



Cambiamenti climatici e allergie

a cura della Commissione
Aerobiologia, Inquinamento
ambientale e Monitoraggio
pazienti della SIAIP

Giuliana Ferrante¹
Mariangela Bosoni²
Maria Antonia Brighetti³
Alessandro Travaglini³
Alice Vignoli⁴
Auro Della Giustina⁵
(coordinatore)

¹ Dipartimento di Scienze per la promozione della salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; ² UOC Pediatria Ospedale di Magenta (MI); ³ Centro Monitoraggio Aerobiologico, Università degli Studi di Roma Tor Vergata; ⁴ AOU Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna; ⁵ Pediatra libero professionista (PR)

Parole chiave: allergie,
ambiente, bambini, clima

Abstract

Il cambiamento climatico rappresenta una delle maggiori minacce per l'umanità e la natura, in grado di influenzare sia la salute dell'uomo e degli animali che il ciclo vitale delle piante. Numerosi studi hanno infatti evidenziato effetti sugli ecosistemi descrivendo un trend di anticipo generale negli eventi fenologici, sia per le specie vegetali sia per quelle animali. Gli Autori considerano tra i vari fattori responsabili nel contribuire a queste variazioni i parametri climatici, principalmente la temperatura e gli inquinanti atmosferici, in particolare l'anidride carbonica. Le complesse interazioni tra fattori climatici ed inquinanti ambientali, causa di aumentata crescita di specie arboree allergeniche e produzione di pollini, possono incrementare il rischio di manifestazioni allergiche nei soggetti sensibilizzati attraverso meccanismi quali: il danno della mucosa delle vie aeree con compromissione della clearance mucociliare, l'aumentata permeabilità con conseguente facilitata penetrazione di allergeni, la stimolazione della risposta immunitaria con aumentata produzione di IgE. L'aumentata concentrazione nell'aria di allergeni inalanti aumenta in questi soggetti il rischio di rinite allergica ed asma, nonché di riacutizzazioni di malattia in forme anche gravi. Le misure volte a contenere il degrado ambientale devono tener conto della peculiare vulnerabilità dei bambini al fine di proteggerli da esposizioni nocive con conseguenze potenzialmente irreversibili sulla salute.

Introduzione

Il cambiamento climatico rappresenta una delle maggiori minacce per l'umanità e la natura. Nel Quinto Assessment Report pubblicato nel 2013 dall'Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC), l'organismo internazionale che si occupa di valutare le evidenze scientifiche sui cambiamenti climatici con particolare riguardo ai rischi a essi collegati, è stato lanciato l'allarme legato a un "inequivocabile riscaldamento del sistema climatico" (peraltro già osservabile dagli anni 50). L'influenza umana su tali cambiamenti climatici è stata rilevata sia nel riscaldamento dell'atmosfera e degli oceani che nella riduzione delle coperture di neve e ghiaccio, nonché nell'innalzamento del livello medio del mare e nei cambiamenti di alcuni estremi climatici che paiono destinati a perdurare per parecchi secoli; ciò è particolarmente evidente nelle concentrazioni crescenti di gas serra nell'atmosfera che causeranno ulteriori riscaldamento e cambiamenti in tutte le componenti del sistema climatico. Più in particolare sono previsti per l'Europa significativi cambiamenti climatici riguardanti sia le regioni settentrionali, dove il clima diventerà via via più caldo e umido che le regioni meridionali dove invece sarà più secco. Il riscaldamento globale avrà effetti catastrofici come l'innalzamento del livello del mare, l'incremento delle ondate di calore e dei periodi di intensa siccità, delle alluvioni, l'aumento per numero e intensità delle tempeste e degli uragani. Come è ben immaginabile, tutti gli organismi viventi sono sensibili alle condizioni climatiche: ne deriva quindi che tali radicali e progressivi mutamenti climatici, con particolare riferimento al riscaldamento globale, andranno a influenzare, in maniera sia indiretta che diretta, sia la salute dell'uomo e degli animali che il ciclo vitale delle piante.

Cambiamenti climatici e aeroallergeni

In un contesto di cambiamenti climatici, numerosi studi hanno evidenziato effetti

Corrispondenza

Auro Della Giustina
Pediatra libero professionista (PR)
E-mail: aurodella@alice.it



sugli ecosistemi descrivendo un *trend* di anticipo generale negli eventi fenologici, sia per le specie vegetali sia per quelle animali. Lo sviluppo di indicatori *ambiente e salute* è stato ed è ancora tra gli obiettivi condivisi a livello UE e della Regione Europea dell'OMS. Per le sue caratteristiche, il polline è un buon bioindicatore, in quanto riflette la struttura e i cambiamenti della vegetazione¹. Il polline aerodisperso, considerato un indicatore attendibile della fioritura di piante anemofile, può essere pertanto utilizzato come *proxy* dei cambiamenti climatici. In particolare, l'*Indice pollinico allergenico* e la *Stagione pollinica*, permettono valutazioni d'impatto dei cambiamenti climatici e dello stato di salute di determinati ecosistemi, in quanto la variabilità stagionale della pollinazione risulta influenzata dagli andamenti meteorologici annuali.

I risultati di molti studi mostrano variazioni nei *trend* relativi ai parametri quantitativi e stagionali del polline, ma solo in pochi casi la tendenza è significativa, più frequente nelle piante arboree rispetto alle piante erbacee. Autori diversi considerano vari fattori quali responsabili nel contribuire a queste variazioni: parametri climatici, principalmente la temperatura², gli inquinanti atmosferici, in particolare l'anidride carbonica (CO₂)^{1,2}, le modificazioni di uso del suolo³, l'inserimento di nuove piante per scopo ornamentale o produttivo.

Per quanto riguarda gli inquinanti atmosferici *outdoor*, quali particolato (PM₁₀ e PM_{2,5}), biossido di azoto (NO₂), ozono (O₃), benzo(a)pirene, la valutazione dello stato attuale degli indicatori di esposizione media nazionale è abbastanza buona: sebbene le concentrazioni risultino al di sotto dei limiti di legge, alcuni valori presentano delle criticità se valutati in rapporto al valore soglia per la protezione della salute consigliato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Capire come cambiano i pollini in aria – le concentrazioni e la fenologia della stagione pollinica – e le relazioni con i cambiamenti climatici in atto, è di particolare interesse e in stretto rapporto con le patologie allergiche respiratorie.

Variazioni della produzione di polline

Il riscaldamento globale è stimato avere effetti sull'inizio e la durata del periodo pollinico delle piante. Gli studi finora condotti sembrano mostrare un duplice

comportamento: le piante a fioritura invernale reagiscono con una generale riduzione della produzione di polline, una fine anticipata del periodo pollinico e in generale una riduzione della stagione di fioritura; ciò è dovuto principalmente all'aumento delle temperature autunnali. Le piante a fioritura primaverile ed estiva, invece, tendono a produrre più polline, in alcune casi per un periodo più breve ma con un generale allungamento della stagione pollinica.

La fenologia delle piante erbacee è fortemente influenzata dalle variazioni di temperatura. Un lavoro condotto nella zona di Perugia ha analizzato un periodo di 33 anni (1982-2014) concentrandosi sul polline di graminacee, la cui stagione inizia normalmente all'inizio di maggio e si prolunga fino a fine luglio. Gli Autori hanno osservato che l'inizio del periodo pollinico anticipa progressivamente, raggiungendo un picco che si fissa a fine maggio, ma l'indice pollinico annuale mostra un *trend* decrescente⁴.

Uno studio multicentrico condotto sulla sensibilizzazione al polline di cipresso ha evidenziato un incremento della frequenza di pazienti sensibilizzati nelle regioni dell'Italia centrale; l'analisi della concentrazione pollinica condotta nel biennio 1998-2000, a confronto con quella del 2010-2012, ha evidenziato un ritardo del picco pollinico da febbraio a marzo e un generale prolungamento della stagione di fioritura, ormai spostata verso la primavera⁵.

Il periodo pollinico dell'olivo è stato analizzato in diverse regioni italiane, in un arco di tempo dal 1999 al 2008, osservando un progressivo incremento di polline nell'atmosfera; in particolare il polline è presente dalla metà di aprile alla fine di giugno, con acme nell'ultima decade di maggio⁶.

L'allergia al polline di ambrosia, pianta originaria degli Stati Uniti e attualmente in rapida espansione in tutta Europa, è stimata essere un futuro problema di salute globale se non verrà controllata la sua diffusione. In alcune zone d'Europa il polline di questa pianta costituisce già il 50% della produzione totale di pollini e negli Stati Uniti oltre il 25% della popolazione è sensibilizzato. A causa del riscaldamento globale, in Francia e in Italia nordoccidentale, l'ambrosia si sta espandendo verso il Nord e il suo sviluppo sta accelerando, con un picco pollinico più precoce della media (metà agosto-metà settembre), che si colloca tra metà luglio e metà agosto. Le proiezioni stimano, inoltre, un allungamento del periodo di fioritura con pollini pre-

sentì, a causa del mancato calo delle temperature, fino a ottobre inoltrato. La sensibilizzazione al polline di ambrosia è stimata pertanto raddoppiare in Europa tra il 2040 e il 2060 ⁷.

Ruolo dell'inquinamento nella produzione e rilascio di polline

L'inquinamento atmosferico e i cambiamenti climatici potrebbero indurre un aumento dell'espressione di molecole allergeniche e proinfiammatorie nei granuli di polline attribuibile all'adattamento delle piante allo stress ambientale. Inoltre, alcune particelle frutto della combustione degli idrocarburi possono combinarsi con il polline e modificarne le caratteristiche, come anche l'allergenicità.

Il polline di betulla, esposto a livelli elevati di O₃ produce pomfi più grandi allo skin prick test (SPT) rispetto allo stesso polline proveniente da piante cresciute in zone rurali, suggerendo quindi che questo inquinante ne accresca l'allergenicità ⁸. È stato inoltre dimostrato che le piante esposte a elevati livelli di CO₂ mostrano una accelerazione dei processi di riproduzione e fotosintesi e producono più polline ⁹.

È infine nota l'associazione fra esposizione agli inquinanti ambientali e aumentata incidenza di asma. A tal proposito, uno studio condotto su bambini atopici ha identificato un'associazione significativa tra l'intensità del traffico veicolare intorno alle loro abitazioni e la positività degli SPT ad acari della polvere, graminacee, derivati epiteliali del gatto e alternaria ¹⁰. Il contenuto allergenico e/o la potenza allergenica potrebbero essere aumentati insieme alle concentrazioni di PM₁₀ ¹¹.

Aeroallergeni e malattie allergiche in età pediatrica

La presenza di aeroallergeni può essere facilmente rilevata sia in ambienti indoor che outdoor. Tra i primi, in ordine di importanza, gli acari della polvere e gli epiteli degli animali domestici, mentre tra gli allergeni presenti in ambiente esterno giocano un ruolo primario i pollini, sia di specie erbacee che arboree; discorso a parte meritano le muffe (*alternaria*, *Cladosporium* ed *Aspergillus*, le principali) presenti sia nel terreno che nell'aria e nell'acqua, nonché in qualunque am-

biente interno, e il cui sviluppo pare essere favorito in modo determinante oltre che da fattori climatici anche dall'inquinamento ambientale ¹². Recenti studi hanno evidenziato come le patologie da aeroallergeni siano in costante aumento in età pediatrica. Tra di esse un posto di rilievo, specie in termini di frequenza, spetta alla rinite allergica (RA). Il documento ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) definisce la rinite allergica come una patologia nasale/nasocongiuntivale la cui insorgenza è strettamente legata a uno stato infiammatorio causato da un meccanismo IgE mediato, conseguente, in genere, all'esposizione a un aeroallergene in un soggetto sensibilizzato ¹³. La RA è caratterizzata dalla presenza di congestione nasale, starnuti, prurito e rinorea, spesso associati a flogosi congiuntivale (lacrimazione, bruciore/ prurito, fotofobia); altro segno patognomonico è il cosiddetto "saluto allergico" (spinta della punta del naso in alto con la mano), che a lungo andare causa la comparsa del caratteristico solco nasale trasversale. In passato la RA veniva classificata in forme allergiche stagionali (per lo più legate ai pollini) e perenni (soprattutto da acari o da epiteli di animali). Dal 2011 le Linee Guida ARIA suggeriscono invece di classificare la RA in base sia alla durata che alla gravità dei sintomi: intermittente (se i sintomi durano meno di 4 gg la settimana o meno di 4 settimane) e persistente (se i sintomi durano più di 4 gg la settimana e per più di 4 settimane), mentre per quanto riguarda la gravità si individuano forme lievi e forme moderate gravi, sulla base di diversi parametri (sonno conservato o meno, attività quotidiane e/o scolastiche limitate o meno, sintomi più o meno fastidiosi). La diagnosi si basa essenzialmente sull'anamnesi, cui seguirà l'esame obiettivo e l'eventuale esecuzione di SPT, la cui negatività ci potrà far escludere la genesi allergica dei sintomi; solo in caso di non corrispondenza tra storia clinica e SPT sarà indicata la ricerca di IgE specifiche su siero.

Il bambino o adolescente che soffre di rinite allergica presenta inoltre un rischio maggiore di sviluppare asma bronchiale. Questo pare dipendere dalla stretta correlazione esistente tra vie aeree superiori e inferiori che fa sì che, nei soggetti affetti da RA, la "flogosi nasale" raggiunga le vie aeree inferiori attraverso meccanismi di contiguità e continuità, favorendo una iperreattività bronchiale non specifica che pare sia il *primum movens* per l'insorgere della condizione asmatica. A testimonianza di ciò, i rinitici allergici in terapia

continua e appropriata (steroidi inalatori, antistaminici di terza generazione) finiscono per avere un palese miglioramento degli eventuali sintomi asmatici concomitanti.

Al riguardo c'è da aggiungere anche come sia determinante il tipo di aeroallergene in causa, essendo ormai accertato che il bambino allergico all'acaro tende a sviluppare asma con maggiore frequenza e più precocemente rispetto all'allergico ai pollini, dove l'asma, ove si presenti, segue in genere la rinite. Anche il decorso della malattia sarà differente: l'asma da acaro di norma è una asma più severa e tende maggiormente a protrarsi in età adulta rispetto all'asma da pollini che nei bambini, oltre a essere clinicamente meno grave, risulta solitamente più tardivo.

Da ultimo ricordiamo come l'acaro della polvere, oltre a essere responsabile dell'induzione di una flogosi allergica, vada direttamente a indebolire la funzione di difesa dell'epidermide soprattutto attraverso la produzione di proteasi, rivestendo in tal modo un ruolo di primaria importanza sia nell'insorgenza che nell'aggravamento di dermatite atopica (DA), e richiedendo così l'attivazione di tutte quelle misure (coprimaterassi e copricuscino antiacaro in materiale idoneo) atte a limitarne la presenza.

Impatto dei cambiamenti climatici sulle malattie allergiche del bambino

Le complesse interazioni tra fattori climatici e inquinanti ambientali, causa di aumentata crescita di specie arboree allergeniche e produzione di pollini, possono incrementare il rischio di manifestazioni allergiche nei soggetti sensibilizzati. I possibili meccanismi alla base dell'interazione tra pollini e inquinanti comprendono il danno della mucosa delle vie aeree con compromissione della clearance mucociliare, l'aumentata permeabilità con conseguente facilitata penetrazione di allergeni, la stimolazione della risposta immunitaria con aumentata produzione di IgE. I soggetti più a rischio sembrano essere coloro i quali vivono in zone urbane, tipicamente più inquinate rispetto a quelle rurali, e dove i raggi UV favoriscono la formazione di O₃, specie in condizioni climatiche caratterizzate da alta temperatura, bassa velocità del vento e cielo terso che si osservano prevalentemente nell'area del Mediterra-

neo, in California, in America Centrale e Meridionale. L'aumentata concentrazione nell'aria di allergeni inalanti aumenta in questi soggetti il rischio di RA e asma, nonché di riacutizzazioni di malattia in forme anche gravi.

In coincidenza con il cambiamento climatico, negli ultimi decenni si è registrato un aumento della prevalenza globale di RA. Le alte temperature al di fuori della stagione estiva sono risultate significativamente associate a un'incrementata prevalenza di RA in 331.686 bambini di età scolare, sia nei maschi che nelle femmine (rispettivamente: OR 1,10, 95% CI 1,02-1,19 e OR 1,09, 95% CI 1,01-1,19)¹⁴. Più recentemente è stata descritta un'associazione significativa tra fattori climatici quali temperatura mensile media, umidità e precipitazioni e la prevalenza dei sintomi di RA intermittente e persistente in bambini e adolescenti che avevano preso parte alla Fase 3 dello studio ISAAC (International Studies of Asthma and Allergies in Childhood)¹⁵. Tali osservazioni suggeriscono che il clima è in grado di influenzare la prevalenza di disturbi nasali allergici in età pediatrica, attraverso meccanismi biologici che tuttavia non sono ad oggi del tutto chiariti. È plausibile un meccanismo indiretto mediato da fattori indoor, come l'umidità, che sono in grado di influenzare la distribuzione degli allergeni negli ambienti confinati ma è stato anche suggerito un meccanismo mediato da cambiamenti nella tipologia, nella concentrazione e nella distribuzione dei pollini.

Diversi studi hanno suggerito un'associazione tra vari fattori climatici, quali temperatura, umidità e precipitazioni, e asma. In particolare, le basse temperature nella stagione fredda sono state associate a un incremento delle visite al Pronto Soccorso in uno studio condotto su 1076 bambini asmatici¹⁶. Uno studio più recente ha dimostrato come sia le temperature fredde che quelle calde possono influenzare il rischio di accesso alle cure in emergenza per asma nei bambini. In particolare, i risultati mostravano che i bambini di sesso maschile erano maggiormente suscettibili al caldo (RR 2,11, 95% CI 1,38-3,21), mentre quelli di età ≤ 4 anni erano più suscettibili al freddo (RR 1,56, 95% CI 0,97-2,52), sottolineando l'effetto dannoso delle temperature estreme sul rischio di asma in età pediatrica¹⁷. Uno studio successivo ha dimostrato che l'esposizione a precipitazioni estreme soprattutto durante la stagione estiva si associa ad aumentato rischio di ricovero per asma in età prescolare (OR 1,20, 95% CI

1,05-1,37) ¹⁸. Sono state inoltre riportate associazioni tra l'occorrenza di temporali e asma: il cosiddetto "thunderstorm asthma" indica infatti il broncospasmo che si sviluppa a seguito di un temporale durante la stagione pollinica, quando i granuli di polline si concentrano a livello del suolo e, in seguito alla rottura per shock osmotico, rilasciano particelle allergeniche che possono essere inalate favorendo la riacutizzazione dei sintomi di asma nei soggetti affetti da pollinosi ¹⁹. La valutazione degli effetti dei fattori climatici sulla DA è stata oggetto di numerosi studi. Una survey condotta su 2501 bambini e adolescenti ha dimostrato che le alte temperature erano uno dei principali fattori scatenanti le riacutizzazioni di malattia e venivano riportate nel 39% dei partecipanti affetti ²⁰. In un successivo studio su bambini di età 4-13 anni con DA grave, è stato osservato che lo SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis) diminuiva significativamente nei bambini che trascorrevano un periodo di almeno 4 settimane in regioni a clima subtropicale rispetto a quelli che risiedevano in zone a temperatura fredda/subartica. Contestualmente negli stessi bambini si osservavano significativi miglioramenti della qualità della vita e riduzione della colonizzazione batterica cutanea da *S. aureus* ²¹. Infine, uno studio su 28.394 bambini di età scolare ha riportato significative differenze nella prevalenza di DA nel contesto delle tre regioni climatiche considerate: atlantica, 32,9%; mediterranea, 28,3% e continentale, 31,2%. La DA risultava inoltre essere positivamente associata con le precipitazioni e l'umi-

dità e negativamente associata con la temperatura e il numero di ore soleggiate, suggerendo come la prevalenza della malattia possa essere influenzata da fattori climatici e meteorologici ²².

Conclusioni

Il cambiamento climatico rappresenta una delle più temibili minacce per l'ambiente e per la salute dell'uomo. L'incremento delle temperature e dei livelli di CO₂ favoriscono la crescita dei pollini e sono associati a un aumento della prevalenza di allergie respiratorie. In particolare, esposizioni ambientali avverse nell'infanzia possono aumentare il rischio di RA e asma nelle epoche successive della vita. Contrastare l'inquinamento atmosferico e il cambiamento climatico rappresenta pertanto un impegno non più derogabile. L'integrazione delle misure di mitigazione dei cambiamenti climatici nelle politiche nazionali e la sensibilizzazione delle Istituzioni rispetto alle strategie di adattamento e riduzione dell'impatto (Fig. 1) devono quindi considerarsi obiettivi prioritari in tema di sanità pubblica. Le misure volte a contenere il degrado ambientale devono tener conto della peculiare vulnerabilità dei bambini al fine di proteggerli efficacemente da esposizioni nocive con conseguenze potenzialmente irreversibili sulla salute.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.



Figura 1. Cambiamenti climatici: strategie di mitigazione e adattamento.

Bibliografia

- ¹ De Gironimo V, Cristofolini F, Borney F, et al. The Italian network POLLnet: the database as background to detect airborne pollen trends and investigate climate change effects. ICA 2018 11TH International Congress on Aerobiology, 3-7 September 2018 Parma, Italy, 92.
- ² Ziello C, Sparks TH, Estrella N, et al. Changes to airborne pollen counts across Europe. *PLoS One* 2012;7:e34076.
- ³ Turner BL, Lambin EF, Reenberg A. The emergence of land change science for global environmental change and sustainability. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007;104:20666-71.
- ⁴ Sofia G, Emma T, Veronica V, et al. Climate change: consequences on the pollination of grasses in Perugia (Central Italy). A 33-year-long study. *Int J Biometeorol* 2017;61:149-58.
- ⁵ Sposato M, Liccardi G, Russo M, et al. Cypress pollen: an unexpected major sensitizing agent in different regions of Italy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2014;24:24-8.
- ⁶ Bonfiglio T, Orlandi F, Ruga L, et al. Climate change impact on the Olive pollen season in Mediterranean areas of Italy: air quality in late spring from an allergenic point of view. *Environ Monit Assess* 2013;185:877-90.
- ⁷ Lake IR, Jones NR, Agnew M, et al. Climate change and future pollen allergy in Europe. *Environ Health Perspect* 2017;125:385-91.
- ⁸ Beck I, Jochner S, Gilles S, et al. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen. *PLoS One* 2013;8:e80147.
- ⁹ D'Amato G, Holgate ST, Pawankar T, et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J* 2015;8:25.
- ¹⁰ Hansel AL, Rose N, Cowie CT, et al. Weighted road density and allergic disease in children at high risk of developing asthma. *PLoS One* 2014;9:e989.
- ¹¹ Butters J, Prank M, Sofiev M, et al. Variation in the group 5 grass pollen allergen content of airborne pollen in relation to geographic location and time in season. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:87-95.e86.
- ¹² Wall J, O'Neill NR, Rogers CA, et al. Elevated atmospheric carbon dioxide concentrations amplify *Alternaria alternata* sporulation and total antigen production. *Environ Health Perspect* 2010;118:1223-8.
- ¹³ Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
- ¹⁴ Lee YL, Shaw CK, Su HJ, et al. Climate, traffic-related air pollutants and allergic rhinitis prevalence in middle-school children in Taiwan. *Eur Respir J* 2003;21:964-70.
- ¹⁵ Fuertes E, Butland BK, Ross Anderson H, et al; ISAAC Phase Three Study Group. Childhood intermittent and persistent rhinitis prevalence and climate and vegetation: a global ecologic analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:386-92.e9.
- ¹⁶ Garty BZ, Kosman E, Ganor E, et al. Emergency room visits of asthmatic children, relation to air pollution, weather, and airborne allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:563-70.
- ¹⁷ Xu Z, Huang C, Hu W, et al. Extreme temperatures and emergency department admissions for childhood asthma in Brisbane, Australia. *Occup Environ Med* 2013;70:730-5.
- ¹⁸ Soneja S, Jiang C, Fisher J, et al. Exposure to extreme heat and precipitation events associated with increased risk of hospitalization for asthma in Maryland, U.S.A. *Environ Health* 2016;15:57.
- ¹⁹ D'Amato G, Annesi Maesano I, Molino A, et al. Thunderstorm-related asthma attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1786-7.
- ²⁰ Williams JR, Burr ML, Williams HC. Factors influencing atopic dermatitis—a questionnaire survey of schoolchildren's perceptions. *Br J Dermatol* 2004;150:1154-61.
- ²¹ Byremo G, Rød G, Carlsen KH. Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy* 2006;61:1403-10.
- ²² Suárez-Varela MM, García-Marcos Álvarez L, Kogan MD, et al. Climate and prevalence of atopic eczema in 6- to 7-year-old school children in Spain. ISAAC phase III. *Int J Biometeorol* 2008;52:833-40.