

# Rinite alérgica local

## *Local allergic rhinitis*

Data de receção / Received in: 21/12/2021

Data de aceitação / Accepted for publication in: 06/02/2023

Rev Port Imunoalergologia 2023; 31 (1): 55-63

Inês Nunes<sup>1</sup> , Jóni Carvalho<sup>1</sup> , Marta Alves<sup>1</sup> , Márcio Mesquita<sup>2</sup> , Ana Margarida Pereira<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

<sup>3</sup>Unidade de Imunoalergologia, Hospital CUF Porto e Instituto CUF Porto, Porto, Portugal  
Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal  
Departamento de Medicina da Comunidade Informação e Decisão em Saúde (MEDCIDS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Todos os autores contribuíram para a conceção e redação do manuscrito

## RESUMO

A rinite alérgica local (RAL) é um fenótipo de rinite que se caracteriza pela existência de sintomas clínicos sugestivos de rinite alérgica, mas sem evidência de sensibilização IgE-mediada, quer nos testes cutâneos por picada quer nos doseamentos de IgE específicas séricas. Na RAL a produção de IgE específica ocorre localmente, havendo evidência da presença de um padrão inflamatório Th<sub>2</sub> a nível da mucosa nasal. Uma vez que os testes cutâneos por picada e as IgE específicas séricas são negativas, o diagnóstico de RAL implica a realização de provas de provocação nasal específicas com os aeroalergénios suspeitos. O seu tratamento farmacológico baseia-se na utilização das mesmas classes de medicamentos que habitualmente são usadas na rinite alérgica (corticoides intranasais e anti-histamínicos), apesar de não haver estudos de eficácia dirigidos. É de destacar, no entanto, que existem vários estudos a suportar o benefício e eficácia da imunoterapia com alergénios na RAL.

**Palavras-chave:** Rinite, rinite alérgica local, prova de provocação nasal específica, IgE local, imunoterapia específica com alergénios.

© 2023 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2023.03.103>

## ABSTRACT

Local allergic rhinitis (LAR) is a phenotype of rhinitis characterized by the occurrence of clinical symptoms of suggestive allergic rhinitis, without evidence of IgE-mediated sensitization on skin prick tests or serum specific IgE quantification. In LAR the production of specific IgE is local and an inflammatory  $Th_2$  pattern in the nasal mucosa is present. Since skin prick tests and specific IgE are negative, a nasal allergen challenge with the suspected aeroallergens is required to make the diagnosis. Similarly, to allergic rhinitis, pharmacological treatment with oral antihistamines and intranasal corticosteroids are the treatment of choice, although their efficacy currently remains to be proven. Allergen specific immunotherapy may be a promising therapeutic approach in LAR.

**Keywords:** Rhinitis, local allergic rhinitis, nasal allergen challenge, local IgE, allergen immunotherapy.

© 2023 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Acrónimos e abreviaturas

Df: *Dermatophagoides farinae*  
Dp: *Dermatophagoides pteronyssinus*  
GA<sup>2</sup>LEN: Global allergy and asthma european network  
Ld: *Lepidoglyphus destructor*  
nIgEs: Imunoglobulina E nasal específica  
PPNE: Prova de provocação nasal específica  
RA: Rinite alérgica  
RAD: Rinite alérgica dupla  
RAL: Rinite alérgica local  
RNA: Rinite não alérgica  
SCIT: Imunoterapia subcutânea  
TAB: Teste de ativação de basófilos  
TCP: Testes cutâneos por picada

Este artigo começa com um caso clínico sumário ilustrando um problema clínico frequente. Posteriormente, é apresentada evidência relativa a essa patologia, focando diferentes aspetos que se consideram clinicamente relevantes, incluindo formas de abordagem. O artigo termina com as recomendações clínicas dos autores, tendo por base o caso clínico inicial.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, com 32 anos, psicóloga, com antecedentes de eczema atópico, foi enviada à consulta de Imunoalergologia por queixas persistentes de rinorreia anterior e posterior aquosa e prurido nasal com dois anos de evolução, que associava à exposição a pó doméstico e ambientes húmidos. Ao exame objetivo não apresentava alterações à inspeção e palpação nasais; na rinoscopia anterior apresentava hipertrofia bilateral dos cornetos inferiores e mucosa de coloração normal; e à auscultação pulmonar tinha murmúrio vesicular audível bilateralmente, simétrico, sem ruídos adventícios. Pela clínica compatível com rinite iniciou tratamento com furoato de fluticasona 27,5 mcg/dose intranasal 2id e loratadina 10mg (SOS). O estudo imunoalergológico com testes cutâneos por picada (TCP) com aeroalergénios (extratos padronizados GA<sup>2</sup>LEN e *Lepidoglyphus destructor* (Ld)) e doseamento de IgE específicas a *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides farinae* (Df) e Ld (ImmunoCAP®, ThermoFisher) foram negativos. Considerando a negatividade

do estudo e a forte associação das queixas à exposição a pó doméstico, foi colocada a hipótese diagnóstica de rinite alérgica local (RAL).

## INTRODUÇÃO

Rinite alérgica local (RAL) define-se como uma resposta alérgica localizada ao epitélio nasal, sem evidência sistémica de atopia, isto é, sem qualquer positividade nos TCP ou IgE específica sérica (1,2). O termo “Rinite Alérgica Local” foi introduzido em 2009 por Carmen Rondón (3), embora estudos de Huggings e Brostoff que remontam a 1975 tenham sugerido esta entidade após deteção de IgE nas secreções nasais de doentes com rinite sem evidência de sensibilização alérgica nos TCP (3). Em 2003, Powe *et al.* introduziram o termo “entopia” referindo-se à produção local de IgE, em oposição à “atopia”, produção sistémica de IgE (4). A sua prevalência na população geral é incerta, mas estima-se que corresponda a cerca de 21-25% das rinites crónicas (5). Entre indivíduos não atópicos com sintomatologia nasal sugestiva de etiologia alérgica, a sua prevalência pode aproximar-se dos 50-75%. Indivíduos com o diagnóstico de rinite não alérgica (RNA), não submetidos a prova de provocação nasal específica (PPNE) têm uma elevada probabilidade de diagnóstico alternativo de RAL (5,6). Vários estudos sugerem que a prevalência de RAL nas regiões mediterrâneas poderá ser mais elevada comparativamente aos países do Norte da Europa e Ásia. São escassos os estudos que avaliam a sua prevalência em adultos e crianças, mas estima-se que seja semelhante em ambas as faixas etárias (6).

A RAL é um fenótipo estável e não um estágio inicial de rinite alérgica (RA) (7), e ambas podem coexistir (8). Indivíduos com RAL manifestam sintomatologia que pode ser intermitente ou persistente, semelhante à dos doentes com RA, distinguindo-se apenas pela ausência de TCP ou IgE sérica específica positivos na RAL.

Esta entidade caracteriza-se por um padrão inflamatório do tipo Th<sub>2</sub> a nível da mucosa nasal, onde há pro-

dução local de IgE específica durante a exposição natural a aeroalergénios e uma resposta positiva na PPNE (2,9). Assim, a PPNE positiva na RAL faz a distinção da RNA (1,2). Trata-se de um meio de diagnóstico com alta sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade, sendo por isso considerado o *gold standard* para o diagnóstico (2). Asma e conjuntivite são as comorbilidades mais frequentemente associadas à RAL. À semelhança da RA, os ácaros do pó doméstico, nomeadamente o *Dermatophagoides pteronyssinus*, representam os desencadeantes mais comuns da RAL persistente (6,9). O pólen das gramíneas é o desencadeante mais relevante na RAL intermitente (6). Curiosamente, a *Alternaria alternata* está mais frequentemente envolvida na RAL do que na RA (6). Os epitélios de animais e o pólen de *Olea europaea* encontram-se menos frequentemente associados à RAL, em comparação com a RA, pelo menos no que diz respeito às regiões do Mediterrâneo (6). Similarmente ao que ocorre na RA, os doentes com RAL podem apresentar reatividade nasal a alergénios (6).

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da RAL é semelhante à da RA, mas limitada ao epitélio nasal. Numa fase de sensibilização alérgica, as células dendríticas presentes na mucosa nasal captam o alergénio e transportam-no até aos gânglios linfáticos. Aí, o alergénio é apresentado às células T *naive*, originando linfócitos Th<sub>1</sub> e Th<sub>2</sub> específicos do alergénio. Ainda no gânglio, as células Th<sub>1</sub> comunicam com células B *naive*, originando células B memória (IgG<sup>+</sup>) específicas do alergénio, que, bem como as células Th<sub>2</sub>, atingem a corrente sanguínea e conseqüentemente a mucosa nasal. Concomitantemente à ativação das células dendríticas, são também ativadas as células linfóides inatas tipo 2, que, por sua vez, produzem IL-4, IL-5 e IL-13. Estas citocinas assumem preponderância quer numa fase precoce, estimulando a maturação das células dendríticas, quer na fase de reexposição ao alergénio, onde são ad-

juvantes no processo de *class switch recombination* das células B memória IgG<sup>+</sup> para IgE<sup>+</sup>, levando à produção de elevada quantidade de IgE por plasmócitos IgE<sup>+</sup> (10). Esta IgE vai-se ligar ao FcεRI presente na membrana dos mastócitos da mucosa. Aquando da sua ativação, gera-se assim um infiltrado inflamatório padrão T<sub>2</sub>, com um aumento de mastócitos e eosinófilos locais, com libertação de mediadores pró-inflamatórios, como triptase e proteína cationica eosinofílica (3). Na RA, a quantidade de IgE produzida é suficiente para saturar os FcεRI da mucosa nasal, atingir a corrente sanguínea, saturar os FcεRI dos basófilos circulantes e acabar por se ligar aos FcεRI dos mastócitos cutâneos (daí a positividade nos testes cutâneos e nos doseamentos de IgE), enquanto na RAL a IgE produzida não é suficiente para ser detetada à distância (11). Apesar de nem todos os trabalhos serem concordantes no que toca à deteção de IgE na mucosa nasal de indivíduos com RAL, um estudo recente que recorreu à colocação de esponjas intranasais para colheita de secreções mostrou a presença de IgE em >90% dos doentes (12).

Embora as semelhanças entre RAL e RA sugiram que possam trata-se de diferentes fases de sensibilização ao alérgeno, estudos de seguimento comprovaram que a RAL é um fenótipo diferente da RA e que não evolui para atopia sistémica a longo prazo (5,6).

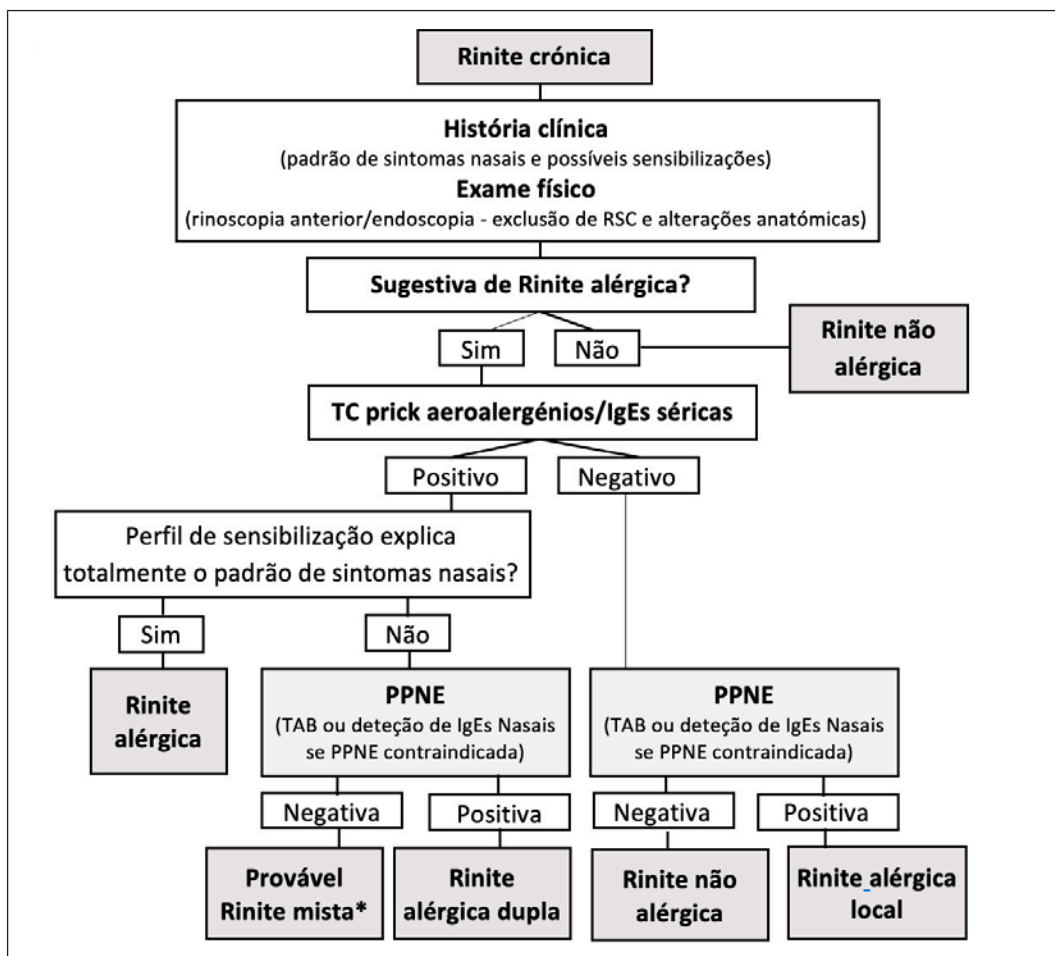
## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de RAL deverá ser considerado num doente com suspeita de RA, cujos resultados dos TCP e doseamento de IgE específicas séricas (IgEs) para aeroalérgenos relevantes sejam negativos (Figura 1) (13-15). Por outro lado, a sensibilização local e sistémica a diferentes aeroalérgenos pode coexistir, e o diagnóstico de RAL deverá também ser considerado quando o perfil de sensibilização não explica adequadamente o padrão dos sintomas nasais (4,8,14). Por exemplo, um doente com sintomas peruanais e exacerbações sazonais poderá revelar

uma sensibilização apenas a alérgenos sazonais e uma PPNE positiva a alérgenos perenes, ou vice-versa (8,14). Este fenótipo foi observado tanto em crianças como em adultos e denomina-se rinite alérgica dupla (RAD) (*dual allergic rhinitis*) (8,14,16). Neste contexto, uma história clínica dirigida ao padrão de sensibilização e métodos que avaliem possíveis sensibilizações locais são essenciais para o diagnóstico de RAL. O exame físico e meios complementares de diagnóstico adicionais são de igual importância para diferenciar distúrbios nasais de apresentação semelhante. Alguns dos diagnósticos diferenciais a considerar incluem a rinosinusite crónica com e sem polipose nasal, subfenótipos de rinite não alérgica, por exemplo atrófica, medicamentosa ou hormonal, doenças sistémicas como a fibrose quística, discinesia ciliar primária, granulomatose, sarcoidose e amiloidose e alterações anatómicas do nariz (8,14,16).

### Prova de provocação nasal específica

A PPNE é considerada a *gold standard* para o diagnóstico de RAL (13). Consiste num método de indução de uma resposta nasal específica, através da colocação do alérgeno a ser testado na mucosa nasal, ao nível dos cornetos inferiores (9,13,17). Trata-se de um procedimento de fácil execução, com elevada especificidade e sensibilidade, reproduzível, e com metodologia padronizada a nível europeu, com valores *cut-off* de positividade bem definidos (13,14). As suas limitações incluem a imprecisa padronização dos extratos de aeroalérgenos, o incómodo causado ao doente pela possível indução de sintomas, o tempo e material específico necessários para a sua execução (13,14,18). A prova é segura em crianças e adultos, incluindo doentes com asma, desde que cumpridas as devidas indicações e precauções (14,19). Uma análise retrospectiva de 11499 PPNE, realizadas em 518 crianças e 5830 adultos, não observou qualquer efeito adverso sistémico ou respiratório inferior, mesmo nas provas com múltiplos alérgenos e sessões (19). Nesse mesmo estudo, a administração do alérgeno a nível nasal usando *spray* e micropipeta foram igualmente seguros (19).



IgEs: IgE específicas; PPNE: Prova de provocação nasal específica; RSC: Rinossinusite crónica; TAB: Teste de ativação de basófilos; TC: Testes cutâneos; \* Rinite mista: concomitância de rinite alérgica e outros fenótipos de rinite não alérgica (atrófica, medicamentosa, hormonal ou ocupacional)

**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de rinite crónica (Adaptado de (11))

Previamente à realização da PPNE deverá ser garantido um período de estabilização clínica de pelo menos 4 semanas para qualquer doença alérgica de base. No que se refere à suspensão prévia dos corticoides nasais, as recomendações variam entre 48 horas e 4 semanas. Enquanto o Comité de Rinoconjuntivite da SEAIC e uma revisão da AAAAI recomendam a suspensão 48 a 72 horas, o grupo *Allergic Rhinitis – Clinical Investigator Collaborative* recomenda 2 semanas e o estudo previamente mencionado que incluiu 11499 PPNE recomendou aos participantes a suspensão pelo menos 4 semanas antes

da PPNE (19-22). Relativamente aos anti-histamínicos e vasoconstritores nasais, estes devem ser suspensos durante 2 semanas e 1 semana, respetivamente. Infecções virais ou bacterianas agudas implicam adiar a prova pelo menos 4 semanas e cirurgia nasal ou dos seios paranasais pelo menos 6 a 8 semanas (13,14,18). Outras precauções temporárias incluem a suspensão do consumo de álcool e tabaco durante 48 horas, e em provas com alergénios sazonais a PPNE deverá ser realizada pelo menos 4 semanas após a época polínica respetiva (13,14,18). As contraindicações absolutas incluem idade inferior a 5 anos,

gravidez, asma não controlada ou outra doença obstrutiva com volume expiratório máximo no 1.º segundo ou pico de fluxo expiratório inferior a 70% do previsto, comorbilidades graves, como doença cardiopulmonar instável com diminuição da capacidade pulmonar, tumores malignos ou doenças autoimunes, perfuração do septo nasal, reação anafilática, imunoterapia em curso com o respetivo alérgeno e utilização de extratos alérgenos não padronizados na PPNE (13,14,18). Relativamente à padronização dos extratos alérgenos, recomenda-se a utilização de kits comerciais pela sua melhor padronização. As diluições, o modo e frequência de administração podem variar entre os kits comerciais e, portanto, devem ser seguidas as indicações de cada fabricante. Desta forma é assegurada a segurança, precisão e reprodutibilidade da prova, ainda que as próprias diferenças referidas entre kits possam implicar viés nos resultados (13,14,18).

Não existe atualmente nenhum critério de positividade universal para definir o resultado da PPNE, pelo que as recomendações apoiam a utilização adaptada de métodos que avaliem parâmetros subjetivos (esternutos, prurido nasal, rinorreia, obstrução nasal e sintomas oculares) e parâmetros objetivos (patência nasal) (13).

Para a avaliação dos parâmetros subjetivos várias escalas estão recomendadas: a escala de *Linder*, escala de *Lebel*, *total nasal symptom score* (TNSS, *score total de sintomas nasais*) e a escala visual analógica, sendo as duas últimas as mais utilizadas (13). Para a avaliação de parâmetros objetivos estão disponíveis várias técnicas: pico do fluxo nasal inspiratório (PNIF, *peak nasal inspiratory flow*), rinometria acústica ou rinomanometria. A técnica mais utilizada na prática clínica diária é o PNIF, pela sua simplicidade, custo e portabilidade. A rinometria acústica é uma técnica objetiva não invasiva, que mede a área e o volume da cavidade nasal através de ondas sonoras emitidas através das narinas, enquanto a rinomanometria se baseia na medição do fluxo e pressão transnasal, permitindo calcular a resistência nasal ao fluxo aéreo (23,24). Apesar da utilidade da avaliação objetiva, nem todos os centros têm os meios técnicos disponíveis, o que limita

a avaliação da resposta na PPNE. Realça-se que a concordância entre os parâmetros subjetivos e objetivos nem sempre se verifica, pelo que as *guidelines* da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) recomendam a utilização concomitante de medidas subjetivas e objetivas, que avaliam aspetos diferentes da obstrução nasal e poderão ser usadas em conjunto para definir a positividade na PPNE (13). O futuro da avaliação objetiva poderá passar pela utilização de técnicas computadorizadas, como a “Dinâmica de fluidos computadorizada” (por exemplo o *Flowgy®*) (25); no entanto, a utilidade desta técnica na avaliação da resposta na PPNE ainda não está estabelecida e será limitada pela necessidade de imagem de tomografia computadorizada.

#### **IgE específica nasal e teste de ativação de basófilos (TAB)**

A quantificação de níveis de IgE específicas nasais (NIgEs) e o TAB são métodos adicionais úteis para o diagnóstico de RAL e RAD. As amostras de secreções e mucosa nasal podem ser obtidas através de métodos invasivos como a biópsia, escovagem e raspagem, ou não invasivos, como a lavagem nasal e esponjas nasais (26,27). As técnicas laboratoriais para a deteção de NIgEs são as mesmas utilizadas para o doseamento de IgE específicas séricas (ImmunoCAP, ELISA, Microarray ou RIA) (26). A quantificação de NIgEs apresenta uma especificidade de 100%, no entanto uma sensibilidade global de 20-60%, que varia consoante a técnica de colheita utilizada. Para obter a máxima sensibilidade é aconselhada uma PPNE prévia ao doseamento e o uso técnicas de colheita que evitem diluição da amostra (2,14,28). Apesar da comodidade e elevada especificidade, o doseamento de NIgEs carece de padronização, o seu custo é elevado e não se encontra disponível em todos os centros. O TAB, ao invés da deteção de NIgEs, é um método validado, com valores de *cut-off* bem definidos para positividade e que não requer PPNE prévia para obter a máxima sensibilidade. A especificidade do TAB para o diagnóstico RAL e RAD é de 100%, enquanto a sensibilidade é de cerca

de 50-66% (14,28,29). Um TAB positivo, para além de evidenciar a presença de NIgEs, indica que as NIgEs presentes são funcionais (14,15). Apesar da elevada especificidade de ambos os métodos e da padronização do TAB, estas técnicas atualmente são aconselhadas apenas como suporte à PPNE, quando existem contraindicações para realização da PPNE ou em contexto de investigação (2,14,28).

## TRATAMENTO

A RA e a RAL partilham características clínicas e imunológicas, pelo que a abordagem terapêutica pode ser similar, incluindo, por exemplo, educação para a saúde, evicção alérgica e tratamento sintomático com anti-histamínico oral e corticoide nasal (2). Por outro lado, os anti-histamínicos intranasais, apesar de por norma serem menos eficazes do que o corticoide nasal na RA, têm um efeito significativo na congestão nasal e na redução do prurido e dos estertores, com eficácia igual ou superior à dos anti-histamínicos orais de segunda geração, podendo a terapêutica combinada com o corticoide nasal trazer benefícios adicionais (9). No entanto, a maioria dos tratamentos farmacológicos não foram testados especificamente na RAL, sendo a sua eficácia extrapolada do uso na RA. Nos doentes com RA que não respondem completamente à terapêutica farmacológica, está indicada a imunoterapia com alérgenos (ITA). A ITA é atualmente o único tratamento que tem a capacidade de modificar a história natural da doença, aumentando a tolerância imunológica, reduzindo os sintomas clínicos e a necessidade de medicação (2). Além de muito eficaz, é segura e confere benefício clínico a longo prazo (2). Dadas as semelhanças entre a RA e a RAL, vários estudos têm sido feitos para avaliar o potencial da imunoterapia subcutânea (SCIT) com alérgenos no tratamento da RAL. Três ensaios clínicos randomizados duplamente cegos controlados por placebo, respetivamente de SCIT com *Dp* (30), com *Phleum*

*pratense* (31) e com *Betula verrucosa* (32), vieram recentemente suportar a eficácia clínica da SCIT mantida a curto e a longo prazo em doentes com RAL. Esta eficácia reflete-se principalmente numa melhoria da gravidade da rinite, dos sintomas e da necessidade de medicação. Os três estudos mostraram ainda que a SCIT induz um aumento significativo da tolerância alérgica, bem como um aumento progressivo dos níveis séricos de  $\text{slgG}_4$  (2). Estes resultados confirmam que a SCIT é um tratamento eficaz para a RAL, com um impacto muito positivo na qualidade de vida dos doentes (2).

## CONCLUSÃO

No caso clínico descrito, a clínica de rinite era desencadeada, de forma reprodutível, após contacto com pó doméstico, sugerindo alergia a ácaros. Nesse sentido foi realizada PPNE com extrato de *Dp* que se revelou positiva segundo o TNSS (score 7 aos 5 minutos), confirmando o diagnóstico de RAL. Realizou a *posteriori* PPNE com *Ld* que foi negativa. Foi prescrita imunoterapia específica subcutânea com extrato de *Dp* a 100%. Atualmente cumpre o terceiro ano de tratamento, com melhoria significativa da sintomatologia nasal, sem necessidade de terapêutica de manutenção, apresentando rinorreia anterior esporádica, que resolve com a toma de loratadina SOS.

A RAL é um fenótipo de rinite, em que, como o próprio nome indica, a resposta alérgica ocorre localmente. O diagnóstico é feito pela PPNE. O seu tratamento é semelhante ao da RA, destacando-se o benefício e eficácia da ITA, apesar de não existir evidência de alergia sistémica. É importante a sua divulgação e conhecimento para evitar o subdiagnóstico, que pode limitar a orientação e tratamento adequado destes doentes.

## Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

## ORCID

Inês Nunes  0000-0003-3889-2748

Jóni Carvalho  0000-0002-0444-7745

Marta Alves  0000-0001-8171-0028

Márcio Mesquita  0000-0002-2229-9176

Ana Margarida Pereira  0000-0002-5468-0932

*Autor correspondente:*

Márcio Mesquita

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

Email: [m.mesquita.296@gmail.com](mailto:m.mesquita.296@gmail.com)

## REFERÊNCIAS

1. Corren J, Baroody FM, Togias A. Middleton's allergy: Principles and practice 9th ed. Elsevier; 2019. Chapter 40, Allergic and Non-allergic Rhinitis:636-58.
2. 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.
3. 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):1005-11.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.018.
4. Wojas O, Samoliński BK, Krzych-Fałta E. Local allergic rhinitis: nasal allergen provocation testing as a good tool in the differential diagnosis. *Int J Occup Med Environ Health* 2020; 13:33(2): 241-6. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01503.
5. Maoz-Segal R, Machnes-Maayan D, Veksler-Offengenden I, Frizinsky S, Hajyahia S, Agmon-Levin N. Rhinosinusitis. Intechopen; 2019. Chapter 2, Local Allergic Rhinitis: An Old Story but a New Entity:1-9.
6. Eguiluz-Gracia I, Pérez-Sánchez N, Bogas G, Campo P, Rondón C. How to diagnose and treat local allergic rhinitis: A challenge for clinicians. *J Clin Med* 2019; 8(7):1062. doi:10.3390/jcm8071062.
7. Rondón C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: The results of a 10-year follow-up study. *Allergy* 2018; 73(2):470-8. doi:10.1111/all.13272.
8. Eguiluz-Gracia I, Fernandez-Santamaria R, Testera-Montes A, Ariza A, Campo P, Prieto A, et al. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2020; 75(7):1689-98. doi: 10.1111/all.14206.
9. 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; 87:105-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.06.008.
10. Shamji MH, Layhadi JA, Sharif H, Penagos M, Durham SR. Immunological Responses and Biomarkers for Allergen-Specific Immunotherapy Against Inhaled Allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(5):1769-78. doi:10.1016/j.jaip.2021.03.029.
11. Testera-Montes A, Salas M, Palomares F, et al. Local respiratory allergy: From rhinitis phenotype to disease spectrum. *Front Immunol* 2021; 12:691964. doi:10.3389/fimmu.2021.691964.
12. Meng Y, Wang Y, Lou H, Wang K, Meng N, Zhang L, et al. Specific immunoglobulin E in nasal secretions for the diagnosis of local allergic rhinitis. *Rhinology* 2019; 57(4):313-320. doi: 10.4193/Rhin18.292.
13. Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, et al. EAACI position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy* 2018; 73(8):1597-608. doi: 10.1111/all.13416.
14. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, Rondón C. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of local allergic rhinitis. *Allergy* 2021; 76(9):2927-30. doi: 10.1111/all.14848.
15. Vardouniotis A, Doulaptsi M, Aoi N, Karatzanis A, Kawauchi H, Prokopakis E. Local allergic rhinitis revisited. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020; 20(7):1-7. doi:10.1007/s11882-020-00925-5.
16. Prieto A, Rondón C, Eguiluz-Gracia I, Muñoz C, Testera-Montes A, Bogas G, et al. Systematic evaluation of allergic phenotypes of rhinitis in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(5):953-62. doi: 10.1111/pai.13474.
17. Brožek 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): 950-8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
18. Vieira FM. Teste de provocação nasal com alérgenos inalantes: da pesquisa para a prática clínica. *Arq Asma, Alerg e Imunol* 2017; 1(1):120-2. doi:10.5935/2526-5393.20170015.
19. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, González M, Pérez-Sánchez N, Ariza A, Salas M, et al. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge. *Allergy* 2019; 74(6):1125-34. doi: 10.1111/all.13728.
20. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(1):1-12.
21. Pepper AN, Ledford DK. Nasal and ocular challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(5):1570-7. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.066.
22. Ellis AK, Soliman M, Steacy L, Boulay MÈ, Boulet LP, Keith PK, Vliagoftis H, Wasserman S, Neighbour H. The allergic rhinitis – clinical investigator collaborative (AR-CIC): nasal allergen challenge protocol optimization for studying AR pathophysiology and evaluating novel therapies. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015; 11(1):16. doi: 10.1186/s13223-015-0082-0.



23. Carney AS, Bateman ND, Jones NS. Reliable and reproducible anterior active rhinomanometry for the assessment of unilateral nasal resistance. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25(6):499-503. doi: 10.1046/j.1365-2273.2000.00384.x.
24. Uzzaman A, Metcalfe DD, Komarow HD. Acoustic rhinometry in the practice of allergy. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2006; 97(6):745-52. doi:10.1016/s1081-1206(10)60964-7.
25. Burgos MA, Sanmiguel-Rojas E, Del Pino C, Sevilla-García MA, Esteban-Ortega F. New CFD tools to evaluate nasal airflow. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274(8):3121-8. doi:10.1007/s00405-017-4611-y.
26. Rondón C, Eguíluz-Gracia I, Shamji MH, Layhadi JA, Salas M, Torres MJ, et al. IgE Test in secretions of patients with respiratory allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18(12):67. doi: 10.1007/s11882-018-0821-7.
27. Campo P, Del Carmen Plaza-Seron M, 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.
28. Duarte Ferreira R, Ornelas C, Silva S, Morgado R, Pereira D, Escaleira D, et al. Contribution of in vivo and in vitro testing for the diagnosis of local allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29(1):46-8. doi: 10.18176/jiaci.0321.
29. 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):975-6.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.016.
30. 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):1057-61. doi: 10.1111/all.12889.
31. Rondón C, Blanca-López N, Campo P, Mayorga C, Jurado-Escobar R, Torres MJ, et al. Specific immunotherapy in local allergic rhinitis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial with phleum pratense subcutaneous allergen immunotherapy. *Allergy* 2018; 73(4):905-15. doi: 10.1111/all.13350.
32. Bożek A, Kołodziejczyk K, Jarzab J. Efficacy and safety of birch pollen immunotherapy for local allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120(1):53-8. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.009.