead, Kattan Avi, Bernheim Joelle, Ophir Dov. Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope* 2002; 112(4): 738-45.
17. Berger Gilead, Hammel Ilan DSc, Berger Rachel BA, Avraham Shabtai, Ophir Dov. Histopathology of the inferior turbinate with compensatory hypertrophy in patients with deviated nasal septum. *Laryngoscope* 2000; 110(12): 2100-5.
18. Cutler Jeffrey L, Duncavage James A, Matheny Keith, Cross Jenny L, Miman Murat C, Oh Charles K. Results of Caldwell-Luc after failed endoscopic middle meatus antrostomy in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2003; 113(12): 2148-50.