

## Asthma: endotypes and phenotypes at a pediatric age

### Asma: endotipos y fenotipos en la edad pediátrica

Francisco Muñoz-López<sup>1</sup>

#### Abstract

The concepts of endotype and phenotype have been introduced in the past few years with the purpose of identifying the different variants of asthma in children and adults by the interaction of epigenetic factors, such as genotype, environmental factors, and not inherited factors. All these factors participate in the onset and progression of asthma, as well as environmental allergens, which are the cause of asthma in most children and teenagers. The latest onset may be induced by the characteristics of the environment, as happens in most adults (occupational asthma). In a review of a hundred medical records of children with and without a family history, and of a group of patients in whom high IgE levels were not detected, clear differences were observed in terms of the age of onset and other characteristics, although the sensitization to allergens was very similar in those three groups (*Dermatophagoides* mites).

**Keywords:** Asthma; Endotype; Phenotype; Genetics

Este artículo debe citarse como: Muñoz-López F. Asma: endotipos y fenotipos en la edad pediátrica. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):361-365

ORCID

Francisco Muñoz-López, 0000-0003-3298-799X

<sup>1</sup>Hospital Clinic-Sant Joan de Deu, Servicio de Inmunología y Alergia Pediátrica, Barcelona, España

Recibido: 2019-02-12  
Aceptado: 2019-06-03  
DOI: 10.29262/ram.v66i3.596

Correspondencia: Francisco Muñoz-López. 5314fml@comb.cat



## Resumen

Los términos endotipo y fenotipo se han introducido en los últimos años con la finalidad de identificar las diferentes variantes del asma, tanto en los niños como en los adultos, por la interacción de los factores epigenéticos, como el genotipo, los factores ambientales y los no heredados. Todos estos factores participan en el inicio y progresión del asma, así como los alérgenos ambientales, causantes del asma en la mayoría de los niños y adolescentes. El inicio más tardío de la enfermedad puede estar inducido por las características del ambiente, como ocurre en la mayoría de los adultos (asma ocupacional). En una revisión de un centenar de historias clínicas de niños, unos con antecedentes familiares, otros sin ellos y un grupo más pequeño de 10 pacientes en el que no se detectaron cifras de IgE elevadas, se observaron diferencias evidentes en cuanto a la edad de inicio y otras características, aunque la sensibilización a alérgenos fue muy similar en los tres grupos (a *Dermatophagoides*).

**Palabras clave:** Asma; Endotipo; Fenotipo; Genética

## Abreviaturas y siglas

HRB, hiperreactividad bronquial

IgE, inmunoglobulina E

## Antecedentes

El concepto de asma ha evolucionado en los últimos años al identificarse a la inflamación como indispensable para el diagnóstico. No obstante, el factor hereditario determina el fenotipo (epigenética) en la mayoría de los casos que se inician en la edad pediátrica, es decir, el cambio en la expresión de genes sin alteraciones en la secuencia de ADN, mientras que la inflamación suele ocurrir más tardíamente como consecuencia de la interacción del medio ambiente, que junto al genotipo llevan a la constitución de un epigenotipo.<sup>1</sup>

En edades posteriores, la sintomatología aparece como consecuencia de la inflamación, que suele deberse al ambiente en el que vive o trabaja el paciente (asma ocupacional). Ciertamente la hiperreactividad bronquial es la base fundamental para que tengan lugar las crisis de asma (broncoespasmo), que pueden cesar tras el uso de broncodilatadores. Cuando a lo largo del tiempo aparece la inflamación debido a factores ambientales, la respuesta a los mismos es más difícil, como suele ocurrir en los adultos. Es por ello que la definición de asma puede parecer compleja, sobre todo desde que el concepto de asma se ha modificado al tener en cuenta distintos factores, incluidos en lo que actualmente se denomina fenotipo y endotipo.<sup>2</sup>

En cuanto a la genética, en 70 a 80 % de los pacientes se confirma el factor hereditario, a veces de ambos progenitores, de ahí que el inicio del asma tenga lugar incluso a partir de los dos años de edad. Son diversos los genes implicados (poligenia).

La hiperreactividad bronquial (HRB) congénita (HRB primaria) condiciona la patogenia del asma de inicio en la infancia por el polimorfismo de los genes que conducen a las variantes del receptor beta2-adrenérgico del músculo liso bronquial. De igual forma, en la producción de inmunoglobulina E (IgE), participan diversos genes y cromosomas (5q31-q33, 11q13, 11q12, 11q6 y otros) que median la función de los linfocitos Th2, implicados en la reacción alérgica. La cuantificación de la IgE sérica podría ser básica en la confirmación diagnóstica del asma y otros procesos alérgicos, sin embargo, hay que tener en cuenta que los valores se mantienen en niveles normales en un porcentaje no despreciable de pacientes con asma (aproximadamente en 20 %) y en otros procesos no alérgicos se encuentran elevados, como ocurre en algunas parasitosis e inmunodeficiencias (síndrome de Wiskott-Aldrich y síndrome de DiGeorge, entre otros).

En los primeros años, diversos procesos respiratorios tienen similitudes con el asma alérgica, pero

son transitorios, entre ellos, las infecciones víricas son la causa más frecuente (virus respiratorio sincitial y parainfluenza, entre otros), así como la prematuridad o el tabaquismo de la mujer gestante. En todo caso, la asociación con otros procesos de causa alérgica (eccema, urticaria, rinitis) puede servir para confirmar el diagnóstico de asma alérgica. La confirmación diagnóstica temprana es fundamental para iniciar tempranamente un tratamiento basado en la etiología alérgica, es decir, la inmunoterapia aparte del manejo sintomático (antileucotrienos, antihistamínicos, corticoides, betamiméticos, entre otros). Una vez demostrados los alérgenos causantes, la inmunoterapia es el tratamiento etiológico fundamental, siempre que se inicie con prontitud, lo que puede prevenir nuevas sensibilizaciones y que los factores ambientales actúen como inductores inflamatorios, como ocurre en el asma de inicio tardío.<sup>3</sup>

Aunque la hiperreactividad bronquial suele persistir por su base genética, la inmunoterapia es el tratamiento etiológico ya que induce una serie de cambios inmunológicos como la disminución de los eosinófilos, basófilos y neutrófilos, así como los mediadores de la inflamación producidos por los mismos, lo que facilita el aumento de las células T reguladoras (Treg).<sup>4</sup> Estos cambios inducen la desaparición de las crisis de disnea, así como la rinitis en la mayoría de los pacientes. Tras varios años de haber finalizado la inmunoterapia y haber sido dados de alta, 40 pacientes respondieron a una encuesta: 30 se consideraban totalmente curados, los demás indicaron encontrarse casi exentos de síntomas, casi todos solo con rinitis esporádica.<sup>5</sup>

### Endotipos y fenotipos

En los últimos años, los términos endotipo y fenotipo son de uso común en la descripción de procesos. El fenotipo se define como “una característica observable sin relación directa con el proceso, incluyendo la fisiología, desencadenantes y parámetros inflamatorios”, y el endotipo como “entidades distintas de la enfermedad que pueden estar presentes en grupos de fenotipos, pero cada una definida por un mecanismo biológico específico”.<sup>6,7</sup> No obstante, hay controversias en cuanto al concepto endotipo, definido por los mecanismos patofisiológicos asociados con subtipos.<sup>8</sup>

Podría intentarse la clasificación del asma en la edad pediátrica reconociendo los endotipos y fenotipos de acuerdo con siguientes variantes:<sup>6</sup>

- Eosinofílica: alérgica, por sensibilidad a aspirina, hipereosinofílica grave, micosis pulmonar alérgica.
- Propensa a exacerbaciones: por aspirina, virus, en preescolares con sibilancias.
- Por obesidad: obstrucción del flujo aéreo.
- Por ejercicio: por sobreesfuerzo.
- Limitación del flujo aéreo: neutrofílica, no eosinofílica
- Escasa respuesta a esteroides: neutrofílica, eosinofílica, obstrucción del flujo aéreo.

En concreto, los endotipos pueden resumirse como:<sup>7</sup>

- Tipo 1, leve o intermitente.
- Tipo 2, exacerbaciones graves, con múltiples alérgenos.
- Tipo 3, obstructiva grave con neutrofilia.

La tendencia es la inclusión de los casos clínicos en alguno de estos apartados,<sup>8,9</sup> sin embargo, no siempre es fácil la inclusión de los pacientes en alguno de ellos, por la gran variedad de mecanismos patofisiológicos asociados con ciertos subtipos.<sup>10</sup> Sin embargo, existe desacuerdo en la clasificación de las distintas variantes de asma citadas, dada la variabilidad de los factores implicados como la genética, marcadores biológicos, ambiente, síntomas, inicio, función pulmonar, hiperreactividad bronquial, inflamación, respuesta al tratamiento, entre otros.<sup>11</sup>

En conclusión, dada la variabilidad de procesos respiratorios con similitud clínica y bases etio-patogénicas distintas, no siempre es fácil incluir a los pacientes en alguno de los endotipos y fenotipos aceptados.

### Revisión clínica

En una revisión de un centenar de historias clínicas de niños pequeños y adolescentes con asma, se identificaron diferencias en cuanto a los antecedentes familiares, edad de inicio y otras características en los tres grupos en los que se dividieron: 60 casos con antecedentes familiares, 30 sin ellos y 10 sin aumento de IgE sérica (cuadro 1). Con ello se trató de diferenciar los fenotipos y endotipos. Los datos correspondieron a la primera visita efectuada y el total de los pacientes fueron visitados en un periodo de aproximadamente cinco meses.

Cuadro 1. Historia clínica de 100 niños y adolescentes con asma

	Inicio 1er. año (%)	Inicio ↑10 años (%)	Infecciones previas ORL (%)	Contacto animales (%)	Eosinofilia (%)	Eosinófilos nasales (%)	IgG ↑/↓ (%)	IgM ↑ (%)	IgA ↑/↓ (%)	Sinusitis (%)
Con AF	21.6	8.33	40	30	28.3	6.6	25/5	55	23.3/ 6.6	38
Sin AF	20	20	46	43	30	10	↑20	46	20/0	26
No IgE	10	0	20	40	50	0	0/0	0	0/0	50

AF = antecedentes familiares, ORL = otorrinolaringológicas

El primer grupo fue el más numeroso, con predisposición alérgica familiar, inicio precoz, la mayoría antes de los 10 años de edad y menor contacto con animales, sin otras diferencias destacadas. Por otra parte, fueron pocos los casos sin elevación de IgE; aunque en nueve existían antecedentes familiares de atopia, la eosinofilia fue superior en los otros grupos, al contrario que con las demás inmunoglobulinas, cuyos valores estuvieron dentro de los valores normales. Por otra parte, en este grupo, la sinupatía fue más frecuente. Además, aunque no se describe en el cuadro, en los tres grupos el ejercicio físico (asma por ejercicio) fue un desencadenante importante. En los tres grupos se observó sensibilización a ácaros del polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*), presentes especialmente en almohadas ya que se alimentan de la descamación y la caspa. Algunos pacientes también presentaban sensibilización a pólenes u hongos.

Es evidente que la herencia desempeña un papel predominante en la transmisión del riesgo a padecer procesos alérgicos, de tal forma que se considera que 70 a 80 % de los casos de asma tienen una base genética. Las mayores dudas se centran en los casos en los que no existen esos antecedentes, por lo que se trata de identificar las causas del proceso. Como se sabe, el estímulo de los linfocitos Th1 por virus o gérmenes da lugar a la producción de anticuerpos específicos (inmunoglobulinas G, M, A), por lo que su actividad es destacada e imprescindible. Por el

contrario, los linfocitos Th2, inductores de la producción de IgE, se activan fundamentalmente en los pacientes con predisposición atópica. Existe incertidumbre en los casos sin esta predisposición pero productores de IgE específica frente a alérgenos; en estos pacientes se trata de encontrar la razón del predominio de la actividad de los Th2.

Aunque ha sido muy discutida y no siempre aceptada, la “hipótesis higiénica” trata de aclarar este hecho, sobre todo en pacientes en los que no existe predisposición atópica y que viven en condiciones higiénicas y han sido correctamente vacunados, por lo que la actividad de los linfocitos Th1 está minimizada y en cambio son más propensos a responder a los alérgenos habituales, por estímulo de los Th2, lo que puede ocurrir por el mayor contacto con animales.<sup>12,13</sup>

Son pocos los pacientes en los que la producción de alérgenos está dudosamente mediada por IgE, la cual no sobrepasa los límites considerados normales; es probable que se deba a la acción de linfocitos Th1 o Th17 (Th helper o colaboradores) también con receptores específicos para el alérgeno, que además causan la inflamación neutrofilica. La eosinofilia es más elevada y tampoco se aprecian alteraciones de las demás inmunoglobulinas.<sup>14</sup>

En resumen, en cuanto al endotipo-fenotipo, los tres grupos correspondían a asma alérgica (inicio temprano, eosinofílica e IgE elevada solo en los dos primeros grupos), si bien los tres coincidieron en la sensibilización a alérgenos similares.

## Referencias

- Juvenal GJ. Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos. Rev Argent Endocrinol Metab. 2014;51(2):66-74. Disponible en: <http://www.raem.org.ar/numeros/2014-vol51/numero-02/66-74-endo2-5-juvenal-a.pdf>

2. Muñoz-López F. Meaning of endotype-phenotype in pediatric respiratory pathology. Intech Open; 2018. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/asthma-diagnosis-and-management-approach-based-on-phenotype-and-endotype/meaning-of-endotype-phenotype-in-pediatric-respiratory-pathology>
3. Terada T, Kawata R. Early intervention is important to prevent sensitization to new allergens. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):114. DOI: 10.3390/medsci6040114
4. Martín-Mateos, MA, Martorell A, Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica. Estado actual y expectativas de futuro de la inmunoterapia con alérgenos en el asma. *An Pediatr*. 2012;76(4):181-183. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.01.011
5. Muñoz-López F. Intensity of bronchial hyperresponsiveness and asthma relapse risk in the young adult. *Allergol Immunophatol (Madr)*. 2007;35(2):66-70. DOI: 10.1157/13101340
6. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerrmer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes; a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):355-360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
7. Lin C-Y. Endotypes of asthma in children. *J Pediatric Resp Dis*. 2014;10:51-58. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/6099/67c89b7de8b7e2625edc5ca6b6fda4b7f633.pdf>
8. Belgrave D, Henderson J, Simpson A, Buchan I, Bishop C, Custovic A, et al. Disaggregating asthma: big investigation versus big data. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):400-407. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.11.003
9. Mésidor M, Benedetti A, El-Zein M, Menzies D, Parent ME, Rlouseau MC. Asthma phenotypes based on health services use for allergic diseases in a province-wide birth cohort. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):50-57. DOI: 10.1016/j.anai.2018.09.453
10. Oksel C, Haider S, Fontanella S, Frainay C, Custovic A. Classification of pediatric asthma: from phenotype discovery to clinical practice. *Front Pediatr*. 2018;6:258. DOI: 10.3389/fped.2018.00258
11. Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin Exp Allergy*. 2010;40(8):1130-1141. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03541.x
12. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):860-865. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.012
13. Daley D. The evolution of the hygiene hypothesis: the role of early exposures to viruses and microbes and their relationship to asthma and allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(5):390-396. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000101
14. Laremas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández Vega M, Del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma 2017. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(Supl 1):s11-s128. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/272/406>