

CAPITOLO

3

**FATTORI
DI RISCHIO**

MESSAGGI PRINCIPALI

- I fattori di rischio dell'asma bronchiale si possono classificare in fattori individuali, che predispongono o proteggono gli individui dalla malattia, e fattori ambientali, che influenzano la suscettibilità all'insorgenza dell'asma in individui predisposti, la riacutizzano e/o determinano la persistenza dei sintomi.
- I fattori individuali comprendono la predisposizione genetica all'insorgenza dell'asma o dell'atopia, l'iperresponsività bronchiale, il sesso e la razza.
- Fattori ambientali. L'esposizione agli allergeni ed ai sensibilizzanti di origine professionale, le infezioni virali e batteriche, la dieta, il fumo di sigaretta, le condizioni socio-economiche e le dimensioni del nucleo familiare rappresentano, in soggetti predisposti, i principali fattori ambientali in grado di determinare il manifestarsi della malattia.
- L'esposizione ad allergeni e le infezioni respiratorie (virali) costituiscono i principali fattori in grado di determinare riacutizzazioni asmatiche e/o la persistenza dei sintomi.

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree. L'infiammazione cronica è associata all'aumento della reattività bronchiale a numerosi stimoli, ad una sintomatologia ricorrente ed all'ostruzione reversibile del flusso aereo, che sono caratteristici dell'asma. Questo capitolo analizza i fattori di rischio responsabili della comparsa dell'asma (**Figura 3-1**) ed in particolare: 1) fattori individuali, in grado di determinare l'insorgenza della malattia; 2) fattori ambientali, i quali possono influire sulla suscettibilità alla malattia in soggetti predisposti, causare riacutizzazioni e/o determinare la persistenza dei sintomi.

I fattori di rischio individuali comprendono la predisposizione genetica allo sviluppo dell'asma o di allergia, quest'ultima detta anche atopia (cioè la produzione di quantità eccessive di immunoglobuline E (IgE) in risposta ad allergeni), l'iperresponsività bronchiale, il sesso e la razza.

I fattori di rischio ambientali possono influenzare il manifestarsi dell'asma in soggetti predisposti. Essi comprendono gli allergeni ed i sensibilizzanti professionali, il fumo di tabacco, l'inquinamento atmosferico, le infezioni respiratorie virali, le abitudini alimentari, le condizioni socio-economiche e le dimensioni del nucleo familiare. Alcuni fattori di rischio ambientale possono indurre riacutizzazioni asmatiche: per questo essi vengono anche chiamati fattori scatenanti.

Figura 3-1. Potenziali fattori di rischio dell'asma.

FATTORI INDIVIDUALI
<ul style="list-style-type: none">• Predisposizione genetica• Atopia• Iperresponsività bronchiale• Sesso• Razza / etnia
FATTORI AMBIENTALI
Fattori che influenzano la suscettibilità allo sviluppo di asma in soggetti predisposti
Allergeni domestici
<ul style="list-style-type: none">• Acari• Allergeni animali• Allergeni da scarafaggi• Funghi, muffe e lieviti
Allergeni degli ambienti esterni
<ul style="list-style-type: none">• Pollini• Funghi, muffe e lieviti
Sensibilizzanti professionali
Fumo
<ul style="list-style-type: none">• Fumo passivo• Fumo attivo
Inquinamento ambientale
<ul style="list-style-type: none">• Inquinanti degli ambienti interni• Inquinanti degli ambienti esterni
Infezioni respiratorie
<ul style="list-style-type: none">• Ipotesi "igiene"
Infezioni parassitarie
Condizioni socio-economiche
Dimensioni del nucleo familiare
Alimentazione e farmaci
Obesità
Fattori che scatenano riacutizzazioni asmatiche e/o determinano la persistenza della sintomatologia
Allergeni degli ambienti interni ed esterni (s.v. sopra)
Inquinanti degli ambienti interni ed esterni
Infezioni respiratorie
Sforzo fisico ed iperventilazione
Clima
Anidride solforosa
Alimenti, additivi alimentari e farmaci
Emozioni intense
Fumo di tabacco (passivo ed attivo)
Inquinanti aerei come spray, esalazioni di vernici

FATTORI INDIVIDUALI

Predisposizione genetica allo sviluppo di asma

È ampiamente dimostrato che l'asma è una malattia ereditabile. Numerosi studi hanno evidenziato un incremento della prevalenza dell'asma e dei fenotipi ad essa associati tra la prole dei soggetti asmatici rispetto alla prole di soggetti non asmatici¹⁻⁴. Il fenotipo "asma" può essere definito da misure soggettive, quali i sintomi, o misure oggettive, quali l'iperresponsività bronchiale o le concentrazioni seriche di IgE, o da entrambi i tipi di misure. A causa della complessità clinica della malattia, la base genetica dell'asma viene di solito studiata utilizzando fenotipi intermedi, oggettivamente misurabili, quali la presenza di atopia o di iperresponsività bronchiale, sebbene tali condizioni non siano specifiche dell'asma. La mancanza di

Figura 3-2. Studi di linkage e di associazione per asma, rinite allergica, dermatite atopica ed atopia.

Regione cromosomiale*	Gene(i) implicato(i)	Asma [^]	Rinite Allergica	Dermatite Atopica	Atopia [°]
2 pter	sconosciuto	8			8
2q33	CD28, IGBP5	9			
3p24.2-p22	CCR4	10			
4q35	IRF2	11			11
5p15	sconosciuto	9			
5q23-q33	IL-3,IL-4,IL-5,IL13	9		14	15
	IL-9, CSF-2, GRL1	10		16	
	ADBR2, CD14	12,13			13,17,18,19
6p21.1-p23	HLAD,TNFA	8,9			8,11,19,20
7p 15.2	TCRG, IL6	11			11
7q35	TCRB,				13
9q31.1	TMOD	8			8
11p15	sconosciuto	9			
11q13	FCER1B,	11		21	11
	CC16/CC10	16,20			15,16,22, 23,24,25,26
12q14-q24.33	STAT6, IFNG, SCF IGF1, LTA4H NFYB,BTG1	8 27 28 9,10,29	27		8 28
14q11.2-q13	TCRA/D, MCC	9,30			11,19,31
13q14.3-qter	TPT1	9		32	33,34
14q32	IgHG				35
16p12.1	IL-4R				36
16q22.1-q24.2	sconosciuto	11			11
17q11.1-q11.2	Cluster delle chemochine C-C	9			
19q13	CD22	9,10			
21q21	Sconosciuto	9,10			
Xq28/Yq28	IL9R	37			
12q	NOS1	38			
5q31	Recettori β_2 -agonisti	39			
11q13	GSTP1	40			

CD:cell differentiation antigen, antigene di differenziazione cellulare; IGBP: insuline-like growth factor-binding protein, proteina legante del fattore insulino-simile di accrescimento; CCR, C-C chemokine receptor, recettore del cluster delle chemochine C-C; IRF: interferon regulatory factor, fattore di regolazione dell'interferone; CSF:colony-stimulating factor, fattore stimolante la colonia; GRL: glucocorticoid receptor, recettore di glucocorticoidi; ADR: adrenergic receptor, recettore adrenergico; TCR: T-cell receptor, recettore dei linfociti-T; TMOD: tropomyosin-binding protein, proteina legante la tropomiosina; STAT6: signal transducer and activator of transcription 6, trasduttore di segnale e attivatore di trascrizione 6; SCF: stem-cell factor, fattore delle cellule staminali; IGF: insuline-like growth factor, fattore insulino-simile di accrescimento; LTA4H: leukotriene A4 hydrolase, idrolasi leucotriene A4; NFYB: the b subunit of nuclear factor-Y, subunità beta del fattore Y nucleare; BTG: B-cell translocation gene, gene di traslocazione dei linfociti B; TPT1: Tumor protein translationally controlled 1, proteina tumorale a traslazione controllata 1; IGHG: immunoglobulin heavy chain G, immunoglobulina a catena pesante G.

* comprende le regioni complete in cui è stata rilevata associazione

[^] In generale, l'asma è stato definito come un tratto qualitativo (sì/no) nella maggior parte degli studi; la definizione di asma comprendeva l'iperresponsività bronchiale come tratto quantitativo o qualitativo (per es., pendenza log6)

[°] la definizione di atopia comprende misurazione, individuale o complessiva, delle concentrazioni sieriche di IgE totali, IgE specifiche (mediante RAST o prove allergometriche cutanee). Lo studio di Hizawa e coll. ha identificato 2 nuove regioni cromosomiche (2q21-q23 e 8p23-p21) per le IgE coinvolte nella reazione allergene-specifica per Der p, ma questo non è stato confermato da altri ricercatori (Ristampato con il permesso del Journal of Allergy and Clinical Immunology)

un'univoca definizione del fenotipo asmatico rappresenta il problema principale nella revisione degli studi relativi alla genetica dell'asma e dell'atopia, perché in studi diversi vengono usate varie definizioni dello stesso fenotipo intermedio⁴.

Gli studi condotti su intere famiglie hanno dimostrato in maniera convincente che l'atopia (misurata con prove allergometriche cutanee e con il dosaggio delle concentrazioni IgE totali e/o specifiche), l'iperresponsività bronchiale e l'asma diagnosticato attraverso la compilazione di un questionario sono, almeno parzialmente, sotto controllo genetico^{2,4}. Numerosi studi condotti su gemelli hanno dimostrato che nei gemelli omozigoti i tassi di concordanza per l'asma, l'eczema e la febbre da fieno sono più elevati che nei gemelli dizigoti, cosa che suggerisce un forte

contributo genetico. L'impatto del fattore genetico stimato negli studi su gemelli basati sulla popolazione oscilla fra il 35 ed il 70%, ampia variabilità che dipende in gran parte dal tipo di popolazione e di studio^{4,5}.

Nonostante il notevole miglioramento delle conoscenze per quanto riguarda la biologia molecolare e la genetica, non sono ancora stati identificati con certezza il gene o i geni realmente coinvolti nell'ereditarietà dell'atopia e dall'asma^{4,5}. Diversi studi indicano che molti geni sembrano essere coinvolti nella patogenesi dell'asma e sono state identificate regioni nell'ambito dei cromosomi che probabilmente contengono i geni che determinano la suscettibilità all'insorgenza dell'asma (**Figura 3-2**)^{4,6}.

Controllo genetico della risposta immunitaria. In taluni individui, i geni presenti nel Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC, Major Histocompatibility Complex, o HLA, Human Leucocyte Antigens, Antigeni Leucocitari Umani) possono controllare la specificità della risposta immunitaria ai comuni allergeni inalatori⁷. I geni che codificano per il complesso maggiore di istocompatibilità sono localizzati sul braccio corto del cromosoma 6 (6p) e comprendono geni di classe I, II e III (compresi anche i geni altamente polimorfi che codificano le molecole HLA di classe I e II) ed altri geni, quali quello che codifica per il Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α).

Studi condotti in diverse popolazioni hanno studiato l'associazione tra le risposte mediate da IgE al contatto con specifici allergeni e i geni che codificano le molecole dell'HLA di classe II e quelli del recettore per le cellule T (TCR). La più significativa associazione osservata è quella tra l'allele dell'HLA DRB1*15 e la risposta all'allergene Amb a v^{4,5}.

Controllo genetico delle citochine pro-infiammatorie.

I cromosomi 11, 12 e 13 presentano diversi geni potenzialmente importanti nell'insorgenza di atopia ed asma⁵. Nei primi studi di genetica dell'asma è stato individuato un linkage (legame genetico) tra un fenotipo liberamente definito allergico ed alcuni marcatori genetici localizzati sul cromosoma 11^{8,9}. Sul cromosoma 12 sono localizzati geni che codificano la sintesi di interferone γ , del fattore stimolante la crescita dei mastociti, del fattore di crescita insulino-simile (IGF), della sintetasi dell'ossido nitrico. Molteplici studi hanno identificato un linkage positivo fra marcatori presenti sul braccio lungo del cromosoma 12, l'insorgenza di asma ed IgE⁴. Dati preliminari sono disponibili anche per i cromosomi 14 e 19¹⁰.

Si ipotizza che soggetti con mutazioni dei geni che codificano la sintesi di citochine localizzati sul cromosoma 5, presentino una predisposizione all'insorgenza dell'asma^{4,5}. Sul braccio lungo di questo cromosoma sono localizzati parecchi geni che possono avere un importante ruolo nell'insorgenza o nella progressione dell'infiammazione presente nell'asma e nell'atopia. Fra questi sono compresi i geni che codificano la sintesi di citochine, quali l'interleuchina (IL)-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12 (catena β), IL-13 ed il fattore stimolante la crescita delle colonie granulocito-macrofagiche (GM-CSF)^{4,5}. In particolare, l'IL-4 gioca un ruolo essenziale nella risposta immunitaria allergica, provocando sia una differenziazione delle cellule Th in senso Th2, sia la produzione di IgE da parte dei linfociti B. Ciò fa sì che lo stesso gene, o gli stessi geni, che codificano per l'IL-4 o per i fattori che ne regolano l'espressione siano geni candidati alla predisposizione di atopia ed asma^{4,5}.

Atopia

L'atopia si definisce come la produzione di quantità anomale di IgE in risposta all'esposizione ad allergeni ambientali, è dimostrata dall'aumento della concentrazione serica di IgE totali o specifiche e dalla positività delle prove allergometriche cutanee, effettuate usando una serie di allergeni standardizzati, specifici per ogni area geografica. L'atopia sembra essere un importante fattore costituzionale, che predispone l'individuo allo sviluppo dell'asma. I dati epidemiologici disponibili

suggeriscono che i casi di asma attribuibili all'atopia siano circa il 50%¹¹. Inoltre l'associazione tra sensibilizzazione allergica ed asma sembra essere in relazione all'età: la maggior parte dei bambini che diventano sensibili agli allergeni inalatori nei primi 3 anni di vita svilupperà successivamente la malattia, mentre i bambini che divengono sensibili dopo gli 8-10 anni presentano un rischio di manifestare l'asma del tutto simile rispetto a quello dei bambini non sensibilizzati¹².

La **Figura 3-3** mostra la prevalenza delle positività delle prove allergometriche cutanee e dell'insorgenza di asma, derivata da studi, basati sulla popolazione, svolti in diverse popolazioni oppure nella stessa popolazione in diversi periodi¹¹. Le percentuali di soggetti asmatici che sono risultati positivi alle prove allergometriche cutanee variano considerevolmente nei diversi studi. Sebbene gli studi condotti sulla popolazione evidenzino la presenza di un'associazione fra la prevalenza dell'atopia e l'asma¹³, oppure fra le concentrazioni sieriche di IgE e l'asma^{14,15}, la maggior parte degli studi dimostra una dissociazione fra aumento di atopia e aumento di asma non è costante⁴⁴. Questo suggerisce che l'importanza dell'atopia quale causa di asma è stata sopravvalutata e che l'atopia dovrebbe pertanto essere considerata solo uno dei possibili fattori necessari per l'espressione della malattia, anche se tra i più importanti.

L'atopia sembra essere ereditaria. Sono infatti numerosi gli studi nei quali l'asma presenta una significativa prevalenza in talune famiglie, in cui è elevata anche la presenza di fenotipi intermedi ad essa associati, quali l'iperresponsività bronchiale ed elevate concentrazioni sieriche di IgE totali^{4,5}. Vari studi hanno dimostrato che i familiari di soggetti atopici, non asmatici, non presentano un aumentato rischio di comparsa dell'asma; mentre i familiari di soggetti atopici, ma anche asmatici, hanno un aumentato rischio di comparsa dell'asma. Quindi, sebbene l'asma e l'atopia possano essere ereditati indipendentemente l'uno dall'altra^{25,26}, la contemporanea presenza in un soggetto di entrambi, o di patologie espressione di atopia, quali l'eczema, aumenta significativamente il rischio di asma nei familiari del soggetto. La presenza di anamnesi familiare di febbre da fieno o dermatite atopica, in assenza di asma, non si associa all'insorgenza di asma nei discendenti; viceversa, la prevalenza di asma, senza febbre da fieno o eczema atopico concomitanti, aumenta considerevolmente se i genitori, non atopici, soffrono di asma, il che suggerisce un diverso controllo genetico per asma ed allergia²⁷. Tuttavia, il rischio che genitori atopici con asma abbiano figli asmatici aumenta ulteriormente in presenza di anamnesi familiare di asma accompagnata da un'anamnesi di atopia²⁸. Analogamente anche la contemporanea presenza di iperresponsività bronchiale ed atopia nei genitori determina un'aumentata prevalenza di asma nei discendenti²⁹.

Iperresponsività bronchiale

L'iperresponsività bronchiale, definita come un'esagerata broncocostrizione in risposta ad un'ampia gamma di stimoli, costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza dell'asma. Anch'essa è, almeno in parte, ereditabile e si associa

Figura 3-3. Prevalenza della positività alle prove allergometriche e dell'asma in studi condotti su popolazioni ottenute paragonando diverse popolazioni oppure nella stessa popolazione in diversi periodi.

Riferimenti	Popolazione	N° sogg.	età	% positività prove allergometriche cutanee epicutaneo	% di asma clinicamente diagnosticato
Confronti fra popolazioni diverse					
(16)	Marseille	4,008	18-65	28*	4
	Briancon	1,055	18-65	10*	2
(17)	Munich	4,451	9-11	37	9
	Leipzig/Halle	2,335	9-11	18	7
(18)	Malaysia	321	16	64	3
	Hong Kong	471	14	58	7
	China	647	16	49	2
(19)	Sydney	1,339	8-11	42	24
	West Sydney	904	8-11	42	28
	Moree/Narrabi	770	8-11	40	31
	Wagga Wagga	850	8-11	40	29
	Belmont	926	8-11	39	38
	Broken Hill	794	8-11	37	30
	Lismore	805	8-11	35	31
(20)	Hamburg	1,159	20-44	36	2
	Erfurt	731	20-44	30	1
(21)	Rural Etiopia	861	5-70+	12*	1
	Urban Etiopia	2,194	5-70+	4*	4
(13)	Urban Antwerp	319	20-44	26*	7
	Suburban Antwerp	337	20-44	17*	4
Confronti in una stessa popolazione nel tempo					
(22)	Busselton 1981	553	18-55	39	9
	Busselton 1990	1028	18-55	41	16
(23)	Belmont 1982	718	8-10	28	9
	Belmont 1992	873	8-10	29	38
	Wagga Wagga 1982	769	8-10	30	13
	Wagga Wagga 1992	795	8-10	35	30
(24)	Leipzig/Halle	1,492	9-11	19	4
	Leipzig/Halle	2,311	9-11	27	4

* prove allergometriche cutanee positive agli acari domestici

strettamente alle concentrazioni sieriche di IgE e all'infiammazione bronchiale. Infatti, la tendenza a produrre concentrazioni sieriche elevate di IgE totali è un fattore ereditario associato all'ereditarietà dell'iperresponsività bronchiale e uno dei geni che regola la responsività bronchiale è localizzato vicino ad un locus primario che regola le concentrazioni sieriche di IgE sul braccio lungo del cromosoma 5 (5q)²⁹.

L'iperresponsività bronchiale all'istamina asintomatica rappresenta un fattore di rischio per l'asma³⁰. Non è tuttavia chiaro se l'insorgenza di iperresponsività bronchiale preceda, coincida o segua la comparsa dei sintomi asmatici. È interessante osservare che l'iperresponsività bronchiale asintomatica è presente quando si ha infiammazione e rimodellamento delle vie aeree^{30,31}, permettendo di ipotizzare che l'infiammazione bronchiale possa precedere l'insorgenza dell'asma.

Sesso e asma

Nella prima infanzia i maschi presentano una maggiore prevalenza di asma rispetto alle femmine³², probabilmente a

causa del calibro minore delle vie aeree, dell'aumentato tono della muscolatura liscia tracheobronchiale³²⁻³⁴ e, probabilmente, di più alte concentrazioni sieriche di IgE³⁵. Tali modificazioni li predispongono ad una più facile ostruzione in risposta a vari stimoli broncocostrittori. Un'ulteriore conferma di tale teoria deriva dal fatto che la differenza nella prevalenza della malattia tra i due sessi scompare dopo i 10 anni, epoca nella quale, probabilmente a causa dell'aumento delle dimensioni del torace, che si verifica nei maschi durante la pubertà, il rapporto diametro/lunghezza dei bronchi e dei bronchioli diventa uguale in entrambi i sessi³⁶⁻³⁸. Durante la pubertà e le età successive il rapporto si inverte, con una maggiore prevalenza di asma nel sesso femminile, rispetto a quello maschile. È anche interessante notare che l'asma indotto da aspirina è più frequente nelle donne³⁹.

Razza/Etnia e asma

La maggior parte dei dati disponibili indica che i fattori socio-economici ed ambientali sono i principali responsabili delle apparenti differenze basate su razza ed etnia nella prevalenza dell'asma. Studi condotti su soggetti che si sono spostati da una nazione ad un'altra suggeriscono che individui di razze

diverse possono essere soggetti ai rischi propri della popolazione nella quale si inseriscono. Inoltre la prevalenza di sibili respiratori è la stessa fra bambini di razze diverse che vivono a Londra o in Australia⁴⁰. La prevalenza più elevata di respiro sibilante nei bambini di razza nera rispetto a quelli di razza bianca che vivono negli Stati Uniti sembra essere dovuta principalmente a fattori socio-economici ed ambientali⁴¹. Quindi sebbene alcuni studi abbiano riscontrato lievi differenze nella prevalenza dell'asma tra diverse razze di una stessa nazione⁴², esse potrebbero essere legate a diverse condizioni socio-economiche, all'esposizione ad allergeni ed alle abitudini alimentari, piuttosto che ad una predisposizione razziale.

FATTORI AMBIENTALI IN GRADO DI INFLUENZARE LA SUSCETTIBILITÀ ALL'INSORGENZA DI ASMA IN INDIVIDUI PREDISPOSTI

L'esposizione ad allergeni o ad agenti professionali è stata considerata per anni la più importante causa di asma, in quanto essi sono in grado di sensibilizzare le vie aeree e successivamente di riaccutizzare la malattia o determinare la persistenza dei sintomi.

L'esposizione ad un determinato allergene è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di atopia nei confronti dello stesso allergene^{43,44} e l'esposizione ad allergeni in individui predisposti è un fattore di rischio per le riaccutizzazioni della malattia e/o la persistenza della sintomatologia asmatica⁴⁵. Di conseguenza è stato ipotizzato che l'esposizione ad allergeni sia la causa dell'insorgenza di asma, o almeno della sua manifestazione e persistenza. Tuttavia uno dei principali problemi tuttora irrisolti è se l'esposizione ad allergeni e agli agenti professionali sia effettivamente la causa primaria dell'insorgenza dell'asma, o se tale esposizione sia solamente un fattore scatenante le riaccutizzazioni asmatiche o determinante la persistenza dei sintomi in individui già asmatici⁴⁶.

Diversi studi hanno infatti evidenziato una relazione tra l'esposizione allergenica e la prevalenza dell'asma⁴⁷⁻⁴⁹ ed hanno documentato il miglioramento dell'asma alla cessazione dell'esposizione agli allergeni^{17,50}, ma nessuno studio longitudinale ha dimostrato inequivocabilmente che il livello di esposizione ad allergeni in età infantile sia correlato al rischio di asma in età adulta⁴⁶. Infatti, anche se l'esposizione ad allergeni durante l'infanzia è correlata alla sensibilizzazione verso tali allergeni, molti altri fattori possono contribuire ad esprimere i sintomi asmatici in età adulta, dato che l'attuale esposizione è solo uno dei tanti fattori coinvolti. Due recenti studi hanno dimostrato che l'esposizione precoce ad allergeni è di fatto un fattore di rischio per lo sviluppo di sensibilizzazione, ma non per l'asma, confermando che allergia ed asma sono malattie con diversi meccanismi eziopatogenetici^{51,52}. Alcuni studi epidemiologici trasversali¹³ e prospettici⁵¹ hanno

dimostrato che l'esposizione ad alcuni allergeni può addirittura presentare una correlazione negativa con l'espressione corrente di asma¹¹.

Se i livelli di esposizione agli allergeni, ed in particolare agli acari, in età infantile, fossero effettivamente essenziali per la sensibilizzazione allergica e per l'espressione dell'asma⁵³, i bambini che vivono in montagna, cioè in un ambiente libero da acari, dovrebbero presentare una prevalenza significativamente più bassa di asma e respiro sibilante rispetto a quelli che provengono da zone più umide, dove vi è una più elevata concentrazione ambientale di acari. Due studi indipendenti condotti uno nelle Alpi e uno in New Mexico non sono stati tuttavia in grado di dimostrare tale ipotesi^{16,54}. Tuttavia, allergeni come ad esempio l'*Alternaria* o allergeni di derivazione animale presenti in entrambi gli ambienti possono aver giocato un ruolo rilevante nell'incrementare l'incidenza di asma, e quindi aver influito sui risultati dei due studi⁵⁵.

Il fatto che l'esposizione ad allergeni possa riaccutizzare la sintomatologia o determinare la persistenza dei sintomi di asma può portare a sovrastimare la prevalenza dell'asma (definita come numero di casi in una data popolazione) in studi epidemiologici, ma non influenzarne l'incidenza, cioè il numero di nuovi casi nel tempo. Infatti la reazione IgE-mediata allergene-specifica può semplicemente rappresentare uno dei tanti meccanismi che contribuiscono a scatenare riaccutizzazioni asmatiche o a mantenere l'infiammazione cronica delle vie aeree e la sintomatologia, senza necessariamente incidere sull'insorgenza di nuovi casi di asma.

Inoltre talune forme di asma professionale o ambientale, che compaiono solo in soggetti esposti a specifici allergeni, suggeriscono che alcune sostanze cui un soggetto si è sensibilizzato possano causare l'insorgenza di asma. Gli studi condotti a Barcellona, dove si era verificato un elevato numero di riaccutizzazioni asmatiche, che furono ricondotte ai giorni in cui la soia veniva raccolta in silos privi di filtro, hanno aumentato la consapevolezza che anche basse concentrazioni atmosferiche di allergeni possono causare drammatici effetti patologici nei polmoni di soggetti sensibilizzati⁵⁶. Il fatto che i pazienti che giungevano all'ospedale fossero già atopici ed allergici suggerisce che la sensibilizzazione si verifica, per allergeni notevolmente immunogeni, anche a basse concentrazioni⁵⁷. Inoltre il fatto che la maggior parte dei pazienti che giungevano all'ospedale fosse già asmatica conferma che l'effetto principale dell'esposizione ad agenti sensibilizzanti è probabilmente lo scatenamento di riaccutizzazioni, piuttosto che l'insorgenza di nuovi casi di asma.

Non è ancora chiaro se l'esposizione e la sensibilizzazione ad un allergene professionale siano effettivamente la causa dell'insorgenza di asma professionale o piuttosto un fattore addizionale in grado di scatenare riaccutizzazioni asmatiche. Molti studi sull'asma professionale, infatti, sono stati condotti avvalendosi di piccoli gruppi di soggetti, senza adeguati controlli, e la relazione di causa ed effetto tra agente sensibilizzante e comparsa di asma è stata determinata in base alla risposta positiva alla prova di stimolazione bronchiale. Negli

individui con asma professionale la malattia può persistere per un lungo periodo dopo l'allontanamento dall'allergene scatenante^{58,59}, ma questo non spiega perché si sia sviluppato asma professionale e suggerisce o che l'asma e la sensibilizzazione ad allergeni professionali siano due eventi indipendenti, o che l'asma, una volta indotto da un allergene professionale, persista anche in assenza dell'agente causale.

D'altra parte, vi è evidenza che l'esposizione ad allergeni e/o a sostanze chimiche può effettivamente causare asma, almeno in alcuni individui, particolarmente se queste molecole sono dotate di un elevato potere immunogeno. Un esempio storico è che l'asma si è sviluppato in molti soggetti, se non in tutti, esposti, in ambiente lavorativo, ad api, sali di platino ed enzimi biologici⁶⁰. Uno studio durato 5 anni con reclutamento di 277 lavoratori in un nuovo stabilimento per la produzione di diisocianato di toluene ha identificato una incidenza del 5% di nuovi casi di asma professionale⁶¹. Un altro studio segnalava una incidenza del 2,7% di nuovi casi di asma professionale da allergeni di origine animale in apprendisti, precedentemente sani, che lavoravano con animali⁶².

Allergeni degli ambienti interni

Gli allergeni degli ambienti interni comprendono gli acari domestici (della polvere), gli allergeni animali, di scarafaggi e funghi. Gli allergeni degli ambienti interni sono oggi aumentati nei Paesi industrializzati, dove le case sono tappezzate, riscaldate, condizionate ed umidificate per migliorare il risparmio energetico e forniscono quindi un habitat ideale per la crescita di acari, scarafaggi, altri insetti, muffe e batteri^{63,64}.

Acari domestici: sebbene gli allergeni degli acari siano localizzati in particelle troppo grandi per poter penetrare nelle vie aeree inferiori, essi rappresentano gli allergeni più frequentemente presenti negli ambienti interni e la principale causa di asma nel mondo^{48,65,66}. Come già detto precedentemente, l'esposizione precoce ad allergeni è un fattore di rischio per lo sviluppo di sensibilizzazione allergica, ma non di asma^{51,52}.

La polvere di casa è costituita da diverse componenti organiche ed inorganiche comprese fibre, spore fungine, pollini, insetti e loro feci, detriti epidermici di mammiferi, acari e feci di acaro. Gli allergeni degli acari domestici sono presenti sul corpo degli insetti^{67,69}, nelle loro secrezioni e nelle loro escrezioni e rappresentano i principali allergeni presenti nella polvere di casa. Le principali specie domestiche sono rappresentate dagli acari piroglifidi, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras* e *Euroglyphus mainei*, che nelle regioni temperate rappresentano il 90% degli acari domestici⁷⁰. Gli acari si nutrono di detriti epidermici umani ed animali colonizzati da microfunghi, lieviti e batteri. Gli acari si trovano sui pavimenti e tendono a nascondersi nei tappeti, nei materassi, nelle tende e nei tessuti per l'arredamento. Le condizioni che ne consentono la crescita sono una temperatura compresa tra i 22° e 26°C ed un'umidità relativa superiore al 55% (o una umidità assoluta minore di 8 g/kg).

Il *D. pteronyssinus* è il principale acaro domestico nelle aree geografiche con clima umido (Nord Europa, Brasile e Nord-Est del Pacifico). Il *D. farinae* sopravvive meglio in climi asciutti ed è il principale acaro domestico nelle regioni con lunghi inverni secchi. Un altro importante acaro domestico è la *Blomia tropicalis*, abitualmente presente nelle abitazioni in zone tropicali e subtropicali, come il Brasile e la Florida.

Oltre agli acari piroglifidi, altre specie di acari sono state identificate nella polvere di casa; esse provocano la comparsa di risposte immunitarie di tipo IgE-mediato e rientrano sempre fra gli acari domestici. Questi comprendono gli acari dei magazzini di deposito che si trovano nei prodotti alimentari e nel fieno; richiedono abbondante cibo ed elevata umidità per sopravvivere. Le specie più comuni appartengono ai generi *Tyrophagus*, *Glycyphagus*, *Acarus*, *Lepidoglyphus*, *Cortoglyphus* e *Tarsonemus*.

Gli allergeni degli acari domestici sono proteasi cisteiniche (allergeni di gruppo I: *D. pteronyssinus* I, *D. farinae* I e *D. microceras* I), proteasi seriniche (allergeni di gruppo III) ed amilasi (allergeni di gruppo IV⁽⁷¹⁾). Questi enzimi dotati di proprietà allergeniche sono stati identificati nelle feci degli acari. Gli allergeni di gruppo II sono presenti principalmente sul corpo degli acari (*D. pteronyssinus* II, *D. farinae* II). Gli allergeni prevalenti nella polvere di casa provengono dai gruppi I e III, mentre solo piccole quantità di allergeni del gruppo II sono state trovate nella polvere. È interessante notare che i più importanti allergeni degli acari presentano un'attività proteolitica e sono pertanto in grado di penetrare con maggiore facilità nelle cellule immunocompetenti.

Una concentrazione di allergeni degli acari domestici superiore a 0.5 µg di *D. pteronyssinus* I per grammo di polvere sembra rappresentare un significativo fattore di rischio per la comparsa di allergia a tali antigeni, ma non è stato ancora chiaramente definito il livello soglia per la provocazione dei sintomi asmatici^{72,74}.

Allergeni di animali: gli animali domestici a sangue caldo liberano allergeni attraverso le secrezioni (saliva), le escrezioni (urine) ed i detriti epidermici.

- **Gatti:** gli allergeni dei gatti sono potenti sensibilizzanti. L'allergene principale, Fel d₁, si trova nel pelo (soprattutto del muso), nelle secrezioni sebacee, nelle urine, ma non nella saliva dell'animale⁷⁵. L'allergene viene trasportato su piccole particelle di diametro di 3-4 micron e così inalato, causando rapidamente sintomi respiratori in individui già sensibilizzati che entrano in un ambiente in cui è presente un gatto^{72,76}. Sebbene l'esposizione precoce a tale allergene possa ridurre, piuttosto che aumentare, il rischio di asma nel bambino⁷⁷, gli allergeni felini possono essere un importante fattore di rischio di gravi riacutizzazioni asmatiche e di interventi di pronto soccorso. Sebbene le abitazioni con gatti contengano elevate concentrazioni di allergene felino, le abitazioni senza la presenza di gatti e i luoghi pubblici come ospedali,

cinema e trasporti pubblici possono contenere una concentrazione di allergene sufficiente a scatenare riacutizzazioni in soggetti altamente sensibilizzati^{73,78}. Gli indumenti dei proprietari di gatti sono un importante veicolo di trasporto passivo del Fel d₁ nell'ambiente⁷⁹.

- **Cani:** I due importanti allergeni del cane sono Can f1 e Can f2. Le caratteristiche (ubiquità, modalità di trasporto) sono simili a quelle dell'allergene del gatto. È stata dimostrata una lieve reazione crociata fra allergeni del gatto e quelli del cane⁷¹, ma l'allergia ai cani è meno comune rispetto a quella nei confronti di altri mammiferi. Nonostante ciò, il 30% dei soggetti allergici risulta positivo al materiale canino alle prove allergometriche cutanee. Sebbene le molteplici razze canine (oltre 100) e la molteplicità degli allergeni rendano complicata la preparazione degli estratti, un allergene è stato purificato da peli e da detriti epidermici⁸⁰.
- **Roditori:** molti bambini tengono roditori domestici in camera da letto e molte sono le aree cittadine dove vi sono topi o ratti. Il potere allergenico degli antigeni dei roditori è ben noto a chi si occupa di animali, che sviluppa sensibilità alle proteine nelle urine⁸¹.

Allergeni di scarafaggi. In alcune regioni e fra alcuni gruppi etnici, la sensibilizzazione agli allergeni degli scarafaggi può essere comune quanto quella all'acaro domestico. La maggior parte delle specie di scarafaggi vive in climi tropicali, tuttavia il riscaldamento delle abitazioni consente loro di prosperare al di fuori dal loro habitat naturale. Le specie più comuni sono lo scarafaggio americano (*Periplaneta americana*), lo scarafaggio tedesco (*Blattella germanica*), lo scarafaggio orientale (*Blattella orientalis*), lo scarafaggio australiano (*Periplaneta australasiae*) e lo scarafaggio a strisce marroni (*Supella supulledium*). Gli allergeni derivanti dallo scarafaggio tedesco e americano sono stati isolati ed è possibile quantificare la loro presenza nella polvere di casa utilizzando anticorpi monoclonali specifici⁸².

Funghi. Muffe e lieviti possono agire come allergeni inalatori. Fra questi vi è l'*Alternaria*, che è un fattore accertato di rischio per l'asma in diverse popolazioni e che è stato associato al rischio di morte per asma negli Stati Uniti^{83,84}. Il buio, l'umidità e le aree scarsamente ventilate rappresentano un ottimo substrato per la crescita dei funghi negli ambienti interni. Infatti i funghi crescono bene all'interno dei sistemi utilizzati per il condizionamento, il riscaldamento e l'umidificazione delle abitazioni. Gli umidificatori domestici costituiscono un particolare rischio per la crescita fungina e la contaminazione dell'aria. Purtroppo non sono ancora disponibili metodi per misurarne la concentrazione negli ambienti interni. I funghi più comuni sono il *Penicillium*, l'*Aspergillus*, l'*Alternaria*, il *Cladosporium* e la *Candida*⁸⁵⁻⁸⁶.

Allergeni degli ambienti esterni

Negli ambienti esterni i più comuni allergeni capaci di scatenare l'asma in persone sensibilizzate sono i pollini ed i funghi.

Pollini. Gli allergeni dei pollini in grado di causare asma provengono principalmente dagli alberi, dai prati e dalle erbe infestanti. Gli allergeni dei pollini vengono trasportati in particelle di grosse dimensioni e non è chiaro in che modo raggiungano i bronchi. I pollini, soprattutto dopo la pioggia, rilasciano particelle di granuli di amido delle dimensioni di micron, che sembrano responsabili di riacutizzazioni asmatiche da polline^{87,88}.

La concentrazione dei pollini nell'aria varia nelle diverse località, ma in genere i pollini degli alberi prevalgono nelle fasi iniziali della primavera, i pollini dei prati in tarda primavera ed in estate e i pollini delle erbe infestanti durante l'estate e l'autunno. Studi clinici ed aerobiologici dimostrano che le mappe dei pollini stanno cambiando in conseguenza di fattori culturali (p. es., per l'importazione di piante per parchi urbani). La presenza di concentrazioni di Lol p 1 (il principale allergene proveniente dal *Lolium perenne*, loglio) superiori a 10 µg/g nella polvere di casa sono associate alle epidemie di riacutizzazioni asmatiche da polline⁸⁹, al peggioramento dei sintomi, all'aumento dell'iperresponsività bronchiale ed all'infiammazione delle vie aeree⁹⁰.

Sebbene esista una forte evidenza che l'esposizione ai pollini possa riacutizzare l'asma, non vi è ancora nessuna dimostrazione che la sensibilizzazione ai pollini aumenti il rischio di comparsa di nuovi casi di asma⁹¹.

Funghi. Le muffe e i lieviti sono anche allergeni ambientali. L'*Alternaria* e il *Cladosporium*, presenti anche negli ambienti interni, sono gli unici funghi ritenuti fattori di rischio per l'insorgenza di asma. La crescita di questi funghi nelle aree temperate tende ad essere stagionale ed in queste regioni alcuni funghi liberano le spore durante i giorni caldi e secchi dell'estate, mentre altri le liberano durante le notti piovose autunnali^{92,93}.

Sensibilizzanti di origine professionale

È stata segnalata una lunga lista di agenti professionali sensibilizzanti⁹⁴; la **Figura 3-4** ne mostra un elenco abbreviato. Un continuo aggiornamento della lista viene è presente sul sito web <http://asmanet.com> che attualmente comprende almeno 361 agenti sensibilizzanti coinvolti nello sviluppo dell'asma professionale.

Gli agenti sensibilizzanti di origine professionale sono di solito classificati in base al peso molecolare. Il meccanismo di azione di quelli a basso peso molecolare rimane ampiamente sconosciuto⁹⁵. Per quanto riguarda gli agenti sensibilizzanti ad alto peso molecolare, probabilmente il meccanismo d'azione consiste nel sensibilizzare i soggetti e scatenare gli attacchi d'asma con lo stesso meccanismo degli allergeni. L'esposizione acuta a gas irritanti sul luogo di lavoro, o durante incidenti, può ad esempio indurre iperresponsività bronchiale di lunga durata, determinando così una sindrome che in passato veniva chiamata "sindrome da disfunzione reattiva delle vie aeree" e che ora è conosciuta come "asma indotto da irritanti".

Tale sindrome produce manifestazioni cliniche ed alterazioni

funzionali del tutto simili a quelle che compaiono in altre forme d'asma⁹⁶; si osservano viceversa differenze per quanto riguarda le caratteristiche anatomico-patologiche, caratterizzate da un aumento delle cellule mononucleate della mucosa e da fibrosi subepiteliale ma non da un aumento dei mastociti e degli eosinofili⁹⁷.

Fumo

La combustione del tabacco, fonte universalmente presente di irritanti negli ambienti chiusi, produce una miscela di gas, vapori e particelle ampia e complessa. Nel fumo di tabacco sono stati identificati più di 4500 composti e contaminanti, tra cui materiale corpuscolato, idrocarburi policiclici, monossido di carbonio, anidride carbonica, ossido nitrico, ossidi di azoto, nicotina ed acroleina.

Fumo passivo: l'esposizione passiva al fumo di tabacco è

associata ad un aumento di rischio di sviluppo di alterazioni respiratorie "in utero"⁹⁸, in periodo neonatale⁹⁹ o nel corso dell'infanzia^{100,101}. Il fumo passivo, prodotto dal tabacco che brucia a temperatura superiore, è più tossico del fumo inalato dal fumatore ed è particolarmente irritante per la mucosa bronchiale. Il fumo materno durante la gravidanza, associato al fumo di un altro componente familiare dopo la nascita del bambino, aumenta il rischio per i bambini di sviluppare asma e respiro sibilante^{102,103}. Non è stato ancora ben studiato l'effetto dell'esposizione passiva al fumo di tabacco sull'asma dell'adulto¹⁰⁴ e i dati disponibili in merito sono limitati.

Fumo attivo: mentre il fumo attivo può aumentare il rischio di sviluppare asma professionale nei lavoratori esposti agli agenti sensibilizzanti di origine professionale (per esempio le anidridi acide)¹⁰⁵, vi sono ancora scarse evidenze che sia un fattore di

Figura 3-4. Agenti che causano asma in ambito lavorativo.

Lavoro o ambito lavorativo	Agenti
	Proteine animali scatenanti
tecnici di laboratori contenenti animali, veterinari	Proteine urinarie e detriti cutanei
Industrie alimentari	crostacei, proteine delle uova, enzimi pancreatici, papaina, amilasi
Allevatori di mucche da latte	Acari dei magazzini di deposito
Allevatori di polli	Acari dei polli, escrementi e piume
Lavoratori di granai	acari, aspergilli, ambrosia, pollini di graminacee
Ricercatori	Locuste
Manifatture di alimenti ittici	Moscerini
Industria di detersivi	Enzimi del <i>Bacillus subtilis</i>
Industria della seta	Bachi da seta e larve
	Proteine vegetali:
Panettieri	Farine, amilasi
Lavorazione di alimenti	Polvere di caffè, papaina, tè
Agricoltori	Soia
Marittimi	Polvere di grano (muffe, insetti, grano)
Preparazione di lassativi	ispaghula, psyllium
Lavoratori di segheria, carpentieri	Polvere di legno (cedro rosso occidentale, quercia, mogano, albero-zebra, legno di sequoia, cedro del libano, acero africano, cedro bianco orientale)
Saldatori elettrici	Pece greca (resina di pino)
Infermieri	psyllium, lattice
	Sostanze chimiche inorganiche:
Lavoratori di raffineria	Sali di platino, vanadio
Placcature	Sali di nichel
Tagliatori di diamanti	Sali di cobalto
Industria manifatturiera	Fluoruro di alluminio
Cosmetica	Persolfato
Saldatori	Fumi di acciaio inossidabile, sali di cromo
	Sostanze chimiche organiche:
Industria manifatturiera	antibiotici, piperazina, metil-dopa, salbutamolo, cimetidina
Operatori sanitari	Disinfettanti (sulfatiazolo, cloramina, formaldeide, gluteraldeide), lattice
Anestesisti	Enflurano
Allevatori di polli	Aprolium
Conciatori di pelli	Tintura per pelli
Lavorazione della gomma	formaldeide, etilendiamina, anidride ftalica
Industria plastica	Diisocianato di toluene, diisocianato di esametile, defenilmetil-isocianato, anidride ftalica, tetramina di trietilene, anidride trimetillica, tetramina di esametile, acrilati
Verniciatori d'auto	Dimetiletanolamina, diisocianati
Lavoratori di fonderia	Prodotti di reazione di leganti a base di furano

rischio per l'insorgenza di asma nella popolazione generale. Il fatto che il fumo attivo sia associato ad un accelerato declino della funzionalità respiratoria nei soggetti asmatici, ad un aggravamento dell'asma¹⁰⁵ e ad una ridotta risposta terapeutica¹⁰⁷ conferma la teoria che il fumo peggiora la gravità dell'asma, ma non contribuisce al suo sviluppo¹⁰⁶.

Inquinamento atmosferico

L'inquinamento atmosferico è definito come un accumulo di sostanze irritanti nell'atmosfera ad una concentrazione tale da divenire dannose per l'uomo, gli animali o le piante. All'inquinamento atmosferico contribuiscono sia gli inquinanti degli ambienti esterni che quelli degli ambienti interni.

Inquinanti degli ambienti esterni. Si distinguono due principali tipi di inquinamento esterno: lo smog industriale, determinato dall'anidride solforosa, e lo smog fotochimico, causato essenzialmente da ozono ed ossidi di azoto, che possono coesistere in una determinata zona. La concentrazione negli ambienti esterni di questi inquinanti dipende dalle condizioni atmosferiche e dalle caratteristiche geografiche locali. Numerosi studi, prevalentemente condotti in cabine di esposizione, hanno dimostrato che vari tipi di inquinanti ambientali possono aggravare l'asma¹⁰⁸. Tuttavia, a causa del grande numero di variabili, gli studi epidemiologici fino ad ora condotti non hanno fornito risultati conclusivi relativi alla capacità di tali inquinanti di aumentare i nuovi casi di asma. Alcuni studi hanno dimostrato un'associazione significativa tra inquinanti come ozono, ossidi d'azoto, aerosol acidi e particolati e i sintomi e le riacutizzazioni dell'asma. È possibile che l'esposizione cronica all'inquinamento possa predisporre all'insorgenza di malattie all'apparato respiratorio in maniera più subdola e complessa.

Gli inquinanti ambientali a concentrazioni raggiungibili nelle città altamente inquinate, quali ad esempio l'anidride solforosa, l'ozono e gli ossidi d'azoto, possono scatenare riacutizzazioni asmatiche, incrementare transitoriamente l'iperresponsività bronchiale e potenziare le risposte allergiche. Di conseguenza, almeno teoricamente, l'inquinamento potrebbe effettivamente contribuire all'insorgenza dell'asma. Pur essendo la prevalenza dell'asma maggiore nei Paesi industrializzati, vi è tuttavia debole evidenza che l'inquinamento ambientale sia responsabile dell'aumentata prevalenza dell'asma in questi paesi¹⁴⁴.

Confrontando la prevalenza delle patologie respiratorie tra i bambini in età scolare di 2 città tedesche, la città di Lipsia nella Germania Orientale, che si caratterizzava per un intenso inquinamento industriale, e la città di Monaco, nella Germania Occidentale, nella quale è presente un intenso traffico automobilistico, è stato possibile studiare il ruolo dell'inquinamento atmosferico nello sviluppo di asma e allergie. È stato dimostrato che la prevalenza dell'asma e delle malattie allergiche era maggiore a Monaco, mentre la prevalenza della bronchite era maggiore a Lipsia¹⁰⁹. Tale differenza correlava, tra i vari fattori, con il tipo di inquinamento atmosferico: a Monaco predominavano gli scarichi dei veicoli (biossido di azoto e particolati respirabili), mentre a Lipsia l'inquinamento

atmosferico era costituito da alte concentrazioni di anidride solforosa, derivante dalla combustione di carbone ad alto contenuto di zolfo per i riscaldamenti e per la produzione di energia. A distanza di 6-7 anni dalla riunificazione delle due Germanie, studi successivi hanno evidenziato a Lipsia un significativo incremento sia della prevalenza del raffreddore da fieno nei bambini in età scolare, passata dal 2-3% negli anni 1991-92 ad un 5,1% nel 1995-96, sia della prevalenza di sensibilizzazioni IgE-mediate, passata dal 19,3% negli anni 1991-92 al 26,7% nel 1995-96. Quindi, la differenza nella prevalenza di patologie allergiche precedentemente osservata tra Germania Orientale ed Occidentale si sta progressivamente riducendo, man mano che il traffico e le conseguenti forme di inquinamento atmosferico aumentano nell'ex Germania Est.

Anche l'esposizione al traffico, in particolare alle esalazioni dei motori diesel, può riacutizzare condizioni allergiche preesistenti, ma non necessariamente indurre la comparsa di nuovi casi di asma e di atopia¹¹⁰. Le particelle dei diesel assorbono gli allergeni dei pollini di graminacee sulla loro superficie e possono fungere da potenziali vettori che ne aumentano la deposizione polmonare¹¹¹⁻¹¹³. L'inquinamento automobilistico prodotto dai motori diesel determina quindi un incremento sia della quantità di allergene che del potere antigenico dei pollini¹¹⁴.

Inquinanti degli ambienti interni. Gli inquinanti degli ambienti interni differiscono da quelli dell'ambiente esterno. Le attuali modalità di costruzione degli edifici hanno probabilmente contribuito ad aumentare l'inquinamento degli ambienti interni, riducendo il ricambio dell'aria interna. L'aumentato carico inquinante degli ambienti interni può andare ad aggiungersi all'aumentato carico antigenico (in particolare derivato dalle feci di acari) causato dai cambiamenti nella progettazione, arredamento e riscaldamento delle case, in particolare dall'uso crescente di tappezzerie e di mobili imbottiti. Poiché nelle società moderne i bambini molto piccoli trascorrono la maggior parte del loro tempo in casa, poiché anche i residenti dei paesi industrializzati trascorrono il 90-95% del tempo in ambienti chiusi, è fondamentale considerare tale tipo di inquinamento. È anche opportuno considerare come ogni tipo di ambiente interno presenti caratteristiche peculiari; l'inquinamento dell'aria può infatti variare da edificio ad edificio ed anche nelle varie stanze di uno stesso edificio.

I principali inquinanti sono rappresentati dall'ossido nitrico, dagli ossidi di azoto, dal monossido di carbonio, dall'anidride carbonica, dall'anidride solforosa, dalla formaldeide e da sostanze di natura biologica come le endotossine¹¹⁵.

Le principali fonti di questi inquinanti sono:

- Le cucine alimentate a metano o propano liquido, che producono monossido di carbonio, anidride carbonica, anidride solforosa, ossido nitrico e ossidi di azoto.
- Le cucine alimentate a legna, a carbone o a kerosene, che producono monossido di carbonio,

ossidi di azoto e anidride solforosa, nonché materiale corpuscolato respirabile.

- Il riscaldamento a metano, a legna, a cherosene ed a carbone, che producono monossido di carbonio, anidride carbonica, ossido nitrico, ossidi di azoto, materiale corpuscolato e fuliggine¹¹⁶;
- Le costruzioni e gli arredi contenenti gommapiuma, le colle, gli isolanti termici, il legno compensato, il cartone pressato, i pannelli truciolati, i rivestimenti di legno, le stoffe contengono formaldeide, vernici o altri materiali, i quali possono rilasciare isocianati.

Alcuni dati suggeriscono che questi inquinanti possono contribuire allo sviluppo di nuovi casi di asma, ma sono tuttavia necessari ulteriori studi per poter dimostrare tale ipotesi. L'inalazione di tali inquinanti può inoltre contribuire alla comparsa di riniti, di infezioni respiratorie, di bronchite e del carcinoma polmonare; l'ossido nitrico sembra responsabile della rinite, della compromissione della funzionalità respiratoria e delle infezioni respiratorie ricorrenti nel bambino; la formaldeide della dispnea e di sintomi asmatici¹¹⁷.

Infezioni respiratorie

Il rapporto tra infezioni respiratorie ed asma è complesso. Infatti le infezioni contratte precocemente possono determinare sia un aumento che una riduzione dell'insorgenza di nuovi casi di asma e le infezioni in ogni momento della vita sono associate a riacutizzazioni asmatiche.

Le più recenti evidenze epidemiologiche confermano che le infezioni respiratorie virali acute sono causa di riacutizzazione asmatica sia negli adulti che nei bambini^{118,119}. I principali virus respiratori e le malattie correlate sono riportati nella **Figura 3-5**¹¹⁸. In relazione alla sede di infezione, alla carica virale ed alla predisposizione dell'ospite, ciascun virus respiratorio è in grado di provocare diverse malattie respiratorie¹¹⁸. I più comuni virus respiratori infantili sono i virus respiratori sinciziali (RSV), responsabile di circa il 50% delle patologie con respiro sibilante e dell'80% dei casi di bronchiolite¹¹⁸. Anche il virus parainfluenzale è un'importante causa di bronchiolite e croup, mentre le infezioni da rinovirus rappresentano i principali fattori in grado di determinare l'insorgenza di respiro sibilante negli adolescenti e negli adulti asmatici¹²⁰.

Si è ipotizzato che le infezioni batteriche nell'infanzia, in

particolare da *Chlamydia pneumoniae*, giochino un ruolo nella comparsa dell'asma in età adulta, sebbene le evidenze disponibili dimostrino solamente associazioni tra infezioni batteriche croniche delle vie aeree e asma grave e tra infezioni batteriche e riacutizzazioni asmatiche¹²⁰⁻¹²². Diversi studi hanno evidenziato una correlazione fra infezioni virali respiratorie, in particolare in corso di bronchiolite da RSV nei primi anni di vita, e sviluppo di asma o alterazioni della funzionalità respiratoria, compresa l'iperresponsività bronchiale^{123,124}. Uno studio conferma che la bronchiolite da RSV è il maggior fattore di rischio per l'insorgenza di respiro sibilante, asma ed atopia nel bambino seguito fino ai 7 anni¹²⁵. Un altro studio ha chiaramente dimostrato che le infezioni da RSV o le gravi infezioni respiratorie virali nei primi 3 anni di vita sono associate ad un aumentato rischio di respiro sibilante fino ai 13 anni di età¹¹⁹. C'è anche evidenza che i bambini con bronchiolite da RSV presentano un deficit immunitario di tipo 1 ed un aumento delle reazioni immunitarie di tipo 2, con rischio di sviluppare allergie ed infezioni respiratorie gravi (dovute alla compromissione dell'immunità antivirale) durante i primi anni di vita; questi bambini sono soggetti anche a respiro sibilante ed asma in età adulta quando c'è riesposizione ad allergeni ed infezioni virali.

È invece ormai chiara l'associazione fra gravi infezioni virali respiratorie che insorgono nei primi anni di vita e insorgenza di asma nei bambini. Inoltre, è stato dimostrato che tale associazione è mediata da un comune squilibrio immunitario preesistente, consistente in una ridotta reattività immunologica di tipo 1 e in una aumentata reattività immunologica di tipo 2). Non è tuttavia ancora noto se le infezioni virali insorte precocemente nell'infanzia possano influenzare lo sviluppo del sistema immunitario, modificando così il rischio di una successiva comparsa di allergia e di asma¹¹⁹.

Contrariamente a quanto appena esposto, due studi condotti rispettivamente in Germania¹²⁶ e negli Stati Uniti (Tucson, Arizona)¹²⁷ hanno dimostrato che l'insorgenza di frequenti infezioni delle alte vie aeree durante il primo anno di vita (dovuta alla numerosità di fratelli e/o sorelle e all'affidamento ad asili nido) ha un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo di atopia ed asma anche in bambini con un'anamnesi familiare positiva per allergia. Dati questi che concordano con l'ipotesi "igiene" (s.v. oltre), ma che sono apparentemente in disaccordo con la discussione precedentemente citata di associazione

Figura 3-5. Virus respiratori e patologie respiratorie associate.

Virus	Sierotipo	Raffreddore	Riacutizzazione asmatica	Polmonite	Bronchite	Bronchiolite
Rinovirus	1-100 (plus)	+++	+++		+	+
Coronavirus	229E, e OC43	++	++	-	-	-
Influenza		A, B e C	+	+	++	+
Parainfluenza	1, 2, 3 e 4	+	+		++ (Laringite, tracheite bronchite)	
Virus respiratorio sinciziale	A e B	+	+	+	+	+++
Adenovirus	1-43	+	+	++	+	+

positiva fra infezioni respiratorie ed insorgenza di asma. Questa apparente contraddizione si risolve considerando che le infezioni gravi, come le bronchioliti da RSV nei primi anni di vita sono marcatori del deficit immunitario di tipo 1, e sono quindi associate ad un maggior rischio di insorgenza di asma nel corso degli anni. Al contrario, le misure che riflettono un incremento generale del carico di patologie infettive (come ad esempio raffreddori frequenti¹²¹ o affidamento ad asili nido¹²⁸) identificano quei bambini il cui sistema immunitario più probabilmente si svilupperà positivamente con risposte di tipo 1, in conseguenza della stimolazione ambientale, cosa che rende questi bambini meno esposti al rischio di sviluppare asma in età adulta.

Un possibile legame tra infezione da micobatteri e ridotto rischio di allergia è stato evidenziato da uno studio condotto su 867 bambini giapponesi sottoposti all'intradermoreazione con tubercolina prima della vaccinazione con BCG all'età di 6 e 12 anni. È stata osservata una relazione inversa tra l'ipersensibilità ritardata alla tubercolina all'età di 12 anni e le concentrazioni sieriche di IgE sia totali che allergene-specifiche alla stessa età¹²⁹. Gli autori hanno pertanto concluso che una pregressa infezione da micobatteri tubercolari o ambientali potrebbe rappresentare un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di allergia. Tuttavia, questi stessi dati potrebbero semplicemente significare che i soggetti atopici/asmatici potrebbero avere una reazione alla tubercolina meno evidente. Non sono viceversa chiari i rapporti esistenti tra vaccinazione con BCG e comparsa di atopia ed asma¹³⁰. Il ruolo di altre vaccinazioni, quali quelle per morbillo e pertosse¹³¹, è ancora in studio.

L'ipotesi "igiene" (Hygiene hypothesis). Il miglioramento delle condizioni igieniche e la ridotta frequenza di infezioni si associano ad un'umentata prevalenza di atopia e patologie atopiche nei Paesi Occidentali¹³².

Le allergie respiratorie sono meno frequenti nelle persone più esposte ad agenti infettivi orofecali e contaminanti gli alimenti. Nei Paesi industrializzati le migliorate condizioni igieniche ed un'alimentazione semisterile possono facilitare l'insorgenza di atopia, influenzando il tipo di soprofiti e patogeni che stimolano il tessuto linfatico intestinale, contribuendo in tal modo all'incremento di asma e di riniti allergiche in questi Paesi¹³². Le evidenze più solide di una correlazione inversa tra infezione ed allergia provengono dagli studi sull'epatite A¹³³.

Un altro fattore protettivo per lo sviluppo di atopia ed asma è rappresentato dal vivere in campagna¹³⁴. Le famiglie che vivono in campagna presentano uno stile di vita diverso rispetto alle famiglie che vivono nei centri urbani: un nucleo familiare più numeroso, la presenza di animali, il riscaldamento spesso a legna o carbone, meno fumo passivo, più umidità e diverse abitudini alimentari costituiscono importanti differenze, ma nessuna di esse è parsa in grado di spiegare la ragione per la quale vivere in campagna rappresenti un fattore protettivo per lo sviluppo di asma e atopia. Viceversa la presenza di bestiame e pollame sembra spiegare la relazione inversa esistente fra crescita in campagna e sviluppo di atopia¹³⁵.

La prevalenza di atopia è minore nei bambini di famiglie che vivono secondo uno stile di vita antroposofico (l'antroposofia è una religione nata nel 20° secolo derivata dalla teosofia). Questo suggerisce che alcuni fattori associati a tale stile di vita, come la riduzione al minimo dell'uso di antibiotici, vaccinazioni solo se indispensabili e una dieta alimentare ricca di lactobacilli vivi possano ridurre il rischio di sviluppo di atopia nell'infanzia¹³⁶.

Infezioni da parassiti

La conta delle uova di elminti presenti nelle feci suggerisce che i soggetti con asma abbiano un più basso numero di parassiti rispetto ai soggetti normali. Allo stesso modo in Africa i bambini con schistosomiasi urinaria hanno una prevalenza minore di atopia¹³⁷. Sebbene gli studi epidemiologici evidenzino che l'asma è meno frequente dove i parassiti intestinali sono endemici, studi caso-controllo non hanno dimostrato nè un'associazione nè un aumento dei parassiti in soggetti con asma¹³⁸. Non vi è pertanto evidenza che i parassiti rappresentino un fattore protettivo o causativo nei confronti dell'asma¹²⁸.

Condizione socio-economica

Le condizioni socio-economiche rappresentano, nell'ambito dell'ipotesi "igiene", un altro importante elemento nell'epidemiologia dell'asma e dell'atopia. Nelle ricche società occidentali si osserva infatti una più alta incidenza di asma infantile e di malattie allergiche. Anche nei paesi in via di sviluppo si sono osservate differenze nell'insorgenza di asma e di atopia fra regioni più abbienti e regioni caratterizzate da un'elevata povertà¹³⁹. Le condizioni socioeconomiche rappresentano tuttavia una misura dello stile di vita, piuttosto che un fattore di rischio di per sé. Tali fattori possono comprendere le abitudini alimentari, le dimensioni del nucleo familiare, la possibilità di accesso alle strutture sanitarie, l'esposizione al fumo passivo, l'esposizione ad allergeni ed a fattori sconosciuti¹⁴⁴.

Dimensioni del nucleo familiare

Alcuni studi hanno mostrato una relazione inversa tra asma e dimensioni del nucleo familiare: l'essere figli unici o l'averne un solo fratello contribuisce ad aumentare il rischio dell'insorgenza di asma rispetto a coloro che hanno più fratelli^{140,141}. Molti autori hanno evidenziato che il numero di fratelli è anche correlato inversamente alle allergie da inalanti¹⁴², alla febbre da fieno¹⁴³ e all'asma, suggerendo che l'esposizione dei bambini piccoli ai bambini più grandi protegge dallo sviluppo di asma e di episodi di respiro sibilante nelle fasi successive dell'infanzia¹²⁷.

Alimentazione e farmaci

Vi sono dati contrastanti relativi al ruolo dell'allattamento materno nella comparsa dell'asma. Una recente rassegna della Cochrane ha evidenziato che una dieta priva di antigeni durante la gravidanza difficilmente riduce il rischio di atopia nel bambino. Inoltre tale regime dietetico può avere effetti negativi per la madre o per il feto¹⁴⁴.

Sebbene la relazione tra allergia alimentare e successiva comparsa di asma sia ancora controversa, vi è qualche

evidenza che supporta tale ipotesi. Infatti i bambini con enteropatie e coliti causate da allergia alimentare presentano in età adulta una più elevata prevalenza di asma; non si ritiene però che gli alimenti causino la comparsa di asma, bensì che i pazienti asmatici siano predisposti a sviluppare allergia.

Sono stati svolti diversi studi per determinare se una dieta a base di pesce sia associata ad una più bassa prevalenza di asma, dato che gli acidi grassi omega-3 polinsaturi hanno un provato effetto antinfiammatorio in vitro^{145,146}. Un'analisi condotta dalla Cochrane¹⁴⁷ segnala tuttavia che vi sono ben pochi motivi per raccomandare agli asmatici un'integrazione o una modifica dell'assunzione alimentare di olio di pesce al fine di migliorare il controllo dell'asma, e che non vi sono prove che il non farlo possa costituire un fattore di rischio.

Inoltre il consumo di frutta fresca, ricca di vitamina C, anche se in piccole quantità, può ridurre i sintomi respiratori nell'infanzia, soprattutto negli allergici^{147,148}. La gravità dell'asma, ma non il suo sviluppo, è stata correlata ad un aumentato consumo di sale, ma unicamente negli uomini¹⁴⁹.

È noto che le reazioni allergiche agli alimenti od ai farmaci sono in grado di riacutizzare l'asma. Tuttavia, mentre vi è solida evidenza che l'aspirina ed altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono in grado di scatenare sintomi asmatici, non sono presenti convincenti evidenze che questi farmaci possano causare la comparsa di asma^{150,151}.

Obesità

Nonostante le difficoltà intrinseche nello stabilire un'associazione tra due condizioni di comune riscontro, vi sono indicazioni di una correlazione tra indice di massa corporea (Body Mass Index - BMI) ed un aumentato rischio di insorgenza di asma¹⁵²⁻¹⁵⁴. Vi sono inoltre evidenze che dimostrano come il calo ponderale determini un miglioramento della funzionalità respiratoria (in particolare la variabilità del PEF)¹⁵⁵, dei sintomi, della morbilità e dello stato di salute complessivo¹⁵⁶ in pazienti obesi affetti da asma¹⁵⁵. Tali dati sembrano suggerire che l'obesità contribuisce al peggioramento dei sintomi respiratori e della qualità della vita in pazienti asmatici.

FATTORI IN GRADO DI RIACUTIZZARE L'ASMA E/O DI CAUSARNE LA PERSISTENZA DEI SINTOMI

Diversi fattori scatenano riacutizzazioni asmatiche, determinando infiammazione bronchiale, causando broncocostrizione, od attraverso entrambi tali meccanismi. Essi variano da persona a persona e possono anche variare nel tempo. Comprendono la reiterata esposizione a fattori causali (allergeni ed agenti professionali) in soggetti già sensibilizzati nei loro confronti.

Altri fattori scatenanti sono rappresentati dall'attività fisica,

dall'esposizione all'aria fredda, da farmaci, da gas irritanti, dai cambiamenti climatici e dalle forti emozioni. Questi fattori non possono causare la comparsa di asma, ma possono riacutizzare un asma già esistente. La raccolta di un'anamnesi accurata è fondamentale nel tentativo di identificare i fattori potenzialmente scatenanti di ciascun individuo.

In questa sezione sono brevemente discussi i fattori scatenanti le riacutizzazioni asmatiche quali gli allergeni, gli inquinanti ambientali, le infezioni respiratorie, l'esercizio fisico e l'iperventilazione, i cambiamenti climatici, l'anidride solforosa, gli alimenti e gli additivi in essi contenuti, i farmaci e le forti emozioni. Sono stati brevemente esaminati anche altri fattori che possono scatenare attacchi asmatici: le riniti, le sinusiti, la poliposi, il reflusso gastroesofageo, le mestruazioni e la gravidanza.

Allergeni

Una volta che il soggetto è sensibilizzato, gli allergeni (sia degli ambienti interni che esterni) possono causare riacutizzazioni asmatiche. Recenti studi hanno evidenziato che quantità molto piccole di allergeni aerodispersi sono in grado di provocare attacchi asmatici ed importanti alterazioni polmonari di pazienti sensibilizzati¹⁵⁷. I meccanismi attraverso i quali l'esposizione successiva agli allergeni può causare riacutizzazioni asmatiche ed il mantenimento di una flogosi bronchiale cronica in soggetti già sensibilizzati sono descritti nel capitolo concernente i meccanismi patogenetici della malattia.

Inquinanti atmosferici

I bambini asmatici le cui madri sono fumatrici ricorrono frequentemente a farmaci antiasmatici e necessitano di un maggior numero di visite in Pronto Soccorso^{158,159}. Altri irritanti, come il fumo provocato dalla combustione della legna, gli spray per uso domestico, i composti organici volatili (contenuti ad esempio negli oli usati per cucinare o pulire) e gli inquinanti atmosferici possono anch'essi riacutizzare l'asma.

È stato dimostrato che ridurre il ricambio di aria negli ambienti aumenta la concentrazione di inquinanti atmosferici, quali il monossido di carbonio e i particolati fini di carbonio, organico e come elemento, causando riacutizzazioni asmatiche¹⁶⁰.

Un importante fattore in grado di determinare riacutizzazioni asmatiche è l'esposizione al traffico, particolarmente allo scarico dei motori diesel, che potrebbe riacutizzare una preesistente condizione allergica, anche se esso non sembra avere un ruolo nella comparsa di nuovi casi di atopia e di asma¹⁶¹. Infine la risposta delle vie aeree all'allergene può essere stimolata dalla contemporanea esposizione agli inquinanti ambientali, costituendo un potenziale meccanismo di amplificazione^{44,162}.

Infezioni respiratorie

Rimane controverso il ruolo delle infezioni virali nella comparsa di nuovi casi di asma; appare invece assodato il loro ruolo nel determinare riacutizzazioni asmatiche¹⁶³. Il virus respiratorio sinciziale, il rinovirus¹⁶⁴ ed il virus dell'influenza¹²³ appaiono come i più importanti fattori scatenanti tali riacutizzazioni. I

rinovirus sembrano inoltre responsabili della maggior parte delle riacutizzazioni asmatiche nei bambini¹⁶⁵. Il ruolo delle infezioni quali fattori in grado di determinare riacutizzazioni sembra importante anche negli adulti¹⁶³.

I virus respiratori possono riacutizzare l'asma attraverso meccanismi patogenetici differenti, causando danno epiteliale ed infiammazione bronchiale. Un altro meccanismo, segnalato nel caso di virus respiratorio sinciziale e virus parainfluenzale, agisce tramite stimolazione della sintesi di anticorpi specifici IgE; tali virus sono in grado di promuovere la sintesi e la liberazione di mediatori allergici da parte delle cellule polmonari umane¹⁶⁶. È stato inoltre dimostrato che almeno un virus è in grado di potenziare la risposta allergica agli allergeni attraverso il rilascio di mediatori dell'infiammazione e della cascata di eventi infiammatori caratteristica dell'asma¹⁶⁷.

Sforzo ed iperventilazione

In particolare nei bambini e nei giovani, l'attività fisica costituisce forse il più frequente fattore scatenante le riacutizzazioni asmatiche di breve durata¹⁶⁸. I meccanismi dell'ostruzione delle vie aeree indotti dallo sforzo fisico sono principalmente determinati dalle alterazioni della mucosa bronchiale indotte dall'iperventilazione, dal raffreddamento e dal riscaldamento o dalle alterazioni dell'osmolarità del fluido che riveste la mucosa delle vie aeree. L'esercizio fisico sembra essere uno stimolo specifico per gli asmatici, in quanto raramente conduce ad ostruzione delle vie aeree in soggetti affetti da altre patologie respiratorie quali la bronchite cronica, la fibrosi cistica o le bronchiectasie¹⁶⁹. L'iperventilazione in ambienti freddi, secchi o caldi può causare attacchi asmatici attraverso meccanismi patogenetici ancora sconosciuti. Come lo sforzo, l'iperventilazione sembra essere uno stimolo broncostrittore specifico per i pazienti asmatici^{170,171}.

Variazioni meteorologiche

Il ruolo di talune condizioni atmosferiche, quali le basse temperature, l'alto tasso di umidità, i temporali, gli episodi di inquinamento atmosferico acuto è ancora controverso e necessita di ulteriori studi^{172,173}. Riacutizzazioni asmatiche epidemiche durante i temporali sono dovute ad un aumento della concentrazione degli allergeni¹⁷⁴, associate alla convezione d'aria verso il basso causata dal temporale, che raccoglie i pollini e i particolati e li concentra in uno strato d'aria ridotto a livello del suolo.

Anidride solforosa

Questa sostanza irritante può causare una broncoostruzione dose-dipendente in pazienti asmatici. Non esercita viceversa alcun effetto nei soggetti normali, anche a concentrazioni molto elevate¹⁷⁵. A basse concentrazioni di 1 ppm, una concentrazione facilmente raggiungibile sul luogo di lavoro o nell'ambiente esterno, l'anidride solforosa può causare una ostruzione al flusso aereo^{176,177}.

Alimenti, conservanti alimentari e farmaci

Si crede comunemente che le reazioni allergiche agli alimenti siano fattori scatenanti l'asma, ma non sussistono evidenze significative che dimostrino tale affermazione. Alcune sostanze,

quali i salicilati, i conservanti alimentari, il glutammato monosodico ed alcuni coloranti alimentari scatenano sintomi asmatici in alcuni pazienti. I conservanti contenenti metabisolfito presenti nelle bevande quali il vino e la birra ed in alcuni alimenti possono rilasciare una quantità di anidride solforosa sufficiente a provocare broncoostruzione¹⁷⁸.

Nel 4-28% degli adulti asmatici (la percentuale varia a seconda della metodologia adottata), particolarmente in quelli con poliposi nasale e sinusiti, ma raramente in bambini asmatici, i FANS possono provocare attacchi d'asma. Nella maggior parte dei casi l'esordio clinico avviene tra i 30-40 anni, ma non è chiaro quanti di loro hanno un asma preesistente e quanti un asma di nuova insorgenza. Quindi, rimane da dimostrare se l'aspirina e i FANS possano causare la comparsa di nuovi casi di asma o, più verosimilmente, possano agire da semplici fattori scatenanti riacutizzazioni asmatiche, pur con specifici meccanismi patogenetici. Una volta che si manifesta, l'intolleranza ai FANS persiste per tutta la vita^{150,151}.

I beta-bloccanti possono provocare broncoostruzione in pazienti asmatici bloccando l'azione delle catecolamine endogene sui beta-recettori¹⁷⁹. In alcuni soggetti l'inalazione di eroina ha scatenato la comparsa di uno stato di male asmatico¹⁸⁰. I farmaci o gli agenti che possono scatenare il broncospasmo sono elencati nella **Figura 3-6**.

Forti stress emotivi

Lo stress emotivo può essere un fattore scatenante attacchi asmatici, essenzialmente perché le manifestazioni estreme di riso, pianto, collera o paura possono provocare iperventilazione ed ipocapnia, con conseguente restringimento delle vie aeree^{181,182}. Gli attacchi di panico, rari ma non insoliti in alcuni pazienti asmatici, hanno un effetto simile^{183,184}. È tuttavia importante sottolineare che l'asma non è un disturbo psicosomatico.

Altri fattori che possono causare riacutizzazioni di asma

Le riniti, le sinusiti e le poliposi nasali sono talvolta presenti in pazienti asmatici e il trattamento di ciascuna di queste patologie determina spesso il miglioramento dell'asma¹⁸⁵. Per esempio, vi sono prove indirette che la sinusite batterica abbia un ruolo nella riacutizzazione dell'asma, perché il trattamento antibiotico di tale patologia riduce la gravità dell'asma. Tuttavia le sinusiti e l'asma possono semplicemente coesistere, senza alcun rapporto di causalità. A parte le sinusiti, vi è scarsa evidenza che le infezioni batteriche possano riacutizzare l'asma. Il reflusso gastroesofageo può scatenare riacutizzazioni asmatiche specialmente nei bambini e l'asma talvolta migliora quando il reflusso è trattato in modo appropriato^{186,187}. Molte donne riferiscono un peggioramento dell'asma durante le mestruazioni e si possono avere anche riacutizzazioni asmatiche premenstruali¹⁸⁸. L'asma può migliorare, peggiorare o rimanere invariato durante la gravidanza¹⁸⁹.

Tabella 3-6. Farmaci e agenti scatenanti riacutizzazioni asmatiche.
Acido acetilsalicilico
β -bloccanti
Cocaina
Mezzi di contrasto
Dipiridamolo
Eroina
Idrocortisone
Interleuchina-2
Farmaci somministrati per via aerosolica
Pentamidina
Beclometasone
Propellenti
Nitrofurantoina
Farmaci antinfiammatori non steroidei
Propafenone
Protamina
Vinblastina/mitomicina

BIBLIOGRAFIA

- Sibbald B, Horn ME, Gregg I. A family study of the genetic basis of asthma and wheezy bronchitis. *Arch Dis Child* 1980;55:354-7.
- Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46.
- Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999;402:B2-4.
- Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1023-32.
- Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:895-901.
- Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:192-200.
- Stephan V, Kuehr J, Seibt A, Saueressig H, Zingsem S, Dinh TD, et al. Genetic linkage of HLA-class II locus to mite-specific IgE immune responsiveness. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1049-54.
- Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989;1:1292-5.
- Cookson WO, Young RP, Sandford AJ, Moffatt MF, Shirakawa T, Sharp PA, et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992;340:381-4.
- Malerba G, Trabetti E, Patuzzo C, Lauciello MC, Galavotti R, Pescolderung L, et al. Candidate genes and a genome-wide search in Italian families with atopic asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 1999;29 Suppl 4:27-30.
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268-72.
- Martinez FD. Viruses and atopic sensitization in the first years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:S95-9.
- Wieringa MH, Weyler JJ, Van Bastelaer FJ, Nelen VJ, Van Sprundel MP, Vermeire PA. Higher asthma occurrence in an urban than a suburban area: role of house dust mite skin allergy. *Eur Respir J* 1997;10:1460-6.
- Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
- Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067-71.
- Charpin D, Kleisbauer JP, Lanteaume A, Razzouk H, Vervloet D, Toumi M, et al. Asthma and allergy to house-dust mites in populations living in high altitudes. *Chest* 1988;93:758-61.
- von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:358-64.
- Leung R, Jenkins M. Asthma, allergy and atopy in southern Chinese school students. *Clin Exp Allergy* 1994;24:353-8.
- Peat JK, Toelle BG, Gray EJ, Haby MM, Belousova E, Mellis CM, et al. Prevalence and severity of childhood asthma and allergic sensitisation in seven climatic regions of New South Wales. *Med J Aust* 1995;163:22-6.
- Nowak D, Heinrich J, Jorres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: West and East Germany. *Eur Respir J* 1996;9:2541-52.
- Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 1997;350:85-90.

22. Peat JK, Haby M, Spijker J, Berry G, Woolcock AJ. Prevalence of asthma in adults in Busselton, Western Australia. *BMJ* 1992;305:1326-9.
23. Peat JK, van den Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994;308:1591-6.
24. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsich C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998;351:862-6.
25. Palmer LJ, Burton PR, Faux JA, James AL, Musk AW, Cookson WO. Independent inheritance of serum immunoglobulin E concentrations and airway responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1836-43.
26. Gray L, Peat JK, Belousova E, Xuan W, Woolcock AJ. Family patterns of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness: an epidemiological study. *Clin Exp Allergy* 2000;30:393-9.
27. von Mutius E, Nicolai T. Familial aggregation of asthma in a South Bavarian population. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1266-72.
28. Sibbald B. Genetics. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, eds. *Asthma: basic mechanisms and clinical management*. London: Academic Press; 1992.
29. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, P anhuysen CI, et al. G
30. Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:403-9.
31. Jansen DF, Rijcken B, Schouten JP, Kraan J, Weiss ST, Timens W, et al. The relationship of skin test positivity, high serum total IgE levels, and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:924-31.
32. Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999;88:310-4.
33. LeSouef PN. Expression of predisposing factors in early life. In: Holgate ST, ed. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. London: Academic Press; 1993. p. 41-60.
34. Smith JM, Harding LK, Cumming G. The changing prevalence of asthma in school children. *Clin Allergy* 1971;1:57-61.
35. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23:941-8.
36. Rosenthal M, Bain SH, Cramer D, Helms P, Denison D, Bush A, et al. Lung function in white children aged 4 to 19 years: I—spirometry. *Thorax* 1993;48:794-802.
37. Rosenthal M, Cramer D, Bain SH, Denison D, Bush A, Warner JO. Lung function in white children aged 4 to 19 years: II—single breath analysis and plethysmography. *Thorax* 1993;48:803-8.
38. de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:68-74.
39. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
40. Clarke CW, Aldons PM. The nature of asthma in Brisbane. *Clin Allergy* 1979;9:147-52.
41. Litonjua AA, Carey VJ, Weiss ST, Gold DR. Race, socioeconomic factors, and area of residence are associated with asthma prevalence. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:394-401.
42. Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:555-62.
43. Holt PG. Potential role of environmental factors in the etiology and pathogenesis of atopy: a working model. *Environ Health Perspect* 1999;107 Suppl 3:485-7.
44. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:9-19.
45. Gold DR. Environmental tobacco smoke, indoor allergens, and childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 4:643-51.
46. Pearce N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? *Thorax* 2000;55:424-31.
47. Peat JK, Salome CM, Sedgwick CS, Kerrebijn J, Woolcock AJ. A prospective study of bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 1989;19:299-306.

48. Platts-Mills TA. Role of allergens in asthma and airway hyperresponsiveness: relevance to immunotherapy and allergen avoidance. In: Kaliner MA, Persson CG, eds. *Asthma: its pathology and treatment*. New York: Marcel Dekker; 1991.
49. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.
50. Leung R, Ho P. Asthma, allergy, and atopy in three South-east Asian populations. *Thorax* 1994;49:1205-10.
51. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre *Allergy Study Group*. *Lancet* 2000;356:1392-7.
52. Sunyer J, Torregrosa J, Anto JM, Menendez C, Acosta C, Schellenberg D, et al. The association between atopy and asthma in a semirural area of Tanzania (East Africa). *Allergy* 2000;55:762-6.
53. Sawyer G, Kemp T, Shaw R, Patchett K, Siebers R, Lewis S, et al. Biologic pollution in infant bedding in New Zealand: high allergen exposure during a vulnerable period. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:765-70.
54. Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1388-92.
55. Ingram JM, Sporik R, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TA. Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d 1) allergens: relation to sensitization and asthma among children living in Los Alamos, New Mexico. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:449-56.
56. Sunyer J, Anto JM, Sabria J, Rodrigo MJ, Roca J, Morell F, et al. Risk factors of soybean epidemic asthma. The role of smoking and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1098-102.
57. Anto JM, Sunyer J, Rodriguez-Roisin R, Suarez-Cervera M, Vazquez L. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. Toxicoepidemiological Committee. *N Engl J Med* 1989;320:1097-102.
58. Montanaro A. Prognosis of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:593-6.
59. Anto JM, Soriano JB, Sunyer J, Rodrigo MJ, Morell F, Roca J, et al. Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention. *Thorax* 1999;54:670-4.
60. Lombardo LJ, Balmes JR. Occupational asthma: a review. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 4:697-704.
61. Diem JE, Jones RN, Hendrick DJ, Glindmeyer HW, Dharmarajan V, Butcher BT, et al. Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:420-8.
62. Gautrin D, Infante-Rivard C, Ghezzi H, Malo JL. Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:899-904.
63. Hirsch T, Hering M, Burkner K, Hirsch D, Leupold W, Kerkmann ML, et al. House-dust-mite allergen concentrations (Der f 1) and mold spores in apartment bedrooms before and after installation of insulated windows and central heating systems. *Allergy* 2000;55:79-83.
64. Harrison PT. Creature comforts—living with mites and moulds. *Clin Exp Allergy* 1999;29:148-9.
65. Nelson HS. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S628-32.
66. Peat JK, Tovey E, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Importance of house dust mite and Alternaria allergens in childhood asthma: an epidemiological study in two climatic regions of Australia. *Clin Exp Allergy* 1993;23:812-20.
67. Thomas B, Heap P, Carswell F. Ultrastructural localization of the allergen Der p I in the gut of the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;94:365-7.
68. Witterman AM, Akkerdaas JH, van Leeuwen J, van der Zee JS, Aalberse RC. Identification of a cross-reactive allergen (presumably tropomyosin) in shrimp, mite and insects. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:56-61.
69. Tsai LC, Chao PL, Hung MW, Sun YC, Kuo IC, Chua KY, et al. Protein sequence analysis and mapping of IgE and IgG epitopes of an allergenic 98-kDa *Dermatophagoides farinae* paramyosin, Der f 11. *Allergy* 2000;55:141-7.
70. Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Chapman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop.

- J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1046-60.
71. Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, Arruda LK, Dhanaraj V, Pomes A. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:409-18.
 72. Custovic A, Simpson A, Woodcock A. Importance of indoor allergens in the induction of allergy and elicitation of allergic disease. *Allergy* 1998;53:115-20.
 73. Munir AK, Einarsson R, Kjellman NI, Bjorksten B. Mite (Der p 1, Der f 1) and cat (Fel d 1) allergens in the homes of babies with a family history of allergy. *Allergy* 1993;48:158-63.
 74. Dreborg S. Mite allergens. Collection, determination, expression of results, and risk levels for sensitization and symptom induction. *Allergy* 1998;53:88-91.
 75. Carayol N, Birnbaum J, Magnan A, Ramadour M, Lanteaume A, Vervloet D, et al. Fel d 1 production in the cat skin varies according to anatomical sites. *Allergy* 2000;55:570-3.
 76. Liccardi G, Cazzola M, D'Amato M, D'Amato G. Pets and cockroaches: two increasing causes of respiratory allergy in indoor environments. Characteristics of airways sensitization and prevention strategies. *Respir Med* 2000;94:1109-18.
 77. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
 78. Partti-Pellinen K, Marttila O, Makinen-Kiljunen S, Haahtela T. Occurrence of dog, cat, and mite allergens in public transport vehicles. *Allergy* 2000;55:65-8.
 79. D'Amato G, Liccardi G, Russo M, Barber D, D'Amato M, Carreira J. Clothing is a carrier of cat allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:577-8.
 80. Ford AW, Alterman L, Kemeny DM. The allergens of dog. I. Identification using crossed radio-immunoelectrophoresis. *Clin Exp Allergy* 1989;19:183-90.
 81. Newman Taylor AJ, Gordon S. Laboratory animal and insect allergy. In: Bernstein IL, ed. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 399-414.
 82. Asturias JA, Gomez-Bayon N, Arilla MC, Martinez A, Palacios R, Sanchez-Gascon F, et al. Molecular characterization of American cockroach tropomyosin (Periplaneta americana allergen 7), a cross-reactive allergen. *J Immunol* 1999;162:4342-8.
 83. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991;324:359-63.
 84. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1356-61.
 85. Pope A, Patterson R, Burge H. Indoor allergens: assessing and controlling adverse health effects. *National Academy of Sciences*. Washington: National Academy Press; 1993.
 86. Salvaggio J, Aukrust L. Postgraduate course presentations. Mold-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:327-46.
 87. Suphioglu C, Singh MB, Taylor P, Bellomo R, Holmes P, Puy R, et al. Mechanism of grass-pollen-induced asthma. *Lancet* 1992;339:569-72.
 88. D'Amato G, Spiekma FT, Liccardi G, Jager S, Russo M, Kontou-Fili K, et al. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy* 1998;53:567-78.
 89. Pollart SM, Reid MJ, Fling JA, Chapman MD, Platts-Mills TA. Epidemiology of emergency room asthma in northern California: association with IgE antibody to ryegrass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:224-30.
 90. Boulet LP, Turcotte H, Boutet M, Montminy L, Laviolette M. Influence of natural antigenic exposure on expiratory flows, methacholine responsiveness, and airway inflammation in mild allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:883-93.
 91. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;19:419-24.
 92. Long DL, Kramer CL. Air spora of two contrasting ecological sites in Kansas. *J Allergy Clin Immunol* 1972;49:255-66.
 93. D'Amato G, Spiekma FT. Aerobiologic and clinical aspects of mould allergy in Europe. *Allergy* 1995;50:870-7.
 94. Chan-Yeung M, Malo JL. Table of the major inducers of occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 683-720.
 95. Mapp C, Boschetto P, Miotto D, De Rosa E, Fabbri

- LM. Mechanisms of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:645-64.
96. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985;88:376-84.
97. Gautrin D. Is reactive airways dysfunction syndrome (RADS) a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:A310.
98. Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000;55:271-6.
99. Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJ. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. *Epidemiology* 1997;8:293-7.
100. Ferrence R, Ashley MJ. Protecting children from passive smoking. *BMJ* 2000;321:310-1.
101. Environmental tobacco smoke: a hazard to children. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 1997;99:639-42.
102. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990;85:505-11.
103. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA, et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:681-8.
104. Weiss ST, Utell MJ, Samet JM. Environmental tobacco smoke exposure and asthma in adults. *Environ Health Perspect* 1999; 107 Suppl 6:891-5.
105. Barker RD, van Tongeren MJ, Harris JM, Gardiner K, Venables KM, Newman Taylor AJ. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in workers exposed to acid anhydrides. *Eur Respir J* 2000;15:710-5.
106. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. *Eur Respir J* 2000;15:470-7.
107. Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson CG, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1519-29.
108. Koenig JQ. Air pollution and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:717-22.
109. von Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 1992;305:1395-9.
110. Oosterlee A, Drijver M, Lebrecht E, Brunekreef B. Chronic respiratory symptoms in children and adults living along streets with high traffic density. *Occup Environ Med* 1996;53:241-7.
111. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997;27:246-51.
112. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997;158:2406-13.
113. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:539-54.
114. Salvi SS, Frew A, Holgate S. Is diesel exhaust a cause for increasing allergies? *Clin Exp Allergy* 1999;29:4-8.
115. Samet JM, Marbury MC, Spengler JD. Health effects and sources of indoor air pollution. Part I. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1486-508.
116. Woodcock A, Custovic A. Role of the indoor environment in determining the severity of asthma. *Thorax* 1998;53 Suppl 2:S47-51.
117. Jones AP. Asthma and the home environment. *J Asthma* 2000;37:103-24.
118. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998;53:922-32.
119. Gern JE. Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S497-502.
120. Gern JE, Busse WW. The role of viral infections in the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:201-12.
121. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000;21:301-13.
122. Martinez FD. Role of respiratory infection in onset

- of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29 Suppl 2:53-8.
123. Busse WW. The role of respiratory infections in asthma. In: Holgate ST, ed. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. London: Academic Press; 1993. p. 345-52.
 124. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982;284:1665-9.
 125. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7.
 126. Illi S, von Mutius E, Bergman R, Lau S, Niggeman B, Wahn U, et al. Upper respiratory tract infections in the first year of life and asthma in children up to the age of 7 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A707.
 127. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43.
 128. Weiss ST. Parasites and asthma/allergy: what is the relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:205-10.
 129. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
 130. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax* 2000;55:454-8.
 131. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:734-8.
 132. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000;320:412-7.
 133. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997;314:999-1003.
 134. von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30:187-93.
 135. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30:194-200.
 136. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353:1485-8.
 137. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000;356:1723-7.
 138. Masters S, Barrett-Connor E. Parasites and asthma—predictive or protective? *Epidemiol Rev* 1985;7:49-58.
 139. Keeley DJ, Neill P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax* 1991;46:549-53.
 140. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax* 2000;55 Suppl 1:S2-10.
 141. Wickens KL, Crane J, Kemp TJ, Lewis SJ, D'Souza WJ, Sawyer GM, et al. Family size, infections, and asthma prevalence in New Zealand children. *Epidemiology* 1999;10:699-705.
 142. Strachan DP, Harkins LS, Golding J. Sibship size and self-reported inhalant allergy among adult women. ALSPAC Study Team. *Clin Exp Allergy* 1997;27:151-5.
 143. Rasanen M, Laitinen T, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA. Hay fever, asthma and number of older siblings—a twin study. *Clin Exp Allergy* 1997;27:515-8.
 144. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
 145. Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K. Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2000;16:861-5.
 146. Weiland SK, von Mutius E, Husing A, Asher MI. Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. ISAAC Steering Committee [letter]. *Lancet* 1999;353:2040-1.
 147. Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma. *Cochrane*

Database Syst Rev 2000;4.

148. Forastiere F, Pistelli R, Sestini P, Fortes C, Renzoni E, Rusconi F, et al. Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. SIDRIA Collaborative Group, Italy (Italian Studies on Respiratory Disorders in Children and the Environment). *Thorax* 2000;55:283-8.
149. Carey OJ, Locke C, Cookson JB. Effect of alterations of dietary sodium on the severity of asthma in men. *Thorax* 1993;48:714-8.
150. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
151. Szczeklik A, Sanak M. Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S142-6.
152. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582-8.
153. Shaheen SO. Obesity and asthma: cause for concern? *Clin Exp Allergy* 1999;29:291-3.
154. Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1999;29:323-9.
155. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000;118:1315-21.
156. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320:827-32.
157. Djukanovic R, Feather I, Gratziau C, Walls A, Peroni D, Bradding P, et al. Effect of natural allergen exposure during the grass pollen season on airways inflammatory cells and asthma symptoms. *Thorax* 1996;51:575-81.
158. Evans D, Levison MJ, Feldman CH, Clark NM, Wasilewski Y, Levin B, et al. The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:567-72.
159. Murray AB, Morrison BJ. Passive smoking and the seasonal difference of severity of asthma in children. *Chest* 1988;94:701-8.
160. Norris G, Larson T, Koenig J, Claiborn C, Sheppard L, Finn D. Asthma aggravation, combustion, and stagnant air. *Thorax* 2000;55:466-70.
161. English P, Neutra R, Scalf R, Sullivan M, Waller L, Zhu L. Examining associations between childhood asthma and traffic flow using a geographic information system. *Environ Health Perspect* 1999;107:761-7.
162. D'Amato G. Urban air pollution and plant-derived respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:628-36.
163. Tuffaha A, Gern JE, Lemanske RF Jr. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. *Clin Chest Med* 2000;21:289-300.
164. Grunberg K, Timmers MC, de Klerk EP, Dick EC, Sterk PJ. Experimental rhinovirus 16 infection causes variable airway obstruction in subjects with atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1375-80.
165. Johnston SL. The role of viral and atypical bacterial pathogens in asthma pathogenesis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999;18:141-3.
166. Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton E Jr, Vaughan RS, Ogra PL. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981;305:841-6.
167. Castleman WL, Sorkness RL, Lemanske RF Jr, McAllister PK. Viral bronchiolitis during early life induces increased numbers of bronchiolar mast cells and airway hyperresponsiveness. *Am J Pathol* 1990;137:821-31.
168. Clark CJ, Cochrane LM. Physical activity and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:68-75.
169. Anderson SD. Exercise-induced asthma and the use of hypertonic saline aerosol as a bronchial challenge. *Respirology* 1996;1:175-81.
170. Suman OE, Beck KC, Babcock MA, Pegelow DF, Reddan AW. Airway obstruction during exercise and isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1999;87:1107-13.
171. McFadden ER Jr, Nelson JA, Skowronski ME, Lenner KA. Thermally induced asthma and airway drying. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:221-6.
172. Hackney J, Linn W. Environmental factors: air pollution, weather and noxious gases. In: Weiss EB, Stein M, eds. *Bronchial asthma: mechanisms and therapeutics*. Boston: Little Brown; 1993.
173. Khot A, Burn R, Evans N, Lenney W, Storr J. Biometeorological triggers in childhood asthma. *Clin Allergy* 1988;18:351-8.

174. Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, Koski MH, Treloar AB, Hansen P, et al. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax* 2001;56:468-71.
175. Linn WS, Gong H Jr. The 21st century environment and air quality influences on asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:21-6.
176. Levy D, Gent M, Newhouse MT. Relationship between acute respiratory illness and air pollution levels in an industrial city. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:167-73.
177. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M. Environmental risk factors (outdoor air pollution and climatic changes) and increased trend of respiratory allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10:123-8.
178. Bousquet J. Prevalence of food allergy in asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1992;3:206-13.
179. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:588-93.
180. Cygan J, Trunsky M, Corbridge T. Inhaled heroin-induced status asthmaticus: five cases and a review of the literature. *Chest* 2000;117:272-5.
181. Rietveld S, van Beest I, Everaerd W. Stress-induced breathlessness in asthma. *Psychol Med* 1999;29:1359-66.
182. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, McCann DC, McGuinness D, Hillary CR, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000;356:982-7.
183. Lehrer PM, Isenberg S, Hochron SM. Asthma and emotion: a review. *J Asthma* 1993;30:5-21.
184. Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, Boulet LP. Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. *Behav Modif* 1999;23:217-33.
185. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984;73:526-9. 186. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:34-9.
187. Patterson PE, Harding SM. Gastroesophageal reflux disorders and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:63-7.
188. Chien S, Mintz S. Pregnancy and menses. In: Weiss EB, Stein M, eds. *Bronchial asthma*. Mechanisms and therapeutics. Boston: Little Brown; 1993.
189. Barron WM, Leff AR. Asthma in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:510-1.