



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 7, n. 27

Rivista trimestrale
Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 Pisa
Reg. Trib. PI n. 12
del 3 giugno 2002

Salute respiratoria e ambiente

Organo ufficiale
della Società Italiana per le
Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

Gli inquinanti outdoor e indoor: quali è importante conoscere? <

L'inquinamento atmosferico e l'infiammazione
delle vie aeree: cosa si può "misurare"? <

Esposizione a PM₁₀ e riacutizzazioni dell'asma
nell'infanzia: gli studi disponibili e le evidenze <

Inquinamento atmosferico e declino della funzionalità
polmonare: un effetto anche a lungo termine? <

Inquinamento atmosferico: vi è un'interazione
con gli aeroallergeni ambientali? <

Le muffe: quali e perché possono essere dannose <

Cani e gatti: "amici" o "nemici" <
per lo sviluppo dell'asma?

L'ambiente condiziona la salute respiratoria <
dei bambini immigrati?

L'alimentazione e l'asma: <
quali i fattori clinicamente rilevanti?

L'esposizione a fumo nell'infanzia e adolescenza: <
ancora un rilevante problema?

Ambiente e sostenibilità: <
progetti locali per la promozione della salute

INDICE**SUMMARY**

Editoriale	3
Gli inquinanti outdoor e indoor: quali è importante conoscere?	4
<i>S. La Grutta</i>	
L'inquinamento atmosferico e l'infiammazione delle vie aeree: cosa si può "misurare"?	9
<i>R. Pistelli</i>	
Esposizione a PM ₁₀ e riacutizzazioni dell'asma nell'infanzia: gli studi disponibili e le evidenze	13
<i>E. Romeo, G. Weinmayr, M. De Sario, F. Forastiere</i>	
Inquinamento atmosferico e declino della funzionalità polmonare: un effetto anche a lungo termine?	19
<i>F. Rusconi</i>	
Inquinamento atmosferico: vi è un'interazione con gli aeroallergeni ambientali?	23
<i>G. Berti</i>	
Le muffe: quali e perché possono essere dannose	27
<i>F. Bruni, L. Balanzoni, V. Amonti, A. L. Boner</i>	
Cani e gatti: "amici" o "nemici" per lo sviluppo dell'asma?	33
<i>L. Mele, E. Lombardi</i>	
L'ambiente condiziona la salute respiratoria dei bambini immigrati?	37
<i>E. Migliore</i>	
L'alimentazione e l'asma: quali i fattori clinicamente rilevanti	41
<i>G. M. Corbo</i>	
L'esposizione a fumo nell'infanzia e adolescenza: ancora un rilevante problema	47
<i>E. Chellini</i>	
Ambiente e sostenibilità: progetti locali per la promozione della salute	51
<i>M. G. Petronio, E. Rossi, M. Uda, S. Bonistalli, G. Tognetti M. Giraldi, B. Losapio</i>	
Congressi	57
Articoli del prossimo numero	59

ERRATA CORRIGE

Nella rivista n. 26 l'articolo "Dalle Linee Guida al percorso diagnostico e terapeutico nel bambino piccolo con ostruzione delle basse vie aeree" è stato erroneamente attribuito al Dott. Elio Lombardi anziché al Dott. Enrico Lombardi.

Pneumologia Pediatria

**Organo ufficiale della Società
Italiana per le Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)**

Volume 7, n. 27 - Settembre 2007

Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore scientifico

Baraldi Eugenio (Padova)

Codirettori scientifici

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Segreteria scientifica

Carraro Silvia (Padova)

Comitato editoriale

Barbato Angelo (Padova)

Cutrerà Renato (Roma)

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

La Grutta Stefania (Palermo)

Lombardi Enrico (Firenze)

Peroni Diego (Verona)

Rossi Giovanni (Genova)

Tancredi Giancarlo (Roma)

Gruppo Allergologia

coord. Marseglia Gianluigi (Pavia)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Brunetti Luigia (Bari)

Gruppo Educazione

coord. Indinnimeo Luciana (Roma)

*Gruppo Endoscopia bronchiale e
delle Urgenze respiratorie*

coord. Midulla Fabio (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Verini Marcello (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Gruppo Il polmone suppurativo

coord. Mario Canciani (Udine)

Direttore responsabile

Baraldi Eugenio (Padova)

© Copyright 2007 by Primula Multimedia

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

Redazione

Minuti Angela

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

View point

Questo numero della rivista è dedicato ad un argomento non clinico ma, almeno nelle nostre intenzioni, egualmente rilevante per il pediatra con interessi pneumologici e, più in generale, per chi si occupa di salute infantile: i possibili danni sulla salute respiratoria di alcuni fattori ambientali. La dizione "fattori ambientali" è qui utilizzata nell'accezione ampia dell'OMS e l'attenzione non è quindi posta solo sull'inquinamento outdoor e indoor ma anche su altri fattori esogeni quali ad esempio la dieta o, più in generale, lo "stile di vita". Nell'articolo di Enrica Migliore, che tratta della salute respiratoria del bambino immigrato, si argomenta ad esempio come bambini provenienti da altri paesi abbiano negli anni un aumento di sintomi asmatici, e come vi siano delle evidenze anche di un cambiamento nel tempo della sensibilizzazione allergica. Il bambino immigrato rappresenta quindi in un certo senso un modello di come l'ambiente possa modulare l'espressività di una malattia come l'asma bronchiale che pure presenta anche un'importante componente genetica.

Il numero è stato pensato come tanti brevi articoli che rispondono a domande precise e il sottotitolo potrebbe essere "epidemiologia in pillole". Le "pillole" sono le risposte che il pediatra chiede all'epidemiologo (molti articoli sono scritti da epidemiologi) o comunque all'epidemiologia. Ma risposte per cosa? Risposte per potere parlare con argomentazioni che abbiano una solida base scientifica ai genitori e ai ragazzi che spesso sono attenti a questi temi ma che sono solitamente informati per lo più da altre fonti (TV, internet, giornali) che contengono notizie spesso approssimative se non addirittura fuorvianti. Risposte per potere fare un'opera di prevenzione informata. La prevenzione è del resto da sempre un'attività a cui i pediatri si sono dedicati più di altri specialisti; pensiamo solo alle vaccinazioni, alla prevenzione del rachitismo, alla profilassi della carie e, per ciò che riguarda più specificamente le malattie respiratorie, la prevenzione dell'esposizione ad allergeni. È importante rendersi conto che sarà necessario occuparsi attivamente anche dell'esposizione al traffico veicolare, al fumo (tutti i pediatri lo sanno ma quanti ne parlano con i genitori o con le potenziali mamme? E quanti loro stessi fumano?), alle muffe che non si comportano solo come allergeni, e poi alla dieta, alla televisione ma forse, anche, a come sono costruite e ventilate le case e le scuole. Quest'ultima osservazione ci fornisce lo spunto per sottolineare che l'ultimo articolo del numero monografico riferisce alcune esperienze locali di promozione della salute che prevedono la collaborazione attiva di diversi attori. Non sono esperienze rivoluzionarie, ma proprio per questo potrebbero e, di fatto, alcune già lo sono, essere ripetute in altre realtà; l'altro loro motivo di interesse è che prevedono la sensibilizzazione sui temi ambientali dei bambini, cioè a dire degli adulti di domani.

Franca Rusconi

e-mail: f.rusconi@meyer.it

Stefania La Grutta

UO Ambiente e Salute, Agenzia Regionale Protezione Ambiente Sicilia - ARPA Sicilia, Palermo, U.O.S. Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Pediatrica - ARNAS Civico, Palermo, Istituto Biomedicina Immunologia Molecolare - IBIM - CNR, Palermo

Gli inquinanti outdoor e indoor: quali è importante conoscere?

Outdoor and Indoor pollutants: which are important to know?

Parole chiave: inquinamento outdoor, inquinamento indoor, bambini

Key words: outdoor pollution, indoor pollution, children

Riassunto. Lo studio delle relazioni quantitative tra le concentrazioni di inquinanti monitorati nell'aria ambiente e gli specifici esiti di salute (ad es. mortalità), ha consentito di evidenziare che mortalità e morbilità sono correlate attualmente all'inquinamento. Gli studi di scenario sulla riduzione degli inquinanti ne hanno mostrato la fattibilità. La recente revisione della WHO Air Quality Guidelines for Europe (AQGs) pubblicata nel mese di ottobre 2006 riporta un aggiornamento su i nuovi limiti relativi ai 4 più comuni inquinanti outdoor: particulate matter-PM, ozono-O₃, biossido di azoto-NO₂, anidride solforosa-SO₂. La qualità degli ambienti indoor è decisamente molto importante nei paesi industrializzati, laddove lo stile di vita condiziona gli individui a trascorrere circa il 90% del loro tempo dentro ambienti confinati. La qualità dell'aria interna dipende dalla qualità dell'aria atmosferica che entra dall'esterno e dalla presenza di fonti interne di emissione di inquinanti.

Accettato per la pubblicazione il 28 settembre 2007.

Corrispondenza: Dott.ssa Stefania La Grutta, UO Ambiente e Salute ST VIII, Agenzia Regionale Protezione Ambientale - ARPA Sicilia, Corso Calatafimi 117, 90100 Palermo; e-mail: slagrutta@arpa.sicilia.it

Introduzione

La definizione di "Ambiente e salute" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization-WHO) considera l'ambiente uno dei principali determinanti della salute e ne estende il contenuto anche agli effetti patologici diretti delle sostanze chimiche, delle radiazioni e di alcuni agenti biologici, ed anche agli effetti (spesso indiretti), sulla salute e sul benessere, dell'ambiente fisico, psicologico, sociale ed estetico, compreso l'alloggio, lo sviluppo urbano, l'utilizzo del territorio e dei trasporti".

L'introduzione nel quadro normativo comunitario della Direttiva 2001/42/CE, concernente la valutazione degli effetti di determinati piani e programmi sull'ambiente e le loro interazioni sulla salute, ha trovato la sua attuazione nello sviluppo di indicatori "ambiente e salute", utili strumenti per misurare e monitorare l'efficacia della promozione della salute

nelle politiche ambientali e territoriali. A tal fine, nel 2002 è stato avviato il progetto ECOEHIS (*Development of Environment and Health for the EU Countries*) conclusosi nel 2004, che aveva come obiettivo quello di identificare indicatori ambiente e salute in armonia con la legislazione europea, verificandone la disponibilità, la qualità, la comparabilità, la rilevanza politica. I recenti progetti (ECOEHIS, ENHIS, ENHIS-2) promossi dal WHO, insieme a gruppi di lavoro internazionali ed alla Commissione Europea, hanno contribuito alla realizzazione di un indicatore "children's exposure to air pollution - PM₁₀" (esposizione dei bambini all'inquinamento atmosferico outdoor - PM₁₀). L'indicatore è stato sviluppato per poter supportare i *decisioni politiche* nel raggiungimento del *Regional Priority Goal III (Respiratory health and air pollution)* del Piano Operativo Europeo per l'Ambiente e la Salute dei

Bambini (*CEHAPE - Childrens Environment and Health Action Plan*) al fine di assicurare ai bambini un ambiente con aria pulita, che ha lo scopo di prevenire e ridurre le malattie respiratorie dovute all'inquinamento outdoor ed indoor, contribuendo pertanto a diminuire la frequenza degli attacchi asmatici.

Inquinanti Outdoor

Le fonti di inquinamento outdoor sono molteplici e derivano da sorgenti naturali o antropogeniche.

Sorgenti naturali

Il particolato di origine naturale (PM) comprende le polveri di provenienza da fonti geologiche o da aree marine, così come i materiali biologici in forma di pollini e le spore. In questo gruppo sono anche incluse le polveri di derivazione vulcanica, le significative quantità di ossidi di azoto (NO_x) prodotte dai fulmini, la quota di acido solfidrico (H₂S) proveniente dalle alghe oceaniche, le particelle atmosferiche provenienti dai meccanismi di erosione provocate dai venti, il metano (CH₄) prodotto dalle zone umide, dalle paludi o dai laghi poco profondi. Infine, a livello del suolo vi sono basse concentrazioni di ozono (O₃) che si producono, in presenza della luce solare, a seguito della reazione tra l'NO_x ed i composti organici volatili (VOCs).

Sorgenti antropogeniche

In ambiente urbano, la maggior parte dell'inquinamento deriva dalle attività umane di tipo mobile (automobili, camion, aeroplani, etc.) o fisse (impianti di produzione di elettricità, impianti industriali, etc.). Nelle nazioni industrializzate il traffico urbano è considerato la maggior fonte di inquinamento. Il monossido di carbonio (CO) e gli idrocarburi derivano dall'incompleta combustione dei combustibili (olio combustibile, legno, gas naturale, carbone). Gli NO_x sono il risultato della combinazione tra l'idrogeno atmosferico e l'ossigeno proveniente dai processi di combustione ad alta temperatura. Le attività umane producono quantità crescenti di VOCs provenienti dal petrolio, dalle industrie chimiche e dai trasporti, determinando maggiori concentrazioni di O₃ e smog nelle aree densamente popolate e nelle regioni industriali. Inoltre, le attività umane contribuiscono alla quota totale di PM nell'aria, come risultato delle attività di combustione da fonti fisse o mobili. Infine, i poli industriali sono fonti di inquinamento specifiche di

alcuni inquinanti, derivati ad es. dal fluoro o dall'alluminio. Tra gli altri inquinanti outdoor occorre ricordare i metalli pesanti, quali cadmio, zinco e mercurio, quest'ultimo prodotto anche dall'incenerimento dei rifiuti domestici. In alcune attività agricole, il gas metano (CH₄) deriva dall'allevamento degli animali, inoltre, l'uso di fertilizzanti con azoto può generare idrossido di azoto e ammoniaca (NH₃).

Molti inquinanti ambientali, denominati "air pollution indicators", rilasciati da impianti industriali o dai motori degli autoveicoli sono monitorati perché considerati causa certa o sospetta di effetti dannosi sull'ambiente e sulla salute (1, 2) (*Tabella 1*).

Il particolato (PM- Particulate Matter) è una miscela complessa di particelle solide e di gocce liquide sospese nell'aria, che variano nella dimensione, composizione e concentrazione. Il PM è usualmente classificato in base alla dimensione. Le particelle PM₁₀ comprendono le "big particles" con un diametro medio aerodinamico <10 μm, che possono restare sospese in aria per minuti od ore e possono viaggiare a breve o lunga distanza e le particelle PM_{2,5} "fine particles" (diametro <2,5 μm) più leggere. Quest'ultime, persistono nell'aria per giorni o settimane, viaggiano più lontano e si considerano le maggiori responsabili nel contribuire agli effetti avversi di mortalità e morbilità cardiorespiratoria, osservati nelle popolazioni residenti urbane. Infatti le particelle PM_{2,5} possono essere trasportate in profondità nei polmoni, dove possono causare infiammazione e malattie respiratorie, costituendo un fattore di rischio aggiuntivo per i pazienti affetti da malattia cardiovascolare. Sebbene il PM₁₀ sia la misura più ampiamente riportata ed il parametro maggiormente utilizzato negli studi epidemiologici, più recentemente nelle Linee Guida è stato considerato il PM_{2,5}. L'indicatore *Esposizione dei bambini all'inquinamento atmosferico outdoor - PM₁₀* definito come la media annua della concentrazione di PM₁₀, a cui è esposta la popolazione infantile, viene espresso in μg/m³. L'indicatore mostra il valore della concentrazione di PM₁₀ a cui sono esposti i bambini di una data area urbana, ma anche la dimensione della popolazione e quindi il potenziale rischio sulla salute. Inoltre costituisce un ottimo indice della situazione espositiva generale, permettendo di effettuare un confronto tra diverse realtà urbane. Infatti, tale indicatore, seppur di semplice interpretazione, è espressione di un'informazione complessa, che tiene conto non soltanto dei livelli di inquinante, ma anche della grandezza della popolazione esposta a diverse

Tabella 1 Principali indicatori di inquinamento ambientale outdoor - Air Pollution Indicators.

Indicatore	Emissione
SO₂ Anidride solforosa	Olii combustibili Carbone Centrali elettriche Raffinerie di petrolio Sistemi di riscaldamento Motori diesel
NO_x Ossido di azoto	Traffico veicolare urbano (diesel) Industrie manifatturiere Centrali termoelettriche Sistemi agricoli
PM Particolato PM₁₀, PM_{2,5}	Traffico veicolare urbano (diesel) Sistemi di riscaldamento domestico Sistemi di incenerimento rifiuti Industrie manifatturiere Attività agricole e forestali
O₃ Ozono	Traffico veicolare (specialmente durante il periodo estivo)
CO Monossido di carbonio	Processi di combustione incompleta Traffico veicolare Industrie manifatturiere Riscaldamento urbano, individuale o collettivo
VOCs Composti organici volatili	Combustione del carbone, della benzina e di combustibili Fumo di tabacco Traffico veicolare Industrie di vernici, solventi, colori
Piombo	Industrie metallurgiche

concentrazioni. Esso consente una visione globale della popolazione esposta al PM₁₀ nel tempo ed è un utile strumento per la verifica di efficacia degli interventi di *policy* per la riduzione dell'inquinamento atmosferico in relazione alla salute della popolazione.

Sebbene "l'aria pulita" sia considerata la richiesta base essenziale per la salute umana e per il benessere, la continua immissione di inquinanti nell'aria impone l'avvio di una strategia mondiale operativa di controllo delle fonti emissive e di salvaguardia della salute. In base ai dati dell'OMS di valutazione dell'impatto di malattia da esposizione ad inquinanti ambientali, si stima che più di 2 milioni di morti premature /anno siano attribuibili agli effetti degli inquinanti outdoor ed indoor (da utilizzo e accensione di combustibili solidi). Più della metà di questo impatto di malattia ricade sulle popolazioni delle regioni in via di sviluppo, dove alcune fonti di emissioni (SO₂,

NO_x, PM₁₀, CO, VOCs e Piombo) provenienti dalle industrie sono in aumento, costituendo la maggior sorgente di inquinanti outdoor. Al contrario, nei paesi industrializzati, il traffico veicolare urbano rappresenta la fonte maggiormente responsabile dell'emissione degli inquinanti outdoor (3). La produzione di nuove evidenze sugli effetti avversi sulla salute e sulla loro attuale e futura ricaduta sulla popolazione in ogni regione del WHO, ha condotto alla recente revisione delle WHO *Air quality Guidelines for Europe (AQGs)* pubblicate nel mese di ottobre 2006 (4). In tale documento è riportato un aggiornamento sui nuovi limiti relativi ai 4 più comuni inquinanti outdoor: particulate matter-PM, ozono-O₃, biossido di azoto-NO₂, anidride solforosa-SO₂ (Tabella 2). Per quanto riguarda l'O₃, è possibile che gli effetti sulla salute, soprattutto in soggetti suscettibili, si verifichino al di sotto dei nuovi livelli indicati dalla linea guida. Infatti, basandosi su studi di serie

Tabella 2 Aggiornamento sui nuovi limiti dei 4 più comuni inquinanti outdoor: PM, O₃, NO₂, SO₂. Modificata da (4).

Inquinante	Concentrazione media annuale	Concentrazione media
PM _{2,5}	10 µg/m ³	25 µg/m ³ - 24 ore
PM ₁₀	20 µg/m ³	50 µg/m ³ - 24 ore
O ₃		100 µg/m ³ - 8 ore
NO ₂	40 µg/m ³	200 µg/m ³ - 1 ora
SO ₂		20 µg/m ³ - 24 ore 500 µg/m ³ - media 10 minuti

temporali, si stima un aumento dell'1-2% del numero di morti attribuibili quando la media di O₃ raggiunge la concentrazione di 100 µg/m³ al di sopra del considerato livello base di 70 µg/m³. Gli studi delle relazioni quantitative tra le concentrazioni di PM e O₃ monitorati nell'aria ambiente e gli specifici esiti di salute (mortalità), hanno consentito non solo un approfondimento sugli impatti di mortalità e morbilità rispetto ai dati correnti, ma anche il miglioramento delle valutazioni di scenario sulla riduzione degli inquinanti. Infatti, la stima dell'impatto di malattia può essere vantaggiosamente utilizzata per valutare il rapporto costo/benefici degli interventi di controllo e riduzione degli inquinanti outdoor. Le concentrazioni degli inquinanti dovrebbero essere misurate nelle sedi di monitoraggio che sono rappresentative dell'esposizioni della popolazione. Ovviamente, alla considerazione che i livelli di concentrazione di inquinanti sono maggiori in prossimità delle specifiche fonti emmissive, come ad esempio gli incroci delle strade o i grandi assi viari, o gli impianti industriali, deve seguire l'applicazione di speciali misure di protezione della popolazione che vive in questi contesti. Vi è comunque da considerare che la mancanza di un valore soglia identificato e la sostanziale variabilità interindividuale nell'esposizione e nella risposta rendono improbabile che l'applicazione di uno standard o di una linea guida possa determinare una completa protezione per ciascun individuo contro i possibili effetti avversi del particolato.

Inquinanti indoor

Poiché nei paesi industrializzati lo stile di vita condiziona gli individui a trascorrere circa il 90% del loro tempo dentro ambienti confinati, la qualità degli ambienti indoor è decisamente molto importante (5). La qualità dell'aria indoor dipende dalla qualità

dell'aria atmosferica che entra dall'esterno e dalla presenza di fonti di emissione interna di inquinanti. Sebbene le case moderne siano usualmente isolate termicamente ed abbiano bassi livelli di ventilazione per migliorare l'efficienza energetica, queste caratteristiche possono determinare un peggioramento della qualità dell'aria indoor. Infatti, gli inquinanti possono essere meno facilmente diluiti raggiungendo elevate concentrazioni. Vi è inoltre da considerare che l'ambiente indoor è il risultato dell'interazione tra i sistemi e le tecniche costruttive, le fonti di contaminazioni e gli occupanti (6). I principali inquinanti sono costituiti dal biossido di azoto (NO₂), dal monossido di carbonio (CO), dal particolato (PM), dai composti organici volatili (VOCs), dal fumo di tabacco ambientale (ETS) e dagli allergeni. Nei paesi in via di sviluppo, sono da considerare altre rilevanti fonti di inquinamento indoor quali *biomass* utilizzate per cucinare e riscaldare. Infatti circa 3 miliardi di persone nel mondo (circa il 50% dell'intera popolazione mondiale) fa ricorso a queste modalità come fonte primaria per il riscaldamento e la preparazione degli alimenti (7, 8). Smith et al. hanno recentemente dimostrato, nell'ambito dell'impatto globale delle malattie attribuibili ai maggiori fattori di rischio, che nel 2000, più di 1,6 milioni di morti premature e circa il 3% dell'intero carico di malattie, sono attribuibili agli inquinanti indoor prodotti dai combustibili solidi (9). Negli studi epidemiologici vengono utilizzati metodi diretti ed indiretti per valutare qualitativamente e quantitativamente l'esposizione ambientale indoor. Tra i metodi indiretti, negli studi di popolazione vengono ampiamente utilizzati i questionari o sistemi di valutazione delle attività giornaliere (*time-activity logs*) (10). I metodi diretti includono i campionatori passivi o i campionatori attivi, il monitoraggio biologico (nel sangue, nelle urine o nell'aria esalata) (11). Le fonti principali

di inquinanti indoor sono rappresentate dai processi di combustione, come il cucinare gli alimenti, o il riscaldamento non ventilato che utilizza gas o kerosene. Il processo di combustione produce una miscela di inquinanti, come il CO, l'NO₂, l'SO₂, le aldeidi, gli idrocarburi policiclici aromatici, le particelle inalabili (PM) con diametro aerodinamico <10 µm, che sono stati associati ad effetti avversi sull'apparato respiratorio. Le particelle di PM₁₀ (frazione inalabile), possono essere respirate e possono accumularsi nel sistema respiratorio (trachea e grandi bronchi), mentre le piccole particelle con diametro <2,5 µm (PM_{2,5}) (particelle fini) possono raggiungere le più piccole vie aeree. L'agenzia Americana per la Protezione dell'Ambiente - US EPA, e l'WHO hanno raccomandato i differenti livelli di qualità dell'aria per l'NO₂ ed il PM (12). I prodotti di pulizia utilizzati negli ambienti interni costituiscono un'altra

importante e crescente fonte di inquinamento dell'indoor, rappresentando anche una pericolosa fonte di tossicità (13). Durante i processi di pulitura, che possono considerarsi equivalenti a reazioni chimiche, i soggetti sono esposti a gas (formaldeide e VOCs). Quest'ultimi comprendono gli idrocarburi aromatici, le aldeidi, gli idrocarburi alifatici idrogenati ed i terpeni. Durante le attività di pulitura aumentano soprattutto i livelli di VOCs: la semplice apertura delle finestre, producendo un aumento della ventilazione, può ridurne il livello. Vi sono pochi dati riguardanti gli effetti *long-term* di esposizione a VOCs determinati nelle abitazioni. Altre fonti di VOCs (materiali costruttivi, coperture di pavimenti e pareti, cosmetici, adesivi, pesticidi e colori) possono contribuire al mantenimento di elevati livelli di inquinamento dentro le abitazioni (11).

Bibliografia

1. HEI perspective 2002. *Understanding the health effects of components of the particulate matter mix: progress and next steps*. www.healtheffects.org
2. ASPA. *The AIR*. www.atmo-alsace.net
3. World Health Report 2002. *Reducing risks, promoting health life*. Geneva, World Health Organizations, 2002.
4. *Air quality Guidelines for Europe*. Available at: <http://www.euro.who.int/Document/E87950.pdf>.
5. Richardson G, Eick S, Jones R. *How is the indoor environment related to asthma? Literature review*. *Journal of Advanced Nursing* 2005; 52: 328-339.
6. Franchi M, Carrer P, Kotzias D, et al. *Working towards healthy air in dwellings in Europe*. *Allergy* 2006; 61: 864-868.
7. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. *Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge*. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 1078-1092.
8. Ezzati M, Kammen DM. *The health impacts of exposure to indoor air pollution from solid fuels in*

developing countries: knowledge, gaps, and data needs. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 1057-1068.

9. Smith KR, Mehta S, Maeusezahl-Feuz M. *Indoor air-pollution from household solid fuel use*. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL (eds). "Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors". Geneva: World Health Organization 2004; 1435-1493.

10. Kim JL, Elfman L, Mi Y, et al. *Indoor molds, bacteria, microbial volatile organic compounds and plasticizers in schools - associations with asthma and respiratory symptoms in pupils*. *Indoor Air* 2007; 17: 153-163.

11. Viegi G, Annesi-Maesano I. *Lung diseases induced by indoor and outdoor pollutants*. In: Mapp CE (ed). "Occupational lung disorders". *Eur Respir Mon* 1999; 214-241.

12. US Environmental Protection Agency. *National Ambient Air Quality Standards 2007*.

13. Samet JM, Utell MJ. *The environment and the lung*. *JAMA* 1991; 266: 670-675.

Riccardo Pistelli

Complesso Integrato "Columbus", Università Cattolica "S. Cuore", Roma

L'inquinamento atmosferico e l'infiammazione delle vie aeree: cosa si può "misurare"?

Atmospheric pollution and airways inflammation: can we measure what?

Parole chiave: asma, infiammazione, marcatori non invasivi, inquinamento atmosferico

Key words: *asthma, inflammation, non-invasive markers, atmospheric pollution*

Riassunto. La misura di variabili espressioni del processo infiammatorio che caratterizza le più importanti patologie croniche delle vie aeree è una necessità avvertita dai clinici per migliorare l'accuratezza della diagnosi e la qualità della terapia. Tali misure, se applicate in epidemiologia ambientale, potrebbero aiutare a comprendere meglio la complessa interazione fra inquinamento atmosferico e malattie croniche delle vie aeree. Oggi sono disponibili numerose misure non invasive di variabili associate al processo infiammatorio che caratterizza l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva. La misura del numero di eosinofili nell'espettorato indotto e la misura della concentrazione di ossido nitrico espirato sono misure valide dell'infiammazione bronchiale da asma. La misura della concentrazione di ossido nitrico espirato, per accettabilità, semplicità e rapidità di esecuzione, sembra essere uno strumento promettente per studi epidemiologici anche su soggetti in età pediatrica.

Accettato per la pubblicazione il 28 settembre 2007.

Corrispondenza: Dott. Riccardo Pistelli, Complesso Integrato "Columbus" Università Cattolica "S. Cuore", Via Moscati 31, 00168 Roma; e-mail: columbus.fpr@inet.it

Premessa

La relazione fra inquinamento dell'aria e malattie bronco-polmonari è stata evidenziata da numerosissimi studi epidemiologici che, iniziati intorno alla metà del secolo scorso in seguito ad alcune catastrofi ambientali causate dalla presenza nell'aria di grandi quantità di inquinanti prodotti dall'industria e dal riscaldamento domestico e dalla presenza contemporanea di peculiari condizioni atmosferiche, sono proseguiti fino ai nostri giorni con un'attenzione sempre maggiore rivolta al traffico veicolare che, in tempi recenti, ha assunto il ruolo di principale fonte degli inquinanti presenti nelle aree urbane dei paesi ad alto livello di sviluppo economico (1). Gli studi epidemiologici, pur condotti con vari disegni e metodologie, sono stati spesso carat-

terizzati da un'insufficiente capacità di dimostrare una relazione di causalità fra esposizione ed evento patologico, soprattutto quando le dimensioni dell'effetto (rischio) fossero piccole e la plausibilità biologica della relazione di causalità non fosse stata altrimenti dimostrata. Da questa debolezza deriva la lunga e non conclusa diatriba sul ruolo degli attuali livelli di inquinamento nelle aree urbane, o nelle aree prossime ai grandi insediamenti industriali, come determinante di alcune malattie bronco-polmonari fra cui asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Un ulteriore elemento di debolezza di gran parte degli studi eseguiti è dato dalla misura dell'esito di malattia, quasi sempre ottenuta mediante questionari e, talvolta,

con la misura dei principali parametri funzionali derivabili da una manovra di espirazione forzata. I parametri funzionali sono certamente una misura oggettiva di malattia ma costituiscono l'esito di un processo complesso e non chiariscono il ruolo dei vari fattori che agiscono all'interno del processo. Talvolta, negli studi rivolti alla relazione fra asma nei bambini e negli adolescenti e inquinamento atmosferico, si è fatto ricorso a misure dell'eccesso di variabilità spontanea del calibro delle vie aeree o a misure dell'eccesso di reattività bronchiale per stimoli standardizzati. Queste misure sono sicuramente in grado di definire la presenza di una specifica malattia bronchiale, quale l'asma, e offrono l'opportunità di verificare variazioni della condizione funzionale nel breve periodo in relazione alle contemporanee variazioni delle condizioni di inquinamento atmosferico. Tuttavia, la relazione fra broncospasmo spontaneo o indotto e attività del processo infiammatorio tipico della patologia dell'asma è molto variabile fra individui (2) e, ad oggi, in ambito clinico, si propone la necessità di una misura diretta

dell'infiammazione bronchiale sia per una miglior definizione della malattia sia per ottimizzarne la terapia (3-5). Si può pensare che l'applicazione di alcune misure di infiammazione bronchiale negli studi epidemiologici possa essere utile per chiarire il ruolo dell'inquinamento atmosferico rispetto all'asma bronchiale, soprattutto nei soggetti giovani o nei bambini ove la minor presenza di numerosi fattori di confondimento può facilitare l'interpretazione dei dati ottenuti.

Misure di infiammazione

L'infiammazione bronchiale è stata studiata nei soggetti affetti da patologia cronica delle vie aeree mediante tecniche istologiche applicate a campioni di tessuto ottenuto da esami autoptici o da biopsie eseguite per via endobronchiale o trans-toracica. La *figura 1*, modificata dalle linee guida GOLD (6), illustra le principali caratteristiche che differenziano il processo infiammatorio tipico dell'asma e della BPCO. Queste differenze possono attenuarsi in presenza di quadri cosiddetti di

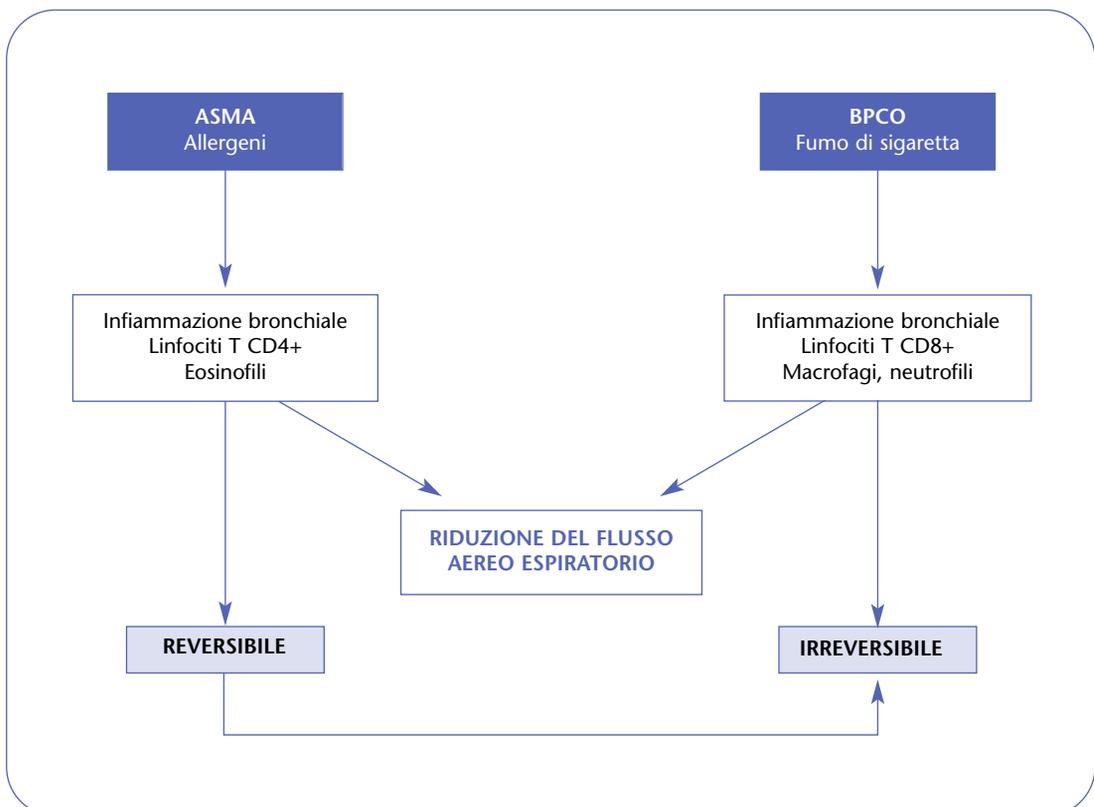


Figura 1 Sintesi dei principali elementi che caratterizzano l'infiammazione e il principale fattore di rischio nell'asma e nella BPCO. La freccia indica che nella pratica clinica le due condizioni sono sovente non ben differenziate ma appaiono costituire le due mode estreme di una distribuzione continua.

patologia mista o durante le fasi di riacutizzazione di entrambe le malattie, anche quando esse siano ben distinte durante le fasi di stabilità. È del tutto evidente che un simile strumento diagnostico, utilissimo in fase di studio della patologia delle malattie croniche bronchiali, è invasivo e non ripetibile nel breve periodo e non ha mai trovato applicazione nella pratica clinica. Altri metodi di misura dell'infiammazione bronchiale non invasivi o minimamente invasivi sono stati proposti ed alcuni di essi hanno trovato applicazione nella pratica clinica. L'elenco riportato in *tabella 1* riporta i principali metodi ed alcune delle misure da essi derivate. Nei soggetti in età pediatrica hanno trovato applicazione sia il metodo dell'espettorato indotto, sia il metodo del condensato ottenuto dall'aria espirata, sia la misura della concentrazione dell'ossido nitrico espirato. La misura del monossido di carbonio e degli idrocarburi nella miscela dei gas espirati ha avuto applicazioni nel campo della BPCO e quindi al di fuori dell'età pediatrica. Va inoltre aggiunto che soltanto per il metodo della misura della cellularità totale, e delle sue sottofrazioni, e per la misura della concentrazione di NO espirato sono state pubblicati studi che ne hanno confermato l'utilità clinica. Va infine notato che soltanto per la misura del NO espirato si dispone da tempo di una standardizzazione dei metodi di misura (7).

Conclusioni

La misura dell'ossido nitrico espirato e la misura del numero di eosinofili presenti nell'espettorato indotto, sono metodi di misura dell'infiammazione bronchiale nel soggetto affetto da asma bronchiale. Tali metodi hanno una dimostrata validità rispetto alla accuratezza della diagnosi e alla previsione di evoluzione della malattia, tanto da suggerirne l'uso per una personalizzazione dell'impostazione terapeutica non altrimenti ottenibile. Fino ad ora, non vi sono state applicazioni estese dei metodi non invasivi per la misura dell'infiammazione bronchiale negli studi sull'epidemiologia dell'asma in relazione all'inquinamento atmosferico. Alcune esperienze condotte nell'ambito di studi su piccoli gruppi suggeriscono tuttavia una potenziale utilità della misura della concentrazione di ossido nitrico espirato (8, 9), le cui variazioni sarebbero caratterizzata da una associazione significativa, e antecedente in senso temporale, con le variazioni di alcuni inquinanti atmosferici caratteristici delle aree urbane. L'assoluta non invasività della misura, unita alla disponibilità di una tecnica conforme ai più recenti standard, implementata su apparecchi portabili e validati per l'uso in bambini di età pari o superiore a 4 anni, inducono a credere che essa possa divenire uno strumento largamente utilizzato per misurare l'infiammazione nel bambino asmatico esposto alle variazioni di concentrazione degli inquinanti atmosferici.

Tabella 1 Metodi di misura dell'infiammazione bronchiale e loro caratteristiche.

Test	Invasività	Standardizzato	Misura	Validazione clinica
Espettorato indotto	+/-	+/-	Cellularità	Si
Condensato aria espirata	-	+/-	[H ₂ O ₂] Prostanoidi Leucotrieni Isoprostani Nitriti, [H ⁺] Proteine Citochine	No
Idrocarburi espirati	-	+/-	Etano, Pentano	No
CO espirato	-	+	[CO] ppm	No
NO espirato	-	+	[NO] ppm	Si

Bibliografia

1. Davis DL. *When smoke ran like water: tales of environmental deception and the battle against pollution*. New York: Basic Books. 2002.
2. 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.
3. Bukstein D, Kraft M, Liu AH, Peters SP. *Asthma end points and outcomes: what have we learned?* *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: S1-15.
4. Patsky H, Kynaston J, Turner C, et al. *Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: CD005603.
5. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. *Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma*. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2163-73.
6. Pauwels RA, Buist AS, Calverley MA, et al. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. *NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276.
7. *ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-930.
8. Lagorio S, Forastiere F, Pistelli R, et al. *Air pollution and cardiac and respiratory function in three groups of patients*. *Ann Ist Super Sanita* 2003; 39: 395-404.
9. Delfino RJ, Staimer N, Gillen D, et al. *Personal and ambient air pollution is associated with increased exhaled nitric oxide in children with asthma*. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1736-1743.

Elisa Romeo¹, Gudrun Weinmayr^{1,2}, Manuela De Sario¹, Francesco Forastiere¹

¹ Dipartimento di Epidemiologia, ASL RM E, Roma; ² Dipartimento di Epidemiologia, Università di Ulm, Ulm, Germania

Esposizione a PM₁₀ e riacutizzazioni dell'asma nell'infanzia: gli studi disponibili e le evidenze

PM₁₀ exposure and asthma exacerbations in pediatric age: types of studies and evidences

Parole chiave: meta-analisi, PM₁₀, studio di serie temporale, studio di panel, asma, bambini

Key words: *metanalysis, PM₁₀, time series study, panel study, asthma, children*

Riassunto. Numerosi studi epidemiologici effettuati nell'ultimo decennio hanno suggerito un'associazione tra l'esposizione al particolato atmosferico (PM₁₀) e la riacutizzazione della malattia asmatica nei bambini. In questo articolo verranno mostrati i principali risultati di studi osservazionali, e condotti in età pediatrica, sull'associazione tra esposizione a PM₁₀ e ricoveri ospedalieri o ricorsi al Pronto Soccorso per asma (studi di serie temporale) e tra esposizione a PM₁₀ e comparsa di sintomi asmatici (studi di panel). Verrà inoltre proposta una chiave di lettura dei risultati ottenuti, tenendo presente quali sono i fattori responsabili della variabilità osservata tra gli studi.

Sono stati selezionati tutti gli studi di serie temporale e gli studi di panel citati in PUBMED, Biosis e Toxnet, pubblicati tra il 1990 ed il 2006. I risultati degli studi individuati (quattordici studi di serie temporale e venticinque studi di panel) sono stati combinati per fornire una stima complessiva dell'effetto dell'esposizione a PM₁₀ sui ricoveri ospedalieri o sul ricorso al Pronto Soccorso per asma e sulla frequenza di sintomi asmatici (sibili e tosse). La variabilità tra gli studi è stata studiata attraverso un'analisi per sottogruppi. L'esposizione a PM₁₀ è risultata associata ad un incremento nelle ospedalizzazioni per asma (OR=1,018, I.C. 95% 1,012;1,024), negli episodi di sibili (OR=1,034, I.C. 95% 1,011;1,057) e di tosse (OR=1,012, IC 95% 0,998;1,026). È stata osservata, tuttavia, una grande variabilità nei risultati. Lo studio dell'eterogeneità ha evidenziato una componente metodologica (il rischio di ricoveri ospedalieri per problemi respiratori è risultato maggiore negli studi la cui durata era maggiore di 60 giorni, mentre il rischio di comparsa di sintomi asmatici è risultato maggiore negli studi condotti in paesi non europei) ed una componente clinica (i bambini cui era stata posta diagnosi medica di asma sono risultati più a rischio dei bambini con sintomi respiratori riferiti dai genitori, ma ai quali nessun medico ha mai fatto diagnosi di asma).

Accettato per la pubblicazione il 28 settembre 2007.

Corrispondenza: Dott.ssa Elisa Romeo, Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma E, Via Santa Costanza 53, 00198 Roma; e-mail: romeo@asplazio.it

Introduzione

Recenti evidenze suggeriscono che gli inquinanti atmosferici prodotti dal traffico veicolare come il particolato atmosferico, il biossido di azoto (NO₂), l'anidride solforosa (SO₂) e l'ozono (O₃), provocano esacerbazioni della malattia asmatica negli individui esposti. In particolare, numerosi studi epidemiologici hanno suggerito che l'esposizione a

particolato atmosferico (particulate matter, PM), quello in cui il 50% delle particelle hanno diametro aerodinamico inferiore a 10 μm (PM₁₀), possa essere in grado di provocare riacutizzazioni della malattia asmatica nei bambini (1). Tuttavia i risultati dei singoli studi risultano contrastanti e l'incertezza scientifica sull'argomento è stata evidenziata

dal più grande studio di panel, uno studio multicentrico europeo, che non ha evidenziato una associazione tra esposizione a particolato atmosferico ed effetti respiratori nelle varie realtà europee studiate (2).

Per formulare politiche ed interventi di Sanità Pubblica è importante avere a disposizione la misura di una stima complessiva dell'effetto del particolato atmosferico sulla salute respiratoria in età pediatrica. Recentemente è stata pubblicata una meta-analisi (3) sugli studi osservazionali, pubblicati tra il 1990 ed il 2002, che hanno valutato gli effetti respiratori a breve termine del particolato atmosferico in età pediatrica attraverso due differenti approcci metodologici:

1. gli studi di serie temporale che hanno misurato, a livello di popolazione pediatrica, la relazione tra l'esposizione a PM_{10} ed il ricorso al Pronto Soccorso o al ricovero ospedaliero per l'insorgenza di disturbi respiratori;

2. gli studi di panel che hanno misurato, a livello individuale, la relazione tra l'esposizione e la comparsa di sintomi respiratori, le modificazioni della funzione respiratoria e/o l'assunzione di farmaci per l'asma. Questi studi sono stati condotti su bambini cui era stata posta diagnosi medica di asma o che risultavano sintomatici dai questionari somministrati ai loro genitori.

Nella meta-analisi sono state ottenute le stime complessive per ogni esito preso in considerazione (ricorso al Pronto Soccorso o al ricovero ospedaliero, oppure comparsa di sintomi respiratori, le modificazioni della funzione respiratoria e/o l'assunzione di farmaci per l'asma). Tali stime sono risultate affette da una grande variabilità tra gli studi inclusi nella meta-analisi. Questa variabilità è dovuta al fatto che gli studi differiscono tra di loro per caratteristiche cliniche (stato clinico della popolazione studiata, trattamento della patologia) o metodologiche (stagione, durata, numerosità della popolazione, metodi statistici, posizione geografica, livelli medi di PM_{10} , livello di urbanizzazione). Questo aspetto è molto frequente, soprattutto in meta-analisi di studi osservazionali. L'indicatore statistico della presenza di variabilità tra gli studi viene chiamato eterogeneità. La presenza di eterogeneità tra i singoli studi incide sulla bontà delle stime ottenute, ma la comprensione delle possibili cause di eterogeneità può fornire importanti spunti di ricerca. Di seguito verranno mostrati i principali risultati delle evidenze provenienti da studi di serie temporale e

da studi di panel pubblicati tra il 1990 ed il 2006 e verrà proposta una chiave di lettura dei risultati ottenuti tenendo presente quali sono i fattori responsabili della loro variabilità.

Gli studi epidemiologici selezionati nelle banche dati elettroniche PUBMED, Biosis e Toxnet sono stati: gli studi di serie temporale, che hanno esaminato su base di popolazione il numero giornaliero di eventi o esiti (ricorso al Pronto Soccorso o il ricovero ospedaliero per asma in età pediatrica) in relazione alla concentrazione giornaliera di inquinante atmosferico, e gli studi di panel, dove sono state monitorate a livello individuale le variazioni del quadro clinico (comparsa di sibili e tosse) o esiti, in relazione al livello ambientale di inquinante. Per ciascuno degli esiti considerati sono state calcolate: la stima complessiva di tutti gli studi; la stima complessiva per sottogruppi di studi aventi caratteristiche metodologiche e cliniche omogenee. Le caratteristiche cliniche e/o metodologiche che potevano modificare gli effetti respiratori del PM_{10} nei bambini asmatici sono state identificate a priori e in base ad esse sono stati identificati i sottogruppi di studi.

Studi di serie temporale

Sono stati individuati quattordici studi di serie temporale (4-17) dei quali sono state considerate ventitre stime, dal momento che lo studio multicentrico APHEA (4) ha fornito sette stime per i singoli centri partecipanti (Barcellona, Birmingham, Londra, Amsterdam, Parigi, Roma e Stoccolma), un altro studio (13) ha fornito due stime, una per i bambini ed un'altra per le bambine ed infine un altro studio (14) ha fornito tre stime ottenute però in zone a diverso livello di urbanizzazione della stessa città. In tutte le aree, tranne che in Olanda (centro APHEA-2), si è evidenziata un'associazione positiva tra esposizione a PM_{10} ed esiti in studio, statisticamente significativa in 6 studi due dei quali condotti in Europa (6, 10), tre negli Stati Uniti (9, 13, 17) ed uno in Australia (14). La stima combinata è risultata significativa ($OR=1,018$, IC 95% 1,012;1,024) e suggerisce che un incremento di $10 \mu g/m^3$ nella concentrazione di PM_{10} provoca un aumento dei ricoveri o dei ricorsi al Pronto Soccorso per asma nei bambini. È stata evidenziata la presenza di eterogeneità tra gli studi. L'analisi per sottogruppi ha identificato la durata dello studio come potenziale fonte di eterogeneità, infatti il

rischio di ricorso al Pronto Soccorso o al ricovero ospedaliero per problemi respiratori è risultato significativamente maggiore negli studi durati più di 2 mesi (Tabella 1).

Studi di panel

Sono stati identificati venticinque studi di panel (2, 18, 41), ma sono state considerate 43 stime per i sibili e 39 stime per la tosse essendo stati valutati separatamente i singoli centri dello studio multicentrico PEACE, ed essendo state incluse, per lo studio di Boezen e collaboratori, due stime separate relative a due gruppi di bambini con sintomi respiratori cronici: 121 bambini con elevato livello di IgE sieriche e 67 bambini con basso livello di IgE sieriche (26). Tutti gli studi hanno mostrato un aumento nel rischio di comparsa di sintomi asmatici a seguito di un'esposizione a PM₁₀, con l'eccezione di due studi sui sibili (2, 23) e di uno studio sulla tosse (2), che viceversa non evidenziavano alcuna associazione. La stima combinata (per i sibili OR=1,034, IC 95% 1,011;1,057; per la tosse OR=1,012, IC 95% 0,998;1,026) suggerisce che un aumento nella concentrazione di PM₁₀ pari a 10 µg/m³ provoca un incremento dell'incidenza di sibili, in maniera statisticamente significativa, e tosse in bambini asmatici (Tabella 2). Tra gli studi è stata evidenziata eterogeneità. Per quanto riguarda i sibili, l'analisi per sottogruppi (pur permanendo l'eterogeneità) mette in rilievo alcune fonti di variabilità, in particolare il continente in cui è stato condotto lo studio e le caratteristiche cliniche della

popolazione studiata, risultando maggiormente esposti a rischio di comparsa di sintomi respiratori i bambini studiati non in Europa e i bambini con diagnosi medica di asma (Tabella 2).

In conclusione, un'esposizione a PM₁₀ è risultata associata in maniera significativa ad un incremento nei ricoveri in ospedale o al Pronto Soccorso per asma in età pediatrica e, in bambini asmatici, all'incidenza di sibili e di tosse. Lo studio dell'eterogeneità ha evidenziato che:

1. la durata dello studio è il principale fattore di eterogeneità tra gli studi di serie temporale;
2. i criteri di inclusione della popolazione influenzano la relazione tra l'esposizione a PM₁₀ e le riacutizzazioni asmatiche. I panel di bambini con diagnosi medica di asma ed in terapia farmacologica per asma hanno un rischio maggiore di riacutizzazioni respiratorie, rispetto ai bambini con sintomi respiratori a cui non è mai stata posta diagnosi e a quelli che non assumono farmaci. Ciò concorda con i risultati del più grande studio multicentrico europeo (2) che non ha evidenziato alcun effetto del particolato atmosferico sulle riacutizzazioni asmatiche in bambini con sintomi respiratori cronici (ma non con diagnosi medica di asma). Esiste inoltre un dibattito scientifico riguardo la maggiore (42) o minore (43) suscettibilità agli agenti inquinanti dei bambini che assumono una terapia farmacologica di base. Entrambe le condizioni trovano una loro plausibilità biologica in quanto l'assunzione di una terapia farmacologica può essere espressione di una forma clinica più grave della patologia e quindi di una maggiore

Tabella 1 Stime combinate e analisi per sottogruppi dell'associazione tra esposizione a PM₁₀ e ricoveri in ospedale o al Pronto Soccorso per asma in età pediatrica.

	n°	p [^] (regr)	OR (CI 95%)§
Tutti gli studi	23		1,018 (1,012; 1,024)
Continente		0,667	
Europa	10		1,016 (1,005; 1,027)
Altri continenti	13		1,019 (1,012; 1,026)
Durata		0,000*	
Durata ≤60 gg	5		1,017 (0,999; 1,034)
Durata >60 gg	18		1,018 (1,013; 1,024)

° Numero di studi inclusi nella meta-analisi; ^ p value nella metaregressione. La metaregressione è una tecnica che correla l'effetto dell'esposizione a una o più delle covariate identificate; * tra i 2 sottogruppi è stata evidenziata una differenza significativa; § odd ratio per l'esito in studio per un incremento di 10 mg/m³ nella concentrazione di PM₁₀.

Tabella 2 Stime combinate e analisi per sottogruppi dell'associazione tra esposizione a PM₁₀ e comparsa di sibili, o tosse in bambini asmatici o sintomatici.

	n°	p [^] (regr)	OR (CI 95%)§	n°	p [^] (regr)	OR (CI 95%)§
Tutti gli studi	43		1,034 (1,011; 1,057)	39		1,012 (0,998; 1,026)
Continente		0,018*			0,001*	
Europa	31		1,007 (0,974; 1,042)	33		0,998 (0,982; 1,013)
Altro continente	12		1,063 (1,032; 1,095)	6		1,054 (1,025; 1,084)
Popolazione		0,007*			0,000*	
Asmatici	13		1,072 (1,037; 1,108)	8		1,047 (1,023; 1,071)
Sintomatici	30		1,006 (0,974; 1,038)	31		0,993 (0,975; 1,012)
Durata		0,542			0,306	
≤2 mesi	15		1,029 (0,987; 1,072)	13		1,019 (0,993; 1,045)
>2 mesi	28		1,037 (1,008; 1,065)	26		1,007 (0,989; 1,024)

° Numero di studi inclusi nella meta-analisi; ^ p value nella metaregressione. La metaregressione è una tecnica che correla l'effetto dell'esposizione a una o più delle covariate identificate; * tra i 2 sottogruppi è stata evidenziata una differenza significativa; § odd ratio per l'esito in studio per un incremento di 10 mg/m³ nella concentrazione di PM₁₀.

risposta agli inquinanti atmosferici, mentre la minore suscettibilità può essere motivata dal fatto che l'assunzione di una terapia limita il rischio di comparsa della sintomatologia.

I risultati presentati, pur fornendo un quadro d'insieme sugli effetti respiratori a breve termine del particolato atmosferico nella popolazione pediatrica, non prendono in considerazione l'azione degli altri inquinanti presenti nell'ambiente di vita

e delle possibili interazioni di essi con il PM₁₀. Lo studio dell'eterogeneità apre importanti quesiti di ricerca, infatti dovrebbero essere progettati studi ad hoc rivolti alle popolazioni più suscettibili, e formulati protocolli di studio che prevedano l'arruolamento di una popolazione di bambini meno numerosa, ma più omogenea dal punto di vista clinico e farmacologico e periodi di *follow-up* più lunghi.

Bibliografia

1. Nyberg F, Pershagen G. *Epidemiologic studies on the health effects of ambient particulate air pollution*. Scand J Work Environ Health 2000; 26 (Suppl 1): 49-89.
2. Roemer W, Hoek G, Brunekreef B, et al. *Daily variations in air pollution and respiratory health in a multicentre study: the PEACE project. Pollution Effects on Asthmatic Children in Europe*. Eur Respir J 1998; 12: 1354-61.
3. Romeo E, De Sario M, Forastiere F, et al. *PM₁₀ exposure and asthma exacerbations in pediatric age: a meta-analysis of panel and time-series studies*. Epidemiol Prev 2006; 30 (4-5): 245-254. Review.
4. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, et al. *Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. Air Pollution and Health: a European Approach*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1860-1866.
5. White MC, Etzel RA, Wilcox WD, Lloyd C. *Exacerbations of childhood asthma and ozone pollution in Atlanta*. Environ Res 1994; 65: 56-68.

6. Atkinson RW, Anderson HR, Strachan DP, et al. *Short-term associations between outdoor air pollution and visits to accident and emergency departments in London for respiratory complaints.* Eur Respir J 1999; 13: 257-265.
7. Norris G, YoungPong SN, Koenig JQ, et al. *An association between fine particles and asthma emergency department visits for children in Seattle.* Environ Health Perspect 1999; 107: 489-493.
8. Gouveia N, Fletcher T. *Respiratory diseases in children and outdoor air pollution in Sao Paulo, Brazil: a time series analysis.* Occup Environ Med 2000; 57: 477-483.
9. Tolbert PE, Mulholland JA, MacIntosh DL, et al. *Air quality and pediatric emergency room visits for asthma in Atlanta, Georgia, USA.* Am J Epidemiol 2000; 151: 798-810.
10. Anderson HR, Bremner SA, Atkinson RW, et al. *Particulate matter and daily mortality and hospital admissions in the west midlands conurbation of the United Kingdom: associations with fine and coarse particles, black smoke and sulphate.* Occup Environ Med 2001; 58: 504-510.
11. Thompson AJ, Shields MD, Patterson CC. *Acute asthma exacerbations and air pollutants in children living in Belfast, Northern Ireland.* Arch Environ Health 2001; 56: 234-241.
12. Lee JT, Kim H, Song H, et al. *Air pollution and asthma among children in Seoul, Korea.* Epidemiology 2002; 13 (4): 481-484.
13. Lin M, Chen Y, Burnett RT, et al. *The influence of ambient coarse particulate matter on asthma hospitalization in children: case-crossover and time-series analyses.* Environ Health Perspect 2002; 110: 575-581.
14. Erbas B, Kelly AM, Physick B, et al. *Air pollution and childhood asthma emergency hospital admissions: estimating intra-city regional variations.* Int J Environ Health Res 2005; 15 (1): 11-20.
15. Romero-Placeres M, Mas-Bermejo P, Lacasana-Navarro M, et al. *Air pollution, bronchial asthma, and acute respiratory infections in minors, Habana City.* Salud Publica Mex 2004 May-Jun; 46 (3): 222-233.
16. Barnett AG, Williams GM, Schwartz J, et al. *Air pollution and child respiratory health: a case-crossover study in Australia and New Zealand.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171 (11): 1272-1278.
17. Peel JL, Tolbert PE, Klein M, et al. *Ambient air pollution and respiratory emergency department visits.* Epidemiology 2005; 16 (2): 164-174.
18. Pope CA 3rd, Dockery DW. *Acute health effects of PM10 pollution on symptomatic and asymptomatic children.* Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1123-1128.
19. Roemer W, Hoek G, Brunekreef B. *Effect of ambient winter air pollution on respiratory health of children with chronic respiratory symptoms.* Am Rev Respir Dis 1993; 147 (1): 118-124.
20. Romieu I, Meneses F, Ruiz S, et al. *Effects of air pollution on the respiratory health of asthmatic children living in Mexico City.* Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 300-307.
21. Gielen MH, van der Zee SC, van Wijnen JH, et al. *Department of Epidemiology and Public Health, Agricultural University of Wageningen, the Netherlands. Acute effects of summer air pollution on respiratory health of asthmatic children.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 2105-2108.
22. Romieu I, Meneses F, Ruiz S, et al. *Effects of intermittent ozone exposure on peak expiratory flow and respiratory symptoms among asthmatic children in Mexico City.* Arch Environ Health 1997; 52: 368-376.
23. Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, Street DH. *Symptoms in pediatric asthmatics and air pollution: differences in effects by symptom severity, anti-inflammatory medication use and particulate averaging time.* Environ Health Perspect 1998; 106: 751-761.
24. Vedal S, Petkau J, White R, Blair J. *Acute effects of ambient inhalable particles in asthmatic and nonasthmatic children.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 157 (4 Pt 1): 1034-1043.
25. Segala C, Fauroux B, Just J, et al. *Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris.* Eur Respir J 1998; 11: 677-685.
26. Boezen HM, van der Zee SC, Postma DS, et al. *Effects of ambient air pollution on upper and lower respiratory symptoms and peak expiratory flow in children.* Lancet 1999; 353: 874-878.

- 27.** Tiittanen P, Timonen KL, Ruuskanen J, et al. *Fine particulate air pollution, resuspended road dust and respiratory health among symptomatic children.* Eur Respir J 1999; 13: 266-273.
- 28.** van der Zee S, Hoek G, Boezen HM, et al. *Acute effects of urban air pollution on respiratory health of children with and without chronic respiratory symptoms.* Occup Environ Med 1999; 56: 802-812.
- 29.** Jalaludin BB, Chey T, O'Toole BI, et al. *Acute effects of low levels of ambient ozone on peak expiratory flow rate in a cohort of Australian children.* Int J Epidemiol 2000; 29: 549-557.
- 30.** Yu Q, Sheppard L, Lumley T, et al. *Effects of ambient air pollution on symptoms of asthma in Seattle-area children enrolled in the CAMP study.* Environ Health Perspect 2000; 108: 1209-1214.
- 31.** Ostro B, Lipsett M, Mann J, et al. *Air pollution and exacerbation of asthma in African-American children in Los Angeles.* Epidemiology 2001; 12: 200-208.
- 32.** Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, et al. *Association of asthma symptoms with peak particulate air pollution and effect modification by anti-inflammatory medication use.* Environ Health Perspect 2002; 110: A607-617.
- 33.** Just J, Segala C, Sahraoui F, et al. *Short-term health effects of particulate and photochemical air pollution in asthmatic children.* Eur Respir J 2002; 20: 899-906.
- 34.** Ward DJ, Roberts KT, Jones N. *Effects of daily variation in outdoors particulates and ambient acid species in normal and asthmatic children.* Thorax 2002; 57: 489-502.
- 35.** Mortimer KM, Neas LM, Dockery DW, et al. *The effect of air pollution on inner-city children with asthma.* Eur Respir J 2002; 19: 699-705.
- 36.** Delfino RJ, Gong H Jr, Linn WS, et al. *Asthma symptoms in Hispanic children and daily ambient exposures to toxic and criteria air pollutants.* Environ Health Perspect 2003; 111: 647-656.
- 37.** Slaughter JC, Lumley T, Sheppard L, et al. *Effects of ambient air pollution on symptom severity and medication use in children with asthma.* Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91: 346-353.
- 38.** Aekplakorn W, Loomis D, Vichit-Vadakan N, et al. *Acute effect of sulphur dioxide from a power plant on pulmonary function of children, Thailand.* Int J Epidemiol 2003; 32 (5): 854-861.
- 39.** Peacock JL, Symonds P, Jackson P, et al. *Acute effects of winter air pollution on respiratory function in schoolchildren in southern England.* Occup Environ Med 2003; 60 (2): 82-89.
- 40.** Jalaludin BB, O'Toole BI, Leeder SR. *Acute effects of urban ambient air pollution on respiratory symptoms, asthma medication use, and doctor visits for asthma in a cohort of Australian children.* Environ Res 2004; 95 (1): 32-42.
- 41.** Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T, et al. *Ambient air pollution and asthma exacerbations in children: an eight-city analysis.* Am J Epidemiol 2006; 164 (6): 505-517.
- 42.** Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, et al. *Association of asthma symptoms with peak particulate air pollution and effect modification by anti-inflammatory medication use.* Environ Health Perspect 2002; 110: A607-617.
- 43.** Peters A. *Short term effects of particulate air pollution on respiratory morbidity in asthmatic children.* Eur Respir J 1997; 10: 872-879.

Franca Rusconi

UO di Epidemiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer", Firenze

Inquinamento atmosferico e declino della funzionalità polmonare: un effetto anche a lungo termine?

Outdoor pollution and reduced lung function: is it also a long term effect?

Parole chiave: inquinamento atmosferico, funzionalità polmonare

Key words: *air pollution; lung function*

Riassunto. Vi sono studi che dimostrano un effetto a lungo termine dell'inquinamento atmosferico sulla funzionalità polmonare? La risposta potrebbe venire da uno studio pubblicato recentemente su una coorte di bambini seguiti fino all'inizio dell'età adulta che conferma dati di studi precedenti in cui la durata del follow-up era minore. L'esposizione cronica ad inquinanti atmosferici può causare una diminuzione della funzionalità polmonare che permane in età adulta e che può essere causa/concausa di patologia polmonare cronica. Ciò avviene anche per livelli di inquinanti non particolarmente elevati. Il fenomeno interessa tutti i bambini e non solo le categorie a rischio ed è possibile che, almeno in età pediatrica, sia in alcuni casi reversibile.

Accettato per la pubblicazione il 28 settembre 2007.

Corrispondenza: Dott.ssa Franca Rusconi, U.O. di Epidemiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Meyer", Via L. Giordano 13, 50132 Firenze; e-mail: frusconi@meyer.it

Introduzione

Numerosi lavori pubblicati negli anni '90 hanno dimostrato come l'esposizione a episodi acuti di inquinamento atmosferico sia associata a una diminuzione acuta e apparentemente reversibile della funzionalità polmonare (1).

La domanda a cui dobbiamo rispondere ora è se e quanto ripetuti episodi acuti e, soprattutto, un'esposizione cronica ad inquinanti possa portare ad una diminuzione persistente della funzionalità polmonare. Alcuni studi trasversali, condotti in Europa, Asia e America del Nord a partire dalla fine degli anni '80, hanno valutato l'impatto dell'inquinamento atmosferico sulla funzionalità polmonare e sullo sviluppo del polmone in età pediatrica (1, 2). Gli studi trasversali, tuttavia, per la loro stessa natura valutano sia l'esposizione che la malattia ad un dato tempo e non possono quindi

dimostrare un nesso causale. Nello specifico sono basati sull'assunto che i più bassi livelli di funzionalità polmonare nei bambini maggiormente esposti ad inquinanti derivino da una esposizione cronica agli stessi. La presenza di un nesso causale va invece ricercata con studi longitudinali (prospettici).

Recentemente è stato pubblicato sul *New England Journal of Medicine* uno studio che dimostra una significativa associazione inversa tra livelli di inquinanti atmosferici e indici di funzionalità polmonare in una coorte di soggetti seguiti prospetticamente dai 10 ai 18 anni di età (3). Lo studio di Gauderman e coll. è un'estensione per 8 anni del *follow-up* di 1759 bambini reclutati a 10 anni di età nel primo degli studi di coorte californiani, il Children's Health Study (4) in 12 diverse zone della California. Lo studio conferma ed estende i

risultati del primo studio, ossia una significativa diminuzione di crescita del volume espiratorio forzato nel primo secondo della manovra di espirazione forzata (FEV_1), del massimo flusso espiratorio a metà della espirazione forzata (MMEF), e della capacità polmonare forzata (FVC), per l'esposizione ad un set di inquinanti: biossido di azoto (NO_2), vapori acidi che includono sia acidi inorganici (nitrico e idrocloridrico) che acidi organici (formico ed acetico), particolato di diametro inferiore a $2,5 \mu m$ ($PM_{2,5}$) e carbone elementare. Le associazioni più importanti sono state osservate per il VEMS con, ad esempio, una differenza media di crescita tra i bambini che vivevano nella località con più bassi livelli di NO_2 rispetto a quelli della località con più alti livelli, di 101 ml. La dimensione dell'effetto sulla crescita polmonare è rilevante e sovrapponibile a quella riportata per l'esposizione a fumo passivo. Questo rimando al fumo è importante perché il fumo è un inquinante molto ben studiato; numerosi dati dimostrano come l'esposizione al fumo possa interferire con lo sviluppo del polmone sia durante la vita intrauterina (fumo materno in gravidanza) che nei primissimi anni di vita. L'esposizione a fumo passivo e il fumo attivo durante l'infanzia e l'adolescenza riducono la velocità di crescita del polmone e il massimo livello raggiunto alla fine dello sviluppo, e cioè all'inizio dell'età adulta. Una persistente diminuita funzionalità polmonare all'inizio dell'età adulta,

a sua volta, è fattore di rischio per complicanze respiratorie (bronchite acuta e cronica ad esempio) negli anni successivi e si accompagna ad un aumento di mortalità (5). Se quanto dimostrato per il fumo fosse vero anche per l'inquinamento atmosferico, gli effetti sulla salute non solo in età pediatrica potrebbero essere rilevanti.

Ritornando ai dati, lo studio sul *New England Journal of Medicine* segue e conferma i risultati di altri studi di coorte, condotti in Europa e in California, che hanno seguito per periodi di tempo più brevi (3-4 anni) delle coorti di bambini che abitavano in aree con livelli considerevolmente diversi di inquinanti (ad esempio aree rurali e aree cittadine) (*Tabella 1*). L'associazione tra indici di funzionalità polmonare e diversi tipi di inquinanti, sia gassosi che particolati (ozono, NO_2 , vapori acidi, particolato di diametro $< 10 \mu m$ [PM_{10}] o a $2,5 \mu m$ [$PM_{2,5}$], carbone elementare) è stata controllata per l'effetto di confondenti che possono a loro volta influenzare la crescita e lo sviluppo del polmone quali ad esempio il sesso, la presenza di atopia, l'esposizione a fumo di tabacco, il livello di funzionalità polmonare basale, la crescita del bambino.

Negli studi eseguiti in California su due diverse coorti di bambini è stato anche riscontrato che nei bambini che trascorrevano un maggior numero di ore all'aria aperta l'effetto dell'inquinamento sulla funzionalità polmonare era maggiore (4, 8); questi dati confermano quelli di studi precedenti che

Tabella 1 Studi prospettici di coorte su inquinamento atmosferico e funzionalità polmonare in età pediatrica.

Riferimento bibliografico	Località	Bambini studiati	Anni di follow-up	Inquinanti e indici di funzionalità polmonare per cui è dimostrata associazione inversa
Frischer, et al., 1999 (6)	Austria	1150	3	Ozono e FEV_1 , FVC
Horack, et al., 2002 (7)	Austria	975	4	Ozono, NO_2 e FEV_1 , FVC; PM_{10} e FEV_1 , MEF 25-75
Iorst, et al., 2004 (9)	Austria e Germania	2153	3,5	Ozono e FEV_1 , FVC; riduzione reversibile
Gauderman, et al., 2000 (4)	California	3035	4	NO_2 , vapori acidi, $PM_{2,5}$, PM_{10} , e FEV_1 , FVC, MMEF
Gauderman, et al., 2002 (8)	California	1678	4	Ozono, NO_2 , vapori acidi $PM_{2,5}$, elemental carbon, e FEV_1 , FVC, MMEF, PEF
Gauderman, et al., 2004 (3)	California	1759	8	NO_2 , vapori acidi $PM_{2,5}$, elemental carbon e FEV_1 , FVC, MMEF

avevano mostrato un eccesso di sintomi respiratori in bambini che trascorrono più ore all'aperto e suggeriscono come i bambini, anche per le loro abitudini di vita, possano essere particolarmente vulnerabili agli effetti negativi dell'inquinamento atmosferico. La rilevanza clinica di questi studi si può facilmente comprendere. I polmoni vanno incontro durante tutta l'infanzia e l'adolescenza ad uno sviluppo che si conclude intorno ai 20-25 anni e che è ben documentato da alcuni indici di funzionalità polmonare. La funzionalità polmonare rimane quindi stabile per circa 10 anni e poi inizia a diminuire con l'aumentare dell'età. Nel recente studio di Gauderman e coll. (3) l'età dell'ultimo controllo è di 18 anni ed è altamente improbabile che i danni osservati possano essere reversibili. Si può quindi ragionevolmente ipotizzare, appunto come dimostrato per il fumo, che questa persistente diminuita funzionalità polmonare sia fattore di rischio per complicanze respiratorie (bronchite acuta e cronica ad esempio) nell'età adulta. Inoltre, il fatto che le associazioni descritte siano state osservate per entrambi i sessi, per soggetti con e senza asma e per fumatori e non fumatori suggerisce che l'effetto dell'inquinamento atmosferico sullo sviluppo del polmone riguarda la gran parte dei bambini e non, come si potrebbe pensare, dei gruppi di bambini a particolare rischio. Ciò significa che, anche se l'effetto dell'inquinamento atmosferico sulla funzionalità polmonare fosse mediamente non particolarmente rilevante, il fatto che tutti i bambini siano potenziali soggetti a rischio ha delle ricadute pratiche evidenti per quanto attiene decisioni individuali e interventi di sanità pubblica.

Ma gli effetti dell'inquinamento sulla funzionalità polmonare, per lo meno in età pediatrica, possono essere reversibili se i bambini respirano meno inquinanti o per un miglioramento della qualità dell'aria nella zona di residenza o perché si sono trasferiti in zone meno inquinate?

Nella Germania dell'Est (ex Repubblica Democratica) nel periodo successivo alla riunificazione, ossia negli anni che vanno dal 1992 al 1999, vi è stata una sostanziale diminuzione di livelli di particolato totale sospeso e di biossido di zolfo (SO_2). In quel periodo due studi successivi in almeno 2500 bambini di 11-14 anni hanno documentato un parallelo aumento della FVC e del FEV, oltre che un miglioramento dei sintomi respiratori (10, 11). Lo studio più informativo per rispondere alla domanda è il già citato Children's Health Study, uno degli studi di coorte californiani, e quindi uno studio prospettico, in cui è stato dimostrato un miglioramento della funzionalità polmonare nei bambini che si sono trasferiti con le loro famiglie in aree con livelli più bassi di PM_{10} e, di converso, un peggioramento in bambini che si sono trasferiti in aree a maggior inquinamento (12).

Come possiamo concludere? Gli studi sull'effetto dell'esposizione cronica ad inquinanti sulla funzionalità polmonare sono ancora pochi, condotti spesso dagli stessi gruppi di ricercatori, e questo potrebbe non convincere completamente. Tuttavia, soprattutto i più recenti, sono studi ben condotti, e dimostrano effetti che sono clinicamente rilevanti. La plausibilità biologica per un danno degli inquinanti atmosferici sulla crescita e lo sviluppo del polmone esiste. Dal momento che molti bambini sono esposti ad elevati livelli di inquinanti, pensiamo alle nostre città ma anche a zone del mondo dove l'industrializzazione e l'urbanizzazione sono molto più recenti e "selvagge", e che, comunque, anche livelli di inquinanti ritenuti nel *range* di normalità possono essere dannosi, è importante che anche la comunità scientifica e, nello specifico, chi si occupa di pneumologia pediatrica, non voglia attendere troppe evidenze prima di prendere una posizione, come in passato è stato invece fatto per il fumo (13).

Bibliografia

1. Weiland S, Forastiere F. *The impact of air pollution on asthma and allergies in children*. In: "Effects of air pollution on children's health and development. A review of the evidence". WHO 2005; 70-107.
2. Skerret PJ, Walters D, Gilliland F. *Development of lung function*. In: "Effects of air pollution on children's health and development. A review of the evidence". WHO 2005; 108-130.
3. Gauderman WJ, Avol E, Vora H, et al. *The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age*. *New Engl J Med* 2004; 351: 1057-1067.
4. Gauderman WJ, McConnell R, Gilliland F, et al. *Association between air pollution and lung function growth in southern California children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1383-1390.
5. Samet JM, Lange P. *Longitudinal studies of active and passive smoking*. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (6 part 2): S 257-265.
6. Frischer T, Studnicka M, Gartner C, et al. *Lung function growth and ambient ozone: a three years population study in school children*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 390-396.
7. Horak F Jr, Studnicka M, Gartner C, et al. *Particulate matter and lung function growth in children: a 3-yr follow-up study in Austrian schoolchildren*. *Eur Respir J* 2002; 19: 838-845.
8. Gauderman WJ, Gilliland F, Vora H, et al. *Association between air pollution and lung function growth in southern California children. Results from a second cohort*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 76-84.
9. Ithorts G, et al. *Long and medium-term ozone effects on lung growth including a broad spectrum of exposure*. *Eur Respir J* 2004; 23: 292-299.
10. Frye C, et al. *Association of lung function with declining ambient air pollution*. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111: 383-387.
11. Heinrich J, et al. *Improved air quality in reunified Germany and decreases in respiratory symptoms*. *Epidemiology* 2002; 13: 394-401.
12. Avol EL, Gauderman WJ, Tan SM, et al. *Respiratory effects of relocating to areas of differing air pollution Studio prospettico di coorte sugli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla funzionalità polmonare*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2067-2072.
13. Eisner MD, Forastiere F. *Passive smoking, lung function and public health*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1184-1185.

Giovanna Berti

Epidemiologia Ambientale Arpa Piemonte

Inquinamento atmosferico: vi è un'interazione con gli aeroallergeni ambientali?

Air pollution: does aeroallergen exposure modify the association between pollutants and respiratory health?

Parole chiave: disturbi respiratori, inquinamento atmosferico, polline

Key words: respiratory disorders, air pollution, pollen

Riassunto. I trend in aumento per la prevalenza di malattie respiratorie allergiche, registrati soprattutto nelle aree urbane, potrebbero avere una parziale spiegazione nell'aumentata risposta IgE-mediata agli aeroallergeni in concomitanza di infiammazione delle vie aeree favorita dai composti chimici presenti in atmosfera. Diversi i meccanismi di interazione indagati a questo proposito. In ultima analisi importanti cambiamenti in atto (nel clima, nelle emissioni da traffico veicolare, nella composizione dello smog fotochimico, nei livelli di pollinazione...) sono chiamati in causa. Questi parametri ambientali infatti, presi singolarmente o combinati tra loro, avrebbero l'effetto di produrre una maggiore sensibilizzazione nella popolazione generale. Da un punto di vista epidemiologico e per una corretta sorveglianza è prioritario lo studio di tali interazioni a livello di popolazione.

Accettato per la pubblicazione il 28 settembre 2007.

Corrispondenza: Dott.ssa Giovanna Berti, Epidemiologia Ambientale Arpa Piemonte,
Via Sabaudia 164, 10095 Grugliasco (TO); e-mail: g.berti@arpa.piemonte.it

Autorevoli revisioni documentano come numerosi studi abbiano rilevato rischi per la salute in relazione ai livelli correnti di inquinamento atmosferico delle aree urbane (1, 2). Le evidenze depongono nel complesso per un'associazione di natura causale, anche se la ricerca è ancora aperta alla individuazione dei peculiari meccanismi d'azione e degli agenti responsabili degli effetti tossici. In queste analisi sono emersi in modo molto chiaro rischi maggiori in relazione ad esposizione agli inquinanti nella stagione calda, in cui sono presenti in atmosfera elevate concentrazioni di granuli pollinici con elevata capacità allergenica.

Alcune recenti *survey* condotte sulla sintomatologia respiratoria ed allergica dimostrerebbero, in generale, un arresto nella crescita della prevalenza di asma

ma un incremento della prevalenza delle allergie, sia in età pediatrica (3) sia in età adulta (4) nel nostro Paese e percentuali più elevate nelle aree urbane, dove maggiore è la concentrazione degli inquinanti. Stiamo assistendo, di pari passo con una sempre maggiore esposizione ad uno "stile di vita occidentale", ad un incremento della suscettibilità della popolazione alle allergie? Tra i possibili determinanti che possono essere chiamati in causa (5), compare il ruolo delle esposizioni ambientali. Senza la pretesa di fornire esaustive spiegazioni, è quindi interessante interrogarsi sulla azione che i composti chimici (inquinanti) eserciterebbero agendo in concomitanza con gli allergeni aerodispersi (polline, spore fungine e particelle paucimicroniche di origine biologica).

Se gli effetti degli inquinanti sono stati approfonditi soprattutto tramite l'utilizzo di analisi di serie temporali, solo una quota minore di ricerche ha utilizzato questo tipo di approccio per l'analisi degli effetti degli aeroallergeni. Alcuni studi hanno incluso i pollini e/o le spore fungine quali potenziali confondenti nell'associazione con l'inquinamento atmosferico nel complesso (6-8), altri sono stati disegnati specificatamente per investigare gli effetti degli aeroallergeni, con particolare riguardo alla patologia asmatica, in alcuni casi focalizzandosi sui ricoveri in emergenza (9). Tobias e collaboratori, in uno studio condotto nella città di Madrid rilevano che i pollini con capacità allergeniche sono associati in modo statisticamente significativo con i ricoveri d'urgenza per asma (10). Le conclusioni di questi studi non sono tuttavia concordi e tale inconsistenza può essere dovuta o all'assenza di associazione o a potenziali problemi metodologici associati con il disegno di studio (11); la curva dose-risposta per l'effetto dei pollini non è infatti ben conosciuta e le loro distribuzioni altamente asimmetriche, con picchi ristretti a periodi dell'anno relativamente brevi, presentano non poche problematiche in termini di modellazione statistica. Nella pratica clinica il polline è comunque un noto fattore in grado di scatenare sintomatologia allergica, in particolare rinite ed asma. È interessante comprendere se l'azione esercitata dagli allergeni può in qualche modo essere modulata dalla presenza in atmosfera di composti chimici tossici, interazione che può anche essere vista in modo esattamente simmetrico. Le concentrazioni dei principali inquinanti in atmosfera in Italia non sono certamente in aumento, ma si assiste ad un cambiamento nella composizione delle miscele, con un forte contributo delle emissioni generate dai processi di combustione legati al traffico autoveicolare, soprattutto particolato incombusto dei motori diesel (DEP, diesel exhaust particulate). Da un punto di vista di Sanità Pubblica si assiste quindi ad uno spostamento dell'attenzione verso la pericolosità delle frazioni sempre più fini di particolato e dei composti secondari di origine fotochimica, quindi in grado di essere influenzati dalla temperatura (come l'ozono O_3). Tra le ipotesi avanzate, il polline aerodisperso potrebbe esercitare il suo effetto in quanto componente biologicamente attiva del particolato *coarse*; esso inoltre dimostra delle correlazioni nel tempo con il numero di particelle vegetali molto più piccole (e veicolanti molecole allergeniche) in

grado di giungere in profondità nell'apparato respiratorio; d'altro canto l'inquinamento atmosferico potrebbe creare condizioni cliniche favorevoli all'azione degli allergeni, veicolare gli stessi nelle vie aeree oppure essere in grado di modificare sostanzialmente il polline da un punto di vista biomolecolare (12). La letteratura fornisce gli elementi per approfondire questi aspetti.

Passando in rassegna gli studi che hanno affrontato la nocività del polline, va citato per rilevanza uno studio di serie temporali condotto in Olanda che ha trovato una forte associazione tra la variazione giornaliera di concentrazione di pollini in atmosfera ed i decessi determinati da malattie cardiovascolari, BPCO e polmoniti (13) con una consistente relazione dose-risposta, specialmente per alcune famiglie (*Poaceae* e *Betulaceae*). Il modello prendeva in considerazione anche le concentrazioni degli agenti inquinanti atmosferici e non ha evidenziato un confondimento dovuto all'azione dell'inquinamento. L'ipotesi avanzata dai ricercatori si basa sulla associazione tra la presenza di marker di allergia (eosinofilia e *skin prick test* positivi in soggetti con FEV_1 basso) ed eccessi di mortalità, per cause cardiovascolari e per BPCO, osservata in uno studio di coorte. Se tali marker, che sono piuttosto diffusi in popolazione, rappresentano fattori di rischio per una minor sopravvivenza, esacerbazioni dell'infiammazione allergica provocata da alti livelli di pollini potrebbero precipitare le condizioni di stato di salute in pazienti già affetti da patologie cardiovascolari, BPCO o polmonite. In questo caso i pollini, solitamente considerati per le potenzialità allergeniche, potrebbero invece esercitare effetti più preoccupanti. Tale risultato non sarebbe più stato replicato in letteratura.

I pollini ovviamente rappresentano i veicoli principali degli allergeni pollinici, ma particelle paucimicroniche diverse dai granuli pollinici e dalle spore fungine, di derivazione vegetale, contengono anch'esse concentrazioni allergeniche significative e possono essere facilmente disseminate in atmosfera (14). Elevate concentrazioni di allergeni sono rilevabili nelle polveri con diametro inferiore ai $10 \mu m$ (PM_{10}) e nel particolato più fine ($<2,5 \mu m$), ritenuti i responsabili degli effetti avversi sulla salute dell'uomo, non solo di tipo respiratorio. Queste particelle paucimicroniche correlano nel tempo con l'andamento delle concentrazioni in atmosfera del polline (15). Se l'ipotesi è quella di un incremento delle risposte acute agli allergeni in seguito ad esposizione ad

inquinamento atmosferico, i dati depongono per la possibilità che i composti chimici disseminati in atmosfera provochino un aumento della permeabilità epiteliale, facilitando processi di infiammazione e di aumentato stress ossidativo delle vie aeree (12). Esistono inoltre molte segnalazioni di modificazioni degli allergeni, con aumento del potenziale allergenico, indotte dalla presenza in atmosfera di composti in grado di addurre tali modifiche.

In un lavoro sperimentale pubblicato da Franze e collaboratori nel 2005 combinazioni di biossido di azoto (NO₂) ed ozono sono state in grado di nitrosilare proteine contenute nelle pareti del polline. Tali modificazioni sarebbero influenzate dalle concentrazioni utilizzate: concentrazioni analoghe a quelle che compongono lo "smog estivo" delle aree urbane porterebbero a modifiche delle proteine sulla superficie del granulo pollinico nel giro di poche ore (16). Resta ancora da dimostrare, anche se esistono alcuni dati preliminari a riguardo, un maggiore potenziale allergenico delle proteine così modificate.

Analogamente uno studio condotto a Napoli (17) ha confrontato gli andamenti dei livelli d'ozono e delle concentrazioni polliniche di *Parietaria* (responsabile dell'insorgenza di sintomi allergici respiratori in oltre il 30% dei residenti). Secondo meccanismi ancora non chiariti, i soggetti sensibilizzati agli allergeni di pollini esposti alla costante presenza di ozono in atmosfera avrebbero una soglia più bassa per l'insorgenza di sintomi allergici (rinocongiuntivite) rispetto ai soggetti allergici non esposti a tale inquinante, in linea con molti dati in letteratura. In un altro studio si è appurato che l'estratto pollinico di *Parietaria* tenuto a contatto con i gas da auto a benzina non catalizzata presentava una potenza allergenica maggiore rispetto a quello non esposto agli inquinanti. Inoltre l'estratto allergenico esposto all'ecodiesel manifestava una potenza allergenica minore soltanto alla benzina non catalitica, e maggiore di tutti gli altri estratti (17).

Il recente documentato incremento delle concentrazioni di anidride carbonica (CO₂) in atmosfera, potrebbe avere come risultato quello di

determinare aumenti nella produzione di polline; questo è stato dimostrato sperimentalmente (18) ed osservato in natura (19) per il polline di *Ambrosia artemisiifolia*, una specie appartenente alla famiglia delle *Compositae*, con potente allergenicità. Recenti lavori dimostrano che le concentrazioni di *Amb a 1* (Antigene E) sulle pareti del polline aumentano in funzione delle concentrazioni di CO₂ (20). Molti altri fattori influenzano l'espressione degli allergeni e sono note oscillazioni anche notevoli da un anno all'altro. Tuttavia, la dimostrazione che le concentrazioni di CO₂ siano in grado di alterare la produzione e il potenziale allergenico del polline pone importanti implicazioni per i soggetti allergici.

In senso lato anche le variazioni climatiche sono in grado di influenzare il ciclo vegetativo delle piante, agendo sul rilascio del polline, alterando sia l'intensità di emissione che la lunghezza del periodo di pollinazione. Questo implicherebbe con tutta probabilità un incremento nella prevalenza dei soggetti sensibilizzati e sintomatici, con una durata maggiore dei disturbi clinici ed una possibile esacerbazione dei sintomi.

Dal punto di vista epidemiologico è prioritario sottoporre a verifica l'eventualità che le interazioni menzionate siano in grado di esercitare un'azione a livello di popolazione, pianificando studi prospettici e di qualità. In ogni caso, valutazioni di lungo periodo concernenti l'epidemiologia delle malattie respiratorie e allergiche non possono prescindere dalle risultanze di queste e di future ricerche analoghe riguardanti importanti determinanti ambientali. Notevoli cambiamenti climatici e modifiche nella composizione delle miscele in atmosfera sono in atto ed interessano in modo principale le aree urbane. Le esposizioni nei primi anni di vita a fattori ambientali correlabili con le patologie respiratorie allergiche e con l'asma sono ritenute in letteratura importanti fattori di rischio per la salute respiratoria dell'individuo. Risulterà quindi necessario indagare se le interazioni qui suggerite potranno determinare importanti cambiamenti nella prevalenza di queste patologie nelle popolazioni attualmente in età pediatrica.

Bibliografia

1. Brunekreef B, Holgate ST. *Air pollution and health*. Lancet 2002; 360: 1233-1242.
2. Pope CA III, Dockery DW. *Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect*. J Air Waste Manag Assoc 2006; 56: 709-742.
3. Galassi C, De Sario M, Forastiere F (eds). *SIDRIA-2*. Epidemiol Prev 2005; 29 (Suppl): 1-96.
4. Verlato G, Corsico A, Villani S, et al. *Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 1232-1238.
5. Wong GW, Von Mutius E, Douwes J, Pearce N. *Environmental determinants associated with the development of asthma in childhood*. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10 (3): 242-251.
6. Jones GN, Sletten C, Mandry C, et al. *Ozone level effect on respiratory illness: an investigation of emergency department visits*. South Med J 1995; 88: 1049-1056.
7. Anderson HR, Ponce de Leon A, Bland JM, et al. *Air pollution, pollens, and daily admissions for asthma in London 1987-92*. Thorax 1998; 53: 842-848.
8. Garty BZ, Kosman E, Ganor E, et al. *Emergency room visits of asthmatic children, relation to air pollution, weather, and airborne allergens*. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 563-570.
9. Rosas I, McCartney HA, Payne RW et al. *Analysis of the relationships between environmental factors (aeroallergens, air pollution, and weather) and asthma emergency admissions to a hospital in Mexico City*. Allergy 1998; 53: 394-401.
10. Tobias A, Galan I, Banegas JR. *Non-linear short-term effects of airborne pollen levels with allergenic capacity on asthma emergency room admissions in Madrid, Spain*. Clin Exp Allergy 2004; 34: 871-878.
11. Atkinson RW, Strachan DP. *Role of outdoor aeroallergens in asthma exacerbations: epidemiological evidence*. Thorax 2004; 59: 277-278.
12. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgate S. *Environmental risk factors and allergic bronchial asthma*. Clin Exp Allergy 2005; 35 (9): 1113-1124.
13. Brunekreef B, Hoek G, Fischer P, Spieksma FThM. *Relation between airborne pollen concentrations and daily cardiovascular and respiratory-disease mortality*. Lancet 2000; 355: 1517-1518.
14. D'Amato G. *Urban air pollution and plant-derived respiratory allergy*. Clin Exp Allergy 2000; 30: 628-636.
15. Spieksma FThM, Nikkels AH. *Similarity in seasonal appearance between atmospheric birch pollen grains and allergen in paucimicronic, size-fractionated ambient aerosol*. Allergy 1999; 54: 235-241.
16. Franze T, Weller MG, Niessner R, Poschl U. *Protein nitration by polluted air*. Environ Sci Technol 2005; 39: 1673-1678.
17. D'Amato G, Bonini S, Bosquet J, et al. *Pollinosis 2000: global approach*. Naples, Italy JGC Editions 2001.
18. Wayne P, Foster S, Connolly J, et al. *Production of allergenic pollen by ragweed (Ambrosia Artemisiifolia L.), in increased in CO₂-enriched atmospheres*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 88: 279-282.
19. Ziska LH, Gebhard DE, Frenz DA, et al. *Cities as harbingers of climate change: common ragweed, urbanisation and public health*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 290-295.
20. Singer BD, Ziska LH, Frenz DA, et al. *Increasing Amb a 1 content in common ragweed (Ambrosia artemisiifolia) pollen as a function of rising atmospheric CO₂ concentration*. Functional Plant Biology 2005; 32: 667-670.

Francesca Bruni, Linda Balanzoni, Veronica Amonti, Attilio L. Boner

Clinica Pediatrica, Università di Verona

Le muffe: quali e perché possono essere dannose

Fungi: which ones could be pathogens and why

Parole chiave: funghi, *Alternaria*, *Aspergillus fumigatus*, ABPA, rinite allergica, asma, dermatite atopica, polmonite da ipersensibilità
Key words: molds, *Alternaria*, *Aspergillus fumigatus*, ABPA, allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, hypersensitivity pneumonitis

Riassunto. I funghi sono organismi inferiori del regno vegetale. Gli esseri umani possono presentare reazioni avverse nei confronti di tali organismi, allergiche e non, come conseguenza dell'esposizione agli stessi. Le manifestazioni allergiche comprendono: rinocongiuntivite, asma, sinusite, broncopolmonite allergica da *Aspergillus*, polmonite da ipersensibilità e dermatite atopica. Tuttavia, non tutti i funghi esercitano un'azione patogena ed alcuni sono commensali del tratto gastroenterico e/o della vagina.

Accettato per la pubblicazione il 28 settembre 2007.

Corrispondenza: Dott.ssa Francesca Bruni, Clinica Pediatrica, Università di Verona, Piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona; e-mail: francibruni@yahoo.it

Introduzione

I funghi sono organismi inferiori del regno vegetale distribuiti in modo ubiquitario nell'ambiente esterno ed interno in concentrazioni estremamente variabili a seconda delle condizioni climatiche e delle caratteristiche di costruzione delle abitazioni.

L'esposizione fungina all'interno d'ambienti chiusi avviene in due modi: attraverso l'infiltrazione di spore provenienti dall'esterno quali ad esempio *Alternaria* e *Cladosporium* ed attraverso la crescita spontanea di muffe quali ad esempio: *A. fumigatus*, *Penicillium chrysogenum*, e *Fusarium* negli ambienti interni.

I funghi sono agenti che possono essere causa di infezioni della cute, delle vie aeree, dei seni nasali e delle unghie. Molte di queste infezioni quali ad esempio il mughetto o il piede dell'atleta seppur di modesta importanza clinica possono essere croniche e ricorrenti ed in tali situazioni si rende necessaria una attenta valutazione dei possibili fattori predisponenti. Essere soggetti a tali infezioni, anche se non comporta gravi danni per

l'organismo, costituisce in ogni modo una fonte cronica d'esposizione agli allergeni (1).

Gli esseri umani possono presentare reazioni avverse, allergiche e non, come conseguenza dell'esposizione a funghi o muffe. Le manifestazioni allergiche comprendono: rinocongiuntivite, asma, sinusite, dermatite atopica (DA), broncopolmonite allergica da *Aspergillo* e polmonite da ipersensibilità. Le forme infettive possono interessare diversi organi inclusi cute e polmoni e possono risultare fatali soprattutto nei soggetti immunodepressi. Non tutti i funghi tuttavia esercitano un'azione patogena ed alcuni sono commensali del tratto gastroenterico e/o della vagina basti considerare ad esempio la *Candida albicans*. Inoltre, alcuni antigeni fungini sembrano essere in grado di generare risposte auto-immunitarie cross-reattive. Per esempio, *Asp f6* (una superossido dismutasi manganese-dipendente - MnSOD) è strettamente correlata con il corrispettivo enzima umano generando così una risposta allergica autopertuantesi (1). Ed ancora, nei soggetti

asmatici allergici ad *A. fumigatus* è stata dimostrata una cross-reattività tra le proteine d'*A. fumigatus* MnSOD fungine ed umane (2).

Funghi, asma e rinite

I funghi hanno la capacità di indurre e di perpetuare l'asma servendosi di molti meccanismi: sono presenti nell'aria e possono colonizzare il corpo umano per lunghi periodi; possono danneggiare le vie aeree attraverso la produzione di tossine, proteasi e Composti Organici Volatili (VOCs); sono fonte di una vasta gamma d'allergeni che presentano numerose similitudini con le proteine eucariotiche umane con la potenzialità di indurre risposte immunitarie auto-reattive.

L'ipersensibilità ai funghi condiziona la severità dell'asma. Tra i pazienti con asma persistente che richiedono visite specialistiche il 20-25% ha livelli elevati d'IgE per *Aspergillo*, *Alternaria* o altre muffe (3).

L'allergene dell'*Alternaria* è l'unico allergene, oltre a quelli dell'ambiente domestico, ad essere associato in maniera indipendente all'aumento d'incidenza d'asma nei bambini di età scolare ed inoltre, chi è sensibilizzato nei confronti di questa muffa, ha una probabilità maggiore di sviluppare asma persistente rispetto a chi non lo è (4).

Negli USA è stata riportata una percentuale di bambini con *skin prick test* positivi per *Alternaria* del 38,3% (5). In Italia, i soggetti sensibilizzati all'*Alternaria* sono significativamente in maggioranza nelle isole (Cagliari 29,3%) rispetto all'entroterra (Torino 1,8%). Inoltre, il 79,9% dei pazienti che presenta positività per tale muffa è affetto da rinite mentre il 53,3% da asma (6). Comunque, reattività bronchiale, respiro sibilante e il ricorso al broncodilatatore aumentano significativamente di pari passo all'aumentare delle concentrazioni di spore fungine nell'aria in particolar modo nei bambini sensibilizzati ancora una volta nei confronti dell'*Alternaria* ($p=0,01$) (7).

Analogamente è stato dimostrato che le visite di pronto soccorso per problemi asmatici aumentano dell'8,8% a causa d'esposizione fungina (8). Inoltre, il numero di ricoveri per asma è correlato positivamente al numero e al diametro dei pomfi misurati con test cutanei per antigeni fungini ($r=0,60$ $p<0,0001$) e meno significativamente al numero e alle dimensioni dei pomfi per antigeni non fungini ($r=0,34$ $p=0,0005$) (9). Infatti, i ricoveri ospedalieri per problemi asmatici in pazienti tra i 16 e i 40 anni, sono

più comuni nelle stagioni ricche di spore fungine (da luglio ad ottobre) (9). La stagione fungina è infatti quella estiva-autunnale; in tali periodi dell'anno, i livelli di spore possono essere 1000 volte maggiori rispetto a quelli dei pollini. In particolare la sensibilizzazione all'*Alternaria* si associa ad un incremento di circa 200 volte del rischio d'arresto respiratorio e di asma asfittico improvviso (OR 189,5) (10).

Per quanto riguarda la rinite allergica è stato osservato che la presenza nelle abitazioni domestiche d'alti livelli di concentrazione di muffe può predisporre i bambini con familiarità per asma o allergie a sviluppare rinite allergica (11). Si è visto inoltre che le visite ambulatoriali per rinocongiuntivite aumentano del 10% nelle giornate in cui le spore fungine dei basidiomiceti raggiungono la soglia di 551/m (3, 12).

Funghi ed aspergilloso broncopolmonare allergica (ABPA)

L'ABPA è una patologia delle vie aeree che complica l'asma e la fibrosi cistica. Si tratta della più comune forma di broncopolmonite allergica da funghi e, di solito, è attribuibile all'*Aspergillus fumigatus* (*Af*) (13).

L'ABPA è più diffusa di quanto si possa immaginare: è stata identificata nell'1-2% degli asmatici cronici e in più dell'10% dei pazienti affetti da fibrosi cistica (14, 15). Si tratta di una patologia che può insorgere durante l'infanzia o l'adolescenza, ma che può rimanere latente o non riconoscibile per anni. Gli infiltrati polmonari che la contraddistinguono tendono a comparire con il progredire della malattia, ma sono transitori e per tale motivo possono sfuggire alle indagini radiologiche (16). Tutti i soggetti affetti da ABPA presentano positività agli SPT per *Aspergillus fumigatus*; un risultato negativo ai test cutanei, se eseguiti correttamente, può essere sufficiente per escludere la diagnosi d'ABPA. Al contrario, il reperto di sensibilizzazione nei confronti d'*Af* non può da solo darci certezza diagnostica; infatti, solo una piccola percentuale di soggetti asmatici o affetti da fibrosi cistica con SPT positivi per *Af* sviluppa ABPA (17).

Nonostante l'*Aspergillus* sia l'agente eziopatologico più frequentemente implicato nell'insorgenza d'ABPA, si sono occasionalmente osservati altri casi di broncopolmonite allergica presentanti caratteristiche clinico-radiologiche simili a quelle dell'ABPA causate da altre specie fungine quali: *Stemphylium lanuginosum*, *Helminthosporium*,

Candida, *Curvularia*, *Schizophyllum commune*, *Dreschlera hawaiiensis*, *Fusarium casinfectum* e altre specie d'*Aspergillus*: *A. niger*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. oryzae* o *A. glaucus* (18).

L'ABPA insorge in soggetti asmatici o affetti da fibrosi cistica predisposti all'atopia. Reperto caratteristico è la tosse produttiva con espettorato bruno-dorato, mentre, all'esame obiettivo si riscontrano respiro sibilante e crepitii respiratori. Un terzo dei pazienti può presentare assenza di sintomatologia pur avendo aree di consolidamento polmonare evidenti all'esame radiologico del torace (19) tuttavia, i riscontri all'Rx possono essere, come già detto, transitori.

Reperti tipici d'ABPA per ciò che riguarda la diagnostica di laboratorio sono: eosinofilia generalmente superiore a $1000/\text{mm}^3$, l'individuazione nell'espettorato indotto dei miceli fungini e di un gran numero d'eosinofili in pazienti che non hanno assunto terapia corticosteroidica *per os*. Per ciò che riguarda invece i test di funzionalità respiratoria, questi evidenziano un peggioramento del quadro ostruttivo o restrittivo o di entrambe le condizioni durante l'esacerbazione della sintomatologia e riduzione dei volumi polmonari e della capacità di diffusione sia nei periodi di esacerbazione, sia negli stadi finali dell'ABPA. All'esame radiografico le bronchiectasie centrali sono il reperto patognomonico d'ABPA.

I criteri maggiori per la diagnosi d'ABPA comprendono: la presenza d'asma, reazione cutanea immediata all' A_f , presenza di precipitine anticorpali per A_f , livelli elevati d'IgE totali sieriche, d'IgE e d'IgG specifiche per A_f , infiltrato polmonare all'esame radiografico, eosinofilia periferica e bronchiectasie centrali. Quando tutti gli otto criteri maggiori sono soddisfatti la diagnosi è semplice ed individua il quadro dell'ABPA con bronchiectasie centrali, mentre quando queste ultime sono assenti, si parla d'ABPA sieropositiva. Tale diagnosi dovrebbe essere presa in considerazione in tutti gli asmatici cronici e alcuni pazienti potrebbero richiedere una valutazione periodica per anni prima che si manifestino tutti i criteri necessari ai fini di una diagnosi (20).

Il trattamento ha lo scopo di limitare al minimo le esacerbazioni della malattia, d'eradicare la colonizzazione e/o la proliferazione di *A. fumigatus* a livello delle bronchiectasie e delle secrezioni e di tenere sotto controllo lo sviluppo d'asma e di fibrosi. Tale trattamento richiede due tipi di farmaci in modo sia di curare la risposta infiammatoria sia di

sopprimere o limitare la proliferazione fungina, rispettivamente con steroide ed antifungino.

Funghi e polmonite da ipersensibilità

L'HP è una patologia rara delle vie respiratorie e si riscontra soprattutto negli adulti, ma anche nei bambini (21).

Occasionalmente, a seguito d'esposizione tramite umidificatori o da sistemi di riscaldamento ad aria forzata alcune classi fungine possono essere responsabili di polmonite da ipersensibilità. I funghi che ne sono responsabili sono: l'*Alternaria*, *Aspergillus*, *Criptomstroma*, *Penicillium*, *Pullularia*, *Rhodotorula*, e *Trichosporum* (22). La forma più comune di polmonite da ipersensibilità non è comunque attribuibile ad esposizione fungina, bensì all'esposizione agli actinomiceti termofili, batteri ubiquitari che si trovano a livello di sostanze vegetali in via di decomposizione quali: grano, canne da zucchero, composti macro fungini. In particolare modo la specie che cresce alla temperatura di 50°C nel fieno e nei composti fungini è la responsabile del "polmone del contadino". La seconda forma più diffusa di polmonite da ipersensibilità, che è anche la forma più diffusa in età pediatrica, è la "malattia dell'allevatore di volatili"; tale patologia si associa soprattutto all'esposizione a piccioni, polli, pappagalli e colombe (21).

Gli antigeni raggiungono gli alveoli polmonari per via inalatoria (polveri organiche) o attraverso il circolo sanguigno. Indipendentemente dall'antigene responsabile del processo patogeno, gli aspetti clinici, immunologici e patofisiologici sono simili. I soggetti affetti rispondono con una reazione infiammatoria non IgE mediata e sostenuta da macrofagi e linfociti con comparsa di infiltrati polmonari, e di produzione di immunoprecipitine specifiche (23, 24).

La malattia si divide in quattro stadi. Quello *acuto* compare tipicamente 4-12 ore dopo l'esposizione ed è caratterizzato da comparsa di febbre, dispnea, tosse e fatica. Le prove di funzionalità respiratoria evidenziano restrizione polmonare, diminuzione della diffusione dei gas con possibile ipoossiemia. La radiografia del torace mette in evidenza infiltrati nodulari ed interstiziali. Lo stadio *subacuto* si contraddistingue per la presenza di dispnea, affaticamento, tosse non produttiva associate a febbre e a ipoossiemia che compaiono intermittenemente per settimane-mesi. In questa fase la radiografia del torace può apparire negativa mentre l'indagine TAC

può evidenziare un aspetto a vetro smerigliato. Analogamente le prove di funzionalità respiratoria possono risultare normali anche se può persistere la restrizione polmonare. La fase *subacuta-cronica* è caratterizzata da riduzione della diffusione dei gas, tosse non produttiva, rantoli crepitanti prevalentemente alle basi polmonari, riduzione della saturazione di ossigeno sotto sforzo, peggioramento del quadro radiologico alla TAC con comparsa di fibrosi. Fino a questa fase è possibile un miglioramento clinico se il paziente viene allontanato dalla fonte di esposizione e opportunamente trattato con steroidi per via sistemica. La fase *cronica* è caratterizzata da alterazioni irreversibili e restrittive della funzionalità respiratoria, fibrosi polmonare, mancata o solo parziale risposta alla terapia con steroidi ed ossigeno-dipendenza (22, 25).

È importante diagnosticare la malattia nelle fasi acute o subacute al fine di evitare un danno polmonare parzialmente o completamente irreversibile (22).

Le misure terapeutiche dovrebbero includere la rimozione o l'allontanamento dalle fonti d'esposizione all'antigene scatenante la patologia, mediante sistemi di purificazione e filtro dell'aria, maschere protettive personali, cambiamento d'abitazione, di lavoro, o hobby, etc. Quando l'allontanamento dall'ambiente in questione non può essere immediato, i corticosteroidi orali possono migliorare drammaticamente il decorso della malattia (21).

Funghi e dermatite atopica

La muffa del genere *Malassezia* sembra essere responsabile di un ampio numero di patologie dermatologiche quali: la *Pityriasis versicolor*, la follicolite da *Malassezia (Pityrosporum)*, la dermatite seborroica, la dermatite atopica, la psoriasi e meno comunemente di altri disordini dermatologici come la papillomatosi confluyente o reticolata, l'onicomicosi, la dermatite transitoria acantolitica. Infatti, sebbene la *Malassezia* faccia parte della normale flora cutanea dell'uomo, in certe condizioni può causare infezioni cutanee superficiali (26).

I funghi *Malassezia* e *Candida* possono aggravare le manifestazioni della dermatite atopica dovuta a reazioni allergiche. In particolare la *Malassezia* è una componente della flora cutanea umana, ne consegue che difetti della barriera cutanea stessa possono facilitare il contatto della muffa col sistema immunitario. La *Candida* invece fa parte della flora delle mucose perciò il contatto maggiore col

sistema immunitario avviene a livello del tratto gastrointestinale. Le infezioni croniche da dermatofiti sono più comuni nei pazienti con dermatite atopica, e i dermatofiti possono fungere da allergeni. Sebbene la colonizzazione cutanea da *Malassezia* sia maggiore negli adulti, tale muffa è rinvenibile anche a livello della cute di bambini e neonati (27). Questo fungo può indurre reazioni immunologiche sia IgE mediate che cellulomediante o agire come irritante ed infatti una riduzione anche minima della presenza fungina può determinare un netto miglioramento dei sintomi nel paziente (28).

La positività per *Malassezia* agli *skin prick test* è stata osservata nel 79% dei pazienti adulti affetti da dermatite atopica a livello della testa e del collo. I test cutanei risultano invece positivi nel 45% dei pazienti con lesioni in sedi differenti da quelle menzionate (29). I risultati degli SPT variano secondo l'età del paziente: sotto i 10 anni il 39% presenta positività per *Malassezia*, mentre sopra i 10 anni tale percentuale si alza a 64% (30). È stata rilevata anche e soprattutto una correlazione tra i livelli d'IgE specifiche per *Malassezia* e la severità dell'eczema (31).

Per quanto riguarda i livelli d'IgE specifiche per *Candida*, in generale, il numero di pazienti con anticorpi specifici è maggiore tra gli adulti rispetto che tra i bambini, tra chi presenta un grado più severo di DA e tra coloro che hanno i livelli d'IgE totali elevati (28).

Per concludere, i funghi non sono la causa scatenante della DA. Comunque, in alcuni pazienti, specialmente negli adolescenti ed adulti che non rispondono alla terapia tradizionale, *Malassezia* e *Candida* possono prendere parte all'eziopatogenesi della DA. Alcuni studi indicano infatti che il trattamento antifungino nei confronti di queste due classi di muffe può essere efficace nel ridurre le manifestazioni eczematoze. Inoltre è importante ricordare che i funghi costituiscono un fattore aggravante la DA tramite induzione di una risposta allergica.

Il trattamento orale con antifungini deve essere considerato nella cura di forme d'infezioni fungine severe e/o croniche in quanto eradica con maggior efficacia la *Malassezia* che si localizza profondamente nei follicoli. Terbinafina, itraconazolo e flucanazolo sono tutti antifungini orali efficaci anche nel trattamento di queste micosi superficiali (32).

Come prevenire l'esposizione fungina

Per evitare l'esposizione ai funghi negli ambienti interni sarebbe opportuno rimuovere tappeti ed ogni forma di tappezzeria in quanto questi costituiscono un ricettacolo per qualsiasi microrganismo. La quantità di piante domestiche che necessitano di essere innaffiate spesso, dovrebbe essere ridotta, mentre, materiali organici quali carta, vecchi libri, legname dovrebbero essere allontanati dalle stanze d'abitazione usuale. Infine, bisognerebbe prevenire qualsiasi accumulo d'acqua privo di sbocchi.

La crescita fungina sulle superfici umide può essere tenuta sotto controllo mediante l'utilizzo di comuni fungicidi chimici quali soluzioni di sodio ipoclorito al 5%. I sistemi d'aria condizionata possono essere utilizzati durante la stagione estiva in modo da ridurre l'umidità, anche se possono essere sede di crescita fungina; per tali ragioni i filtri ed i condotti dovrebbero essere puliti regolarmente. I piccoli oggetti possono essere decontaminati dalle muffe se si ripongono in buste di plastica insieme con una piccola quantità di paraformaldeide od ossido di propilene per 12-24 ore. Inoltre, la pulizia frequente delle stanze, soprattutto durante l'inverno, dovrebbe poter ridurre i livelli di spore (33, 34). Infine, l'applicazione di coprimaterassi sintetici a

trama fitta antiacaro è raccomandata come parte della strategia d'eliminazione delle muffe per i pazienti allergici agli antigeni fungini (35). Per diminuire l'esposizione alle muffe degli ambienti esterni bisognerebbe: evitare le aree in cui vi sono alte concentrazioni fungine come ad esempio zone in cui cadono le foglie (*Alternaria* è, infatti, la muffa responsabile della decomposizione dei vegetali), utilizzare maschere protettive se si lavora con materiali ricchi di funghi e, durante l'estate, cercare di tenere le finestre chiuse e utilizzare sistemi d'aria condizionata provvisti d'appositi filtri (34).

Conclusioni

L'esposizione ai funghi può dunque essere causa non solo d'infezioni, ma anche di importanti manifestazioni allergiche quali asma, dermatite atopica, rinite allergica, aspergillosi broncopolmonare allergica e raramente di polmoniti da ipersensibilità in alcuni pazienti sensibilizzati nei confronti di tali allergeni. Acquisisce sempre più valore dunque l'individuazione di tali soggetti mediante l'esecuzione di test diagnostici quali ad esempio test cutanei (*prick test*) e sierici (RAST) per poter di conseguenza applicare le norme di prevenzione dall'esposizione fungina ed un'adeguata terapia.

Bibliografia

1. Denning DW, O' Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. *The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence*. Eur Respir J 2006; 27: 615-626.
2. Fluckiger S, Scapozza L, et al. *Immunological and structural analysis of IgE-mediated cross-reactivity between manganese superoxide dismutases*. Int Arch Allergy Immunol 2002; 128: 292-303.
3. Ozkan SK, Calizkan S. *Short communication: prevalence of fungal allergy in patients applied to hospital with symptoms of atopic disease in Kocaeli, Turkey*. Mikrobiyol Bul 2006; 40: 383-387.
4. Halonen M, Stern DA, Wright LM, et al. *Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1356-1361.
5. Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, et al. *Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma*. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 563-570.
6. Corsico R, Cinti B, Feliziani V, et al. *Prevalence of sensitization to Alternaria in allergic patients in Italy*. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 80: 71-76.
7. Downs SH, Mitakakis TZ, Marks GB, et al. *Clinical importance of Alternaria exposure in children*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 455-459.
8. Dales RE, Cakmak S, Burnett RT, et al. *Influence of ambient fungal spores on emergency visits for asthma to a regional children's hospital*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2087-2090.

9. O' Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. *Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions.* BMC Pulm Med 2005; 5: 4.
10. O' Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, et al. *Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma.* N Engl J Med 1991; 324: 359-363.
11. Stark PC, Celedón JC, Chew GL, et al. *Fungal levels in the home and allergic rhinitis by 5 years of age.* Envir Health Prospect 2005; 113: 1405-1409.
12. Cakmak S, Dales R, Burnett R, et al. *Effect of airborne allergens on emergency visits by children for conjunctivitis and rhinitis.* Lancet 2002; 359: 947-948.
13. Slavin RG, et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a child.* J Pediatr 1970; 76: 416-421.
14. Slavin RG. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis.* Clin Rev Allergy 1985; 3: 167-182.
15. Turner ES, Greenberger PA, Sider L. *Complexities of establishing an early diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in children.* Allergy Proc 1989; 10: 63-69.
16. Richeston RB 3rd, et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis. An increasingly common disorder among asthmatic patients.* Postgrad Med 1990; 88: 217-219, 222, 224.
17. Greenberger PA, Patterson R. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma.* J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 646-650.
18. Tillie-Leblond I, Tonnel AB. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis.* Allergy 2005; 60: 1004-1013.
19. Safirstein BH, D'Souza MF, Simon G, et al. *Five-year follow-up of allergic bronchopulmonary aspergillosis.* Am Rev Respir Dis 1973; 108: 450-459.
20. Greenberger PA, Miller M, Roberts M, Smith L. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis.* Ann Allergy 1993; 70: 333-338.
21. Venkatesh P, Wild L. *Hypersensitivity pneumonitis in children: clinical features, diagnosis, and treatment.* Paediatr Drugs 2005; 7: 235-244.
22. Greenberger PA. *Mold-induced hypersensitivity pneumonitis.* Allergy Asthma Proc 2004; 25: 219-223.
23. Patel AM, Ryu JH, Reed CE, et al. *Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions.* J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 661-670.
24. Israël-Assayag E, Dakhama A, Lavigne S, et al. *Expression of costimulatory molecules on alveolar macrophages in hypersensitivity pneumonitis.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1830-1834.
25. Klote M. *Hypersensitivity pneumonitis.* Allergy Asthma Proc 2005; 26: 493-495.
26. Gupta A, Batra R, Bluhm R, et al. *Skin diseases associated with Malassezia species.* J Am Acad Dermatol 2004; 51: 785-798.
27. Schmid-Grendelmeier P, Scheynius A, Cramer R. *The role of sensitization to Malassezia sympodialis in atopic eczema.* Chem Immunol Allergy 2006; 91: 98-109.
28. Faergemann J. *Atopic dermatitis and fungi.* Clin Microbiol Rev 2002; 15: 545-563.
29. Kieffer M, et al. *Immune reactions to Pityrosporum ovale in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 1990; 22: 739-742.
30. Rokugo M, Tagami H, Usuba Y, Tomita Y. *Contact sensitivity to Pityrosporum ovale in patients with atopic dermatitis.* Arch Dermatol 1990; 126: 627-632.
31. Bayrou O, Pecquet C, Flahault A, et al. *Head and neck atopic dermatitis and malassezia-furfur-specific IgE antibodies.* Dermatology 2005; 211: 107-113.
32. Gupta AK, Cooper EA, Ryder JE, et al. *Optimal management of fungal infections of the skin, hair, and nails.* Am J Dermatol 2004; 5: 225-237.
33. Portnoy JM, Kwak K, Dowling P, et al. *Health effects of indoor fungi.* Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94: 313-319.
34. Bush RK, Portnoy JM. *The role and abatement of fungal allergens in allergic diseases.* J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 430-440.
35. Pitten FA, Scholler M, Kruger U, et al. *Filamentous fungi and yeasts on mattresses covered with different encasings.* Eur J Dermatol 2001; 11: 534-539.

Laura Mele, Enrico Lombardi

Sezione di Broncopneumologia, Centro di Allergologia e Broncopneumologia, Clinica Pediatrica 2a, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Azienda Ospedaliero-Universitaria, Firenze

Canì e gatti: "amici" o "nemici" per lo sviluppo dell'asma?

Cats and dogs: "friends" or "foes" for the onset of asthma?

Parole chiave: animali, cane, gatto, asma, allergia

Key words: *pets, cat, dog, asthma, allergy*

Riassunto. Questa domanda è di estrema rilevanza se si considera la percentuale di famiglie che possiedono un animale domestico. Sebbene siano stati pubblicati numerosi studi riguardo agli effetti degli animali domestici sullo sviluppo di sintomi respiratori ed allergici, tali studi hanno finora fornito risultati contraddittori. La presenza di cani e di gatti in casa è stata a lungo considerata un fattore di rischio per successivi sintomi respiratori ed allergici. Studi recenti hanno, tuttavia, messo in discussione questo effetto nocivo degli animali domestici. Purtroppo, la domanda sul possibile ruolo di cani e gatti sullo sviluppo successivo di asma è ancora in attesa di una risposta certa. L'effetto protettivo riportato ultimamente da diversi studi longitudinali su bambini seguiti dalla nascita può essere attribuibile all'allergene o a qualche altra esposizione associata al possesso dell'animale, ma può anche essere in parte dovuto all'allontanamento o all'evitamento dell'animale in famiglie con bambini sensibilizzati o sintomatici o in famiglie con una storia positiva per atopia al momento della nascita del bambino.

Accettato per la pubblicazione il 28 settembre 2007.

Corrispondenza: Dott. Enrico Lombardi, Sezione di Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Via L. Giordano 13, 50132 Firenze; e-mail: e.lombardi@meyer.it

Questa domanda è di estrema rilevanza se si considera la percentuale di famiglie che possiedono un animale domestico. In Italia, i bambini che possiedono o hanno posseduto un cane sono il 17,2% all'età di 6 anni e il 27,7% a 13 anni, mentre quelli che possiedono o hanno posseduto un gatto sono il 17,4% a 6 anni e il 28,2% a 13 anni (1). Sebbene siano stati pubblicati numerosi studi riguardo agli effetti degli animali domestici sullo sviluppo di sintomi respiratori ed allergici, tali studi hanno finora fornito risultati contraddittori. La presenza di cani e di gatti in casa è stata a lungo considerata un fattore di rischio per successivi sintomi respiratori ed allergici. Studi recenti hanno, tuttavia, messo in discussione questo effetto nocivo degli animali domestici.

Molti studi hanno dimostrato una più alta prevalenza di malattie respiratorie o di sensibilizzazione allergica in bambini con cani o gatti in casa (2-7).

Burr et al. (2), in un'indagine su 25393 bambini di 12-14 anni condotta in Gran Bretagna come parte dello studio del ISAAC (International Study on Asthma and Allergy in Children), hanno dimostrato che il possesso di un animale domestico a pelo lungo era un fattore di rischio significativo ed indipendente per sibilo e rinite nei 12 mesi precedenti. Wahn et al. (3) in 746 bambini seguiti dalla nascita hanno individuato una relazione fra il livello dell'allergene del gatto in campioni di polvere di moquette prelevati all'età di 6 e 18 mesi e la sensibilizzazione all'allergene del gatto a 3 anni. Uno studio svedese su 10851 bambini (4) ha dimostrato che l'animale domestico tenuto in casa durante il primo anno di vita era significativamente associato con respiro sibilante, asma diagnosticato dal medico e rinite. In uno studio prospettico sull'asma diagnosticato negli adolescenti, McConnell et al. (5) hanno segnalato un rischio relativo per diagnosi di

asma pari a 1,6 (95% IC 1,0-2,5) per un animale domestico a pelo lungo in genere e pari a 1,4 (95% IC 1,0-2,0) per il cane. Inoltre, Melén et al. (6) hanno trovato che, in 181 bambini asmatici, quelli esposti ai gatti durante i primi due anni di vita sviluppano più probabilmente una sensibilizzazione ai gatti all'età di 4 anni rispetto ai bambini non esposti. Anche elevati livelli dell'allergene del gatto (Fel d 1 >8 µg/g di polvere) sono stati associati con un maggior rischio di sensibilizzazione al gatto e, insieme al fumo di sigaretta, con lo sviluppo di asma più grave (6). Una rassegna sistematica effettuata da Apelberg et al. (7) su 32 articoli pubblicati fra il 1966 e la fine del 1999 ha concluso che l'esposizione agli animali domestici sembra aumentare il rischio di asma e di respiro sibilante nei bambini con più di 6 anni d'età; nei bambini più piccoli l'effetto nocivo dell'esposizione all'animale domestico scompare, suggerendo un possibile effetto protettivo sul respiro sibilante in questo gruppo d'età. Gli autori concludono che questo effetto potrebbe anche essere spiegato dalla presenza di un bias di selezione (7).

Altri studi non sono riusciti a rilevare questo tipo di relazione fra animali domestici e sintomi respiratori. Lo studio tedesco Multicentre Allergy Study (MAS) ha trovato che, in 939 bambini seguiti dalla nascita, la sensibilizzazione agli allergeni indoor era associata ad asma, sibilo ed iperreattività bronchiale all'età di 7 anni (8). Tuttavia nessun rapporto è stato trovato fra esposizione precoce agli allergeni indoor (misurazione degli allergeni dell'acaro e del gatto nella polvere di moquette) e la prevalenza di asma, respiro sibilante e iperreattività bronchiale all'età di 7 anni (8).

Altri studi ancora hanno, invece, trovato un effetto protettivo dei cani e dei gatti sul successivo sviluppo dei sintomi respiratori ed allergici o sulla sensibilizzazione allergica (9-13). Remes et al. (9), in una coorte di 1246 bambini arruolati dalla nascita nel Tucson Children's Respiratory Study, hanno dimostrato che in bambini senza familiarità per asma vivere in famiglie con almeno un cane all'interno della casa fin dalla nascita era un fattore protettivo, significativo ed indipendente, per lo sviluppo di sibilo ricorrente entro i 13 anni, mentre questo effetto non era evidente nei bambini con familiarità per asma. Nello stesso studio, l'esposizione indoor al gatto non era significativamente associata al sibilo ricorrente e né l'esposizione al gatto né l'esposizione al cane in epoche precoci della vita

erano associate alla reattività ai prick test cutanei o al livello di IgE seriche totali a tutte le età (9). Litonjua et al. (10) hanno seguito per 4 anni 226 bambini al di sotto dei 5 anni d'età e hanno trovato che l'esposizione all'allergene del gatto e la presenza di un cane in casa erano entrambe associate con un diminuito rischio di respiro sibilante, indipendentemente dagli effetti dell'endotossina nella polvere di casa. In uno studio in Svezia su 2149 bambini di 7-8 anni seguiti per 3 anni aver vissuto con un gatto in una qualunque epoca della vita era inversamente associato ad un prick test cutaneo positivo al gatto e all'incidenza di diagnosi di asma da parte di un medico, specialmente nei casi in cui c'era una familiarità positiva per asma; un effetto protettivo più debole e non significativo era presente per il cane (11). Valutazioni successive nella stessa coorte 4 anni dopo il reclutamento hanno mostrato una significativa associazione inversa fra possedere un gatto e un cane e la prevalenza di allergia di tipo I, specialmente per quei bambini che avevano vissuto con un gatto prima dei 7 e 8 anni d'età e durante i 4 anni successivi (12), e hanno confermato che non aver mai vissuto con un gatto era negativamente associato ad asma all'età 11-12 anni (13).

Alcuni studi hanno tuttavia mostrato risultati contraddittori (14-16). In un sottocampione (251 bambini) di una grande coorte di bambini norvegesi seguiti dalla nascita fino all'età di 4 anni, Nafstad et al. (14) hanno trovato che la presenza di un animale domestico (gatto o cane) in casa dal momento della nascita del bambino era negativamente associata ad una diagnosi di asma e di rinite allergica all'età 4 anni e a dermatite atopica nei primi 6 mesi di vita, mentre la presenza di un cane era associata positivamente con ostruzione bronchiale durante i primi 2 anni di vita. L'associazione con asma era *borderline* e limitata alla presenza di un gatto (14). Uno studio olandese su quasi 3000 studenti delle scuole elementari facente parte dello studio ISAAC (15) ha dimostrato che i bambini attualmente esposti agli animali domestici erano meno sensibilizzati agli allergeni ed avevano meno sintomi allergici (oculorinite) rispetto ai bambini mai esposti, mentre il respiro sibilante, l'asma e l'iperreattività bronchiale non erano associati al possesso attuale di un animale domestico. Aver posseduto un animale domestico in passato era significativamente associato ad asma, suggerendo che le famiglie con bambini sensibilizzati e/o

sintomatici tendono ad evitare gli animali domestici (15). Infine, nell'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) in 18156 soggetti di 20-44 anni che vivevano in Europa, America del Nord e Oceania, De Marco et al. (16) hanno individuato che avere avuto un animale domestico nell'infanzia aveva un effetto protettivo soltanto sull'asma ad inizio nei primo 10 anni di vita e non sull'incidenza di asma dopo i 10 anni, suggerendo così un possibile effetto di bias da selezione.

Il confronto di tali studi è spesso difficile, a causa di importanti differenze fra i disegni e gli indicatori utilizzati. Uno dei punti principali è la confusione fra sensibilizzazione allergica e sintomi respiratori/allergici. Anche se l'atopia è associata alle forme più significative di respiro sibilante dell'infanzia (17), l'associazione fra sensibilizzazione atopica e malattia allergica clinica rimane solo parzialmente compresa (18). Inoltre, nei casi in cui la sensibilizzazione atopica è assente, numerosi fattori ambientali (fumo in famiglia, infezioni respiratorie, etc.), insieme alla predisposizione genetica, possono assumere importanza per il rischio di respiro sibilante (17). Un altro importante ostacolo per l'interpretazione di questo genere di studi è il fatto che le famiglie con sintomi allergici o respiratori tendono a non

tenere animali domestici in casa (4, 7, 14, 16). È stato dimostrato che la distribuzione del possesso di un animale nella popolazione può essere spiegata in gran parte tramite il comportamento di "evitamento", cioè coloro che posseggono animali domestici sono principalmente coloro che riescono a "sopportarli", con conseguente "effetto salutare del possesso di un animale" (4). Recentemente è stato confermato che una parte degli effetti protettivi dei gatti sull'asma e sull'allergia dei bambini possono essere attribuiti all'evitamento selettivo, mentre questo effetto non è stato osservato in generale per i cani o gli uccelli (19).

In conclusione, la domanda sul possibile ruolo di cani e gatti sullo sviluppo successivo di asma è ancora in attesa di una risposta certa. L'effetto protettivo riportato ultimamente da diversi studi longitudinali su bambini seguiti dalla nascita può essere attribuibile all'allergene o a qualche altra esposizione associata al possesso dell'animale, ma può anche essere in parte dovuto all'allontanamento o all'evitamento dell'animale in famiglie con bambini sensibilizzati o sintomatici o in famiglie con una storia positiva per atopia al momento della nascita del bambino.

Bibliografia

1. Simoni M, Lombardi E, Berti G, et al. *Effetti dell'esposizione indoor sulle malattie respiratorie e allergiche*. *Epidemiol Prev* 2005; 29 (2 suppl): 57-61.
2. Burr ML, Anderson HR, Austin JB, et al. *Respiratory symptoms and home environment in children: a national survey*. *Thorax* 1999; 54: 27-32.
3. Wahn U, Lau S, Bergman R, et al. *Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitisation during the first three years of life*. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-769.
4. Bornehag CG, Sundell J, Hagerhed L, Janson S. *Pet-keeping in early childhood and airway, nose and skin symptoms later in life*. *Allergy* 2003; 58: 939-944.
5. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, et al. *Indoor risk factors for asthma in a prospective study of adolescents*. *Epidemiology* 2002; 13: 288-295.
6. Melén E, Wickman M, Nordvall SL, et al. *Influence of early and current environmental exposure factors on sensitisation and outcome of asthma in pre-school children*. *Allergy* 2001; 56: 646-652.
7. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJK. *Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 455-560.
8. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. *Early exposure to house-dust mite and cat allergens and the development of childhood asthma: a cohort study*. *Lancet* 2000; 356: 1392-1397.
9. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, et al. *Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 509-515.

- 10.** Litonjua AA, Milton DK, Celedon JC, et al. A longitudinal analysis of wheezing in young children: the independent effects of early life exposure to house dust endotoxin, allergens, and pets. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 736-742.
- 11.** Perzanowski MS, Rönmark E, Platts-Mills T, Lundbäck B. Effect of cat and dog ownership on sensitisation and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 696-702.
- 12.** Rönmark E, Perzanowsky M, Platts-Mills T, Lundbäck B. Four-year incidence of allergic sensitization among schoolchildren in a community where allergy to cat and dog dominates sensitization: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 747-754.
- 13.** Backlund AB, Perzanowski MS, Platts-Mills T, et al. Asthma during the primary school ages - prevalence, remission and the impact of allergic sensitization. *Allergy* 2006; 61: 549-555.
- 14.** Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJ. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy* 2001; 56: 307-312.
- 15.** Anyo G, Brunekreef B, de Meer G, et al. Early, current and past pet ownership: associations with sensitisation, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 361-366.
- 16.** De Marco R, Pattaro C, Locatelli F, et al. Influence of early life exposures on incidence and remission of asthma throughout life. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 845-852.
- 17.** Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 84-91.
- 18.** Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005; 60: 1280-1286.
- 19.** Svanes C, Zock JP, Anto J, et al. Early Life Working Group of the European Community Respiratory Health Survey. Do asthma and allergy influence subsequent pet keeping? An analysis of childhood and adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 691-698.

Enrica Migliore

Servizio di Epidemiologia dei Tumori, A.O. "San Giovanni Battista" – CPO Piemonte, Torino

L'ambiente condiziona la salute respiratoria dei bambini immigrati?

Is environmental exposure involved in the respiratory health of migrant children?

Parole chiave: asma; bambini; migrazione; sintomi respiratori

Key words: asthma; children; migration; respiratory symptoms

Riassunto. Numerosi studi epidemiologici hanno documentato un'ampia variabilità nella prevalenza di asma e malattie allergiche tra i diversi paesi nel mondo. Lo studio di queste malattie in soggetti immigrati offre un'opportunità unica per indagare il ruolo genetico e quello ambientale nella loro manifestazione. In questo lavoro sono stati presi in rassegna gli studi disponibili in letteratura sull'argomento allo scopo di documentare il possibile ruolo dell'ambiente nei cambiamenti di prevalenza di asma e sintomi asmatici osservati nei soggetti immigrati dal momento della migrazione. In generale, tali studi mettono in evidenza una più bassa prevalenza di asma e disturbi respiratori tra bambini e adolescenti immigrati da paesi meno industrializzati rispetto ai coetanei del paese ospite. Queste differenze tendono ad appiattirsi all'aumentare del tempo di permanenza nel nuovo ambiente, suggerendo che i cambiamenti nell'esposizione a fattori ambientali e l'adozione del nuovo stile di vita cosiddetto "occidentale" abbiano un ruolo predominante rispetto a fattori genetici nello sviluppo dell'asma.

Accettato per la pubblicazione il 28 settembre 2007.

Corrispondenza: Dott.ssa Enrica Migliore, Servizio di Epidemiologia dei Tumori, A.O. "San Giovanni Battista" – CPO Piemonte, Via Santena 7, I0126 Torino; e-mail: enrica.migliore@cpo.it

La migrazione rappresenta un fenomeno che implica risvolti nello stato di salute globale e nell'assetto sociale dei paesi; le persone si spostano con frequenza crescente e questo ha conseguenze sia per coloro che migrano da un paese all'altro sia per i paesi ospitanti; la migrazione implica spesso cambiamenti radicali nello stile di vita e adattamenti al nuovo ambiente (1, 2).

Il profilo epidemiologico della salute dello straniero è soggetto a modificazioni con il passare del tempo dal momento della migrazione. Immediatamente dopo la migrazione prevalgono generalmente problemi di salute "acuti" causati da un primo impatto di disagio ambientale e da esigenze di adattamento a una nuova struttura sociale. Successivamente si osserva una fase di "assestamento" in cui permangono alcune caratteristiche epidemiologiche del paese di origine e si consolidano le differenze di salute dovute agli svantaggi socio-economici e

ambientali che affliggono questi gruppi. Provenienza, motivazioni del processo migratorio e destinazione geografica costituiscono dei potenziali modificatori del profilo epidemiologico (3).

In questo lavoro vengono presi in considerazione numerosi studi epidemiologici che hanno indagato le differenze nella prevalenza di asma e malattie respiratorie o allergiche tra immigrati e popolazioni originarie di paesi industrializzati come l'Italia, considerando in particolare il ruolo dei fattori genetici rispetto ai fattori ambientali quali possibili responsabili dei cambiamenti dell'espressività della malattia nel corso della vita dovuti a un adattamento al nuovo ambiente del paese ospitante.

Lo studio di queste malattie in soggetti immigrati offre un'opportunità unica per indagare il ruolo genetico e quello ambientale nella loro manifestazione.

Le differenti caratteristiche genetiche non sembrano da sole essere in grado di spiegare l'ampia

variabilità nella prevalenza di asma e malattie allergiche tra gli immigrati e la popolazione originaria: il tempo di migrazione e il cambiamento nello stile di vita mettono in evidenza l'importanza degli agenti ambientali e delle condizioni socio economiche nell'induzione di queste patologie (4, 5).

L'International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) e l'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) hanno documentato la variabilità geografica nella prevalenza di asma e malattie allergiche nei bambini (6) e negli adulti (7). Questi studi hanno evidenziato differenze sia tra Paesi che all'interno dello stesso Paese tra la popolazione migrante e quella autoctona (8). Numerosi studi hanno confermato tali risultati anche tra popolazioni di uguale etnia, ma con differente esposizione ambientale (2, 9-11). Ad esempio, gli studi condotti dopo la riunificazione della Germania hanno evidenziato una prevalenza di asma e raffreddore allergico più elevata nell'ex Repubblica Federale rispetto all'ex Repubblica Democratica, sebbene le caratteristiche genetiche di queste due popolazioni siano omogenee (12). Analogamente, i risultati dello studio ISAAC relativi a Hong Kong e Guangzhou, due aree della Cina con analoghe caratteristiche di popolazione per etnia e lingua, hanno mostrato differenze nella prevalenza di asma osservata verosimilmente dovute a differenti stili di vita ed esposizioni ambientali (6). Gli stranieri immigrati in Italia provengono da paesi con patrimonio genetico, cultura e abitudini di vita differenti. Pur non costituendo un gruppo omogeneo, condividono una comune esperienza nella migrazione. La maggior parte degli immigrati proviene da paesi in cui la prevalenza di asma è medio-bassa (Est Europa). Non sono frequenti gli studi condotti in Italia con la finalità di confrontare la prevalenza delle patologie respiratorie nella popolazione immigrata con quella della popolazione generale e di valutare il possibile ruolo ambientale nei cambiamenti di prevalenza (13-15). Gli studi di Ventura et al. e quello di Tedeschi et al. riguardano la popolazione adulta: il primo, condotto nell'ambito dello studio ECRHS, ha esaminato 152 albanesi di età compresa tra 20 e 44 anni immigrati nel Sud Italia. Si è osservato un incremento nel tempo dalla migrazione della prevalenza di sintomi di rinite allergica e della sensibilizzazione ad allergeni (13). Lo studio di Tedeschi et al. è stato condotto a Milano su 243 immigrati extracomunitari tra il 1994 e il 1999 che avevano avuto

una visita ad una Clinica per lo studio delle allergie. Per la maggior parte degli immigrati in studio la comparsa dei sintomi asmatici ed allergici risulta avvenuta dopo l'immigrazione nella città di Milano (14).

Lo studio SIDRIA (Studio Italiano sui Disturbi Respiratori e l'Ambiente) condotto nel 2002 ha raccolto informazioni su asma e malattie allergiche in 20016 bambini di 6-7 anni e in 13616 adolescenti di 13-14 anni. La disponibilità di informazioni sulla nazionalità dei genitori, sul tempo di migrazione e sulla durata di permanenza ha permesso una buona valutazione dell'effetto della migrazione sull'asma e sui disturbi respiratori. Inoltre erano disponibili informazioni sui potenziali fattori di rischio per l'insorgenza di tali patologie e informazioni sullo stato socio economico della famiglia. È risultato che i bambini nati all'estero sono a minor prevalenza di asma e sibili respiratori rispetto ai bambini italiani, mentre hanno prevalenza simile di sintomi come tosse e catarro. Tuttavia, la frequenza di asma e sintomi asmatici dei bambini immigrati è risultata diversa a seconda del tempo trascorso dalla migrazione, mostrando un incremento del rischio associato alla permanenza in Italia (15).

I risultati degli studi sopra riportati sembrano suggerire che l'esposizione al nuovo ambiente e lo stile di vita proprio dei paesi industrializzati possano favorire la sensibilizzazione e la comparsa dei sintomi asmatici e allergici in soggetti immigrati.

Altri studi internazionali sembrano confermare questa ipotesi. Peat et al. hanno studiato bambini nati in Australia e bambini nati all'estero e successivamente immigrati in Australia. Questi ultimi tendono ad avere meno sintomi di asma e bronchite rispetto ai coetanei nati in Australia e a sviluppare asma diversi anni dopo la migrazione nel paese ospitante (16). In modo analogo in uno studio condotto da Leung et al. sugli immigrati asiatici in Australia risulta una prevalenza maggiore di asma e sibili respiratori tra i bambini nati in Australia e una tendenza all'aumento dei sintomi, anche allergici, tra i bambini immigrati diversi anni dopo il momento della migrazione (17). Smith et al. evidenziano prevalenze più basse tra i bambini immigrati dall'ovest dell'India e dall'Asia rispetto ai coetanei nati in Inghilterra (18). Kabesh et al. riportano prevalenze minori di asma e atopia tra i bambini turchi immigrati in Germania rispetto ai coetanei tedeschi (19).

In sintesi, la prevalenza di asma e disturbi respiratori sarebbe più bassa tra gli immigrati nel momento in cui arrivano nel paese ospitante, per poi assestarsi su valori simili a quelli del nuovo Paese all'aumentare del tempo di permanenza (15, 17, 20-22). Questi dati supportano l'ipotesi secondo cui la più bassa prevalenza osservata nei bambini immigrati da minor tempo sia, almeno in parte, dovuta a differenze nei fattori di esposizione ambientale tra il paese di origine e quello ospite. In particolare questi studi suggeriscono che l'ambiente del paese di arrivo sia un importante determinante della patologia respiratoria: l'adozione del cosiddetto "stile di vita occidentale" (igiene personale, diversi contatti con animali domestici, abitudini alimentari, frequenza scolastica) e l'esposizione a differenti allergeni indoor ed outdoor comporterebbero un incremento delle patologie allergiche negli immigrati. Tutto questo sarebbe a supporto dell'ipotesi secondo cui non solo i primi anni di vita giocano un ruolo primario, ma anche le successive esposizioni ambientali possono essere rilevanti nell'espressione della malattia, come confermato anche da alcuni studi di tipo occupazionale (4).

Negli studi sui migranti sono tuttavia da considerare alcuni aspetti metodologici. Quando, come nella maggior parte dei casi, le informazioni sono raccolte tramite questionario, anche negli studi numericamente consistenti e dove la rispondenza è stata particolarmente elevata, occorre considerare la possibile perdita di informazione da parte di gruppi etnici con maggiori difficoltà di comprensione della lingua e quindi meno integrati nella realtà sociale e culturale del paese ospitante (1). Sebbene alcuni degli studi citati disponessero di strumenti di rilevazione aggiuntivi quali l'intervista telefonica con interprete (17), questionari tradotti in differenti lingue (20) o video questionari (21), è comunque possibile che si sia verificata una perdita

di informazione da parte di immigrati probabilmente meno istruiti o di basso livello sociale. Questo comporterebbe una sottostima dei rischi osservati soprattutto per patologie ad insorgenza acuta.

Un altro aspetto da considerare è la possibile diversa attitudine diagnostica per le malattie asmatiche e allergiche tra paesi. È inoltre verosimile che un soggetto immigrato da più tempo abbia maggiore facilità di accesso ai servizi e conseguentemente abbia potuto usufruire di adeguate cure e corrette diagnosi di asma rispetto a un neo-immigrato.

Infine, spesso il fenomeno dell'immigrazione viene considerato nel suo complesso, senza stratificare per paese di provenienza. È necessario tenere in considerazione la documentata variabilità nella distribuzione delle malattie respiratorie nel mondo: una maggiore prevalenza di asma è stata osservata in Gran Bretagna, Australia e Nuova Zelanda, rispetto a frequenze intermedie nei paesi dell'Europa Occidentale e molto basse nell'Europa dell'Est e, in generale, nei paesi in via di sviluppo (6). In conclusione, gli studi sulla popolazione immigrata disponibili in letteratura mettono in evidenza una più bassa prevalenza di asma e disturbi respiratori tra bambini e adolescenti immigrati da paesi meno industrializzati rispetto ai coetanei del paese ospite. Queste differenze tendono ad appiattirsi all'aumentare del tempo di permanenza nel nuovo ambiente, suggerendo che i cambiamenti nell'esposizione a fattori ambientali e l'adozione del nuovo stile di vita cosiddetto "occidentale" abbiano un ruolo predominante rispetto a fattori genetici nello sviluppo dell'asma.

Per una maggiore comprensione del fenomeno, anche dal punto di vista sociale, nella relazione tra asma e immigrazione, sarebbero tuttavia necessari nuovi studi sugli immigrati, in particolare di tipo prospettico.

Bibliografia

1. Costa G. *Immigrati extracomunitari: un profilo epidemiologico*. *Epid Prev* 1993; 17: 234-238.
2. Saxena S, Elaiho J, Majeed A. *Socioeconomic and ethnic group differences in self reported health status and use of health services by children and young people in England: cross sectional study*. *BMJ* 2002; 325: 520-526.
3. Vannoni F, Cois E. *Social exclusion*. In: Costa G, Spadea T, Cardano M. "Inequalities in health in Italy". *Epidemiol Prev* 2004; 28 (Suppl. 3): S32-S39.
4. Pearce N, Foliaki S, Sporle A, Cunningham C. *Genetics, race, ethnicity and health*. *BMJ* 2004; 328: 1070-1072.
5. Gold DR, Acevedo-Garcia D. *Immigration to the United States and acculturation as risk factors for asthma and allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 38-41.
6. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC*. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
7. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, et al. *Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study*. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1033-1039.
8. Tobias A, Soriano JB, Chinn S, et al. *Symptoms of asthma, bronchial responsiveness and atopy in immigrants and emigrants in Europe*. *Eur Respir J* 2001; 18: 459-465.
9. Lindbaek M, Wehring KW, Grangard EH, Ovsthus K. *Socioeconomical conditions as risk factors for bronchial asthma in children aged 4-5 years*. *Eur Respir J* 2003; 21: 105-108.
10. Ng Man Kwong G, Das C, Proctor AR, et al. *Diagnostic and treatment behaviour in children with chronic respiratory symptoms: relationship with socioeconomic factors*. *Thorax* 2002; 57: 701-704.
11. Wichmann HE. *Possible explanation for the different trends of asthma and allergy in East and West Germany*. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 621-623.
12. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. *Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358-364.
13. Ventura MT, Munno G, Giannoccaro F, et al. *Allergy, asthma and markers of infections among Albanian migrants to Southern Italy*. *Allergy* 2004; 59: 632-636.
14. Tedeschi A, Barcella M, Dal Bo GA, Miadonna A. *Onset of allergy and asthma symptoms in extra-European immigrants to Milan, Italy: possible role of environmental factors*. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 449-454.
15. Migliore E, Pearce N, Bugiani M, et al. *Prevalence of respiratory symptoms in migrant children to Italy: the results of SIDRIA 2 study*. *Allergy* 2007; 62: 293-300.
16. Peat JK, Woolcock AJ, Leeder SR, Blackburn CR. *Asthma and bronchitis in Sidney schoolchildren. II. The effect of social factors and smoking on prevalence*. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 728-735.
17. Leung RC, Carlin JB, Burdon JGW, Czarny D. *Asthma, allergy and atopy in Asian immigrants in Melbourne*. *Med J Aust* 1994; 161: 418-425.
18. Smith JM. *Etude epidemiologique concernant les maladies allergiques*. *Rev Fr Mal Respir* 1979; 7: 189-190.
19. Kabesch M, Schaal W, Nicolai T, von Mutius E. *Lower prevalence of asthma and atopy in Turkish children living in Germany*. *Eur Respir J* 1999; 13: 577-582.
20. Powell CVE, Nolan TM, Carlin JB, et al. *Respiratory symptoms and duration of residence in immigrant teenagers living in Melbourne, Australia*. *Arch Dis Child* 1999; 81: 159-162.
21. Gibson PG, Henry RL, Shah S, et al. *Migration to a Western Country increases asthma symptoms but not eosinophilic airway inflammation*. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 209-215.
22. Holguin F, Mannino DM, Antò J, et al. *Country of birth as a risk factor for asthma among Mexican Americans*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 103-108.

Giuseppe M. Corbo

Servizio di Fisiopatologia Respiratoria, Università Cattolica "S. Cuore", Roma

L'alimentazione e l'asma: quali i fattori clinicamente rilevanti

Diet and asthma: relevant factors in clinical practice

Parole chiave: dieta, asma, frutta, verdura, pesce, sale

Key words: diet, asthma, fruit, vegetables, fish, salt

Riassunto. La rilevanza della dieta nella malattia asmatica in termini sia patogenetici che epidemiologici deve condurre il clinico a considerarla come un aspetto chiave nella gestione del bambino asmatico.

Vi sono evidenze sperimentali ed epidemiologiche che una dieta ricca di frutta, verdura e pesce, in quanto aumenta l'apporto di vitamina C, vitamina A, vitamina E, carotenoidi e grassi polinsaturi omega 3 ha un effetto benefico sulla salute respiratoria mentre una dieta povera di frutta, verdura, pesce e ricca di acidi grassi polinsaturi omega 6 e di sale può avere effetti dannosi. Tali evidenze acquistano maggior valore tenendo conto che nel mondo occidentale l'aumento della prevalenza dell'obesità è stata parallela all'aumento dell'asma e che quindi un controllo dell'alimentazione, fin dal periodo gestazionale e poi perinatale, insieme con stili di vita non sedentari può produrre effetti positivi nel lungo periodo sulla salute respiratoria dei bambini sia in termini di prevenzione sia in termini di un miglior controllo dei sintomi asmatici.

Accettato per la pubblicazione il 28 settembre 2007.

Corrispondenza: Dott. Giuseppe M. Corbo, Servizio di Fisiopatologia Respiratoria, Università Cattolica "S. Cuore", Largo F.Vito 1, 00168 Roma; e-mail: gmcorbo@yahoo.com

Introduzione

La prevalenza dell'asma nelle ultime decadi è progressivamente aumentata in molti paesi e numerosi fattori legati alla modifica sia degli stili di vita sia dell'ambiente sono stati chiamati in causa. Il miglioramento delle condizioni di vita nei paesi industrializzati ha portato ad una netta variazione delle abitudini alimentari sia in termini di quantità sia in termini di "pattern" alimentare dovuto a fattori socioeconomici e a modifiche delle strutture familiari con famiglie poco numerose in cui il ruolo dell'alimentazione, la cui responsabilità e cura era della madre, è stato frammentato fra varie figure (l'asilo, la scuola, i luoghi pubblici) ed è diminuita la consapevolezza dell'importanza di una corretta alimentazione. L'aumento dell'obesità in età pediatrica è un risultato evidente. L'attenzione dei ricercatori si è focalizzata sul ridotto apporto di quei

fattori dietetici con un potenziale ruolo protettivo verso i processi ossidativi e infiammatori che sono stati implicati in varie malattie tra cui l'asma bronchiale. Tale processo di modifica delle abitudini alimentari è stato parallelo all'aumento dell'inquinamento atmosferico e quindi si è realizzata una condizione di una maggiore suscettibilità (minore protezione) a fronte di una maggiore esposizione a noxae esterne. Numerosi sono stati i lavori di revisione che negli ultimi anni hanno sottolineato la relazione fra dieta e salute respiratoria (1-4). Ci sembra opportuno distinguere due punti importanti:

1. il ruolo svolto da vari fattori protettivi sull'apparato respiratorio;
2. alcune evidenze epidemiologiche sulla popolazione pediatrica.

Meccanismo d'azione e sorgenti alimentari di fattori dietetici con probabile azione protettiva (Tabella 1)

Ruolo di ossidanti e antiossidanti

Nel polmone la tossicità di ossidanti (radicali liberi dell'ossigeno prodotti dalla normale funzione respiratoria o derivati da pro-ossidanti) è bilanciata da sistemi di difesa antiossidante intra- ed extracellulare: una alterazione di questa bilancia ossidanti/antiossidanti in favore dell'ossidazione crea il cosiddetto "stress ossidativo" che è alla base di numerosi processi fisiopatologici. I sistemi antiossidanti possono essere enzimatici e non enzimatici e questi ultimi includono la vitamina C, la vitamina E, il beta-carotene (un precursore della vitamina A), i flavonoidi e il selenio. La vitamina C è idrosolubile ed è la sostanza antiossidante più abbondante nel liquido extracellulare polmonare, agisce contro i radicali superossidi di O_2 , ha una azione immunitaria essendo presente nei neutrofili e linfociti, inibisce le prostaglandine e facilita l'azione epitelio protettiva della vitamina E. La vitamina E è liposolubile e rappresenta la principale difesa

contro il danno ossidativo delle membrane cellulari, ha inoltre una azione inibitoria sulle IgE. Il beta-carotene si accumula nelle membrane e reagisce direttamente contro i radicali liberi perossidi. I flavonoidi agiscono contro gli anioni superossidi e i radicali perossidi e inoltre stabilizzano i mastociti mentre il selenio, un elemento traccia, ha un ruolo nel ridurre la tossicità dei radicali liberi come coenzima della glutazione perossidasi. La frutta fresca e le verdure sono ricche di vitamina C e carotenoidi mentre la verdura, i semi da olio, le uova sono ricche di vitamina E. I flavonoidi si trovano principalmente nella frutta, verdura, vino rosso e tè, il selenio nei cereali, carne e alcuni vegetali. L'assunzione di antiossidanti può agire principalmente sull'evoluzione dell'asma, modulando l'impatto degli ossidanti (prodotti dai leucociti attivati da inquinanti o agenti infettivi) sul polmone, riducendo l'infiammazione delle vie aeree. Da rilevare che nel soggetto asmatico si osserva una maggiore produzione di ossidanti da parte degli eosinofili, macrofagi alveolari e neutrofili rispetto al soggetto normale.

Tabella 1 Fattori protettivi presenti nella dieta: meccanismi e sorgenti alimentari.

Nutriente	Meccanismo	Sorgente
Vitamina C	Antiossidante idrosolubile contro i radicali liberi di O_2 , presente nei neutrofili e linfociti	Frutta, verdura
Vitamina E	Antiossidante liposolubile, principale difesa del danno di membrana	Verdura e olio di semi, uova, verdura a foglie
β carotene, Carotenoidi	Precursore Vitamina A, antiossidante liposolubile	Frutti rossi e gialli, carote
Vitamina A	Antiossidante liposolubile, differenziazione cellule epiteliali	Fegato, olio di pesce, carotenoidi
Flavonoidi	Idrosolubili, antiradicali lipoperossidi, antiradicali liberi perossidi	Mele, limoni, arance, patate, cavolfiori, vino rosso
Acidi grassi, Omega 3	Ridotta sintesi di leucotrieni, inibizione della sintesi PGE2	Olio di pesce, pesce, vegetali a foglia
Magnesio	Cofattore nell'attivazione di reazione con ATP, broncodilatatore, inibisce la trasmissione colinergica	Noci, legumi, cereali, piselli, carote, prodotti del latte
Selenio	Cofattore per il glutazione perossidasi	

Ruolo degli acidi grassi polinsaturi Omega 3 e Omega 6

L'assunzione degli acidi grassi attraverso la dieta modifica la risposta infiammatoria in quanto si modifica il contenuto di acidi grassi delle membrane e quindi in ultima analisi la produzione di eicosanoidi. I principali acidi grassi polinsaturi sono l'omega 6 e l'omega 3 e la loro presenza nelle membrane cellulari dipende dalla dieta. L'acido omega 6, presente nell'acido linoleico di cui è ricca la dieta occidentale, è convertito ad acido arachidonico un progenitore sia della PGE2 attraverso la via della ciclossigenasi sia del leucotriene B4 attraverso la via della lipossigenasi. Sia la prostaglandina E2 sia il leucotriene B4 hanno azione proinfiammatoria. In particolare la PGE2 agisce sui T linfociti riduce la formazione di interferon gamma e questo può facilitare lo sviluppo della sensibilizzazione allergica. Il leucotriene B4 è a sua volta un potente stimolatore della contrazione della fibrocellula muscolare liscia ed è in grado di aumentare la permeabilità vascolare. L'acido omega 3 è invece convertito in acido eicosapentaenoico che inibisce la via dell'acido arachidonico e quindi sopprime l'infiammazione. La prevalenza nella dieta dell'uno o dell'altro acido ne condiziona la presenza nelle membrane e tale azione competitiva determina il contenuto cellulare di acido arachidonico e acido eicosapentaenoico. I grassi omega 6 si trovano nei semi di soia, arachidi, girasole mentre i grassi omega 3 si trovano nel pesce. In generale nella dieta occidentale il consumo di grassi polinsaturi Omega 6 è 20-25 volte quello dei grassi omega 3. L'attenzione dei ricercatori si è pertanto rivolta al rapporto Omega 6 / Omega 3 nella dieta come fattore influenzante la modulazione immunitaria. In particolare un elevato rapporto favorirebbe la differenziazione TH2 durante lo sviluppo del sistema immunitario nel periodo neonatale e pertanto uno stato atopico.

Ruolo dei minerali

Alcuni minerali come il sodio e il magnesio hanno un effetto sulla fibrocellula muscolare liscia. La risposta contrattile della fibrocellula muscolare liscia dipende dal livello di iperpolarizzazione e quindi dal flusso di sodio: in vitro la sensibilizzazione della fibrocellula muscolare liscia è seguita da un aumento del flusso di sodio verso l'interno con una iperpolarizzazione delle cellule muscolari. Un aumento dell'assunzione di sodio nella dieta può

modificare anche il livello degli steroidi endogeni o il rilascio delle catecolamine. Il magnesio è in grado di dilatare le vie aeree degli asmatici in vivo, di inibire la trasmissione colinergica neuromuscolare, di stabilizzare i mastociti e i T linfociti. Il magnesio è assunto grazie ad una dieta ricca di cereali, noci, verdure e prodotti del latte.

Ruolo dei micronutrienti sulla funzione immunitaria

Micronutrienti come lo zinco, il selenio, il beta-carotene, le vitamine A, C ed E e l'acido folico sono in grado di influenzare numerosi aspetti della risposta immune. In particolare possono alterare la funzione macrofagica in rapporto all'immunità innata e infiammatoria. Un deficit è seguito da una ridotta attività fagocitaria da parte dei macrofagi e una ridotta produzione di citochine. Inoltre anche la funzione delle cellule Killer e la motilità dei neutrofilii è alterata.

Evidenze epidemiologiche

Alcune problematiche di metodo

Gli studi utilizzati per valutare l'impatto della dieta sull'asma sono stati essenzialmente di due tipi: studi sperimentali (in cui a un gruppo era assegnata una dieta in studio e all'altro gruppo il placebo) e studi osservazionali trasversali in cui l'apporto dietetico era valutato in rapporto alla prevalenza di malattia, iperreattività bronchiale o funzione polmonare. Gli studi sperimentali hanno il grande limite di essere eseguiti su piccoli numeri e quindi di rendere difficile la generalizzazione dei risultati. Gli studi trasversali presentano varie difficoltà di metodo sia per quanto riguarda il disegno in sé (uno studio trasversale non permette di determinare la causalità di fattore rispetto all'evento in esame) sia per quanto riguarda la determinazione dell'assunzione dell'alimento in termini quantitativi. Sono stati utilizzati marcatori biologici, questionari dietetici sia delle 24 ore sia storici. I marcatori biologici e i questionari delle 24 ore hanno il limite di riflettere la storia dietetica recente che può anche non rappresentare quella abituale del soggetto mentre i questionari dietetici sulle abitudini alimentari possono essere affetti dal "recall bias". Da ultimo deve essere sottolineato che ciò che viene riportato è l'assunzione di un alimento che può contenere oltre al fattore dietetico in esame altri fattori che possono competere o favorire l'azione oggetto di studio. Lo studio recente di BJ Okoko et al. (5) in cui è stato evidenziato

un effetto protettivo sui sibili del succo di mela ma non della mela fresca è un esempio recente di contraddizioni in cui può imbattersi il ricercatore.

Antiossidanti (frutta, verdura, vitamina C, vitamina A, vitamina E)

L'abitudine ad assumere alimenti ricchi di vitamina C si è dimostrata, in studi trasversali, correlata ad una migliore funzione polmonare e ad una ridotta prevalenza di sintomi respiratori sia su studi in popolazioni adulte che pediatriche. I soggetti asmatici presentano una ridotta concentrazione di vitamina C nel plasma e nei leucociti e ciò ha suggerito che la malattia asmatica potrebbe essere associata ad una condizione cronica di bassi livelli di vitamina C. Cook et al. (6) hanno dimostrato in 2650 bambini che i bambini che assumevano raramente frutta presentavano un volume espiratorio massimo nel primo secondo (VEMS) più basso di 79 ml rispetto a coloro che l'assumevano frequentemente, tale effetto era maggiore nei soggetti con storia di wheezing.

Nell'ambito dello studio SIDRIA (Studio Italiano sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e Ambiente), Forastiere et al. (7) hanno evidenziato su una popolazione di 18737 bambini di età 6-7 anni residenti nel Nord e Centro Italia che l'assunzione frequente di agrumi era associata ad un significativo ridotto rischio di sibili (OR= 0,66) e di altri sintomi respiratori. Un'analisi ecologica all'interno dello studio ISAAC comprendente 53 paesi (8) e uno studio svolto nei paesi dell'Europa Centro Orientale (9) che includeva 20000 bambini hanno evidenziato una riduzione dei sintomi di sibili in rapporto all'assunzione di frutta fresca e verdure. Inoltre è stato rilevato che l'assunzione deficitaria di vitamina C si associava ad una ridotta funzione polmonare in una popolazione pediatrica della California (10).

Accanto a queste evidenze osservative di un ruolo protettivo della vitamina C sono da rilevare i risultati non altrettanto conclusivi di studi di intervento con la somministrazione di supplementi dietetici di vitamina C che hanno dato risultati non univoci o negativi (11).

Vari studi hanno dimostrato la relazione fra assunzione dietetica di vitamina E, funzione respiratoria e atopia. Nello studio già citato californiano la ridotta assunzione di vitamina E si associava ad una ridotta funzione respiratoria in termini di flusso espiratorio forzato al 25-75% (FEF₂₅₋₇₅) e uno stu-

dio caso-controllo in Arabia evidenziava un'inversa relazione fra assunzione di vitamina E e prevalenza di asma e sibili (12). In studi su adulti è stato inoltre evidenziata una relazione inversa fra assunzione di vitamina E, sensibilizzazione allergica e IgE (13) e in studi prospettici una riduzione dell'incidenza di malattia asmatica (14).

Acidi grassi polinsaturi Omega 3 e Omega 6

L'osservazione di una bassa prevalenza di asma fra le popolazioni Inuit ha condotto i ricercatori a ipotizzare il ruolo protettivo di una alimentazione ricca di pesce. Due studi condotti in Australia hanno evidenziato un ridotto rischio di asma in rapporto alla frequenza di assunzione di pesce nella dieta (15, 16). Studi sperimentali effettuati con le somministrazioni di Omega 3 hanno evidenziato una riduzione dell'iperreattività bronchiale (17) senza tuttavia effetti duraturi nel tempo, mentre in un altro studio l'aggiunta di Omega 3 alla dieta pur provocando una riduzione del tumor necrosis factor α , non migliorava il quadro clinico (18). L'ipotesi di un ruolo del rapporto Omega 6 /Omega 3 a livello immunitario ha indotto i ricercatori a focalizzare l'attenzione sui primi anni di vita (19) e sulla possibilità di una prevenzione della malattia atopica. Nelle madri allergiche la concentrazione nel latte dell'Omega 3 e del rapporto Omega 3/ Omega 6 è stato rilevato inversamente associato all'incidenza dell'asma e all'eczema nei primi 4 anni di vita ma nessuna relazione è stata evidenziata con la sensibilizzazione allergica in termini di *prick test*. Nelle madri non allergiche non è stata evidenziata alcuna associazione (20). Uno studio randomizzato con aggiunta di olio di pesce alla dieta durante la gravidanza in 83 donne ha messo in evidenza che i neonati delle madri del gruppo trattato presentavano una riduzione della concentrazione di tutte le citochine, una ridotta sensibilizzazione cutanea all'uovo valutata mediante *prick test* e sintomi atopici meno severi (21). Uno studio prospettico effettuato su 462 madri ha recentemente evidenziato che l'assunzione di pesce in gravidanza era protettivo verso la comparsa di eczema a 1 anno di età, ad una positività cutanea verso il *Dermatophagoides pt* a 6 anni e a sintomi di sibili a 6 anni (22).

Assunzione di sale e asma

La relazione fra assunzione di sale e asma è stata a lungo discussa e i risultati sono discordanti.

In uno studio in Italia abbiamo evidenziato come l'eccesso di uso di sale era correlato a sintomi respiratori quali sibili, tosse e catarro soprattutto nei maschi ma non abbiamo evidenziato alcuna associazione con l'iperreattività bronchiale (23). Recentemente è stato evidenziato che negli asmatici una dieta ricca di sale aumenta la risposta all'esercizio fisico (24), alla metacolina (25) e all'istamina (26) ma studi su popolazioni adulte non hanno confermato tali risultati (27, 28). Lo studio recente SIDRIA ha confermato i precedenti dati Italiani: l'aggiungere sale a tavola è un fattore di rischio per asma, sibili e tosse e catarro (29).

Conclusioni

Questo breve e parziale lavoro di revisione non vuole essere conclusivo in quanto gli aspetti che legano la dieta e l'asma sono molteplici e meritano

ulteriori indagini e conferme. Ci sembra opportuno trarre alcuni spunti di riflessione che possono essere utili nella conduzione clinica:

1. la dieta deve essere un cardine nella valutazione clinica del bambino asmatico sia in termini quantitativi che qualitativi;
2. una dieta ricca di frutta, verdura, pesce e povera di sale deve essere incoraggiata e promossa e questo è arduo in quanto i messaggi dei media sono nettamente di segno opposto (merendine, cibi confezionati, hamburger, patatine fritte);
3. la storia inizia nel periodo gestazionale e continua nel periodo perinatale con particolare attenzione ai bambini a rischio per una storia familiare di atopia;
4. una cultura alimentare del bambino ne condiziona lo sviluppo polmonare (vedi l'effetto sulla funzione respiratoria) e i sintomi senza trascurare i benefici in ambito cardiovascolare.

Bibliografia

1. Romieu I, Trenga C. *Diet and obstructive lung diseases*. *Epidemiologic Reviews* 2001; 23: 268-287.
2. Romieu I. *Nutrition and lung health*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 362-374.
3. Devereux G, Seaton A. *Diet as a risk factor for atopy and asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109-1117.
4. McKeever TM, Britton J. *Diet and asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 725-729.
5. Okoko BJ, Burney PG, Newson RB, et al. *Childhood asthma and fruit consumption*. *Eur Respir J* 2007; 29: 1161-1168.
6. Cook DG, Carey I, Whincup PH, et al. *Effect of fresh fruit consumption on lung function and wheeze in children*. *Thorax* 1997; 52: 628-633.
7. Forastiere F, Pistelli R, Sestini P, et al. *Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children*. *Thorax* 2000; 55 (4): 283-288.
8. Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, et al. *Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic*

eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J* 2001; 17: 436-443.

9. Antova T, Pattenden S, Nikiforov B, et al. *Nutrition and respiratory health in children in six Central and Eastern European countries*. *Thorax* 2003; 58: 231-236.

10. Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, et al. *Children' lung function and antioxidant vitamin, fruit, juice and vegetable intake*. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 576-584.

11. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, et al. *Oral magnesium and vit C supplements in asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial*. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1355-1359.

12. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. *Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban e rural Saudi Arabia*. *Thorax* 2000; 55: 775-779.

13. Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. *Dietary vitamin E, IgE concentration and atopy*. *Lancet* 2000; 356: 1573-1574.

- 14.** Troisi RJ, Willett WC, Weiss ST, et al. *A prospective study of diet and adult-onset asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1401-1408.
- 15.** Peat J, Salome CM, Woolcock AJ. *Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children.* Eur Resp J 1992; 5: 921-929.
- 16.** Hodge L, Salome CM, Peat JK, et al. *Consumption of oily fish and childhood asthma risk.* Med J Aust 1996; 164: 137-140.
- 17.** Villani F, Comazzi R, Demaria P, et al. *Effects of dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids on bronchial hyperreactivity in subjects with seasonal asthma.* Respiration 1998; 65: 265-269.
- 18.** Hodge L, Salome CM, Hughes JM, et al. *Effects of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children.* Eur Resp J 1998; 11: 361-365.
- 19.** Blumer N, Renz H. *Consumption of ω 3-fatty acids during perinatal life: role in immuno-modulation and allergy prevention.* J Perinat Med 2007; 35: S12-S18.
- 20.** Wijga AH, van Houwelingen AC, Kerkhof M, et al. *Breast milk fatty acids and allergic disease in preschool children: the prevention and incidence of asthma and mite allergy birth cohort study.* J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 440-447.
- 21.** Dunstan JA, Mori TA, Barden A, et al. *Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: A randomized, controlled trial.* J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 1178-1184.
- 22.** Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, et al. *Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy.* Clin Exp Allergy 2007; 37: 518-525.
- 23.** Pistelli R, Forastiere F, Corbo GM, et al. *Respiratory symptoms and bronchial responsiveness are related to salt intake and urinary potassium excretion in male children.* Eur Respir J 1993; 6: 517-522.
- 24.** Mickleborough TD, Lindley MR, Ray S. *Dietary salt, airway inflammation, and diffusion capacity in exercise-induced asthma.* Med Sci Sports Exerc 2005; 37: 904-914.
- 25.** Demissis K, Gray PE, Donald K, Joseph L. *Usual dietary salt intake and asthma in children: a case-control study.* Thorax 1996; 51: 59-63.
- 26.** Burney PG, Britton JR, Chinn S, et al. *Response to inhaled histamine and 24 hour sodium excretion.* Br Med J 1986; 292: 1483-1486.
- 27.** Britton J, Pavord I, Richards K, et al. *Dietary sodium intake and the risk of airway hyperactivity in a random adult population.* Thorax 1994; 49: 875-880.
- 28.** Sparrow D, O'Connor GT, Rosner B, Weiss ST. *Methacholine airway responsiveness and 24-hour urine excretion of sodium and potassium. The Normative Aging Study.* Am Rev Respir Dis 1991; 144: 722-725.
- 29.** Corbo GM, Forastiere F, Rusconi F, et al. *Dietary habits, life styles and respiratory symptoms in childhood.* Epidemiol Prev 2005; 29 (suppl 2): 42-46.

Elisabetta Chellini

UO Epidemiologia Ambientale Occupazionale, CSPO - Istituto Scientifico Prevenzione Oncologica, Firenze

L'esposizione a fumo nell'infanzia e adolescenza: ancora un rilevante problema

Exposure to cigarette smoke in childhood and adolescence: still a relevant problem

Parole chiave: fumo passivo, effetti sanitari nell'infanzia, strategie di prevenzione

Key words: *environmental tobacco smoke, childhood health, prevention strategies*

Riassunto. Il fumo, sia attivo che passivo, è la principale causa di malattia e morte nei Paesi occidentali. I bambini e gli adolescenti sono particolarmente vulnerabili agli effetti del fumo e necessitano di essere per questo tutelati. Vengono in questo contributo sinteticamente riportati i dati sugli effetti sulla salute dell'esposizione a fumo passivo sia in utero che successivamente nell'infanzia. In Italia, nonostante la riduzione nella prevalenza di fumo evidenziata negli ultimi anni, si registrano ancora esposizioni consistenti in ambiente domestico, e l'accettabilità che ne consegue comporta un'acquisizione maggiore e più facile dell'abitudine al fumo durante l'adolescenza. La diversa diffusione del fumo nelle nuove generazioni tra l'altro fa ipotizzare per i prossimi anni un impatto sulla salute maggiore di quello registrato fino ad oggi. L'ambiente domestico è quello in cui si concretizzano maggiormente le esposizioni a fumo passivo nell'infanzia e nell'adolescenza. L'entrata in vigore nel gennaio 2005 della legge "Sirchia" dovrebbe aver indirettamente prodotto una riduzione del fumo passivo in ambiente domestico, ma strategie più stringenti devono essere attivate in tutti quegli ambienti frequentati dai bambini e dagli adolescenti, come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e da enti quali l'Environmental Protection Agency statunitense.

Accettato per la pubblicazione il 28 settembre 2007.

Corrispondenza: Dott.ssa Elisabetta Chellini, UO Epidemiologia Ambientale Occupazionale, CSPO - Istituto Scientifico Prevenzione Oncologica, Via San Salvi 12, 50135 Firenze; e-mail: e.chellini@cpspo.it

Il fumo, sia attivo che passivo, è la principale causa di malattia e morte nei Paesi occidentali. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato che nel mondo i fumatori siano attualmente 1,3 miliardi e che i decessi per malattie attribuibili al fumo (per la grandissima maggioranza in età anziana e per malattie croniche) siano 5 milioni ogni anno (1).

Tra i gruppi di popolazione più vulnerabili agli effetti del fumo vi sono i bambini per il fatto che hanno un organismo ancora in crescita, con un metabolismo più rapido di quello di un adulto. Nell'infanzia e adolescenza gli effetti sanitari sono legati essenzialmente all'esposizione al fumo passivo che si può concretizzare fin dalla crescita fetale nell'utero materno, o perché la madre fuma o perché è lei stessa ad essere esposta a fumo passivo.

La madre inoltre, anche dopo la nascita, più di ogni altro familiare, è la fonte più importante di fumo passivo perché a maggior contatto con i figli. Nell'adolescenza poi si possono presentare problematiche sanitarie anche legate al fumo attivo.

Riguardo al fumo passivo, dai dati italiani derivanti dai due studi denominati SIDRIA (Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente), effettuati il primo nel 1994-95 ed il secondo nel 2002, nell'ambito del progetto internazionale ISAAC (International Study on Asthma and Allergies in Childhood), su campioni rappresentativi di bambini di 6-7 anni e di ragazzi di 13 anni di varie aree italiane, si evince che complessivamente vi dovrebbe essere una tendenza alla diminuzione dell'esposizione a fumo passivo nell'infanzia dato che si è osservato (2), nella seconda indagine a

distanza di 7 anni dalla prima, una diminuzione nella prevalenza di fumo sia tra i padri, in analogia a quanto osservato nella popolazione maschile italiana (3), sia tra le madri. Il problema dell'esposizione a fumo in ambito domestico è comunque ancora particolarmente rilevante: il 25% delle madri ed il 30-40% dei padri fuma, specialmente nelle aree a maggiore urbanizzazione; un ragazzo su due (il 49,6%) ha almeno un genitore fumatore, che solitamente fuma in casa (circa l'80% dei genitori fumatori), ma anche in ambienti più piccoli quali l'abitacolo dell'automobile (circa il 50%).

Dai risultati dei due studi SIDRIA si è registrata anche una tendenza positiva riguardo alla prevalenza di fumo in gravidanza, che si è ridotta dal 16,5% nel 1994-95 al 13% nel 2002. Il fumo in gravidanza oltre a determinare effetti sulla salute sia della madre sia del feto, pare possa influenzare i ragazzi che ne sono stati esposti a diventare successivamente fumatori (4): a ciò contribuirebbero sia gli effetti sullo sviluppo neuronale determinati in utero dalla nicotina sia probabilmente una predisposizione su base genetica. L'accettabilità del fumo nell'ambiente domestico inoltre rende ulteriormente ragione dell'acquisizione dell'abitudine al fumo da parte dei ragazzi e quindi della maggiore prevalenza di fumo registrata recentemente in Italia tra i 14-24enni (5): la prevalenza di fumo tra i giovani maschi che vivono in famiglia passa infatti da un valore pari a 19,4% tra coloro con entrambi i genitori non fumatori al 30,9% tra quelli che hanno entrambi i genitori fumatori; un raddoppio nella prevalenza di fumo si osserva anche tra le femmine, da 8,3% tra le giovani che non hanno genitori fumatori a 19,4% tra coloro che hanno entrambi i genitori fumatori.

Fattori ambientali e sociali (quali il grado di istruzione, lo stato socio-economico, le problematiche familiari ed extrafamiliari, o l'accettabilità sociale dei pari o dell'ambiente familiare), fattori di tipo genetico, nonché interazioni gene-ambiente sembrano esercitare un ruolo nella varie fasi della dipendenza tabagica, come evidenziato in studi su gemelli e ragazzi adottati (6, 7). Fattori genetici avrebbero un impatto nell'iniziare a fumare, nella persistenza del comportamento, nell'acquisizione della dipendenza, e probabilmente anche nella risposta ai trattamenti di disassuefazione (8, 9). Studi recenti hanno inoltre evidenziato che l'influenza dei fattori genetici nell'iniziare a fumare, ed anche, seppure in minor misura, nel diventare fumatori è diversa nei

due sessi; tali differenze di genere sembrerebbero invece non sussistere in relazione alle pressioni ambientali e sociali, che si vengono ad esplicare particolarmente nell'adolescenza (10, 11).

Gli effetti maggiori da esposizione a fumo nell'infanzia e adolescenza si hanno a carico dell'apparato respiratorio (12).

I bambini che hanno almeno un genitore fumatore hanno una maggiore probabilità di sviluppare una patologia delle basse vie respiratorie, ed anche asma e sintomi respiratori quali tosse, catarro, mancanza di fiato, respiro sibilante e iperreattività bronchiale. Il rischio di tali effetti è maggiore se è la madre a fumare e se entrambi i genitori fumano. È da notare che talora i sintomi respiratori sono considerati di minore rilevanza, ma ad essi dovrebbe essere posta grande attenzione perché molto frequenti e limitanti le attività giornaliere dei ragazzi che ne sono affetti. Per quanto riguarda l'asma, gli studi effettuati hanno mostrato una più alta associazione del fumo passivo in ambiente domestico con l'asma che insorge nelle prime fasi della vita piuttosto che con quella ad insorgenza nell'età scolare. Ciò potrebbe essere dovuto ad una minore esposizione a fumo passivo dei ragazzi più grandi che trascorrono maggior tempo in ambienti liberi da fumo (la scuola) oppure ad un maggior effetto sinergico del fumo con le infezioni virali, più frequenti queste ultime nei primi anni di vita, e minore con i fenomeni di tipo allergico che si hanno più frequentemente più tardi dell'infanzia.

Gli effetti sull'apparato respiratorio sono da ricondurre anche all'esposizione a fumo in utero, con una tendenza a ridursi con il passare degli anni (13). Sia studi sperimentali su animali di laboratorio sia studi sull'uomo hanno evidenziato che alcune sostanze contenute nel fumo di tabacco sono in grado di passare la barriera placentare e di determinare alterazioni morfologiche e metaboliche a livello fetale. Tra questi effetti occorre citare l'effetto di vasocostrizione determinato dalla nicotina, che a livello fetale determinerebbe una riduzione del flusso ematico ed ipossia e di conseguenza una minore crescita fetale, e quindi un possibile basso peso alla nascita, ed anche una crescita polmonare minore indipendentemente dalla prematurità (12).

Uno studio di qualche anno fa (14) ha stimato che in Italia si siano verificati, nel 2000, per esposizione a fumo passivo circa 77.000 infezioni respiratorie acute nei bambini di 0-2 anni, oltre 27.000 casi di

asma bronchiale in ragazzi di 6-14 anni, circa 48.000 casi di bambini con sintomi respiratori cronici, oltre 64.000 con otite e 87 casi di SIDS. È stato anche ipotizzato un ruolo del fumo passivo nell'insorgenza di tumori infantili: nell'ultima revisione dell'International Agency for Research on Cancer (15) emerge però che i risultati disponibili a riguardo sono attualmente inconsistenti tra loro per avvalorare una tale ipotesi. Il meccanismo causale di alcune forme tumorali infantili (linfomi, leucemie e tumori cerebrali) sarebbe da ascrivere ad un danno del DNA a livello spermatico per effetto del fumo attivo del padre piuttosto che al fumo materno in gravidanza.

L'ambiente domestico è quello in cui si concretizzano maggiormente le esposizioni a fumo passivo nell'infanzia e adolescenza. I bambini ed i ragazzi in questi ambienti possono essere tutelati solo dal buon senso dei fumatori e dei non fumatori, che se genitori dovrebbero sentirsi particolarmente in obbligo di non arrecare danno ai loro figli a causa di un loro comportamento improvvido. Dovrebbero essere consapevoli che anche se l'esposizione a fumo passivo è simile a quella da fumo attivo, le concentrazioni di sostanze chimiche contenute nei prodotti di combustione del tabacco che vanno nell'ambiente possono essere fino a 10 volte maggiori rispetto a quelle delle stesse sostanze che vengono direttamente inalate da chi fuma (12).

In Italia, decisamente positivo è stato finora l'impatto della recente legge, la cosiddetta "legge Sirchia" (Legge n. 3 del 16/1/2003), sul divieto di fumo in tutti i locali chiusi (in particolare nei luoghi di lavoro e negli esercizi di ristorazione), ad eccezione di quelli privati e di quelli riservati ai fumatori. L'entrata in vigore della legge, il 10 gennaio 2005, ha fatto registrare nei due anni successivi un calo nelle esposizioni a fumo passivo negli ambienti tutelati dalla legge, e con molta probabilità ciò ha avuto un impatto anche in tutti gli altri ambienti, compreso quello domestico, dato che è stata registrata una riduzione nel numero dei fumatori, ulteriore rispetto a quella in atto da

alcuni anni specialmente tra gli uomini, una riduzione nella vendita di prodotti da fumo e nel contempo un aumento delle vendite dei prodotti per la disassuefazione (16).

L'indagine recentemente pubblicata sulle abitudini al fumo dei ragazzi di 13-15 anni, condotta nell'ambito del progetto International Global Youth Tobacco Survey in 131 paesi del mondo su circa 750.000 studenti ha mostrato un quadro preoccupante sulla diffusione del fumo tra le nuove generazioni, diversa rispetto a quella delle generazioni precedenti (17): nei paesi europei le differenze nella prevalenza di fumo tra maschi e femmine giovani sono decisamente piccole, si sta diffondendo l'uso di prodotti da fumo diversi dalle sigarette, vi è un'alta propensione (30,5%) dei ragazzi che non fumano a provare a fumare e diventare fumatori, e vi sono alte percentuali di esposizione a fumo ambientale. Questo quadro fa prevedere un impatto in termini di effetti sulla salute nei prossimi anni decisamente maggiore di quello registrato fino ad oggi, tanto da far ritenere ottimistiche le previsioni fatte per il 2020 di solo raddoppio del numero dei decessi attribuibili a fumo. Tutto ciò implica la necessità di attivare strategie per la riduzione del fumo passivo in tutti quegli ambienti frequentati dai bambini e dagli adolescenti, ed in primo luogo nelle abitazioni. Raccomandazioni specifiche sono state stilate recentemente dall'OMS, e prevedono attività integrate dirette o indirette a promuovere un'azione da parte sia dei fumatori sia dei non fumatori per avere abitazioni libere da fumo (18). Misure comunque più stringenti sono necessarie anche in altri ambienti frequentati dai bambini e dagli adolescenti, quali i cortili o i giardini delle scuole: a questo riguardo è del giugno 2007 la proposta del Ministro della Salute italiano di integrare la "Legge Sirchia" proprio con il divieto di fumo anche negli spazi all'aperto delle scuole. Infine è da ricordare che l'Environmental Protection Agency statunitense propone e mette a disposizione sul proprio sito web procedure e strumenti specifici, anche per i pediatri (19).

Bibliografia

1. WHO. *Why is tobacco a public health priority?* http://www.who.int/tobacco/health_priority/en/in dex.html (accesso del 14 giugno 2007).
2. Chellini E, Talassi F, Ciccone G, et al. *I cambiamenti delle caratteristiche sociali e dei fattori di rischio per l'asma e le allergie tra i bambini e gli adolescenti italiani.* *Epidemiol Prev* 2005; 29 (suppl): 80-85.
3. ISTAT. *Stili di vita e condizioni di salute. Indagine Multiscopo sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana". Anno 2003.* Roma: ISTAT, Collana Informazioni. 2005 http://www.istat.it/dati/catalogo/20051118_00/inf0525stili_di_vita_condizioni_salute03.pdf (accesso 11 giugno 2007).
4. Buka SL, Shenassa ED, Niaura R. *Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy: a 30-year prospective study.* *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1978-1984.
5. ISTAT. *Fattori di rischio e tutela della salute. Indagine Multiscopo sulle famiglie "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari". Anni 1999-2000.* Roma: ISTAT, Collana Informazioni. 2002 http://www.istat.it/dati/catalogo/20020630_00/volume.pdf (accesso 11 giugno 2007).
6. Sullivan PF, Kendler KS. *The genetic epidemiology of smoking.* *Nicotine Tob Res* 1999; suppl 2: S51-57.
7. Li MD. *The genetics of smoking related behavior: a brief review.* *Am J Med Sci* 2003; 326: 168-173.
8. Maes HH, Sullivan PF, Bulik CM, et al. *A twin study of genetic and environmental influences on tobacco initiation, regular tobacco use and nicotine dependence.* *Psychol Med* 2004; 34: 1251-1261.
9. Munafò MR, Lerman C, Niaura R, et al. *Smoking cessation treatment: pharmacogenetic assessment.* *Curr Opin Mol Ther* 2005; 7: 2002-2008.
10. Li MD, Cheng R, Ma JZ, Swan GE. *A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins.* *Addiction* 2003; 98: 23-31.
11. Roberts KH, Munafò MR, Rodriguez D, et al. *Longitudinal analysis of the effect of prenatal nicotine exposure on subsequent smoking behaviour of offspring.* *Nicotine Tob Res* 2005; 7: 801-808.
12. CDC. *The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General.* 2006. <http://www.surgeongeneral.gov/library/second-hand smoke/report/> (accesso del 15 febbraio 2007).
13. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, et al. *Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life.* *Am J Epidemiol* 1999; 149: 1030-1037.
14. Forastiere F, Lo Presti E, Agabiti N, et al. *Impatto sanitario dell'esposizione a fumo ambientale in Italia.* *Epidemiol Prev* 2002; 26: 18-29.
15. International Agency for Research on cancer. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: tobacco smoke and involuntary smoking.* Lyon (France): International Agency for Research on Cancer 2004; n.83.
16. Gorini G, Chellini E, Galeone D. *What happened in Italy? A brief summary of the studies conducted in Italy to evaluate the impact of the smoking ban.* *Annals Oncol* 2007; 18: 1620-1622.
17. Warren CW, Jones NR, Eriksen MP, Asma S. *Patterns of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults.* *Lancet* 2006; 367: 749-753.
18. WHO. *Policy recommendations on protection from exposure to second-hand tobacco smoke.* 2007 http://www.who.int/tobacco/resources/publications/wntd/2007/pol_recommendations/en/index.html (accesso del 11 giugno 2007).
19. <http://www.epa.gov/smokefree/publications.html> (accesso del 11 giugno 2007).

Maria Grazia Petronio, Erica Rossi, Marianna Uda, Sandra Bonistalli**, Gloria Tognetti°, Massimo Giraldi°, Bibiana Losapio^

Dip. di Prevenzione, UO Igiene e Sanità Pubblica ASL di Empoli, **UO Educazione alla Salute ASL di Empoli, °Comune di S. Miniato, °°Comune di Empoli, ^Fondazione Toscana Sostenibile

Ambiente e sostenibilità: progetti locali per la promozione della salute

Local projects for promoting health and environment

Parole chiave: salute pubblica, ambiente e salute, bioedilizia scolastica, piste pedonali

Key words: public health, environment and health, school bio-building, pedestrian tracks

Riassunto. L'integrazione delle politiche e il coinvolgimento dei cittadini sono per la sanità pubblica requisiti essenziali per potere svolgere un'azione di prevenzione mirata ed efficace a livello locale. Vengono presentati alcuni progetti recentemente svolti in un'Azienda Sanitaria Locale della Toscana, l'ASL di Empoli, volti al risparmio energetico, all'istituzione di un percorso sicuro casa-scuola, alla progettazione di scuole bio-ecocompatibili. La scelta di presentare questi progetti è dettata dal loro impatto diretto od indiretto sulla promozione della salute in generale e di quella respiratoria in particolare.

Accettato per la pubblicazione il 28 settembre 2007.

Corrispondenza: Dott.ssa Maria Grazia Petronio, Dipartimento della Prevenzione, Unità Operativa Igiene e Sanità Pubblica, Azienda Sanitaria Locale di Empoli, Piazza della Costituzione 2, San Romano 56020 Montopoli in Val D'Arno (PI); e-mail: mg.petronio@usl1.toscana.it

Per la sanità pubblica, la riduzione dell'esposizione dei cittadini, e dei bambini in particolare, all'inquinamento atmosferico è, oltre che un livello essenziale di assistenza, una priorità assoluta nella consapevolezza che la prevenzione primaria, e cioè l'azione mirata ad eliminare o ridurre le emissioni alla fonte, è sicuramente quella più efficace.

Questa attività tuttavia non può essere condotta dal Sistema Sanitario da solo ma deve essere frutto di un'azione integrata di tutti gli attori che a qualsiasi titolo agiscano sui determinanti ambientali di salute.

In Regione Toscana i Piani Integrati di Salute (introdotti dal PSR Toscana, 2002-2004) sono gli strumenti individuati per raggiungere obiettivi di salute attraverso l'integrazione delle politiche e delle strategie e, soprattutto, attraverso il coinvolgimento della comunità locale.

Nell'ASL 11 di Empoli sono stati proposti e condivisi con gli attori locali alcuni progetti orientati alla realizzazione di interventi sul territorio, all'educazione/promozione della salute e della tutela dell'ambiente, alla partecipazione dei cittadini, all'informazione/comunicazione, al monitoraggio.

Il presupposto è che su questi temi sia necessario attivare nei cittadini/ragazzi/bambini qualità dinamiche, come la capacità di scelta, di assumersi responsabilità e di comunicare, aiutandoli a scoprire ed elaborare alternative, partendo da fatti concreti.

"I fatti concreti" da parte delle amministrazioni pubbliche sono la *conditio sine qua non* per la buona riuscita di qualunque progetto educativo. Percorsi educativi pensati unicamente come trasferimento di informazioni da "chi sa" "a chi non sa" sono destinati a fallire se non prevedono un

coinvolgimento diretto e se non sono associati a provvedimenti (ad es. piste pedonali e ciclabili sicure) che rendano credibili e soprattutto praticabili le buone pratiche o i comportamenti virtuosi che si intende promuovere.

Proprio la presa di coscienza della necessità di un intervento urgente e sinergico sui determinanti ambientali di salute ha recentemente portato all'introduzione, nel nuovo Codice deontologico, di un apposito articolo, il numero 5, per il quale *"Il medico è tenuto a considerare l'ambiente nel quale l'uomo vive e lavora quale fondamentale determinante della salute dei cittadini (...) Il medico favorisce e partecipa alle iniziative di prevenzione, di tutela della salute nei luoghi di lavoro e di promozione della salute individuale e collettiva"*.

E nella stessa direzione va l'accordo siglato il 15 marzo di quest'anno tra la FNOMCeO (Federazione Nazionale Ordini Medici Chirurghi e Odontoiatri) e l'ISDE (International Society Doctors for Environment) Italia con la sottoscrizione del *Documento Ambiente*, un progetto comune per affermare il ruolo e le responsabilità della categoria medica nella tutela e nel controllo dell'ambiente e dell'inquinamento atmosferico per il diritto alla salute.

I progetti orientati al risparmio energetico

Il 16 febbraio 2006 l'ASL di Empoli insieme all'ARPAT ha aderito all'iniziativa "M'illumino di meno", *Giornata Nazionale del Risparmio Energetico* promossa dalla trasmissione radiofonica "Caterpillar" di Radio 2 RAI, in occasione dell'anniversario della firma del Protocollo di Kyoto.

Tutti gli operatori dei due Enti sono stati incoraggiati, con una puntuale comunicazione interna, a partecipare in prima persona all'iniziativa, a sperimentare attivamente comportamenti orientati alla riduzione degli sprechi di energia durante l'intera giornata di lavoro e a trasformarli in pratica quotidiana.

Successivamente, sotto l'egida della Settimana Nazionale dell'Educazione all'Energia Sostenibile - organizzata dalla Commissione Italiana UNESCO, dal 6 al 13 novembre 2006, sono nati i progetti "Se spengo non spreco e non spendo" in collaborazione con l'ARPAT e "La scuola che tutela l'ambiente" in collaborazione con la Fondazione Toscana Sostenibile, con i quali le iniziative sul risparmio energetico sono state estese anche alle scuole del territorio.

Il progetto, partendo dalla diffusione di schede informative *"Pillole... di sostenibilità!"*, ha promosso l'adozione di buone pratiche (uso corretto di stampanti, fotocopiatrici, monitor e personal computer; climatizzazione, ascensori e illuminazione), monitorando i consumi elettrici e termici ed i comportamenti individuali adottati negli uffici e nelle scuole. I risultati più virtuosi hanno portato ad un risparmio energetico pari al 40% rispetto a quello delle settimane precedenti con una conseguente riduzione delle emissioni di anidride carbonica in atmosfera (1 KW = 720 gr di CO₂ in atmosfera). In *tabella 1* i risultati ottenuti in due scuole che hanno partecipato al progetto.

Inoltre sono stati proposti e attivati negli Istituti Scolastici aderenti laboratori didattici in tema di :

- sostenibilità degli edifici scolastici;
- energia;
- rifiuti.

Detti laboratori si sono posti l'obiettivo di realizzare un percorso, a partire dalla scuola, di informazione verso le comunità locali e quindi di favorire connessioni e relazioni con i processi istituzionali volte anche ad ottenere interventi per l'effettivo miglioramento della performance ambientale degli edifici scolastici.

Complessivamente i progetti hanno coinvolto 15 istituti scolastici, 44 classi per un totale di circa 9000 alunni della scuola primaria e secondaria.

I risultati sono stati esposti in occasione del decennale del Protocollo di Kyoto, di una conferenza tenutasi a Empoli e all'interno della manifestazione Terra Futura organizzata dalla Regione Toscana. Tutte queste iniziative sono state realizzate con accorgimenti orientati alla riduzione degli impatti ambientali e sociali: è stata utilizzata carta riciclata, stampata fronte/retro, sono state fornite indicazioni per una mobilità sostenibile, è stato organizzato un buffet biologico - locale ed equo-solidale - è stata promossa la partecipazione di altri Enti in modalità di videoconferenza.

Il Pedibus a Empoli

I percorsi sicuri casa-scuola interrompono il circolo vizioso del traffico per gli spostamenti casa-scuola e rappresentano un provvedimento strutturale sicuramente utile anche nel lungo periodo per la riduzione del traffico, dell'inquinamento atmosferico, del rumore e degli incidenti stradali (1, 2). Anche nel recente rapporto sull'inquinamento atmosferico urbano e la salute in Toscana del 2005 viene ribadita

Tabella 1 Esperienza di risparmio energetico in due scuole partecipanti ai progetti "Se spengo non spreco e non spendo" e "La scuola che tutela l'ambiente".

Le classi terze della **Scuola Secondaria di Primo Grado Statale "Bacci-Ridolfi"** di Castelfiorentino (FI) hanno aderito alla settimana del risparmio energetico adottando comportamenti virtuosi a scuola e a casa (ad es. spegnendo sempre le luci quando lasciavano la classe anche temporaneamente) ed hanno monitorato i consumi registrando un risparmio di energia elettrica del 40%!

I ragazzi hanno affrontato anche altri aspetti connessi con la gestione ambientale della scuola, come ad esempio, la gestione dei rifiuti. Nonostante la scuola adotti da tempo accorgimenti per la raccolta differenziata della carta, i ragazzi si sono adoperati per migliorarne la gestione. Ecco quindi che i fogli già utilizzati vengono riciclati, sia dai ragazzi per prendere appunti o per la brutta copia dei compiti in classe, sia dai collaboratori scolastici per inviare messaggi ed informazioni.

Inoltre, quando è possibile, vengono fatte fotocopie fronte-retro per limitare l'uso della carta.

Il lavoro sulla raccolta differenziata sta continuando con la proposta di raccogliere la plastica delle bottigliette dell'acqua e delle bevande.

La classe quinta della **Scuola Primaria G. Pascoli** di Capanne dell'**Istituto Statale Comprensivo "G. Galilei"** di Montopoli in Val d'Arno (PI) ha aderito al progetto coinvolgendo sia il resto della scuola che i genitori dei bambini con una piccola indagine sui consumi energetici domestici.

Ciascun alunno ha scritto un breve testo per raccontare l'esperienza del progetto, sono state diffuse le "pillole di sostenibilità" in tutte le classi ed è stata rivolta una particolare attenzione all'utilizzo delle apparecchiature elettriche ed elettroniche della scuola (fotocopiatrici, PC, impianti stereo, televisori, etc.) staccando le spine a fine giornata.

Per quanto riguarda lo spegnimento dell'illuminazione non necessaria, i bambini hanno testimoniato così il loro impegno giocoso: "Ci siamo divisi in sei gruppi, ogni gruppo in una classe (compresi i bagni e le altre stanze) e abbiamo cominciato la "Missione luce": quando una classe andava via lasciando la luce accesa noi la spegnevamo. Poi la maestra è andata a vedere il consumo ma c'era un problema: era aumentato! Perché quella settimana c'era stato più freddo e più buio e quindi abbiamo acceso il riscaldamento e le luci."

la necessità di operare non con provvedimenti estemporanei, ma con scelte specifiche di tipo urbanistico (ad es.: piste pedonali e ciclabili) (3). Le piste pedonali casa-scuola sono in grado di fornire ai bambini, che sono i principali interessati, ma anche a tutta la collettività, benefici immediati sia dal punto di vista sanitario che del benessere psicosociale.

È partendo da queste considerazioni e da esperienze positive già realizzate sia in Italia che all'estero, che è stata proposta in via sperimentale anche nel Comune di Empoli l'attivazione del *Pedibus*, come progetto educativo di mobilità scolastica finalizzato alla riduzione dell'uso delle auto e all'individuazione di percorsi sicuri casa-scuola, prima tappa del percorso pedonale.

Il *Pedibus* è il risultato di una più ampia progettualità attivata nell'anno scolastico 2002-2003 dal Comune di Empoli, partendo da istanze sia dei genitori che degli insegnanti, con il coinvolgimento del Dipartimento di Prevenzione dell'Az. USL I e delle associazioni di volontariato.

Il *Pedibus* è un "autobus che va a piedi", formato da una carovana di bambini che vanno a scuola in gruppo accompagnati da due adulti, un "autista" davanti e un "controllore" che chiude la fila.

Parte da un capolinea e, seguendo un percorso stabilito, raccoglie passeggeri alle fermate lungo il cammino (Figura 1). Tutti i bambini sono dotati di un gilet rifrangente.

Nell'ambito del progetto per prima cosa è stata effettuata un'indagine campionaria nelle scuole interessate per studiare le abitudini degli studenti, dalla quale è risultato che la maggior parte dei bambini viene accompagnata a scuola in auto e che solo una piccola percentuale utilizza l'autobus o va a piedi o in bicicletta.

I principali motivi per cui i genitori preferiscono accompagnare i bambini in auto sono risultati nell'ordine: la mancanza di tempo, il timore che possano incontrare sconosciuti, la pesantezza dello zaino e la pericolosità del traffico; nel contempo i genitori evidenziano il disagio creato dal traffico di auto nelle ore di entrata e uscita dalla scuola.



Figura 1 Fermata del progetto "Pedibus" a Empoli.

In seguito è stata condotta un'analisi della viabilità lungo il tragitto casa-scuola con il coinvolgimento dei genitori, per individuare i pericoli ed i principali punti di interferenza con il traffico (attraversamenti) e per analizzare la segnaletica stradale al fine di verificare se fosse efficiente e adatta alla fattibilità del progetto.

Il coinvolgimento diretto dei bambini, dei genitori e dei nonni è risultato essenziale per la realizzazione del *Pedibus*. I nonni, in particolare, sono stati coinvolti in qualità di "nonni vigili", con il compito di guidare il *Pedibus*. Sono stati previsti, oltre alla sensibilizzazione dei bambini attraverso le insegnanti e le attività scolastiche, alcuni incontri tra i genitori, le insegnanti, i nonni e gli operatori dell'ASL e del Comune, per approfondire temi come quello della sicurezza e dell'inquinamento atmosferico e condividere strategie e modalità attuative del progetto.

È stata fatta anche una campagna informativa, rivolta in particolare ai commercianti, tramite la distribuzione di volantini e sono state recentemente eseguite alcune opere per garantire l'accessibilità dei marciapiedi e segnalare visivamente il percorso (piedini stampati sulla strada) e le varie fermate (cartelli con il grappolo di palloncini).

Infine c'è stata la realizzazione pratica del *Pedibus* che ha coinvolto i bambini che frequentano la scuola elementare di Ponzano. Il quartiere di Ponzano, data la sua conformazione (si sviluppa lungo una strada principale con numerose vie residenziali laterali), è risultato particolarmente adatto alla realizzazione dell'iniziativa.

Il *Pedibus* ha avuto un grande successo e tutta l'esperienza si è svolta nella massima sicurezza e nel coinvolgimento motivato e divertito dei bambini, che lungo il percorso hanno comunicato, imparato regole utili sulla sicurezza stradale e si sono guadagnati un po' di indipendenza. Il percorso si è articolato su due linee: una proveniente dal quartiere limitrofo (Cascine) e una dal quartiere di Ponzano, che sono confluite davanti alla scuola.

Hanno partecipato in totale 58 bambini appartenenti soprattutto alla terza e quarta classe, cioè il 34% circa degli alunni della scuola. Spesso, per stessa ammissione dei genitori, sono stati proprio i bambini a voler partecipare al progetto, anche quelli che, abitando troppo lontano, si sono fatti accompagnare dai genitori fino ad una "fermata" del *Pedibus*, per poi unirsi ai compagni. Secondo le insegnanti le classi quarte e quinte sono risultate le

più adatte da coinvolgere nel progetto, essendo i genitori dei bambini più piccoli un po' perplessi e timorosi nell'affrontare l'iniziativa e gli stessi bambini poco coinvolti.

Dal punto di vista educativo il progetto favorisce l'adozione di comportamenti corretti e premia chi vuole assumerli, fornendo concretamente la possibilità di praticarli. È noto infatti che richiami o inviti generici all'assunzione di comportamenti virtuosi per l'ambiente e la salute che non tengano conto del contesto e di tutti i fattori in gioco possono paradossalmente incrementare gli stili di vita che vorremmo cambiare.

Se i bambini vanno a piedi o in bicicletta da scuola a casa, oltre a fare dell'attività fisica assai salutare, inducono una riduzione dell'uso delle auto, con conseguente diminuzione del traffico, dell'inquinamento atmosferico, acustico e degli incidenti stradali a vantaggio di tutta la comunità. Inoltre, creando percorsi sicuri, si riesce a mediare da una parte l'atteggiamento dei genitori che richiedono garanzie di sicurezza delle strade e dall'altra quello dei ragazzi che richiedono maggiore autonomia, elemento assai importante per sviluppare la loro autostima.

Il progetto del *Pedibus* può essere, quindi, il punto di partenza per un obiettivo più ambizioso di realizzazione di piste pedonali casa-scuola sicure e lontane dal traffico e di una città più sana.

Scuole bio-ecompatibili

"La scuola dovrebbe tendere ad assicurare benessere psico-fisico e perfetta salubrità ai suoi 'giovani utilizzatori' essa dovrebbe essere pensata e concepita come spazio educativo indispensabile a garantire la congruenza e la sovrapposizione tra quanto insegnato e quanto realmente vissuto dai suoi fruitori" (Bonadies, 2006).

Purtroppo nella realtà gli edifici scolastici risultano spesso inseriti in contesti poco salubri a causa dell'inquinamento atmosferico, acustico, elettromagnetico e della mancanza di verde, vengono costruiti senza tener conto dell'esposizione al sole e alle correnti d'aria (tanto da richiedere necessariamente sistemi spinti di riscaldamento e raffreddamento), con l'utilizzo di materiali anche tossici e nocivi, e non sono funzionali e adeguati alle complesse funzioni cui dovrebbero assolvere.

Inoltre, bisogna anche considerare la qualità ecosistemica dell'edificio e cioè l'impatto che l'edificio produce sull'ambiente, e a questo scopo non basta che esso sia inserito in un contesto salubre, costruito con materiali sicuri per la salute e progettato per usufruire al meglio delle fonti luminose e delle correnti d'aria, ma deve diventare il più possibile autosufficiente dal punto di vista energetico o dotato di impianti per la produzione di energia da fonti rinnovabili, di sistemi per il recupero delle acque e per la riduzione e differenziazione di rifiuti (4-6). Abbiamo quindi pensato ad un progetto che tendesse a migliorare l'igiene, il comfort abitativo, la sicurezza e l'impatto ambientale degli edifici adibiti a servizi educativi per l'infanzia (rivolti a bambini da 0-3 anni).

La strada scelta è stata quella dell'integrazione attraverso un percorso di confronto locale per la redazione partecipata di Linee Guida che tenessero conto in particolare degli impatti che il costruito genera sull'ambiente (eco-sostenibilità della scuola) e delle valenze biologiche e psicologiche che gli ambienti chiusi hanno sugli organismi viventi (bio-sostenibilità) (7).

Il gruppo di lavoro, costituito da tecnici dei servizi educativi e referenti degli uffici tecnici dei comuni della zona Valdarno Inferiore, esperti del Centro di Ricerca e Documentazione sull'Infanzia "La Bottega Di Geppetto" del comune di San Miniato, medici e tecnici del Dipartimento di Prevenzione, ha elaborato le Linee Guida, prendendo in considerazione:

- l'integrazione con il contesto: gli agenti fisici o fattori climatici caratteristici del sito (clima igrotermico e precipitazioni, clima acustico, inquinamento elettromagnetico, fattori di rischio idrogeologico, etc.);
- l'edificio: comfort visivo, acustico e termico, inquinamento elettromagnetico indoor, presenza di radon, fibre, composti organici volatili;
- il risparmio energetico: risparmio dell'acqua, fonti energetiche rinnovabili, etc.;

- gli aspetti di organizzazione del contesto - spazi, ambienti, materiali - con riferimento alle caratteristiche delle diverse tipologie di servizio ed al progetto educativo.

Le Linee Guida sono state adottate dalla conferenza educativa della zona e diventeranno vincolanti per i soggetti - pubblici e privati - che intendano realizzare un servizio per l'infanzia nel territorio dei cinque comuni di riferimento.

In conclusione

Il lavoro svolto con i progetti che abbiamo esposto ed i risultati conseguiti evidenziano come l'integrazione possa contribuire alla realizzazione di obiettivi ambiziosi anche in una fase di carenza di risorse. Alcuni progetti si sono conclusi e la loro traduzione in provvedimenti operativi (come quello dell'analisi della performance ambientale degli edifici pubblici o del *Pedibus*) può portare addirittura ad un risparmio economico e ad un miglioramento della qualità dell'ambiente indoor e outdoor.

Da sottolineare, infine, come il coinvolgimento operativo degli *stakeholders* e delle scuole oltre ad una valenza formativa abbia anche il merito di agevolare il conseguimento degli obiettivi previsti.

Oggi, a fronte di una maggiore consapevolezza degli effetti dell'inquinamento ambientale soprattutto sulla salute dei bambini non si riescono a intraprendere provvedimenti che chiaramente segnino un'inversione di tendenza o che siano sicuramente utili a lungo termine per ridurre in maniera progressiva l'esposizione dei cittadini agli inquinanti ambientali.

Spesso i provvedimenti sono improntati al conseguimento di obiettivi immediati (ad es. blocchi del traffico) e manca una programmazione integrata.

Benché i problemi dell'inquinamento e dei cambiamenti climatici siano di dimensioni planetarie è importante che ogni ambito territoriale contribuisca per la propria parte ad un miglioramento locale e globale.

Bibliografia

1. Calmieri I, Santomauro F, Baroncini O, Scala D, a cura di. *La mobilità nell'Area Vasta Centro. Vol. 1.* Firenze: Edizioni Regione Toscana 2004.
2. Borelli I, a cura di. *La progettazione formativa - educativa alla mobilità sostenibile. Vol. 2.* Firenze: Edizioni Regione Toscana 2004.
3. Chellini E, a cura di. *Inquinamento atmosferico urbano e salute in Toscana, CSPO, SST, ARS,* Firenze, febbraio 2005.
4. Bonadies BF, Marinelli F, Mori L, a cura di. *Linee Guida per la vivibilità e salubrità delle strutture scolastiche.* Arezzo: Edizioni Provincia di Arezzo 2006.
5. Paoletta A. *Abitare i luoghi, insediamenti, tecnologia, paesaggio.* Pisa: Edizioni BFS 2004.
6. Giunta Regionale, a cura di. *Linee guida per l'edilizia sostenibile in Toscana.* Firenze: Edizioni Regione Toscana 2004.
7. Fortunati A, a cura di. *Pratiche di Qualità identità, sviluppo e regolazione del sistema dei nidi e dei servizi integrativi.* Firenze: Edizioni junior 2003.

Congressi

Congresses

OTTOBRE 2007

Asma e BPCO: similitudini e differenze

Napoli 6 – 7 ottobre 2007
Segreteria organizzativa:
WEEK END SRL
Tel. 06.517951
E-mail: paola.baioni@weekend-group.com

CHEST 2007

Chicago (USA) 20 – 25 ottobre 2007
Segreteria organizzativa:
American College of Chest Physicians
Tel. 847-498-1400

Novità in tema di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica

Genova 26 – 27 ottobre 2007
Segreteria organizzativa:
Idea Congress S.r.l.
Tel. 06.36381573
E-mail: info@ideacpa.com

Novità in tema di allergologia e pneumologia pediatrica

Caltanissetta 27 ottobre 2007
Segreteria organizzativa:
ZEROTRE Organizzazione Convegni & Eventi
Tel. 0934.552538
E-mail: staff@zerotre-adv.it

NOVEMBRE 2007

XXXVII Congresso Nazionale Società Italiana di Cardiologia Pediatrica

Bergamo 8 – 10 novembre 2007
Segreteria organizzativa:
AIM Congress - AIM Group
Tel. 055.233881
E-mail: sicp@aimgroup.it

GIORNATA ARIR 2007

Patologie a rischio di “aspirazione”: aspetti fisiopatologici e implicazioni pratiche in riabilitazione respiratoria

Milano 23 novembre 2007
Segreteria organizzativa:
ARIR Italia
Tel. 02.5461286
E-mail: segreteria@arirassociazione.org

CONFRONTI in PEDIATRIA 2007

La Pediatria attraverso i farmaci. Quelli facili e quelli difficili.

Trieste 30 novembre – 1 dicembre 2007
Segreteria organizzativa:
QUICKLINE Congressi
Tel. 040.363586
E-mail: info@quickline.it

DICEMBRE 2007

Seminario Epidemiologia dei Tumori “Le attività di controllo del tabacco prima e dopo la legge Sirchia”

Firenze 5 dicembre 2007
Segreteria organizzativa:
Giusy Calogero - CSPO
Tel. +39 055.55374214
Fax +39 055.55374203
E-mail: m.bandini@cspo.it
www.cspo.it

THESIS 2007

Percorsi interattivi e formativi pediatrici

Napoli 13 - 15 dicembre 2007
Segreteria organizzativa:
Idea Congress
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
www.ideacpa.com



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME GENERALI

Testo: in lingua italiana o inglese, in triplice copia, dattiloscritto, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 2.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e l'*istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome*, l'*indirizzo* e l'*e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Il manoscritto va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire la uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo una introduzione, descrivere i materiali e i metodi, indagine statistica utilizzata, risultati, e discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Nelle ultime pagine compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

Tabelle (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disk, zip, cd) purché salvate in uno dei seguenti formati: *tif, jpg, eps* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

La redazione si riserva di rifiutare il materiale ritenuto tecnicamente non idoneo.

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a quattro si riportano tutti, se sono cinque o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis.* J Pediatr 1989; 114: 392-395.

libri:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *grants* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

Prof. Eugenio Baraldi
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova
Via Giustiniani 3
35128 Padova
baraldi@pediatria.unipd.it

RICHIESTA ESTRATTI

Gli estratti devono essere richiesti all'Editore contestualmente alle bozze corrette.

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

Il costo relativo, comprese le spese di spedizione in **contrassegno**, è il seguente:

- 25 estratti (fino a 4 pagine): € 60,00
- 25 estratti (fino a 8 pagine): € 80,00
- 25 estratti (fino a 12 pagine): € 100,00

Si applicano i seguenti sconti in funzione del numero di copie degli estratti:

- per 50 copie, sconto del 5% sul totale
- per 75 copie, sconto del 10% sul totale
- per 100 copie, sconto del 15% sul totale

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Primula Multimedia S.r.l.
Via G. Ravizza, 22/b
56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

La prevenzione dell'allergia: Pro

- 1** *Prevention of allergy: Pros*
D. Peroni, et al.

La prevenzione dell'allergia: contro

- 2** *Prevention of allergy: Cons*
M. Calvani, et al.

I test diagnostici della medicina complementare/alternativa

- 3** *Complementary and alternative medicine diagnostic tests*
S. Tripodi, et al.

Programmi educativi per l'asma in età pediatrica:
perché, chi, dove, quando

- 4** *Education programs for pediatric asthma: why, who, where, when?*
L. Capra, et al.

Il bambino con problemi respiratori nell'ambulatorio del Pediatra di famiglia

- 5** *The child with respiratory problems in the pediatric office*
V. Spanevello

Gli anticorpi anti-IgE nel trattamento dell'asma bronchiale del bambino

- 6** *Anti-IgE antibodies treatment of childhood pediatric asthma*
E. Novembre, et al.

Ruolo dell'otorinolaringoiatria nella diagnosi e terapia dei corpi
estranei inalati

- 7** *Role of the ENT specialist in the diagnosis and treatment of inhaled external bodies*
M. Cassano, et al.

Malformazione adenomatoso-cistica polmonare congenita a spontanea
risoluzione post-natale

- 8** *Spontaneous postnatal regression of cystic adenomatoid malformation of the lung*
C. Carrera, et al.