

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Συσχέτιση ρινίτιδας με συμπτώματα άσθματος στα παιδιά

Η συνύπαρξη της ρινίτιδας με ασθματική συμπτωματολογία στα παιδιά αποτυπώνεται ως η νόσος των ενιαίων αεραγωγών, ενώ έχουν πιθανολογηθεί τρεις παθοφυσιολογικοί επεξηγηματικοί μηχανισμοί. Μολονότι παρατηρείται ομοιότητα στην αιτιολογία, την επιδημιολογία και την ανοσολογία του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, εν τούτοις δεν απουσιάζουν και σημαντικές διαφορές που σχετίζονται με την κυτταρολογική, την ανοσολογική, τη γενετική, την ηλικιακή και την περιβαλλοντική βιολογία των παιδιών, ενισχύοντας έτσι τη θέση ότι η συσχέτιση ρινίτιδας με άσθμα είναι αποτέλεσμα πολυπαραγοντικών αλληλεπιδράσεων.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(5):630-637
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(5):630-637

Α. Παπαδοπούλου,¹
Κ. Τσουμάκας²

¹Ιατρείο Άσθματος και Αλλεργιών,
Παιδιατρικό Τμήμα, Νοσοκομείο «ΚΑΤ»,
Αθήνα

²Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο
Παιδων Αθηνών «Παναγιώτη & Αγλαΐας
Κυριακού», Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

The correlation of rhinitis with
asthmatic symptoms in children

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Άσθμα
Παιδιά
Ρινίτιδα

Υποβλήθηκε 16.12.2010

Εγκρίθηκε 27.12.2010

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φλεγμονή της ρινός αποτελεί το συχνότερο νόσημα της παιδικής και της εφηβικής ηλικίας, με τους ιούς να κυριαρχούν στην αιτιολογική κατάταξη, ιδιαίτερα στην προσχολική ηλικία. Παρ' όλα αυτά, στην πλειονότητα των περιπτώσεων και κρίσεων η αιτιολογία δεν είναι σαφής ή μεμονωμένη, ενώ συχνά αναγνωρίζονται άλλοι εκλυτικοί παράγοντες όπως ερεθιστικές ουσίες (καπνός, ρύπανση, χλώριο, όζον), μηχανικές δυσλειτουργίες (υπερπλασία αδενοειδών εκβλαστήσεων, σκολίωση ρινικού διαφράγματος) και αλλεργική ευαισθητοποίηση. Ανεξάρτητα αιτιολογίας, συχνά συνυπάρχει ασθματική συμπτωματολογία, γεγονός που παραμένει αδιευκρίνιστο αν αποτελεί επιπλοκή της ρινίτιδας ή άλλη έκφραση κοινού νοσήματος ρινός-βρόγχων που χαρακτηρίζει ορισμένο φαινότυπο. Τα δύο εν λόγω νοσήματα παρουσιάζουν μια αρκετά παρόμοια φλεγμονώδη παθοφυσιολογική διαδικασία, η οποία εξελίσσεται τόσο στους ανώτερους όσο και στους κατώτερους αεραγωγούς, ενώ οι αεροφόρες οδοί διαθέτουν ένα είδος «επικοινωνίας» αφού ρινικές προκλήσεις με αλλεργιογόνο επιφέρουν βρογχική φλεγμονή και, αντίθετα, οι βρογχικές προκλήσεις να οδηγούν σε ρινική φλεγμονή. Όμως, ενώ

παρατηρείται λειτουργική συμπληρωματικότητα ανάμεσα στο ανώτερο και το κατώτερο τμήμα, καθώς και ομοιότητα στην αιτιολογία, την επιδημιολογία και την ανοσολογία τους, δεν απουσιάζουν και σημαντικές διαφορές, ενισχύοντας έτσι τη θέση ότι η συσχέτιση ρινίτιδας με άσθμα είναι αποτέλεσμα πολυπαραγοντικών αλληλεπιδράσεων των γενετικών, των περιβαλλοντικών και των ιδιοπαθών χαρακτηριστικών του ξενιστή. Ιδιαίτερα για τα παιδιά, οι μελέτες είναι λίγες και αναφέρονται σε κλινικές ή σε εργαστηριακές παρατηρήσεις, αλλά αποτελούν δεδομένα επεξεργασίας και περαιτέρω αξιολόγησης.

2. ΟΡΙΣΜΟΙ – ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ

2.1. Ορισμός ρινίτιδας, συμπτωματολογία και κατάταξη

Ρινίτιδα ορίζεται η παρουσία φλεγμονής στο ρινικό βλεννογόνο ως αποτέλεσμα της επίδρασης ποικίλων φλεγμονωδών ή ερεθιστικών παραγόντων. Η φλεγμονή οφείλεται σε ιούς, βακτήρια ή περιβαλλοντικούς παράγοντες (αλλαγές θερμοκρασίας, μόλυνση, καπνός τσιγάρου), σε ολοετή ή εποχιακά αλλεργιογόνα, σε φάρμακα ή χημικές ουσίες και

σε ορμόνες. Αντίστοιχα, αλλεργική ρινίτιδα ορίζεται η IgE μεσολαβούμενη φλεγμονώδης αντίδραση της ρινός μετά από έκθεση σε συγκεκριμένο αλλεργιογόνο και για τη διάγνωση απαιτείται επιβεβαίωση με ρινική πρόκληση. Η ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα, ιδιαίτερα στο γρασίδι και σε ακάρεα, σχετίζεται άμεσα με την παρουσία ρινίτιδας στα παιδιά. Πρόσφατες αναφορές επισημαίνουν ότι η πιθανότητα είναι ανάλογη με τα επίπεδα ολικής IgE στο πλάσμα ή το μέγεθος των δερματικών δοκιμασιών.¹⁻³ Η αλλεργική ρινίτιδα, επί πλέον, χαρακτηρίζεται από ηωσινοφιλία στο ρινικό βλεννογόνο, ενώ η χρονιότητα της φλεγμονής χαρακτηρίζεται από μη αναστρέψιμη ρινική απόφραξη και αναδόμηση των ιστών, στοιχεία που απουσιάζουν από τη μη αλλεργική ρινίτιδα.⁴

Κλινικά, η ρινίτιδα εκδηλώνεται με ρινική συμφόρηση ή και ρινόρροια, βήχα, παρμούς και κνησμό, συμπτώματα που δεν διαφοροποιούνται ανάλογα με την αιτιολογία, τα οποία όμως παρουσιάζονται σε διαφορετική συχνότητα στις ηλικιακές ομάδες. Αδρά, στη βρεφική ηλικία κυριαρχεί η ρινική συμφόρηση, στην προσχολική η ρινόρροια και στην εφηβεία προστίθενται οι παρμοί και ο αλλεργικός χαιρετισμός. Συμπτώματα που αναγνωρίζονται στην αλλεργική ρινίτιδα μπορεί να εκλύονται από μη αλλεργικούς εκλυτικούς παράγοντες, αφού δεδομένα εικάζουν ότι η IgE ίσως να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της μη αλλεργικής ρινίτιδας. Έχει διαπιστωθεί αυξημένος αριθμός σιτευτικών και θετικών IgE κυττάρων σε ρινικό έκπλυμα μη ατοπικών ασθενών, αντίστοιχος με αυτόν σε ατοπικούς ασθενείς μετά από ιογενή διέγερση σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, αναδεικνύοντας ενδεχομένως την παρουσία τοπικής αλλεργικής αντίδρασης παρά την απουσία συστηματικής κυκλοφορίας ειδικών IgE αντισωμάτων, ενώ φάνηκε να έχει καθοριστικό ρόλο στην επιμονή των συμπτωμάτων.^{5,6} Όμως, σε αλλεργικούς ασθενείς διαπιστώθηκε μεγαλύτερη κυτταροτοξικότητα των ιών στο ρινικό επιθήλιο σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.⁷

Η ρινίτιδα κατά ARIA διακρίνεται ανάλογα με τη διάρκεια και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.⁸ Συγκεκριμένα, αξιολογείται ως διαλείπουσα αν διαρκεί <4 ημέρες την εβδομάδα ή έως 4 εβδομάδες το χρόνο και ως επίμονη αν διαρκεί >4 ημέρες την εβδομάδα και 4 ή περισσότερες εβδομάδες το χρόνο. Επί πλέον, ορίζεται ως ήπια όταν τα συμπτώματα δεν επηρεάζουν τις καθημερινές δραστηριότητες, τον ύπνο και την ποιότητα ζωής και ως μέτρια ή και σοβαρή όταν επηρεάζονται τα παραπάνω.

2.2. Ορισμός άσθματος και φαινότυποι

Το άσθμα είναι ένα χρόνιο ετερογενές νόσημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από αναστρέψιμο βρογχόσπασμο,

βρογχική υπεραπαντητικότητα (BYA) και φλεγμονή των αεροφόρων οδών στην οποία συμμετέχουν Th2 λεμφοκύτταρα, IgE, μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα, κυτταροκίνες και ιντερλευκίνες. Ο κλινικός ορισμός του άσθματος για τα παιδιά, σύμφωνα με τη μελέτη PRACTALL, ορίζεται ως επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης αεραγωγών και διαλείποντα συμπτώματα βρογχικής υπεραπαντητικότητας σε εκλυτικούς παράγοντες όπως άσκηση, έκθεση σε αλλεργιογόνα και ιογενείς λοιμώξεις.⁹ Η αιτιολογία είναι ανάλογη της ρινίτιδας και διαφοροδιαγιγνώσκεται από συστηματικά νοσήματα όπως δυσκινησία κροσσών, ινώδη κυστική ίνωση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και ανατομικές ανωμαλίες. Ο φαινότυπος καθορίζεται με βάση την ηλικία, τη βαρύτητα και τους εκλυτικούς παράγοντες. Όμως, δύσκολα αναγνωρίζεται σε βρέφη και παιδιά προσχολικής ηλικίας, στα οποία η διάγνωση του άσθματος θα τεθεί μόνο μετά από αρκετό χρόνο παρακολούθησης, αποκλεισμό άλλων νοσημάτων και ανταπόκριση στη θεραπεία. Παιδιά με επεισόδια υποτροπιάζοντα βήχα ή συριγμού ή δύσπνοιας, τα οποία ανταποκρίνονται στην αντι-ασθματική αγωγή, παρουσιάζουν αυξημένες πιθανότητες να έχουν άσθμα.¹⁰ Επί πλέον, σε αρκετές περιπτώσεις ενοχοποιούνται περισσότεροι από ένας εκλυτικοί παράγοντες στο ίδιο επεισόδιο ή στον ίδιο ασθενή σε διαφορετικές ασθματικές κρίσεις, ενώ συχνά παρατηρείται αλλαγή φαινοτύπου με την πάροδο του χρόνου.¹¹ Σημαντική θέση στην αξιολόγηση του παιδιού έχει η παρουσία εκλυτικών παραγόντων, όπως ο καπνός, το κρύο, τα αλλεργιογόνα, ο αριθμός των επεισοδίων, η παρουσία νυκτερινών συμπτωμάτων και η αντίδραση στην άσκηση. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με τη διάπιση αναστρέψιμου βρογχόσπασμου στη σπιρομετρία, αν και τα περισσότερα παιδιά με άσθμα έχουν φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία και μικρότερη αναστρεψιμότητα από τους ενήλικες.^{12,13} Στις συγκεκριμένες περιπτώσεις, η διάγνωση τίθεται μετά από θετική δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη, άσκηση ή μανιτόλη ή με τη θεραπευτική ανταπόκριση. Το αυξημένο εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (NO) ίσως αποτελεί ένδειξη άσθματος, ειδικότερα όμως χρησιμοποιείται στην παρακολούθηση παιδιών με άσθμα και στην ανταπόκριση στη θεραπεία.¹⁴ Η παρουσία ηωσινοφιλίας και ειδικής IgE στον ορό ή στο δέρμα επιβεβαιώνει την παρουσία αλλεργικού άσθματος, χωρίς όμως να αποτελεί το μοναδικό εκλυτικό παράγοντα.¹⁵

Το άσθμα διακρίνεται σε ήπιο, μέτριο ή βαρύ, ενώ η ανταπόκριση στη θεραπεία αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα παρακολούθησης του ασθενούς.

2.3. Επίπτωση

Η μείωση του θηλασμού, οι διατροφικές αλλαγές, ο

τοκετός με καισαρική τομή, η αυξημένη χρήση καπνού, η πρόωμη παρακολούθηση παιδικών σταθμών και οι αυξημένες συγκεντρώσεις αλλεργιογόνων ενοχοποιούνται για αυξανόμενη επίπτωση ρινίτιδας και άσθματος κατά γεωγραφική περιοχή και ηλικία, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 10–52%.^{16–20} Ένα στα 4 παιδιά προσχολικής ηλικίας αναφέρει συμπτώματα υποτροπιάζουσας ρινίτιδας ενώ 5% παρουσιάζουν εικόνα αλλεργικής ρινίτιδας.^{2,21} Η επίπτωση της αλλεργικής ρινίτιδας στην Ελλάδα ανέρχεται σε 4% στα παιδιά ηλικίας 6–7 ετών, σε 8% στα παιδιά ηλικίας 8–10 ετών και σε 18% στους εφήβους.^{22,23} Αντίστοιχα, άσθμα παρατηρείται στο 9,6%, ενεργό άσθμα στο 7% και ενεργό αλλεργικό άσθμα στο 2,5% των Ελληνοπαίδων ηλικίας 10 ετών.²⁴

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΤΗΣ ΡΙΝΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

3.1. Φυσιολογική Κυτταρολογία-Ανοσολογία

Οι ρινικές χοάνες αποτελούν το πρώτο τμήμα του αναπνευστικού δένδρου, ενώ πολλές ομοιότητες έχουν επισημανθεί ανάμεσα στο ρινικό και το βρογχικό βλεννογόνο. Και οι δύο έχουν ψευδοδιαστρωματικό επιθήλιο με κυλινδρικά κροσσώτα κύτταρα σε σειρά στη βασική μεμβράνη, ενώ στην υποβλεννογόνια στοιβάδα ανευρίσκονται αγγεία, βλεννογόνοι αδένες, δομικά κύτταρα (ινοβλάστες), νευρικές απολήξεις και μερικά φλεγμονώδη κύτταρα (μονοκύτταρα, λεμφοβλάστες και μαστοκύτταρα). Η IgA αποτελεί την κύρια ανοσοσφαιρίνη του αναπνευστικού βλεννογόνου, βασικός ρόλος της οποίας είναι η σύνδεση και η απομάκρυνση των αντιγόνων. Τα νεογνά έχουν μηδενικές τιμές, οι οποίες σταδιακά αυξάνονται και ανέρχονται στα επίπεδα των ενηλίκων στην ηλικία των 8 ετών.

Οι βασικές ομοιότητες του ρινικού και του βρογχικού βλεννογόνου δεν αναιρούν και την παρουσία διαφορών. Στη ρινική κοιλότητα ανευρίσκεται κατά πολύ αυξημένο δίκτυο υποεπιθηλιακών τριχοειδών, αρτηριδίων και φλεβιδίων κολποειδών σχηματισμών, ενώ μόνο στην τραχεία και στα βρογχόλια ανευρίσκονται λείες μυϊκές ίνες. Επί πλέον, παρ' όλο που όλες οι ανοσοσφαιρίνες ανιχνεύονται στις εκκρίσεις του αναπνευστικού δένδρου, ο λόγος IgA/IgG μειώνεται από το κέντρο στις κυψελίδες, αφού η IgA κυριαρχεί στις ρινικές εκκρίσεις ενώ η IgG στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα. Ως εκ τούτου, σε οξείες λοιμώξεις της ρινός ή σε επιμένουσα αλλεργική ρινίτιδα παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα IgA στο ρινικό βλεννογόνο,^{25,26} ενώ η ανεπάρκεια αυτής σχετίζεται με πολλαπλά επεισόδια λοιμώδους ρινίτιδας και ΒΥΑ.^{27,28}

3.2. Φλεγμονώδης αντίδραση – συσχέτιση ρινός και βρόγχων

Κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, οι αντίστοιχοι βλεννογόνοι της ρινός και των βρόγχων κατακλύζονται από κοινά φλεγμονώδη κύτταρα όπως ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα, T-λεμφοκύτταρα, ισταμίνη, λευκοτριένια, Th2 κυτταροκίνες και χημειοκίνες ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωματολογίας.^{29,30} Η ηωσινοφιλική φλεγμονή στη μύτη αναγνωρίζεται σε όλους τους ασθματικούς, ανεξάρτητα από την παρουσία ρινικών συμπτωμάτων και επιπρόσθετα η σοβαρότητα της φλεγμονής είναι ανάλογη με τη σοβαρότητα του άσθματος.³¹ Όμως, η ηωσινοφιλική φλεγμονή σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα είναι μεγαλύτερη στους βρόγχους απ' ό,τι στη μύτη.³² Αντίθετα, σε μη ασθματικούς ασθενείς με εποχική αλλεργική ρινίτιδα παρατηρήθηκε, κατά τη διάρκεια της γυρεοφορίας, ηωσινοφιλική φλεγμονώδης αντίδραση και αναδόμηση στους βρόγχους.³³

Η αναδόμηση, μια διαδικασία που έπεται της φλεγμονής και αναγνωρίζεται σε όλα τα φλεγμονώδη νοσήματα, καθορίζεται ως η δυναμική επανορθωτική ανασύσταση των ιστών κατά τον ίδιο ή διαφορετικό τρόπο. Η εν λόγω διαδικασία μελετάται από 25ετίας στους βρόγχους ασθματικών είτε με ιστολογικές μελέτες είτε με την αναζήτηση βρογχικής υπεραπαντητικότητας, η οποία σχετίζεται άμεσα με την αναδόμηση. Η ανασύσταση των ιστών μετά από τη χρόνια φλεγμονώδη επίδραση του άσθματος επιτελείται με ανώμαλο τρόπο, προκαλώντας μόνιμες βλάβες στους αεραγωγούς από την πρώτη παιδική ηλικία.³⁴ Η αναδόμηση στη ρίνα δεν έχει μελετηθεί αρκετά, φαίνεται όμως να εξαρτάται από επιδράσεις στην εμβρυϊκή και την πρώτη βρεφική ηλικία, καθώς και από τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της ρινικής φλεγμονής.³⁵

3.3. Μηχανισμοί συσχέτισης ρινικής και βρογχικής φλεγμονής

Τρεις μηχανισμοί έχουν προταθεί ως πιθανοί για την εξήγηση της κοινής παθογένειας και της αλληλεπίδρασης της ρινίτιδας με το άσθμα:

Αναπνευστική οδός, η οποία υποστηρίζει την οπισθορινική έκκριση φλεγμονωδών κυττάρων στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Οι ανατομικές ομοιότητες και η συμπληρωματική λειτουργικότητα της ρινός ως όργανο που θερμαίνει, υγραίνει, διηθεί και ψύχει τον εισπνεόμενο αέρα την ανέδειξαν ως προστάτιδα των πνευμόνων. Έτσι, η απουσία ρινικής αναπνοής οδηγεί στην κάθοδο αναπνευστικών όγκων σε μη κατάλληλη θερμοκρασία και υγρασία και με πληθώρα αλλεργικών, λοιμωδών και ερεθιστικών ουσιών. Σύμφωνα με την παρούσα θεωρία,

ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα μπορούν να αναπτύξουν άσθμα μόνο αν το αλλεργιογόνο φθάσει στους βρόγχους και έτσι εξηγείται γιατί οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ρινίτιδα και όχι άσθμα, αφού τα περισσότερα αλλεργιογόνα έχουν μεγάλο αεροδυναμικό μέγεθος 10–100 μm. Η αεροδυναμικότητα αλλάζει όταν συνυπάρχει υγρασία και οι γύρεις απελευθερώνονται σε μικρότερα σωματίδια, τα οποία μπορούν να περάσουν στους κατώτερους αεραγωγούς.³⁶ Όμως, η παρουσία άσθματος σε ασθενείς με επιμένουσα αλλεργική ρινίτιδα σε ακάρεα δεν μπορεί να αποδοθεί σε αυτή τη θεωρία, αφού λόγω μεγέθους θα έπρεπε να περιοριστούν στη μύτη.

Νευρική θεωρία, στην οποία η κοινή συμπτωματολογία στηρίζεται στο ρινοβρογχικό αντανακλαστικό. Ρινική αλλεργική πρόκληση επιφέρει αύξηση της βρογχικής αντιδραστικότητας μετά από 30 min. Το ρινοβρογχικό αντανακλαστικό φαίνεται να υπερλειτούργει σε ασθενείς με άσθμα, αφού ρινική πρόκληση με κρύο αέρα προκαλεί βρογχόσπασμο και, αντίθετα, εισαγωγή ζεστού αέρα οδηγεί σε βρογχοδιαστολή μόνο σε ασθματικούς ασθενείς και όχι σε υγιείς μάρτυρες.^{37,38}

Θεωρία της συστηματικής κυκλοφορίας, η οποία στηρίζεται στην παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων τόσο στο ανώτερο όσο και στο κατώτερο αναπνευστικό επιθήλιο, που επικοινωνούν μεταξύ τους διά της λεμφικής και της αιματικής ροής. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός ανταποκρίνεται περισσότερο στην πραγματικότητα, αφού βρογχική πρόκληση ή ιογενής λοίμωξη οδηγεί σε αύξηση των ηωσινοφίλων όχι μόνο στους βρόγχους αλλά και στη μύτη και στο περιφερικό αίμα.^{8,39,40} Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, η πρόκληση της ρινός ή των βρόγχων σε αλλεργικούς ασθενείς προκαλεί την παραγωγή αιμοποιητικών κυτταροκινών από τους ιστούς, οι οποίες με τη σειρά τους διεγείρουν το μυελό των οστών και την παραγωγή φλεγμονωδών κυττάρων.^{41,42}

4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

4.1. Επιδημιολογικά δεδομένα που ενισχύουν τη συσχέτιση ρινίτιδας και άσθματος

Η κοινή επιδημιολογία της μύτης και του πνεύμονα ενισχύει τη θεωρία της κοινής νόσου των αεραγωγών. Σε αρκετές περιπτώσεις, η ρινίτιδα προηγείται ή συνυπάρχει με ασθματικά συμπτώματα, ενώ η σοβαρότητα και η επιμονή των συμπτωμάτων αυξάνει την πιθανότητα παρουσίας ΒΥΑ.⁴³ Ενήλικες με άσθμα αναφέρουν ρινικά συμπτώματα σε ποσοστό 78%, ενώ 38% των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα καταλήγουν σε άσθμα σε διάστημα <2 ετών.^{44–46} Επί πλέον, η θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας με ρινικά στεροειδή βελτιώνει ή προλαμβάνει την ασθματική συμπτωματολογία.^{8,47}

Η ρινίτιδα στην παιδική ηλικία συνήθως υποχωρεί μέσα σε διάστημα λιγότερο της μίας εβδομάδας, σε ικανό όμως αριθμό παιδιών και εφήβων παρατηρείται επιμονή των ρινικών συμπτωμάτων, παρουσία επίμονου βήχα και επίμονη ΒΥΑ.^{48,49} Το 1/3 των παιδιών παρουσιάζει μεικτή κλινική εικόνα, ρινική και βρογχική έξαρση, ενώ ποσοστό τουλάχιστον 25% με συριγμό προαναφέρει συμπτώματα ρινίτιδας.⁵⁰ Σε επιδημιολογικές μελέτες, όπως στη μελέτη ISAAC, η οποία ολοκληρώθηκε για την Ελλάδα στην Αθήνα και τη Θεσσαλονίκη, παρατηρήθηκε ότι παιδιά με ενεργό άσθμα είχαν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα συνύπαρξης ενεργού ρινίτιδας, ενώ παιδιά με ενεργό ρινίτιδα είχαν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν και ενεργό άσθμα.²⁴ Στην ίδια μελέτη, κατά τη σύγκριση της φάσης I και III, η οποία έγινε με διαφορά 5 ετών, διαπιστώθηκε παράλληλος διπλασιασμός του επιπολασμού της ρινίτιδας και του άσθματος, σε συμφωνία με αρκετές πόλεις.¹⁹

Η ρινίτιδα αποτελεί εκλυτικό παράγοντα έναρξης άσθματος ανεξάρτητο από την παρουσία αλλεργίας.^{8,51,52} Ποσοστό 83% των εφήβων με άσθμα και ιστορικό ατοπίας αναφέρει επιμένοντα ρινικά συμπτώματα, 9% των οποίων παρουσιάστηκαν από το πρώτο έτος της ζωής και σε 19% αυτών επιβεβαιώθηκε συνύπαρξη αλλεργικής ρινίτιδας.^{53,54} Επιπρόσθετα, σε παιδιά ηλικίας έως 15 ετών που νοσηλεύτηκαν λόγω σοβαρού επεισοδίου άσθματος, διαπιστώθηκε αλλεργική ρινίτιδα σε 26% αυτών, ενώ στα παιδιά που συνυπήρχε αλλεργική ρινίτιδα καταγράφηκε διπλάσια πιθανότητα επανεισαγωγής λόγω νέου επεισοδίου.⁵⁵ Σε πρόσφατες μελέτες διαπιστώθηκε απόλυτη συσχέτιση της απόφραξης και της αντιστρεψιμότητας του ανώτερου με την απόφραξη και την αναστρεψιμότητα του κατώτερου αναπνευστικού, ενώ η παρουσία αλλεργικής ρινίτιδας συνυπήρχε με χαμηλές τιμές FEV₁ και αντιστρεψιμότητα στο 20% των παιδιών χωρίς κλινικά συμπτώματα άσθματος, τα οποία βελτιώθηκαν με τη χρήση ρινικών στεροειδών.^{56–59}

Το είδος και ο βαθμός της αλλεργικής ευαισθητοποίησης, η ηλικία της ευαισθητοποίησης, το παθητικό κάπνισμα, καθώς και η διάρκεια και η επιμονή των συμπτωμάτων φαίνεται να είναι συμπληρωματικοί επιβαρυντικοί παράγοντες για την ανάπτυξη άσθματος σε παιδιά με ρινίτιδα. Ασθενείς με ρινίτιδα καθ' όλο το έτος από ολοετή αεροαλλεργιογόνα παρουσίασαν μεγαλύτερη ΒΥΑ σε σύγκριση με ασθενείς με εποχιακή ρινίτιδα, όπως και ασθενείς με επιμένουσα ρινίτιδα σε σύγκριση με ασθενείς με διαλείπουσα.⁶⁰ Παιδιά με ευαισθητοποίηση σε μικρή ηλικία είχαν αυξημένες πιθανότητες να εκδηλώσουν άσθμα, ενώ παιδιά που ευαισθητοποιήθηκαν αργότερα είχαν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα.^{53,61} Τέλος, η ανεύρεση υψηλής IgE με ή χωρίς ευαισθητοποίηση αποδείχθηκε επί πλέον ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου

στην ανάπτυξη άσθματος.⁶² Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά οι πιθανότεροι επιβαρυντικοί παράγοντες.

4.2. Επιδημιολογικά δεδομένα που εναντιώνονται στη συσχέτιση ρινίτιδας και άσθματος

Αντιπαράθεση των πιο πάνω αποτελεί η συνολική αναφορά της ISAAC, όπου παρατηρήθηκαν όλοι οι πιθανοί συσχετισμοί ρινίτιδας και άσθματος, δηλαδή θετική, αδιάφορη ή αρνητική συσχέτιση, ιδιαίτερα στις μεγάλες ηλικίες,¹⁹ όπως στην ιταλική μελέτη όπου παρατηρήθηκε σύγχρονη αύξηση του επιπολασμού του άσθματος και της ρινίτιδας μόνο στα παιδιά ηλικίας 6–7 ετών, ενώ στους εφήβους διαπιστώθηκε μείωση του άσθματος και αύξηση της ρινίτιδας για την ίδια χρονική περίοδο.⁶³ Οι Marinho et al μελέτησαν παιδιά ηλικίας 5 ετών από τη γέννηση και διαπίστωσαν μη συσχέτιση της σοβαρότητας του συριγμού και της ρινοεπιπεφυκίτιδας ή της ατοπίας. Παρ' όλα αυτά, επισημαίνεται η δυσκολία της ορθότητας της διάγνωσης της ρινοεπιπεφυκίτιδας σε αυτή την ηλικία, ενώ, αντίθετα, τονίζεται η συνύπαρξη ενεργού άσθματος με ενεργό ρινο-

επιπεφυκίτιδα.²¹ Επί πλέον, οι Cassano et al διαπίστωσαν ότι σε παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα η αντιαλλεργική αγωγή δεν βοήθησε τη βρογχοπνευμονική συμμετοχή. Σοβαρό μειονέκτημα της μελέτης ήταν η ένταξη παιδιών με χρόνιο βήχα και η μη σαφής διάγνωση του άσθματος.⁵⁷ Οι Viegli και La Grutta, στη συνολική αναφορά τους, τονίζουν τη σημασία του είδους και της διάρκειας της ευαισθητοποίησης σε μια προσπάθεια να εξηγήσουν τα αμφιλεγόμενα αποτελέσματα της προσχολικής ηλικίας.⁶⁴

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το άσθμα και η ρινίτιδα συχνά συνυπάρχουν, όχι όμως πάντα. Το 75% των παιδιών με άσθμα αναφέρουν ρινίτιδα. Όμως, μόνο το 1/3 των παιδιών με ρινίτιδα αναφέρει άσθμα. Στα παιδιά προσχολικής ηλικίας φαίνεται να υπάρχει συνύπαρξη, ενώ στα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας αιτιολογική συσχέτιση. Οι ελάχιστες μελέτες που έχουν συγκρίνει το ρινικό με το βρογχικό βλεννογόνο με βιοψία αναφέρουν διαφορές, ιδιαίτερα στην αναδόμηση. Η θεραπεία της ρινίτιδας δεν βελτιώνει πάντα το άσθμα. Είναι όμως δύσκολο να αξιολογηθεί η ολοετής ρινίτιδα, η οποία προκαλεί σοβαρότερη και «χρόνια» βρογχική υπεραπαντητικότητα από την εποχιακή. Στη θεραπευτική προσέγγιση, θα πρέπει να συνυπολογίζονται όλοι οι εκλυτικοί παράγοντες, κυρίως η αλλεργική ευαισθητοποίηση και το παθητικό κάπνισμα.

Αν η επίμονη ρινίτιδα αποτελεί πρώιμο δείκτη ατοπίας σε παιδιά που θα εμφανίσουν άσθμα ή γενεσιουργό αιτία του άσθματος παραμένει αδιευκρίνιστο. Ωστόσο, η παρουσία ατοπίας και ΒΥΑ έχει προγνωστική αξία στη συνύπαρξη άσθματος και πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη στη θεραπευτική προσέγγιση των παιδιών.

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη άσθματος σε παιδιά με ρινίτιδα.

Παθητικό κάπνισμα
Επιμένουσα ρινίτιδα
Μέτρια ή σοβαρή ρινίτιδα
Ευαισθητοποίηση σε ολοετή εισπνεόμενα αλλεργιογόνα
Μικρή ηλικία ευαισθητοποίησης
Υψηλή IgE

ABSTRACT

The correlation of rhinitis with asthmatic symptoms in children

A. PAPAΔOΠOYΛOY,¹ K. TCOYMAKAS²

¹Asthma and Allergy Unit, Pediatric Department, "KAT" General Hospital, Athens, ²Pediatric Clinic, "Aglaias Kyriakou" Children's Hospital, Faculty of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(5):630–637

The co-morbidity of rhinitis with asthma symptomatology in children gives rise to the "one disease of the airways" theory, for which three explicatory pathophysiological mechanisms have been proposed. Although the diseases of the upper and lower airway system have common etiology, epidemiology and immunology, there are important differences related to the cytology, immunity and genetics, and the age and environmental biology of the affected children, substantiating the thesis that the relationship between rhinitis and asthma is multifactorial.

Key words: Asthma, Children, Rhinitis

Βιβλιογραφία

1. GOVAERE E, VAN GYSEL D, VERHAMME KM, DOLI E, DE BAETS F. The association of allergic symptoms with sensitization to inhalant allergens in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009, 20:448–457
2. PERONI DG, PIACENTINI GL, ALFONSI L, ZERMAN L, DI BLASI P, VISONA'G ET AL. Rhinitis in pre-school children: Prevalence, association with allergic diseases and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003, 33:1349–1354
3. MARINHO S, SIMPSON A, SÖDERSTRÖM L, WOODCOCK A, AHLSTEDT S, CUSTOVIC A. Quantification of atopy and the probability of rhinitis in preschool children: A population-based birth cohort study. *Allergy* 2007, 62:1379–1386
4. CHAWES BL, KREINER-MØLLER E, BISGAARD H. Objective assessments of allergic and nonallergic rhinitis in young children. *Allergy* 2009, 64:1547–1553
5. POWE DG, HUSKISSON RS, CARNEY AS, JENKINS D, McEUEEN AR, WALLS AF ET AL. Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cells. *Allergy* 2004, 59:204–212
6. CARNEY AS, POWE DG, HUSKISSON RS, JONES NS. Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: More evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy* 2002, 32:1436–1440
7. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Ν. Αλλεργική ρινίτιδα-κοινό κρυολόγημα: Ομοιότητες και διαφορές στην αναγνώριση και αντιμετώπιση. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, 2008
8. BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ AA, DENBURG J, FOKKENS WJ, TOGIAS A ET AL. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008, 63(Suppl 86):8–160
9. BACHARIER LB, BONER A, CARLSEN KH, EIGENMANN PA, FRISCHER T, GÖTZ M ET AL. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: A PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008, 63:5–34
10. WILLIAMS DM. Management of pediatric asthma: Focus on the Expert Panel Report 3. *J Pediatr Health Care* 2009, 23:357–368
11. SPAHN JD, COVAR R. Clinical assessment of asthma progression in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:548–557
12. BLONSHINE SB. Pediatric pulmonary function testing. *Respir Care Clin North Am* 2000, 6:27–40
13. BUSSAMRA MH, CUKIER A, STELMACH R, RODRIGUES JC. Evaluation of the magnitude of the bronchodilator response in children and adolescents with asthma. *Chest* 2005, 127:530–535
14. PAIOLA G, TENERO L, PIACENTINI G. The measurement of exhaled nitric oxide in routine practice. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009, 41:131–135
15. WEINMAYR G, GENEIT J, NAGEL G, BJÖRKSTÉN B, VAN HAGE M, PRIFTANJI A ET AL. International variations in associations of allergic markers and diseases in children: ISAAC Phase Two. *Allergy* 2010, 65:766–775
16. KUSUNOKI T, MORIMOTO T, NISHIKOMORI R, YASUMI T, HEIKE T, MUKAIDA K ET AL. Breastfeeding and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren: Does reverse causation matter? *Pediatr Allergy Immunol* 2010, 21:60–66
17. KIM JH, ELLWOOD PE, ASHER MI. Diet and asthma: Looking back, moving forward. *Respir Res* 2009, 10:49
18. BENER A, EHLAYEL MS, ALSOWAIDI S, SABBAAH A. Role of breast feeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007, 39:337–343
19. ASHER MI, MONTEFORT S, BJÖRKSTÉN B, LAI CK, STRACHAN DP, WEILAND SK ET AL. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi-country cross-sectional surveys. *Lancet* 2006, 368:733–743
20. PISTINER M, GOLD DR, ABDULKERIM H, HOFFMAN E, CELEDÓN JC. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:274–279
21. MARINHO S, SIMPSON A, LOWE L, KISSEN P, MURRAY C, CUSTOVIC A. Rhinoconjunctivitis in 5-year-old children: A population-based birth cohort study. *Allergy* 2007, 62:385–393
22. ANTHRACOPOULOS MB, ANTONOGEORGOS G, LIOLIOS E, TRIGA M, PANAGIOTOPOULOU E, PRIFTIS KN. Increase in chronic or recurrent rhinitis, rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren in Greece: Three surveys during 1991–2003. *Pediatr Allergy Immunol* 2009, 20:180–186
23. HATZIAGOROU E, PAPADOPOULOU A, GRATZIOU C, ROUSSOS C, PRIFTIS K, KIRVASILIS F ET AL. Prevalence of atopic diseases and allergic sensitization in children in Greece (ISAAC II). Στο: *Διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις παιδιατρικών αναπνευστικών παθήσεων*. Αθήνα, 2003
24. PAPADOPOULOU A, HATZIAGOROU E, MATZIOU VN, GRIGOROPOULOU DD, PANAGIOTAKOS DB, TSANAKAS JN ET AL. Comparison in asthma and allergy prevalence in the two major cities in Greece: The ISAAC phase II survey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011 [Epub ahead of print]
25. BRANDTZAEG P. Immune functions of human nasal mucosa and tonsils in health and disease. In: Brandtzaeg P (ed) *Immunology of the lung and upper respiratory tract*. McGraw-Hill, New York, 1984:28–95
26. OH JH, HUR GY, YE YM, KIM JE, PARK K, PARK HS. Correlation between specific IgA and eosinophil numbers in the lavage fluid of patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2008, 29:152–160
27. LÚDVÍKSSON BR, ARASON GJ, THORARENSEN O, ARDAL B, VALDIMARSSON H. Allergic diseases and asthma in relation to serum immunoglobulins and salivary immunoglobulin A in pre-school children: A follow-up community-based study. *Clin Exp Allergy* 2005, 35:64–69
28. PAPADOPOULOU A, MERMIRI D, TAOUSANI S, TRIGA M, NICOLAIDOU P, PRIFTIS KN. Bronchial hyper-responsiveness in selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2005, 16:495–500
29. RAJAKUKASINGAM K, DURHAM S. Comparative pathogenesis of upper and lower airway allergic diseases. In: Corren J, Togias A, Bousquet J, Lenfant C (eds) *Upper and lower respiratory disease (lung biology in health and disease)*. Marcel Dekker, New York, 2004, 181:139–174
30. BRAUNSTAHL GJ, FOKKENS WJ, OVERBEEK SE, KLEINJAN A, HOOGST-

- EDEN HC, PRINS JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: A comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003, 33:579–587
31. GAGA M, LAMBROU P, PAPAGEORGIOU N, KOULOURIS NG, KOSMAS E, FRAGAKIS S ET AL. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000, 30:663–669
 32. CHANEZ P, VIGNOLA AM, VIC P, GUDDO F, BONSIGNORE G, GODARD P ET AL. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:588–595
 33. HARA J, FUJIMURA M, MYOU S, FURUSHO S, ABO M, ORIBE Y ET AL. Eosinophilic inflammation, remodelling of lower airway, bronchial responsiveness and cough reflex sensitivity in non-asthmatic subjects with nasal allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2006, 140:327–333
 34. MARTINEZ FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc* 2009, 6:272–277
 35. WATELET JB, VAN ZELE T, GJOMARKAJ M, CANONICA GW, DAHLEN SE, FOKKENS W ET AL. Tissue remodelling in upper airways: Where is the link with lower airway remodelling? *Allergy* 2006, 61:1249–1258
 36. SUPHIOGLU C, SINGH MB, TAYLOR P, BELLOMO R, HOLMES P, PUY R ET AL. Mechanism of grass-pollen-induced asthma. *Lancet* 1992, 339:569–572
 37. MILLQVIST E, JOHANSSON A, BENDE M, BAKE B. Effect of nasal air temperature on FEV₁ and specific airways conductance. *Clin Physiol* 2000, 20:212–217
 38. ECCLES R, WINDOM H. Upper airway reflexes and involvement of the lower airways. In: Corren J, Togias A, Bousquet J, Lenfant C (eds) *Upper and lower respiratory disease lung biology in health and disease*. Marcel Dekker, New York, 2004, 181:87–99
 39. BRAUNSTAHL GJ, KLEINJAN A, OVERBEEK SE, PRINS JB, HOOGSTEDEN HC, FOKKENS WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161:2051–2057
 40. BRAUNSTAHL GJ, OVERBEEK SE, FOKKENS WJ, KLEINJAN A, McEUNEN AR, WALLS AF ET AL. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophile numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:858–865
 41. KLEINJAN A, VINKE JG, SEVERIJNEN LW, FOKKENS WJ. Local production and detection of (specific) IgE in nasal B-cells and plasma cells of allergic rhinitis patients. *Eur Respir J* 2000, 15:491–497
 42. ABKOWITZ JL, ROBINSON AE, KALE S, LONG MW, CHEN J. Mobilization of hematopoietic stem cells during homeostasis and after cytokine exposure. *Blood* 2003, 102:1249–1253
 43. CIRILLO I, PISTORIO A, TOSCA M, CIPRANDI G. Impact of allergic rhinitis on asthma: Effects on bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2009, 64:439–444
 44. CORREN J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99:S781–S786
 45. MAHESH PA, VEDANTHAN PK, HOLLA AD, JAYARAJ BS, PRABHAKAR AK. Time interval and the factors associated with the development of asthma in patients with allergic rhinitis. *Lung* 2009, 187:393–400
 46. VALERO A, FERRER M, SASTRE J, NAVARRO AM, MONCLÚS L, MARTÍ-GUADAÑO E ET AL. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the allergic rhinitis and its impact on asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:359–365
 47. STELMACH R, DO PATROCÍNIO T, NUNES M, RIBEIRO M, CUKIER A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005, 128:3140–3147
 48. XEPAPADAKI P, PAPADOPOULOS NG, BOSSIOS A, MANOUSSAKIS E, MANOUSAKAS T, SAXONI-PAPAGEORGIOU P. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: Effect of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116:299–304
 49. CABANAS RODRIGUEZ ER, GONZALEZ BARCALA FJ, CABANAS RODRIGUEZ P, LEIS R, MARTINEZ B, CABANAS R ET AL. Predictors of the persistence of childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008, 36:66–71
 50. MASUDA S, FUJISAWA T, KATSUMATA H, ATSUTA J, IGUCHI K. High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008, 19:517–522
 51. LEYNAERT B, NEUKIRCH F, DEMOLY P, BOUSQUET J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106(Suppl 5):S201–S205
 52. HAMOUDA S, KARILA C, CONNAULT T, SCHEINMANN P, DE BLIC J. Allergic rhinitis in children with asthma: A questionnaire-based study. *Clin Exp Allergy* 2008, 38:761–766
 53. WRIGHT AL, HOLBERG CJ, MARTINEZ FD, HALONEN M, MORGAN W, TAUSSIG LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994, 94:895–901
 54. CASSANO M, MASELLI A, MORA F, CASSANO P. Rhinobronchial syndrome: Pathogenesis and correlation with allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008, 72:1053–1058
 55. SAZONOV KOCEVAR V, THOMAS J 3rd, JONSSON L, VALOVIRTA E, KRISTENSEN F, YIN DD ET AL. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 2005, 60:338–342
 56. CHAWES BL, KREINER-MØLLER E, BISGAARD H. Upper and lower airway patency are associated in young children. *Chest* 2010, 137:1332–1337
 57. CAPASSO M, VARRICCHIO A, CIPRANDI G. Impact of allergic rhinitis on asthma in children: Effects on bronchodilation test. *Allergy* 2010, 65:264–268
 58. CIPRANDI G, CAPASSO M. Association of childhood perennial allergic rhinitis with subclinical airflow limitation. *Clin Exp Allergy* 2010, 40:398–402
 59. KESSEL A, HALLOUN H, BAMBERGER E, KUGELMAN A, TOUBI E. Abnormal spirometry in children with persistent allergic rhinitis due to mite sensitization: The benefit of nasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol* 2008, 19:61–66
 60. CUTTITTA G, CIBELLA F, LA GRUTTA S, HOPPS MR, BUCCHIERI S, PAS-SALACQUA G ET AL. Non-specific bronchial hyper-responsiveness in children with allergic rhinitis: Relationship with the atopic status. *Pediatr Allergy Immunol* 2003, 14:458–463

61. PEAT JK, SALOME CM, WOOLCOCK AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: Relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 85:65–74
62. BEEH KM, KSOLL M, BUHL R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *Eur Respir J* 2000, 16:609–614
63. GALASSI C, DE SARIO M, BIGGERI A, BISANTI L, CHELLINI E, CICCONE G ET AL. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994–2002. *Pediatrics* 2006, 117:34–42
64. VIEGI G, LA GRUTTA S. Rhinoconjunctivitis and wheeze in pre-school children: A different relationship than in adults (united or coexistent airways disease)? *Allergy* 2007, 62:344–347

Corresponding author:

A. Papadopoulou, Asthma and Allergy Unit, Pediatric Department, "KAT" General Hospital, 2 Nikis street, GR-145 61 Kifisia, Greece
e-mail: athinapap@yahoo.com

