

Fenotipos del asma infantil

Donald Payne, Sejal Saglani, Andrew Bush

Departamento de Pediatría.

Hospital Royal Brompton, Londres. Inglaterra

Resumen

Estudios prospectivos sugieren que hasta el 50% de los niños sibilan en la etapa preescolar. Sería absurdo sugerir que todos tienen inflamación eosinofílica de la vía aérea y que todos necesitan terapia con corticoides inhalados. Seguramente es prioritario un análisis crítico de los fenotipos. Las diferentes condiciones fenotípicas no son mutuamente excluyentes y si coexisten de hecho en un solo individuo, las contribuciones relativas podrían ser difíciles de identificar. El reconocimiento de las distintas categorías no ha sido posible hasta ahora debido al sesgo en la selección. La mayoría de los niños tienen cuadros virales asociados a sibilancia o asma persistente. Sin embargo, los fenotipos intermedios suelen confundir el panorama, y en última instancia puede ser necesario un ensayo terapéutico para determinar el mejor tratamiento en ese niño.

Palabras Claves: Asma, fenotipos, manifestaciones, niños.

COMPONENTES DE LOS DIFERENTES FENOTIPOS

La gran mayoría de los niños asmáticos responde a corticoides inhalados en dosis baja, sin efectos colaterales. Solamente en niños con asma más problemática, la discusión sobre fenotipos es provechosa (1,2). Creemos que resulta útil considerar los componentes de los síndromes asmáticos, a saber:

- Grado y naturaleza de cualquier inflamación de la vía aérea.
- Grado de hiperreactividad bronquial (HRB).
- Grado de la obstrucción permanente y aparentemente irreversible al flujo aéreo (LCFA).

Nuestra hipótesis es que al tratar de identificar estos componentes, se puede obtener un plan terapéutico racional en aquellos niños asmáticos que no responden a la terapia. Está claro que antes de embarcarse en una evaluación detallada, es fundamental asegurarse que el diagnóstico es correcto, y que el medicamento que se utiliza y los problemas ambientales y psicológicos han sido abordados en la medida de lo posible (3,4).

Inflamación de la vía aérea

Tradicionalmente el asma ha sido considerada, al menos en niños mayores, como una enfermedad inflamatoria de la vía aérea inducida por eosinófilos y mediada por linfocitos Th₂ (5). Aunque indudablemente bien fundamentado en muchos niños asmáticos, el concepto de que éste es el único mecanismo inflamatorio ha sido puesto en duda. Estudios

que utilizaron lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia bronquial y esputo inducido, caracterizaron formas no eosinofílicas de asma, que podrían representar hasta el 50% del asma infantil, independiente de la edad (6). Han surgido dudas adicionales al demostrarse la capacidad de la terapia anti-citoquinas (IL-5, IL-12) para reducir drásticamente la eosinofilia en sangre periférica y vía aérea, con pocos cambios en la severidad del asma (7). Se han descrito fenotipos asmáticos no inflamatorios (8). Existen muchas vías inflamatorias potenciales de la vía aérea y asumir que la sibilancia equivale a inflamación eosinofílica de la vía aérea, o incluso inflamación sola, podría ser un error.

Hiperreactividad bronquial

Siempre ha sido considerada uno de los referentes del asma. El modelo tradicional ha sido que la inflamación produce HRB, y que la HRB causa los síntomas del asma. Este paradigma también ha sido criticado. En primer lugar, aunque existe una buena correlación entre HRB y severidad del asma para grupos, existe mucha superposición entre individuos al interior de los grupos, y por lo tanto una correlación muy baja a nivel individual entre HRB y severidad del asma (9). Además, la HRB no es una entidad única, ya que puede ser determinada de maneras muy distintas, y las anomalías puede deberse a muchos mecanismos distintos. Existen diferentes curvas dosis-respuesta a la terapia con corticoides inhalados; la curva es relativamente plana en HRB inducida por ejercicio comparada la provocada con alérgenos (10). Existe una muy mala correlación entre inflamación eosinofílica de la vía aérea y HRB (11). Es verdad que un estudio individual en adultos mostró una mejor correlación entre cambio en HRB y cambio en inflamación eosinofílica de la vía aérea, y utilizó HRB como sustituto para inflamación (12), pero a pesar de esto nuestra

Correspondencia: Andrew Bush. Departamento de Pediatría.
Hospital Royal Brompton, Londres UK.
E-mail: a.bush@rbh.nthames.nhs.uk

hipótesis es que en un modelo clínico, HRB e inflamación debieran ser considerados a lo más como fenómenos superpuestos.

Limitación persistente al flujo aéreo

Esta es una consideración práctica importante; no hay razón para un tratamiento escalonado si no existe capacidad adicional para dilatar la vía aérea. La limitación al flujo puede deberse a una reducción anatómica en el calibre de la vía aérea, ya sea prenatal o postnatal; y alteración en la distensibilidad de la pared de la vía aérea, ya sea como un efecto primario en la estructura de la pared o por pérdida del efecto del "entramado" alveolar. Los factores prenatales que pueden reducir el calibre de la vía aérea incluyen tabaquismo materno, atopía materna, e hipertensión materna durante el embarazo (13). A nivel postnatal, la bronquiolitis obliterante podría deberse a infección por adenovirus (u otros virus) o reflujo y aspiración. Se observa una asociación entre remodelamiento de la vía aérea e inflamación de la vía aérea en algunos de los síndromes asmáticos; evidencia reciente ha puesto en duda si se debe a ciclos recurrentes de inflamación (14). Finalmente, se ha sugerido la importancia de las alteraciones en la distensibilidad de la pared de la vía aérea (15).

FENOTIPOS ASMÁTICOS EN PREESCOLARES

Enfermedad pulmonar crónica (EPC) de la prematurez

Los neonatos prematuros con enfermedad pulmonar por déficit de surfactante (enfermedad de la membrana hialina) y necesidad prolongada de soporte respiratorio son derivados con frecuencia a la casa con oxigenoterapia con flujo bajo. Resulta habitual que la necesidad de oxigenoterapia disminuya a medida que crecen, y se supone que se encuentran bien cuando ya no necesitan oxígeno. Sin embargo, un estudio de Edimburgo refuta ésta suposición (16). El grupo estudió lactantes prematuros durante un año demostrando que la saturación inicialmente baja de oxígeno y una elevada variabilidad de saturación mejoraron en forma sostenida el rango normal durante el año. Sin embargo, las mediciones de resistencia de la vía aérea usando la técnica de compresión (V_{maxCRF}) mostraron que (a) al iniciarse el año, los lactantes tenían limitación al flujo aéreo, pero que (b) lo que es más preocupante, no hubo evidencia de crecimiento recuperacional con una caída adicional en la función pulmonar a pesar de los índices de oxigenación mejorados. Un estudio posterior de Holanda confirmó estos resultados (17).

La experiencia común es que junto con el término del oxígeno, los sobrevivientes a EPC de la prematurez, aunque experimentan inicialmente episodios recurrentes de tos y sibilancias, gradualmente se vuelven menos sintomáticos con el paso de los años. Esto no significa necesariamente que los pulmones se recuperen de las lesiones tempranas. Dos estudios longitudinales de función de la vía aérea no observaron ninguna evidencia de crecimiento recuperacional en niños

de edades intermedias (18,19). La obstrucción de la vía aérea se da incluso en aquellos prematuros que nunca fueron ventilados; resulta evidente que la prematurez *per se* es un factor de riesgo de deterioro al menos leve de la función pulmonar en niños de edades intermedias (20,21).

Resumiendo los estudios de función de la vía aérea en niños de edades intermedias, los sobrevivientes de EPC de la prematurez muestran índices reducidos de función respiratoria VEF_1 y de flujo a volúmenes pulmonares bajos, por ejemplo FEM50; aumento en la sensibilidad a broncodilatadores; e hiperreactividad bronquial a histamina y metacolina. Podrían encontrarse alteraciones en la tolerancia al ejercicio, pero son en general leves, y la mayoría de los niños se ven funcionalmente normales en relación a sus actividades habituales y el ejercicio en la vida diaria.

Estos sobrevivientes a EPC tienen evidencia de HRB; ¿existe alguna evidencia de inflamación persistente? Un estudio ha demostrado aumento del leucotrieno (LT) E4 en orina en lactantes con enfermedad pulmonar crónica, comparado con controles (22). No hubo correlación con índices de obstrucción al flujo aéreo. En relación al tratamiento, a pesar de existir muchos estudios que muestran un beneficio de corto plazo con broncodilatadores inhalados, cromoglicato, y corticoides, no existe evidencia de beneficio en el largo plazo. A pesar de la falta de evidencia de inflamación de la vía aérea o de algún beneficio de largo plazo, a muchos niños se les indican corticoides inhalados. Los broncodilatadores también se utilizan ampliamente, lo que sería justificable en algunos niños, pero en presencia de broncomalacia es posible que agraven la obstrucción al flujo aéreo. Sería razonable aplicar un ensayo terapéutico de broncodilatadores inhalados a niños sintomáticos, y tal vez esteroides inhalados en caso de atopía, pero discontinuar si no se observan beneficios.

Tos y sibilancias post-bronquiolitis

El VRS se distribuye a nivel mundial, y cerca de los dos años de edad, prácticamente todos los niños tienen evidencia serológica de infección. La severidad varía desde un resfrío común a bronquiolitis severa y neumonía que requieren soporte ventilatorio, e incluso la muerte. No hay duda de que los síntomas respiratorios prolongados son comunes después de bronquiolitis por VRS. El tema que sigue en controversia es si la infección por VRS produce asma, solamente enmascara una tendencia asmática, o no guarda ninguna relación con el asma. Faltan estudios prospectivos adecuados, con una caracterización del estado atópico de los niños antes de la infección por VRS. Por ejemplo, los niños atópicos tienen más probabilidad de ser hospitalizados con bronquiolitis por VRS (23). Además, muchos estudios no han sido lo suficientemente rigurosos en el diagnóstico de bronquiolitis y probablemente incluyeron una cantidad de niños con sibilancias asociada a infección viral, en lugar de la típica crepitación leve, característica de la bronquiolitis. En estudios de función pulmonar antes y después de bronquiolitis, al parecer la bronquiolitis severa se observó en aquellos con

limitación preexistente al flujo aéreo relacionada con la situación de sibilancias asociada a virus (24).

Los estudios de lavado y biopsia de la vía aérea en seres humanos no son fácilmente realizables en la fase aguda de la bronquiolitis por VRS, por lo que es difícil establecer la verdadera importancia de la inflamación eosinofílica. Un estudio de autopsia, que por definición incluiría solamente los casos realmente severos, mostró una baja cantidad de eosinófilos en la pared bronquial (25). Un estudio de lavado broncoalveolar sí indicó que las manifestaciones de la bronquiolitis fueron similares a las del asma (26). Está claro, a partir de estudios controlados y randomizados, que el tratamiento con esteroides inhalados al momento de la bronquiolitis por VRS no es efectivo. Además, el tratamiento post bronquiolitis con esteroides tampoco es efectivo, lo que implica que la eosinofilia de la vía aérea probablemente no tiene importancia clínica en ningún estadio de la enfermedad (27). En contradicción con ésta perspectiva están los resultados de Welliver et al (28), quien encontró IgE específica para VRS en secreciones nasofaríngeas en lactantes que continuaron desarrollando sibilancias en el largo plazo. Sin embargo, otros grupos de investigación no han podido replicar estos resultados (29). Se ha especulado probablemente sin fundamento, que el VRS puede impulsar al sistema inmune hacia una orientación Th₂ a más largo plazo.

Los estudios de seguimiento en seres humanos han mostrado que los síntomas post VRS de largo plazo se hacen menos evidentes (30). En un estudio reciente de varios cientos de niños del grupo Tucson (31), hubo un incremento de las sibilancias después de infección por VRS hasta los 11 años de edad, pero no a los 13, cuando las sibilancias no fue más común que la población en general. No hubo asociación entre VRS y estado atópico posterior. Una fortaleza de este estudio es que los niños no fueron seleccionados por hospitalización, por lo que a diferencia de otros estudios, no hubo un sesgo hacia la bronquiolitis más severa. En síntesis, parece improbable en aquellos niños sin predisposición genética a atopía y asma que el VRS pueda producir realmente asma. Sin embargo, es posible que en individuos predispuestos, VRS y atopía pueden interactuar para producir asma. La evidencia final es que el VRS no produce asma; la atopía preexistente y el mal desarrollo de las vías aéreas pequeñas pueden predisponer a una mayor severidad del episodio agudo. La mayoría de los niños tendrán un síndrome post-bronquiolitis prolongado de tos y sibilancias, que es refractario al tratamiento con esteroides inhalados pero que mejora gradualmente con el tiempo.

Sibilancias asociada a virus

Las sibilancias aislada con resfríos no se debe a un fenotipo inflamatorio de la vía aérea, sino a una reducción en el calibre basal de la vía aérea, seguramente en relación con el desarrollo. La función pulmonar está influida por el medio ambiente intrauterino. Dos estudios que usaron índices de respiración corriente de función pulmonar (13) y técnicas de compresión

para producir curvas flujo-volumen parciales y medir reactividad bronquial, demostraron claramente que algunos niños presentan función pulmonar anormal al poco tiempo después de nacer; los factores de riesgo incluyen historia maternal de atopía, tabaquismo materno y (lo que es muy interesante y sin explicación) hipertensión maternal durante el embarazo. Un grupo ha sugerido en base a mediciones fisiológicas complejas que sería la distensibilidad anormal de la pared de la vía aérea en lugar del calibre lo importante en las sibilancias asociadas a virus (15). Datos recientes en animales han establecido otra razón para que el tabaquismo durante el embarazo predisponga a sibilancias, lo que respalda la importancia de la distensibilidad de la vía aérea. Estudios fisiológicos postnatales han demostrado que los niños que sibilan con resfríos tienen evidencia de obstrucción de la vía aérea *antes del primer episodio de sibilancia*. Esto ha sido confirmado por tres grandes estudios prospectivos (32-34) que usaron mediciones distintas de función pulmonar en diferentes poblaciones. La mejor evidencia actual es que aquellos que sibilan con resfríos virales lo hacen debido a efectos adversos en el calibre de la vía aérea antes del nacimiento, probablemente en la segunda mitad del embarazo. No existe relación entre atopía, IgE de sangre de cordón umbilical y sibilancia asociada a virus, muy por el contrario a lo que ocurre con el eczema infantil (35). La sibilancia con resfríos virales puede que no esté asociada a HRB o inflamación de la vía aérea. Un estudio en que se realizó lavado broncoalveolar ciego al momento de la cirugía electiva mostró que los niños con sibilancia por resfríos virales no tenían las vías aéreas inflamadas, a diferencia de los asmáticos atópicos (36). Los niños que sibilan con resfríos virales en el largo plazo tienen función pulmonar normal, estén o no en tratamiento con esteroides inhalados (37). Aquellos que presentan sibilancia episódica viral recurrente desde pequeños, tienen una baja probabilidad de asma persistente en la infancia tardía (38). A la inversa, la mayoría de los niños asmáticos en edad escolar "sibilaban" durante la infancia. Datos longitudinales de cohortes de nacimientos en el Reino Unido no han demostrado ninguna relación entre asma infantil y enfermedad no asmática de la vía aérea en adultos jóvenes, solamente una relación con asma (39). En asma atópica leve a moderada, el crecimiento pulmonar en adolescentes sigue un patrón normal, aunque con una función variablemente reducida en aquellos no tratados con esteroides tópicos (40).

Bronquiolitis obliterante

Es el resultado de bronquiolitis por adenovirus, o aspiración y reflujo severo; también es consecuencia de rechazo al trasplante pulmonar, reacciones a drogas y enfermedad vascular del colágeno, pero estos son escasos en la práctica pediátrica. La presencia de limitación al flujo de aire, no ha sido en general valorada, produciendo un escalamiento del tratamiento. Este fenotipo se observa además en niños mayores, pero las mediciones de flujo máximo en el tiempo, reversibilidad con broncodilatadores, y un test de provocación por ejercicio debieran orientar al clínico lejos de este error diagnóstico.

Sibilancias tardía no atópica

Aunque la atopia es un factor importante en el asma pediátrica, existe una pequeña cantidad de niños con aparición de sibilancias en el periodo preescolar o posterior, cuyo fenotipo clínico, incluyendo la respuesta al tratamiento, es similar al de asmáticos atópicos, pero que de hecho no son atópicos bajo ningún criterio convencional. Algunos de ellos pueden llegar a ser atópicos, pero no todos. Este fenotipo ha sido muy poco estudiado, y se desconoce si la patología es igual a la sibilancia asociada a atopia. Mediante analogía con los estudios fisiopatológicos de asma adulta "intrínseca" y "extrínseca", los resultados inmunocitoquímicos pueden ser muy similares y existe alguna evidencia preliminar que respalda esto en niños⁽⁴¹⁾.

En resumen, es posible que algunos de los fenotipos propuestos coexistan en el mismo niño. En la práctica clínica, puede ser difícil separarlos. La justificación para este enfoque es tratar de separar los niños sensibles a esteroides de aquellos que no requieren tratamiento. En particular, el reconocimiento de que existen fenotipos que no requieren corticoterapia debiera evitar el escalamiento de la terapia, con todos los posibles riesgos asociados a esta estrategia.

REFERENCIAS

- Warner JO, Gotz M, Landau L et al. Management of asthma: a consensus statement. *Arch Dis Child* 1989;64:1065-79.
- Bush A, Price JP. Childhood asthma syndromes. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk P, Corrin B (Eds). *Respiratory Medicine*. 3rd Edition, Saunders, 2003, pp.1396-1420.
- Payne DN, Balfour-Lynn I. Children with difficult asthma: a practical approach. *J Asthma* 2001;38:189-203.
- McKenzie SM, Bush A. Difficult asthma in children. *Arch Dis Child* 2003; 88:168-9.
- Gemou-Engesaeth V, Bush A, Kay AB et al. Inhaled glucocorticoid therapy of childhood asthma is associated with reduced peripheral blood T cell activation and 'Th2-type' cytokine mRNA expression. *Pediatrics* 1997;99:695-703.
- Douwes J, Gibson P, Pekkanen J et al. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57:643-8.
- Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-48.
- Payne DNR, Adcock IM, Wilson NM et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1376-1381.
- Crimi E, Spanevello A, Neri M et al. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:4-9.
- Hofstra WB, Neijens HJ, Duiverman E et al. Dose-response over time to inhaled fluticasone propionate treatment of exercise- and methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:415-23.
- Wilson NM, James A, Uasuf C et al. Asthma severity and inflammation markers in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:125-132.
- Sont JK, Willems LN, Bel EH et al. Clinical control and histopathological outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL study group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043-51.
- Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouef PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996;348:1060-4.
- Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, Jeffery PK. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:78-82.
- Frey U, Makkonen K, Wellman T, Beardsmore C, Silverman M. Alterations in airway wall properties in infants with a history of wheezing disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1825-29.
- Les R, Edmunds T. Assessment of pulmonary function in resolving chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child* 1997;76:F113-7.
- Hofhuis W, Huysman MW, van der Wiel EC et al. Worsening of VmaxFRC in infants with chronic lung disease in the first year of life: a more favourable outcome after high-frequency oscillation ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1539-43.
- Chan KN, Wong YC, Silverman M. Relationship between infant lung mechanics and childhood lung function in children of very low birth weight. *Pediatr Pulmonol* 1990;8:74-81.
- Lebourges F, Moriette G, Boule M et al. Pulmonary function in infancy and in childhood following mechanical ventilation in the neonatal period. *Pediatr Pulmonol* 1990;9:34-40.
- Parat S, Moriette G, Delaperche M-F et al. Long-term pulmonary function outcome of bronchopulmonary dysplasia and premature birth. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:289-96.
- Hakulinen AL, Jarvenpaa A-L, Turpeinen M, Sovijarvi A. Diffusing capacity of the lung in school-aged children born very preterm, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:353-60.
- Cook AJ, Yuksel B, Sampson AP et al. Cysteinyl leukotrienes involvement in chronic lung disease in premature infants. *Eur Respir J* 1996;9:1907-12.
- Figures N, Bjarnason R, Sigurbergsson F et al. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995;95:500-505.
- Turner SW, Young S, Landau LI, LeSouef PN. Reduced lung function both before bronchiolitis and at 11 years. *Arch Dis Child* 2002;87:417-20.
- Neilson K, Yunis E. Demonstration of respiratory syncytial virus in an autopsy series. *Pediatr Pathol* 1990;10:491-502.
- Everard ML, Swarbrick A, Wrightman M et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage in infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1994;71:428-32.
- Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998;132:849-53.
- Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody response in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:19-27.
- Everard ML. What link between early respiratory viral infections and atopic asthma? *Lancet* 1999;354:527-28.
- Welliver RC. The role of RSV IgE in recurrent wheezing and asthma. In: Cloutier MM, ed. *RSV and asthma: is there a link?* American Thoracic Society, 1998;21-27.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-45.
- Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;319:1112-7.
- Jäger IB, Hanrahan JP, Tostesan TD, et al. Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:811-7.
- Young S, O'Keefe PT, Arnot J, Landau L. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995;72:16-24.
- Halonen M, Stern D, Taussig LM et al. The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent indices of lower respiratory illnesses and eczema in infants. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:866-70.
- Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1027-35.
- Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:14-20.
- Sponik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood — a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991;66:1050.
- Strachan DP. Do chesty children become chesty adults? *Arch Dis Child* 1990;65:161-2.
- Merkus PJFM, van Pelt W, van Houwelingen JC et al. Large lungs after childhood asthma: a case control study. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1484-9.
- Leech SC, Holmes BJ, Kemeny DM, Price JF. Non-atopic wheezy children have reduced interferon gamma. *Allergy* 2000;55:74-78.