

Effetti dell'esposizione prenatale al fumo passivo sulla salute respiratoria infantile

Effects of prenatal exposure to secondhand smoke on childhood respiratory health

Velia Malizia

Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica (IRIB), Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo.

Corrispondenza: Velia Malizia **e-mail:** velia.malizia@irib.cnr.it

Riassunto: L'esposizione al fumo di tabacco ambientale (ETS) in utero può avere un impatto sullo sviluppo polmonare e sulla suscettibilità del bambino a sviluppare malattie respiratorie. Il fumo di sigaretta contiene più di 4.500 sostanze chimiche, alcune delle quali dotate di proprietà nocive quali la nicotina, la cui esposizione in utero è stata segnalata come causa di alterazione del normale sviluppo polmonare nel feto. L'esposizione passiva al fumo di sigaretta, durante la vita prenatale altera inoltre i meccanismi immunitari coinvolti nelle malattie allergiche e compromette le risposte dell'epitelio bronchiale, determinando una maggiore suscettibilità a sviluppare malattie respiratorie allergiche. Il fumo materno durante la gravidanza oltre ai suddetti effetti diretti sullo sviluppo polmonare e sul sistema immunitario, ha effetti indiretti come la prematurità e il basso peso alla nascita, ulteriori fattori di rischio per un anomalo sviluppo del polmone. L'esposizione a ETS prenatale è stata associata ad un aumentato rischio di asma nei primi 10 anni di vita. Studi hanno fornito evidenze anche sui rischi dell'esposizione passiva a fumo di *e-cig* in gravidanza, per certi versi comparabili a quelli associati all'esposizione al fumo di tabacco. Tali evidenze sottolineano la necessità di applicare estensivamente e urgentemente interventi che promuovano la cessazione del fumo in gravidanza.

Parole chiave: esposizione prenatale al fumo di tabacco, sviluppo polmonare, asma, infanzia, cessazione fumo in gravidanza.

Summary: Exposure to environmental tobacco smoke (ETS) in utero can impact lung development and the child's susceptibility to develop respiratory diseases. Cigarette smoke contains more than 4,500 chemicals, some of which have harmful effects such as nicotine, whose exposure in utero has been reported to cause impaired normal lung development in the fetus. Passive exposure to cigarette smoke during prenatal life also alters the immune mechanisms involved in allergic diseases and compromises the responses of the bronchial epithelium, resulting in a greater susceptibility to develop allergic respiratory diseases. Moreover, maternal smoking during pregnancy has indirect effects such as prematurity and low birth weight, that are considered additional risk factors for abnormal lung development. Prenatal ETS exposure has been associated with an increased risk of asthma in the first 10 years of life. Studies have also provided evidence on the risks of passive exposure to e-cigarette smoke in pregnancy, in some ways comparable to those associated with exposure to tobacco smoke. This evidence highlights the need for extensive and urgent implementation of interventions that promote smoking cessation in pregnancy.

Keywords: prenatal tobacco smoke exposure, lung development, asthma, infancy, smoking cessation.

INTRODUZIONE

Negli ultimi 30 anni sono state prodotte prove certe sulle conseguenze dannose dell'esposizione al fumo di tabacco ambientale (ETS). Nonostante le iniziative mondiali, si stima che fino al 40% dei bambini vi sia ancora esposto (1). L'incidenza del fumo sta aumentando nei paesi a medio e basso reddito, soprattutto tra le donne (2); inoltre i divieti di fumare tabacco in ambienti pubblici non incidono sulle abitudini domestiche per cui, all'interno delle abitazioni, donne e bambini possono essere esposti a ETS (2). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha riferito che i tassi di cessazione dal fumo tra le donne sono rimasti bassi nell'ultimo decennio e stima che saranno centinaia di milioni le donne fumatrici nel prossimo decennio. L'esposizione a ETS spesso inizia in utero con il fumo materno della gestante. La prevalenza

globale del fumo materno in gravidanza è stimata intorno all'1,7%, con i valori più alti registrati in Europa (8%) (3). Le condizioni sociali, ambientali e biologiche rendono le donne più suscettibili alla dipendenza da nicotina e questo impone uno sforzo unanime per incentivare l'interruzione del fumo durante la gestazione. È stato infatti evidenziato come l'esposizione a ETS in utero o nei primi anni di vita può avere un impatto sullo sviluppo polmonare e sulla suscettibilità del bambino a sviluppare malattie respiratorie (2).

EFFETTI DI ETS E NICOTINA SULLO SVILUPPO POLMONARE

Il fumo di sigaretta contiene più di 4.500 sostanze chimiche, alcune delle quali dotate di proprietà nocive come la nicotina. Tale sostanza può influenzare lo sviluppo del sistema respiratorio nel feto (2), che risulta esposto a livelli ancora più elevati di nicotina rispetto a quelli della madre fumatrice in quanto la nicotina è in grado di attraversare la placenta ed il suo metabolita cotinina si accumula nel liquido amniotico e in diversi tessuti fetali. L'esposizione alla nicotina in utero è stata inoltre segnalata come causa di alterazione del normale sviluppo del polmone, come suggerito da studi su modelli animali (4). Wongtrakool et al. (5) hanno utilizzato modelli murini per studiare gli effetti della nicotina sullo sviluppo polmonare, dimostrando che l'esposizione combinata prenatale e postnatale porta a una diminuzione della funzione polmonare e che questi effetti sono mediati dal recettore alfa-7 nicotinico dell'acetilcolina (nAChR). I recettori nAChR sono ampiamente espressi negli organi periferici, con alte concentrazioni nel polmone in via di sviluppo. La nicotina altera lo sviluppo polmonare attraverso la stimolazione dei suddetti recettori durante la fase pseudoghiandolare con conseguente crescita di un polmone disinaptico. Per determinare il periodo critico degli effetti della nicotina Wongtrakool et al. hanno esposto i topi alla nicotina dal 7° al 21° giorno di gestazione e dal 14° giorno di gestazione al 7° giorno di vita post-natale. I topi esposti a nicotina ma privi di recettori nAChR non mostravano diminuzione dei flussi espiratori forzati a differenza di quelli esposti e che esprimevano i recettori. Tali cambiamenti erano associati ad un aumento della lunghezza e ad un diametro ridotto delle vie aeree. Lo studio inoltre ha riscontrato nei topi con i recettori nAChR esposti alla nicotina un aumento del collagene intorno alle vie aeree che ne causava un rimodellamento persistente in fase post-natale. Questi dati confermano i risultati dello studio di Blacquier (6), il primo ad avere dimostrato come l'esposizione alla nicotina durante la gravidanza, senza ulteriore successiva esposizione ad ETS in epoca postnatale, induce il rimodellamento delle vie aeree nella prole persistente a 10 settimane di vita. L'esposizione passiva al fumo di sigaretta, durante la vita pre-natale e post-natale, altera inoltre i meccanismi immunitari coinvolti nelle malattie allergiche e compromette le risposte dell'epitelio bronchiale modificando l'espressione e l'attivazione dei recettori dell'immunità innata, determinando quindi una maggiore suscettibilità a sviluppare malattie respiratorie allergiche. Inoltre, ci sono dati che dimostrano come gli effetti dell'esposizione a ETS nei primi anni di vita possano compromettere anche la funzione immunitaria adattativa, con conseguente squilibrio nelle risposte Th1 e Th2 e aumentata suscettibilità alle malattie allergiche e alle infezioni respiratorie infantili (7). Il fumo materno durante la gravidanza oltre ai suddetti effetti diretti sullo sviluppo polmonare e sul sistema immunitario, ha effetti indiretti come la prematurità e il basso peso alla nascita, ulteriori fattori di rischio per un anomalo sviluppo del polmone. Uno studio internazionale (8) a cui hanno aderito 3389 bambini di età 11-12 anni ha esaminato gli effetti indipendenti e congiunti del fumo prenatale sul basso peso alla nascita e sull'asma infantile. I risultati dello studio hanno evidenziato un'associazione significativa tra fumo materno durante la gravidanza, basso peso alla nascita e rischio di sviluppare asma nel bambino (rischio relativo 8,8 [IC 95% 2,1-38]). Dekker et al. (9) hanno esaminato, in uno studio prospettico di coorte su 5.635 bambini, le associazioni tra la crescita fetale, la crescita infantile, la funzione polmonare infantile e l'insorgenza di asma. I risultati dello studio hanno evidenziato che un ridotto peso fetale è associato ad un più basso FEV₁ (volume massimo espiratorio forzato in 1 secondo) indipendentemente dal *pattern* di crescita ponderale infantile. La

ridotta crescita fetale potrebbe portare a un'alterazione dello sviluppo delle pareti bronchiali, una diminuzione del numero degli alveoli, un aumentato spessore dei setti inter-alveolari che possono giustificare la comparsa di alterazioni permanenti della funzione polmonare e aumentare il rischio di asma nella prole (Tabella 1).

Tab. 1: Effetti del Fumo materno durante la gravidanza sullo sviluppo polmonare.



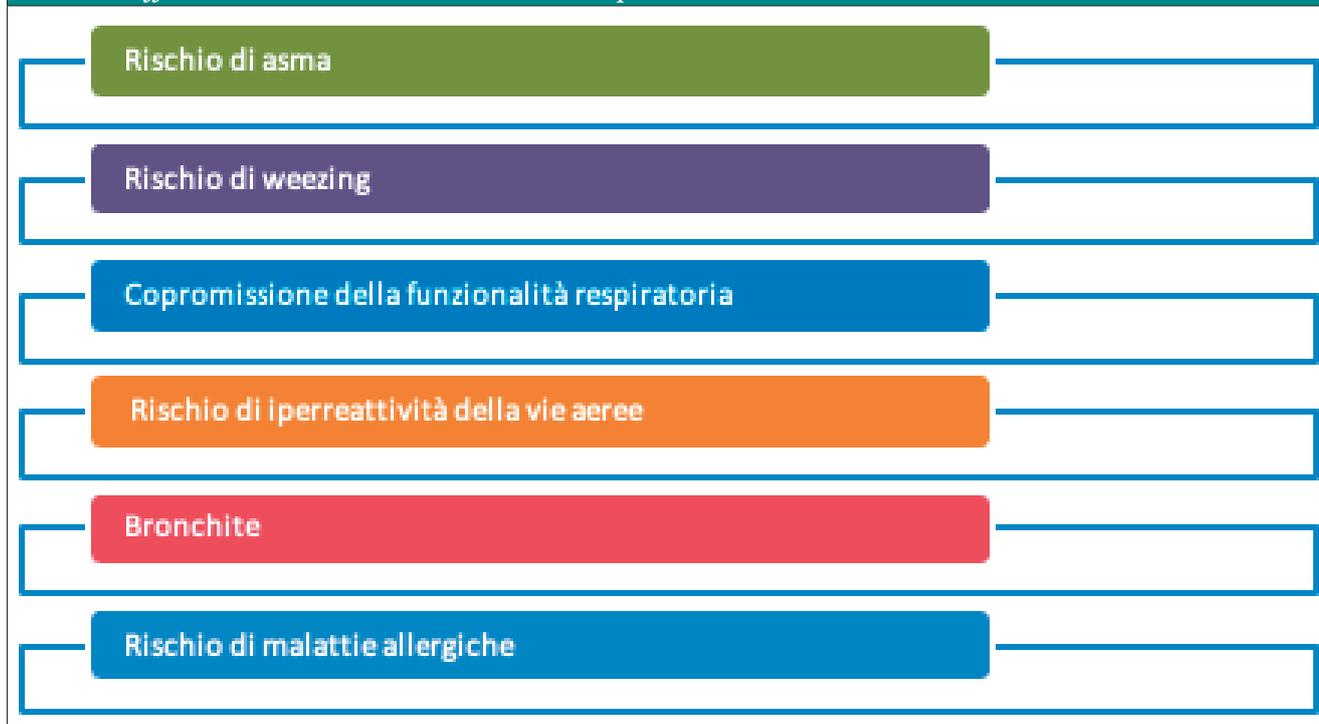
ESPOSIZIONE PRENATALE A ETS E ASMA DEL BAMBINO

L'esposizione a ETS prenatale è stata associata ad un aumentato rischio di asma nei primi 10 anni di vita. L'asma è una delle malattie respiratorie croniche più comuni e dato che l'esordio dei sintomi inizia nell'infanzia e nell'adolescenza, l'esposizione a ETS durante questi periodi è di particolare interesse. L'esposizione al fumo materno in gravidanza si associa a un aumento del rischio di respiro sibilante in bambini di età <6 anni (OR 1,36; 95% CI: 1,19-1,55) e di respiro sibilante o asma nei bambini di 6 anni (OR 1,22; 95% CI: 1,03-1,44) (10). Milanzi et al. (11) hanno studiato in 1454 bambini le associazioni dei tempi di esposizione al fumo passivo fino all'età di 17 anni. L'esposizione del fumo passivo dopo la nascita è stata valutata attraverso questionari compilati dai genitori 3 mesi dopo il parto, poi annualmente dall'età di 1 a 8 anni e all'età di 11, 14 e 17 anni; i questionari venivano compilati sia dai genitori che dai figli. I risultati hanno evidenziato maggior rischio di asma nei bambini (7-8 anni) anche a seguito di esposizione "occasionale" a fumo durante la gravidanza. Lodge et al. (12) hanno utilizzato dati raccolti in modo prospettico dai registri nazionali svedesi per esaminare l'associazione tra ETS e asma e hanno rilevato che i bambini di età compresa tra 1 e 6 anni avevano un rischio maggiore di asma se le loro nonne avevano fumato durante la gravidanza (10+ sigarette/giorno; OR aggiustato 1,23; 1,17, 1,30). Il fumo materno non modificava tale associazione. I risultati dello studio hanno inoltre dimostrato una relazione tra il fumo della nonna, quello materno e i distinti fenotipi di asma infantile; il fumo materno era associato al fenotipo asmatico precoce transitorio, mentre il fumo della nonna era associato al fenotipo asmatico precoce persistente. Questi risultati supportano la possibile trasmissione epigenetica del rischio, dovuta a esposizioni ambientali nelle generazioni precedenti. Infine, Thacher et al. (13), in uno studio

su 10.860 partecipanti provenienti da cinque studi di coorte di nascita europee afferenti al progetto MeDALL, hanno riscontrato che il fumo materno durante la gravidanza (≥ 10 sigarette/die) è risultato associato ad asma a esordio precoce [OR 2,07; 95% CI: 1,60-2,68], asma persistente [OR 1,66; 95% CI: 1,29 - 2,15] e rinocongiuntivite persistente [OR 1,55; 95% CI: 1,09-2,20] (Tabella 2).

Complessivamente, tali dati sottolineano la necessità di applicare estensivamente e urgentemente interventi che promuovano la cessazione del fumo in gravidanza.

Tab. 2: *Effetti del Fumo materno sulla salute respiratoria.*



EFFETTI DELL'ESPOSIZIONE A FUMO DI SIGARETTA ELETTRONICA IN EPOCA PRENATALE

Negli ultimi anni l'uso della sigaretta elettronica (e-cig) è notevolmente aumentato a livello globale, ma i dati sulla sicurezza relativi al loro utilizzo sono limitati. Le sostanze presenti nelle e-cig (composti organici, nicotina e aromi vari) non sono inerti e hanno dimostrato in vitro di danneggiare le cellule epiteliali delle vie aeree (14).

È stato inoltre dimostrato che la quantità di nicotina consumata dalle e-cig è simile a quella consumata dal fumo di sigaretta (15). Un'indagine condotta negli Stati Uniti, Canada, Regno Unito e Australia, tra i giovani fumatori e tra i fumatori saltuari, ha evidenziato che l'elevato uso delle e-cig è motivato dalla percezione che queste siano meno dannose rispetto alle sigarette tradizionali (16). La commercializzazione dell'uso della sigaretta elettronica come alternativa più sicura al fumo di sigaretta, ha portato a un loro uso crescente anche in gravidanza. La prevalenza dell'uso di e-cig nelle donne incinte è stata stimata essere compresa tra 0,6% e 15% (17). Sono ad oggi limitati i dati sulla associazione tra l'uso della e-cig in gravidanza e gli effetti sullo sviluppo polmonare nel bambino; tuttavia sono preoccupanti i dati emersi in recenti studi su topi gravidi, esposti ai vapori di e-cig, che dimostrano nella prole un aumentata espressione di citochine pro-infiammatorie a livello polmonare (18).

Uno studio (19) su donne gravide fumatrici, ha riportato un rischio relativo di basso peso neonatale cinque volte maggiore nelle donne che utilizzavano sistemi elettronici di somministrazione della nicotina (ENDS) rispetto alle non fumatrici. Tale rischio è risultato 7,8 maggiore nelle gravide che fumavano e-cig e sigarette tradizionali rispetto alle non fumatrici (20). Tali

studi hanno fornito evidenza sui rischi dell'esposizione passiva a fumo di e-cig in gravidanza per certi versi comparabili a quelli associati all'esposizione al fumo di tabacco. Sono pertanto necessarie normative che regolamentino contenuti e quantità delle sostanze presenti nelle e-cig e che ne limitino il consumo in gravidanza.

MODALITÀ DI INTERVENTO PER CONTRASTARE L'ESPOSIZIONE AL FUMO PASSIVO NELL'INFANZIA

La ricerca scientifica ha evidenziato l'importanza di favorire la diffusione delle conoscenze sui danni alla salute provocati dall'esposizione al fumo passivo e ha sollecitato misure di protezione dal fumo passivo in ambienti aperti e confinati.

A tale scopo, l'Alleanza Globale contro le malattie respiratorie croniche (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases GARD Italia) ha realizzato un documento sulla tutela dal fumo passivo negli spazi confinati o aperti non regolamentati dalla Legge n. 3/2003 (legge Sirchia). Il documento riassume i dati relativi ai danni da fumo passivo, la normativa e le buone pratiche nazionali e internazionali relative al fumo in ambienti indoor e spazi aperti. L'esposizione a ETS è un fattore di rischio modificabile, è necessario quindi ampliare normative e interventi a tutela della salute pubblica. In particolare, specifiche attività informative e dedicati piani di azione, devono essere promossi per contrastare il fumo passivo in ambiente domestico. La diffusione di programmi per smettere di fumare hanno ridotto la percentuale di donne che fumano e il numero di nascite pretermine (21). Vi sono tuttavia evidenze che i genitori fumatori percepiscono i rischi del fumo sulla salute dei propri figli in misura minore rispetto ai genitori non fumatori (22). Al fine di ridurre i rischi del fumo passivo nei bambini è dunque necessario aumentare la consapevolezza dei genitori sui danni da esposizione. L'OMS suggerisce che tra le misure efficaci del controllo del tabacco, le consulenze brevi dovrebbero essere integrate nei servizi di assistenza primaria. Recentemente uno studio di Cilluffo et al. (23) ha mostrato i risultati della prima fase del progetto MAPed "Advice for Smoking Cessation in Pediatric Care: the Minimal Advice Project", sviluppato nell'ambito del (GARD)-Italia. Il progetto prevede tre fasi: I fase, identificazione di barriere e incentivi tra i pediatri per promuovere la cessazione del fumo; II fase, campagna nazionale formativa; III fase, valutazione degli effetti della campagna nazionale formativa sull'operato dei pediatri. MAPed è partito con un sondaggio online finalizzato a valutare le conoscenze e le competenze dei pediatri sugli effetti del fumo passivo. Sulla base delle risposte ottenute, sono stati individuati tra i pediatri italiani tre profili: "passivi", "proattivi" e "non motivati". I pediatri "passivi" affrontano meno frequentemente con i genitori durante la visita medica il tema dell'esposizione a ETS; i pediatri "proattivi" discutono frequentemente delle abitudini del fumo in famiglia e forniscono informazioni in merito agli effetti dell'ETS sulla salute dei bambini; i pediatri "non motivati" discutono dell'ETS meno frequentemente delle altre due categorie di pediatri. Tali risultati suggeriscono che sono necessari corsi di formazione e interventi educativi su misura per promuovere il coinvolgimento dei pediatri nella lotta al tabagismo al fine di acquisire conoscenze e competenze che permetteranno loro di impegnarsi attivamente nelle campagne di prevenzione e cessazione del fumo.

CONCLUSIONI

L'esposizione a ETS prenatale ha un impatto significativo sullo sviluppo polmonare e sulla suscettibilità del bambino a sviluppare malattie respiratorie. Sono tuttavia necessari ulteriori studi che valutino gli effetti dell'ETS durante la vita intrauterina a lungo termine, in particolare sulla funzione polmonare. Per effettuare interventi di prevenzione mirati risulta inoltre importante comprendere l'associazione tra i tempi, i pattern di esposizione e lo sviluppo di malattie respiratorie. Sono necessari, infine, studi che chiariscano il ruolo dell'epigenetica e che aiutino a identificare sottogruppi di individui che potrebbero avere una maggiore suscettibilità a sviluppare malattie respiratorie a seguito di esposizione passiva al fumo, durante la vita prenatale.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A, et al. *Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries*. *Lancet*. 2011;377:139–146.
- (2) Vanker A, Gie RP, Zar HJ. *The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review*. *Expert Rev Respir Med*. 2017; 11: 661-673.
- (3) Lange S, Probst C, Rehm J, et al. *National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e769-e776.
- (4) Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. *Impact of Tobacco Smoke and Nicotine Exposure on Lung Development*. *Chest* 2016; 149: 552-561.
- (5) Wongtrakool C, Wang N, Hyde DM, et al. *Prenatal nicotine exposure alters lung function and airway geometry through $\alpha 7$ nicotinic receptors*. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012; 46: 695-702.
- (6) Blacquièrè MJ, Timens W, Melgert BN et al. *Maternal smoking during pregnancy induces airway remodelling in mice offspring*. *Eur Respir J*. 2009; 33:1133-40.
- (7) Singh SP, Gundavarapu S, Pena-Philippides JC, et al. *Prenatal secondhand cigarette smoke promotes Th2 polarization and impairs goblet cell differentiation and airway mucus formation*. *J Immunol*. 2011; 187: 4542-4552.
- (8) Bjerg A, Hedman L, Perzanowski M, et al. *A strong synergism of low birth weight and prenatal smoking on asthma in schoolchildren*. *Pediatrics*. 2011; 127:e905-12.
- (9) Den Dekker HT, Jaddoe VWV, Reiss IK, et al. *Fetal and Infant Growth Patterns and Risk of Lower Lung Function and Asthma. The Generation R Study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197: 183-192.
- (10) Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, et al. *Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts*. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 353-62.
- (11) Milanzi EB, Brunekreef B, Koppelman GH, et al. *Lifetime secondhand smoke exposure and childhood and adolescent asthma: findings from the PIAMA cohort*. *Environ Health*. 2017; 16: 14.
- (12) Lodge CJ, Bråbäck L, Lowe AJ, et al. *Grandmaternal smoking increases asthma risk in grandchildren: A nationwide Swedish cohort*. *Clin Exp Allergy*. 2018; 48:167-174.
- (13) Thacher JD, Gehring U, Gruzieva O, et al. *Maternal smoking during pregnancy and early childhood and development of asthma and rhinoconjunctivitis - a MeDALL Project*. *Environ Health Perspect* 2018; 126: 047005.
- (14) Leigh NJ, Lawton RI, Hershberger PA, et al. *Flavourings significantly affect inhalation toxicity of aerosol generated from electronic nicotine delivery systems (ENDS)*. *Tob Control* 2016; 25: ii81-7.
- (15) McGrath-Morrow SA, Gorzkowski J, Groner JA, et al. *The Effects of Nicotine on Development*. *Pediatrics*. 2020;145:e20191346.
- (16) Singh T, Agaku IT, Arrazola RA, et al. *Exposure to advertisements and electronic cigarette use among US middle and high school students*. *Pediatrics* 2016; 137: e20154155.
- (17) Whittington JR, Simmons PM, Phillips AM, et al. *The use of electronic cigarettes in pregnancy: a review of the literature*. *Obstet Gynecol Surv*. 2018; 73:544–549
- (18) Chen H, Li G, Chan YL, et al. *Maternal E-cigarette exposure in mice alters DNA methylation and lung cytokine expression in offspring*. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018; 58: 366–77.
- (19) Cardenas VM, Cen R, Clemens MM, et al. *Use of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) by pregnant women I: risk of small-for-gestational-age birth*. *Tob Induc Dis*. 2019 1; 7:44.
- (20) Clemens MM, Cardenas VM, Fischbach LA, et al. *Use of electronic nicotine delivery systems by pregnant women II: hair biomarkers for exposures to nicotine and tobacco-specific nitrosamines*. *Tob Induc Dis*. 2019;17:50.

- (21) Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Oliver S, et al. *Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 10: CD001055.
- (22) Myers V, Shiloh S, Rosen L. *Parental perceptions of children's exposure to tobacco smoke: development and validation of a new measure*. BMC Public Health. 2018; 18: 1031
- (23) Cilluffo G, Ferrante G, Cutrera R, et al. *Barriers and incentives for Italian paediatricians to become smoking cessation promoters: a GARD-Italy Demonstration Project*. J Thorac Dis. 2020; 12: 6868-6879.