

Esposizione a fumo di sigarette nel bambino e rischio di allergia: cosa sappiamo?

Giuseppe Liotta*, Annalisa Ferlisi*, Velia Malizia*, Giuliana Ferrante*, Umberto Pelosi**, Stefania La Grutta***



Parole chiave: fumo di sigaretta, allergia, atopia, fattori di rischio

Abstract

Il fumo di sigaretta costituisce la principale fonte di inquinamento indoor. L'associazione tra esposizione al fumo di tabacco in età pediatrica e rischio di sensibilizzazione atopica è stata ampiamente studiata. È dimostrato che l'esposizione a fumo di sigaretta compromette le risposte immuni innate dell'epitelio bronchiale, alterando l'espressione/attivazione dei recettori dell'immunità innata e provocando la distruzione dei desmosomi e delle *tight junctions*, con aumento della permeabilità agli allergeni, inquinanti e agenti infettanti. Studi, in bambini di età scolare confermano che l'esposizione al fumo materno in gravidanza è un fattore di rischio indipendente per sibili, attacchi di dispnea, bronchite, bronchite asmatiforme, tosse notturna. L'esposizione esclusivamente post-natale è un fattore di rischio significativo per infezioni respiratorie acute ed allergie. I risultati degli studi sulla valutazione dell'associazione esposizione a fumo passivo e rischio di allergia nei bambini sono in conflitto tra loro: alcuni evidenziano una ridotta prevalenza della sensibilizzazione allergica tra i soggetti esposti, altri un aumento del rischio di sensibilizzazione, altri ancora nessuna associazione. Secondo diversi studi, il maggiore rischio atopico collegato al fumo sarebbe limitato ai figli di genitori allergici. Appare chiaro che il fumo passivo è in grado di determinare una sensibilizzazione solo per le fonti alle quali il bambino è esposto sin dai primi mesi di vita. Gli allergeni più frequentemente chiamati in causa sono quelli alimentari e i perenni, soprattutto acari della polvere ed epitelio di gatto. L'esposizione al tabacco nei primi mesi di vita (e non in gravidanza) è associata ad un aumentato rischio di atopia in modo dose-dipendente. Sono comunque necessari ulteriori studi multicentrici longitudinali, per stabilire in modo più preciso il nesso causale tra fumo e allergia.

Introduzione

Il fumo di sigaretta costituisce la principale fonte di inquinamento indoor e contiene più di 4.000 sostanze chimiche, alcune delle quali dotate di proprietà irritanti e altre riconosciute come cancerogene.

Gli effetti negativi sulla salute, attribuibili al fumo passivo, sono ampiamente noti, come è indiscutibile il fatto che i bambini abbiano una maggiore probabi-

lità di soffrire di patologie respiratorie fumo-correlate rispetto agli adulti.

Gli studi trasversali in bambini di età prescolare hanno confermato che l'esposizione al fumo in gravidanza e in epoca postnatale è un fattore di rischio indipendente che si associa significativamente con un maggior rischio di probabilità (Odds Ratio, OR) di respiro sibilante (OR = 1,4), asma (OR = 2,46- 3,51),

* Istituto Biomedicina Immunologia Molecolare (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo; ** UOC di Pediatria, Ospedale S. Barbara Iglesias. ASL7 Carbonia; *** UOS Ambiente e Salute, ARPA Sicilia, Palermo



Fig. 1. Effetti negativi sulla salute respiratoria da esposizione al fumo in gravidanza e in epoca postnatale

dispnea (OR = 1,8), bronchite (OR = 2,1), bronchite asmatiforme (OR = 1,8). Se consideriamo soltanto la condizione di esposizione postnatale, essa costituisce un fattore di rischio significativo per bronchite ricorrente (OR = 1,4) e infezioni respiratorie, specialmente quelle acute (OR = 3,39)¹⁻³ (Fig. 1).

La sintomatologia respiratoria è significativamente aumentata nei bambini di età compresa tra 18 mesi e

5 anni conviventi con madri fumatrici nell'ambiente domestico⁴.

Per quanto riguarda i bambini di età scolare, una recente metanalisi ha chiaramente indicato che la durata di esposizione è il più importante fattore che condiziona la salute respiratoria in soggetti di età compresa tra 6 e 18 anni. In particolare, i riscontri per bambini in età scolare, di elevati valori di rischio relativo (RR 1,48; 95% CI: 1,32-1,65) per asma *ever*, per asma *current* (RR 1,25; 95% CI: 1,21-1,30) e per asma *incident* (RR 1,21; 95% CI: 1,08-1,36), sottolineano la necessità di applicare estensivamente e precocemente gli interventi di prevenzione in questa popolazione vulnerabile⁵.

Fumo e allergia (Fig. 2)

L'associazione tra esposizione al fumo di tabacco in età pediatrica e rischio di sensibilizzazione atopica è stata ampiamente studiata, ma i dati della letteratura non si esprimono in modo univoco. Il primo studio del

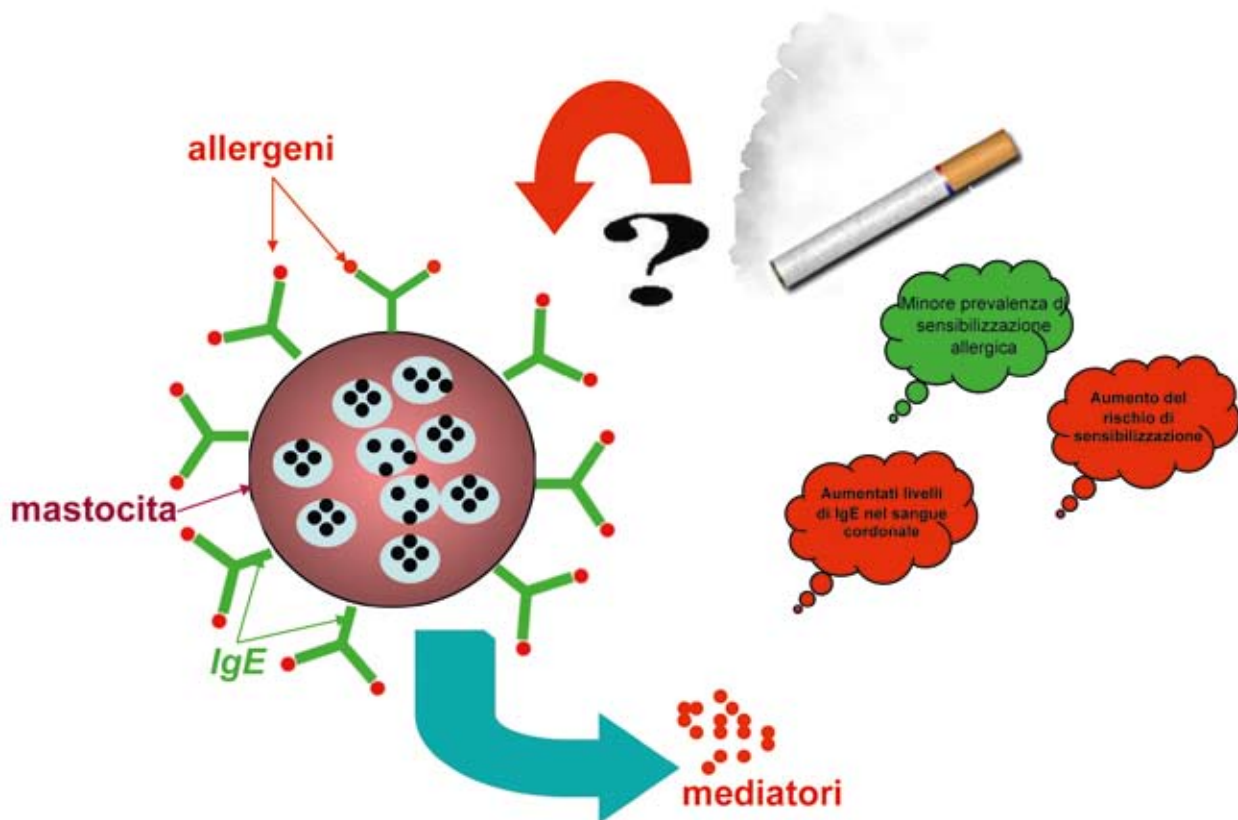


Fig. 2. Controversie sulla relazione tra esposizione al fumo di tabacco e rischio di sensibilizzazione atopica.

1986⁶ ha evidenziato come il fumo in gravidanza sia associato ad aumentati livelli di IgE nel sangue cordonale. Dal momento che le IgE non passano la placenta, questo riscontro costituisce una delle prime prove degli effetti del fumo materno sul sistema immune fetale. Tale risultato è stato confermato nelle indagini effettuate in seguito, dimostrando che il sangue del cordone ombelicale può essere utilizzato per valutare i neonati esposti passivamente al fumo materno⁷.

Negli anni successivi diversi studi sono stati condotti per stabilire l'esistenza di un nesso causale tra fumo e allergia, ma la meta-analisi di Strachan e Cook nel 1998⁸ non ha individuato prove convincenti.

Anche gli studi più recenti sono in conflitto tra loro; alcuni hanno evidenziato una ridotta prevalenza della sensibilizzazione allergica tra i soggetti esposti al fumo^{9,10}, altri, al contrario, un aumento del rischio di sensibilizzazione¹¹⁻¹⁴, e altri ancora nessuna associazione¹⁵⁻¹⁸.

Nemmeno gli studi sugli adulti sono riusciti a stabilire una chiara relazione tra fumo di sigaretta e sensibilizzazione atopica. Diverse indagini trasversali hanno trovato una minore prevalenza di allergie nei fumatori attivi¹⁹⁻²³. Tuttavia, molti di questi studi hanno un pesante fattore confondente (*healthy-smoker bias*): poiché il fumo e l'allergia sono fattori di rischio per patologie respiratorie, molti soggetti allergici non fumano per evitare un peggioramento dei loro sintomi.

Più recentemente, due studi longitudinali hanno appurato che i soggetti fumatori avevano non solo una

Gli studi più recenti sono in conflitto tra loro: alcuni evidenziano una ridotta prevalenza della sensibilizzazione allergica tra i soggetti esposti al fumo, altri un aumento del rischio di sensibilizzazione, altri ancora nessuna associazione.

minore prevalenza di sensibilizzazione allergica al basale, ma anche una minore incidenza di atopica dopo più di 8 anni di follow-up^{24,25}.

Fumo e allergia: le basi fisiopatologiche (Tab. I)

Numerosi studi hanno cercato di comprendere i meccanismi fisiopatologici attraverso i quali il fumo di sigaretta potrebbe determinare un incremento delle sensibilizzazioni atopiche.

Tab. I. Effetti da esposizione a fumo nella relazione fumo-allergia.

| Autore | Effetto |
|---|--|
| Magnusson CG 1986 ⁶ | Aumento IgE cordonali di neonati esposti al fumo passivo durante la gravidanza |
| Jarvis D et al. 1999 ²¹ | Alterazione del rapporto Th1-Th2 <ul style="list-style-type: none"> • Incremento della risposta Th2 • Sensibilizzazione soprattutto nei soggetti predisposti |
| Lødrup Carlsen KC et al. 1998 ²⁷ | Aumento serico della proteina cationica degli eosinofili Riduzione dei livelli di sCD14 |
| Olivera DS et al. 2007 ²⁸ | Aumento della permeabilità delle vie aeree Risposta citotossica a livello delle <i>tight junctions</i> |
| Gangl K et al. 2008 ²⁹ | Alterazione della funzione di barriera dell'epitelio Passaggio di grandi quantità di allergeni |
| Rusznak C et al. 1999 ³⁰ | Aumento di permeabilità dell'epitelio respiratorio indotta da Der p Maggiore penetrazione di allergeni |
| Rusznak C et al. 2001 ³¹ | Azione sinergica di Der p e del fumo di sigaretta sulla liberazione dei mediatori di infiammazione (IL-8, IL-1 β , ICAM-1) |
| Sopori M 2002 ³² | Effetto immunosoppressore Minor rischio di sensibilizzazione atopica |

Dopo lo storico studio di Magnusson⁶ sulle IgE cordonali di neonati esposti al fumo passivo durante la gravidanza, diversi lavori hanno indagato gli effetti del fumo sul sistema immune.

Dapprima studi su animali di laboratorio hanno evidenziato un incremento delle sensibilizzazioni nelle cavie esposte al fumo di sigaretta²⁶.

Successivamente questo effetto è stato dimostrato anche nell'uomo, evidenziando elevati livelli di IgE totali e specifiche in soggetti fumatori. In considerazione dell'evidente rapporto dose-dipendente, gli Autori hanno riconosciuto che il fumo è un fattore causale per l'aumento sierico delle IgE. Sono state fatte diverse speculazioni sull'argomento in parte spiegato dall'alterazione del rapporto Th1-Th2 indotta dal fumo, che potrebbe contribuire, attraverso un incremento della risposta Th2, ad una successiva sensibilizzazione, soprattutto nei soggetti predisposti²¹.

Altri meccanismi sono stati chiamati in causa per spiegare l'aumento delle risposte allergiche nei soggetti esposti al fumo di sigaretta.

Uno studio di coorte, ad esempio, ha evidenziato che, in bambini di 2 anni non asmatici esposti al fumo materno pre e post-natale, vi è un aumento sierico della proteina cationica degli eosinofili ed una riduzione dei livelli di sCD14, suggerendo che tali aspetti siano espressione di alterazioni del sistema immune favorevoli la comparsa delle malattie allergiche²⁷.

Un altro meccanismo mediante il quale il fumo è in grado di influenzare lo status atopico è la maggiore penetrazione degli allergeni attraverso l'epitelio respiratorio.

Le sostanze contenute nel fumo di sigaretta determinano un aumento della permeabilità delle vie aeree, attraverso un meccanismo complesso (comprendente anche una risposta citotossica), che si estrinseca soprattutto a livello delle *tight junctions*²⁸.

Gangl et al. hanno studiato, in vitro, l'effetto del fumo di sigaretta sulla permeabilità dell'epitelio delle vie aeree nei confronti dei tre principali allergeni respiratori: Der p2, Bet v1 e Phl p7. In questo studio è stato dimostrato che concentrazioni di fumo, comparabili a quelle trovate nei soggetti esposti, determinano un'alterazione della funzione di barriera dell'epitelio, che facilita il passaggio di grandi quantità di allergeni attraverso le vie aeree. Tutto ciò, secondo gli Autori, potrebbe contribuire all'esacerbazione di patologie allergiche e all'aggravamento dei sintomi respiratori²⁹.

Due lavori di Ruznack et al.^{30 31} hanno dimostrato

come il fumo di tabacco possa agire in maniera sinergica con gli allergeni, in particolare con Der p.

Nel primo studio gli Autori hanno evidenziato che il fumo aumenta in maniera esponenziale la permeabilità dell'epitelio respiratorio indotta da Der p, facilitandone la penetrazione.

Nel secondo studio viene sottolineata l'azione sinergica di Der p e del fumo di sigaretta sulla liberazione dei mediatori dell'infiammazione, in particolare di IL-8, IL-1 β e ICAM-1.

Altri studi invece sottolineano l'effetto immunosoppressore del fumo nel contribuire a diminuire il rischio di sensibilizzazione atopica³²; questo potrebbe spiegare, ad esempio, la minore prevalenza delle polmoniti da ipersensibilità nei fumatori rispetto ai non fumatori.

Fumo e allergia: le prove contro (Tab. II)

Come anticipato, i dati relativi all'associazione tra fumo di sigaretta e allergia sono discordanti.

Tra i lavori che evidenziano l'incertezza e l'entità di tale associazione nel determinare un aumentato rischio di atopia nei bambini esposti al fumo citiamo la metanalisi di Strachan e Cook⁸, che pur in presenza di una notevole eterogeneità e numerosità dei soggetti in studio, riporta che gli effetti sono più consistenti, soltanto quando vengono separatamente considerati gli studi da esposizione perinatale a fumo passivo. Gli Autori hanno comunque sottolineato la debolezza di molti dei lavori oggetto della revisione, la loro eterogeneità e la mancata eliminazione di numerosi fattori confondenti.

Uno studio successivo condotto su 4.472 bambini³³ ha evidenziato un minor rischio di atopia nei soggetti esposti al fumo. Tuttavia questa indagine presenta un pesante *bias* in quanto la diagnosi di atopia veniva desunta non dall'esecuzione di un test diagnostico, ma dalla somministrazione di un questionario.

Lo studio più valido dal punto di vista metodologico è quello condotto da Murray et al.¹⁵, in cui sono stati selezionati in utero soggetti esposti al fumo e ad alto rischio di sviluppare patologie allergiche. Nei 369 bambini reclutati in utero non è stato evidenziato un aumentato rischio atopico correlato al fumo passivo. L'esposizione è stata desunta dalla somministrazione di un questionario e dalla determinazione della cotinina nel sangue cordonale alla nascita e nel sangue periferico ad un anno di vita (non effettuata in tutti i soggetti).

Tab. II. Fumo e allergia: le prove *contro*.

| Autore | Numero bambini studiati | Tipo di studio | Vantaggi | Limiti | Conclusioni |
|---------------------------------------|-------------------------|--------------------|---|---|---|
| Strachan DP et al. 1998 ⁸ | 46-13.315 | Metanalisi | Metanalisi | Gli studi valutati sono datati, eterogenei tra loro e deboli dal punto di vista metodologico | È improbabile che il fumo dei genitori durante la gravidanza o la prima infanzia aumenti notevolmente il rischio di sensibilizzazione allergica |
| Hjern A et al., 2001 ³³ | 4472 | Studio trasversale | Numero di pazienti | Diagnosi di atopia ottenuta con somministrazione di un questionario | Minor rischio di atopia nei soggetti esposti al fumo |
| Murray CS et al. 2004 ¹⁵ | 369 | Longitudinale | Valutazione dell'esposizione al fumo mediante determinazione di: <ul style="list-style-type: none"> cotina plasmatica nel sangue cordonale alla nascita cotina nel sangue periferico ad un anno di vita | Numero limitato di pazienti | Non evidenza di un aumentato rischio atopico correlato al fumo passivo |
| Raherison C et al. 2007 ¹⁷ | 7798 | Studio trasversale | Numero di pazienti | Età dei bambini al reclutamento (9 e 11 anni) | Non evidenza di un aumentato rischio atopico correlato al fumo passivo |
| Hancox RJ et al. 2008 ³⁵ | 1037 | Studio di coorte | Numero di pazienti | <ul style="list-style-type: none"> Prick test a 13 anni sono stati eseguiti soltanto nel 70% dei pazienti e sono stati ripetuti a 32 anni con estratti differenti I dati dell'esposizione al fumo durante l'infanzia sono stati ottenuti solo per l'età compresa tra i 7 e i 13 anni I dati sono stati ottenuti solo da ricordi a posteriori alla valutazione effettuata all'età di 9 anni | Minore rischio di sviluppare atopia rispetto ai non esposti |

Un lavoro francese¹⁸, condotto su 7.798 bambini è giunto alle medesime conclusioni. I soggetti sono stati reclutati ad un'età compresa tra 9 e 11 anni, e questo costituisce il fattore di maggior debolezza dello studio, visto che i danni del fumo potrebbero avvenire durante la gravidanza e nella primissima infanzia. Tuttavia solo un anno più tardi, gli stessi Autori con la stessa popolazione sono giunti a conclusioni diametralmente opposte³⁴, affermando che il fumo materno è collegato ad un aumentato rischio di sensibilizzazione atopica. Più recentemente, Hancox et al.³⁵ hanno pubblicato uno studio di coorte condotto su 1037 individui se-

guiti dalla nascita fino all'età di 32 anni. Gli Autori concludono che i soggetti esposti al fumo presentano un minore rischio di sviluppare atopia rispetto ai non esposti. I risultati sono stati confermati anche per la popolazione a maggior rischio (figli di genitori allergici), che era stata esposta al fumo passivo o che aveva successivamente fumato in modo attivo ($p < 0,001$). Inoltre la riduzione del rischio è rimasta significativa anche dopo l'eliminazione dei fattori confondenti. Questo lavoro ha tuttavia dei limiti ammessi dagli stessi Autori: i prick test, effettuati per la prima volta a 13 anni, sono stati eseguiti solo nel

Secondo alcuni studi i soggetti esposti al fumo non presentano un rischio maggiore di sviluppare atopia rispetto ai non esposti, o addirittura presentano un rischio minore.

70% dei pazienti e ripetuti all'età di 32 anni con degli estratti differenti. Inoltre i dati dell'esposizione al fumo durante l'infanzia sono stati ottenuti solo per l'età compresa tra i 7 e i 13 anni; gli Autori non hanno considerato il fatto che in alcuni casi i soggetti avevano avuto una significativa esposizione al fumo di tabacco in altre età, e anche da fonti non parentali. Infine anche per quanto riguarda le informazioni relative all'esposizione al fumo in epoca prenatale, vi sono debolezze, in quanto i dati sono stati ottenuti solo sulla base dei ricordi, a posteriori rispetto alla valutazione effettuata all'età di 9 anni.

Fumo e allergia: le prove a favore (Tab. III)

Dopo la metanalisi di Strachan e Cook pubblicata su *Thorax*⁸, è stato condotto, su 342 bambini, lo studio *German Multicentre Allergy Study (MAS)*, uno studio longitudinale che ha valutato, nei primi tre anni di vita, l'effetto dell'esposizione al fumo pre e post-natale sulla sensibilizzazione ad aero-allergeni ed allergeni alimentari. I risultati hanno evidenziato negli esposti un rischio significativamente più elevato di sensibilizzazione agli allergeni alimentari (OR = 2,3); tale riscontro non è stato però confermato per gli allergeni respiratori.

Gli Autori spiegano questo risultato con l'ipotesi che il fumo possa determinare un maggiore rischio di atopia soprattutto nella primissima infanzia, quando il bambino sviluppa delle sensibilizzazioni prevalentemente alimentari. L'esposizione al fumo durante lo svezzamento potrebbe dunque alterare le normali tappe dell'acquisizione della tolleranza alimentare¹³.

Un fattore importante nell'interazione tra fumo e sensibilizzazione allergica risiede sicuramente nella familiarità per atopia dei bambini esposti al fumo passivo. Secon-

do diversi studi, il maggiore rischio atopico collegato al fumo sarebbe limitato ai figli di genitori allergici, segno che una predisposizione genetica è fondamentale per lo sviluppo della sensibilizzazione atopica¹².

Tali riscontri sono confermati da un recente lavoro tedesco su 1.314 bambini³⁶, che evidenzia come l'esposizione continua al fumo materno determini in modo inequivocabile un aumento significativo del rischio allergico rispetto ai soggetti non esposti, ma solo nei bambini con entrambi i genitori allergici (OR = 4,8, 95% CI: 1,3-18,2) o con un solo genitore allergico (OR = 1,8, 95% CI: 1,1-2,9). Il rischio è inoltre significativamente maggiore per i maschi rispetto alle femmine, soprattutto per i bambini con un solo genitore allergico (OR = 2,1).

Nei bambini senza familiarità per atopia, gli Autori non hanno riscontrato nessun effetto del fumo sulla sensibilizzazione allergica (OR = 0,7, 95% CI: 0,4-1,3).

Il maggiore rischio atopico è collegato solo ad una regolare e continua esposizione al fumo durante la gravidanza e nella primissima infanzia^{34 37}, piuttosto che ad un'esposizione irregolare. Numerosi studi concordano sul fatto che sia soprattutto il fumo materno a determinare un aumento delle sensibilizzazioni nei bambini a rischio atopico^{34 36 37}; solo un lavoro nega questa associazione identificando nel fumo paterno il maggiore responsabile³⁸.

È importante, per spiegare i dati discordanti relativi all'associazione fumo-allergia, considerare separatamente i diversi allergeni. Appare chiaro che il fumo passivo è in grado di determinare una sensibilizzazione solo per le fonti alle quali il bambino è esposto sin dai primi mesi di vita.

Gli allergeni più frequentemente chiamati in causa sono quelli alimentari e i perenni, soprattutto acari della polvere ed epitelio di gatto^{12 34}.

Gli stessi risultati sono confermati dal recente lavoro di Lannero et al. effettuato su 2.965 bambini. In questo studio gli Autori sottolineano come l'esposizione al tabacco nei primi mesi di vita (e non in gravidanza) sia

Secondo diversi studi, il maggiore rischio atopico collegato al fumo sarebbe limitato ai figli di genitori allergici.

Tab. III. Fumo e allergia: le prove a favore.

| Autore | Numero bambini studiati | Tipo di studio | Vantaggi | Limiti | Conclusioni |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------|---|---|--|
| Studio MAS ¹³ | 342 | Longitudinale | Studio longitudinale | Numero limitato di pazienti | Rischio significativamente più elevato di sensibilizzazione per allergeni alimentari (OR 2,3) |
| Krämer U et al. 2004 ¹² | 369 | Longitudinale | <ul style="list-style-type: none"> • Studio longitudinale • Determinazione della cotinina plasmatica | Numero limitato di pazienti | Maggiore rischio atopico collegato al fumo limitato ai figli di genitori allergici |
| Keil T et al. 2009 ³⁶ | 1314 | Longitudinale | Studio longitudinale | | <p>Aumento significativo del rischio allergico nei bambini:</p> <ul style="list-style-type: none"> • con entrambi genitori allergici (OR = 4,8, 95% CI, 1,3-18,2) • con un solo genitore allergico (OR = 1,8, 95% CI, 1,1-2,9) <p>Rischio significativamente maggiore per i maschi (OR = 2,1).</p> |
| Raherison C et al. 2008 ³⁴ | 7798 | Studio di coorte | | Età dei bambini al reclutamento (9 e 11 anni) | Il fumo materno determina un aumento delle sensibilizzazioni nei bambini a rischio atopico |
| Larsson ML et al. 2005 ¹⁸ | 692 | Trasversale | | Soggetti reclutati in età adulta | Il fumo paterno determina un aumento delle sensibilizzazioni |
| Krämer U et al. 2004 ¹² | 1669 | Trasversale | Determinazione della cotinina urinaria | | Il fumo passivo determina sensibilizzazione solo per le fonti alle quali il bambino è esposto sin dai primi mesi di vita |
| Lannerö E et al. 2008 ³⁸ | 2965 | Longitudinale | <ul style="list-style-type: none"> • Grandezza del campione • Separazione degli effetti della esposizione al fumo materno durante la gravidanza da quelli da esposizione postnatale • Differenziazione dell'impatto tra allergeni perenni e stagionali | | Aumentato rischio di atopia in modo dose dipendente |

associata ad un aumentato rischio di atopia in modo dose-dipendente. La probabilità di sviluppare allergie è dunque più elevata se entrambi i genitori sono fumatori e se fumano più di 10 sigarette al giorno³⁸.

I fattori di maggiore forza dello studio sono la grandezza del campione e la separazione degli effetti della esposizione al fumo materno durante la gravidanza da quelli da esposizione postnatale così come la differenziazione dell'impatto tra allergeni perenni e stagionali.

Conclusioni

Gli studi sull'associazione tra esposizione a fumo di sigaretta e rischio di sensibilizzazione atopica non giungono a conclusioni univoche.

Tuttavia, guardando nel dettaglio i dati della letteratura appare chiaro come sia necessario distinguere l'impatto del fumo sul bambino rispetto a quello sull'adulto.

Per quanto riguarda i bambini con familiarità per atopica, ci sono prove convincenti sul fatto che l'esposizione al fumo passivo possa determinare in maniera dose-dipendente un aumento del rischio di sensibilizzazione allergica.

Sono comunque necessari ulteriori studi multicentrici longitudinali per stabilire in maniera definitiva il nesso causale tra fumo e allergia.

Bibliografia

- 1 Jedrychowski W, Flak E. *Maternal smoking during pregnancy and postnatal exposure to environmental tobacco smoke as predisposition factors to acute respiratory infections*. Environ Health Perspect 1997;105:302-6.
- 2 Hajnal BL, Braun-Fahländer C, Grize L, et al. *Effect of environmental tobacco smoke exposure on respiratory symptoms in children*. SCARPOL Team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen. Schweiz Med Wochenshr 1999;129:723-30.
- 3 Złtkowska R, Zejda JE. *Fetal and postnatal exposure to tobacco smoke and respiratory health in children*. Eur J Epidemiol 2005;20:719-27.
- 4 Kukla L, Hrubá D, Tyrlik M. *Trends in respiratory morbidity of children in relation to their passive smoking exposure*. Cent Eur J Public Health 2006;14:180-5.
- 5 Vork KL, Broadwin RL, Blisdell RJ. *Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: insight from meta-regression*. Environ Health Perspect 2007;115:1394-400.
- 6 Magnusson CG. *Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy*. J Allergy Clin Immunol 1986;78:898-904.
- 7 Oryszczyn MP, Godin J, Annesi I, et al. *In utero exposure to parental smoking, cotinine measurements and cord blood IgE*. J Allergy Clin Immunol 1991;87:1169-74.
- 8 Strachan DP, Cook DG. *Health effects of passive smoking.5. Parental smoking and allergic sensitisation in children*. Thorax 1998;53:117-123.
- 9 Burr ML, Merrett TG, Dunstan FD, et al. *The development of allergy in high-risk children*. Clin Exp Allergy 1997;27:1247-53.
- 10 Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, et al. *Determinants of atopic sensitization in Turkish school children: effects of pre and post-natal events and maternal atopy*. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:62-71.
- 11 Lindfors A, van Hage-Hamsten M, Rietz H, et al. *Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:755-62.
- 12 Krämer U, Lemmen CH, Behrendt H, et al. *The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children*. Br J Dermatol 2004;150:111-8.
- 13 Kulig M, Luck W, Lau S, et al. *Effect of pre- and post-natal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life*. Multicenter Allergy Study Group, Germany. Allergy 1999;54:220-8.
- 14 Ronmark E, Lundback B, Jonsson E, et al. *Asthma, type-1 allergy and related conditions in 7- and 8-year-old children in northern Sweden: prevalence rates and risk factor pattern*. Respir Med 1998;92:316-24.
- 15 Murray CS, Woodcock A, Smillie FI, et al. *Tobacco smoke exposure, wheeze, and atopy*. Pediatr Pulmonol 2004;37:492-8.
- 16 Thomsen SF, Ulrik CS, Porsbjerg C, et al. *Early life exposures and risk of atopy among Danish children*. Allergy Asthma Proc 2006;27:110-4.
- 17 Raherison C, Penard-Morand C, Moreau D, et al. *In utero and childhood exposure to parental tobacco smoke, and allergies in schoolchildren*. Respir Med 2007;101:107-17.
- 18 Larsson ML, Magnuson A, Montgomery SM. *Parental smoking and allergic sensitization in offspring defined by skin prick testing*. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:449-52.
- 19 Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, et al. *Factors related to allergic sensitization to aeroallergens in a cross-sectional study in adults: the Copenhagen Allergy Study*. Clin Exp Allergy 2001;31:1409-17.
- 20 Omenaas E, Bakke P, Elsayed S, et al. *Total and specific serum IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors*. Clin Exp Allergy 1994;24:530-9.
- 21 Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, et al. *The association of smoking with sensitization to common environmental allergens: results from the European Community Respiratory Health Survey*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:934-40.
- 22 Wüthrich B, Schindler C, Medici TC, et al. *IgE levels, atopy markers and hay fever in relation to age, sex and smoking status in a normal adult Swiss population*. SAPALDIA Team. Int Arch Allergy Immunol 1996;111:396-402.
- 23 Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz MD, et al. *Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample*. J Allergy Clin Immunol 1987;79:16-24.

- ²⁴ Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, et al. *Smoking and the development of allergic sensitization to aeroallergens in adults: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study.* Allergy 2001;56:328-32.
- ²⁵ Nielsen GD, Olsen O, Larsen ST, et al. *IgE-mediated sensitisation, rhinitis and asthma from occupational exposures: smoking as a model for airborne adjuvants?* Toxicology 2005;216:87-105.
- ²⁶ Rumold R, Jyrala M, Diaz-Sanchez D. *Secondhand smoke induces allergic sensitization in mice.* J Immunol 2001;167:4765-70.
- ²⁷ Lødrup Carlsen KC, Halvorsen R, Carlsen KH. *Serum inflammatory markers and effects on age and tobacco smoke exposure in young non-asthmatic children.* Acta Paediatr 1998;87:559-64.
- ²⁸ Olivera DS, Boggs SE, Beenhouwer C, et al. *Cellular mechanisms of mainstream cigarette smoke-induced lung epithelial tight junction permeability changes in vitro.* Inhal Toxicol 2007;19:13-22.
- ²⁹ Gangl K, Reininger R, Bernhard D, et al. *Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory.* Allergy 2009;64:398-405.
- ³⁰ Rusznak C, Sapsford RJ, Devalia JL, et al. *Cigarette smoke potentiates house dust mite allergen-induced increase in the permeability of human bronchial epithelial cells in vitro.* Am J Respir Cell Mol Bio 1999;20:1238-50.
- ³¹ Rusznak C, Sapsford RJ, Devalia JL, et al. *Interaction of cigarette smoke and house dust mite allergens on inflammatory mediator release from primary cultures of human bronchial epithelial cells.* Clin Exp Allergy 2001;31:226-38.
- ³² Sopori M. *Effects of cigarette smoke on the immune system.* Nat Rev Immunol 2002;2:372-7.
- ³³ Hjern A, Hedberg A, Haglund B, et al. *Does tobacco smoke prevent atopic disorders? A study of two generations of swedish residents.* Clin Exp Allergy 2001;31:908-14.
- ³⁴ Raherison C, Pénard-Morand C, Moreau D, et al. *Smoking exposure and allergic sensitization in children according to maternal allergies.* Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:351-7.
- ³⁵ Hancox RJ, Welch D, Poulton R, et al. *Cigarette smoking and allergic sensitization: A 32-year population-based cohort study.* J Allergy Clin Immunol 2008;121:38-42.
- ³⁶ Keil T, Lau S, Roll S, et al. *Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years.* Allergy 2009;64:445-51.
- ³⁷ Hansen K, Mangrio E, Lindström M, et al. *Early exposure to secondhand tobacco smoke and the development of allergic diseases in 4 year old children in Malmö, Sweden.* BMC Pediatr 2010;10:61-8.
- ³⁸ Lannerö E, Wickman M, van Hage M, et al. *Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children.* Thorax 2008;63:172-6.