

Concomitanza degli allergeni nelle affezioni broncopolmonari

Patrizia Iacovacci, Carlo Pini

~~Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate~~

Nel frattempo è cambiata la nostra affiliazione, che ora si chiama

“Centro per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici (CRIVIB)”

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Cenni sulla prevalenza delle patologie allergiche

Le patologie da allergia sono in continuo aumento in tutto il mondo, in particolare in quelle aree a più alta industrializzazione. Sebbene questa tendenza sia chiaramente dimostrata da numerosi studi internazionali, dati epidemiologici precisi non sono tuttora disponibili. Una stima abbastanza precisa indica che almeno un 20-25% della popolazione mondiale soffre di allergie, e di questi almeno un terzo presenti manifestazioni asmatiche di varia severità. Inoltre, stime relative al nostro paese indicano che circa 10.000.000 di Italiani soffrono di allergia, 5.000.000 dei quali soffrono di asma, con un aumento della frequenza di quest'ultima di quasi il 100% negli ultimi vent'anni. Di grande allarme è l'indicazione che anche nei bambini le patologie da allergia sono in costante aumento, anche se tale aumento non è ben quantificabile perché mancano dati completi recenti da confrontare con quelli ottenuti in studi controllati nel 1995 da una analisi multicentrica denominata “Progetto SIDRIA” (1993-94) e che indicavano nel valore del 10% la percentuale di soggetti (bambini e ragazzi) con asma chiaramente diagnosticata e nel valore del 25% la percentuale di soggetti con sintomi asmatici (sibili/fischi).

Allergie e manifestazioni patologiche

L'allergia è una patologia ad eziologia multifattoriale, caratterizzata da una iperreattività immunitaria specifica verso sostanze eterologhe (allergeni), innocue per i soggetti normali.

Lo sviluppo dell'allergia è determinato da una combinazione di cause ereditarie ed ambientali, in alcuni casi con concomitanza di eventi infettivi.

Nonostante gli intensi studi, le cause che sono alla base della insorgenza di tale patologia rimangono a tutt'oggi poco chiare. A livello immunitario è stato dimostrato uno sbilanciamento nelle sottopopolazioni di cellule T a favore delle cellule TH2 con concomitante produzione di IL-4.

Le manifestazioni patologiche delle allergie possono essere tra le più svariate e comprendono: allergopatie respiratorie (rinite allergica, affanno, tosse, broncospasmo, asma bronchiale), congiuntivite, oculorinite, dermatite atopica, sindrome orticaria/angioedema, manifestazioni a carico dell'apparato gastrointestinale (sindrome orale allergica, crampi, vomito, diarrea) e shock anafilattico.

In questa relazione verranno sviluppati gli aspetti più importanti relativi alle allergopatie respiratorie che sono, tra l'altro, causa di asma bronchiale.

Allergeni, diagnosi e terapia

Prima di valutare più in dettaglio il ruolo degli allergeni nella induzione delle affezioni broncopolmonari, diamo una definizione di “allergene”. L'allergene è una sostanza che, in seguito a particolari condizioni di esposizione, ha la capacità di indurre la produzione di IgE con concomitante sensibilizzazione allergica. Attualmente, sia per la diagnosi che per la immunoterapia specifica, vengono utilizzati estratti allergenici che consistono in miscele

altamente eterogenee di molecole allergeniche e non, e sono ottenuti direttamente dalla fonte di interesse (pollini, acari, muffe, derivati epidermici animali, alimenti ecc.).

Sulla base delle conoscenze sui meccanismi patogenetici delle malattie allergiche e del ruolo preminente svolto dagli anticorpi IgE, la diagnosi di queste patologie si basa su due momenti fondamentali: l'anamnesi clinica effettuata dallo specialista allergologo e la determinazione delle IgE specifiche prodotte dai soggetti sensibili, mediante saggi *in vivo* e *in vitro*. Le metodologie diagnostiche *in vivo* comprendono le prove cutanee (*Skin Prick Test*) e i test di provocazione. Le prove diagnostiche *in vitro*, invece, si basano sulla determinazione delle IgE sieriche specifiche verso singoli allergeni, mediante saggi immunologici disponibili in commercio basati sul principio del “*Radio-Allergo-Sorbent-Test*” (RAST) sviluppato agli inizi degli anni '80 e delle sue varianti più recenti (Deinhofer *et al*, 2004; Ebo *et al*, 2004).

L'immunoterapia allergene-specifica (ITS) costituisce l'unica strategia terapeutica che agisce sui meccanismi patogenetici delle sindromi allergiche sostenute da immunoreazioni IgE-mediate, la cui diagnosi eziologica appaia documentata da test cutanei positivi e/o da test sierologici dimostranti la presenza di IgE specifiche. L'ITS viene considerata contemporaneamente un trattamento a carattere preventivo verso la progressione della gravità dei sintomi, ed una terapia specifica per il trattamento delle sindromi cliniche già instaurate (WHO Position Paper, 1998).

Lo schema terapeutico prevede generalmente la somministrazione per via sottocutanea di un estratto allergenico a dosi crescenti, seguita poi dal trattamento a dosi costanti, che ripetono periodicamente la dose massima tollerata. E' necessario però sottolineare che nel corso dell'ITS possono verificarsi reazioni indesiderate, dovute all'azione locale dell'allergene (reazioni locali) o conseguenti al suo passaggio in circolo (reazioni a carico di organi e apparati, reazioni generalizzate o sistemiche). La necessità di effettuare l'ITS in condizioni controllate, da parte di personale medico specializzato, riducendo al minimo i fattori di rischio, è stata più volte raccomandata dalle Autorità Sanitarie Nazionali ed Europee e dalle Società Scientifiche competenti (WHO Position Paper, 1998). Proprio per ridurre la frequenza e l'entità degli effetti indesiderati sono state recentemente introdotte e sperimentate con successo vie di somministrazione diverse dalla classica via sottocutanea, attraverso i tessuti mucosali, come la via orale, sublinguale, inalatoria nasale o bronchiale.

La terapia antiinfiammatoria aspecifica si basa essenzialmente sull'utilizzo di tre classi di farmaci: Antistaminici, Corticosteroidi, Sodio Cromoglicato e composti analoghi, tendenti ad influire sui vari momenti patogenetici che, dalla penetrazione dell'allergene nell'organismo fino al rilascio dei mediatori chimici e alla loro azione sulle cellule bersaglio, portano allo scatenamento della sintomatologia.

Allergeni, patologie broncopolmonari e virus

Numerosi studi hanno messo in evidenza una stretta associazione tra l'atopia (ossia l'essere geneticamente predisposti all'allergia), l'esposizione agli allergeni e le affezioni broncopolmonari quali l'asma. La relazione dose-risposta fra l'esposizione, la sensibilizzazione e lo sviluppo di affezioni broncopolmonari è molto complessa poiché possono intervenire contemporaneamente una serie di altri fattori cosiddetti “induttivi”, per lo più di origine ambientale, tra cui i virus che infettano ed arrecano disturbi alle vie respiratorie.

Per esempio, è stato dimostrato che soggetti con infezioni respiratorie virali acute (virus respiratorio sinciziale), in presenza di un quadro predisponente la reazione allergica, possono sviluppare sensibilizzazione allergica (aumento dei livelli di IgE sieriche) ed asma (Pérez-Yarza GE *et al*, 2007), situazione che del resto richiede ancora una completa ed approfondita verifica. Un altro aspetto importante per quanto riguarda il rapporto fra l'esposizione agli allergeni e lo sviluppo delle patologie allergiche è la soglia di esposizione. La soglia di esposizione allergenica per la sensibilizzazione (produzione di IgE specifiche) può essere diversa da soggetto a soggetto. Inoltre, pazienti con asma allergico possono avere una differente soglia di

esposizione agli allergeni in corrispondenza della quale sviluppano attacchi di asma. È comunque certo che una esposizione ripetuta, quale quella attribuibile agli allergeni perenni, anche a basse dosi può determinare un aumento della iperreattività bronchiale in soggetti asmatici ed indurre sintomi permanenti.

Anche se attualmente esistono delle controversie sulla responsabilità primaria che possono avere gli allergeni nell'aumentare il rischio di sviluppare asma, un aspetto ormai dimostrato è il ruolo che essi hanno nell'indurre una esacerbazione della patologia respiratoria in pazienti sensibilizzati (Nelson HS *et al*, 2000). Anche in questo caso, una esposizione ripetuta, di nuovo essenzialmente dovuta agli allergeni perenni, può causare un peggioramento della iperreattività bronchiale e persistenza dei sintomi.

Da una serie di studi epidemiologici recenti è inoltre emerso che gli allergeni e i virus possono agire in concomitanza per esacerbare l'asma suggerendo che l'esposizione domestica agli allergeni agisce in sinergia ai virus nei pazienti sensibilizzati, aumentando il rischio di ricoveri ospedalieri (Murray CS *et al*, 2006).

Allergeni perenni

Gli *allergeni perenni* responsabili della induzione delle patologie allergiche sono soprattutto gli allergeni "indoor" che sono presenti, con concentrazioni più o meno variabili, tutto l'anno. L'esposizione agli allergeni indoor, diffusi negli ambienti confinati quali, ad esempio, case, scuole, uffici e mezzi di trasporto, è legata al cambiamento dello stile di vita delle popolazioni che vivono nei paesi industrializzati. Il tempo trascorso negli ambienti indoor è aumentato enormemente in questi ultimi anni (Platts-Mills TA *et al*, 1995).

Gli allergeni indoor più comuni possono essere così raggruppati: Acari (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *D. farinae*), Mammiferi (derivati epidermici animali di *Felis domesticus* e *Canis familiaris*), Scarafaggi (es. *Blattella germanica* e *Periplaneta americana*), Miceti (*Aspergillus spp*, *Penicillium spp*, *Alternaria spp*).

Acari

Nell'ambito degli acari, soprattutto due specie sono rappresentate nell'ambiente e sono state di fatto maggiormente studiate: il *Dermatophagoides pteronyssinus* e il *Dermatophagoides farinae*. Da un punto di vista pratico, la reattività crociata tra le due specie è così elevata che le due fonti allergeniche sono sostanzialmente non distinguibili. La caratterizzazione degli allergeni da acaro ha consentito di capire come alle fonti propriamente associate all'acaro *per se* vadano associate le feci che l'acaro stesso libera nell'ambiente e che mostrano un elevato contenuto di molecole allergenicamente importanti. Gli acari, unitamente alle loro spoglie ed escrementi sono abbondanti in materassi, poltrone, tappeti ed altre suppellettili domestiche, ma sono comunemente riscontrati anche in ambienti di lavoro. Si possono così verificare anche negli uffici quei fattori favorevoli allo sviluppo e la diffusione di allergeni da acaro tipici delle abitazioni. Gli allergeni cosiddetti "maggiori" delle specie *Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*, sono Der p 1 e Der f 1, glicoproteine presenti essenzialmente nelle feci, Der p 2 e Der f 2, estratte dal corpo dell'acaro. Pur non essendo ancora disponibili valori soglia di esposizione per gli acari, vengono considerati i limiti proposti dal 3rd *International Workshop on Indoor Allergens and Asthma* e, cioè, 2µg di allergene del gruppo 1 (Der p 1 o Der f 1) per grammo di polvere, quali valori teorici soglia per la sensibilizzazione allergica, e 10µg/grammo di polvere, per l'insorgenza di attacchi acuti di asma (Platts-Mills TA *et al*, 1997).

Appare evidente dai dati di letteratura che i dermatofagoidi costituiscono la fonte principale ma non unica degli allergeni afferenti alla categoria degli acari. Essi sono infatti definiti anche acari maggiori, a fronte di un gruppo di acari minori quali l'*Euroglyphus maynei*, la *Blomia tropicalis* e il *Lepidoglyphus destructor*.

Mammiferi

Le fonti principali che sono responsabili di affezioni broncopolmonari possono essere riassunte nel breve elenco che segue:

- *Felis domesticus*
- *Canis familiaris*
- *Mus musculus*
- *Rattus norvegicus*

Ovviamente, le prime due fonti, il gatto e il cane, sono molto diffuse soprattutto perchè legate ad alcune abitudini di vita spesso non facilmente modificabili, come appunto quella di avere un animale in ambiente domestico.

In alcuni Paesi europei, le allergie dovute a derivati epidermici di animali domestici hanno spesso una maggiore rilevanza clinica rispetto a quelle dovute agli acari (Perzanowski *et al*, 1999). In modo particolare Fel d 1, l'allergene maggiore del gatto, si è rivelato tra i più potenti allergeni responsabili di attacchi acuti di asma. Per questi allergeni non esistono livelli soglia ben definiti, ma sono stati suggeriti i valori compresi tra 2 e 8µg/g di Fel d 1 come importanti per la sensibilizzazione allergica e superiori a 10µg/g per lo sviluppo di attacchi acuti di asma (Raunio *et al*, 1998). Il Fel d 1 viene prodotto dalle ghiandole sebacee e dalle cellule epiteliali squamose del gatto, si accumula sui peli, e poiché aderisce facilmente al vestiario, può essere trasportato dall'uomo anche in ambienti in cui il gatto non è presente. Aderisce facilmente anche a tappeti, divani e tappezzeria.

Per quanto riguarda l'allergene maggiore del cane, Can f 1, in letteratura non esistono molte informazioni sulla prevalenza poiché il kit per la misura quantitativa dell'allergene maggiore è disponibile sul mercato da meno tempo rispetto al Fel d 1 (Simplicio EC *et al*, 2007). Dai dati che attualmente sono disponibili appare evidente che tale allergene, al pari del Fel d 1, può indurre attacchi acuti di asma (Platts-Mills TA *et al*, 2007). Il Can f 1 è presente sul pelo, forfora e saliva del cane. Molto spesso la patologia allergica causata da tale fonte allergenica non viene messa in evidenza a causa degli estratti diagnostici ancora poco standardizzati.

Scarafaggi

Due sono le specie di blatte che sono state più studiate nel mondo, la *Blattella germanica* e la *Periplaneta americana*. Le blatte sono state riconosciute responsabili di una elevata percentuale di asma in forma severa, caratterizzata da elevati livelli di IgE. La diagnosi di tale allergia è altamente influenzata dalla qualità non elevata degli estratti disponibili in commercio, che soffrono soprattutto di problemi di stabilità. Anche per questo motivo, la caratterizzazione degli allergeni delle blatte ha visto un forte impegno da parte di numerosi gruppi, che hanno decisamente perseguito l'obiettivo di clonare e ottenere in forma purificata tutti i maggiori allergeni delle due specie di blatte. Sia in funzione della attività di caratterizzazione dell'estratto utilizzato per la diagnosi che allo scopo di standardizzare le varie preparazioni, numerosi gruppi hanno anche sviluppato anticorpi monoclonali che si sono rivelati utili, tra l'altro, per identificare e quantizzare il livello di contaminazione ambientale a livello dell'allergene individuale anche in apparente assenza dell'insetto.

Le blatte rappresentano una significativa fonte di allergeni soprattutto negli edifici con scarso livello igienico (Custovic *et al*, 1998) ma, in Italia, il fenomeno della sensibilizzazione è ancora in fase di valutazione. Oltre ad essere veicoli di virus (epatite A), batteri (*Salmonella*, *Vibrio cholerae*), protozoi (amebe, *Giardia*), le blatte sono fonti di allergeni importanti quali il Bla g 2 e il Bla g 1 estratti dal corpo, dalla saliva e dalle feci dell'insetto. Generalmente sono molto attive durante la notte e sono diffuse soprattutto in cucine, mense, magazzini, supermercati, stive di navi.

Miceti

Nell'ambito dei miceti, una distinzione comunemente adottata è quella che prevede due gruppi, i miceti atmosferici e i miceti domestici. Tra i primi, di un certo rilievo l'*Alternaria spp* e il

Cladosporium spp, con un andamento prevalentemente stagionale, ubiquitari sul terreno insieme ad altri miceti minori. Tra i secondi, che ovviamente possono includere anche *Alternaria spp* e *Cladosporium spp* penetrati in ambienti confinati, di grande rilievo è l'*Aspergillus spp* e più raramente il *Penicillium spp*.

Nell'ambito dei Miceti in genere, occorre segnalare che la patologia broncopolmonare che essi causano (Aspergillosi Broncopolmonare Allergica) è spesso di difficile diagnosi da un punto di vista allergologico a causa della qualità in genere non ottimale delle preparazioni predisposte per la diagnosi stessa, effettuata mediante test cutanei (*Skin Prick Test*).

Esistono inoltre anche *allergeni indoor occasionali*, cioè tipicamente outdoor ma capaci di accumularsi in ambienti confinati complicando la valutazione dell'intero fenomeno. Due aspetti associati agli allergeni occasionali "indoor" sono importanti. Il primo aspetto è che l'allergene occasionale "indoor", ad esempio il polline, caratterizzato da un definito periodo temporale di importanza clinica quando presente all'esterno, potrebbe estendere anche di molto tale fascia temporale quando occasionalmente immagazzinato in ambiente "indoor" appunto perché artificialmente mantenuto in elevate concentrazioni per lungo tempo. Il secondo aspetto, conseguenza di questo, è che l'esame anamnestico del paziente potrebbe risultarne influenzato al punto tale da produrre una diagnosi non appropriata del tipo di sensibilizzazione.

Prevenzione

In una revisione sulla profilassi ambientale la *prevenzione primaria* viene definita come la rimozione dei fattori di rischio prima che inducano lo sviluppo della patologia allergica, la *prevenzione secondaria* come diagnosi e terapia effettuate più precocemente possibile rispetto allo sviluppo della patologia allergica ed infine la *prevenzione terziaria* come la limitazione degli effetti della patologia stessa, ad esempio, mediante una idonea terapia (Gore C *et al*, 2003). Per tutti e tre i livelli di prevenzione la rimozione dei fattori di rischio è un aspetto fondamentale.

Per rimuovere i fattori di rischio è certamente necessario effettuare una bonifica ambientale mirata alla riduzione della carica allergenica. D'altra parte, per effettuare la bonifica ambientale è importante identificare, mettere a punto e convalidare idonei metodi di misurazione degli allergeni.

Sicuramente, la messa a punto dei metodi di misurazione degli allergeni indoor è fondamentale anche in tutti i casi in cui si intende valutare il ruolo degli allergeni nella induzione o nella esacerbazione di patologie allergiche.

Valutazione del rischio

Per valutare il rischio si deve operare a tre livelli:

1. Monitoraggio ambientale
2. Valutazione del contenuto allergenico del campione
3. Relazione esposizione-sensibilizzazione ed esposizione-scatenamento dei sintomi

La valutazione del rischio allergeni (Frusteri L *et al*, 2001) in ambienti di lavoro indoor non può prescindere da procedure rigorose e standardizzate che vanno dalla raccolta del campione al dosaggio dei singoli allergeni. Il campionamento degli allergeni può essere effettuato mediante la raccolta di campioni delle polveri sedimentate oppure del particolato aerodisperso. Il dosaggio dei singoli allergeni in tali campioni consente di ottenere indici di esposizione esprimibili, rispettivamente, in termini di μg di allergene per grammo di polvere ($\mu\text{g/g}$) o μg di allergene per m^3 di aria ($\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Il monitoraggio del particolato aerodisperso è influenzato dal fatto che la persistenza degli allergeni nella frazione inalabile varia in funzione sia della forma e delle dimensioni delle

particelle in cui sono contenuti ($10 \div 40 \mu\text{m}$ per acari e blatte, inferiori ai $5 \mu\text{m}$ per gatto e cane) che della turbolenza dell'aria, per cui rimangono in sospensione per un periodo di tempo differente.

In letteratura, finora, il metodo di campionamento più utilizzato prevede la raccolta delle polveri su superficie, che può essere effettuata secondo modalità diverse ed avere un grande impatto sui risultati finali. E' importante, dunque, scegliere la procedura in base allo scopo prefissato, che può essere, ad esempio, lo studio della qualità allergenica della polvere (molto utile nel valutare il rischio in un determinato ambiente) o l'esposizione totale agli allergeni. Nel primo caso l'analisi viene standardizzata per unità di peso e i risultati espressi come μg di allergene/g di polvere; nel secondo caso, viene standardizzata per unità di superficie e tempo, ed espressa in termini di μg o ng di allergene/ m^2/minuto . Negli studi epidemiologici sembra più idoneo esprimere il dato in termini di unità di peso/g di polvere; nel caso, invece, si vogliono verificare i risultati di determinati programmi di controllo, appare più opportuno esprimersi in termini di μg per unità di superficie.

In quanto ai campionatori, ci si può avvalere di aspirapolveri alle quali vengono di volta in volta inseriti speciali "dust-trap", ricettacoli per la polvere provvisti di filtri. Per quanto riguarda la misurazione degli allergeni indoor, i test più riproducibili e specifici sono quelli che si avvalgono dell'uso di anticorpi monoclonali e consentono di effettuare sia un'analisi qualitativa sia quantitativa. In base a quanto espresso precedentemente, risulta necessario, ai fini della valutazione del rischio, approfondire le problematiche relative al campionamento e alle tecniche per il dosaggio degli allergeni al fine di stabilire dei criteri analitici rigorosi.

Il dosaggio degli allergeni indoor permette, come accennato in precedenza, di stabilire la relazione esposizione-sensibilizzazione ed esposizione-scatenamento dei sintomi. In prima analisi si valuta accuratamente la concentrazione dei singoli allergeni presenti in un ambiente selezionato (ad esempio un ufficio) registrando allo stesso tempo anche i dati ambientali (temperatura ed umidità relativa). Contemporaneamente, personale specializzato può effettuare un'analisi accurata dei soggetti che permangono un certo numero di ore nell'ambiente selezionato, con lo scopo di stabilire se esiste una relazione tra l'esposizione a tali allergeni e una eventuale sensibilizzazione e/o scatenamento ed esacerbazione della patologia allergica. Ovviamente l'analisi è molto complessa soprattutto per quanto riguarda la sensibilizzazione (che si valuta mediante skin-prick test e dosaggio degli anticorpi IgE specifici), poiché la sensibilizzazione non necessariamente è avvenuta nel luogo che si sta esaminando, dal momento che un individuo difficilmente permane tutto il giorno nello stesso ambiente indoor. È invece più facile valutare se la carica allergenica presente nel luogo in esame può essere causa dello scatenamento e/o esacerbazione della patologia allergica.

Ad oggi è possibile esaminare i seguenti allergeni grazie alla disponibilità di kit "ad hoc" disponibili sul mercato:

- Acari: Der f 1, Der p 1, Mite group 2, Blo t 5
- Mammiferi: Fel d 1, Can f 1, Rat n 1, Mus m 1
- Blatte: Bla g 1, Bla g 2
- Muffe: Asp f 1, Alt a 1

In tale contesto e da tale esigenza nasce il nostro studio, avente lo scopo di focalizzare meglio la questione allergeni indoor e di riuscire ad effettuare opportunamente la valutazione del rischio nelle svariate tipologie di ambienti lavorativi confinati.

Analisi degli allergeni indoor in uffici e laboratori

Lo studio è stato avviato in alcuni uffici e in alcuni laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità, nei quali, sia per le particolari condizioni microclimatiche, sia per la lunga permanenza dei lavoratori, si possono verificare situazioni di rischio molto simili a quelle domestiche, già

ampiamente documentate in letteratura. Obiettivo principale è stato quello di valutare la “qualità allergenica” delle polveri campionate, mediante: 1) analisi qualitativa e quantitativa degli allergeni Der p 1, Der f 1, Mite group 2 (Der p 2, Der f 2), Fel d 1; 2) analisi qualitativa e quantitativa degli allergeni del latex (Hev b 5 ed Hev b 6.02). Per effettuare tali dosaggi sono stati utilizzati kit della ditta Indoor biotechnologies, disponibili in commercio. I campioni di polvere sono stati raccolti in 24 laboratori ed in 36 uffici. Da tale studio è emerso che l’allergene più diffuso è il Fel d 1, presente nel 58.3% degli uffici e nel 77.8% dei laboratori, con concentrazioni allergeniche molto alte, in alcuni casi ben al di sopra della soglia di sensibilizzazione e di scatenamento di sintomi quali l’asma (media geometrica delle concentrazioni allergeniche nei laboratori: 7.74 µg/g; media geometrica delle concentrazioni allergeniche negli uffici: 4.84 µg/g). Inoltre, mediante un modello di regressione logistica multivariata è stato messo in evidenza che esiste un’associazione tra l’asma allergico (di cui i soggetti che lavorano in questi ambienti hanno dichiarato di soffrire) e l’esposizione all’allergene Fel d 1. Tali dati ci hanno permesso di concludere che l’esposizione all’allergene maggiore del gatto può rappresentare un rischio per le persone che lavorano in questi ambienti.

Il nostro studio, insieme ad una serie di dati presenti in letteratura (Brunetto B *et al*, 2008; Giovannangelo M *et al*, 2006), permette di concludere che effettivamente esiste un rapporto fra l’esposizione al Fel d 1 e la patologia asmatica. In conclusione, appare evidente che, per ridurre il rischio di esposizione all’allergene del gatto, è strettamente necessaria una bonifica ambientale che introduca misure di controllo ambientali più specifiche e vigorose.

Riferimenti bibliografici

- **Brunetto B, Brescianini S, Barletta B, Butteroni C, Rotondi D, Masciulli R, Malaguti Aliberti L, Pini C, Di Felice G, Iacovacci P** (2008). Exposure to indoor allergens and association with allergy symptoms of employees in a work environment. Sottomesso per la pubblicazione.
- **Custovic A, Fltecher A., Pickering A et al.** (1998). Domestic allergens in public places III: house dust mite, cat, dog and cockroach allergen in Britain hospitals. *Clin Exp All*; 28: 53-59.
- **Deinhofer K, Sevcik H, Balic N, Harwanegg C, Hiller R, Rumpold H, et al** (2004). Microarrayed allergens for IgE profiling. *Methods*; 32: 249-254.
- **Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, Schuerweght LS, De Clerck LS, Stevens WJ** (2004). In vitro allergy diagnosis: should we follow the flow? *Clin Exp Allergy*; 34: 332-339.
- **Frusteri L, Iacovacci P, Novi C, Di Felice G, Pini C, Maroli M, d’Angelo R** (2001). Allergeni di origine biologica: risultati preliminari di un confronto tra ambienti domestici ed uffici. *G Ital Med Lav Erg*; 23:3,351.
- **Giovannangelo M, Gehring U, Nordling E, Oldenwening M, de Wind S, Bellander T, Almqvist C, Heinrich J, Hoek G, Brunekreef B** (2006). Childhood cat allergen exposure in three European countries: The AIRALLERG study. *Sci Total Environ*; 1: 369(1-3):82-90.
- **Gore C, Custovic A.** Primary and secondary prevention of allergic airway disease. *Paediatr Respir Rev*; 4: 213-224.
- **Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, Custovic A** (2006). Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: Virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax*; 61:376-382.
- **Nelson HS** (2000). The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. *J Allergy Clin Immunol*; 105: S628-632.

- **Pérez-Yarza EG, Moreno A, Làzaro P, Mejias A, Ramilo O** (2007). The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J*; 26(8): 733-739.
- **Perzanowsky MS, Ronmark E, Nold B et al** (1999). Relevance of allergens from cats and dogs to asthma in the northernmost province of Sweden: schools as a major site of exposure. *J All Clin Immunol*; 103(6):1018-1024.
- **Platts-Mills TA, Sporik R, Ingram JM, Honsinger R** (1995). Dog and cat allergens and asthma among school children in Los Alamos, New Mexico, USA: altitude 7,200 feet. *Int Arch Allergy Immunol*; 107: 301-303.
- **Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD** (1997). Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol*; 100: S2-24.
- **Platts-Mills TA, Leung DYM, Schatz M** (2007). The role of Allergens in Asthma. *Am Fam Physician*; 76:675-680.
- **Raunio P, Pasanen AL, Reiman M, Virtanen T** (1998). Cat, dog, and house-dust mite allergen levels of house dust in Finnish apartments. *Allergy*; 53: 195-199.
- **Simplicio EC, Silva DAO, Braga IA, Sopelete MC, Sung SJ, Taketomi EA** (2007). Mite and Pet allergen exposure in hotels in Uberlandia, Midwestern, Brazil. *Indoor Air*; 17: 278-283.
- **WHO Position Paper** (1998). Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. J. Bousquet, Lockey RF, Malling HJ eds. *Allergy*; 53 (Suppl. 44).