

Estudio familiar de asma bronquial extrínseca

Eliana Selman C.¹; María Mena R.¹; Mariana M. Aracena²; Aldo Bancalari M.³;
Fraíné Nuñez⁴; Heberto Castro P.⁵

FAMILIAL STUDY ON EXTRINSIC ASTHMA.

The prevalence of bronchial asthma and atopy was studied in relatives (first and second degrees) from 74 children with extrinsic bronchial asthma and from 90 children without bronchial asthma. The age of the children studied ranged from 2 1/2 to 15 year old. Bronchial asthma in children was diagnosed by clinical examination, prick skin test, blood eosinophils a count and bronchial challenge with exercise test. Bronchial asthma and atopy diagnosis in relatives was done by a questionnaire and by a prick skin test.

We found a higher prevalence ($p < 0.01$) in all the relatives of asthmatic children (14.8 % for parents), as compared to controls (3.9 % for parents) A similar difference in the prevalence of atopy was found only by comparing both, the parents and grand parents between the series. However we did not find significant differences in atopy between the two groups by comparing the other relatives. These results confirms the importance of inheritance in bronchial asthma. They suggest that asthma and atopy are inherited similarly but independently. Atopy is not necessarily associated to asthma but enhances its phenotypic expression.

Estudios familiares anteriores sugieren una base hereditaria en el asma bronquial,^{6, 7} especialmente en la de tipo extrínseca en que los individuos son atópicos y tienen positivos los test cutáneos a diferentes alérgenos. En la mayoría de ellos se demuestra una mayor prevalencia familiar

de esta enfermedad. Además, estudios en mellizos mono y dicigóticos apoyan este componente genético, al encontrarse en todos ellos una mayor concordancia de asma bronquial en los monocigóticos comparados con los dicigóticos.¹ Sin embargo, a pesar de la evidencia de la base hereditaria en el asma bronquial, su mecanismo de herencia aún no ha sido dilucidado.

Desde hace varias décadas se ha sugerido una estrecha relación entre asma y atopía, siendo esta última claramente mediada por factores genéticos.² Ya en 1916, Cooke³ encuentra una mayor agrupación familiar para manifestaciones de atopía. Esto ha sido reafirmado posteriormente por

¹Médico Servicio de Pediatría. Sección genética. Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción.

²Médico Becario de Pediatría-Genética. Universidad de Concepción.

³Médico Servicio de Pediatría. Hospital de Coronel.

⁴Bioquímico. Hospital de Coronel.

⁵Profesor de Estadística. Facultad de Medicina Universidad de Concepción.

otros investigadores.⁴ La mayoría de ellos demuestra un alto porcentaje de atopía en parientes de primer grado de niños atópicos.

Los objetivos de este estudio fueron determinar la prevalencia de asma bronquial y atopía en los familiares de primero y segundo grado de niños con asma bronquial extrínseca y de niños controles, y según resultados postular posibles mecanismos de herencia de esta enfermedad.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron los familiares de primero y segundo grado de un total de 164 niños, de los cuales 74 tenían el diagnóstico de asma bronquial extrínseca, a quienes denominamos probandos asmá-

ticos, todos los cuales fueron controlados en la Policlínica de Broncopulmonar del Hospital de Coronel. Los otros 90 niños constituyeron el grupo control a los que denominamos probando controles y fueron tomados al azar desde la Policlínica de niños y del Servicio de Urgencia del mismo Hospital; tenían similares características con el grupo de niños asmáticos, pero no habían presentado ningún episodio bronquial obstructivo que hiciera sospechar la presencia de asma bronquial. El rango de edad para ambos grupos fue de 2 1/2 a 15 años, con un promedio de 6.8 años para los probandos asmáticos y 8.3 para los probandos controles. En el grupo de asmáticos el 47,3% eran mujeres y el 52,7 hombres. En el grupo control el 57,7% eran mujeres y el 42,3 hombres. (Tabla 1).

Tabla 1

ESTUDIO FAMILIAR DE ASMA BRONQUIAL EXTRINSECA

DESCRIPCION DE PROBANDOS

PROBANDOS	Nº NIÑOS	MUJERES		HOMBRES		\bar{x} EDAD
		Nº	%	Nº	%	
GRUPO ASMA-TICOS	74	35	47,3	39	52,7	6,79
GRUPO CON-TROL	90	52	57,7	38	42,3	8,32
TOTAL	164	87	53	77	47	7,55

Todos los niños asmáticos tenían una historia de episodios bronquiales obstructivos que respondían parcial o totalmente a la administración de broncodilatadores. La radiografía de tórax practicada a todos ellos, apoyó el diagnóstico y descartó otra patología pulmonar. Otros exámenes compatibles con el diagnóstico de asma bronquial fueron: eosinofilia nasal y sanguínea; test de provocación bronquial con carrera libre⁵ y Prick-test positivo a dos o más alérgenos, considerándose positivo una pápula mayor de dos milímetros de diámetro.

El estudio familiar se basó en un interrogatorio

efectuado a uno o ambos padres de los probandos. Este consistió, en un cuestionario en el cual se investigaba en los parientes referidos los siguientes datos:

1. Antecedentes de asma y atopía; considerándose como atopía a la rinitis alérgica, eczema y urticaria.
2. Número total y sexo de individuos sanos y afectados. Se realizó un Prick-test en los padres y hermanos accesibles con probable asma y/o atopía.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el test de Chi cuadrado (X^2).

RESULTADOS

La prevalencia de asma y atopía en los parientes de probandos asmáticos y controles se esquematizan en las tablas 2 al 5. Observamos que la prevalencia de asma bronquial en todos los parientes de los probandos asmáticos tanto de primer grado como de segundo, fue significativamente mayor, según prueba de χ^2 ($p < 0.01$), que la encontrada en los parientes del grupo control. Se encuentra la mayor prevalencia de asma, en los padres de los niños asmáticos (14.9%), comparada, con los padres de controles cuyo valor fue 3.9% (Tabla 2). En los hermanos la prevalencia de ambos grupos estudiados fue de 8.4% y 1.1% respectivamente (Tabla 3). En los abuelos y tios los resultados fueron significativos también (tablas 4 y 5).

Tabla 2

PREVALENCIA DE ASMA Y ATOPIA EN PADRES DE PROBANDOS

PROBANDOS	PADRES ASMATICOS		PADRES ATOPICOS	
	Nº	%	Nº	%
GRUPO ASMATICOS	27/148	14,86	27/148	24,99
GRUPO CONTROL	7/180	3,88	15/180	8,33

$p < 0.001$ (χ^2) $p < 0.01$ (χ^2)

Tabla 3

PREVALENCIA DE ASMA Y ATOPIA EN HERMANOS DE PROBANDOS

PROBANDOS	HERMANOS ASMATICOS		HERMANOS ATOPICOS	
	Nº	%	Nº	%
GRUPO ASMATICOS	12/143	8,39	14/143	9,79
GRUPO CONTROL	2/188	1,06	11/188	5,80

$p < 0.001$ (χ^2) N.S. (χ^2)

Tabla 4

PREVALENCIA DE ASMA Y ATOPIA EN ABUELOS DE PROBANDOS

PROBANDOS	ABUELOS ASMATICOS		ABUELOS ATOPICOS	
	Nº	%	Nº	%
GRUPO ASMATICOS	27/296	9,12	24	8,10
GRUPO CONTROL	8/360	2,22	5	2,5

$p < 0.001$ (χ^2) $p < 0.01$ (χ^2)

Tabla 5

PREVALENCIA DE ASMA Y ATOPIA EN TIOS DE PROBANDOS

PROBANDOS	TIOS ASMATICOS		TIOS ATOPICOS	
	Nº	%	Nº	%
GRUPO ASMATICOS	27/776	3,5	16/776	2,06
GRUPO CONTROL	9/777	1,15	7/777	0,9

$p < 0.01$ (χ^2) N.S. (χ^2)

Tabla 6

PREVALENCIA DE ASMA Y ATOPIA EN PARIENTES DE PRIMER GRADO DE PROBANDOS CON 5 O MAS PRUEBAS CUTANEAS (+) Y CON MENOS DE 5

PROBANDOS	PADRES ASMATICOS		PADRES ATOPICOS		HERMANOS ASMATICOS		HERMANOS ATOPICOS	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
GRUPO ASMATICOS CON 5 O MAS ALERGENOS (+)	8/26	30,76	10/26	38,46	2/25	8	4/25	16
GRUPO ASMATICOS CON MENOS DE 5 ALERGENOS (+)	14/127	9,4	28/127	18,2	9/118	7,62	10/118	8,47

$p < 0.02$ N.S. N.S. N.S.

Para la atopía se observa algo muy similar, los valores encontrados son muy semejantes a los que se encuentran en el asma, las diferencias al comparar la prevalencia de atopía en los parientes de ambas series, resultan estadísticamente significativas ($p < 0.01$) para el grupo de los padres y abuelos (Tablas 1 y 4), pero no resultan significativas para el resto de los parientes que serían los hermanos y tios (Tablas 3 y 4).

Se observó una mayor prevalencia ($p < 0.02$) de asma en los padres de niños asmáticos que tenían 5 o más pruebas cutáneas positivas al compararlas con la de los padres de niños asmáticos con menos de 5 pruebas positivas (Tabla 6).

No se encontró diferencias de distribución por sexo ya que 46,6% de todos los parientes asmáticos eran de sexo masculino y el 53,4% femenino. El 45% de los parientes atópicos tenían sexo masculino y el 55% femenino.

COMENTARIO

Los resultados obtenidos en este estudio son similares a los encontrados en anteriores investigaciones.^{6,7} En los padres de los niños asmáticos, parientes de primer grado, se encontró la mayor

prevalencia de asma, con un 14.9%; y en los padres de los controles solamente un 4% (Tabla 2). Sibbald⁶ encuentra cifras muy cercanas a las nuestras, 18% y 4% respectivamente para los padres de ambas series.

En los hermanos de ambos grupos, la prevalencia de asma encontrada (Tabla 3), está también de acuerdo con los valores observados en el trabajo de Sibbald.⁶ Sin embargo, pensamos que estas cifras son más bajas que las reales, dado que en alguno de los hermanos puede que aún no se haya manifestado la enfermedad, ya que muchos de ellos tenían menos de 2 años. Además, encontramos en varios la presencia de bronquitis obstructiva recidivante, que en un porcentaje importante evolucionan como asmáticos.^{8,9} Köning and Godfrey^{10, 11} demostraron que dos factores importantes en la patogénesis del asma, como el aumento de labilidad bronquial y la atopía son más frecuentes en familiares de niños con bronquitis obstructiva que de niños normales. Sibbald¹² también sugiere un factor genético común para estas dos entidades.

La distribución de la prevalencia de atopía en los familiares estudiados de los niños con asma bronquial extrínseca, fue similar a la encontrada en el asma (Tablas 2 al 5), lo que está indicando un mecanismo de herencia similar. Por otra parte, el hecho de encontrar una mayor prevalencia de asma en los padres de niños atópicos a un mayor número de alérgenos (Tabla 6), sugiere una estrecha relación entre asma y atopía, relación que es apoyada por los trabajos de Sibbald y Col,⁷ quienes encuentran un aumento de la prevalencia de asma en los parientes de primer grado de probandos que presentan un mayor número de manifestaciones de atopía. Sin embargo, al comparar la prevalencia de atopía en los parientes de los niños asmáticos y de los controles, no se encuentran diferencias significativas entre los hermanos y entre los tíos; a diferencia de lo observado en el asma en que las diferencias fueron significativas en todos los grupos de parientes ($p < 0.01$). Estos sugieren que no habría una asociación permanente entre asma y atopía, apoyando la hipótesis de una herencia independiente, vale decir determinada por diferentes genes. A su vez Köning and Godfrey¹³ demostraron que para ser asmático se debe heredar, además de atopía, otro factor como sería una mayor labilidad bronquial. En base a estos resultados podemos decir que la atopía favorecería la manifestación de asma en individuos gené-

ticamente predispuestos, es decir aumentaría la penetrancia de esta enfermedad.

Factores ambientales también tendrían una influencia en el desencadenamiento del asma. En 1939 Hara¹⁴ hace una observación de la importancia de los factores exógenos, destacando que la fiebre de heno es prácticamente desconocida en el Japón, pero el 3,5% de la población japonesa residente en California Meridional U.S.A. presenta esta afección, hecho que el autor atribuye a las condiciones meteorológicas y botánicas del Japón. Paralelamente estudios en mellizos monogóticos muestran una concordancia para el asma que va entre el 50 y el 80% según diferentes autores,^{1, 15} lo que indicaría que habrían otros factores, además del factor genético en el mecanismo del asma.

Aún cuando en nuestro estudio no podemos asegurar el mecanismo de herencia del asma bronquial, nos permite postular, según nuestras observaciones y las de otros investigadores, dos posibles mecanismos. En primer lugar, planteamos una herencia autosómica dominante con diferente penetrancia y expresividad, basada en la distribución familiar, puesto que se encuentran individuos afectados en todas las generaciones de una misma familia, siendo los parientes de primer grado los que tienen las mayores posibilidades de presentar esta enfermedad. Además, atopía y factores ambientales tendrían una acción en la penetrancia y en la expresividad. En segundo lugar planteamos una herencia poligénica, ya que la distribución familiar encontrada también es compatible con este tipo de herencia. Además Sibbald⁷ encuentra un aumento en la prevalencia de asma en los hijos de ambos padres asmáticos al compararla con la de los hijos de uno o ningún padre con asma. Por otra parte Williams¹⁶ observa que a mayor gravedad del asma, hay una mayor incidencia de esta enfermedad en los parientes de primer grado. Estos hechos también apoyarían este tipo de herencia. Al no encontrar diferencias en la distribución por sexo en el asma, tanto en los niños estudiados como en sus parientes, sugiere que este rasgo no sería ligado al sexo.

Finalmente, podemos decir que todos los estudios familiares de asma bronquial enfrentan ciertas limitaciones, debido a que la identificación del asma, fiebre de heno, eczema y otras manifestaciones de alergia, tienen algún grado de error. Además las características básicas del asma como serían la reactividad bronquial y los trastornos

inmunológicos son difíciles de estudiar en todos los casos, lo que ha limitado un mejor conocimiento de la herencia en el asma.

RESUMEN

Se estudia la prevalencia de asma bronquial y atopía en los parientes de primer y segundo grado de 74 niños con asma bronquial extrínseca y de 90 niños controles que no presentan esta enfermedad. El rango de edad de los niños estudiados fue de 2 1/2 a 15 años. El diagnóstico de asma bronquial se hizo por un examen clínico; Prick-test; eosinofilia y test de reactividad bronquial con ejercicio. Asma bronquial y atopía se diagnosticaron en los parientes a través de una entrevista a uno o ambos padres y Prick-test a los familiares accesibles. Se encuentra una prevalencia significativamente mayor ($p < 0.01$) en todos los parientes de los niños asmáticos (14.8% para los padres) al compararla con los parientes de controles (3.9% para los padres). Diferencias similares encontramos en la prevalencia de atopía al comparar los padres y abuelos entre ambas series. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas para los valores de la atopía en los hermanos y tíos de ambos grupos.

Estos resultados confirman un importante patrón hereditario en el asma bronquial. Ellos indican también, que asma y atopía son heredados en forma similar pero independientemente. Atopía no estaría siempre asociado al asma pero sí aumentaría la expresión fenotípica de esta enfermedad.

REFERENCIAS

- 1 *Charpin, J. and Ameud, A.* Facteurs génétiques dans l'asthme et les allergies respiratoires. Le Poumon et le Cœur. 27, 111-119 (1971).
- 2 *March D.G., Bias W.B., Ishizaka K.* Genetic control of basal serum immunoglobulin E. level and its effects on specific reaginic sensitivity. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 71, 3,588-92 (1974).
- 3 *Cooke, R.A., and Vander-Beer J.B.*: Human sensitización. J. Immun. 1:201 (1916).
- 4 *Critz G.*: Evidence for familial allergy a study of 50 children and their parents. Pediatrics. 27; 45-50 (1961).
- 5 *Conolly, N. and Godfrey, S.* assessment of the child with asthma. J. Asthma Res 8; 31 (1970).
- 6 *Sibbald B., Ham E.C., Brain E. and Gregg I.*: Genetic factors in childhood asthma. Thorax, 35; 671-674 (1980).
- 7 *Sibbald B., Turner-Warwick M.*: Factors influencing the prevalence of asthma among first degree relatives of extrinsic and intrinsic asthmatics Thorax, 34; 332-337 (1979).
- 8 *Boesen, I.*: Asthmatic bronchitis in children. Acta Paed, 42; 87 (1953).
- 9 *Williams H. and Mc Nicol, K.N.*: Prevalence, natural history and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. British Med. J. 4; 321-325 (1969).
- 10 *Köning, P. and Godfrey, S.* Exercise-induced bronchial lability and atopic status of families of infants with wheezy bronchitis. Arch Dis in Chil, 48; 942-946 (1973).
- 11 *Köning, P., Godfrey, S. and Abrahamou, A.* Exercise-induced bronchial lability in children with a history of wheezy bronchitis. Arch Dis in Chil, 47; 578-580 (1972).
- 12 *Sibbald B., Ham M.E., Gregg I.* A family study of the genetics of asthma and wheezy bronchitis. Arch. Dis. Child. 55; 354-357 (1980).
- 13 *Köning, P. and Godfrey, S.* Prevalence of exercise-induced bronchial lability in families of children with asthma. Arch. Dis. in Child., 48; 513-517 (1973).
- 14 *Hara, H.J.*: Hay fever among Japanese. Arch. Otolaryng, 30; 525 (1939).
- 15 *Edfors-Lubs M.L.* Allergy in 7.000 twin pairs. Acta Allergol. 26; 249-85 (1971).
- 16 *Williams H., Phelan P.*: La enfermedad respiratoria en los niños. Salvat Editores. S.A. Mallorca pp.: 134-5 (1978).