

# Αλλεργική ρινίτιδα και βρογχικό άσθμα Ξεχωριστές παθήσεις ή διαφορετικές εκφράσεις της ίδιας νοσολογικής οντότητας;

**A. ΚΑΡΑΤΖΑΝΗΣ, ΑΙΚ. ΣΑΜΑΡΑ, Α. ΚΑΠΡΑΝΑ,  
ΕΜΜ. ΠΡΟΚΟΠΑΚΗΣ, Κ. ΜΠΟΥΡΟΛΙΑΣ, ΕΜΜ. ΧΕΛΙΔΟΝΗΣ,  
Ν. ΣΙΑΦΑΚΑΣ, Γ. ΒΕΛΕΓΡΑΚΗΣ**

**ΩΡΛ και Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο Ηρακλείου**

*Οι βλεννογόνοι της ρινός και των βρόγχων παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες και το βρογχικό άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα συχνά συνυπάρχουν, οδηγώντας πολλούς ερευνητές στο συμπέρασμα της ύπαρξης «ενός αεραγωγού, μίας νόσου»<sup>1</sup>. Σήμερα υπολογίζεται ότι το 38% των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα υποφέρει από βρογχικό άσθμα, ενώ περίπου στο 78% των ασθενών με άσθμα συνυπάρχει αλλεργική ρινίτιδα<sup>2</sup>.*

**Τ**α τελευταία χρόνια ο όγκος στοιχείων παθοφυσιολογίας, επιδημιολογίας και γενετικής που συνδέει τις δύο παθήσεις συνεχώς μεγαλώνει. Οι επιπτώσεις της σχέσης αυτής αντανακλούν πλέον και στη θεραπεία των δύο παθήσεων. Για τους παραπάνω λόγους, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ανέπτυξε το 2001 ειδικές οδηγίες για την αναζήτηση βρογχικού άσθματος σε ασθενείς με επίμονη αλλεργική ρινίτιδα και το αντίστροφο, καθώς και οδηγίες που σχετίζονται με την κοινή θεραπευτική αντιμετώπιση των δύο παθήσεων<sup>3</sup>.

Επιδημιολογικές μελέτες παρέχουν επιστημονικά τεκμήρια για τη σχέση μεταξύ άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας σε διάφορους πληθυσμούς και ηλικιακές ομάδες. Σε μια μελέτη στις ΗΠΑ, παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα σε ηλικία ενός έτους εμφάνιζαν αυξημένη επίπτωση άσθματος στα 6 χρόνια και γενικά αυξημένα συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό και συχνή χρήση φαρμάκων<sup>4</sup>. Η διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας σχετιζόταν με διπλασιασμό της πιθανότητας εμφάνισης βρογχικού άσθματος μέχρι την ηλικία των 11. Τα στοιχεία αυτής αλλά και άλλων μελετών δείχνουν ότι η πρώιμη ατοπική ευαισθητοποίηση, με τη μορφή της αλλεργικής ρινίτιδας ή τροφικών αλλεργιών, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος στην παιδική ηλικία<sup>5</sup>.

Το 1961 ερευνητές στις ΗΠΑ εξέτασαν 700 πρωτοετείς φοιτητές με αρνητικό ιστορικό άσθματος, υποβάλλοντάς τους μεταξύ άλλων και σε δερματικές δοκιμασίες. Τα αποτελέσματα μετά από 23 χρόνια παρακολούθησης έδειξαν ότι όσοι αρχικά έπασχαν από αλλεργική ρινίτιδα είχαν τρεις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν άσθμα<sup>6</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και άλλες μελέτες από τις ΗΠΑ, τη Γαλλία

και άλλες χώρες<sup>7,8,9</sup>.

Το οικογενειακό ιστορικό φαίνεται να έχει επίσης ιδιαίτερη προγνωστική αξία. Σε μια μελέτη, ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό είτε άσθματος, είτε αλλεργικής ρινίτιδας είχαν 3-4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν άσθμα και 2-6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν αλλεργική ρινίτιδα σε σύγκριση με άτομα με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό<sup>10</sup>.

Σε μια άλλη μελέτη πάντως βρέθηκε ότι θετικό ιστορικό άσθματος ή καπνίσματος από τη μητέρα αποτελούσε ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση παιδικού άσθματος, περισσότερο ακόμα και από την πρώιμη ατοπική ευαισθητοποίηση και την παρουσία αλλεργικής ρινίτιδας. Οι ερευνητές της παραπάνω μελέτης πρότειναν ότι η προδιάθεση για βρογχικό άσθμα μπορεί να προηγείται και μάλιστα να καθορίζει την ατοπική ευαισθητοποίηση, αντίθετα με την κοινή αποδεκτή θεώρηση, βάσει της οποίας το άσθμα προκύπτει με την εξέλιξη του «αλλεργικού καταρράκτη» που ξεκινά στην παιδική ηλικία με την αλλεργική ρινίτιδα και τις τροφικές αλλεργίες<sup>11</sup>.

Σχετικά με την παθοφυσιολογία, παρατηρούνται σημαντικές ομοιότητες αλλά και ορισμένες διαφορές ανάμεσα στις δύο παθήσεις. Καταρχάς, ο βασικός μηχανισμός φλεγμονής είναι ίδιος. Το πρότυπο της φλεγμονής μέσω T<sub>H</sub>2 κυττάρων είναι γενικό και όχι ειδικό για κάποια όργανα. Η σχέση των δύο παθήσεων πιθανά να πηγάζει από μια κοινή μετατροπή του ανοσολογικού συστήματος που ανατρέπει την ισορροπία των T-βοηθητικών κυττάρων προς την πλευρά των T<sub>H</sub>2 κυττάρων και των προφλεγμονωδών κυτοκινών τους<sup>12</sup>.

Τα παθογόνα ερεθίσματα, εισπνεόμενα αλλεργιογόνα και ερεθιστικές ουσίες, είναι κοινά και επηρεάζουν τους ανώτε-

ρους και κατώτερους αεραγωγούς με παρόμοιο τρόπο. Αμφότερες παθήσεις εμφανίζουν άλλωστε στοιχεία συστηματικής νόσου, καθώς κύτταρα φλεγμονής επιστρατεύονται από τη συστηματική κυκλοφορία, ενώ προγονικές μορφές κυττάρων ενεργοποιούνται στο μυελό των οστών και συμμετέχουν στην αλλεργική απάντηση. Επιπλέον, η εκτεταμένη εισροή ηωσινοφίλων στους ιστούς στόχους αποτελεί κοινό εύρημα στην αλλεργική ρινίτιδα και το βρογχικό άσθμα. Η αλλεργική φλεγμονή μπορεί να νοηθεί ως μια συστηματική πάθηση που εκδηλώνεται σε συγκεκριμένα όργανα, όπως το ανώτερο αναπνευστικό (αλλεργική ρινίτιδα), οι πνεύμονες (άσθμα), το πεπτικό (τροφικές αλλεργίες) και το δέρμα (ατοπική δερματίτιδα)<sup>13</sup>.

Τόσο στην αλλεργική ρινίτιδα, όσο και στο άσθμα η νοσογόνος διαδικασία ξεκινά με την ατοπική ευαισθητοποίηση και την παραγωγή ειδικών ανοσοσφαιρινών IgE ως απάντηση σε αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα που εισπνέονται και επικαθονται στην επιφάνεια των αεραγωγών. Αντιγονικά τμήματα των αλλεργιογόνων αυτών παρουσιάζονται στα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα, τα οποία παράγουν κυτοκίνες που προάγουν τη σύνθεση ειδικών για κάθε αλλεργιογόνο IgE ανοσοσφαιρινών από B λεμφοκύτταρα και πλάσματοκύτταρα. Τα αντισώματα αυτά δεσμεύονται ακολούθως στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων κυττάρων που βρίσκονται εγκατεστημένα στους ανώτερους και κατώτερους αεραγωγούς. Μετά από επανέκθεση στο αλλεργιογόνο, η σύνδεση του αντιγόνου με ειδικές IgE στην επιφάνεια των παραπάνω κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την αποκοκκίωσή τους και την απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής, όμοιων και στις δύο παθήσεις. Οι μεσολαβητές αυτοί προκαλούν στο μεν ανώτερο αναπνευστικό κυρίως αγγειοκινητικές και αδενικές απαντήσεις, στο δε κατώτερο αναπνευστικό σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και βλεννογονικό οίδημα<sup>14</sup>.

Η όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης έχει τα ίδια χαρακτηριστικά και στις δύο παθήσεις, με μόνη εξαίρεση την επιπλέον εισροή βασεόφιλων κυττάρων που παρατηρείται στην αλλεργική ρινίτιδα. Επιπλέον, τα φαινόμενα της μη ειδικής υπεραντιδραστικότητας και το φαινόμενο της γόμωσης (priming effect) παρατηρούνται και στις δύο νόσους, ενώ τέλος τα χαρακτηριστικά του κυτταρικού διηθήματος της χρόνιας φάσης της φλεγμονής των ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών είναι επίσης κοινά<sup>1</sup>.

Παρά το πλήθος των ομοιοτήτων που παρατηρούνται στην παθοφυσιολογία της αλλεργικής ρινίτιδας και του βρογχικού άσθματος, θα πρέπει να σημειωθούν και ορισμένες σημαντικές διαφορές. Όπως είναι γνωστό, η μύτη αποτελεί φίλτρο για πολλούς ρύπους και αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος. Με τον τρόπο αυτό η μύτη παρέχει σημαντική προστασία στους κατώτερου αεραγωγούς. Το αγγειακό δίκτυο της ρινός αποτελείται από πλούσια και περίπλοκη μικροκυκλοφορία με πολλαπλές λειτουργίες που περιλαμβάνουν τη θερμορύθμιση, την εφύγρανση, καθώς και ρύθμιση της ροής του εισπνεόμενου αέρα. Οι λειτουργίες αυτές επιτυγχάνονται ουσιαστικά μέσω αγγειοδιαστολής και αγγειοσυστολής του δικτύου αυτού. Επιπλέον, τα υποεπιθηλιακά και αδενικά τριχοειδή της ρινός είναι θυριδωτά και επιτρέπουν την εξαγγείωση πλάσματος και την παραγωγή οροβλενωδών

εκκρίσεων όταν αυτό είναι απαραίτητο. Η φλεγμονή και οι υπερβολικές βλεννογονικές εκκρίσεις που οδηγούν σε ρινική συμφόρηση και καταρροή αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά της αλλεργικής ρινίτιδας<sup>15</sup>.

Από την άλλη πλευρά, η συνολική επιφάνεια των κατώτερων αεραγωγών είναι πολύ μεγαλύτερη συγκριτικά με τους ανώτερους αεραγωγούς. Η βατότητα δε των κατώτερων αεραγωγών δεν ελέγχεται από αιμοφόρα αγγεία, αλλά κυρίως από λείες μυϊκές ίνες. Αυτές οι ίνες επιτελούν, επιπλέον, εκκριτικές λειτουργίες και συμμετέχουν στην αυτοκινητή διαδικασία. Στο αλλεργικό άσθμα, η πιο χαρακτηριστική παθοφυσιολογική αντίδραση είναι η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και ο συνεπαγόμενος βρογχόσπασμος. Η πρόκληση του τελευταίου σχετίζεται ακόμα με μια σειρά φλεγμονωδών και νευρογενών παραγόντων, που περιλαμβάνουν μουσκαρινικές οδούς, ειδικές για το κατώτερο αναπνευστικό, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της ροής του αέρα. Άλλα βασικά χαρακτηριστικά του χρόνιου άσθματος αποτελούν οι δομικές αλλαγές και η αναδιαμόρφωση (remodeling) των κατώτερων αεραγωγών με τη μορφή της αυξημένης επιθηλιακής απόπτωσης, της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης και της υπερπλασίας και υπερτροφίας των λείων μυϊκών ινών. Αντίθετα, στην αλλεργική ρινίτιδα το επιθήλιο του ρινικού βλεννογόνου τείνει να παραμείνει ανέπαφο, ενώ η βαρύτητα της αναδιαμόρφωσης είναι συγκριτικά πολύ περιορισμένη<sup>16</sup>.

Ο λόγος για τον οποίο υπάρχουν αυτές οι διαφορές στην αναδιαμόρφωση του βλεννογόνου δεν είναι ξεκάθαροι, αλλά έχουν προταθεί δύο πιθανοί μηχανισμοί. Ο πρώτος σχετίζεται με γονίδια εμβρυϊκής διαφοροποίησης που είτε επιμένουν μετά τη γέννηση, είτε εκφράζονται εκ νέου κατά την εκδήλωση της αλλεργικής ρινίτιδας και του βρογχικού άσθματος. Καθώς η μύτη και οι βρόγχοι έχουν διαφορετική εμβρυϊκή προέλευση, τα γονίδια αυτά επίσης διαφέρουν και πιθανά οδηγούν σε διαφορετικά μοντέλα αναδιαμόρφωσης των βλεννογόνων. Ο δεύτερος μηχανισμός σχετίζεται με την προαναφερθείσα παραγωγή κυτοκινών και τη γενικότερη εκκριτική λειτουργία των λείων μυϊκών ινών που υπάρχουν στους κατώτερους αεραγωγούς, ενώ απουσιάζουν από το ρινικό βλεννογόνο<sup>17</sup>.

Παρότι η φύση της αλληλεπίδρασης μεταξύ άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, είναι γνωστό ότι τα οξέα συμπτώματα της ρινίτιδας προηγούνται του ασθματικού βήχα και του εκπνευστικού συριγμού. Ακόμα και σε ασθενείς χωρίς σαφή διάγνωση βρογχικού άσθματος η ενεργός αλλεργική ρινίτιδα σχετίζεται με αυξημένη υπεραντιδραστικότητα των κατώτερων αεραγωγών<sup>18</sup>. Διάφορες θεωρίες έχουν αναπτυχθεί ώστε να εξηγηθεί ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η αλλεργική ρινίτιδα προάγει συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό και αυτές συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Αναφορικά με τη γενετική βάση των δύο νόσων, είναι γνωστό ότι όλες οι ατοπικές παθήσεις παρουσιάζουν ισχυρή οικογενή προδιάθεση και ταυτόχρονα σημαντική φαινοτυπική ποικιλομορφία και αλληλοκάλυψη. Το γεγονός αυτό δυσκολεύει σημαντικά τη μελέτη της γενετικής τους βάσης. Η ατοπία γενικά χαρακτηρίζεται από γενετική ετερογένεια και πολυγονιδιακή κληρονομικότητα. Με βάση την υπάρχουσα



## Πίνακας 1. Πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η αλλεργική ρινίτιδα επηρεάζει την εμφάνιση και εξέλιξη του βρογχικού άσθματος

### Πιθανοί μηχανισμοί

Η στοματική αναπνοή εξαιτίας της ρινικής συμφόρησης επηρεάζει τη θερμορύθμιση και εφύγρανση του εισπνεόμενου αέρα επιδρώντας αρνητικά στη βατότητα των κατώτερων αεραγωγών.

Μικροεισορροφίες φλεγμονώδους υλικού από το ρινοφάρυγγα προς τους πνεύμονες.

Απορρόφηση μεσολαβητών φλεγμονής από το ανώτερο αναπνευστικό στη συστηματική κυκλοφορία με τελικό προορισμό τους πνεύμονες.

Νευρογενή αντανακλαστικά που συνδέουν τους ανώτερους με τους κατώτερους αεραγωγούς.

### Σχόλια

Η θεωρία αυτή ενισχύεται από κλινικές παρατηρήσεις, όπως το γεγονός της αυξημένης αντιδραστικότητας του κατώτερου αναπνευστικού μετά από είσοδο ψυχρού αέρα.

Χωρίς κλινική τεκμηρίωση. Απίθανο να ισχύει, τουλάχιστον σε άτομα με φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης.

Χωρίς επιστημονική τεκμηρίωση σε ανθρώπους.

Χωρίς πλήρη κλινική τεκμηρίωση. Η θεωρία βασίζεται στην απάντηση του κατώτερου αναπνευστικού στον τοπικό ερεθισμό της ρινός και στην πρόσφατη κατανόηση της αλληλεπίδρασης ανάμεσα σε νευρογενείς και φλεγμονώδεις μηχανισμούς επί του τοιχώματος των αεροφόρων οδών.

γνώση, πιστεύεται ότι αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλαπλών γονιδίων και ποικίλων περιβαλλοντικών παραγόντων οδηγούν στην εμφάνιση των αλλεργικών παθήσεων<sup>19</sup>.

Το γενετικό μοντέλο της αλλεργίας δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί, φαίνεται όμως ότι η εμφάνισή της αποτελεί προϊόν συνδυασμού ανάμεσα σε κάποια γενικά γονίδια για την αλλεργία και άλλα ειδικά για συγκεκριμένους αλλεργικούς φαινοτύπους<sup>20</sup>. Την τελευταία δεκαετία, εντατική έρευνα πάνω στη σύνθετη γενετική της αλλεργίας εντόπισε πολλές χρωμοσωμικές περιοχές που συνδέονται με διάφορους αλλεργικούς φαινοτύπους. Η πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών έχουν ως επίκεντρο το αλλεργικό άσθμα και την ατοπία, ενώ λιγότερες μελέτες εστιάζουν στην ατοπική δερματίτιδα. Αντίθετα, υπάρχουν μόλις δύο δημοσιευμένες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που αναφέρονται ειδικά στη γενετική της αλλεργικής ρινίτιδας, μία εκ των οποίων είναι πολύ πρόσφατη<sup>21,22</sup>. Οπωσδήποτε χρειάζονται καινούργιες έρευνες για την περαιτέρω διαλεύκανση της γενετικής βάσης της ατοπίας, αλλά και της σχέσης της αλλεργικής ρινίτιδας και του βρογχικού άσθματος σε γενετικό επίπεδο.

Σε πρόσφατη μελέτη της ΩΡΛ και της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου πάνω στη γενετική βάση της αλλεργικής ρινίτιδας και τη σχέση αυτής με το βρογχικό άσθμα, ερευνήθηκε η πιθανότητα παρουσίας αλλοιώσεων μικροδορυφορικού DNA σε ρινικά κυτταρολογικά δείγματα ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα. Η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA αποτελεί φαινόμενο που έχει ανιχνευθεί, εκτός από τον καρκίνο, σε διάφορες καλοήθειες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου και του βρογχικού άσθματος<sup>23-28</sup>. Σημειώνεται ότι μέχρι σήμερα δεν είχε γίνει μελέτη της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA στην αλλε-

ργική ρινίτιδα, αλλά ούτε γενικότερα σε ρινικά κυτταρολογικά δείγματα ασθενών με άλλες παθήσεις<sup>28,29</sup>. Με βάση, όμως, τα κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ αλλεργικής ρινίτιδας και βρογχικού άσθματος, μπορεί να υποθεθεί ότι η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA θα εμφανίζει σημαντικές ομοιότητες ανάμεσα στις δύο παθήσεις. Επιπλέον, η μελέτη της αστάθειας μικροδορυφορικών αλληλουχιών σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, με ή χωρίς συνύπαρξη βρογχικού άσθματος, θα μπορούσε να οδηγήσει στη δυνατότητα πρόβλεψης σχετικά με το ποιοι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα θα αναπτύξουν βρογχικό άσθμα ή όχι.

Για τη μελέτη της αλλεργικής ρινίτιδας διενεργήθηκε λήψη κυτταρολογικών δειγμάτων με χρήση βούρτσας από το ρινικό βλεννογόνο 20 ασθενών με γνωστή αλλεργική ρινίτιδα, καθώς και παράλληλη λήψη περιφερικού αίματος. Σε όλα τα δείγματα έγινε εκχύλιση DNA και ανάλυση αυτού για παρουσία αστάθειας μικροδορυφορικού DNA και απώλειας ετεροζυγωτίας με τη χρήση των παρακάτω μικροδορυφορικών δεικτών που σχετίζονται με την αλλεργική ρινίτιδα και την ατοπία: D16S289, D4S2394, D4S1651, DXS8039, D3S3606 και D2S2113. Παράλληλα, μικροδορυφορική ανάλυση παρόμοιων κυτταρολογικών δειγμάτων έγινε και σε οκτώ υγιή άτομα. Τα αποτελέσματα δεν ανέδειξαν αλλοιώσεις σε επίπεδο μικροδορυφορικού DNA τόσο στους ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, όσο και στην ομάδα ελέγχου<sup>29</sup>.

Τα παραπάνω αποτελέσματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι παρόλο που η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA και η απώλεια ετεροζυγωτίας είναι ανιχνεύσιμα φαινόμενα σε κυτταρολογικά δείγματα πτυέλων ασθενών με βρογχικό άσθμα, κάτι τέτοιο δεν ισχύει σε ρινικά κυτταρολογικά δείγματα ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα. Έτσι, φαίνεται ότι πα-



► ρά τις πολλές ομοιότητες που εμφανίζουν οι δύο παθήσεις σε επίπεδο επιδημιολογίας, γενετικής και παθοφυσιολογίας, εμφανίζουν και σημαντικές διαφορές. Οι διαφορές αυτές πιθανόν σχετίζονται με διαφορές στην αναδιάταξη του βλεννογόνου σε ιστολογικό επίπεδο, που παρατηρούνται στο ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό στις δύο παθήσεις αντίστοιχα, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Μελλοντικές μελέτες με χρήση νεότερων μικροδορυφορικών δεικτών για την αλλεργική ρινίτιδα ίσως μας δώσουν περισσότερα στοιχεία<sup>29</sup>.

Συμπερασματικά, με βάση τα παραπάνω, η αλλεργική ρινίτιδα και το βρογχικό άσθμα αποτελούν παθήσεις που συνδέονται πολύ στενά και σε αρκετά σημεία ταυτίζονται. Παράλληλα, όμως, εμφανίζουν και διαφορές με ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Καθώς η σχέση τους θα αποσαφηνίζεται καλύτερα στο μέλλον με καινούργιες μελέτες, θα αυξάνονται οι δυνατότητες αποτελεσματικότερης παρέμβασης τόσο σε επίπεδο πρόληψης, όσο και σε επίπεδο θεραπείας.

## Βιβλιογραφία

1. Casale TB, Dykewicz MS. Clinical implications of the allergic rhinitis - asthma link. *Am J Med Sci* 2004; 327(3):127-138.
2. Busse W. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Eur Respir Rev* 1997; 7:284-5.
3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:5174-334.
4. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in children. *Pediatrics* 1994; 94:895-901.
5. 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 school-children. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:65-74.
6. Settipleane RJ, Hagy GW, Settipleane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15:21-5.
7. Broder I, Higgins MW, Matthews KP, et al. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54:100-1.
8. Pariente PD, LePen C, Los F, et al. Quality-of-life outcomes and the use of antihistamines in a French national population-based sample of patients with perennial rhinitis. *Pharmacoeconomics* 1997; 12:585-95.
9. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:301-4.
10. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 2:3-10.
11. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:709-14.
12. Casale TB, Amin BV. Allergic rhinitis/asthma interrelationships. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001; 21:27-49.
13. Inman MD. Bone marrow events in animal models of allergic inflammation and hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:S235-41.
14. Casale TB. Clinical implications of the allergic rhinitis/asthma connection. *Respir Dig* 2001; 3:1-9.
15. Segura T, Casale TB. Allergic rhinitis: basic pathophysiology and therapeutic implications. *Can J Allergy Clin Immunol* 1999; 4:318-330.
16. Chanez P, Vignola AM, Vie P, et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:588-595.
17. Bousquet J, Jacquot W, Vignola AM, et al. Allergic rhinitis: A disease remodeling the airways? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1):43-49.
18. Gerblin AA, Schwartz HJ, Chester EH. Seasonal variation of airway function in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 69:354-359.
19. Nolte H, Backer V, Porsbjerg C. Environmental factors as a cause for the increase in allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(6 Suppl 3):7-11.
20. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(5 Suppl):S192-200.
21. Brasch-Andersen C, Haagerup A, B rglum AD, Vestbo J and Kruse TA. Highly significant linkage to chromosome 3q13.31 for rhinitis and related allergic diseases. *J Med Genet* 2006; 43:10-16.
22. Haagerup A, Bjerke T, Schoitz PO, Binderup HG, Dahl R, Kruse TA. Allergic rhinitis - a total genome-scan for susceptibility genes suggests a locus on chromosome 4q24-q27. *Eur J Hum Gen* 2001; 9:945-952.
23. Vassilakis DA, Sourvinos G, Markatos M, Psathakis K, Spandidos DA, Siafakas NM, Bouros D. Microsatellite DNA instability and loss of heterozygosity in pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1729-1733.
24. Vassilakis DA, Sourvinos G, Spandidos DA, Siafakas NM, Bouros D. Frequent genetic alterations at the microsatellite level in cytologic sputum samples of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1115-1119.
25. Siafakas NM, Tzortzaki EG, Sourvinos G, Bouros D, Tzanakis N, Kafatos A, Spandidos DA. Microsatellite DNA instability in COPD. *Chest* 1999 Jul; 116:47-51.
26. Spandidos DA, Ergazaki M, Hatzistamou J, Kiaris H, Bouros D, Tzortzaki EG, Siafakas NM. Microsatellite instability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Oncology Reports* 1996; 3:489-491.
27. Paraskakis E, Sourvinos G, Passam F, Tzanakis N, Spandidos DA, Siafakas NM. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in patients with Bronchial Asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:951-955.
28. Karatzanis AD, Samara KD, Tzortzaki E, Zervou M, Helidonis ES, Velegrakis GA, Siafakas N. Microsatellite DNA instability in nasal cytology of COPD patients. *Oncology Reports* 2007; 17(3):661-665.
29. Karatzanis AD, Samara KD, Zervou M, Tzortzaki E, Helidonis ES, Siafakas N, Velegrakis GA. Assessment for microsatellite DNA instability in nasal cytology samples of patients with allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 2007 Mar-Apr; 21(2):236-40.