

Marcha alérgica: casos clínicos

Prof. Dr. Arnoldo Quezada L.
Dpto. Pediatría Universidad de Chile
Hospital Exequiel González Cortés
Santiago de Chile

Objetivos

- Definir el concepto de marcha alérgica
- Presentar dos casos clínicos que describen la marcha alérgica
- Discutir brevemente algunos reportes recientes sobre el tema

Conflicto de intereses

- Ninguno

Marcha alérgica

- Definición
 - Desarrollo progresivo de enfermedades alérgicas durante los primeros años de vida
 - Las diferentes manifestaciones de la enfermedad atópica a menudo siguen una secuencia característica

Caso clínico 1

- Nacido por cesárea por Amenaza de aborto a las 32 semanas de gestación
- Gemelar I, varón Peso al nacer 1920 gr. RNPT Hospitalizado 5 días en período de RN
- Padres y una hermana sin antecedentes de enfermedades alérgicas
- Tabaquismo pasivo

Caso clínico 1

- No recibe lactancia materna
- Fórmula artificial maternizada desde el nacimiento
- A los 6 meses se diagnostica Dermatitis atópica por dermatólogo
- Se indica lubricación de piel con emolientes
- A los 10 meses se hospitaliza por Infección respiratoria por VRS

Caso clínico 1

- A los 12 meses Varicela
- A los 2 años 3 episodios de urticaria
- Se confirma Alergia alimentaria al huevo con prueba cutánea e IgE específica +
- Se indica dieta de eliminación y antihistamínicos orales
- A los 5 años Asma leve tratada con β agonistas en crisis + Rinitis leve

Caso clínico 1

- A los 10 años Asma persistente moderada tratada con corticoides inhalados + Rinitis persistente (corticoides nasales y antiHi)
- Exámenes
 - Eosinófilos sanguíneos 450xmm³
 - IgE total 150 UI/ml
 - IgE específica: inhalantes, leche de vaca, huevo (-)
 - Prick test: ácaros, cucaracha y pastos (+)

Caso clínico 2

- Niña nacido por parto vaginal, embarazo normal controlado
- Peso al nacer 3.300 gr. PRN normal
- Antecedente de padre asmático
- Lactancia materna exclusiva hasta los 5 meses
- A los 8 meses Dermatitis atópica
- Desde los 3 años episodios de obstrucción bronquial predominio primavera tratados con broncodilatadores inhalados en las crisis

Caso clínico 2

- A los 6 años
 - Prick test: pólenes, pastos y malezas +
 - Test de ejercicio +
 - Espirometría: obstrucción ventilatoria leve reversible con β 2 adrenérgicos
 - Eosinofilia nasal +
 - Tratamiento con salbutamol + budesonida en inhalador bronquial + desloratadina oral

“Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: A systematic review”

Conclusión

- Si bien los niños con eczema en los primeros 4 años tienen un riesgo doble para desarrollar asma más tarde en comparación a niños sin eczema, solo 1 de 3 niños con eczema desarrollan asma, cifra mucho menor que la estimada previamente

Implicaciones clínicas

- Estos resultados pueden tener importantes consecuencias para aconsejar a enfermos con eczema atópico y sus padres
- La relación entre asma y eczema aparece compleja y los hallazgos clínicos y genéticos sugieren más de una simple progresión de eczema a asma

TABLE I. Eczema and asthma risk: characteristics of birth cohort studies

Author, year, and reference	Year of enrollment	Mean follow-up (y)	Cohort size	Predictor	Outcome	Total no. of asthma cases
Arshad (2005) ²⁸	1989	10	1259	AE 0-1 y	Current wheeze	124
Illi (2004) ⁶	1990	7	937	AE 0-2 y	Current wheeze	93
Klennert (2001) ²⁷	1985-1987	8	145	AE 0-1 y	Doctor's diagnosis	17
Martinez (1995) ⁹	1980-1984	6	762	AE 0-1 y	Current wheeze	212
Total			3103			

Review: Eczema and asthma risk
 Comparison: 01 Birth cohort studies
 Outcome: 01 Asthma

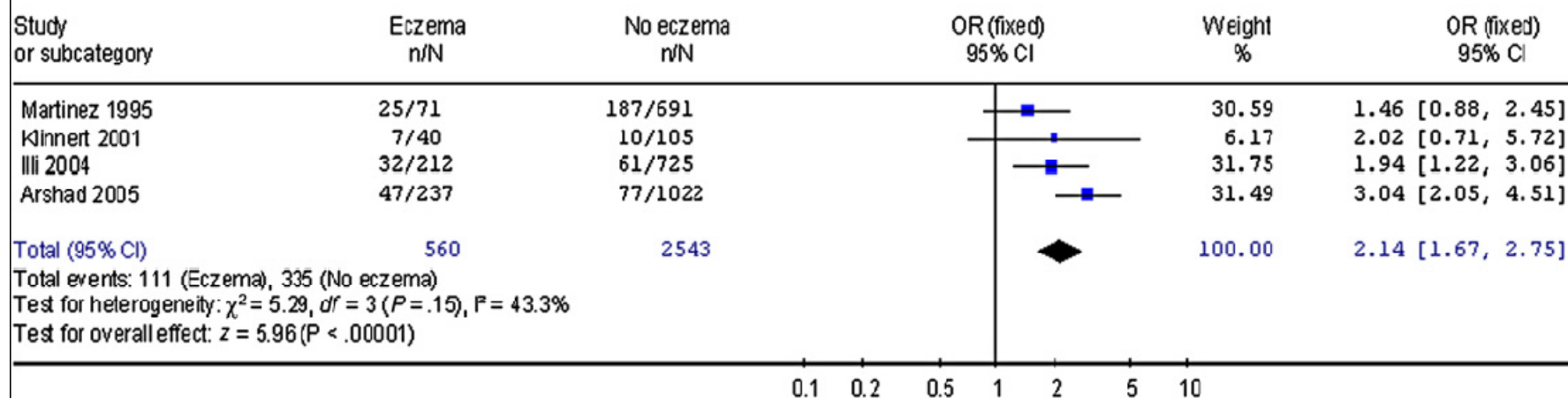


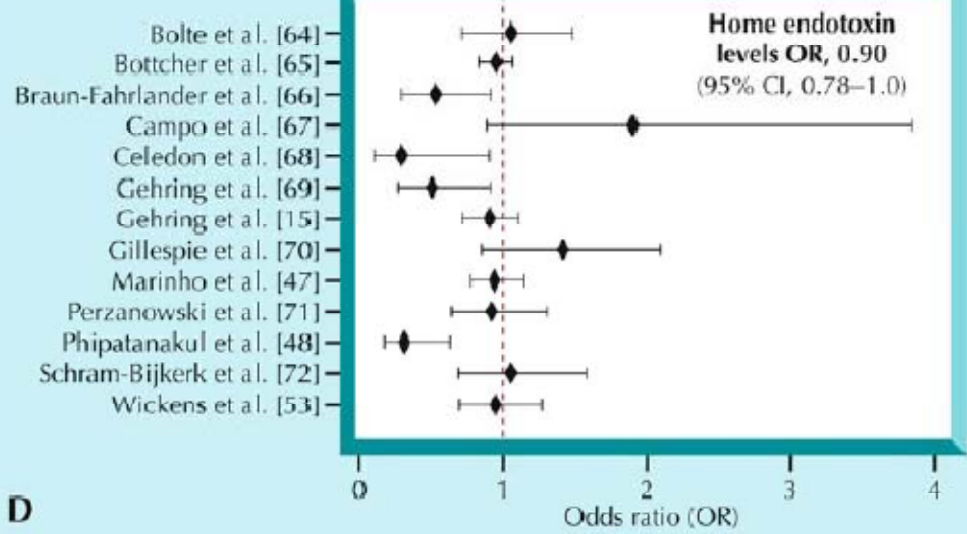
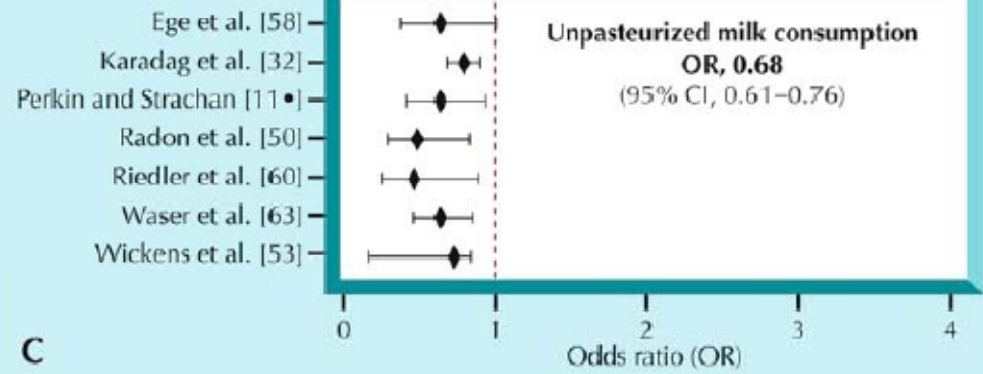
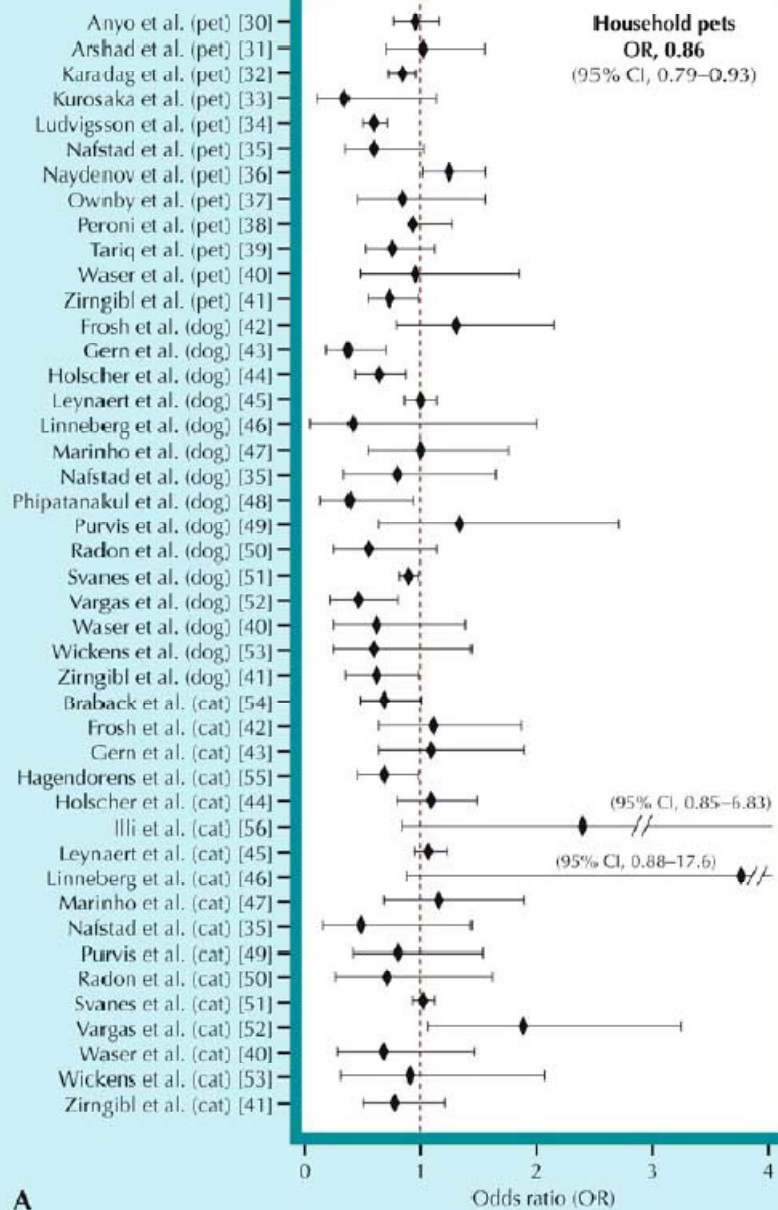
TABLE III. Eczema cohort studies: prevalence and 95% CI

Author, year, and reference	Total cohort size	Total no. of asthma cases	Prevalence (%)	95% CI
Inpatients				
Burrows (1960) ²⁹	23	11	47.8	29.2-67.0
Linna (1992) ³⁰	40	21	52.5	37.5-67.1
Pasternak (1965) ²¹	498	168	33.7	29.7-38.0
Stifler (1965) ²²	40	16	40.0	26.3-55.4
Weighted prevalence			35.8	32.2-39.9
Inpatients and outpatients				
Kissling (1993) ²³	106	15	14.2	8.8-22.0
Queille-Roussel (1985) ²⁴	500	150	30.0	26.1-34.2
Rystedt (1985) ²⁵	955	306	32.0	29.2-35.1
Wuthrich (2002) ²⁶	22	10	45.5	26.9-65.3
Weighted prevalence			29.5	28.2-32.7
Outpatients				
Gustafsson (2000) ³¹	94	43	45.7	36.0-55.8

“Allergen Tolerance Versus the Allergic March: The Hygiene Hypothesis Revisited”

- **Conclusiones**

- Las investigaciones epidemiológicas y de laboratorio sugieren con fuerza que la exposición ambiental a inmunoestimulantes inespecíficos asociados a alergenitos tienen el potencial de impactar significativamente el riesgo de alergia
- La comprensión de las variables moleculares y los mecanismos involucrados no son bien conocidos
- Exposición temprana a mascotas, animales de granja, leche no pasteurizada y endotoxinas se ha correlacionado con reducción de incidencia en manifestaciones alérgicas
- Esta tendencia epidemiológica ha sido inconsistente, y en estudios seleccionados débil, inexistente o inversa



Conclusiones II

- Las investigaciones han aportado poco al conocimiento de los mecanismos por los cuales el ambiente influye en el riesgo de alergia
- Las investigaciones de laboratorio encontraron que los receptores tipo Toll juegan un rol central en censar y responder a moléculas inmunoestimulantes inespecíficas asociadas a alérgenos contenidos en extractos de polvo de habitación, ubicuos en el ambiente doméstico
- Exposición intranasal intermitente induce estimulación tipo Th2, en cambio exposición diaria promueve tolerancia y no desarrollo de respuesta tipo Th1 a los alérgenos

“Do boys do the atopic march while girls dawdle?”

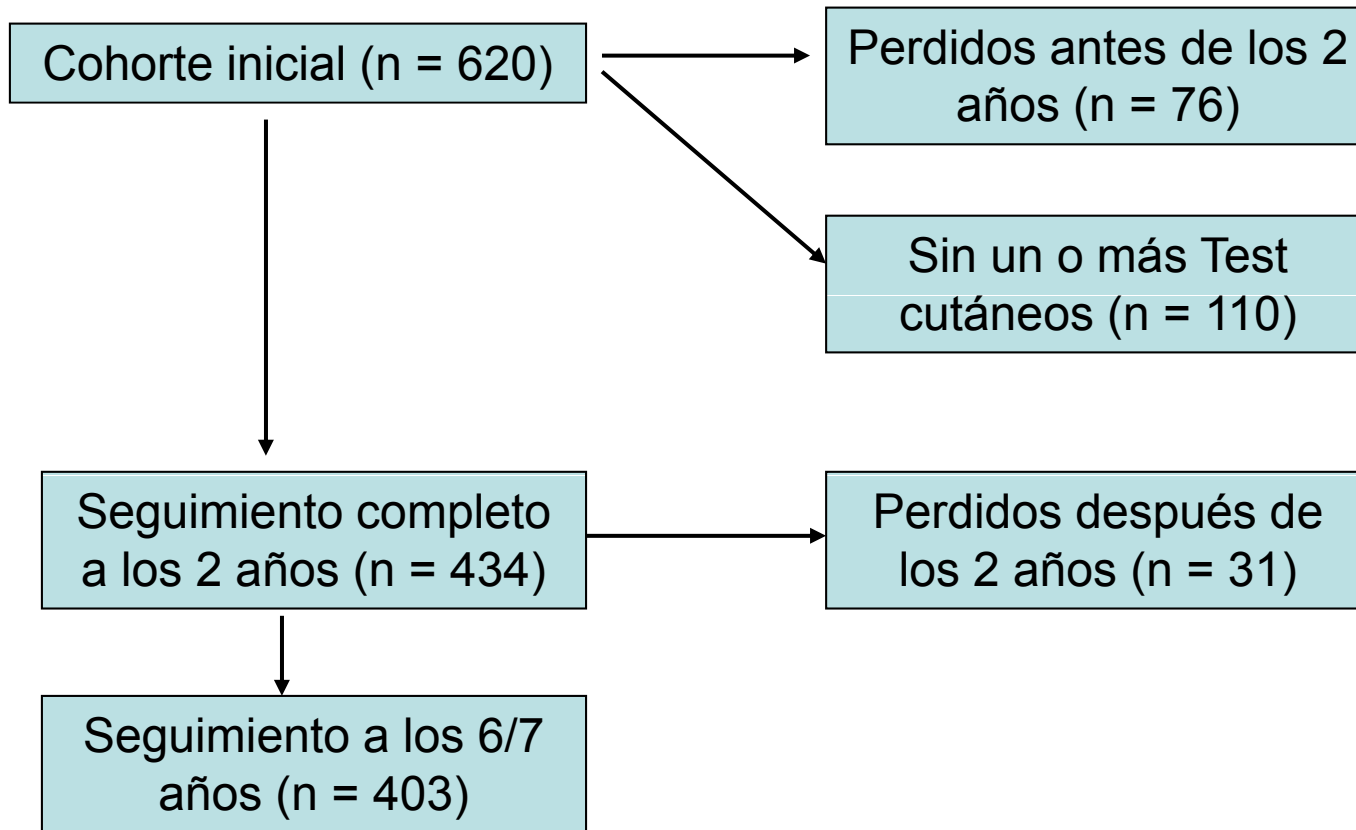


TABLE I. Unadjusted associations between eczema in the first 2 years, and other early-life risk factors, and risk of childhood asthma (n = 403†)

	Proportion with asthma‡	OR (95% CI)	P value
Any eczema	39.9% (77/193)	2.02 (1.33-3.07)	.001
No eczema	25.2% (53/210)		
Severity of eczema*			
First tertile (0-0.5 d/mo)	28.6% (18/63)	1.33 (0.72-2.46)	.364
Second tertile (0.5-2 d/mo)	32.8% (21/64)	1.54 (0.85-2.80)	.154
Third tertile (2-17 d/mo)	57.6% (38/66)	3.63 (2.08-6.32)	<.001
Age of eczema onset*			
First 6 mo	50.0% (45/90)	3.01 (1.82-4.99)	<.001
First from 6-12 mo	29.7% (19/64)	1.32 (0.72-2.43)	.376
First from 12-24 mo	33.3% (13/39)	1.47 (0.71-3.04)	.305
Sex:			
male	40.0% (82/205)	2.07 (1.36-3.16)	.001
Female	24.2% (48/198)		
Sensitization:			
present	47.4% (90/190)	3.82 (2.46-5.93)	<.001
Absent	18.8% (40/213)		
Early wheeze:			
present	55.3% (78/141)	5.32 (3.44-8.23)	<.001
Absent	19.8% (52/262)		
Maternal asthma:			
present	38.1% (67/176)	1.58 (1.03-2.40)	.035
Absent	27.9% (63/226)		
Paternal asthma:			
present	41.7% (45/108)	2.01 (1.28-3.16)	.002
Absent	29.1% (85/292)		
Maternal allergic rhinitis:			
present	31.0% (72/232)	0.91 (0.59-1.39)	.650
Absent	36.9% (58/157)		
Paternal allergic rhinitis:			
present	37.5% (69/184)	1.60 (1.04-2.44)	.031
Absent	30.0% (61/203)		

*Compared with infants who did not have eczema in the first 2 years of life.

†n = 403 Infants excluded because of loss to follow-up in the first 2 years (76) or 6 and 7 years (31), or because of missing SPT data (110).

‡Calculated as the proportion of children with asthma at either the 6-year or 7-year follow-up.

TABLE IV. Adjusted* associations between eczema in the first 2 years, and risk of childhood asthma in boys and girls (n = 262†) in infants who did not wheeze within the first 2 years of life

	Boys (n = 117)*		Girls (n = 145)*		P value for interaction
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	
Any eczema	3.71 (1.44-9.51)	.006	0.92 (0.37-2.29)	.857	.037
Severity of eczema					
First tertile (0-0.5 d)	4.36 (1.25-15.25)	.021	0.22 (0.03-1.80)	.158	.017
Second tertile (.5- 2 d)	1.25 (0.30-5.21)	.758	1.20 (0.40-3.59)	.745	.963
Third tertile (2-17 d)	9.62 (2.82-32.77)	<.001	1.63 (0.45-5.90)	.459	.049
Age of eczema onset					
First 6 mo	5.00 (1.65-15.14)	.004	1.37 (0.46-4.07)	.567	.100
First from 6-24 mo	3.15 (1.05-9.42)	.040	0.65 (0.20-2.04)	.456	.051

*Adjusted for presence of sensitization and parental history of asthma.

†Excludes 141 children who had a wheezing condition within the first 2 years of life.

Conclusión

Este estudio demuestra que el eczema en la infancia temprana se asocia con riesgo aumentado de asma, pero solo en varones, y una diferencia de género en la hipótesis de la marcha atópica. Estos hallazgos están en contra de una comanifestación de sibilancias precoces y eczema para la mayoría de los niños. Se justifican mayores intervenciones para intentar reducir la progresión desde eczema a sensibilización y asma, particularmente en varones, y los estudios futuros deben probar las diferencias en los efectos del tratamiento entre varones y niñas. Comprender la razón de estas diferencias puede proporcionar nuevas intervenciones para prevenir el asma.

Implicaciones clínicas

La marcha atópica puede ser más relevante en varones y a ellos deben dirigirse las intervenciones

Does Eczema Lead to Asthma?

- Para establecer una relación causal se requiere:
 - Evidencia de estudios prospectivos consistentes
 - Mecanismo biológico aceptable que respalde la asociación
 - Evidencia con ensayos controlados randomizados que una intervención efectiva para reducir eczema reduce como consecuencia la incidencia de asma
- Existe evidencia a favor de la marcha atópica como fenómeno real especialmente en varones
- Evidencia de alteración en la función de barrera de la piel en eczema junto con conocimiento reciente de la genética en eczema están a favor de la progresión de la marcha atópica
- Se ha identificado una asociación entre mutaciones en el gen de filagrina (FLG) y eczema/asma

Burgess JA. et al. J Asthma 2009;46:429–436

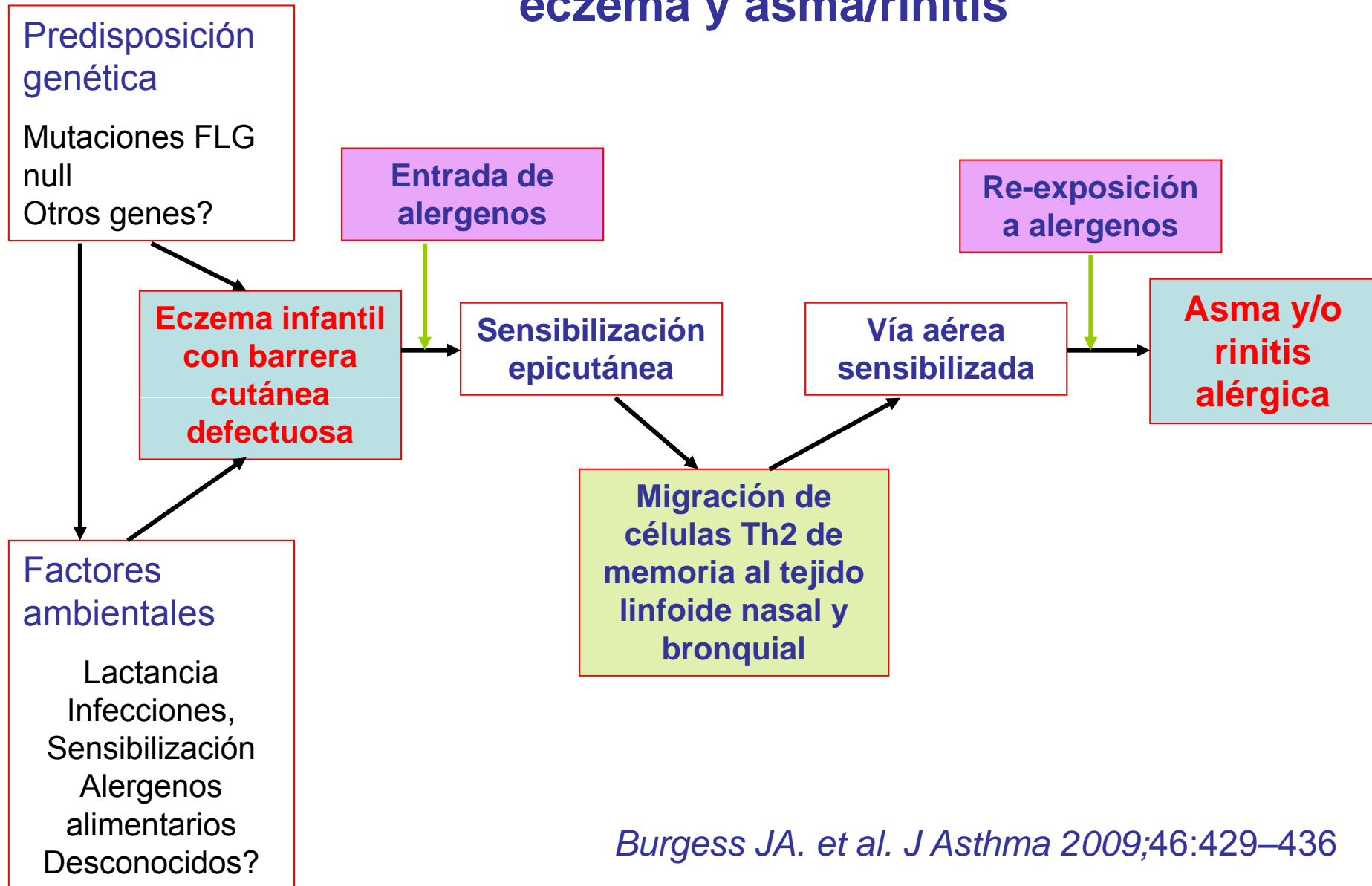
Does Eczema Lead to Asthma?

- Los hallazgos de una fuerte asociación entre alelos nulos de FLG y asma y rinitis alérgica que ocurre solo en presencia de eczema sugiere que el defecto en la barrera cutánea debida a esta falla de alelos predispone al desarrollo secuencial de eczema, asma y rinitis, con mayor fundamento para la marcha atópica progresiva
- El rol de la alimentación materna como factor de riesgo no está claro
- Baja exposición a agentes microbianos en la edad temprana se asocia con mayor consistencia con eczema que con asma
- Algunas infecciones (VRS, rinovirus) o aquellas asociadas con sibilancias se han asociado con riesgo aumentado de asma

Does Eczema Lead to Asthma?

- Niños con eczema y asma están habitualmente sensibilizados a ácaros del polvo doméstico, postulándose que la exposición a altos niveles de ácaros pueden causar ambas enfermedades
- Estudios que han reducido la exposición no han inducido reducción de asma y eczema y algunos han reportado aumento
- No hay factores de riesgo ambiental consistente asociados con asma y eczema
- Esto no significa que no existan, solo que en la actualidad no los conocemos

Vía propuesta para explicar la asociación entre eczema y asma/rinitis



Burgess JA. et al. J Asthma 2009;46:429–436

Implicancias clínicas

- Se necesitan estudios prolongados con cetirizina u otros antihistamínicos en niños sensibilizados
- Es posible restaurar las funciones de barrera de la piel en eczema (ceramidas, ácidos grasos libres, colesterol)
Se requieren estudios controlados
- Tratamientos prolongados con inhibidores tópicos de calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus) para probar eficacia y seguridad y para determinar si pueden reducir la incidencia de asma en niños con eczema
- Varios probióticos se han probado como agentes preventivos o terapéuticos en eczema infantil (*Lactobacillus rhamnosus*)

“Prevention of asthma during the first 5 years of life: A randomized controlled trial”

- La exposición en los primeros años de vida puede ser importante en el desarrollo de asma y enfermedades alérgicas
- Objetivo: Investigar el rol de la eliminación de los ácaros del polvo doméstico y la modificación de ácidos grasos en la dieta durante los primeros 5 años de vida en la prevención de asma y enfermedades alérgicas
- Cohorte de RN con historia familiar de asma, randomizados a eliminación de ácaros y modificación de la dieta comparados con controles

“Prevention of asthma during the first 5 years of life: A randomized controlled trial”

- A los 5 años evaluados para presencia de asma y eczema + prick test
- Randomizados = 616, evaluados a los 5 años = 516 (84%)
- El manejo ambiental redujo la concentración alérgica de ácaros en la habitación de los niños en 61%, pero no produjo diferencias en la prevalencia de asma, eczema o atopia ($p > .1$). La prevalencia de eczema fue más alta en el grupo intervenido (26% vs 19%; $p = .06$).
- La relación de ácidos grasos ω -6/ ω -3 en plasma fue más baja en el grupo tratado (5.8 vs 7.4; $p < .0001$). La prevalencia de asma, sibilancias, eczema o atopia no fue significativa entre los grupos ($p > .1$)

Interventions in the first 5 years of life to prevent asthma and allergic disease at 5 years of age*

Interventions	Outcomes	Active	Control	RRR/RRI (95% CI)	NNT/NNH
House dust mite avoidance	Asthma	21%	23%	RRR 10% (-24 to 35)	NS
	Cough	16%	19%	RRR 13% (-27 to 40)	NS
	Rhinitis	43%	40%	RRI 8% (-12 to 33)	NS
	Eczema	26%	18%	RRI 39% (0 to 93)	NS
Dietary fatty acid modification	Asthma	23%	20%	RRI 13% (-18 to 57)	NS
	Cough	21%	14%	RRI 42% (-3 to 109)	NS
	Rhinitis	42%	41%	RRI 1% (-17 to 25)	NS
	Eczema	20%	24%	RRR 15% (-17 to 39)	NS

*NS = not significant. Other abbreviations defined in glossary; RRR, RRI, and CI calculated from relative risks in article.

Conclusión: Se requieren más investigaciones para establecer si otras intervenciones deben recomendarse para la prevención de asma y enfermedades alérgicas

Implicaciones clínicas: Manejo de la exposición a ácaros domésticos y modificación de ácidos grasos en la dieta implementados en este estudio durante los primeros años de vida, no previnieron la aparición de asma, eczema o atopia en niños de alto riesgo

Marks GB et al. J Allergy Clin Immunol 2006;118:53-61

“Does a reverse atopic march exist?”

- La descripción clásica de la marcha atópica se refiere a la progresión de Dermatitis atópica (DA) a asma, vía que ha sido cuestionada
- Estudio prospectivo para observar aparición de DA en niños asmáticos puros al ingreso y evaluación retrospectiva de sus características
- n = 745 (varones 360, 6 a 9 años), sin DA ni alergia alimentaria Seguimiento 9 años

“Does a reverse atopic march exist?”

- A los 9 años 20% desarrollaron DA
- Comparación retrospectiva sin diferencias en variantes demográficas ni historia familiar
- Mayor proporción de niños sensibilizados a ácaros ($\chi^2 = 0.01$) y menor proporción de polisensibilizados ($\chi^2 = 0.01$). Sensibilización a alimentos NS
- El desarrollo de una enfermedad alérgica en particular no necesariamente sigue el paradigma de la marcha atópica

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the 692 children with allergic asthma who developed (AD+) or who did not developed (AD-) atopic dermatitis

	AD+ (n = 141)	AD- (n = 551)
No. of patients	141	551
Sex (male/female)	63/78	275/276
Mean age (years)	7	7
Age range (years)	6-9	6-9
Duration of allergic asthma \pm SD (years)	2.7 \pm 1.4	2.9 \pm 1.5
No. of concomitant rhinitis (%)	68 (48%)	236 (43%)
Total IgE mean \pm SD (kU/l)	765 \pm 146	681 \pm 172

Table 2. Distribution of the sensitizations in children who developed or who did not developed AD

Allergen	AD+, n (%)	AD-, n (%)
HDM	60 (42)*	85 (15.4)
Parietaria	18 (13)	37 (6.7)
Grass	7 (5.5)	26 (4.8)
Olive tree	-	14 (2.6)
<i>Cupressus</i>	-	11 (2)
<i>Artemisia</i>	-	4 (0.7)
<i>Alternaria</i>	2 (1.5)	19 (3.4)
<i>Cladosporium</i>	-	9 (1.7)
Cat dander	-	18 (3.4)
Dog dander	-	10 (1.8)
Rabbit dander	-	3 (0.5)
Multiple sensitizations	54 (38)*	315 (57)
Total	141 (100)	551 (100)

*Chi-square $P < 0.05$.

Muchas gracias!

aquezada@med.uchile.cl