



REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/sd



CASO CLÍNICO

Pediatría, síndrome de Down y patología alérgica

F. Muñoz López

Exjefe del Servicio de Alergología Pediátrica, Hospital Clínic-Sant Joan de Déu. Facultad de Medicina, Barcelona, España

Recibido el 19 de julio de 2010; aceptado el 20 de octubre de 2010

PALABRAS CLAVE

Alergia;
Atopia;
Genética;
Hipótesis higiénica;
Síndrome de Down;
Trisomía 21

Resumen

Las enfermedades alérgicas tienen una base genética (atopia), por lo que la herencia es determinante para presentar estos procesos, en los que la enfermedad respiratoria es predominante, aunque no faltan las reacciones frente a alimentos o medicamentos, cuyas manifestaciones clínicas más comunes tienen lugar en la piel y el aparato digestivo, con reacciones generales en no pocas ocasiones (anafilaxia) que pueden ser graves, incluso mortales. El aumento de la afección respiratoria en los últimos años se ha relacionado con la disminución de las enfermedades infecciosas en los países desarrollados, con un desequilibrio en la actuación de los linfocitos Th1/Th2, inclinada hacia los Th2, encargados de la producción de anticuerpos frente a alérgenos (“hipótesis higiénica”). A pesar de esto, en los niños con trisomía 21, con gran alteración de genes encargados de otros muchos de los procesos asociados a la entidad, en pocas ocasiones presentan enfermedades de causa alérgica, como refleja la escasez de publicaciones que se ocupen de este tema. Por el contrario, la afectación de la respuesta inmunitaria frente a patógenos (mayor incidencia de infecciones con necesidad de producción de anticuerpos específicos a cargo de los linfocitos Th1) y otros procesos (autoinmunes, leucemia) relacionados con la inmunidad, se mantienen de forma constante, lo cual puede ser la causa de la menor posibilidad de reacciones alérgicas.

© 2010 Fundació Catalana Síndrome de Down. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Allergy;
Atopy;
Genetics;
Hygiene hypothesis;
Down's syndrome;
Trisomy 21

Pediatrics, Down's syndrome and allergic disease**Abstract**

Allergic diseases have a genetic basis (atopy), meaning that inheritance is a determining factor in the development of these processes. Respiratory pathologies are the most common, although reactions to foods and drugs also occur. The most common clinical manifestations occur in the skin and digestive tract, and generalised reactions (anaphylaxis) can often occur that can be severe or even fatal. The increase in respiratory pathologies in recent years has been linked to a reduction in infectious diseases in developed countries. The activity of Th1/Th2 lymphocytes has become imbalanced, leaning towards the Th2 that are responsible for producing antibodies against allergens ("hygiene hypothesis"). In spite of this, children with trisomy 21, with the wide gamut of altered genes responsible for many of the processes associated with this syndrome, rarely suffer from allergic diseases. This is reflected in the small number of publications on this field. In contrast, immune response to pathogens is constantly affected (greater incidence of infections requiring the production of specific antibodies produced by Th1 lymphocyte activity) along with other processes (auto-immune, leukaemia) related to patient immunity, and this could be the cause of the reduced possibility for allergic reactions.

© 2010 Fundació Catalana Síndrome de Down. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Entre las enfermedades comunes en la edad pediátrica, la patología alérgica sin duda es la más prevalente, con predominio evidente de la patología respiratoria (rinitis, rinosinusitis, asma, bronquitis eosinofílica), además de la afectación de otros órganos, como la conjuntiva (conjuntivitis/rinoconjuntivitis), la piel (eccema, urticaria, angioedema), el aparato digestivo (esofagitis eosinofílica, gastroenteritis) y todo ello como consecuencia de la sensibilización a diversas sustancias, habitualmente bien toleradas, que se comportan como alérgenos (neumoalérgenos, alimentos, medicamentos). Además, diversos estudios ponen de manifiesto el aumento progresivo observado en los últimos años, con especial afectación de la enfermedad respiratoria. El estudio ISAAC (Internatioal Study of Asthma and Allergies in Childhood), el más amplio, abarca una gran extensión geográfica (66 centros en 37 países), el cual se ha efectuado en dos grupos de edad (6-7 y 13-14 años) y hasta ahora se ha repetido en tres ocasiones con un intervalo de 7 años entre la fase I y la III. Este estudio demuestra el aumento de esta patología en todos los países¹. En España, en esos años, el asma ha aumentado del 6,2% de la población, al 9,6%, con diferencias en ambos grupos de edad, mientras que la rinoconjuntivitis y el eccema se mantienen en cifras similares^{1,2}. En otros países se encuentran resultados parecidos, aunque las diferencias en los porcentajes son muy variadas^{1,3}.

Las causas de ese incremento en la patología alérgica, sobre todo la afectación del aparato respiratorio, son discutibles, y pueden influir desde la concienciación de profesionales de distintos países con diverso nivel de desarrollo, hasta el variable concepto o definición del asma, a veces propiciado por las diversas guías terapéuticas, lo que puede dar lugar a la inclusión de un mayor número pacientes con este diagnóstico. Pero lo que parece más demostrado es la influencia de un cambio en la actividad de los linfocitos T

cooperadores (en inglés, T helper [Th]) que se activan como consecuencia del estímulo de agentes patógenos o de alérgenos. Los linfocitos Th1 activados por bacterias o virus dan lugar a la producción de anticuerpos específicos frente a éstos, mediante diversas citocinas (interleucina [IL] 2, interferón gamma [IFN- γ], factor de necrosis tumoral beta [TNF- β], etc.) que actúan en los correspondientes linfocitos B. Por otra parte, los Th2 son la causa de la producción de anticuerpos frente a parásitos y a alérgenos, por intervención de otras citocinas (IL-4, IL-13, etc.). Hay un equilibrio en la respuesta Th1/Th2, de modo que la producción de anticuerpos frente a patógenos está garantizada por el predominio de la acción Th1. La producción de inmunoglobulina (Ig) E específica frente a alérgenos, por la acción de los Th2, se debe fundamentalmente a la predisposición atópica del paciente, determinada por la herencia o bien por la disminución de la actividad de los Th1 por haber menos riesgo frente a patógenos⁴.

En cuanto a la predisposición atópica, se acepta que un 12% de los hijos de padres no atópicos pueden presentar alergia, mientras que si uno de los padres es alérgico, el 19% de la descendencia tiene el riesgo de ser alérgico, lo cual aumenta al 42% si ambos progenitores son atópicos, y al 72% si ambos presentan la misma enfermedad alérgica (asma por lo general). Por consiguiente, la predisposición atópica se debe a determinadas alteraciones de genes encargados de la respuesta inmunitaria relacionada con la producción de IgE específica, la inflamación alérgica y la broncolabilidad.

Respecto al desequilibrio Th1/Th2 a favor de las Th2 se ha establecido el criterio de lo que se conoce como "hipótesis higiénica"⁵. La mejoría del nivel de vida y de las condiciones higiénicas, la influencia de las vacunaciones y, en definitiva, la reducción del riesgo de infecciones en los países desarrollados, parece tener una influencia importante en el aumento de la prevalencia de la alergia, al reducirse

la necesidad de la actuación de los Th1. Así pues, cuando la predisposición atópica es poco importante, y predomina el riesgo de infecciones, los Th1 son los que dominan la situación, que se reduce al máximo cuando ese riesgo se minimiza (acción Th2). Pero también el predominio de la actividad Th2 puede ocurrir por la sobreexposición a contaminantes ambientales o a alérgenos, por un mecanismo epigenético por el hecho de que los mecanismos de regulación genética no implican cambios secuenciales de ADN^{6,7}. De todas formas, no se descartan otros posibles coadyuvantes en la aparición de enfermedad respiratoria, como la obesidad o la actividad física, más habituales en países desarrollados⁸.

Incidencia en el síndrome de Down

Hay pocos estudios acerca de la incidencia de patología alérgica en estos niños, lo cual probablemente indica la escasa probabilidad de que presenten estas enfermedades. En una publicación reciente, Mannan et al⁹ presentan un estudio interesante que puede ser la base de otros trabajos más amplios con la misma finalidad, el cribado en la población afectada de síndrome de Down para conocer la existencia o el riesgo de patología alérgica. Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluye a 39 niños con síndrome de Down (edad entre 0,75 y 17 años) que habían sido remitidos a los servicios de alergia de distintos hospitales estadounidenses con síntomas indicativos de alergia: rinitis crónica, sinusitis crónica o recurrente, tos y/o disnea y otros no determinados. Se compararon los resultados con los de un grupo control, con igual número de niños de edad similar, estudiados en los mismos centros por motivos clínicos similares. En todos los casos se efectuaron pruebas cutáneas (*prick-test*) con neuroalérgenos comunes (ácaros, pólenes, hongos) que resultaron positivos (no consta a cuantos alérgenos en cada caso) en 7 de los niños (18%) y en 21 (54%) de los controles. Como se ve, una notable diferencia entre ambos grupos, con la singularidad de que en 30 de los 39 niños con síndrome de Down había familiares de primer grado afectados de procesos alérgicos (asma, rinitis, dermatitis atópica), lo que con-

trasta con las cifras antes citadas, de riesgo de presentar alergia en los hijos de los afectados de esta enfermedad.

En otro trabajo, Forni et al¹⁰ investigaron la existencia de asma en niños con síndrome de Down en un total de 545 familias, en las que había otros 294 hermanos que también fueron objeto de estudio. La prevalencia de asma en los pacientes con síndrome de Down fue significativamente más baja ($p < 0,001$) que en los hermanos, en los que la incidencia de asma era similar a la de la población general en la fecha de la publicación. Además, en 30 de las 545 familias, al menos uno de los padres tenía antecedentes de asma y la misma enfermedad se detectó en 12 de los hijos de esas familias. Tan sólo uno de los pacientes con síndrome de Down estudiados, con 10 años, había tenido síntomas leves de asma a la edad de 2-5 años, con pruebas cutáneas e IgE positivas a ácaros, mientras que un hermano de 12 años tenía asma grave.

Estos resultados contrastan con los obtenidos por Schieve et al¹¹ en un estudio llevado a cabo entre 1997 y 2005 en 146 de los niños con síndrome de Down de edades comprendidas entre los 3 y los 17 años, y un grupo control de 95.454 niños de igual edad. Además, se incluye a 604 pacientes con distintos procesos mentales no especificados, cuyos resultados no incluimos. Se estudian procesos respiratorios (asma, rinitis), digestivos/alimentos y eccema, además de otros no relacionados con atopia. Se encuentran más del doble que la población general, afectados de alergia digestiva/alimentos y un moderado aumento de procesos respiratorios (tabla 1). Por grupos de edad, la frecuencia de todos estos procesos va disminuyendo, cosa que por otra parte es lo habitual en la población alérgica general, por los posibles motivos que se comentan más adelante.

Condicionantes genéticas

Trisomía 21

En la actualidad se sabe que en el cromosoma 21 existen más de 400 genes, 139 más que en su primera secuencia-

Tabla 1 Patología probablemente alérgica en niños con síndrome de Down, entre 3 y 17 años de edad en comparación con la población general sana de igual edad

Proceso	Población con síndrome de Down				Población general N.º de casos (%)
	N.º de casos total (%)	3-5 años (%)	6-10 años (%)	11-17 años (%)	
Asma (alguna vez)	29 (19,4)	46,0	19,2	9,4	12.967 (13,2)
Asma (crisis en los últimos 12 meses)	12 (8,7)	29,4	9,2	2,1	5.586 (5,8)
Rinitis alérgica (últimos 12 meses)	19 (12,7)	10,6	15,2	11,9	10.779 (11,4)
Cualquier proceso alérgico respiratorio (últimos 12 meses)	28 (19,9)	28,2	28,0	11,8	12.210 (12,8)
Alergia digestiva/alimentaria (últimos 12 meses)	17 (7,8)	11,7	6,6	7,1	3.301 (4,4)
Eccema/dermatitis alérgica (últimos 12 meses)	20 (9,2)	12,6	8,7	8,2	7.478 (8,2)

Tomada de Schieve et al¹¹.

ción, publicada por Hattori et al¹² en el año 2000. De ellos al menos 83 son exclusivos de la especie humana, mientras que otros 140 se comparten con el ratón, animal que ha servido de modelo para el conocimiento de su actividad¹³. La relación de estos genes con la afección inmunoalérgica es muy incierta, salvo que la triplicación implique alguna mutación o modificación del ARN, cuyos valores aumentan hasta un 50%^{14,15}. Los genes más posiblemente implicados son los que participan en la respuesta inmune por interferón y los que regulan algún aspecto de las moléculas de adhesión.

En un estudio acerca de las bases genéticas de la dermatitis atópica, Bu et al¹⁶ han encontrado implicados una serie de genes en diferentes cromosomas, uno de ellos en el 21q21, que podría estar implicado en la gravedad del proceso, sobre todo en quienes además presentan asma. Este hallazgo indica una posible relación entre la trisomía 21 y la incidencia de procesos alérgicos.

Inmunidad

En la defensa frente a patógenos interviene un intrincado complejo inmunológico, desde los elementos que constituyen la “inmunidad innata”, como son las barreras cutaneomucosas y el sistema complemento y las distintas células implicadas en la “inmunidad adquirida”, que consiguen su objetivo mediante sus mediadores (citocinas), receptores de diversas células, producción de anticuerpos y otros elementos que participan en la dinámica celular (moléculas de adhesión) y la inflamación (quimiocinas). El proceso va desde la captación de los patógenos por las células presentadoras de antígeno (dendríticas, macrófagos), su procesamiento intracelular (fragmentación), presentación a los diversos linfocitos, estímulo de los linfocitos B y su paso a plasmocitos productores de los anticuerpos, (inmunoglobulinas M, G y A y sus subclases). En el funcionalismo de todo este complicado sistema, intervienen multitud de genes, presentes en la mayoría de los cromosomas; incluso los distintos fragmentos que componen las inmunoglobulinas (dos cadenas pesadas y dos ligeras) están codificados por genes distintos¹⁷. La agresividad del patógeno o las circunstancias del paciente (sociales, ambientales, patológicas) hacen fallar estos mecanismos defensivos, pero, sobre todo, la existencia de mutaciones u otras alteraciones genéticas dan lugar a las diversas inmunodeficiencias conocidas, por lo que se han identificado hasta un centenar de alteraciones genéticas encargadas de las mismas¹⁸.

La mayor frecuencia de enfermedades infecciosas que pueden ser graves en los pacientes con síndrome de Down se ha relacionado en parte por el diferente desarrollo del timo, que es más pequeño y de estructura anormal, por lo que se observa una disminución marcada de diversas subclases de linfocitos y un posible aumento de los NK (del inglés *natural killer*), así como deficiencia o alteración en la producción de inmunoglobulinas, que puede relacionarse con la marcadamente menor producción de linfocitos B. Algunos de estos hechos, junto a la mayor incidencia de procesos autoinmunes y tumorales, más frecuentes en edades muy posteriores, han dado lugar a que se haya tildado de envejecimiento temprano del sistema inmunitario en el síndrome de Down¹⁹.

Atopia

La reacción alérgica tiene lugar por el predominio de la actividad de los linfocitos Th2 y el consiguiente aumento de IgE específica, así como, en el caso del asma, con la hiperreactividad bronquial (HRB)^{20,21}. El cromosoma 11 (11q13) fue el primero en el que se trató de identificar genes implicados en la producción de IgE; en él radica la síntesis de la cadena β del receptor de alta afinidad de IgE (FcεRI-β), cuyo interés en la respuesta alérgica no está bien establecido.

Hasta ahora se han identificado una veintena de locus en diversos cromosomas, por lo que está por confirmar la relación de algunos de ellos con el desarrollo de la atopia (tabla 2). El mayor interés se centra en el cromosoma 5 (5q31-q33) que contiene genes que modulan la producción de interleucinas secretadas por los linfocitos Th2, como la IL-4 e IL-13, encargadas de la respuesta atópica al estar implicadas en la secreción de IgE por los linfocitos B (plasmocitos), así como otras interleucinas (IL-3, IL-5, IL-9) que también participan en la patogenia del asma (eosinofilia, inflamación). El receptor de la IL-4 en las Th2 parece depender de un gen situado en el cromosoma 16 (16p12.1), en el que también se encuentran genes que podrían controlar otros elementos implicados en la patogenia de la atopia. Parece que la producción de IgE también dependería de otros genes situados

Tabla 2 Cromosomas implicados en la reacción alérgica

Cromosoma	Mediadores de atopia
1q23	IgE total
2q12	Eosinófilos
2q33	CD28: actividad células T
3p24.2p22	Receptor de quimiocinas
4q35	Factor regulador de interferón
5q23-q33	IL-4 IL-13, IL-3, IL-5, IL-9; factor estimulador de colonias; CD14: ligando lipopolisacáridos bacterianos
6p21.1-p23	TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa
7p15.2	Ag HLA clase II
9q24	Eosinofilia. IL-33, ligando IL-1
11q13	Receptor de células T; IL-6
12q14-q24.23	Cadena β del recepto IgE de alta afinidad (FcεRI-β)
13q14.3	Interferón gamma (IFN-γ) factor de células madre
14q32	Cadena pesada IgG
16p12.1	Receptor de células α/δ
17p11.1-q11.2	Receptor IL-4
17q-12, 17q21	Proteína transmembranaria ligada al retículo endoplásmico
19q13	Receptor de quimiocinas
20p13	Metaloproteasa
Xq28-Xq28-q29	CD22: células B maduras. Receptor de IL-9

HLA: complejo mayor de histocompatibilidad; Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina.

en los cromosomas 7 y 14, así como en el 6, que controla el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA II) que se ha relacionado con una posible mayor susceptibilidad individual a ciertos alérgenos.

La coincidencia de la predisposición atópica y la existencia de HRB es la condición para presentar asma alérgica. La precocidad en la aparición de la enfermedad indica la existencia de HRB congénita, que puede deberse a polimorfismos o a las posibles mutaciones. La coexistencia frecuente de esos dos condicionantes hizo pensar que los genes encargados podrían estar en el mismo cromosoma 5, en el que ya se habían demostrado locus que codifican la producción de las interleucinas implicadas en la producción de IgE, como se confirmó más tarde.

También se han demostrado hasta 9 mutaciones en el receptor β_2 -adrenérgico del músculo liso bronquial, de las cuales la sustitución de glicina por arginina en posición 16 de la cadena proteica del receptor se ha relacionado con la gravedad del asma, en el sentido de una menor respuesta a la administración de β_2 -agonistas. La sustitución de glutamato por glutamina en la posición 27 agrava la situación, mientras que también se le concede alguna participación a la sustitución de la treonina por isoleucina.

En los fibroblastos del pulmón y en el músculo liso bronquial, pero no en las células epiteliales, se ha demostrado la existencia del gen *ADAM33*, situado en el brazo corto del cromosoma 20 (20p13), que codifica la metaloproteasa, grupo de enzimas que se han relacionado con la HRB y con el proceso de remodelación bronquial.

Comentarios

Sin duda, la menor incidencia de enfermedades alérgicas en estos niños está relacionada con ese entramado genético, y sobre todo con la mayor incidencia de infecciones por los defectos habidos en los encargados genéticos de la defensa antiinfecciosa. Este riesgo mayor a presentar infecciones estaría de acuerdo con la “hipótesis higiénica”, ya que, aunque con dificultades, el sistema inmunológico en estos casos debe predominar frente a los patógenos, en un “esfuerzo” por superar las deficiencias.

En el citado trabajo de Schieve et al¹¹, en el que hay un claro dominio de “patología alérgica” en estos niños en relación con la población general, el diagnóstico se basa en las referencias de los padres, sin que conste la confirmación por un profesional, lo que puede ser motivo de diagnósticos incorrectos o inseguros. En el caso del asma, en la población pediátrica general, lo común es que las cifras de incidencia disminuyan de manera similar a las aquí presentadas, de acuerdo con los distintos fenotipos descritos²². Casi siempre la causa son las infecciones víricas (VRS, rinovirus, parainfluenza y otros) que se repiten como consecuencia de la inmadurez inmunitaria en los más pequeños, lo que en no pocas ocasiones da lugar a que se etiqueten erróneamente de asma, en lugar de bronquiolitis o bronquitis disneizante. Lo mismo puede haber ocurrido en los casos incluidos en el estudio, dada la mayor posibilidad de presentar virasis respiratorias^{23,24}.

En conclusión, dadas las escasas publicaciones sobre la incidencia de procesos alérgicos de cualquier naturaleza en

los niños con síndrome de Down, aunque por el contrario predominan los que se ocupan de la prevalencia de infecciones o de otros procesos relacionados con el fallo de la defensa inmunológica (autoinmunes, leucemias, neoplasias), es evidente la escasa presencia de alergopatías en estas personas.

Bibliografía

1. Asher MI, Monteford S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Whittam TS, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-43.
2. García-Marcos L, Blanco A, García G, Guillén-Grima F, González C, Carvajal I, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59:1301-7.
3. Williams H, Stewart A, Von Mutius E, Cookson W, Anderson HR. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:947-54.
4. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and Th1/Th2 balance. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:395-400.
5. Schaub B, Lauener R, Von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:969-77.
6. Jirtle R, Skinner M. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet*. 2007;8:253-62.
7. Peden DB. The epidemiology and genetics of asthma risk associated with air pollution. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:213-9.
8. Platts-Mills TAE, Edwin E, Heymann P, Woodfolk J. Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma? *Allergy*. 2005;60(Suppl 79):25-31.
9. Mannan SF, Yousef E, Hossain J. Prevalence of positive skin prick test results in children with Down syndrome: a case-control study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102:205-9.
10. Forni GL, Acutis MS, Strigini P. Incidence of bronchial asthma in Down syndrome. *J Pediatr*. 1990;116:487-8.
11. Schieve LA, Boulet SL, Boyle C, Rasmussen SA, Schendel D. Health of children 3 to 17 years of age with Down syndrome in the 1997-2005 National Health Interview Survey. *Pediatrics*. 2009;123:e253-60.
12. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Oark HS, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature*. 2000;405:311-9.
13. Gardiner K, Fotna A, Bethel L. Mouse model of Down syndrome: how useful can they be? Comparison of the gene content of human chromosome 21 with orthologous mouse genomic region. *Gene*. 2003;318:137-47.
14. Gardiner K, Costa AC. The proteins of human chromosome 21. *Am J Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C:196-205.
15. Gardiner KJ. Molecular basis of pharmacotherapies for cognition in Down syndrome. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;31:66-73.
16. Bu LM, Bradley M, Söderhäll C, Wahlgren CF, Kockum I, Nordenskjöld M. Susceptibility loci for atopic dermatitis on chromosome 21 in a Swedish population. *Allergy*. 2006;61:617-21.
17. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S41-52.
18. Chinen J, Shearer WT. Basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:411-8.
19. Kusters MAA, Verstegen, RHJ, Germen EFA, De Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunology*. 2009;156:189-93.
20. Muñoz López F. Asma y patología respiratoria en la edad preescolar. Capítulo 2: Factores predisponentes, factores de riesgo y desencadenantes. Barcelona: Ed. Mayo; 2010.

21. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S81-94.
22. Martínez FD, Heims PJ. Types of asthma and wheezing. *Eur Respir J.* 1998;12(Suppl 27):3-8.
23. Heymann PW, Harper HT, Murphy DD, Platts-Mills TA, Patrie J, McLaughlin AP, et al. Viral infections to age, atopy and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:239-47.
24. Bloemers BLP, Van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RLBL, Broers CJM. High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Ped Infect Dis J.* 2010;29:39-42.