

Patient Care 2002; 29 (7): 41-46

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

Klinische genetica (29): astma

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior) Den Haag

Dr. J. Schrande, Kinderarts, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Prof. dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Afdeling klinische genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Redactionele coördinatie:

K. Wils

astma/genetica (*asthma/genetics*)

Astma is de meest voorkomende chronische ziekte op de kinderleeftijd. Astma (een Grieks woord dat letterlijk 'hijgend uitstoten' betekent) is een chronische inflammatoire afwijking van het respiratoire systeem, die zich uit in variabele bronchusconstrictie en aanvalsgewijze klachten van kortademigheid. De oorzaak van astma is niet eenduidig; de aandoening is het resultaat van een samenspel tussen genetische en omgevingsfactoren. In dit artikel beperken we ons tot het allergische, IgE-gemedieerde, extrinsieke astma.

EXPRESINFORMATIE

Astma begint typisch op jonge leeftijd; meestal is er een relatie met atopie. Op latere leeftijd neemt de frequentie af. Astma is een ontstekingsziekte die niet alleen de grote maar ook de kleine luchtwegen aantast. Door de chronische ontsteking van de luchtwegen ontstaan structurele veranderingen van de luchtwegwand.

Epidemiologie

De prevalentie en incidentie van astma zijn niet exact bekend. Men denkt dat de ziekte wereldwijd bij 5 tot 12 procent van de kinderen voorkomt. Engeland en de Latijns-Amerikaanse landen kennen een hoge prevalentie. Er zijn signalen dat astma steeds vaker voorkomt, mogelijk door de luchtverontreiniging. Ook zou de frequentie van astma toenemen door een betere hygiëne en bescherming tegen bacteriële infecties door antibiotica. Echte bewijzen voor deze hypothese ontbreken evenwel.

Karakteristiek voor astma is een begin op jonge leeftijd, een piekincidentie in de eerste twee levensdecennia en daarna een afname in frequentie. Tot de leeftijd van 30 jaar wordt bij meer dan de helft van astmapatiënten een duidelijke relatie met atopie gevonden. Bij kinderen worden percentages van 80-90% genoemd.

Andere gerelateerde ziektebeelden zoals eczeem en hooikoorts vertonen een andere leeftijdsopbouw. Constitutioneel eczeem kent een duidelijke piek in de eerste levensjaren en neemt dan sterk af.

Hooikoorts neemt duidelijk toe op de schoolleeftijd en bij jongvolwassenen.

Op kinderleeftijd kunnen verschillende astmatische aandoeningen worden onderscheiden. Bij jonge kinderen doen episodes van piepen en hoesten zich vooral voor tijdens virale luchtweginfecties. Meestal is er geen relatie met allergie en de meeste kinderen ontwikkelen ook geen allergisch astma. Vaak wordt over 'peuterastma' gesproken maar dit is geen goede naam omdat deze vorm niet beperkt blijft tot de peuterleeftijd. Meestal begint astma onder de leeftijd van vijf jaar. Een definitieve diagnose onder de drie jaar is niet echt mogelijk, want niet alle *wheezing* en hoesten zijn het gevolg van astma!

De ervaring dat de kinderen 'eruit groeien' is ten dele juist. Tijdens de puberteit is 50-80% van de kinderen asymptomatisch geworden; 10-15% behoudt een lichte vorm van astma en in 3-5% van de gevallen is de ziekte blijvend. Er zijn geringe verschillen in prevalentie per sekse. Volgens metingen in 4 huisartsenregisters bedraagt de prevalentie op de volwassen leeftijd 10-12 per 1.000 inwoners.

Pathofysiologie

De oorsprong van astma is nog steeds onduidelijk. Het inzicht dat astma een ontstekingsziekte is, betekende een doorbraak voor het pathofysiologisch onderzoek. Aanvankelijk dacht men dat vooral de grotere en middelgrote luchtwegen waren aangedaan bij de ziekte; het meeste astmaonderzoek is ook gebaseerd op de grote luchtwegen. Nu blijkt evenwel dat de perifere luchtwegen tot en met de alveoli en het parenchym in het ontstekingsproces betrokken zijn. Inflammatie van de lagere luchtwegen vormt de kern van de ziekte.

Gladspiercontracties, verhoogde permeabiliteit met onder andere oedeemvorming, verandering van het bindweefsel, collageenafzetting en hypertrofie van de gladde spieren zijn belangrijke factoren in het ontstekingsproces. Door de chronische ontsteking van de luchtwegen ontstaat een structurele verandering van de luchtwegwand waarbij de epitheelcel een belangrijke rol wordt toegeschreven. Deze structurele verandering van de wand van de luchtwegen wordt *remodeling* van de luchtwegen genoemd. *Remodeling* ontstaat al heel vroeg in het beloop van astma en zou de oorzaak zijn van het chronische karakter. De huidige medicatie zou het proces van *remodeling* niet goed beïnvloeden.

Bij allergisch astma speelt een klassieke cascade een belangrijke rol. Deze cascade bestaat uit het antigeen, de antigeenpresenterende cel (macrofaag), de T-lymfocyt, de B-lymfocyt en dan de IgE-productie. Cytokines en interleukines spelen een voorname rol in de cascade. De ontstekingsreacties veroorzaken een verhoogde NO-productie met zowel pro- als contra-inflammatoire effecten.

Voor het ontstaan van allergie blijkt de regulatie van het immuunsysteem door T-lymfocyten van groot belang. Het idee is dat de regulatie van de T-helpercellen uit balans is geraakt. Er zijn T-helper-2-cellen (Th2) die IL4 (interleukine 4) en IL5 produceren, stoffen die een rol spelen in de IgE-productie en bij eosinofilie. Th1-cellen produceren IL2 en TNF (tumornecrosefactor) en zijn van belang voor de afweer tegen infecties. De Th-2-cellen zijn met name nuttig voor de parasitaire afweer en zijn door de zeer sterke reductie van parasitaire infecties vooral gerelateerd aan allergie. Dit vormt een gedeeltelijke verklaring voor de hygiënetheorie: minder hygiëne veroorzaakt meer infecties en hierdoor een zogenaamd Th-1-profiel. Dit profiel beschermt tegen een atopische ontwikkeling. Dit is overigens wel een gesimplificeerd denkmodel, bedoeld om de problematiek duidelijk te maken.



EXPRESINFORMATIE

Kortademigheid, een piepende ademhaling, een verlengd expirium en hoesten zijn typische astmasymptomen. Piekstroommeting kan een indicatie geven van de aanwezigheid van astma, longfunctieonderzoek kan obstructies en hyperactiviteit aantonen. De behandeling van astma geschiedt volgens een protocol.

Klinisch beeld

De meeste astmapatiënten zijn kortademig, hebben een piepende ademhaling en een verlengd expirium, en hoesten. Bij jonge kinderen zijn speciale klinische criteria opgesteld omdat niet elke peuter of kleuter die piept en hoest astma heeft. Om onder de twee jaar de diagnose astma te kunnen stellen

moeten er drie episodes van piepen zijn geweest. Onder invloed van inspanning, stress, prikkelende factoren in de lucht, allergenen en dergelijke kan een astma-exacerbatie ontstaan.

Diagnostiek

Piekstroommetingen kunnen een indruk geven van de aanwezigheid van astma. Bij oudere kinderen en volwassenen is een dagschommeling tussen ochtend- en avondpiekstroommetingen indicatief voor astma. Piekstroommeting heeft meer belang voor het (zelf)management van astma.

Longfunctieonderzoek kan een (deels) reversibele obstructie aantonen en eventueel bronchiale hyperactiviteit bewijzen. Een longfunctieonderzoek lukt meestal vanaf 6 jaar. Huidtesten of RAST kunnen een allergie waarschijnlijk maken. Reactie op β_2 -sympaticomimetica wordt in de praktijk veelvuldig gebruikt om de diagnose astma te stellen.

Therapie

Astma leent zich uitstekend voor een protocollaire behandeling. Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft standaarden gepubliceerd over astma bij kinderen en volwassenen, waarin de behandeling aan bod komt. In de kadertekst 'Medicatie bij astma' geven we een overzicht van de beschikbare middelen tegen astma. Preventie is natuurlijk de beste oplossing maar in het kader van dit artikel kunnen we daar niet verder op ingaan.

Medicatie bij astma

De geneesmiddelen tegen astma zijn onder te verdelen in twee grote groepen: de bronchusverwijders en anti-inflammatoire middelen.

• Bronchusverwijdende middelen

- Kortwerkende β_2 -sympaticomimetica (salbutamol^a, terbutaline^b, fenoterol^c)
De eerste keus bij een acute astma-exacerbatie door een sterke en snelle bronchusverwijdende werking.
- Langwerkende β_2 -sympaticomimetica (12 uur of langer bronchusverwijdend) (salmeterol^d, formoterol^e)
Gebruikt bij een onderhoudstherapie. Sterk bronchusverwijdend effect.
- Anticholinergica (ipratropium^f, tiotropium^g)
Gering bronchusverwijdend effect en vermindert slijmproductie. Worden regelmatig gebruikt naast β_2 -sympaticomimetica.
- Methylxanthines (theofylline^h)
De methylxanthines hebben veel terrein verloren vanwege de matige bronchusverwijding en het slechte bijwerkingenprofiel. Een anti-inflammatoire werking wordt de laatste jaren vermeld. Onduidelijk is of er opnieuw een plek is voor dit middel vanwege dit nieuwe inzicht.^{1,2}

• Anti-inflammatoire therapie

- Cromonen (cromoglicinezuurⁱ, nedocromil^j)
Lichte anti-inflammatoire werking. Vanwege de beperkte effectiviteit hebben ze alleen nog een functie bij patiënten die geen inhalatiecorticosteroïden willen.
- Inhalatiecorticosteroïden (beclometason^k, budesonide^l, fluticason^m)
Sterk anti-inflammatoir effect. Zeer geschikt voor onderhoudsbehandeling. Nieuw zijn de kleinere deeltjes inhalatiesteroïd die ook de kleinere luchtwegen bereiken.
- Leukotriënenreceptorantagonisten (montelukastⁿ, zafirlukast)
Een nieuwe groep anti-inflammatoire middelen die ontwikkeld zijn naar aanleiding van pathofysiologische onderzoek naar de effecten van leukotriënen.
- Om hun complementaire werkzaamheid worden langwerkende β_2 -sympaticomimetica en corticosteroïden vaak gecombineerd in één inhalator of poederverstuiver. Beschikbaar zijn budesonide/formeterol^o en fluticason/salmeterol^p.

Nieuwe middelen die waarschijnlijk in de komende jaren op de markt komen zullen bijna allemaal een specifieke ontstekingsremmende werking hebben: T-celremmers, selectieve NO-syntaseremmers, anti-IgE-antilichamen en – voor de verdere toekomst – mogelijk ook genetisch gerichte middelen.

a. salbutamol = Ventolin

b. terbutaline = Bricanyl

c. fenoterol = Berotec

d. salmeterol = Serevent

e. formoterol = Foradil

f. ipratropium = Atrovent

g. tiotropium = Spiriva

h. theofylline = Euphyllin (inj), Theolair

i. cromoglicinezuur = Lomudal

j. nedocromil = Tilade

k. beclometason = Aerobec, Becloforte, Becotide, Qvar

l. budesonide = Pulmicort

m. fluticason = Flixotide

n. montelukast = Singulair

o. budesonide/formeterol = Symbicort

p. fluticason/salmeterol = Seretide

Referenties:

1. Somerville et al. Theophyllin revisited. *Allergy Astma Proc* 2001;22:347-351.

2. Hendriks et al, red. Trends in astmabehandeling bij kinderen. Glaxo Wellcome. ISBN 9071941477: p 26.

EXPRESINFORMATIE

Allergisch astma wordt niet veroorzaakt door een bepaald gen. Verschillende genen lijken het ontstaan van de ziekte te kunnen verklaren. De expressie van de genen is in grote mate afhankelijk van omgevingsfactoren.



Genetische basis

De genetische basis van astma is complex. Aan de ene kant is al lang bekend dat astma en aanverwante aandoeningen zoals allergie, hooikoorts en eczeem in sommige families vaker voorkomen dan in andere. Anderzijds zijn de betrokken genen vaak even moeilijk te vinden als een speld in een hooiberg. Onderzoek van vele families met een duidelijke erfelijke vorm van astma en bundeling van de gegevens tussen diverse centra is nodig om significante resultaten te bereiken. De *European Community Respiratory Health Survey Group* bijvoorbeeld is erin geslaagd om door bundeling van gegevens uit vele onderzoeksgroepen een aantal significante resultaten te publiceren. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen genetische factoren die predisponeren voor ontstekingen zoals astma (en *inflammatory bowel disease*, reumatoïde artritis en diabetes) en factoren die predisponeren voor IgE-gemedieerde allergie. Vrijwel elk chromosoom wordt genoemd als mogelijke oorzaak.

IgE blijkt als indicator van het ontstaan van astma duidelijk genetisch bepaald. Meerdere genen uit het menselijk genoom zijn betrokken bij de erfelijke basis van IgE-gemedieerde allergie en astma. In de ene familie kan een gen belangrijk zijn en in een andere familie een ander. Diverse publicaties wijzen in de richting van een polygeen model: verschillende genen zijn betrokken bij de belangrijkste genetische controle van astma en aanverwante aandoeningen. De IgE-respons is onder andere gekoppeld aan een aantal loci op het genoom: op chromosoom 5, 6, 7, 11 en 16.

Onder meer de volgende loci in het genoom hebben te maken met het ontstaan van IgE-gemedieerd astma.

- **Chromosoom 5q:** verschillende genen op dit chromosoom zijn belangrijk in de regulatie van IgE en de ontwikkeling van de ontsteking die met allergische astma gepaard gaat. Hierbij betrokken zijn onder meer verschillende cytokines (een aantal interleukines, de β 2-adrenerge receptor, de glucocorticoidreceptorlymfocyt, leukotriëen C4) en verschillende andere kandidaat-genen. In verschillende bevolkingsgroepen is *linkage* tussen astma en chromosoom 5q aangetoond in relatie tot het totale IgE-niveau. Ook in een Nederlands onderzoek werd koppeling met chromosoom 5q gevonden in een geselecteerde patiëntengroep.
- **Chromosoom 6p.** Op dit chromosoom liggen de genetische codes voor het HLA-systeem. Verschillende HLA-types zijn gecorreleerd met verscheidene types van allergie. Vlakbij het HLA-locus ligt een gen voor de TNF- α , dat een kandidaat-gen voor allergische astma is. In Hutterite-stambomen met familiair astma werd dit locus met koppeling gevonden. Bevestiging in andere bevolkingsgroepen bleef uit.
- **Chromosoom 7q.** In een aantal families is er koppeling met dit chromosoom. De T-celreceptor β is een kandidaat-gen.
- **Chromosoom 11q.** Ook hier leveren verschillende studies geen consistente bevindingen op en de betrokkenheid van een kandidaat-gen op dit chromosoom is niet algemeen bevestigd.
- **Chromosoom 12q.** In verschillende bevolkingsgroepen vond men koppeling tussen markers van chromosoom 12q en astma, en een verhoogd IgE-gehalte. Kandidaat-genen op dit locus zijn onder meer interferon- γ (IFN- γ), *nitric oxide synthase* (NOS1, een mestcelgroeifactor) en leukotriëen-A4-hydrolase (LTA4H), dat betrokken is bij de leukotrieënsynthese.
- **Chromosoom 13.** Koppeling met markers van chromosoom 13 en het totaal serum-IgE-gehalte in families is al in 1985 gepubliceerd. In Kaukasische families werd koppeling met het astmafenotype gevonden, in andere bevolkingsgroepen niet.

● **Chromosoom 14.** Mogelijk is dit chromosoom ook betrokken bij het ontstaan van atopie en astma. Een kandidaat-gen hier is het NFkB-1, een belangrijke immuunregulerende factor.

● **Andere chromosoomregio's.** Binnen internationale samenwerkingsverbanden wordt het totale genoom onderzocht op mogelijke oorzaken van atopie en astma. Onder meer de chromosomen 5p, 21q, 11p worden gescreend.

Allergisch astma wordt duidelijk niet veroorzaakt door één bepaald gen.

Omgevingsfactoren blijven bepalend voor de expressie van het astmatische of atopische fenotype. Deze factoren zijn onder meer virale luchtweginfecties, allergenen in de lucht, luchtvervuiling en roken (zowel actief als passief). Een vroege sensibilisatie vertoont een sterkere samenhang met een astmarisico dan een late sensibilisatie.

Voor de praktijk betekent dit dat een individuele patiënt of een individuele familie nog niet op een bepaalde mutatie onderzocht kan worden. De research die momenteel plaatsvindt, wordt in groepen verricht en is nog niet toepasbaar op een patiënt of een familie.

EXPRESINFORMATIE

Het risico van erfelijkheid ligt lager dan bij autosomaal-dominante overerving. Bij een familiare component moet men rekening houden met een verhoging van het bevolkingsrisico met een factor 2 of 3

Erfelijkheidsvoorlichting

Vragen over de erfelijkheid van astma zijn bijna nooit de hoofdreden van de komst op een polikliniek klinische genetica. Wel worden allergie en astma vaak en passant genoemd als een stamboom wordt opgenomen. Een huisarts die deze vraag krijgt, kan bevestigen dat astma en aanverwante aandoeningen inderdaad familiair voorkomen en dat men rekening moet houden met een verhoogd risico. Dit risico is niet volgens de autosomaal-dominante wet van Mendel, maar ligt lager. De hypothese is dat een familiale aanleg wel doorgegeven wordt of niet (50% kans bij elk kind als men zelf de aandoening heeft), maar dat bijkomende omgevingsfactoren mede bepalen of de aandoening tot uiting komt of niet. Empirische herhalingsrisico's zijn beschikbaar: bij een familiare component moet men rekening houden met een verhoging van het bevolkingsrisico met een factor 2 of 3.

Epiloog

Astma is een complexe aandoening met een hoge prevalentie. De oorzaak is niet eenduidig: er is een samenspel van genetische en omgevingsfactoren. De genetische basis van astma is maar ten dele gerelateerd aan atopie. Veel ontwikkelingen zijn gaande op het gebied van de therapie en de research naar de genetische oorzaken. DNA-onderzoek bij een individu met astma is nog niet aan de orde.

Referenties:

- The European Community Respiratory Health Survey Group. Genes for asthma? An analysis of the European community respiratory health survey. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;156:1773-1780.
- Bleecker ER, Postma DS, Meyers DA. Evidence for multiple susceptibility loci for asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;156:S113-S116.
- Coca, AE, RA Cooke. On the phenomenon of hypersensitivity. *J Immunol* 1923; 8:163-182.
- Dirksen WJ, Geijer RMM, De Haan M, De Koning G, Flikweert S, Kolnaar BGM. NHG-standaard Astma bij kinderen. *Huisarts en Wetenschap* 1998;41(3):130.
- Geijer RMM, Van Hensbergen W, Bottema BJAM, Schayck CP van, Sachs APE, Smeele IJM, Thiadens HA, Weel C van, Rosmalen CFH. NHG-standaard Astma bij volwassenen: behandeling. *Huisarts en Wetenschap* 2001; 44 (4):153.
- Hendriks JJ, Hoekstra MO, Roorda RJ, Vaessen-Verberne AAPH. *Trends in asthabehandeling bij kinderen*. Zeist: GlaxoWellcome BV; 2001.
- Koppelman GH, Postma DS. Genetica van atopie. *Ned Tijdschr Allergie* 2001;1:5-13.
- Koppelman GH, Reijmerink NE, Stine OC, Howard TD, Whittaker PA, Meyers DA, Postma DS, Bleecker ER. Association of a promotor polymorphism of the CD14 gene and atopy. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:965-969.
- Malfroot A. Allergie bij kinderen: etiologische, genetische en epidemiologische aspecten. *Patient Care* 27(7):53-58.
- Roitt, I, Brostoff J, Male D. Immunology. London: Mosby; 2000.
- Schayck CP van, Wesseling GJ (red). Behandelingsstrategieën bij astma. Cure and Care development. Houten/Diegem: Bohn Stafleu van Loghum; 1999.
- Wijst M, Immervoll T. An internet linkage and mutation database for the complex phenotype asthma. *Bioinformatics* 1998;14:827-828. URL: <http://cooke.gsf.de/asthmagen>.

Adres voor correspondentie

Prof. dr. C. Schrandt-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts
Afdeling Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht
Postbus 1475, 6201 BL Maastricht, e-mail:
connie.schrandt@gen.unimaas.nl