

Allergopatie infantili: studio longitudinale di coorte su una popolazione di 2503 nuovi nati in Umbria seguiti sino all'età scolare

Allergic diseases in childhood: a longitudinal cohort study on 2503 newborns in Umbria observed until school age

C. CASCIARI, E. AGEA, A.M. RUSSANO, D. D'ALÒ, F. SPINOZZI

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia, Policlinico Montelucre, Perugia

Parole chiave

Allergopatie infantili • Studio di coorte • Rinite • Orticaria • Asma

Key words

Allergic diseases • Childhood • Cohort study • Rhinitis • Urticaria • Asthma

Riassunto

Obiettivi

Verificare il ruolo della familiarità atopica nel determinismo dell'asma e dell'oculorinite in età infantile e stimare la prevalenza delle principali malattie allergiche nel corso dei primi sette anni di vita in una coorte di nuovi nati non selezionata per rischio atopico.

Metodi

Studio longitudinale consecutivo di coorte su 2503 nuovi nati nella provincia di Perugia. Sono stati valutati: a) la presenza di familiarità atopica; b) la prevalenza complessiva di atopia e delle principali allergopatie ad 1, 4 e 7 anni di età; c) il rischio relativo di sviluppare in età scolare asma od oculorinite in rapporto alla presenza o meno di familiarità atopica.

Risultati

Alla nascita più del 40% dei bambini aveva almeno un genitore con storia di atopia. Fino a quattro anni di età le allergopatie ad interessamento cutaneo sono risultate prevalenti su quelle respiratorie. A sette anni la situazione si è modificata con un drastico calo delle allergopatie cutanee ed una drammatica ascesa di quelle respiratorie. L'atopia di almeno uno dei genitori è risultata essere un fattore di rischio relativo per lo sviluppo di asma, mentre l'oculorinite è risultata svilupparsi in modo indipendente rispetto alla presenza di familiarità atopica.

Conclusioni

Lo studio ha mostrato una chiara variazione dall'età prescolare a quella scolare degli organi target dell'allergia ed ha documentato l'importanza della familiarità atopica nel determinismo dell'asma in età infantile.

Summary

Objectives

To estimate the prevalence of main allergic diseases during the first seven years of life in a cohort of newborns not selected for atopic risk and to verify the role of the parental atopy in the development of asthma and rhinitis in childhood.

Methods

A consecutive longitudinal cohort study was carried out on 2503 newborns in the province of Perugia. On these consecutive records, we estimated: a) the presence of parental atopy; b) the prevalence of atopy and the main allergic manifestations at 1, 4 and 7 years of age; c) the relative risk to develop asthma or rhinitis at seven years in relation to the presence of parental atopy.

Results

At birth more than 40% of enrolled newborns had at least one parent with history of atopy. Cutaneous manifestations prevailed on respiratory up to four years of age. The situation changed at seven years of age, when a significant decrease in cutaneous and a parallel increase in respiratory manifestations was observed. The relative risk to develop asthma was significant in the presence of an atopic parent, whereas rhinitis occurred independently.

Conclusions

There is a clear variation in clinical allergy from preschool to school age children. Familial atopy determines the occurrence of asthma in childhood.

Introduzione

Negli ultimi decenni si è assistito ad un significativo incremento della prevalenza delle malattie allergiche. Nei paesi socio-economicamente più sviluppati la patologia atopica sta diventando un problema sanitario di estrema rilevanza sia in termini di morbidità che di costi sanitari. La rinite allergica, l'asma e l'eczema atopico sono, infatti, alcune delle più comuni cause di patologia cronica in Gran Bretagna, Nuova Zelanda ed USA. In questi ultimi, dove l'asma allergico interessa il 25% dei bambini residenti in agglomerati urbani e, complessivamente, il 5,4% degli abitanti, la spesa annua per la sola terapia antiasmatica ammonta a circa sei miliardi di dollari ¹.

Sulla base di numerosi studi di carattere epidemiologico e di sperimentazioni in vitro ed in vivo, sono state formulate alcune ipotesi in merito ai possibili fattori (ambientali o genetici) responsabili dello sviluppo della condizione atopica ed ai meccanismi biologici potenzialmente implicati nella polarizzazione della risposta immune verso l'attività *Th2* ². Secondo *The hygiene hypothesis* il progressivo incremento delle malattie di natura allergica potrebbe essere la conseguenza di un'alterazione funzionale del sistema immune acquisita in età neonatale e causata da una ridotta esposizione a comuni agenti infettivi, a sua volta dovuta al diffuso uso degli antibiotici ed alla maggior attenzione verso l'igiene ³. Tale teoria ha trovato supporto in numerosi studi epidemiologici che hanno dimostrato una ridotta prevalenza di atopia e di asma nelle popolazioni esposte ad *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii* ed al virus dell'Epatite A e l'esistenza di una correlazione inversa tra indici indiretti di esposizione ad infezioni in età infantile (come l'esposizione all'endotossina, il numero di familiari, la frequentazione di scuole infantili ed il prodotto nazionale lordo pro-capite) e la prevalenza di patologie allergiche ^{4,5}. Studi sperimentali, utilizzando topi cresciuti in ambiente sterile (*germ-free*), hanno inoltre dimostrato che la colonizzazione del tratto gastrointestinale da parte di alcune specie batteriche commensali, come *Bacterioides fragilis*, è, nei primi mesi di vita, indispensabile per la formazione di un normale sistema immunitario ed, in particolare, per un corretto bilanciamento delle attività immunologiche *Th1/Th2* ⁶. Tali studi hanno anche dimostrato che l'acquisizione in età neonatale della capacità di reagire preferenzialmente ai comuni antigeni esterni con una risposta immunologica di carattere *Th2* (piuttosto che *Th1*) è alla base dell'aumentata suscettibilità verso lo sviluppo della patologia atopica ^{7,8}.

Il ruolo svolto da altri fattori ambientali (quali la dieta, lo smog, il fumo di sigaretta e l'esposizione agli stessi allergeni) e l'influenza del fattore genetico nel determinismo delle patologie allergiche non sono ancora stati chiariti ⁹⁻¹¹. Infatti, se da un lato la

presenza di familiarità atopica è ormai comunemente riconosciuta come un fattore di rischio per lo sviluppo delle manifestazioni allergiche ^{12,13}, è anche vero che soggetti con familiarità atopica negativa sviluppano sempre più spesso allergopatie e che il breve periodo in cui si è verificato l'incremento, a livello mondiale, della problematica atopica rende più verosimile l'ipotesi che la causa sottostante sia di carattere ambientale piuttosto che genetico.

Per tali motivi abbiamo intrapreso uno studio epidemiologico longitudinale su un'ampia coorte di nuovi nati in Umbria non pre-selezionata per rischio atopico al fine di: rilevare la prevalenza delle più comuni patologie allergiche nel corso dei primi sette anni di vita e verificare l'importanza della familiarità atopica nello sviluppo delle principali allergopatie infantili. Gli studi longitudinali realizzati sino ad oggi per la valutazione delle patologie allergiche sono stati in realtà pochi ma sono gli unici che offrono l'opportunità di valutare l'espressione clinica delle allergopatie nel corso di diversi anni di osservazione in una stessa coorte di individui, caratteristica importante per la valutazione del ruolo svolto da fattori genetici o ambientali nel determinismo delle malattie allergiche.

Materiali e metodi

È stato eseguito uno studio longitudinale consecutivo di coorte su 2503 nuovi nati nella provincia di Perugia scelti in modo casuale ed osservati per un periodo di 7 anni. Lo studio è iniziato nel 1997 con il reclutamento della coorte dei genitori (5006 soggetti) e dei nuovi nati ed è terminato nel 2005 con l'effettuazione dell'ultima indagine di follow-up. La coorte è stata reclutata secondo il metodo consecutivo direttamente presso alcuni punti nascita (Assisi, Castiglione del Lago, Città di Castello, Foligno, Gubbio, Marsciano e Perugia) tra il 1 maggio ed il 30 settembre 1997 e tra il 1 ottobre 1998 ed il 30 aprile 1999. Dal 30 settembre 1997 ed il 1 ottobre 1998, in relazione a problemi logistici insorti secondariamente agli eventi sistematici verificatisi nel territorio umbro, si è stati costretti ad interrompere l'attività di arruolamento. Motivo di esclusione dallo studio, in relazione alla presenza di fattori confondenti, è stata considerata la nascita prematura (bambini nati a meno di 37 settimane di gestazione e con peso inferiore ai 2,5 kg).

Il reclutamento è stato eseguito sottoponendo ai genitori consenzienti, presso il punto nascita stesso, un questionario iniziale in cui essi hanno indicato i propri dati socio-demografici e la propria anamnesi allergologica. A distanza di 1, 4 e 7 anni dal parto le madri dei bambini sono state contattate ed è stato sottoposto loro un questionario telefonico di follow-up. Con i questionari di follow-up sono stati raccolti dati

in merito a: la presenza nel bambino di disturbi indicativi di allergopatia, il momento di insorgenza e la durata degli stessi, l'eventuale terapia medica eseguita e l'eventuale effettuazione di test allergodiagnostici. In relazione alle difficoltà logistiche ed organizzative verificatesi nella gestione di una mole così grande di dati è stato deciso, in un secondo momento, di eseguire le indagini longitudinali solo sui bambini nati nel comune di Perugia, pari a 953. Purtroppo, a causa dei disagi verificatisi in seguito al sisma del 1997, di questi solo 253 hanno aderito al primo e secondo follow-up e, di questi ultimi, soltanto 141 hanno chiuso il follow-up a 7 anni.

L'archiviazione dei dati e l'analisi descrittiva sono state eseguite mediante il software *Access*. Il calcolo del rischio relativo, confrontando i bambini con allergopatia ed almeno un genitore atopico con quelli i cui genitori erano negativi all'anamnesi allergologica, è stato effettuato mediante il programma *Rates 1- Comparison of Rates or proportion*, Versione 3.0.

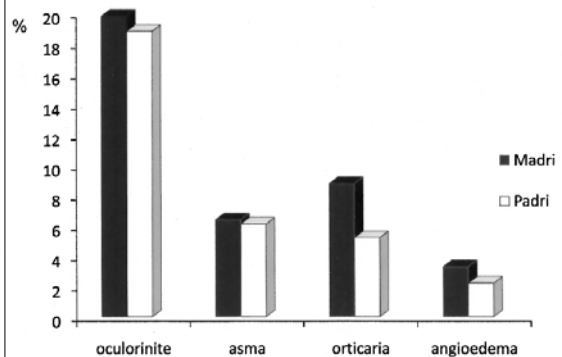
Risultati

I dati ricavati dal questionario iniziale si riferiscono ad una vasta popolazione adulta, non selezionata per rischio atopico, parimenti suddivisa per sesso e costituita dai genitori dei bambini (5006 soggetti). Tali dati hanno fornito informazioni in merito alla situazione sociodemografica (come età e scolarità) ed alla prevalenza di allergopatie in questi ultimi. L'età media delle madri e dei padri è risultata essere rispettivamente 30,5 anni (16-44 anni) e 33,4 anni (17-58 anni). 35 madri e 45 padri possedevano quale titolo di studio la licenza elementare, 658 madri e 874 padri la licenza media inferiore, 1428 madri e 1249 padri il diploma di scuola media superiore e 383 madri e 336 padri la laurea. La prevalenza di patologia allergica è risultata essere del 21,3%, in quanto 1066 su 5006 soggetti presentavano un'anamnesi positiva per allergopatia. Il disordine più frequentemente riscontrato sia nelle madri che nei padri è risultato essere l'oculorinite (19,8% delle madri e 18,8% dei padri) mentre orticaria, asma ed angioedema sono risultati presenti rispettivamente nell'8,8%, 6,4% e 3,3% delle madri e nel 5,2%, 6,1% e 2,2% dei padri (Fig. 1).

Dei 2503 nuovi nati 1020 (pari al 40,7%) presentavano familiarità per atopìa (almeno un genitore con anamnesi positiva per allergopatia) ed il 6,3% aveva entrambi i genitori con problematiche di natura allergica (Fig. 2).

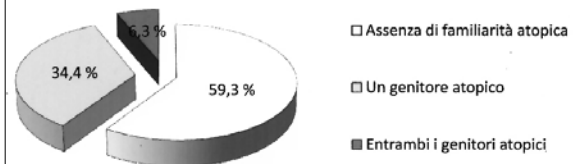
Per le motivazioni sopra esposte solo 953 bambini sono stati inseriti nell'indagine longitudinale e di questi solo 253 hanno effettivamente preso parte ai primi due follow-up. Comunque i genitori di entrambe le sottopopolazioni di bambini presentavano, rispetto ai genitori della popolazione di partenza, caratteristiche

Fig. 1. Prevalenza di allergopatie nei genitori della coorte di neonati.



Complessivamente la prevalenza di patologia allergica nei genitori è risultata essere del 21,3%. L'oculorinite è risultato il disordine maggiormente presente sia nelle madri (19,8%) che nei padri (18,8%). Orticaria, asma ed angioedema sono stati riscontrati rispettivamente nell'8,8%, 6,4% e 3,3% delle madri e nel 5,2%, 6,1% e 2,2% dei padri.

Fig. 2. Familiarità atopica.



Il 40,7% dei bambini aveva almeno un genitore con storia di atopìa. In particolare il 34,4% aveva solo un genitore atopico mentre il 6,3% li aveva entrambi.

assolutamente sovrapponibili in termini di dati sociodemografici, di prevalenza complessiva di atopìa e di distribuzione delle diverse tipologie di allergopatia (la selezione è infatti avvenuta in modo del tutto casuale). In particolare il 20,2% delle madri dei bambini partecipanti alle prime due indagini di follow-up presentavano un'anamnesi positiva per oculorinite, il 6,5% per orticaria, il 5,8% per asma ed il 3% per angioedema. Analogamente i dati dei padri mostravano: oculorinite presente nel 22% dei casi, orticaria nel 2,7%, asma nel 6,1%, angioedema nel 2,5%. Diversamente, le madri dei 141 bambini partecipanti all'ultima indagine di follow-up presentavano un'incidenza significativamente superiore di oculorinite (43,2%) ed orticaria (13,4%) mentre asma ed angioedema erano presenti rispettivamente nel 2,8% e 3,5% dei casi. La situazione dei padri risultava, invece, sostanzialmente

sovrapponibile alle precedenti (oculorinite presente nel 24,1% dei casi, orticaria nel 1,4%, asma nel 2,1% ed angioedema nello 0,7%).

Dalle indagini di follow-up sono emersi i seguenti risultati. Ad un anno di distanza dal parto la prevalenza di atopia nei bambini (intesa come anamnesi positiva per allergopatia dal momento della nascita sino al momento in cui è stato sottoposto il questionario ad un anno di età) è risultata essere pari al 19,6%. La patologia allergica prevalente è risultata essere l'orticaria (14,6%), seguita dall'asma (3,5%) e dall'oculorinite (1,5%). Al secondo follow-up (4 anni di età) la situazione atopica non ha mostrato grossolane modificazioni. La prevalenza complessiva di atopia è risultata in lieve incremento (20,4%) ma l'orticaria è rimasta in assoluto la manifestazione clinica più frequente, pur evidenziandosi un lieve incremento dell'oculorinite (4%). Al settimo anno di età, insieme ad un marcato incremento della prevalenza complessiva di atopia (50,6%), è emerso un sovertimento della tipologia delle manifestazioni allergiche dato da un considerevole aumento delle allergopatie respiratorie (oculorinite 32,6%, asma 17%) e da un drastico calo di quelle cutanee (Fig. 3). Va sottolineato che il cambiamento osservato nell'espressione clinica delle allergie non può dipendere dalle caratteristiche intrinseche dell'ultima coorte di bambini in quanto, ad un anno di età, gli stessi 141 bambini avevano presentato una distribuzione atopica assolutamente sovrapponibile a quella rilevata nella prima indagine di follow-up, ave-

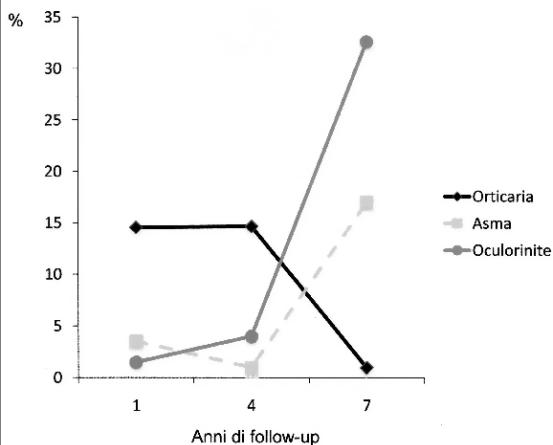
vano cioè presentato prevalentemente manifestazioni di carattere cutaneo (orticaria nel 22% dei casi, asma nel 2,8% ed oculorinite nel 2,8%).

Sui dati dell'ultimo follow-up è stato inoltre calcolato il rischio relativo di sviluppare asma ed oculorinite in base alla presenza o meno di familiarità atopica. Per quanto concerne l'asma allergico il rischio relativo di sviluppare tale patologia in presenza di padre o madre atopici è risultato essere rispettivamente del 6,4% e del 9,9% contro lo 0,7% in assenza di familiarità per atopia. Pertanto lo sviluppo di asma allergico a sette anni di età appare in stretta correlazione con la presenza di familiarità atopica. L'oculorinite, invece, è risultata svilupparsi indipendentemente dalla presenza di familiarità per atopia in quanto il rischio relativo di sviluppare tale patologia non è risultato significativamente diverso in presenza o meno di genitori atopici: 12,8% in presenza di madre atopica, 10,6% in presenza di padre atopico e 9,2% in assenza di genitori atopici (Fig. 4).

Discussione

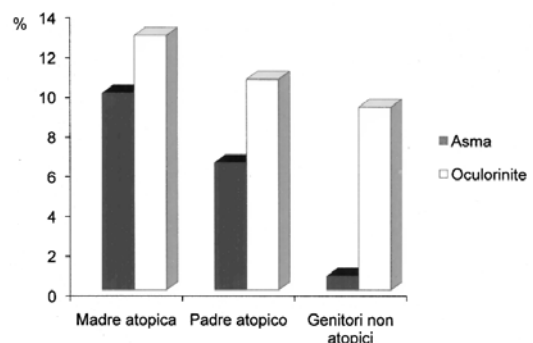
Il primo dato che emerge dall'analisi dei risultati dello studio e che mette in risalto l'impatto socio-sanitario della patologia atopica nella nostra regione è che la prevalenza complessiva di atopia nella popolazione dei genitori dei bambini è risultata del 21,3%, indicando che in Umbria un adulto su 5 di età compresa

Fig. 3. Prevalenza di asma, oculorinite ed orticaria nel corso dei primi sette anni di vita.



Ad uno e quattro anni di età le manifestazioni allergiche prevalenti sono risultate essere quelle ad interessamento cutaneo (orticaria) mentre a sette anni è emerso un sovertimento della clinica delle allergopatie con un drammatico aumento delle manifestazioni respiratorie ed un drastico calo di quelle cutanee.

Fig. 4. Rischio relativo di sviluppare asma ed oculorinite in relazione alla presenza di familiarità atopica.



Il rischio relativo di sviluppare asma allergico è risultato essere del 6,4% e del 9,9% in presenza rispettivamente di padre o madre con storia di atopia mentre è risultato dello 0,7% in assenza di familiarità atopica. Viceversa per l'oculorinite il rischio relativo non è risultato essere significativamente diverso in presenza o meno di familiarità atopica (12,8% in presenza di madre atopica, 10,6% con padre atopico e 9,2% in assenza di familiarità per atopia).

tra 16 ed i 58 anni presenta problematiche di carattere allergico. L'ampiezza e l'omogeneità della popolazione esaminata ci ha, inoltre, permesso di confrontare la prevalenza delle singole manifestazioni allergiche nei due sessi. Si è così evidenziato che le diverse allergopatie presentano una distribuzione sovrapponibile negli uomini e nelle donne della stessa fascia di età e che la patologia respiratoria prevale nettamente, in entrambi i sessi, su quella cutanea.

La familiarità per atopìa dei nuovi nati è risultata pari al 40,7%. Pertanto quasi 1 bambino su 2, nella popolazione umbra, presenta un aumentato rischio di sviluppare allergopatie.

Le indagini longitudinali hanno mostrato una prevalenza di asma a sette anni di età pari al 17% e quindi superiore rispetto a quella riportata dallo studio ISAAC in Italia (5,4%-9,7% a 6-7 anni, 4,1%-11,4% a 13-14 anni). Analogamente, l'oculorinite, presente nel 32,6% dei bambini a sette anni di età, è risultata essere molto più diffusa rispetto a quanto riportato dai dati ISAAC (6,2%-7,1% a 6-7 anni, 9,3%-22,2% a 13-14 anni)¹⁴.

Con l'avanzare dell'età del bambino si assiste ad una progressiva ascesa della prevalenza complessiva di atopìa ed in età scolare si verifica una variazione degli organi target della manifestazione atopica. In particolare nell'arco dei primi sette anni di vita si osserva una progressiva crescita della patologia asmatica e della rinite a scapito della patologia cutanea, più diffusa in età prescolare. La variazione del fenotipo allergico suggerisce che l'espressione clinica della patologia atopica tende a modificarsi con l'età del soggetto assumendo fenotipi clinici caratteristici per ogni fascia di età e che l'interessamento dell'apparato respiratorio, prevalente nell'età adulta, si configura sin dall'infanzia, in età scolare. Il cambiamento dell'espressione clinica delle allergopatie sembra quindi seguire quello che viene definito *allergy march*, ossia il progressivo coinvolgimento d'organo polmonare a seguito del declino della patologia cutanea. Risultati analoghi sono emersi da uno studio longitudinale di coorte su una popolazione di bambini con familiarità atopica seguita dall'età di due anni sino ai 22. In tale studio si riscontrava ogni anno un incremento della prevalenza di asma che, a 11 anni di età, eguagliava quella riscontrata successivamente a 22 anni. Inoltre la presenza di asma ad 11 anni risultava essere un fattore predittivo positivo per la persistenza della patologia asmatica in età adulta¹⁵. Analogamente, un altro studio longitudinale eseguito su una popola-

ne non selezionata di bambini della Nuova Zelanda, dall'età di 9 a quella di 26 anni, ha individuato quale fattore predittivo di asma in età adulta l'insorgenza di quest'ultimo nell'infanzia (9 anni)¹⁶.

Infine, il calcolo del rischio relativo ci ha permesso di verificare l'importanza della familiarità atopica nel determinismo dell'asma allergico. L'insorgenza dell'oculorinite, invece, non è risultata essere legata a fattori genetici in quanto il rischio relativo di sviluppare tale allergopatia è risultato di poco differente in presenza o meno di familiarità per atopìa. Tali risultati hanno risvolti immediati in termini di prevenzione ambientale e spiegano perché protocolli di prevenzione ambientale, da tempo in sperimentazione, abbiano fino ad ora fornito risultati contraddittori e poco incoraggianti specialmente per quanto concerne la patologia asmatica¹⁷. Pertanto poiché dalle norme di prevenzione primaria non ci si può aspettare una significativa variazione dell'incidenza di asma allergico, è necessario rivolgere particolare attenzione nell'attuazione e nella ricerca di efficaci mezzi terapeutici.

Conclusioni

I risultati del nostro studio mostrano una drammatica presenza della problematica atopica in Umbria. Infatti la patologia di natura allergica interessa il 21,3% della fascia attiva della popolazione umbra ed, alla nascita, il 40,7% dei bambini presenta familiarità atopica. Inoltre, dai risultati delle valutazioni longitudinali, emerge, quale dato fondamentale, un drammatico sovvertimento delle manifestazioni cliniche dell'allergia che avviene tra la prima infanzia e l'età scolare. In quest'ultimo periodo, infatti, si configura la fenomenologia allergica, caratterizzata dalla prevalenza dei disturbi respiratori su quelli cutanei, tipica dell'età adulta. Ciò sta a confermare come l'insorgenza di asma in età scolare sia strettamente associata alla persistenza di tale patologia anche in età adulta come altri studi longitudinali hanno dimostrato.

Si è inoltre evidenziato che il fattore genetico risulta determinante nello sviluppo dell'asma ma non in quello dell'oculorinite. Tale conclusione merita di essere ulteriormente confermata da studi longitudinali su popolazioni più vaste ma ha in sé risvolti nuovi e sicuramente interessanti ai fini sia della comprensione della genesi (genetica o ambientale) delle allergopatie che dell'identificazione delle tipologie più appropriate di interventi preventivi e terapeutici da attuare.

Bibliografia

- ¹ Lilly CM. *Diversity of asthma: evolving concepts of pathophysiology and lessons from genetics*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:S526-31.
- ² Kay AB. *Allergy and allergic diseases*. NEJM 2001;344:30-7.
- ³ Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. *Hope for the hygiene hypothesis: when the dirt hits the fan*. J Asthma 2005;42:225-47.
- ⁴ 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*. NEJM 2000;343:538-43.
- ⁵ Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weilandon SK, ISAAC Steering Committee. *The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC)*. Int J Epidemiol 2001;30:173-9.
- ⁶ Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. *An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of host immune system*. Cell 2005;122:107-18.
- ⁷ Busse WW, Lemanske RF. *Asthma*. NEJM 2001;344(5):350-362.
- ⁸ Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. *New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: probiotics - a nutrition, allergy, mucosal immunology and intestinal microbiota (NAMI) research group report*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:31-7.
- ⁹ Devereux G, Seaton A. *Diet as a risk factor for atopy and asthma*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1109-17.
- ¹⁰ Wright AL. *The epidemiology of the atopic child: who is at risk for what?* J Allergy Clin Immunol 2004;113:S2-7.
- ¹¹ D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgate S. *Environmental risk factors and allergic bronchial asthma*. Clin Exp Allergy 2005;35:1113-24.
- ¹² Bochner BS, Busse WW. *Allergy and Asthma*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:953-9.
- ¹³ Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, et al. *Genetic susceptibility to asthma - bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy*. NEJM 1995;333:894-900.
- ¹⁴ The international study of asthma and allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Worldwide variations in prevalence of asthma symptoms*. Eur Resp J 1998;12:315-35.
- ¹⁵ Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. *A birth cohort study of subjects at risk of atopy*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:176-80.
- ¹⁶ Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. *A longitudinal, population-based cohort study of childhood asthma followed to adulthood*. NEJM 2003;349:1414-22.
- ¹⁷ Arshad SH. *Primary prevention of asthma and allergy*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:3-14.

■ Ringraziamenti: lo studio è stato in parte finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) all'interno del programma per la ricerca indipendente sui farmaci, contratto n. FARM5JYSSA.

■ Corrispondenza: prof. Fabrizio Spinozzi, Dip. di Medicina Clinica e Sperimentale, Sez. MISO, Policlinico Monteluce, 06122 Perugia - Tel. 075 578 3974 - Fax: 075 578 3444 - E-mail: spinozzi@unipg.it