Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
02/2013 • 7-14

L'esposizione fetale a eventi stressanti per la madre aumenta il rischio di asma e malattie atopiche nell'infanzia

Roberto de Marco[1], Giancarlo Pesce[1], Paolo Girardi[1], Pierpaolo Marchetti[1], Marta Rava[2], Paolo Ricci[3] & Alessandro Marcon[1]

[1] Unità di Epidemiologia e Statistica Medica, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona; [2] Epidemiologia Respiratoria e Ambientale, Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica (CESP), Milano; [3] Osservatorio Epidemiologico, Azienda Sanitaria Locale di Mantova

pai

Parole chiave

Asma; atopia; epidemiologia; gravidanza; stress

Abstract

Background: La storia naturale dell'asma e delle malattie atopiche comincia *in utero*. Mancano studi che indagano l'influenza dell'esposizione fetale a eventi stressanti durante la gravidanza (SLEP) sulla comparsa di asma e di malattie atopiche. **Obiettivo:** Esaminare se i bambini di madri che hanno sperimentato SLEP presentano un rischio maggiore di asma, eczema atopico e rinite allergica. **Metodi:** L'associazione tra SLEP della madre (almeno un evento tra divorzio, lutto o perdita del lavoro) e la comparsa di asma e di malattie atopiche nell'infanzia è stata studiata in una popolazione (n = 3854) di bambini di età 3-14 anni che vivono nell'Italia del Nord. I genitori hanno compilato un questionario standardizzato sulla salute dei figli e sugli eventi accaduti alle madri durante la gravidanza. **Risultati:** 333 (9%) madri hanno sperimentato SLEP. I figli di queste madri hanno nel corso della vita una prevalenza significativamente più alta di wheezing (31,6% *vs.* 23,1%), asma (8,9% *vs.* 5,6%), rinite allergica (10,9% *vs.* 7,3%) e eczema atopico (29,7% *vs.* 21,1%) rispetto ai bambini di madri che non hanno sperimentato SLEP. Dopo aggiustamento per potenziali confondenti, l'esposizione fetale a SLEP è risultata associata positivamente a wheezing (OR: 1,41, 95% CI: 1,03–1,94), asma (OR: 1,71, 95% CI: 1,02–2,89), rinite allergica (OR: 1,75, 95% CI: 1,08–2,84) e eczema atopico (OR: 1,53, 95% CI: 1,11–2,10). **Conclusioni:** I bambini di madri che hanno sperimentato SLEP hanno un rischio moderatamente più alto di avere wheezing, asma, eczema e rinite allergica durante la loro infanzia. Lo stress materno durante la gravidanza potrebbe incrementare l'espressione di asma e di fenotipi allergici nei bambini.

L'asma e le malattie atopiche come la rinite allergica e l'eczema sono condizioni croniche comuni la cui prevalenza è ancora in aumento in molti paesi, e sono una significativa causa di morbilità in tutto il mondo (1, 2). Il loro sviluppo ed espressione sono influenzati dall'interazione di diversi fattori genetici, biologici e ambientali, molti dei quali esercitano la loro azione nelle prime fasi della vita o addirittura durante la vita fetale (3).

Negli ultimi 10 anni diversi studi condotti sia su adulti che su bambini hanno mostrato che l'esperienza di eventi stressanti è associata a un aumento del rischio di sviluppare l'asma e le malattie atopiche (4–6). Lo stress psicosociale potrebbe influenzare l'esordio di queste malattie attraverso processi multidimensionali endocrini, neurali, immunologici e comportamentali (7). È anche stato suggerito che la presenza di stress materno durante la gravidanza può favorire lo sviluppo di asma e malattie atopiche nei figli (8). Tuttavia, si sa poco sulla relazione tra esposizione gestazionale e il susseguente verificarsi di asma e malattie atopiche.

L'obiettivo di questo studio è quello di stabilire se l'esperienza di eventi stressanti in gravidanza (SLEP) (lutti, di-

Articolo tradotto a cura di Manuela Moncada da Pediatric Allergy and Immunology 2012: 23: 724–729. *© 2013 John Wiley & Sons A/S, con permesso.*

vorzi o separazioni, perdita del proprio lavoro o di quello del marito) è associata nei figli a un aumentato rischio di asma e altre malattie atopiche.

Metodi

Disegno dello studio e partecipanti

L'associazione tra SLEP e sintomi respiratori nei figli è stata indagata usando i dati raccolti nello studio di Viadana. I dettagli di questo progetto sono descritti altrove (9, 10). In breve, lo studio di Viadana era uno studio trasversale che aveva l'obiettivo di studiare l'associazione tra l'inquinamento industriale e la salute dei bambini di 3-14 anni del distretto di Viadana (Mantova), una delle più grandi zone industriali italiane dove si lavora il legno (9).La survey è stata condotta a Dicembre 2006 e ha coinvolto tutti i bambini presenti nei registri scolastici dell'anno scolastico 2006/2007. Ai genitori di tutti i bambini eligibili è stato chiesto di compilare un questionario dettagliato sulla salute dei figli e sui potenziali fattori di rischio. Sono state raccolte informazioni complete da 3854 bambini su 3907 eligibili (tasso di risposta 98,6%). Il comitato etico locale ha approvato il protocollo dello studio.

Il questionario

Il questionario, che richiedeva circa 25 minuti per il suo completamento, riguardava la presenza di sintomi respiratori e allergici nei bambini e il verificarsi di eventi specifici durante la gravidanza e alla nascita. La maggior parte delle domande era presa dai questionari standardizzati dell'*International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), dello *European Community Respiratory Health Survey* (ECHRS) e dell'*Italian Study on Respiratory Disorders in Childhood and the Environment* (SIDRIA) (validati in survey internazionali precedenti) (9). Attraverso il questionario sono state raccolte informazioni sui fattori di rischio sospettati o conosciuti e sui potenziali confondenti. Versioni tradotte in francese e in inglese del questionario erano disponibili per i genitori che non parlavano italiano (le tre versioni sono disponibili alla pagina http://biometria.univr.it/viadanastudy).

Definizioni di asma e di malattia allergica

A un bambino veniva attribuito wheezing, asma, rinite allergica e eczema atopico in caso di risposta affermativa alle seguenti domande:

- Il suo bambino ha mai avuto fischio o sibilo al petto in qualsiasi momento nel passato?'
- 'Il suo bambino ha mai avuto l'asma?'
- 'Il suo bambino ha mai avuto allergie nasali (compresa la febbre da fieno)?'
- 'Il suo bambino ha mai avuto un rash pruriginoso su uno o più punti della pelle, che andava e veniva per almeno 6 mesi, in qualsiasi momento nel passato?'

Eventi stressanti durante la gravidanza e caratteristiche prenatali e alla nascita

Il verificarsi di SLEP era accertato attraverso la seguente domanda: 'Durante la gravidanza, la madre ha sperimentato una qualsiasi situazione di perdita o di disagio (un lutto, la perdita del proprio lavoro o di quello del marito, una separazione o un divorzio)?'
Il questionario ha raccolto informazioni riguardanti anche le caratteristiche prenatali e alla nascita. Le caratteristiche prenatali includevano l'uso di medicinali durante la gravidanza (medicinali per l'asma, cortisone (orale o inalato), paracetamolo e antibiotici) e le seguenti complicazioni in gravidanza: (i) ipertensione tale da dover assumere farmaci, (ii) pre-eclampsia, (iii) febbre causata da infezioni, (iv) infezioni ginecologiche per le quali la madre ha dovuto assumere medicine e (v) minaccia di aborto spontaneo o di nascita prematura.
Le caratteristiche alla nascita rilevate attraverso il questionario erano le seguenti: età della madre alla nascita del figlio (età < 22; 22–35; > 35), peso del neonato (basso: < 2,5 kg; normale: 2,5–4,2 kg; alto: > 4,2 kg), età gestazionale (pre-termine: >3 settimane prima del termine; post-termine: > 2 settimane dopo il termine; altrimenti regolare) e tipo di parto (naturale o cesareo). Infine abbiamo raccolto informazioni sulla durata dell'allattamento al seno (< 1 mese; = 1 mese).

Altri potenziali confondenti

Potenziali confondenti per le malattie respiratorie incluse nelle analisi erano il sesso, l'età del bambino, la nazionalità (straniera se entrambi i genitori erano nati all'estero, italiana altrimenti), livelli di traffico (alti se automobili o camion passavano costantemente o frequentemente vicino alla propria abitazione; bassi altrimenti), se i genitori fumavano (uno o entrambi i genitori fumatori al momento dell'intervista), asma dei genitori (uno o entrambi i genitori avevano l'asma), livello educativo dei genitori (nessuna scuola/scuola primaria, scuola secondaria o università) come indicatore di stato socioeconomico, chi aveva compilato il questionario (solo la madre, entrambi

i genitori, il padre o altri). Dal momento che il distretto di Viadana è caratterizzato dall'inquinamento prodotto delle fabbriche di truciolato, è stata usata una variabile relativa a tre livelli di prossimità alle fonti industriali (basso, intermedio e alto), come descritto in precedenza (9, 10). Inoltre, come potenziali confondenti per malattie atopiche, abbiamo considerato la presenza di un gatto o un cane in casa e la condivisione della camera da letto nel primo anno di vita del bambino con un altro fratello. Sono state raccolte informazioni anche sull'esposizione ad animali da cortile, sulla presenza di macchie umide e di muffa nella stanza da letto del bambino nel primo anno di vita.

Analisi statistica

I dati sono espressi come medie (e deviazioni standard) o percentuali. Il confronto delle variabili tra i diversi strati è stato realizzato attraverso il test del chi quadrato e attraverso il test Wilcoxon ranksum a seconda del tipo di distribuzione di ciascuna variabile considerata.

Per valutare l'associazione tra SLEP, outcomes relativi allo stato di salute, fattori prenatali e perinatali, sono stati sviluppati 3 modelli di regressione logistica usando un forward approach che aggiustava per uno specifico gruppo di confondenti: un primo modello era realizzato aggiustando solo per età e sesso, un secondo modello veniva

Tabella 1. Caratteristiche principali dei bambini in studio e loro distribuzione secondo il verificarsi (SLEP+) o il non verificarsi (SLEP-) di SLEP della madre.

	Complessivamente	SLEP-	SLEP+	
	n = 3758	n = 3421	n = 337	p-value
Età (anni, media)	8,5 ± 3,2	8,6 ± 3,2	8,2 ± 3,3	0,020
Sesso (femmine, %)	46,5	46,7	44,2	0,371
Età della madre al momento del parto (%)				
Sotto i 22 anni	78,0	78,2	75,8	0,579
22-35 anni	12,0	11,9	13,2	
Sopra i 35 anni	10,0	9,9	11,1	
Alto livello di traffico vicino casa (alto, %)	58,5	58,2	60,9	0,348
Area residenziale (%)				
Campagna	51,3	51,6	48,6	0,426
Area residenziale urbana	42,9	42,6	46,2	
Area industriale	5,8	5,9	5,1	
Esposizione all' inquinamento industriale (%)				
Bassa	35,8	35,7	36,3	0,802
Intermedia	25,5	25,7	24,0	
Alta	38,7	38,6	39,6	
Livello dell'educazione dei genitori (%)				
Nessuna scuola/scuola primaria	35,4	35,7	31,6	0,141
Scuola secondaria	50,7	51,3	50,6	
Università	14,0	13,7	17,0	
Fumo dei genitori(%)	41,9	41,0	51,1	< 0,001
Asma dei genitori (%)	10,9	10,8	11,8	0,614
Mai avuto un gatto in casa (%)	23,1	22,2	32,1	< 0,001
Mai avuto un cane in casa (%)	23,9	23,6	26,8	0,239
Muffa nella stanza del bambino nel suo primo anno di vita (%)	16,5	16,1	21,0	0,027
Esposizione ad animali da cortile nel primo anno di vita (%)	12,5	12,1	15,7	0,056
Condivisione della stanza con un altro fratello nel primo anno di vita (%)	26,0	25,6	30,3	0,060

I p-values sono riferiti alla distribuzione di ogni variabile attraverso la stratificazione di SLEP
SLEP, stressful life events during pregnancy.

stimato aggiungendo potenziali fattori confondenti conosciuti e il terzo e più completo modello di regressione era realizzato includendo condizioni della gravidanza e perinatali. I soggetti con dati mancanti riguardanti le variabili incluse in uno specifico modello di regressione sono stati esclusi dalle analisi. Le misure di associazione utilizzate nell'analisi sono stati odds ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95% (CI). I valori di p per la significatività dei test e per i parametri del modello sono stati fissati al 5%. Le analisi statistiche sono state eseguite con STATA 12.0 (Stata Corp. College Station, TX, USA).

Risultati

I bambini studiati avevano in media 8.5 anni e il 46,5% erano femmine. Un totale di 337 delle loro madri (9.0%) aveva sperimentato SLEP (Tabella 1). I bambini esposti a SLEP materna erano leggermente più piccoli ed erano più frequentemente esposti al fumo dei genitori e alla presenza di muffe nelle loro camere da letto rispetto ai bambini le cui madri non avevano sperimentato SLEP. Il verificarsi di eventi stressanti in gravidanza era anche significativamente associato a più alte possibilità di avere un gatto. Le madri che avevano sperimentato SLEP presentavano un rischio maggiore (Tabella 2) di ipertensione ($p = 0,040$), pre-eclampsia ($p = 0,007$), nascita prematura o aborto ($p < 0,001$), febbre indotta da infezioni ($p < 0,001$) e infezioni genitali ($p = 0,007$) durante la gravidanza. La presenza di SLEP era anche significativamente associata all'uso di paracetamolo in gravidanza ($p = 0,015$), ma non all'uso di cortisone, di antiasmatici o di antibiotici. I bambini nati da madri con SLEP (Tabella 3) avevano un rischio non statisticamente aumentato parto cesareo o pre-termine. Inoltre i bambini esposti a SLEP materno erano allattati al seno per un tempo significativamente più breve dei bambini nati da madri senza SLEP ($p = 0,007$). Nei bambini, la prevalenza di wheezing, asma, rinite allergica e eczema atopico era rispettivamente il 23,8% (95% CI: 22,5–25,3), il 5,9% (95% CI: 5,1–6,7), il 7,6% (95% CI: 6,7–8,5) e il 21,9% (95% CI: 20,6–23,3). La prevalenza delle quattro condizioni era significativamente più elevata nei figli di madri che avevano sperimentato SLEP (Fig. 1). Dopo aggiustamento per potenziali confondenti, i bambini nati da madri con SLEP presentavano un rischio più elevato di comparsa di wheezing (OR: 1,41, 95% CI: 1,03–1,94), di asma (OR: 1,71, 95% CI: 1,02–2,89), di rinite allergica (OR: 1,75, 95% CI: 1,08–2,84) e di eczema atopico (OR: 1,53, 95% CI: 1,11–2,10) confrontati al gruppo di riferimento (Tabella 4). Non vi era alcuna interazione statisticamente significativa tra le complicazioni alla nascita (almeno una tra ipertensione, pre-eclampsia, aborto, infezioni), SLEP e asma o malattie atopiche.

Discussione

L'esposizione fetale a SLEP della madre aumenta il rischio di malattie atopiche nei bambini

Parecchi studi epidemiologici hanno mostrato che le origini dell'asma e delle malattie atopiche possono essere fatte risalire a eventi che si presentano molto presto nella vita (11). La fase fetale è uno dei periodi più critici dello

Tabella 2. Percentuale di eventi materni avversi nelle donne che hanno riportato (SLEP+) e che non hanno riportato (SLEP-) eventi stressanti durante la gravidanza e odds ratio (OR) per l'associazione (con IC 95%) tra SLEP e eventi durante la gravidanza.

	SLEP-	SLEP+	OR	95% CI
Eventi materni avversi durante la gravidanza (%)				
Ipertensione	4,4	6,9	1,62	1,02–2,57
Pre-eclampsia	4,3	7,7	1,84	1,17–2,89
Rischio di nascita prematura o di aborto	15,7	30,3	2,34	1,81–3,03
Febbre causata da infezione	3,2	6,9	2,22	1,38–3,58
Infezioni ginecologiche	5,6	9,4	1,73	1,15–2,59
Uso di medicine (%)				
Paracetamolo	28,5	35,0	1,34	1,05–1,71
Anti-asmatici	1,5	0,6	0,41	0,09–1,68
Cortisone	2,4	3,4	1,44	0,76–2,75
Antibiotici	5,9	6,7	1,15	0,72–1,81

SLEP, stressful life events during pregnancy

Tabella 3. Distribuzione di peso alla nascita, termine alla nascita, tipo di parto e durata dell'allattamento al seno di bambini nati da madri che hanno riportato (SLEP+) e che non hanno riportato (SLEP-) eventi stressanti durante la gravidanza e odds ratio (OR) per l'associazione (con IC 95%) tra SLEP e caratteristiche perinatali.

	SLEP- (%)	SLEP+ (%)	OR	95% CI
Peso alla nascita				
< 2500 g	7,4	7,6	1,04	0,68–1,60
2500–4200 g	89,2	89,3	1	–
> 4200 g	3,4	3,0	0,88	0,46–1,71
Termine alla nascita				
Pre-termine	9,1	12,0	1,37	0,95–1,96
Regolare	84,3	82,0	1	–
Post-termine	6,7	6,0	0,93	0,57–1,51
Tipo di parto				
Naturale	70,1	65,4	1	–
Cesareo	29,9	34,6	1,23	0,97–1,56
Allattamento al seno				
< 1 mese	30,0	37,2	1	–
> 1 mese	70,0	62,8	0,73	0,57–0,92

sviluppo, durante il quale le esposizioni materne possono influenzare le espressioni genetiche e possono dar luogo a diverse malattie croniche, inclusi asma e allergie (8, 12). Questo studio è uno dei primi report sull'associazione tra esposizione fetale a SLEP della madre e il verificarsi di asma e malattie atopiche durante l'infanzia. I nostri risultati mostrano che i bambini di madri che durante la gravidanza hanno fatto l'esperienza di un divorzio, hanno subito la perdita del lavoro o un lutto presentano un rischio di comparsa di wheezing, asma, rinite allergica e eczema

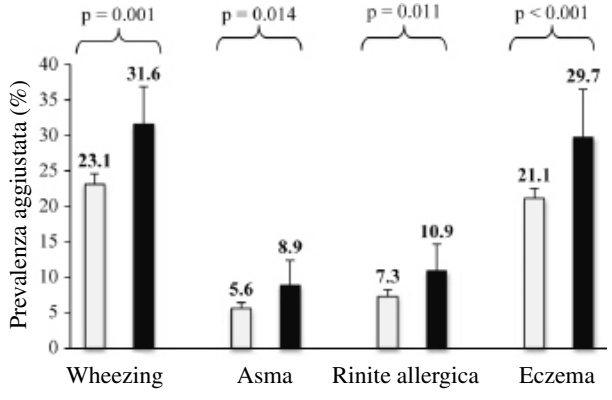

Fig. 1. Prevalenza* (con IC al 95%) di wheezing, asma, rinite allergica e eczema in bambini nati da madri che hanno sperimentato (colonne nere) e che non hanno sperimentato (colonne bianche) SLEP, * aggiustata per sesso e età.

durante l'infanzia 1.41–1.75 volte più alto dei bambini di madri che in gravidanza non hanno sperimentato alcuno stress. Questo rischio non era spiegato né dalle caratteristiche sociodemografiche né da fattori di rischio conosciuti dei bambini e delle loro famiglie (per esempio asma dei genitori, fumo, inquinamento industriale, esposizione ad allergeni comuni e endotossine); non era spiegato nemmeno da complicazioni o dall'uso di farmaci in gravidanza, o dalle caratteristiche dei bambini alla nascita (per esempio da peso, durata della gravidanza ed allattamento al seno). Di fatto le stime dell'associazione tra SLEP della madre e asma/malattie atopiche nei bambini non vengono influenzate da tutti i precedenti potenziali confondenti.

Scarsi sono gli studi che esaminano l'influenza dello stress sulle malattie atopiche durante il periodo prenatale. Un recente studio riporta un'associazione significativa tra l'esposizione materna a un lutto durante il secondo trimestre gestazionale e lo sviluppo di asma in bambini di 1-4 anni di età (13). Un'altra survey mostra che l'esposizione gestazionale a stress psicologico e fisico della madre è associata a un rischio 1.5 volte più alto di eczema durante l'infanzia (14). Altri studi hanno dimostrato che lo stress di chi si prende cura dei bambini aumenta di 1,6 volte il rischio di wheezing nell'infanzia (15), mentre lo stress del bambino aumenta di 2,9 volte il rischio di asma (4). Negli adulti, l'incidenza di asma viene aumentata di 1.6–2.2 volte dallo stress (6, 7).

Complessivamente le nostre stime quantitative dell'associazione tra esposizione prenatale a SLEP e asma/malat-

Tabella 4. Odds ratio (OR, con IC al 95%) per l'associazione tra malattie respiratorie e allergiche nei bambini (wheezing, asma, rinite allergica e eczema) e eventi stressanti durante la gravidanza (SLEP).

	OR- aggiustato per sesso e età	OR- aggiustato anche per fattori di esposizione e socioeconomici*	OR- aggiustato anche per condizioni della gravidanza e della nascita**
Wheezing	1,53 (1,20–1,96)	1,46 (1,07–1,99)	1,41 (1,03–1,94)
Asma	1,62 (1,08–2,42)	1,70 (1,03–2,80)	1,71 (1,02–2,89)
Rinite allergica	1,53 (1,07–2,19)	1,78 (1,12–2,83)	1,75 (1,08–2,84)
Eczema	1,70 (1,32–2,17)	1,53 (1,13–2,09)	1,53 (1,11–2,10)

* Aggiustato per: sesso, età, cittadinanza (entrambi i genitori non italiani), educazione dei genitori, fumo dei genitori, asma dei genitori, persona che ha compilato il questionario, area residenziale, livello di traffico vicino casa, esposizione a inquinamento industriale, esposizioni a muffe, ad animali da cortile, condivisione della stanza da letto con fratelli più grandi, presenza di un gatto in casa, presenza di un cane in casa.

** Aggiustato per tutti i fattori precedenti più: condizioni della gravidanza (ipertensione, pre-eclampsia, rischio di aborto o di parto prematuro, febbre causata da infezione, infezione ginecologica, uso di paracetamolo), condizioni della nascita (età della madre al momento del parto, peso alla nascita, nascita pre-termine, parto cesareo) e allattamento.

tie atopiche sono in linea con quelle ottenute da studi che valutano l'effetto dell'esposizione a eventi fonti di stress in bambini o in adulti. Inoltre evidenziano che l'esposizione fetale a SLEP aumenta la suscettibilità di un bambino all'intero spettro di malattie atopiche. Dal momento che l'eczema, la rinite allergica e l'asma sono malattie infiammatorie in buona parte dovute a una risposta inappropriata del sistema immunitario, i nostri risultati suggeriscono che lo stress prenatale può influenzare lo sviluppo dell'immunità fetale. Questa ipotesi sembra essere supportata dalle evidenze di studi condotti su animali (16) e da un recente studio di coorte che ha riscontrato che le donne che avevano sperimentato eventi stressanti durante la gravidanza avevano un livello aumentato di citochine nel cordone ombelicale, tale da poter rinforzare la polarizzazione del sistema immune del feto verso il fenotipo allergico (17). È probabile che l'attivazione del programming fetale sia stimolata da cambiamenti nei sistemi neuroendocrino e immune della madre (18). Sono necessari altri studi per chiarire il vero percorso attraverso il quale i cambiamenti indotti dallo stress nella fisiologia della madre hanno ripercussioni sul sistema immunitario del feto.

Lo stress materno è associato a un aumento di complicazioni in gravidanza e a una cessazione precoce dell'allattamento

In accordo con altri studi, abbiamo riscontrato che le donne gravide che hanno sperimentato eventi stressanti presentavano un rischio aumentato di complicazioni della gravidanza, come aborto, pre-eclampsia o ipertensione gestazionale e infezioni (19). Questi risultati evidenziano che l'esposizione a stress in questo periodo critico della vita della donna è associata ad eventi avversi che influenzano lo stato di salute sia della madre che del feto. In realtà, gli effetti dello stress materno prenatale sul feto sono mediati fisiologicamente da alterazioni dei sistemi materni. È stato mostrato che lo stress induce cambiamenti nell'asse ipofisi-ipotalamo-surrene (20), che può portare a ipertensione e a pre-eclampsia (21), e che può aumentare la suscettibilità alle infezioni (22). La mancanza di qualsiasi interazione statisticamente significativa tra complicazioni della gravidanza, il verificarsi di SLEP e lo sviluppo di asma e allergie nei bambini studiati sembra suggerire che lo stress provocato da un cambiamento dei sistemi immune e neuroendocrino della madre può essere un meccanismo comune che influenza indipendentemente il rischio di complicazioni durante la gravidanza e il programming fetale del fenotipo atopico.

Diversi studi hanno mostrato che lo stress materno è associato a nascite pre-termine e a un basso peso alla nascita, anche se le associazioni riportate erano generalmente modeste (23). Nel nostro studio, la presenza di SLEP era debolmente associata con la nascita pre-termine, e non era legata al basso peso alla nascita. Questo risultato negativo può essere dovuto alla mancanza di potenza dello studio o più probabilmente al fatto che mamme di bambini con un basso peso alla nascita o nati pre-termine tendevano a segnalare di più il peso alla nascita del bambino (24). Nel nostro studio, il verificarsi di SLEP era anche associato a una interruzione precoce dell'allattamento al seno. I nostri risultati sono in linea con studi precedenti che hanno mostrato che eventi stressanti in gravidanza riducono l'intenzione della madre ad allattare al seno (25) e la durata dell'allattamento (26), probabilmente limitando il rilascio di ossitocina, che è coinvolto nella produzione e nel riflesso di emissione del latte (27).

Punti di forza e limiti

La forza di questo studio è che la survey è stata condotta su tutti i bambini della zona in età scolare (n = 3854) e i loro genitori attraverso questionari validati internazionalmente, ottenendo un tasso di risposta eccezionalmente alto (98,6%). Il principale limite dello studio è che sia l'esposizione materna a SLEP sia gli outcomes sono stati valutati retrospettivamente attraverso un questionario sottoposto ai genitori. Come conseguenza, un recall bias potrebbe aver condizionato i nostri risultati se le madri che hanno avuto gravidanze problematiche o bambini con problemi di salute hanno sovra-riportato il verificarsi di SLEP. Tuttavia gli eventi studiati (lutto, divorzio o perdita del lavoro) hanno un forte impatto sulle emozioni ed è probabile che siano ricordati più accuratamente di altri eventi (28). Inoltre, la concordanza tra le cartelle mediche e i fattori perinatali riportati dalle madri è stata soddisfacente (29). Quindi il recall bias potrebbe aver influenzato le nostre stime solo in piccola parte. L'uso di sintomi auto riportati dai genitori per identificare bambini con asma/malattie atopiche potrebbe essere considerata un'altra debolezza della survey. Cionondimeno, questo è il metodo usato comunemente nella ricerca epidemiologica sui bambini, e le domande da noi utilizzate si sono dimostrate molto affidabili e valide negli studi precedenti (30). Un altro limite è che la domanda utilizzata per valutare la presenza di SLEP non ha permesso di distinguere i tre eventi (lutto, divorzio e perdita del lavoro). In base a ciò, non siamo stati in grado di studiare separatamente i diversi eventi fonti di stress o di fare una proporzione dello stress totale sperimentato dalla madre per una misurazione più accurata dell'esposizione.

Conclusioni

I bambini di madri che hanno sperimentato eventi stressanti durante la gravidanza mostrano un rischio aumentato di avere wheezing, asma, eczema e rinite allergica nell'infanzia. Lo stress materno ha un ampio e sostanziale effetto sugli outcomes della gravidanza ed è associato all'espressione di asma e di fenotipi atopici nei bambini. Il nostro studio conferma la teoria secondo cui la storia naturale dell'asma e delle malattie atopiche comincia nell'utero e continua attraverso l'infanzia e l'adolescenza.

Ringraziamenti

Roberto de Marco ha concepito l'idea per questo studio e ha pianificato le analisi statistiche. Giancarlo Pesce ha realizzato l'analisi statistica. Tutti gli autori hanno collaborato alla preparazione degli strumenti e dei questionari dello studio, all'interpretazione de risultati, alla scrittura e alla revisione del presente manoscritto.

Dichiarazione di conflitti di interesse
Nessuna.

Bibliografia

1. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. N Engl J Med 2006: 355: 2226–35.
2. de Marco R, Cappa V, Accordini S, et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. Eur Respir J 2012: 39: 883–92.
3. Sly PD. The early origins of asthma: who is really at risk? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011: 11: 24–8.
4. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. Lancet 2000: 356: 982.
5. Turyk ME, Hernandez E, Wright RJ, et al. Stressful life events and asthma in adolescents. Pediatr Allergy Immunol 2008: 19: 255–63.
6. Loerbroks A, Apfelbacher CJ, Thayer JF, Debling D, Stu¨ rmer T. Neuroticism, extraversion, stressful life events and asthma: a cohort study of middle-aged adults. Allergy 2009: 64: 1444–50.
7. Lietzén R, Virtanen P, Kivima ki M, Sillanma ki L, Vahtera J, Koskenvuo M. Stressful life events and the onset of asthma. Eur Respir J 2011: 37: 1360–5.
8. Wright RJ. Perinatal stress and early life programming of lung structure and function. Biol Psychol 2010: 84: 46–56.
9. de Marco R, Marcon A, Rava M, et al. Proximity to chipboard industries increases the risk of respiratory and irritation symptoms in children: the Viadana study. Sci Total Environ 2010: 3: 511–7.
10. Rava M, Marcon A, Girardi P, et al. Proximity to wood factories and hospitalizations for respiratory diseases in children. Sci Total Environ 2011: 1: 410–1.
11. Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. Proc Am Thorac Soc 2009: 3: 272–7.
12. Prescott SL, Clifton V. Asthma and pregnancy: emerging evidence of epigenetic interactionsinteractions in utero. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009: 9: 417–26.
13. Fang F, Olgart Höglund C, Arck P, et al. Maternal bereavement and childhood asthma-analyses in two large samples of Swedish children. PLoS ONE 2011: 6:e27202.
14. Sausenthaler S, Rzehak P, Chen CM, et al. Stress-related maternal factors

during pregnancy in relation to childhood eczema: results from the LISA Study. J Investig Allergol Clin Immunol 2009: 19: 481–7.

15. Wright RJ, Cohen S, Carey V, Weiss ST, Gold DR. Parental stress as a predictor of wheezing in infancy: a prospective birth-cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2002: 3: 358–65.
16. Wright RJ. Stress and childhood asthma risk: overlapping evidence from animal studies and epidemiologic research. Allergy Asthma Clin Immunol 2008: 1: 29–36.
17. Wright RJ, Visness CM, Calatroni A, et al. Prenatal maternal stress and cord blood innate and adaptive cytokine responses in an inner-city cohort. Am J Respir Crit Care Med 2010: 1: 25–33.
18. Dunkel Schetter C. Psychological science on pregnancy: stress processes, biopsychosocial models, and emerging research issues. Annu Rev Psychol 2011: 62: 531–58.
19. Black KD. Stress, symptoms, self-monitoring confidence, well-being, and social support in the progression of preeclampsia/gestational hypertension. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2007: 36: 419–29.
20. de Weerth C, Buitelaar JK. Physiological stress reactivity in human pregnancy – a review. Neurosci Biobehav Rev 2005: 29: 295–312.
21. Vianna P, Bauer ME, Dornfeld D, Chies JA. Distress conditions during pregnancy may lead to pre-eclampsia by increasing cortisol levels and altering lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. Med Hypotheses 2011:77: 188–91.
22. Harville EW, Savitz DA, Dole N, Thorp JM Jr, Herring AH. Psychological and biological markers of stress and bacterial vaginosis in pregnant women. BJOG 2007: 114: 216–23.
23. Littleton HL, Bye K, Buck K, Amacker A. Psychosocial stress during pregnancy and perinatal outcomes: a meta-analytic review. J Psychosom Obstet Gynaecol 2010: 31: 219–28.
24. McClure CK, Bodnar LM, Ness R, Catov JM. Accuracy of maternal recall of gestational weight gain 4 to 12 years after delivery. Obesity (Silver Spring) 2011: 19: 1047–53.
25. Insaf TZ, Fortner RT, Pekow P, Dole N, Markenson G, Chasan-Taber L. Prenatal stress, anxiety, and depressive symptoms as predictors of intention to breastfeed among Hispanic women. J Womens Health 2011: 20: 1183–92.
26. Li J, Kendall GE, Henderson S, Downie J, Landsborough L, Oddy WH. Maternal psychosocial well-being in pregnancy and breastfeeding duration. Acta Paediatr 2008: 97: 221–5.
27. Dewey KG. Maternal and fetal stress are associated with impaired lactogenesis in humans. J Nutr 2001: 131: 3012S–5S.
28. Ferree NK, Cahill L. Post-event spontaneous intrusive recollections and strength of memory for emotional events in men and women. Conscious Cogn 2009: 18: 126–34.
29. Troude P, L'He´ lias LF, Raison-Boulley AM, et al. Perinatal factors reported by mothers: do they agree with medical records? Eur J Epidemiol 2008: 23: 557–64.
30. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. Int J Epidemiol 1996: 25: 609–16.