

CAPITOLO 5

PATOGENESI E CLINICA DELLE POLLINOSI

Passalacqua G., Ariano R.

Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia –
Università degli Studi di Genova

Unità Operativa Complessa di Medicina Interna
A.S.L. n. 1 Imperiese – Ospedale “Saint Charles” di Bordighera

NASO E BRONCHI NELLE ALLERGOPATIE RESPIRATORIE

Le principali patologie associate ai pollini sono la rinite, la congiuntivite e l'asma. Rinite allergica e congiuntivite sono spesso contemporaneamente presenti nello stesso paziente e pertanto si parla tradizionalmente anche di *rinocongiuntivite*. In questi ultimi anni ci si è progressivamente resi conto che anche l'asma e la rinite allergiche sono strettamente associate, sia dal punto di vista clinico che da quello immuno-patogenetico. Asma e rinite possono essere pertanto considerate espressioni cliniche diverse di un unico disordine infiammatorio delle alte e basse vie respiratorie (naso e bronchi), che ha meccanismi fisiopatologici comuni. Si parla, infatti, di “*Allergic Rhinobronchitis*”(1) o “*United Airways Disease*”(2). Le considerazioni che portano a questa ipotesi d'unitarietà si basano su numerose evidenze.

- a) **Istologia:** la mucosa nasale e quella bronchiale sono simili dal punto di vista istologico, costituite da epitelio ciliato ricco di ghiandole mucipare. Inoltre, naso e bronchi condividono almeno in parte la stessa innervazione (3) e sono accomunati dall'abbondante vascolarizzazione. Le principali differenze sono che la mucosa nasale è contenuta in una cavità rigida e possiede sinusoidi erettili, mentre la mucosa bronchiale è contenuta in un contesto elastico e circondata da muscolo liscio.
- b) **Epidemiologia.** Come già detto, asma e rinite allergica coesistono spesso nello stesso paziente e le loro caratteristiche epidemiologiche sono assai simili. La coesistenza delle due patologie è assai frequente se si considera che il 75 % dei soggetti asmatici presenta rinite e che l'80% di quelli con asma allergica (4-6). E' inoltre suggestivo il fatto che, nella storia naturale della malattia allergica (la cosiddetta marcia allergica), solitamente la rinite precede l'asma e ne costituisce un fattore di rischio significativo (7, 8), anche in assenza di atopia (9).
- c) **Aspetti funzionali.** Il venir meno delle funzioni nasali di filtro, umidificazione e riscaldamento altera la funzione bronchiale a diversi livelli (9). Inoltre, l'iperreattività bronchiale rappresenta un punto di contatto tra rinite e asma. E' noto, infatti, che molti pazienti rinitici presentano positività alla metacolina, come gli asmatici (10) e che l'iperreattività è più grave nei soggetti con rinite perenne rispetto alla stagionale (11-13).
- d) **Aspetti immunologici.** L'infiammazione che ha luogo nel naso nella rinite allergica è praticamente identica a quella che si ha nel bronco dell'asmatico allergico, solo che per evocare un'infiammazione bronchiale nel rinitico senz'asma occorrono dosi maggiori di allergene nel test bronchiale specifico (14). Il link immunologico tra naso e bronco è

supportato anche dall'osservazione che un test di provocazione nasale specifico provoca in breve tempo anche una risposta bronchiale (15, 16). L'aspetto sorprendente è che succede anche l'inverso: la provocazione bronchiale segmentale effettuata per via endoscopica è seguita anche da infiammazione nasale (17-19). Tale osservazione fa supporre che il rapporto naso-bronchi sia "bidirezionale" e che intervenga anche un qualche effetto umorale a portare il segnale infiammatorio dai bronchi al naso. In tal senso, gli studi più recenti hanno confermato che la provocazione nasale con allergene elicitava una risposta midollare con aumento dei precursori eosinofili (20-22).

Tutte queste evidenze sperimentali, considerate in modo integrato, confermano che la rinite e l'asma sono le manifestazioni cliniche di un unico disordine immunitario, che ha come base lo status atopico e come meccanismo fisiopatologico scatenante la reazione allergica (23). È vero anche che nell'interazione naso-bronco intervengono anche altri fattori non necessariamente legati all'allergia, come ad esempio la neuroflogosi (24, 25) od il "famigerato" riflesso nasobronchiale. Tuttavia, i fattori non immunologici o non infiammatori sono poco conosciuti.

La teoria delle United Airways Disease ha indotto molti studiosi dell'argomento ad ipotizzare che asma e rinite andrebbero concettualmente trattate insieme. Le recenti linee guida, come quelle prodotte da Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) e dall'International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) riflettono questa necessità (26, 27). In particolare il documento ARIA ha avuto il merito di enfatizzare e diffondere questo concetto. Concludendo, in base a tutte le evidenze esposte, non sembra si possa contrastare con sufficienti argomenti l'ipotesi che si sta oramai diffondendo su questa nuova visione dell'allergia, da non considerarsi più come una malattia organo-specifica ma bensì come una patologia sistemica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Simons FER. Allergic Rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 104: 534-540
- 2) Passalacqua G, Ciprandi G, Pasquali M, Guerra L, Canonica GW. An update on the asthma-rhinitis link. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004; 4: 177-83
- 3) Udem BJ, McAlexander M, Hunter DD. Neurobiology of the upper and lower airways. *Allergy* 1999; 54 (supp 57): 81-93
- 4) Annaesi-Maesano I. Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthma. *Allergy* 1999; 54(supp. 57): 7-13
- 5) The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232
- 6) Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample. Data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80 (NHANES), *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 579-588
- 7) Settipane G, Settipane RJ, Hagy GW. Long term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23 year follow up study of college students. *Allergy Proc.* 1994; 15: 21-25
- 8) Guerra S, Sherrill DN, Martinez FD. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 419-25.
- 9) Leynart T, Bousquet J., Neukirch C., Liard R., Neukirk F. Perennial rhinitis. An independent risk factor for asthma in non atopic subjects. Results for European Community Respiratory Health Survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999: 301-4
- 10) McLane ML, Nelson JA, Lenner KA et al. Integrated response of the upper and lower respiratory tract of asthmatic subjects to frigid air. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1043-1050

- 11) Ramsdale E.H., Morris M.M., Roberts R.S., Haergrave F.E. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Torax* 1984; 39,: 912-18.
- 12) Verdiani P., Di Carlo S., Baronti A., Different prevalence and degree of non specific bronchial hyperreactivity between seasonal and perennial rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 86:576-82.
- 13) Koh IY, Choi SI. Relationship between nasal and bronchial responsiveness in perennial allergic rhinitic patients with asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 129(4):341-7.
- 14) Crimi E, Milanese M, Oddera S et al. Inflammatory and mechanical factors of allergen-induced bronchoconstriction in mild asthma and rhinitis. *J Appl Physiol.* 2001; 91: 1029-34.
- 15) Littell NT, Carlisle CC, Millman RP, Brannan SS. Changes in airways resistance following nasal provocation. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 580-583
- 16) Corren J, Adinoff A, Irvin C. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 611-618.
- 17) Braunstahl G, Kleinjan A, Overbeek SE. Et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 2051-2057
- 18) Braunstahl G, Overbeek SE, Kleinjan A, Et al Nasal provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107; 469-76
- 19) Braunstahl GJ, Fokkens W, Overbeek S et al. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 579-587.
- 20) Gaspar Elsas MI, Joseph D, Elsas P, Vargaftig BB. Rapid increase in bone marrow eosinophil production and responses to eosinopoietic interleukin triggered by intranasal allergen challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 404-413
- 21) Gibson P.G., Manning P.J., O'Byrne P.M., Girgis-Gabardo A., Dolovich J., Demburg J.A. et al. Allergen-induced asthmatic response. Relationship between increases in airways responsiveness and increase in circulating eosinophils, basophils and their progenitors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 331-5.
- 22) Demburg J.A. Bone marrow in atopy and asthma: hemopoietic mechanism in allergic inflammation. *Immunol today* 1999;20:111-3.
- 23) Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706
- 24) Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999; 54(supp 57):94-105
- 25) Riccio MM, Proud D. Evidence that enhanced nasal activity to bradykinin in patients with symptomatic allergy is mediated by neural reflexes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1252-1263
- 26) ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Position Paper in cooperation with WHO. Bousquet J, and van Cauwenberge P. eds. *JACI* 2001; 108 (5 supp): S23-35
- 27) International Primary Care Respiratory Group. The diagnosis and management of chronic airways disease. International guidance for primary care January 2005.

MECCANISMI PATOGENETICI NELLE POLLINOSI

Aspetti generali

Le “pollinosi” sono il complesso di manifestazioni cliniche (asma, rinite, congiuntivite) sostenute da reazioni IgE mediate provocate da antigeni pollinici e solitamente associate a flogosi allergica. In realtà, i pollini, oltre che vettori di allergeni, sono anche ricchi di mediatori chimici che possono contribuire a produrre risposte infiammatorie locali non IgE-mediate e con reclutamento eosinofilo (1-3). Il ruolo di tali meccanismi, la cui rilevanza non è peraltro completamente chiarita, esula dalla presente trattazione.

La reazione allergica alla base delle pollinosi è caratterizzata da un processo flogistico innescato dall'esposizione all'allergene del polline tramite la ben nota interazione antigene-IgE-mastocita (4). L'iperproduzione di IgE specifiche è una caratteristica della pollinosi comune a tutte le altre allergie e distintiva dello status atopico. L'essere “atopico” ossia la tendenza a produrre abnormi quantità di IgE verso antigeni solitamente innocui è il risultato finale dell'interazione di numerosi fattori tra i quali ricordiamo: background genetico, allattamento, dieta materna, esposizione ad allergeni nella prima infanzia, infezioni, flora gastrointestinale (5-7). Ciascuno di questi fattori contribuisce certamente allo sviluppo di atopia, alla sensibilizzazione e alle manifestazioni cliniche. Tuttavia il “peso relativo” di ciascuno di essi non è ancora stato stabilito in maniera definitiva.

Il primo evento nel determinismo della reazione allergica è costituito dalla presentazione dell'antigene con produzione di IgE specifiche per antigeni stagionali. Quando l'allergene pollinico arriva alla mucosa del soggetto atopico viene intercettato dalle cellule dendritiche mucosali che lo cattura con i propri pseudopodi. Una volta catturato dalla cellula dendritica l'allergene viene frammentato in porzioni peptidiche riconosciute dal sistema HLA. La cellula dendritica trasmette le informazioni relative all'allergene alla cellula T (presentazione) che viene attivato e indirizzato al fenotipo Th2 (vedi oltre) e alla produzione di IgE. Dal riconoscimento dell'antigene nasce la memoria immunitaria specifica. Le IgE aderiscono ai mastociti mucosali tramite il recettore ad alta affinità FcεRI e, quando vengono in contatto con l'antigene, scatenano la degranulazione e la liberazione di mediatori chimici. A questa fa seguito il richiamo di cellule e l'infiltrazione delle mucose da parte di linfociti Th2, eosinofili, neutrofili.

Nella flogosi allergica entrano quindi in gioco numerosi fattori come l'istamina, le citochine, i neuropeptidi e le molecole di adesione. La risposta cellulare è caratterizzata da chemiotassi verso i tessuti bersaglio, accumulo selettivo, attivazione cellulare in situ con rilascio di altri mediatori.

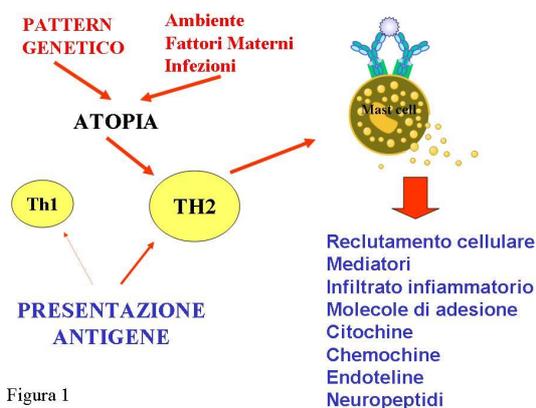


Figura 1

Fig. 1-I Linfociti T e le loro citochine nell'atopia

I T linfociti sono, in effetti, i regolatori della flogosi allergica. Essi controllano anche la funzione dei linfociti B e svolgono attività antinfiammatorie tramite la loro attività citotossica e la secrezione di citochine. Esistono due sottopopolazioni Th1 e Th2 e lo stato atopico è caratterizzato dalla prevalenza relativa di linfociti con fenotipo funzionale Th2.

TH1		TH2
+++	IFN γ	-
+++	TNF α	-
++	IL-2	+
++	IL-8	+
++	GM-CSF	++
+	IL-3	++
-	IL-4	+++
-	IL-5	+++
-	IL-9	++
-	IL-13	+++

Figura 2

Tali linfociti sintetizzano tipicamente IL-4, IL-5 e IL-13 (a differenza dei Th1 che producono soprattutto IL-2 e IFN γ)(8). L'IL-4 (in cooperazione con IL-13) induce lo switch ϵ nei linfociti B indirizzandoli a produrre IgE (9). Inoltre favorisce la differenziazione Th2 stessa, aumenta l'espressione di molecole di adesione cellulare e controlla il livello di espressione del recettore delle IgE. L'IL4 provoca l'espressione di molecole HLA di classe II, di B7, di CD40, di IgM di superficie e di recettore IgE a bassa affinità a livello dei linfociti B, così da aumentarne la capacità di presentare l'antigene. IL-5 è selettiva per gli eosinofili: ne stimola la maturazione, l'attivazione, il reclutamento e n'aumenta la sopravvivenza (10). IL-13 aumenta la secrezione mucosa ed è coinvolta nell'attivazione e nella differenziazione del fibroblasto il quale è responsabile di alterazioni tissutali specialmente nell'asma (11). Più recentemente è stata individuata un'altra sottopopolazione Th3 (Tr1) con funzioni regolatorie detta appunto Treg. Questi linfociti attraverso il rilascio di IL10 e di TGF β , svolgono un controllo diretto sugli altri due stipiti cellulari (12). IL-10, che inibisce l'attivazione degli altri linfociti, il reclutamento eosinofilo e la produzione di citochine. L'alterata funzione dei Treg è stata invocata per spiegare lo sbilanciamento verso il fenotipo Th2 (13).

La reazione IgE mediata e la fase immediata

Le IgE specifiche per l'allergene si legano a mastociti e basofili tramite i recettori ad alta (Fc ϵ RI) e bassa (Fc ϵ RII, CD23) affinità. I mastociti sono abbondantemente rappresentati nella mucosa respiratoria ed intestinale, che quindi sono organi bersaglio comuni della reazione allergica.

Nei periodi stagionali, dopo il contatto con il polline, si verifica un notevole incremento di mastociti negli epitelii. Nelle mucose nasali e congiuntivali dei pollinosici sono presenti un numero di mastociti superiore a quello dei soggetti non atopici.

L'arrivo di antigeni pollinici alle mucose dell'allergico determina quindi degranolazione mastocitaria (14) e rilascio di mediatori chimici immagazzinati nella cellula (15). Tra questi è predominante l'istamina (16). L'istamina provoca vasodilatazione, congestione, essudazione microvascolare ed ipersecrezione, dovute alla stimolazione dei recettori H1. L'istamina stimola inoltre le terminazioni nervose libere. Tutto questo si traduce a livello nasale in ostruzione, prurito, rinorrea e starnutazione. A livello bronchiale si avrà invece ipersecrezione di muco denso, broncospasmo e tosse.

Nello stesso tempo, inizia anche la sintesi di altri mediatori, come le prostaglandine ed i leucotrieni, che manifestano la loro azione in seguito. Inoltre, il mastocita attivato, produce citochine

proinfiammatorie e chemotattiche per i linfociti, come IL-4, IL-5, IL-13 (15), IL-6, IL-8, IL-10, TA alfa (15). Il richiamo di cellule infiammatorie e altri linfociti è responsabile dell'infiltrazione flogistica.

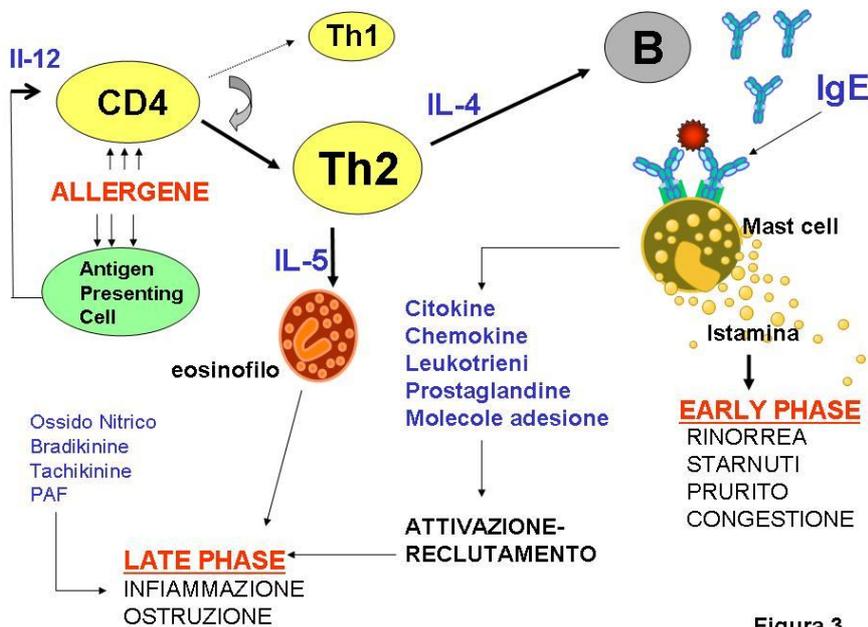


Figura 3

Fig. 3 -Fase tardiva e infiammazione

All'attivazione mastocitaria fa seguito quindi la sintesi di mediatori come prostaglandine e leucotrieni. Questi ultimi sono derivati dall'acido arachidonico e sono mediatori della flogosi e chemiotattici, con azione molte volte più potente e prolungata dell'istamina (17). Altri importanti mediatori sono le citochine ad azione chemotattica su neutrofili (IL-8) ed eosinofili (IL-5, RANTES). Il rilascio di mediatori infiammatori provoca vasodilatazione e quindi un certo rallentamento del flusso. Inoltre, l'infiammazione aumenta o induce l'espressione di molecole di adesione sia sull'endotelio (selectine) che sull'epitelio (integrine)(18-20). Tali molecole di adesione fanno aderire i leucociti circolanti all'endotelio (17)

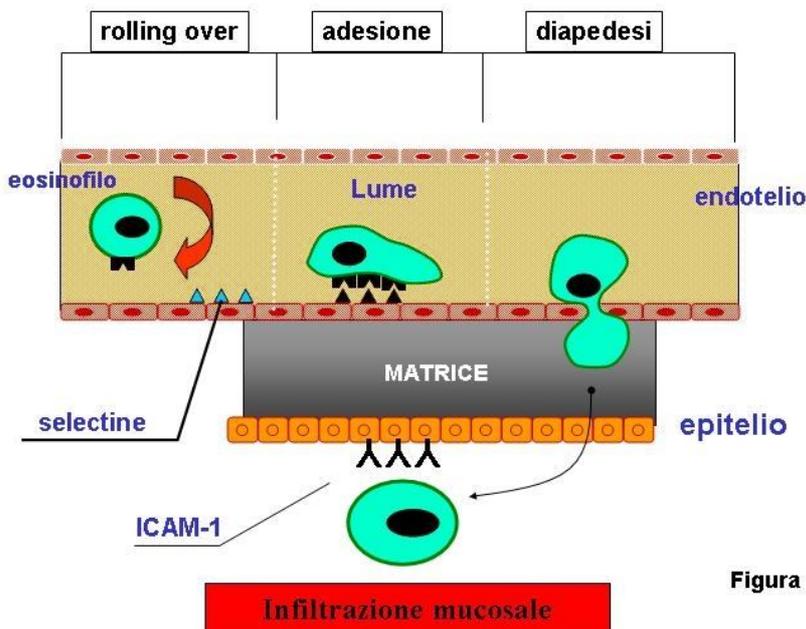


Figura 4

ICAM 1 (epitelio) e il suo ligando LFA-1 (cellule infiammatorie) aumentano nei soggetti pollinosici durante la stagione di fioritura e nei rinitici persistenti (19). Le molecole d'adesione determinano il grado ed il tipo di infiltrazione infiammatoria cellulare nei tessuti. ICAM-1, espressa dalle cellule epiteliali congiuntivali e nasali dopo il contatto con l'allergene, correla bene all'entità dell'infiltrazione cellulare.

Gli Eosinofili migrano precocemente (grazie a citochine, leucotrieni e molecole di adesione) nei tessuti e possono ivi maturare e permanere per alcune settimane, tanto da essere talvolta presenti anche in fasi di asintomaticità. Dopo provocazione con challenge allergenico, nella mucosa nasale, si verifica un incremento transitorio degli eosinofili già dopo 30 minuti. Gli eosinofili rilasciano citochine come IL-3, IL-5, GM-CSF (21, 22), chemochine: RANTES, IL-8, MIP-1, e mediatori lipidici come CysLT, PGE1, TXB2, PAF. L'eosinofilo è la cellula che maggiormente caratterizza la flogosi allergica a livello mucosale (23).

Per quanto riguarda le cellule coinvolte nell'infiammazione, un ruolo attivo viene giocato anche da:

- CELLULE DENDRITICHE che presentano dell'antigene alle cellule T e secernono citochine (24)
- CELLULE EPITELIALI che esprimono molecole di adesione, secernono citochine e nell'asma giocano un ruolo fondamentale nelle modificazioni strutturali della mucosa e nelle infezioni virali (25)

- CELLULE ENDOTELIALI che svolgono invece un ruolo di reclutamento delle cellule infiammatorie tramite l'espressione di molecole di adesione (18) e secernono sostanze proinfiammatorie come le endoteline (26).

Oltre ai meccanismi classici neurogeni che sovrintendono alla funzionalità delle vie aeree (sistema adrenergico e colinergico) si considera attualmente anche l'intervento di una rete di vie nervose (ovvero di un Sistema) non adrenergiche e non colinergiche (NANC). I peptidi neurotrasmettitori NANC che si trovano nei neuroni sia centrali sia periferici possono essere coinvolti nell'infiammazione allergica (infiammazione neurogenica) ma sul loro ruolo reale occorrono ancora conferme.

L'OSSIDO NITRICO (NO) è un neurotrasmettitore del sistema nervoso centrale e periferico, ed è considerato un mediatore di molte reazioni flogistiche. Questo gas si forma dall'arginina sia nel tessuto nervoso sia extranervoso, per azione dell'ossido nitrico sintetasi. Alcune evidenze dimostrano che la forma inducibile di quest'enzima è accentuata nell'epitelio dei pazienti asmatici. Pertanto la sua produzione è aumentata negli asmatici. Recentemente si è dimostrato anche un aumento nella rinite allergica, a livello della mucosa nasale (27). Inoltre, in seguito a challenge allergenico, i livelli di NO nella mucosa nasale aumentano.

Cinetica della reazione allergica in vivo

Ovviamente, se lo stimolo allergenico è singolo e isolato (come ad esempio in un challenge nasale) si avrà la fase immediata sostenuta dall'istamina, seguita dopo alcune ore dalla fase tardiva (ricomparsa dei sintomi) sostenuta dagli altri mediatori e dall'infiltrazione cellulare. Una fase tardiva clinicamente manifesta si osserva solo in circa il 30% dei pazienti, mentre a livello cellulare e di mediatori tale fase è sempre presente. Se invece lo stimolo è ripetuto nel tempo (come durante la stagione pollinica), l'infiammazione viene mantenuta e diventa cronica. Nella fase di cronicizzazione l'istamina è meno rilevante, mentre diventa importante l'infiltrato cellulare. Questo fatto spiega come nelle forme di rinite da allergeni perenni predomini l'ostruzione e la risposta all'antistaminico sia meno soddisfacente. Può accadere inoltre che lo stimolo allergenico non sia abbastanza intenso da provocare sintomi, ma in grado di mantenere in ogni modo un certo grado di infiammazione asintomatica. Tale infiammazione in assenza di sintomi è detta infiammazione minima persistente e si verifica sia nel naso che nei bronchi e sia nei pollinosici che negli allergici ad acari (28, 29).

La presa di coscienza che l'infiammazione e la sua durata, e non il tipo di allergene siano rilevanti ai fini della patogenesi della rinite ha condotto alla riclassificazione in intermittente e persistente. E'

opportuno ricordare che i due termini non sono assolutamente intercambiabili con quelli tradizionali di stagionale e perenne (30, 31). Inoltre, il ruolo preminente dell'infiammazione, della flogosi minima persistente e l'unità delle vie aeree superiori ed inferiori ha rilevanti implicazioni terapeutiche (32).

Caratteristica abbastanza tipica della pollinosi è **l'effetto priming**. Lo abbiamo già descritto nel capitolo sui GRANULI POLLINICI . La quantità di antigene a provocare la reazione diminuisce nel corso della stagione di fioritura. Le ragioni stanno nel persistere dell'infiammazione che dura almeno una settimana dopo il challenge (33). Il fenomeno spiega anche il rapporto tra stagione di fioritura degli alberi e quella delle graminacee (34). Gli alberi fioriscono prima delle graminacee. I soggetti allergici sono stimolati e producono l'effetto priming con sintomi non solo durante la fase di fioritura degli alberi ma anche durante quella delle graminacee, ma a base concentrazioni polliniche.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Traidl-Hoffmann C, Kasche A, Jakob T, Huger M, Plötz S, Feussner I, Ring J, Behrendt H. Lipid mediators from pollen act as chemo attractants and activators of human polymorph nuclear granulocytes. *J Allergy Clin Immunol* 109:831-8; 2002
- 2) Traidl-Hoffmann C, Kasche A, Menzel A, Jakob T, Thiel M, Ring J, Behrendt H. Impact of pollen on human health: more than allergen carriers? *Int Arch Allergy Immunol.* 2003 May;131(1):1-13.
- 3) Plotz SG, Traidl-Hoffmann C, Feussner I, Kasche A, Feser A, Ring J, Jakob T, Behrendt H. Chemotaxis and activation of human peripheral blood eosinophils induced by pollen-associated lipid mediators. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Jun;113(6):1152-60.
- 4) Kay AB Allergy and allergic diseases. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2001; 344: 109-13.
- 5) Howard TD, Meyers DA, Bleecker ER. Mapping susceptibility genes for allergic diseases. *Chest.* 2003;123 (3 Suppl): 363S-8S.
- 6) Van Bever HP. Early events in atopy. *Eur J Pediatr.* 2002 Oct;161(10):542-6. Epub 2002 Aug 15.
- 7) Bousquet J, Jacot W, Yssel H, Vignola AM, Humbert M. Epigenetic inheritance of fetal genes in allergic asthma. *Allergy.* 2004; 59: 138-47.
- 8) Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 395-400.
- 9) Wills Karp M, Gavett SH, Schofiels B, Finkelman F. Role of interleukin 4 in the development of allergic airway inflammation and airways hyperresponsiveness. *Adv Exp Med Biol* 1996; 409: 343-347
- 10) Lalani T, Simmons RK, Ahmed AR. Biology of IL-5 in health and disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 317-332
- 11) Wyin TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol.* 2003; 21:425-56. Epub 2001 Dec 19.
- 12) Shevach EM. Certified professionals: CD4(+)CD25(+) suppressor T cells. *J Exp Med* 2001;193(11):F41-6
- 13) Koulis A, Robinson DS. The anti-inflammatory effects of interleukin-10 in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 747-50
- 14) Reischl IG, Coward WR, Church MK. Molecular consequences of human mast cell activation following immunoglobulin E-high-affinity immunoglobulin E receptor (IgE-FcepsilonRI) interaction. *Biochem Pharmacol.* 1999; 58: 1841-50.
- 15) Boyce JA. Mast cells: beyond IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 24-32
- 16) Dale H, Laidlaw P The physiological action of beta-Himidazolethilamine . *J Physiol (London)* 1910;41: 318-44
- 17) Nagata M. The roles of cysteinyl leukotrienes in eosinophilic inflammation of asthmatic airways. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003; 131 Suppl 1: 7-10
- 18) Bochner B, Schleimer R. The role of adhesion molecules in human eosinophil and basophil recruitment. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94: 427-39
- 19) Montefort S, Feather JH, Wilson SJ, Haskard DO, Lee TH, Holgate ST The expression of leucocyte-endothelial adhesion molecules is increased i perennial allergic rhinitis. *Amer J Respir Cell Mol Biol* 1992; 7:393-8
- 20) Bochner BS, Schleimer P. Mast cells, basophils, and eosinophils: distinct but overlapping pathways for recruitment. *Immunol Rev.* 2001; 179: 5-15.
- 21) Costa J.J., Wellwr P.F., Galli S.J., The cells of allergic reponse: mast cells, basophils, and eosinophils. *JAMA* 1997; 278: 1815-22.
- 22) Broide D.H., Paine M.M., Firestein G.S., Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mRNA at sites of allergic reaction in asthmatic . *J. Clin. Invest.* 1992;90:1414-24

- 23) Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca MA, MAssolo A, Passalacqua G. Nasal eosinophils display the best correlation with symptoms, pulmonary function and inflammation in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136:266-272
- 24) Lambrecht NB. Dendritic cells and the regulation of the allergic immune response. *Allergy*. 2005; 60: 271-82.
- 25) Papadopoulos NG, Papi A Mechanisms of rhinovirus-induced asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2004 5(3):255-60.
- 26) Tonnel AB, Gosset P. Interactions between endothelial cells and effector cells in allergic inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 1996; 796:9-20.
- 27) Martin U, Bryden K, Devoy M, Howarth P Increased levels of exhaled nitric oxide syntetase in the human nasal mucosa. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153: 847-850
- 28) Ricca C, Landi M, Ferrero P, Bairo A, Tazzer C, Canonica GW et al. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:54-7
- 29) Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:971-9
- 30) Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Leger D, Rugina M, Pribil C, El Hasnaoui A, Chanal I. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy*. 2005 Jun;35(6):728-32.
- 31) Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca MA, Passalacqua G, Pallesstrini E, Canonica GW. Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life?. *Allergy* 2005; 60: 882-887
- 32) Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. United airways disease: therapeutic aspects. **Thorax** 2000; 55(supp2): s26-s27
- 33) Wachs M, Proud D, Lichtenstein L.M., Kagey-Sobotka A, Norman PS, Naclerio RM Observation of the pathogenesis of nasal priming. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 683-93
- 34) Bousquet J, Hejjaoui A, Becker WM, Cour P, Chanal I, Lebel B et al. Cical and immunological reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple pollen species. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87: 737-46

CLINICA

ASMA ALLERGICA

Aspetti generali

Secondo la definizione operativa proposta nelle linee guida (dette *GINA*, *Global INitiative for Asthma*)(1) dell' O.M.S l'asma bronchiale è una “*Malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, in cui molte cellule giocano un ruolo. Questa infiammazione causa un aumento della reattività bronchiale che provoca episodi ricorrenti di respiro sibilante (wheezing), respiro corto, costrizione toracica e tosse, particolarmente di notte ed al primo mattino. Questi episodi sono solitamente associati ad un'ostruzione bronchiale diffusa e variabile, solitamente reversibile sia spontaneamente sia dopo trattamento*”. La versione italiana delle linee guida GINA aggiunge anche che l'asma causa un declino progressivo della funzionalità respiratoria e provoca un rimodellamento (remodelling) della parete bronchiale (2). Il rimodellamento delle vie aeree è tipico dell'asma ed è costituito da un insieme d'alterazioni strutturali del bronco tra cui: aumento della deposizione di collagene nella lamina reticolare, ipertrofia del muscolo liscio, angiogenesi e desquamazione epiteliale (3). Il remodelling è parzialmente indipendente dall'infiammazione (4) e probabilmente contribuisce all'iperreattività aspecifica ed al declino della funzione respiratoria.

I caratteri distintivi dell'asma sono comunque: ***infiammazione cronica delle vie aeree***, episodi di ***broncospasmo reversibile*** (spontaneamente o con farmaci) ed ***iperreattività bronchiale***. Gli episodi di broncospasmo sono i ben noti attacchi asmatici; se il broncospasmo persiste senza periodi di remissione si ha lo stato di male asmatico.

Storia naturale

Nella pollinosi la causa della reazione allergica e dell'infiammazione è costituita dall'inalazione d'allergeni d'origine vegetale. Oltre che agli allergeni i soggetti pollinosici possono reagire con broncospasmo anche in altre circostanze (sforzo, riso, infezione virale) a causa della sottostante iperreattività bronchiale. L'asma può insorgere precocemente, nei primi due anni di vita, e la causa più frequente in questi casi è il virus respiratorio sinciziale. In bambini più grandicelli e nei ragazzi sino ai 20 anni la causa d'asma più frequente è invece la sensibilizzazione ad allergeni inalanti. Nell'adulto esistono molte forme sovrapposte (infettive, irritative, allergiche) spesso di pazienti asmatici da piccoli e poi migliorati in cui si verifica una recidiva di malattia a distanza. Sempre negli adulti l'asma può insorgere tardivamente per motivi professionali (es. isocianati oppure allergeni in ambiente di lavoro). Bisogna però aggiungere che, negli ultimi decenni, la comparsa delle manifestazioni allergiche tende a spostarsi in avanti. Esistono evidenze d'asma ad insorgenza tardiva in soggetti over 65, che non avevano mai avuto precedenti atopici da giovani e che dimostrano caratteristiche immunologiche sovrapponibili a quelle dei soggetti più giovani (5).

Esistono anche lavori che dimostrano che l'incremento della prevalenza delle malattie allergiche agli inalanti si estende anche alle età più elevate (6). A differenza di quanto si pensava fino a pochi anni fa, attualmente è accettato che l'asmatico va comunque incontro nel lungo periodo ad una perdita progressiva della funzionalità respiratoria, anche se meno importante di quello che si verifica nella BPCO.

Clinica

L'attacco asmatico solitamente si caratterizza per la presenza di una triade fondamentale: ***la tosse, la dispnea ed il respiro sibilante***. La tosse: inizialmente secca e stizzosa, che sovente precede l'accesso vero e proprio, solitamente al termine dell'attacco acquisisce caratteri francamente produttivi e si accompagna all'espettorazione di muco viscoso e filante. Il paziente è agitato, ansioso, parla con difficoltà ed è tachicardico. La dispnea è espiratoria ma il soggetto l'avverte come inspiratoria o fame d'aria (perché obbligato a ventilare a volumi polmonari maggiori). In corso d'attacco acuto può osservarsi l'atteggiamento iperespanso del torace, con iperfonesi diffusa, ma il reperto caratteristico sono i ***sibili e fischi diffusi*** e di varie tonalità, spesso avvertiti anche dal

paziente ed udibili senza fonendoscopio. Sono segni d'allarme (imminente arresto respiratorio): il sopore, la bradicardia (ipercapnia), la cianosi e la scomparsa dei rumori bronchiali (ipoventilazione).

La tosse può comparire anche da sola (*equivalente asmatico*): in tal caso ha carattere stizzoso, è prevalentemente notturna, e non si accompagna ad alterazioni significative della funzionalità ventilatoria, mentre è positivo il test alla metacolina.

Al di fuori dell'attacco acuto, l'asma può essere classificata, secondo le linee guida **GINA** in quattro stadi clinici



Classification of Severity

Figura 5

CLASSIFY SEVERITY Clinical Features Before Treatment			
	Symptoms	Nocturnal Symptoms	FEV ₁ or PEF
STEP 4 Severe Persistent	Continuous Limited physical activity	Frequent	≤ 60% predicted Variability > 30%
STEP 3 Moderate Persistent	Daily Attacks affect activity	> 1 time week	60 - 80% predicted Variability > 30%
STEP 2 Mild Persistent	> 1 time a week but < 1 time a day	> 2 times a month	≥ 80% predicted Variability 20 - 30%
STEP 1 Intermittent	< 1 time a week Asymptomatic and normal PEF between attacks	≤ 2 times a month	≥ 80% predicted Variability < 20%

The presence of one feature of severity is sufficient to place patient in that category.

(Fig. 5), in rapporto alla frequenza delle crisi ed al grado di compromissione ventilatoria. Tale classificazione di gravità assume altresì rilevanza clinica al fine del trattamento farmacologico.

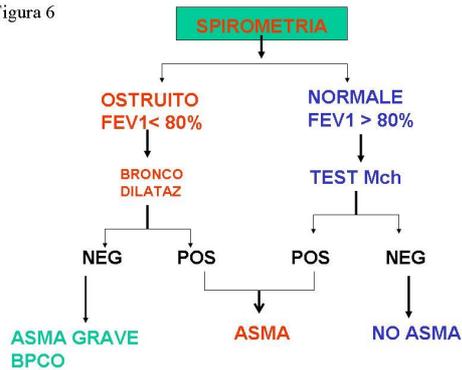
Diagnosi

Elementi della storia clinica particolarmente suggestivi per una forma allergica sono la familiarità atopica e la storia di dermatite atopica nell'infanzia. I disturbi da ricercare con attenzione nell'anamnesi sono gli episodi di: dispnea, senso di costrizione toracica, tosse stizzosa, respiro sibilante (anche notturni). Importante è accertare l'episodicità e la reversibilità con terapia. La stagionalità delle manifestazioni è un elemento suggestivo importante per le forme polliniche.

La diagnosi d'asma in atto è facile: l'ascoltazione evidenzia la presenza di rumori secchi (fischi, sibili, gemiti), che talvolta si possono udire anche senza fonendoscopio. L'emogasanalisi, durante la crisi rivela *ipossiemia* più o meno marcata, ma *normo- o ipocapnia* (quest'ultima dovuta alla tachipnea). Il rilevamento di ipossiemia con ipercapnia indica *insufficienza respiratoria* acuta e impone possibili immediati interventi rianimatori. Il radiogramma toracico durante una crisi evidenzia solo l'atteggiamento inspiratorio e una modesta iperdiafania e quindi non è mai fondamentale. Durante le fasi intercritiche l'esame obiettivo può essere completamente negativo.

Le prove di funzionalità respiratoria (**PFR**) rappresentano l'indagine **routinaria e necessaria** per la diagnosi.

Figura 6



Permettono di valutare l'eventuale presenza d'ostruzione, il suo grado e soprattutto la reversibilità. Le PFR evidenziano nel soggetto con asma in atto un quadro d'insufficienza *ventilatoria di tipo ostruttivo* ($FEV_1/CVF < 70\%$). Quando il FEV_1 è $< 80\%$ si procede al *test di reversibilità*, facendo inalare 200-400 mcg di un farmaco beta2-stimolante a rapida azione (salbutamolo) e rivalutando la PFR dopo 15 minuti. Un aumento del FEV_1 di almeno 12% del valore basale (e > 200 ml) indica che l'ostruzione è reversibile. Questo criterio differenzia l'asma dalla BPCO, ove la reversibilità è scarsa o assente. Nelle fasi intercritiche le PFR sono solitamente normali; in tal caso si esegue il *test di broncostimolazione aspecifica* utilizzando la metacolina (o l'istamina) (7), la quale può evidenziare l'iperreattività tipica dell'asma. E' significativa una riduzione del FEV_1 del 20% rispetto al valore di partenza. Se non si ha riduzione del FEV_1 di almeno il 20% con 1200 microgrammi di metacolina si dice che il test è negativo. Il test alla metacolina ha elevato valore predittivo negativo (7): se è negativo, l'asma può essere esclusa con probabilità $> 95\%$.

Se l'anamnesi suggerisce un'eziologia allergica, si praticano gli *skin prick test* (se necessario il dosaggio delle IgE allergene-specifiche). Il *test di provocazione bronchiale specifica* (utilizzando l'allergene sospettato) è considerato esame di terzo livello da utilizzarsi solo per ricerca o in ambito medico-legale per cause professionali.

Entrano in diagnosi differenziale: BPCO (ostruzione non reversibile, età elevata, storia di fumo), scompenso cardiaco (edemi declivi, rantoli basali, dispnea da sforzo), raramente l'embolia polmonare e la vocal cord dysfunction (8).

RINITE ALLERGICA

Aspetti generali

La rinite allergica è un disturbo respiratorio maggiore, a causa della sua elevata prevalenza, dell'impatto sulle attività quotidiane e la qualità della vita. La sua prevalenza attuale è considerata tra il 10 e il 25% ed è in costante aumento (9). La rinite è sovente associata all'asma e questo ha portato ad un'interpretazione unitaria delle allergopatie respiratorie come un'unica entità patogenetica. La rinite allergica è definita come disordine infiammatorio della mucosa nasale conseguente ad una reazione IgE mediata e che si manifesta con i tipici sintomi di prurito, congestione, starnuti e rinorrea. Occorre ricordare che, dal punto di vista clinico, tali sintomi sono in tutto o in parte condivisi da altre patologie rinologiche (meccaniche, virali, ormonali ecc.) e che pertanto è sempre necessaria la dimostrazione di una sottostante eziologia IgE mediata.

Sulla base del ruolo dell'infiammazione, la rinite è stata recentemente riclassificata in "intermittente" e "persistente" (Figura 7),

ARIA: Classificazione della rinite

Intermittente < 4 giorni/settimana o < 4 settimane	Persistente > 4 giorni/settimana and > 4 settimane
Lieve no disturbi sonno & no limitazione attività quotidiane & limitazioni lavorative o scolastiche & non altri sintomi	Moderata/severa <i>Una o più di:</i> . Disturbi sonno . Limitazione attività quotidiane . Riduzione rendimento scuola/lavoro . Altri sintomi

ARIA Position Paper, JACI, 2001

Figura 7

e bisogna sempre avere a mente che tali due termini non sono intercambiabili con quelli tradizionali di “perenne” e “stagionale”. Per intermittente s’intende una rinite in cui i sintomi sono presenti meno di 4 giorni la settimana o meno di 4 settimane consecutive. Per persistente s’intende invece sintomi presenti più di 4 giorni la settimana e per più di 4 settimane. Si definisce lieve una rinite in cui non sono presenti disturbi del sonno, non crea limitazioni del tempo libero o attività sportiva, non crea limitazioni dell’attività scolastica o lavorativa, presenta sintomi comunque molto fastidiosi. Si definisce invece moderata/ grave se è presente almeno uno dei sintomi precedenti.

Clinica

Anche nel caso della rinite, la storia familiare e personale di atopia e la distribuzione cronologica dei sintomi (stagionalità) sono forti elementi di sospetto. Come detto sopra, i sintomi di rinite sono abbastanza tipici: ostruzione, rinorrea, prurito e starnuti. La rinorrea tipica della rinite allergica (specie da pollini) è anteriore ed acquosa. Nel caso delle riniti persistenti (infiammazione cronica da prolungata esposizione), i sintomi istamino-mediati (starnuti e rinorrea) possono essere meno importanti, mentre predomina l’ostruzione, che è sempre il sintomo più fastidioso e difficile da trattare (10). La rinite, specialmente quella pollinosa è frequentemente associata a congiuntivite ed anche all’asma. Sintomi che richiedono particolare attenzione e approfondimenti diagnostici sono: *rinorrea purulenta, dolore facciale, ostruzione monolaterale ed epistassi*. Tali sintomi non sono, infatti, tipici della rinite allergica. La rinite porta con sé un corteo di sintomi collaterali ed estremamente variabili come: cefalea, prurito auricolare, anosmia.

Diagnosi

A differenza dell’asma, ove la diagnosi è supportata dalla clinica e dalle prove di funzionalità respiratoria, nel caso della rinite allergica la diagnosi è solo clinica, almeno in prima battuta. Il problema è che i sintomi della rinite allergica sono comuni anche ad altre forme di rinite. Certamente l’anamnesi e la storia clinica, in associazione con gli skin prick tests (e/o dosaggio delle IgE specifiche) forniscono un’ottima traccia diagnostica. Tuttavia, l’ampia varietà di fattori che possono causare sintomi di rinite e che non di rado si sovrappongono, richiedono spesso l’esecuzione d’altre procedure diagnostiche. La semplice rinoscopia anteriore consente di escludere cause meccaniche grossolane, come polipi, deviazione del setto o ipertrofia dei turbinati. La rinoscopia a fibre ottiche è un’ottima metodica per la valutazione morfologica, per l’individuazione di scolo purulento dal complesso ostiomeatale e per guidare la raccolta di campioni (11). Il test di provocazione nasale specifico consente di comprovare il ruolo eziologico in vivo dell’allergene e di valutare in maniera quantitativa la risposta infiammatoria della mucosa nasale. Non esiste a tutt’oggi una metodica standardizzata per il test di provocazione nasale specifico, ma il principio generale è quello di spruzzare in una narice (soggetto asintomatico e senza terapia) dosi crescenti di allergene, fino a che non si evocano i sintomi tipici (12). Per la quantificazione dal punto di vista

pratico ci si può limitare al numero degli starnuti o alla misurazione soggettiva dei sintomi da parte del paziente. A scopi di ricerca possono essere raccolti campioni di mucosa nasale (striscio o brushing) o di lavaggio nasale. In tali campioni si possono contare le cellule infiammatorie, valutare le molecole d'adesione o dosare i mediatori. L'entità della congestione nasale può essere valutata anche con rinomanometria o rinometria acustica. Tutte queste tecniche non sono facilmente applicabili nella routine. La semplice citologia nasale (presenza d'eosinofili) è un buon sistema per valutare l'entità dell'infiammazione e l'eventuale risposta alla terapia.

La presenza di dolore facciale o frontale, la rinorrea anteriore o posteriore purulenta e la febbre, sono abbastanza suggestivi d'interessamento dei seni paranasali, ed impongono pertanto l'esecuzione della TAC.

CONGIUNTIVITE ALLERGICA

La congiuntivite allergica si definisce come infiammazione della congiuntiva conseguente ad una reazione IgE mediata. La congiuntiva è abbastanza ricca in mastociti ed è largamente esposta ad allergeni ambientali che possono facilmente aderire al film lacrimale. A livello congiuntivale, la reazione allergica, con il rilascio d'istamina e altri mediatori infiammatori e l'infiltrazione cellulare provoca i tipici sintomi: *prurito, lacrimazione, chemosi congiuntivale*. I segni obiettivi sono *l'iperemia e la chemosi*. Non sono tipici della congiuntivite allergica il dolore ciliare, la fotofobia, il calo del visus, che quindi richiedono accertamenti più approfonditi. La congiuntivite è spesso associata alla rinite (rinocongiuntivite allergica), in particolare nelle forme pollinosiche.

La diagnosi delle congiuntiviti allergiche è sovrapponibile a quella delle altre patologie allergiche e si fonda su anamnesi, esame clinico, prick tests, tests in vitro. In particolare, una volta che si sia stabilita la possibile eziologia allergica dei sintomi oculari si procederà alla conferma diagnostica con test cutanei ed eventualmente sierologici.

Per la conferma eziologia è utile il test di provocazione congiuntivale specifico, che si pratica instillando nel sacco congiuntivale dosi crescenti d'estratto allergenico ed osservando la comparsa dei tipici sintomi. Il principio è identico a quello del test di provocazione nasale specifico. La congiuntiva si presta bene alla diagnostica poiché possono essere facilmente raccolti campioni sia di lacrime sia di epitelio, ove dosare i mediatori e contare le cellule infiammatorie.

I sintomi della congiuntivite allergica (prurito, lacrimazione, sensazione di corpo estraneo, iperemia) sono condivisi da altre malattie della congiuntiva, che hanno però patogenesi parzialmente diversa, ed, infatti, coinvolgono anche la cornea (13, 14). Tali patologie devono essere sempre tenute presenti, specialmente nel caso di sintomi oculari:

- a) cheratocongiuntivite atopica;
- b) cheratocongiuntivite primaverile;
- c) congiuntivite giganto-papillare.

La **Cheratocongiuntivite atopica** è una forma abbastanza rara, a carico di pazienti adulti (tra i 25 e i 50 anni) che soffrono di patologie atopiche sistemiche, come dermatite atopica. È una forma cronica che può provocare anche alterazioni del visus

La **Cheratocongiuntivite primaverile** (vernal conjunctivitis) colpisce la fascia d'età tra i 4 e i 20 anni, in soggetti con precedenti personali o familiari d'atopia e presenta un andamento stagionale come nelle pollinosi. In questa forma però esiste un certo interessamento della cornea, per questo si hanno visione offuscata, fotofobia, blefarospasmo, essudato infiammatorio filamentoso. Obiettivamente si osservano macropapille nella superficie tarsale superiore "a ciottolato" come pure noduli giallastri sul limbus.

La **Congiuntivite giganto-papillare** si verifica nei portatori di lenti di contatto o anche alla presenza di corpi estranei. L'atopia sembra una concausa favorente. Obiettivamente vi è accumulo

di muco sulle lenti, prurito oculare. Malgrado il nome le papille non sono sempre giganti e la cornea non è solitamente coinvolta.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Global Initiative for Asthma. Guidelines for management. www.ginasthma.com
- 2) Global Initiative for Asthma. Versione Italiana, aggiornamento 2004. www.ginasma.it
- 3) Fedorov IA, Wilson SJ, Davies DE, Holgate ST. Epithelial stress and structural remodelling in childhood asthma. *Thorax*. 2005 May;60(5):389-94.
- 4) Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, Jeffery PK. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 1;167(1):78-82.
- 5) Ariano R, Panzani RC, Augeri G. Late onset asthma clinical and immunological data: importance of allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998 Jan-Feb;8(1):35-41.
- 6) Isolauri E., Huurre A., Salminen S., Impivaara O. The allergy epidemic extends beyond the past few decades. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1007-1010
- 7) 15) Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL: Airway responsiveness standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Resp J* 1993;16 (Suppl.):53-83.
- 8) Bahrainwala AH, Simon MR. Wheezing and vocal cord dysfunction mimicking asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2001 Jan;7(1):8-13. Review. VCD
- 9) Strachan D, Sibbald B, Weiland S et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. 1997 Nov;8(4):161-76.
- 10) Horak F. Impact and modulation of nasal obstruction. *Allergy*. 2002;57 Suppl 75:25-8.
- 11) Di Rienzo L, Coen Tirelli G, Turchio P, Garaci F, Guazzaroni M..Comparison of virtual and conventional endoscopy of nose and paranasal sinuses.*Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003 Feb;112(2):139-42.
- 12) Ciprandi G, Passalacqua G, Azzarone B, Bagnasco M, Canonica GW. Molecular events in allergic inflammation: expression of adhesion molecules and their modulation. In *Asthma and allergic diseases*. Marone G et al eds. Academic Press, London-New York-Boston-Toronto; 1998: 309-319.
- 13) Bonini S, Magrini L, Rotiroti G, Lambiase A, Tomassini M, Rumi C, Bonini S. The eosinophil and the eye. *Allergy*. 1997;52(34 Suppl):44-7.
- 14) Stahl JL, Barney NP. Ocular allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;4(5):455-9.