

The current state of the knowledge about local allergic rhinitis

Estado actual del conocimiento en rinitis alérgica local

Ana Calle,¹ Luis Santamaría,¹ Jorge Sánchez,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

In recent years, a new phenotype of rhinitis has been described; it is characterized by the local production of specific IgE. There isn't any evidence of systemic atopy and it has been called local allergic rhinitis. Understanding the involved physiopathological mechanisms and the behavior of this phenotype translates into the development of strategies and treatments that improve the quality of life of patients with this disease. Below, we present an updated review of the available information regarding this disease and also of the aspects that are yet unresolved.

Key words: Allergy; Atopy; Immunotherapy; Local allergic rhinitis

Este artículo debe citarse como: Calle A, Santamaría L, Sánchez J, Cardona R. Estado actual del conocimiento en rinitis alérgica local. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):54-61

ORCID

Ana Calle, 0000-0003-1126-0628; Luis Santamaría, 0000-0001-8709-7383;
Jorge Sánchez, 0000-0001-6341-783X; Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

¹Universidad de Antioquia, Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Medellín, Colombia

Recibido: 2018-07-09
Aceptado: 2018-11-28
DOI: 10.29262/ram.v67i1.522

Correspondencia: Luis Santamaría. lcsantsal@gmail.com



Resumen

En los últimos años se ha descrito un nuevo fenotipo de rinitis, caracterizado por la producción local de IgE específica, sin evidencia de atopia sistémica, el cual se ha denominado rinitis alérgica local. Entender los mecanismos fisiopatológicos implicados y el comportamiento de este fenotipo se traducen en el desarrollo de estrategias y tratamientos que mejoran la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad. En este documento se presenta una revisión actualizada de la información disponible relativa a esta enfermedad y de los aspectos pendientes por resolver.

Palabras clave: Alergia; Atopia; Inmunoterapia; Rinitis alérgica local

Abreviaturas y siglas

IgE, inmunoglobulina E

IgEs, inmunoglobulina E específica

IL, interleucina

IT, inmunoterapia específica con alérgenos

RA, rinitis alérgica

RAL, rinitis alérgica local

RNA, rinitis no alérgica

TGF- β , factor de crecimiento transformante- β

Antecedentes

La rinitis es una enfermedad crónica, heterogénea, que se define como una inflamación de la mucosa nasal y se caracteriza por síntomas nasales que incluyen: rinorrea hialina, prurito nasal, estornudos en salva y obstrucción nasal.^{1,2,3} Si se demuestra la presencia de inmunoglobulina E (IgE) específica a un alérgeno clínicamente relevante para la enfermedad se clasifica como rinitis alérgica (RA), de lo contrario como rinitis no alérgica (RNA).

Rinitis alérgica

La RA es una condición inflamatoria causada por una respuesta IgE mediada a alérgenos ambientales como pólenes, ácaros, cucarachas, epitelios de animales, hongos y alérgenos ocupacionales, entre otros. Es la forma más común de rinitis crónica, con una prevalencia global estimada de 20 a 40 % (aproximadamente 500 millones de personas)^{1,4,5} y en la población infantil de 8 a 15 %, con cifras más altas en quienes tienen una historia familiar de enfermedades relacionadas con atopia.

Actualmente, la RA se considera un problema de salud pública, observándose aumento en los ca-

sos reportados en los últimos años. En Colombia, Dennis *et al.* llevaron a cabo dos estudios transversales en seis ciudades del país, con casi 10 años de diferencia, en los cuales encontraron que la prevalencia de síntomas de rinitis pasó de 22.6 % en 2004 a 32 % en 2010.^{6,7}

Rinitis no alérgica

La RNA está compuesta por un grupo de condiciones heterogéneas,⁸ en las que se ha descartado infección local y no se logra establecer la presencia de atopia por los métodos diagnósticos convencionales (prueba cutánea o IgE específica sérica). En comparación con la RA, su prevalencia no ha sido bien estudiada, pero se estima en alrededor de 20 % de los pacientes con rinitis,^{9,10,11} afectando aproximadamente a 19 millones de personas en Estados Unidos¹⁰ y más de 100 millones de personas en el mundo.¹ La RNA a su vez se divide en varios subtipos de acuerdo con su causa: rinitis secundaria a medicamentos, rinitis gustatoria, rinitis inducida por hormonas, rinitis del anciano y rinitis atrófica (figura 1).⁹ Sin embargo, en más de 60 % de los pacientes diagnosticados con RNA se desconoce la causa y se clasifica como rinitis idiopática.¹²

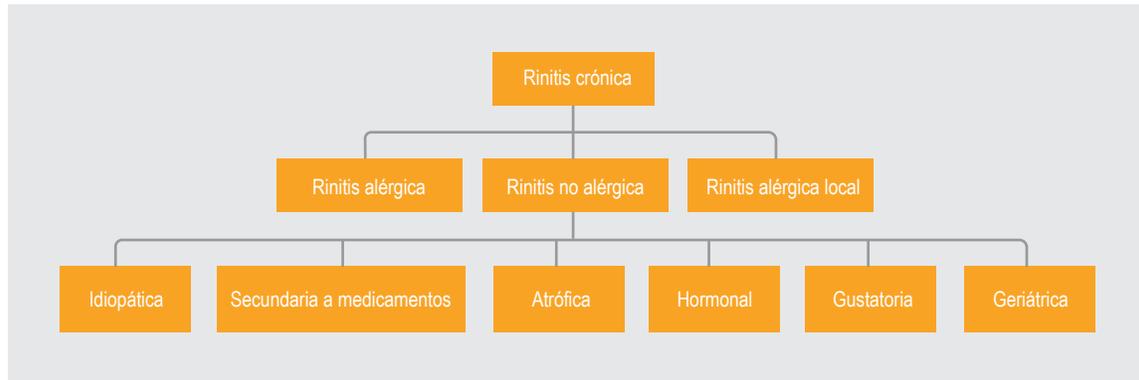


Figura 1. Clasificación de la rinitis crónica según su etiología. Debido a que la rinitis alérgica local no puede ser detectada por los métodos tradicionales (prueba cutánea, IgE sérica) queda la duda de si debe ser tratada como una entidad diferente o un subtipo de la rinitis alérgica. En esta figura se propone clasificarla como una entidad distinta hasta que sean aclarados algunos interrogantes sobre su fisiopatología.

Rinitis alérgica local

La rinitis alérgica local (RAL) es un fenotipo de rinitis propuesto recientemente que tiene tres características, las cuales a su vez conforman los elementos para su diagnóstico:

- Presencia de IgE específica (IgEs) nasal, pero sin demostración de atopia sistémica.
- Respuesta celular inflamatoria tipo Th2 en la secreción nasal.
- Respuesta positiva a las pruebas de provocación nasal con alérgenos.

Lo anterior en ausencia de atopia sistémica demostrada.^{13,14,15}

Desde la primera detección de IgE nasal en rinitis no alérgica por Huggins y Brostoff en 1975, varias investigaciones han confirmado la presencia de IgEs en pacientes con rinitis sin atopia sistémica después de una exposición a alérgenos de forma natural o controlada.^{11,16,17}

Aunque existe evidencia creciente en torno al diagnóstico de esta entidad a través de las pruebas de provocación nasal positivas y su correlación con las mediciones de IgEs nasal, es poco lo que se conoce sobre su epidemiología y mecanismos inmunológicos involucrados. Adicionalmente, aún existen dudas sobre si la presencia de estas IgEs está asociada con los síntomas del paciente o son solo un hallazgo incidental sin relevancia clínica.

Epidemiología

En la población general, la prevalencia de la RAL no se conoce con exactitud. Investigaciones en pacientes seleccionados como los realizados por Rondón *et al.* han informado una prevalencia en España de 25.7 %, ¹⁴ mientras que en países asiáticos como China y Corea las tasas de prevalencia son mucho menores, entre 7 y 10.9 %, respectivamente.^{18,19,20,21,22} Hamiza *et al.*, en una revisión sistemática, encontraron reactividad local en 26.5 % de los pacientes previamente considerados no alérgicos.²³ Se ha propuesto que factores como la temperatura, humedad, polución, niveles de aeroalérgenos y exposición a estos están en relación con tasas más altas.^{24,25} Hasta la fecha, en Latinoamérica no existen estudios que evalúen el comportamiento de este fenotipo de rinitis y su prevalencia.

La RAL parece afectar tanto a niños como adultos y ser más frecuente en mujeres de la tercera y cuarta década de la vida.^{24,26,27} Aunque hasta 36 % de los pacientes ha reportado inicio de los síntomas durante la niñez, se considera que la RAL es una entidad rara en los individuos menores de 20 años.^{28,29} La mayoría de los pacientes parece cursar con síntomas nasales persistentes y asociados con síntomas oculares hasta en 68 % de los casos y bronquiales en 30 %.^{17,26,27}

Fisiopatología

La prueba de provocación o reto nasal ha sido útil para evaluar la respuesta nasal a estímulos del ambiente y la respuesta inmunológica involucrada en

la RAL. En el moco nasal se lleva a cabo medición de proteínas o células de la respuesta Th2 y Th1 como IgEs, triptasa, eosinófilos y otras sustancias en pacientes con RAL, con lo cual se ha podido entender mejor la respuesta inmunológica que ocurre en la rinitis.¹⁷ López *et al.* observaron dos tipos de respuestas en pacientes con rinitis alérgica local: en un primer subgrupo de pacientes, denominados “respondedores inmediatos”, la liberación de triptasa se produjo en los primeros 15 minutos después de la prueba de provocación nasal; en un segundo grupo, denominado “respondedores duales”, la liberación de triptasa se observó a los 15 minutos, pero continuó de forma persistentemente elevada durante las primeras seis horas después del reto nasal. En el último grupo, los síntomas nasales fueron mucho más intensos durante la respuesta tardía.^{12,30}

Estudios moleculares han confirmado la expresión de genes de línea germinal y ARN mensajero en la cadena pesada épsilon en linfocitos B de mucosa nasal de pacientes con rinitis alérgica.^{17,31,32,33} Además, se pueden producir anticuerpos IgE locales específicos que reconocen alérgenos y potencialmente pueden desencadenar síntomas, incluso sin detección de IgEs circulante en pacientes con RAL previamente sensibilizados a ácaros del polvo y granos de polen.^{17,34}

La inflamación nasal tipo Th2 se ha confirmado mediante estudios de citometría de flujo del líquido de lavado nasal de pacientes con RNA después de la exposición al alérgeno. Rondón *et al.* documentaron aumento de los mastocitos, basófilos, eosinófilos, linfocitos T CD3+ y CD4+ después de la exposición al polen de gramíneas.³⁵ Adicionalmente, Kim *et al.* encontraron que las propiedades inmunomoduladoras son más prominentes en los pacientes con RAL y proponen que esto pudiera explicar en parte la ausencia de respuestas alérgicas sistémicas en estos pacientes, los cuales tienen concentraciones séricas de interleucina (IL)-10 y factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) más altas en relación con controles sanos ($p < 0.001$).³⁶

Sin embargo, la alta frecuencia de comorbilidades como conjuntivitis y asma en esos pacientes^{17,26,27} genera dudas sobre si este efecto inmunomodulador sistémico es en realidad efectivo, igualmente genera el interrogante de si las comorbilidades descritas en los pacientes con RAL son por la producción local de IgEs de diferentes órganos o si ocurren por un

alérgeno no identificado en las pruebas convencionales (figura 2).

Gelardi *et al.*³⁷ plantearon que la producción nasal de IgE puede representar una forma de respuesta inmune espontánea y un hallazgo poco específico, con base en un estudio en el que se evaluaron tres grupos de pacientes: con diagnóstico de rinitis alérgica, rinitis no alérgica y sujetos sanos. Encontraron producción de IgEs nasal en los tres grupos, incluyendo el de individuos sanos (50 %). Por lo tanto, la fisiopatología continúa sin ser entendida y se requieren más investigaciones para comprender los mecanismos exactos de la RAL en caso de que sea una entidad diferente a la RA.

Diagnóstico

El acercamiento diagnóstico mediante historia clínica y pruebas convencionales que se emplean en RA no resulta útil en los pacientes con RAL, en quienes la prueba de punción cutánea y los niveles de IgEs son negativos; en ellos, las pruebas de provocación nasal y la determinación de IgEs nasal son necesarias para establecer el diagnóstico.^{11,13,38,39,40} Carney *et al.* encontraron que cerca de dos terceras partes de los pacientes previamente diagnosticados con rinitis idiopática presentaban síntomas en las pruebas de provocación, principalmente en las realizadas con ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*).^{16,41} Rondón *et al.* encontraron que 54 % de 50 pacientes previamente diagnosticados con rinitis no alérgica persistente tenía pruebas de provocación nasal positivas.⁴² Hatem *et al.* realizaron un estudio prospectivo multicéntrico, en el cual incluyeron 1230 pacientes con rinitis crónica; encontraron que la prueba de provocación nasal puede identificar RAL en 84.6 % de los pacientes que tenían prueba de punción cutánea negativa y que previamente fueron considerados con RNA.⁴³

Las principales limitaciones dentro de este enfoque diagnóstico incluyen la baja sensibilidad de la prueba para la medición de IgEs en el lavado nasal (22 a 40 %)^{42,44,45,46,47} y la reproducibilidad de los resultados.^{37,48} La prueba de activación de basófilos parece ser otra opción para evaluar la presencia de IgEs; Gómez *et al.*³⁴ informaron que con esta prueba se pudo diagnosticar al menos 50 % de los casos de RAL por *Dermatophagoides pteronyssinus*, con valores predictivos positivos de 89 %, es decir, con mayor sensibilidad que la detección de IgE específica nasal.

Tratamiento y pronóstico

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, se ha observado que los pacientes con RNA pueden desarrollar RA hasta en 24 % de los casos y, de forma similar, 21 % de los pacientes con RAL pueden desarrollar RA en un periodo de siete años después del diagnóstico.^{26,49} Por consiguiente, surgen los siguientes interrogantes: ¿la RAL es el paso inicial para el desarrollo de RA?, ¿la RAL debe considerarse como un nuevo fenotipo con una historia natural independiente?

Recientemente, Rondón *et al.*,⁵⁰ en un seguimiento a 10 años de 194 pacientes con diagnóstico de RAL, encontraron que estos presentaron empeoramiento significativo de la enfermedad conforme el transcurso del tiempo, con síntomas más persistentes

(89 %, $p < 0,001$) y graves (42 %, $p < 0,001$) y aumento progresivo en la incidencia de asma ($p = 0,009$). La conversión a alergia sistémica solo ocurrió en cinco pacientes después de 10 años (3 %).

Finalmente, los esfuerzos para entender los mecanismos fisiopatológicos implicados y el comportamiento de este fenotipo de rinitis se traducen en el desarrollo de estrategias y tratamientos para impactar en la calidad de vida de los pacientes. Sin duda, una de estas alternativas terapéuticas es la inmunoterapia específica con alérgenos (IT). El primer ensayo controlado con placebo de IT subcutánea en RA incluyó a 36 pacientes con alergia a ácaros.⁵¹ Los pacientes fueron designados aleatoriamente para recibir tratamiento activo o placebo durante 24 meses;

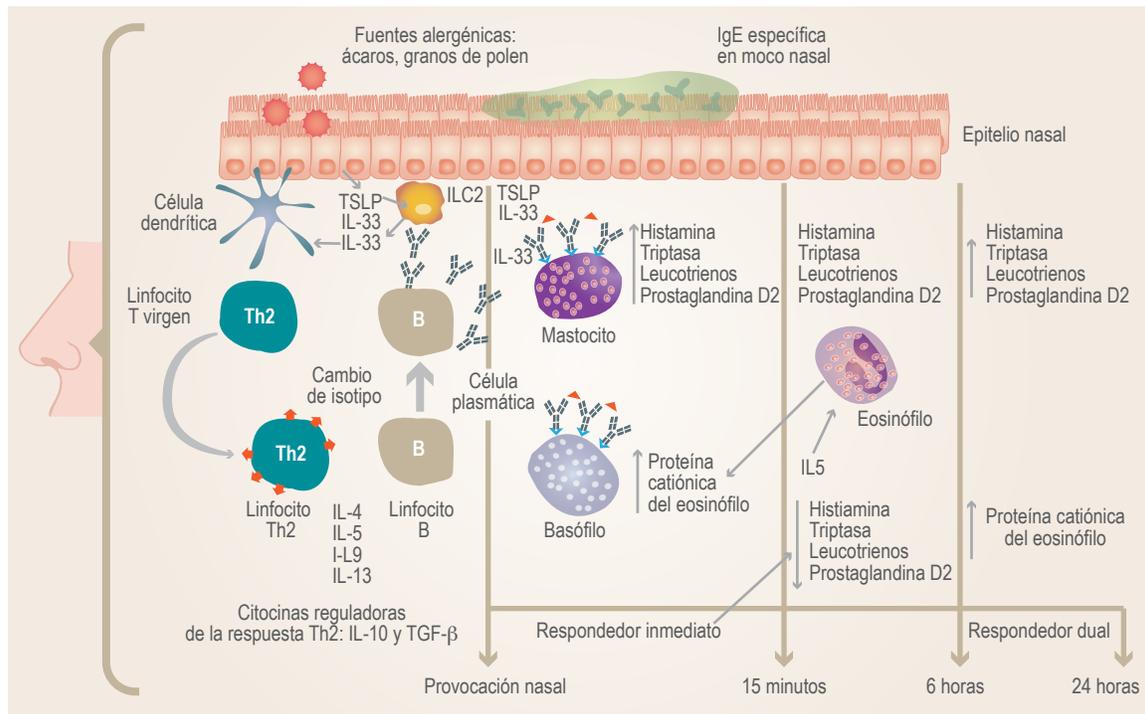


Figura 2. Respuesta inmunológica alérgica local. Se han realizado estudios clínicos en los que se llevan a cabo pruebas de provocación nasal, con posterior medición de IgE específica y de mediadores inflamatorios en muestras de moco nasal, los cuales se han encontrado elevados. También se ha realizado citometría con la que se han identificado células de inflamación alérgica. Los estudios han demostrado dos tipos de respuestas: 1. Inmediata: liberación de triptasa en los primeros 15 minutos, con normalización de los niveles a las seis horas. 2. Dual: liberación de triptasa en los primeros 15 minutos, con persistencia elevada durante las primeras seis horas y normalización 24 horas después del reto nasal. IgE = inmunoglobulina E, TSLP = linfopoyetina estromal tímica, ILC2 = célula linfoide innata tipo 2, IL-4 = interleucina 4, IL-5 = interleucina 5, IL-9 = interleucina 9, IL-10 = interleucina 10, TGF-β = factor de crecimiento transformante β, IL-13 = interleucina 13, IL-33 = interleucina 33.

los síntomas, las puntuaciones en medicación y los días libres de medicación fueron los desenlaces primarios. Con la IT se logró una mejoría significativa, después de 12 meses se observó negativización en las pruebas de provocación nasal y aumento de los niveles de IgG4 sérica, con buena tolerancia y sin reacciones adversas. Sin embargo, se requieren ensayos clínicos adicionales para considerar a la RAL una indicación de IT.

Conclusiones y expectativas para el futuro

Como se indicó anteriormente, la RAL es una entidad que está siendo estudiada y que se cuenta con pocos estudios que permitan establecer de forma certera la prevalencia de esta entidad. Además, es necesario conocer mejor su fisiopatología y su relación con la RA. En Colombia, actualmente no existen estudios que permitan establecer la prevalencia de este fenotipo de rinitis ni los principales alérgenos implicados.

Referencias

1. 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, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
2. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
3. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1139-1151. DOI: 10.1111/cea.12780
4. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Allergy*. 2009;64(1):123-148. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x
5. Kakli HA, Riley TD. Allergic rhinitis. *Prim Care*. 2016;43(3):465-475. DOI: 10.1016/j.pop.2016.04.009
6. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: A study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(6):568-574. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61265-3
7. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondón MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: A cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012;12(1):17. Disponible en: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-12-17>
8. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-836. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.591
9. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings PW, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: A PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474-494. DOI: 10.1111/all.12573
10. Settiple RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol*. 2007;19:23-34.
11. Rondón C, Fernández J, López S, Campo P, Doña I, Torres MJ, et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1005-1011. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.018
12. Rondón C, Canto G, López M. Local allergic rhinitis: A new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(1):1-7. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328334f5fb
13. Rondón C, Campo P, Herrera R, Blanca-López N, Meléndez L, Canto G, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1192-1197. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.012
14. Rondón C, Eguiluz-Gracia I, Campo P. Is the evidence of local allergic rhinitis growing? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(4):342-349. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000456

15. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, Salas M, Plaza Serón C, Pérez N, et al. Local allergic rhinitis: implications for management. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(1):6-16. DOI: 10.1111/cea.13192
16. 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(10):1436-1440. DOI: 10.1046/j.1365-2745.2002.01465.x
17. Campo P, Salas M, Blanca-López N, Rondón C. Local allergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):321-332. DOI: 10.1016/j.iac.2015.12.008
18. Shin YS, Jung C-G, Park H-S. Prevalence and clinical characteristics of local allergic rhinitis to house dust mites. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(1):10-15. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000413
19. Cheng KJ, Xu YY, Liu HY, Wang SQ. Serum eosinophil cationic protein level in Chinese subjects with nonallergic and local allergic rhinitis and its relation to the severity of disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(1):8-12. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3845
20. Jang TY, Kim YH. Nasal provocation test is useful for discriminating allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(4):e100-e104. DOI: 10.2500/ajra.2015.29.4214
21. Jung CG, Lee JH, Ban GY, Park HS, Shin YS. Prevalence and clinical characteristics of local allergic rhinitis to house dust mites. *Yonsei Med J*. 2017;58(5):1047-1050. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.5.1047
22. Tao XY, Ng CL, Chen D, Lin Z Bin, Wu SL, Liang MJ, et al. Clinical characteristics and allergen sensitization patterns of patients with local allergic rhinitis in Southern China. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1-2):107-113. DOI: 10.1159/000485896
23. Hamizan AW, Rimmer J, Alvarado R, Sewell WA, Kalish L, Sacks R, et al. Positive allergen reaction in allergic and nonallergic rhinitis: A systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(9):868-877. DOI: 10.1002/alr.21988
24. Rondón C, Campo P, Galindo L, Blanca-López N, Cassinello MS, Rodríguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy*. 2012;67(10):1282-1288. DOI: 10.1111/all.12002
25. Altıntoprak N, Kar M, Bayar Muluk N, Oktemer T, Ipci K, Birdane L, et al. Update on local allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;87:105-109. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.06.008
26. Rondón C, Campo P, Zambonino MA, Blanca-López N, Torres MJ, Meléndez L, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1026-1031. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.034
27. Cruz-Niesvaara D, Rondón C, Almeida-Quintana L, Correa A, Castillo-Sainz R, Meléndez L, et al. Evidence of local allergic rhinitis in areas with high and permanent aeroallergens exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):AB111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.547>
28. Ha EK, Na MS, Lee S, Baek H, Lee SJ, Sheen YH, et al. Prevalence and clinical characteristics of local allergic rhinitis in children sensitized to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;174(3-4):183-189. DOI: 10.1159/000481091
29. Buntarickpornpan P, Veskitkul J, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Tantilipikorn P, et al. The proportion of local allergic rhinitis to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(6):574-579. DOI: 10.1111/pai.12606
30. López S, Rondón C, Torres MJ, Campo P, Canto G, Fernández R, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(7):1007-1014. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03492.x
31. Powe DG, Groot-Kormelink T, Sisson M, Blokhuis BJ, Kramer MF, Jones NS, et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1-3):139-145.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.025
32. Durham SR, Gould HJ, Thienes CP, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, et al. Expression of epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid. *Eur J Immunol*. 1997;27(11):2899-2906. DOI: 10.1002/eji.1830271123
33. Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests: Does it exist? *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(5):465-469. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3265

34. Gómez E, Campo P, Rondón C, Barrionuevo E, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):975-976. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.016
35. Rondón C, Doña I, López S, Campo P, Romero JJ, Torres MJ, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy.* 2008;63(10):1352-1358. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01695.x
36. Kim YH, Park CS, Jang TY. Immunologic properties and clinical features of local allergic rhinitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;41(1):51-57. DOI: 10.2310/7070.2011.110219
37. Gelardi M, Quaranta N, Passalacqua G. When sneezing indicates the cell type. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(5):393-398. DOI: 10.1002/alr.21119
38. Chang GU, Jang TY, Kim KS, Choi H, Kim YH. Nonspecific hyper-reactivity and localized allergy: Cause of discrepancy between skin prick and nasal provocation test. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(2):194-200. DOI: 10.1177/0194599813514512
39. Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo-Mozo P, Chaker A, et al. EEAACI Position Paper on the Standardization of Nasal Allergen Challenges. *Allergy.* 2018;73(8):1597-1608. DOI: 10.1111/all.13416
40. Pepper AN, Ledford DK. Nasal and ocular challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1570-1577. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.066
41. Bozek A, Ignasiak B, Kasperska-Zajac A, Scierski W, Grzanka A, Jarzab J. Local allergic rhinitis in elderly patients. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2015;114(3):199-202. DOI: 10.1016/j.anai.2014.12.013
42. Rondón C, Romero JJ, López S, Antúnez C, Martín-Casañez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):899-905. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.006
43. Badran HS, Hussein A, Salah M, Lotfi WT. Identification and prevalence of allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis patients in western area, Saudi Arabia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016;125(8):634-643. DOI: 10.1177/0003489416642785
44. Saricilar EC, Hamizan A, Alvarado R, Rimmer J, Sewell W, Tatersall J, et al. Optimizing protein harvest from nasal brushings for determining local allergy responses. 2018;32(4):244-251. DOI: 10.1177/1945892418777668
45. Meng Y, Lou H, Wang Y, Wang C, Zhang L. The use of specific immunoglobulin E in nasal secretions for the diagnosis of allergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2018;128(9):E311-E315. DOI: 10.1002/lary.27120
46. Article O, Colavita L, Catalano N, Sposito G, Loddo S, Galletti B, et al. Local allergic rhinitis in pediatric patients: Is IgE dosage in nasal lavage fluid a useful diagnostic method in children? *Int J Mol Cell Med.* 2017;6(3):174-182. DOI: 10.22088/acadpub.BUMS.6.3.174
47. Campo P, Plaza-Serón MC, Eguiluz-Gracia I, Verge J, Galindo L, Barrionuevo E, et al. Direct intranasal application of the solid phase of ImmunoCAP® increases nasal specific immunoglobulin E detection in local allergic rhinitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(1):15-19. DOI: 10.1002/alr.22039
48. Clement PAR, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology.* 2005;43(3):169-179. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/7fd0/fbd4af963a15537283884f2bdad66d25135a.pdf>
49. Rondón C, Doña I, Torres MJ, Campo P, Blanca M. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1098-102. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.02.018
50. Rondón C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, Plaza C, Bogas G, Galindo P, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: the results of a 10-year follow-up study. *Allergy.* 2018;73(2):470-478. DOI: 10.1111/all.13272
51. Rondón C, Campo P, Salas M, Aranda A, Molina A, González M, et al. Efficacy and safety of D. Pteronyssinus immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Allergy.* 2016;71(7):1057-1061. DOI: 10.1111/all.12889