

Non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome. Case report

Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico. Reporte de caso

Rodrigo Collado-Chagoya,¹ Javier Hernández-Romero,¹ Gumaro Alejandro Eliosa-Alvarado,¹
Ana del Carmen García-González,¹ Rosa Isela Campos-Gutiérrez,¹ Andrea Aída Velasco-Medina,¹
Guillermo Velázquez-Sámamo¹

Abstract

Background: Rhinitis is the leading cause for consultation in the allergy department. It consists in chronic inflammation of the nasal mucosa. Non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome is characterized by chronic inflammation of the nasal mucosa (> 20% of eosinophils in nasal cytology) in the absence of demonstrable allergy (negative *in vivo* and *in vitro* tests); often it is accompanied by other sinonasal conditions (nasal polyposis, chronic rhinosinusitis), and it constitutes a risk factor for the development of obstructive sleep apnea.

Clinical case: Seven-year old girl with rhinorrhea, nasal obstruction, nasopalatine itching, and severe sneezing that limited sleep and school activities. This condition had a seasonal pattern, with important blood (800 eosinophils/ μ L) and nasal (30%) eosinophilia and absence of demonstrable allergy (negative skin tests, negative specific nasal challenge tests); the non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome diagnosis was verified.

Conclusions: Non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome is considered to be a highly underdiagnosed disease owing to the lack of *in vivo* nasal tests' performance; to this underestimation, incorrect nasal etiology and lack of local *in vivo* tests (nasal specific IgE) are added, which warrants a high degree of diagnostic suspicion by the specialist physician.

Keywords: Non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome; Nasal cytology

Este artículo debe citarse como: Collado-Chagoya R, Hernández-Romero J, Alejandro Eliosa-Alvarado G, García-González AC, Campos-Gutiérrez RI, Velasco-Medina AA, Velázquez-Sámamo G. Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico. Reporte de caso. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):310-315

ORCID

Rodrigo Collado-Chagoya, 000-0002-9514-0297; Javier Hernández-Romero, 0000-0002-5815-0226;
Gumaro Alejandro Eliosa-Alvarado, 0000-0002-9112-2446; Ana del Carmen García-González, 0000-0002-8969-6686;
Rosa Isela Campos-Gutiérrez, 0000-0002-3146-5519; Andrea Aída Velasco-Medina, 0000-0002-5215-1906;
Guillermo Velázquez-Sámamo, 0000-0002-8247-4300

¹Secretaría de Salud, Hospital General de México, Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Ciudad de México, México

Correspondencia: Rodrigo Collado-Chagoya.
rodrigo87@hotmail.com

Recibido: 2017-11-06
Aceptado: 2018-02-11
DOI: 10.29262/ram.v65i3.336



Resumen

Antecedentes: La rinitis es la primera causa de consulta en el servicio de alergia. Se trata de una inflamación crónica de la mucosa nasal. La rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico se caracteriza por eosinofilia crónica (> 20 % de eosinófilos en citología nasal) sin que pueda comprobarse la existencia de alergia (pruebas *in vivo* e *in vitro* negativas); frecuentemente se acompaña de otras enfermedades sinonasales (poliposis nasal, rinosinusitis crónica) y constituye un factor de riesgo para desarrollar apnea obstructiva del sueño.

Caso clínico: Niña de siete años de edad con rinorrea, obstrucción nasal, prurito nasopalatino y estornudos de intensidad severa que limitaban sueño y actividades escolares, de patrón estacional con importante eosinofilia sanguínea (800 eosinófilos/ μ L) y nasal (30 %), sin alergia demostrable (pruebas cutáneas negativas y pruebas de provocación nasal específicas negativas); se comprobó el diagnóstico de rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico.

Conclusiones: La rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico se considera una enfermedad altamente infradiagnosticada debido a la falta de realización de pruebas nasales *in vivo*. A la infravaloración se suma la incorrecta etiología nasal y la inexistencia de pruebas *in vitro* locales (IgE nasal específica), por lo que amerita un alto grado de sospecha diagnóstica por parte del médico especialista.

Palabras clave: Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico; Eosinofilia; Citología nasal

Abreviaturas y siglas

AAAAI, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

ARIA, Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma

EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology

ECP, proteína catiónica del eosinófilo

MBP, proteína básica mayor

NARES, rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico

RAL, rinitis alérgica local

Antecedentes

La rinitis es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal caracterizada por síntomas nasales como rinorrea, obstrucción nasal, estornudos y prurito nasal que resultan en inflamación o disfunción de la mucosa nasal.¹ Su prevalencia es alta en México, donde se reportan síntomas en 49 % de los niños entre seis y siete años y en 41 % de los individuos entre 13 y 14 años, que alteran severamente la calidad de vida y repercuten en las actividades cotidianas.^{2,3}

Las últimas clasificaciones de rinitis formuladas en ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) y el consenso PRACTALL de la EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) y la AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology) dividen la enfermedad

en diferentes fenotipos para el estudio y tratamiento de la enfermedad (Cuadro 1).^{2,4}

En 1981, Jacobs describió por primera vez la rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico (NARES) en pacientes con síntomas de rinorrea profusa, estornudos paroxísticos y prurito nasopalatino, quienes presentaban eosinofilia en la citología nasal en los periodos sintomáticos, pero sin que se identificaran factores desencadenantes alérgicos por pruebas cutáneas o pruebas de IgE específica (RAST) ni tampoco la presencia de IgE en secreciones nasales.^{5,6}

La NARES constituye una condición nasal rara, con una prevalencia reportada aproximada de 13 % entre las rinitis no alérgicas, caracterizada por eosinofilia crónica (> 20 % de eosinófilos en citología nasal) sin que pueda demostrarse

Cuadro 1. Clasificación de la rinitis conforme a los criterios de ARIA y el consenso PRACTALL

ARIA	PRACTALL (EAACI y AAAAI)
Infeciosa	Rinitis infecciosa
Alérgica	Rinosinusitis crónica
Ocupacional	Rinitis alérgica
Inducida por fármacos	Rinitis local alérgica y rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico (NARES)
Hormonal idiopática	Rinitis no alérgica (rinitis vasomotora, rinitis gustatoria, rinitis inducida por drogas, rinitis hormonal, rinitis ocupacional, rinitis atrófica)
Otras causas (rinitis atrófica, NARES, gustatoria, etcétera)	Rinitis endotipo neurogénico

ARIA = Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma, EAACI = European Academy of Allergy and Clinical Immunology, AAAAI = American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, NARES = rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico

alergia (pruebas *in vivo* e *in vitro* negativas); frecuentemente se acompaña de otras enfermedades sinonasales (poliposis nasal, rinosinusitis crónica, etcétera) y es un factor de riesgo para el desarrollo de apnea obstructiva del sueño.^{7,8,9}

La fisiopatología del síndrome de NARES no está completamente clara, si bien se sospecha liberación crónica inespecífica de histamina y eosinofilia crónica como los principales factores desencadenantes. La eosinofilia puede derivar en liberación de sustancias tóxicas, como la proteína básica mayor (MBP) y la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), que causan daño del epitelio ciliar nasal y prolongan la depuración mucosilla. Las alteraciones en la depuración mucosilla aumentan el riesgo de infecciones recurrentes y estas, de desarrollar poliposis nasal.^{10,11}

Dada la alta asociación entre NARES y rinitis alérgica local (RAL), y que esta última representa hasta 40 % de los pacientes previamente diagnosticados con NARES, se considera muy alta la probabilidad de la presencia de una ruta TH2 localizada en la mucosa nasal en ausencia de marcadores sistémicos de atopia (alergia localizada).^{4,12}

El diagnóstico de la NARES se basa en la presencia de síntomas de la enfermedad con pruebas cutáneas negativas, IgE total normal y presencia de eosinófilos en citología nasal (> 20 %), así como ausencia de respuesta ante pruebas específicas nasales de provocación o ausencia de IgE específica en secreciones nasales.^{13,14,15,16}

El tratamiento es principalmente con corticoides nasales dado que la eosinofilia nasal indica buena respuesta a esteroides tópicos. Los corticoides nasales

disminuyen los síntomas de la enfermedad y reducen el tamaño y recurrencia de los pólipos nasales. No existen suficientes estudios sobre el uso de esteroides sistémicos o antileucotrienos en esta enfermedad, pero dada su eficacia en rinitis alérgica y poliposis nasal se considera que pueden ser útiles.^{17,18,19,20}

El uso de agentes biológicos como mepolizumab (anti-IL-5) puede servir en el tratamiento de esta enfermedad, dada su eficacia en la reducción de eosinófilos circulantes y nasales, pero no existen análisis suficientes para su recomendación.²¹

Reporte de caso

Se describe a una niña de siete años de edad sin historia de alergias y con antecedente de enfermedad por reflujo gastroesofágico en infancia temprana, tra-

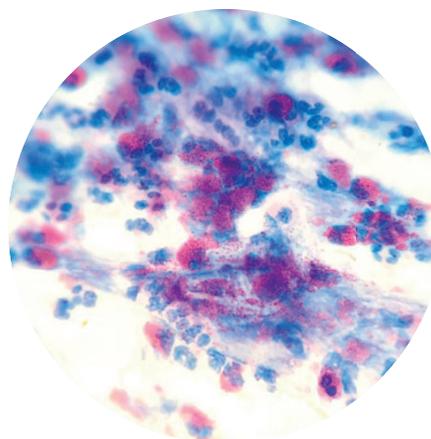


Figura 2. Degranulación mastocitaria y eosinófilos nasales.

tada con antihistamínicos H2 (ranitidina), inhibidor de bomba de protones (pantoprazol) y protectores gástricos (aluminio y magnesio). Presentaba rinorrea, obstrucción nasal, prurito nasopalatino y estornudos de intensidad severa que limitaban el sueño y las actividades escolares, de patrón estacional con predominio en el invierno, sin que se identificara exacerbación extra o intradomiciliaria ni factores desencadenantes o agravantes de los síntomas. Por sospecha de rinitis alérgica se inició el protocolo diagnóstico:

- **Exámenes hematológicos:** Leucocitos 7400, eosinófilos 11 % (800/ μ L), linfocitos 40 % (3000/ μ L), neutrófilos 41 % (3100/ μ L), hemoglobina de 13.5 g/dL, plaquetas 270 000 e IgE < 5 UI/mL.
- **Exámenes coproparasitoscópico y coprológico:** Negativos en serie de tres, sin productos de irritación mucosa, leucocitos 0 % y cristales Charcot-Leyden negativos.
- **Citología nasal:** Eosinófilos++, > 20 % de eosinófilos en muestra nasal, y neutrófilos+, < 10 % en muestra nasal (Figuras 1 y 2).

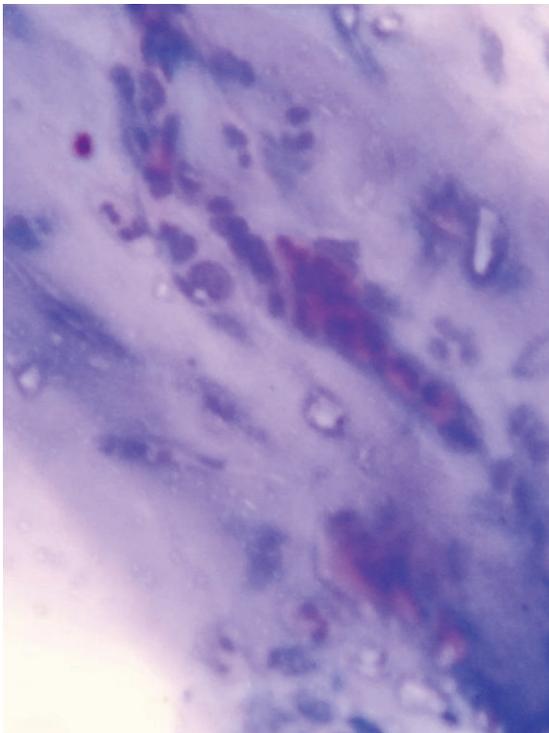


Figura 1. Eosinófilos nasales > 30 %

- **Pruebas cutáneas:** Se realizaron por punción cutánea y exposición a 34 alérgenos (pólenes, hongos, artrópodos, pelo perro, pelo gato); todas fueron negativas.
- **Prueba inespecífica de provocación nasal (histamina):** Aumento de 30 % en la puntuación de síntomas nasales.
- **Pruebas específicas de provocación nasal:** Se realizaron con los alérgenos más frecuentes en el ámbito estudiado (*Dermatophagoides*, *Amaranthus palmeri*, *Fraxinus americana*, *Hellianthus annuus*, *Alnus spp.*, *Cynodon dactylon*, *Periplaneta americana*, así como pelo de perro y gato). Sin modificaciones o modificaciones menores, 30 % en la puntuación de síntomas nasales (Figura 3).

Se concluyó que se trataba de NARES, por lo que se inició tratamiento con esteroides nasales (fluticasona) y antihistamínicos orales y se continuó seguimiento y manejo por la consulta externa.

Discusión

La NARES es una enfermedad subdiagnosticada, ya que se requiere alta sospecha y la citología nasal es un método pocas veces utilizado por los médicos de primer contacto. Su diagnóstico es muy importante puesto que tiene adecuada respuesta a corticoides nasales, con pronóstico favorable, y su inadecuado manejo se asocia con el desarrollo de poliposis nasal o asma asociada con antiinflamatorios no esteroideos.

Es una enfermedad poco valorada ya que no existen criterios o protocolos diagnósticos consensuados al respecto. Tampoco han sido estudiados los potenciales blancos terapéuticos, como los agentes biológicos, ni la respuesta a antileucotrienos o corticoides sistémicos, por lo que los recursos terapéuticos empleados suelen ser muy limitados.

Aun cuando la causa más común de rinitis no alérgica es la idiopática (vasomotora), que representa cerca de 75 %, la mayoría de los casos clasificados como rinitis idiopática no han sido correctamente estudiados y han sido incorrectamente clasificados, con el consecuente mal manejo y pronóstico.

Conclusiones

El síndrome de NARES se debe considerar como diagnóstico diferencial de las rinopatías que se manejan en la consulta del especialista en alergia



Puntuación de síntomas nasales					
	0	1	2	3	TOTAL
Rinorrea					
Congestión nasal					
Estornudos					
Prurito					
TOTAL					

Figura 3. Prueba de provocación nasal y puntuación de síntomas nasales (aumento de 30 % de síntomas = positividad).

y se debe tener presente en otorrinolaringología, ya que constituye 13 % de las rinitis no alérgicas asociadas con eosinofilia, además de que existe riesgo de poliposis y asma relacionada con el uso de aspirina. El diagnóstico se debe basar en la sintomatología, pruebas cutáneas negativas, IgE total normal, eosinofilia nasal (> 20 %) y ausencia de respuesta en las pruebas de provocación o la ausencia de IgE específica. El tratamiento consiste en

administrar antiinflamatorios esteroideos tópicos y antileucotrienos, si bien se está probando el uso de anticuerpos monoclonales.

Agradecimientos

Se agradece al servicio de Laboratorio de Alergias y al personal de enfermería del Hospital General de México, por su apoyo en el manejo de los alérgenos y en la realización de las pruebas.

Referencias

1. Bousquet J, van Cauwenberge P, Allergic RHINITIS and Its Impact on Asthma (ARIA). Ginebra, Suiza: WHO; 2008.
2. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, 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;8(4):161-176. DOI: 10.1111/j.1399-3038.1997.tb00156.x
3. Larenas-Larenas D, Mayorga-Butrón JL, Sánchez-González A, Ramírez-García A, Medina-Ávalos MA, Figueroa-Morales MA, et al. ARIA México 2014. Metodología ADAPTE. *Rev Alerg Mex.* 2014;61 Supl 1:S3-S116. DOI: 10.29262/ram.v61i0.52
4. 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
5. Ellis AK, Keith PK. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6(3):215-220.
6. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;67(4):253-262. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/0091-6749\(81\)90019-1/pdf](https://www.jacionline.org/article/0091-6749(81)90019-1/pdf)
7. Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann Allergy.* 1990;64(6):513-518.

8. Kramer MF, De-La-Chaux R, Fintelmann R, Rasp G. NARES: a risk factor for obstructive sleep apnea? *Am J Otolaryngol.* 2004;25(3):173-177. DOI: 10.1016/j.amjoto.2003.12.004
9. Leone C, Teodoro C, Pelucchi A, Mastropasqua B, Cavigioli G, Marazzini L, et al. Bronchial responsiveness and airway inflammation in patients with nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(6 Pt 1):775-780. DOI: 10.1016/S0091-6749(97)70273-2
10. Gelardi M, Maselli-Del-Giudice A, Fiorella ML, Fiorella R, Russo C, Soleti P, et al. Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells constitutes a new severe nasal disorder. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008;21(2):325-331. DOI: 10.1177/039463200802100209
11. Moneret-Vautrin DA, Jankowski R, Wayoff M. Clinical and pathogenic aspects of NARES (non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome). *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 1991;112(1):41-44.
12. Becker S, Rasp J, Eder K, Berghaus A, Kramer MF, Gröger M. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome is not associated with local production of specific IgE in nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(6):1469-1475. DOI: 10.1007/s00405-015-3769-4
13. Sonawane R, Ahire N, Patil S, Korde A. Study of eosinophil count in nasal and blood smear in allergic respiratory diseases. *MVP J Med Sci.* 2016;3(1):44-51.
14. Schiavano D, Nucera E, Milani A, Della-Corte AM, D'Ambrosio C, Pagliari G, et al. Nasal lavage cytometry in the diagnosis of nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES). *Allergy Asthma Proc.* 1997;18(6):363-366.
15. Crobach M, Hermans J, Kaptein A, Ridderikhoff J, Mulder J. Nasal smear eosinophilia for the diagnosis of allergic rhinitis and eosinophilic non-allergic rhinitis. *Scand J Prim Health Care.* 1996;14(2):116-121.
16. Klimek L, Rasp G: Norm values for eosinophil cationic protein in nasal secretions: influence of specimen collection. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(3):367-374. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00494.x
17. Settupane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(5):494-507. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62896-7
18. Purello-D'Ambrosio F, Isola S, Ricciardi L, Gangemi S, Barresi L, Bagnato GF. A controlled study on the effectiveness of loratadine in combination with flunisolide in the treatment of nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES). *Clin Exp Allergy.* 1999;29(8):1143-1147. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00598.x
19. Bachert C, Watelet JB, Gevaert P, Van-Cauwenberge P. Pharmacological management of nasal polyposis. *Drugs.* 2005;65(11):1537-1552.
20. Saito H, Morikawa H, Howie K, Crawford L, Baatjes AJ, Cyr MM, et al. Effects of a cysteinyl leukotriene receptor antagonist on eosinophil recruitment in experimental allergic rhinitis. *Immunology.* 2004;113(2):246-252. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.01944.x
21. Kramer MF, Rasp G. Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5. *Allergy.* 1999;54(7):669-680. DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00095.x