

P. Carrer¹, G. Moscato²

Inquinamento biologico e allergopatie

¹ Dipartimento di Medicina del Lavoro, Sezione Ospedale L. Sacco, Università degli Studi di Milano

² Servizio Autonomo di Allergologia e Immunologia Clinica, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

RIASSUNTO. Gli acari della polvere, gli animali domestici e microrganismi come funghi e batteri producono i principali allergeni indoor. Le malattie correlate alla presenza di questi allergeni sono una problematica di crescente rilevanza in sanità pubblica ed anche in medicina del lavoro. Tali allergeni, infatti, sono presenti diffusamente negli ambienti domestici ed anche in edifici pubblici ed in edifici ad uso ufficio. In particolare indagini eseguite in Italia in edifici ad uso ufficio hanno evidenziato concentrazioni misurabili di allergeni indoor in una larga parte di questi edifici e, in alcuni casi, le concentrazioni sono risultate superiori ai valori di rischio per lo sviluppo di sensibilizzazione allergica o di sintomi in pazienti allergici. Gli effetti sulla salute correlati alla esposizione ad allergeni indoor comprendono principalmente quadri asmatici e di rinocongiuntivite sostenuti da reazioni di tipo IgE-mediate che si manifestano in individui geneticamente predisposti. L'esposizione ad agenti biologici può, inoltre, determinare quadri di alveolite allergica estrinseca o episodi quali il cosiddetto "malessere del lunedì" o "febbre da umidificatore" causati da umidificatori contaminati. La valutazione dei livelli indoor di allergeni presenta metodiche standardizzate e può essere utile per la diagnosi di una malattia e per la gestione di singoli pazienti allergici o, in studi di gruppo, per valutare il rapporto tra i livelli indoor dell'antigene e gli effetti sulla salute o per valutare a fini di prevenzione le concentrazioni di allergeni presenti in edifici pubblici o privati.

Parole chiave: inquinamento biologico, allergeni indoor, allergopatie.

ABSTRACT. www.gimle.fsm.it

BIOLOGICAL POLLUTION AND ALLERGIC DISEASES. House dust mites, pets, microorganisms such as fungi and bacteria are the main causes of indoor allergens. The diseases correlated to the presence of these allergens are of increasing importance in public health as well as in occupational medicine. Indoor allergens are widespread in residential buildings as well as in public and in office buildings. Surveys conducted in Italian office buildings demonstrated detectable allergen concentrations in most of these buildings. In some cases, the concentrations were higher than the proposed risk threshold for allergenic sensitisation or for the elicitation of symptoms in allergic individuals. The health effects of exposure to indoor allergens mainly include allergic asthma and rhinoconjunctivitis caused by IgE reactions in predisposed subjects. Moreover, exposure to indoor biological agents can cause extrinsic allergic alveolitis or other effects such as the so-called "humidifier fever" due to contaminated humidifiers. Standardized methods for the measurement of indoor allergen levels are available, and may be useful for the diagnosis and treatment of individual allergic patients or for group studies in order to evaluate the relationship between allergen indoor levels and health effects or to assess indoor allergen levels in private or public buildings for preventative purposes.

Key words: biological pollution, indoor allergens, allergic diseases.

Inquinamento biologico degli ambienti indoor

L'inquinamento biologico degli ambienti indoor può essere causa di malattie infettive, di patologie conseguenti ad esposizione a micotossine e di allergopatie. Le malattie allergiche costituiscono una problematica di crescente importanza sia in ambito di sanità pubblica che di medicina del lavoro per tre principali motivi. I dati attualmente disponibili sull'andamento nel tempo di queste affezioni lasciano prevedere che la tendenza futura sia di un continuo aumento sia tra le nuove generazioni che tra gli adulti, tanto da configurare quella che viene chiamata "l'epidemia del Terzo Millennio" (9). Negli ambienti indoor numerose sono le potenziali fonti di inquinamento di allergeni di tipo biologico, in particolare gli occupanti, gli animali domestici ed i condizionatori d'aria. Le malattie allergiche associate a tale inquinamento biologico sono diverse e non ancora completamente riconosciute e pongono problematiche del tutto particolari. In questo caso, infatti, l'effetto potenzialmente nocivo è riferibile ad una risposta anomala che si sviluppa anche per bassissime concentrazioni di una quota di popolazione che si è sensibilizzata nei confronti della sostanza allergizzante.

Le dimensioni del problema in Italia

Lo studio epidemiologico più esteso e standardizzato svolto in materia nel nostro Paese è quello realizzato nell'ambito del protocollo internazionale *International Study of Allergy and Asthma in Children* (ISAAC) (13). Tra il 1994 ed il 1995 tredici centri italiani hanno valutato la prevalenza di asma bronchiale, rinocongiuntivite allergica e dermatite atopica tra gli studenti delle scuole medie inferiori. I valori osservati collocano il nostro Paese in una fascia di prevalenza intermedia nel panorama globale: asma 8,9%; rinocongiuntivite allergica 13,6%; dermatite atopica 5,5%. Estrapolando i dati ISAAC si può stimare che oltre 400.000 ragazzi in età scolare soffrono di asma bronchiale allergico e quasi 1 milione di rinite allergica. Parallelamente, studi svolti nell'ambito dello *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) in Torino, Pavia e Verona su adulti tra i 20 ed i 44 anni hanno evidenziato che il 5% dei soggetti esaminati aveva sofferto di una forma di

asma bronchiale nel corso degli ultimi 12 mesi (1). Va peraltro rilevato che la presenza di sensibilizzazione verso allergeni comuni è documentata in un'elevata percentuale di soggetti apparentemente sani (12-15% della popolazione generale), potenzialmente a rischio di sviluppare una malattia allergica nel tempo (3).

Considerando, quindi, l'insieme dei dati riferiti e la possibile coesistenza di più patologie allergiche nello stesso soggetto, si può stimare che in Italia un soggetto su 3-4 sia allergico e che il fenomeno allergia interessi oltre 10 milioni di persone. È evidente l'impatto di tali malattie a livello individuale sulla qualità della vita e sull'efficienza lavorativa, nonché i loro notevoli costi diretti ed indiretti.

Gli allergeni indoor

I principali allergeni indoor sono in relazione agli acari della polvere, agli animali domestici e a microrganismi quali funghi e batteri. Numerose sono le potenziali fonti di inquinamento di allergeni biologico presenti negli ambienti indoor, in particolare: gli occupanti, gli animali domestici ed i condizionatori d'aria. La principale condizione ambientale che favorisce la crescita degli allergeni indoor è l'elevata umidità dell'aria e delle murature. I condizionatori d'aria possono divenire il serbatoio di muffe e di agenti patogeni che, cresciuti al loro interno, vengono poi fatti ricircolare sotto forma di aerosol nei vari ambienti condizionati. Va infine ricordato che gli allergeni cosiddetti "outdoor", quali pollini e spore fungine, possono essere presenti anche in ambienti indoor, in concentrazioni dipendenti dalle condizioni di collocazione e ventilazione degli ambienti chiusi.

Acari

Da oltre venti anni è stato identificato il ruolo degli acari della famiglia Pyroglyphidae come la più importante fonte di allergeni all'interno degli edifici, soprattutto le specie *Dermatophagoides pteronyssinus* e *D. farinae*. Recentemente sono stati caratterizzati i loro maggiori allergeni: Der p I, Der p II, Der f I e Der f II (18). Gli acari vivono nella polvere ma per il loro sviluppo sono necessarie condizioni di elevata umidità, anche a medie temperature. Per il *D. pteronyssinus* le condizioni ottimali sono 25°C e umidità relativa 70-80%, ma diventano abbondanti già quando l'umidità relativa interna supera per alcune settimane il 65% e la temperatura è superiore ai 22°C. Negli ambienti indoor il numero di acari può arrivare a oltre 1000/g di polvere; predominano negli imbottiti e, per quanto riguarda i prodotti di finitura, nelle moquette che rilasciano lentamente l'acqua assorbita e che mantengono l'umidità ambientale a livelli più alti.

Gli allergeni degli animali domestici

Gli allergeni prodotti dagli animali domestici sono principalmente presenti nei peli e nella forfora. Il principale allergene del Gatto (Fel d I) è contenuto nella forfora ed è diffuso nell'aria da particelle di 1-10 µm di diametro. Il

principale allergene del Cane è il Can f I. Una porzione significativa di questi allergeni è associata a particelle di meno di 2,5 µm di diametro e, quindi, rimane facilmente ed a lungo sospesa nell'aria. Negli ambienti in cui questi animali sono vissuti, ci vogliono sei mesi dopo il loro allontanamento per riportare i livelli ai valori delle case in cui l'animale non è presente. Tali allergeni sono facilmente trasportabili dalle persone tramite gli indumenti e, pertanto, si diffondono anche in ambienti in cui solitamente non ci sono animali, ad esempio scuole e uffici (2, 18).

Muffe e Funghi

Errori di costruzione o di manutenzione degli edifici possono comportare alti livelli di umidità negli elementi costruttivi (U.R. > 55%) e nell'aria interna (U.R. > 65%); l'umidità, oltre a favorire la riproduzione degli acari, causa la formazione e la proliferazione di funghi e di altri microrganismi (14). La fonte principale di spore fungine e batteri è l'aria esterna. Le particelle biologiche penetrano all'interno dell'edificio nel medesimo modo delle altre e vengono rimosse per filtrazione ed impatto sulle condotte di impianti di aria condizionata e sulle superfici di arredi e pareti. Gli apparati per la pulizia dell'aria possono diventare fonte di inquinamento a causa dei funghi trattenuti sui filtri o dei batteri alimentati dalle riserve di acqua. I batteri, che crescono meglio nell'acqua abbondante, dominano la popolazione microbica nelle bacinelle di acqua stagnante; molti funghi, invece, che richiedono ossigeno gassoso, preferiscono depositarsi e riprodursi su filtri e condotte. Le colonie di funghi evidenziate sui filtri interni appartengono in genere alle seguenti specie delle quali è conosciuto il potenziale allergico: *Cladosporium spec.*, *Penicillium spec.*, *Potrytis spec.*, *Aspergillus spec.*, *Fusarium spec.* Anche i climatizzatori portatili, come gli umidificatori e i deumidificatori, possono rappresentare un rischio per i soggetti allergici, a causa delle riserve di acqua stagnante che si formano per la raccolta dell'acqua di condensa derivante dall'abbattimento della temperatura dell'aria. La crescita microbiologica può avvenire anche nei materiali da costruzione ed è favorita dalla presenza di residui di cibo e di acqua. Le fonti di cibo negli edifici includono depositi di materiale organico (particelle esterne ed interne di materiale organico, forfora, prodotti da combustione), materiali da costruzione (specialmente quelli composti da carboidrati digeribili, come i materiali naturali), pannelli, tappezzerie, colle, prodotti di legno, moquette, tessuti ed alcune plastiche, resine e altri leganti.

Effetti sulla salute degli allergeni indoor

Le manifestazioni di tipo allergico comprendono principalmente quadri asmatici e di rinocongiuntivite da reazioni di tipo anticorpale IgE-mediate che si manifestano in individui geneticamente predisposti. Tali quadri sono in relazione alla presenza di allergeni prodotti dagli acari della polvere, dagli allergeni degli animali domestici e da miceti (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Curvularia*, *Epicoccum*, *Fusarium*). Si ritiene che la concentrazione soglia di allergeni

degli animali domestici che rappresenta un rischio per lo sviluppo di anticorpi IgE sia di 2 µg/g di polvere, mentre quella che provoca sintomatologia asmatica in soggetti sensibilizzati sia di 8 µg/g di polvere; per quanto riguarda gli allergeni degli acari si ritiene che le concentrazioni soglia siano rispettivamente di 2 µg/g e di 10 µg/g di polvere (18). Va tuttavia segnalato che la relazione tra esposizione ad allergeni indoor e sviluppo di asma bronchiale è ancora oggetto di controversia. In particolare va distinta la relazione tra esposizione ad allergeni e lo sviluppo di sensibilizzazione, di asma e di scatenamento dei sintomi nei soggetti già sensibilizzati.

Per quanto riguarda i rapporti tra esposizione e sensibilizzazione, gli studi più recenti mostrano che la relazione sembra variare a seconda degli allergeni. Se per gli Acari sembra esservi una relazione dose-risposta lineare tra livelli di esposizione e sviluppo di sensibilizzazione (16), più complesso appare il ruolo degli animali domestici, in particolare del Gatto. Studi recenti, infatti, hanno suggerito che possedere un Gatto nell'infanzia (cioè vivere in un ambiente con livelli molto elevati di allergene di Gatto) possa ridurre il rischio successivo di sensibilizzazione (19). È stato altresì osservato che la prevalenza di sensibilizzazione a Gatto è ridotta ai più bassi ed ai più alti livelli di esposizione, mentre il rischio maggiore di sensibilizzazione si ha in corrispondenza delle medie esposizioni (7). Quindi, a differenza degli allergeni di Acari, per l'allergene di Gatto la curva dose-risposta tra esposizione e sensibilizzazione appare essere una curva a campana, con il massimo di sensibilizzazione a livelli moderati di allergene.

La relazione tra esposizione ad allergeni indoor e sviluppo di asma è anch'essa non ancora completamente chiarita. Infatti, se è noto che l'esposizione agli allergeni è una causa secondaria di asma (può scatenare riacutizzazioni nei soggetti sensibilizzati e se prolungata può condurre alla persistenza dei sintomi), non è altrettanto evidente che essa costituisca una causa primaria di asma (16). La relazione, invece, tra esposizione ad allergeni indoor e scatenamento dei sintomi nei soggetti asmatici sensibilizzati è più consolidata. L'esposizione agli allergeni indoor è stata correlata con la severità dell'asma in termini di morbilità, riduzione della funzionalità respiratoria, iperreattività bronchiale e incremento della infiammazione bronchiale (6, 20, 22).

Nell'ambito delle cause di patologie allergiche vanno ricordati i miceti, in particolare *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium* (14). L'*Aspergillus*, che vive da saprofito nell'ambiente, può essere ritrovato nei filtri dei sistemi di condizionamento dove, detriti di vegetali, insetti e prodotti del metabolismo possono costituire un idoneo substrato di crescita. Può essere responsabile di patologie infettive, come l'aspergillosi broncopolmonare, e dell'aspergillosi broncopolmonare primaria allergica, che si palesa in soggetti precedentemente sensibilizzati. Elevate concentrazioni di spore di *Aspergillus*, *Alternaria* e *Penicillium* possono essere responsabili di quadri di alveolite allergica estrinseca.

Manifestazioni a carico dell'apparato respiratorio con febbre e tosse sono state segnalate in relazione alla diffu-

sione da umidificatori contaminati di microrganismi quali *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, appartenenti alla famiglia delle *Actinomycetaceae*, ed a alcune specie di *Pseudomonas*. Il cosiddetto "malessere del lunedì" è stato correlato all'esposizione ad allergeni prodotti dall'ameba *Naegleria gruberi* provenienti da umidificatori: soggetti che rientrano nei luoghi di lavoro dopo il fine settimana accusano, dopo 4-8 ore dal rientro, sintomi di febbre di tipo influenzale, mal di testa, tosse, mialgia, atalgia e dispnea. Anche altri microrganismi possono essere implicati in tale patologia, perché ritrovati in umidificatori contaminati o perché inducono sierconversione: *Acanthamoeba*, *Polyphaga* e alcune endotossine. In alcuni episodi a carattere micro-epidemico è emerso il chiaro coinvolgimento dell'impianto di condizionamento, tuttavia l'agente eziologico coinvolto può rimanere sconosciuto, pur nell'ambito di allergeni, tossine batteriche o endotossine. Alcune muffe producono composti organici volatili (VOC) che potrebbero essere rilevanti nella comparsa dei sintomi della sindrome dell'edificio malato.

Si segnala che alcuni studi hanno suggerito un possibile effetto favorente il processo di sensibilizzazione allergica da parte degli inquinanti chimici indoor. Inoltre, esposizioni a CO, ozono e NO₂ possono aggravare il quadro clinico di soggetti già affetti da allergie respiratorie, aumentando la frequenza e l'intensità dei sintomi (11, 15). Numerose, infine, sono le evidenze che il fumo passivo favorisca l'accentuazione della flogosi e dei sintomi indotti dalla sensibilizzazione allergica (10, 12).

Valutazione delle concentrazioni indoor di allergeni

Gli elementi principali per la diagnosi di una malattia allergica sono una storia clinica compatibile, la presenza dei tipici sintomi e segni, l'evidenza della esposizione, la positività dei test allergologici *in vivo* e/o la rilevazione degli anticorpi specifici *in vitro*, ed, eventualmente, la risposta alla prova di inalazione ed il miglioramento con la cessazione dell'esposizione. La valutazione dei livelli indoor di allergeni può essere utile per la diagnosi di una malattia e per la gestione dei pazienti allergici in due distinte situazioni (4):

1. Come supporto per la diagnosi o la gestione in singoli casi: per confermare che vi è una esposizione ambientale ad un agente ritenuto sospetto di essere responsabile della risposta immunologica nel paziente; per confermare una esposizione a muffe o a microrganismi termofili nei casi di alveolite allergiche o di febbre da umidificatore; quando non vi sono fonti evidenti ma i sintomi sono riferibili ad una esposizione ad agenti indoor, ad esempio campioni per la determinazione di funghi dovrebbero essere prelevati se un sistema di ventilazione meccanica dell'aria può costituire una possibile fonte di bioaerosols o quando lo sviluppo della muffa è visibile o, anche, quando l'odore indica la presenza dei funghi; per valutare l'efficacia delle misure di prevenzione adottate dal paziente.

2. Negli studi del gruppo: nelle indagini epidemiologiche, per valutare, ad esempio, il rapporto tra i livelli indoor dell'antigene e gli effetti sulla salute; per valutare a fini di prevenzione i livelli indoor di allergeni presenti in edifici

privati o pubblici, in particolare in ospedali e negli ambienti occupati dai bambini (scuole ed asili), che sono un gruppo ad elevato rischio di sensibilizzazione.

L'approccio raccomandato per l'effettuazione delle indagini ambientali prevede (5, 8):

1. Raccolta di informazioni sulle caratteristiche dell'edificio e sul comportamento degli occupanti che possono influenzare la concentrazione degli allergeni; un gruppo di lavoro europeo ha stilato una check-list applicabile in indagini su acari, allergeni animali, funghi e batteri che prevede la raccolta e la verifica dei dati attraverso un sopralluogo dell'edificio (5).
2. Campionamento ed analisi dei livelli di allergene.
3. Per scopi particolari può essere utile la valutazione qualitativa dell'aria indoor, compresa la determinazione dei livelli di inquinanti chimici (quali VOCs e formaldeide) e di parametri microclimatici (quali temperatura, umidità, ventilazione); per esempio per verificare la componente chimica irritativa su un caso di asma o per controllare le condizioni microclimatiche che possono favorire la proliferazione degli acari della polvere.

Sono a disposizione vari metodi standardizzati per misurare gli allergeni degli acari e di animali domestici negli ambienti indoor. In particolare, i corpi dell'acaro ed i loro derivati sono presenti principalmente sulle grandi particelle con alto tasso di sedimentazione e, pertanto, viene suggerito di misurare le concentrazioni degli allergeni nella polvere depositata (8); a questo scopo possono essere utilizzati aspirapolveri forniti di appositi sacchetti di raccolta o di dispositivi filtranti. I luoghi della scelta per il campionamento sono: l'intera superficie superiore del materasso, che dovrebbe essere campionata per 2 minuti; una superficie di 1-3 m² del pavimento; la superficie di mobilia ricoperta di tessuto e di tendaggi. L'analisi dei campioni prelevati è generalmente effettuata con metodiche ELISA che impiegano anticorpi monoclonali (4).

Per la valutazione della presenza di funghi in edifici in cui i problemi di qualità dell'aria indoor potrebbero essere causati dai sistemi centrali o locali di ventilazione è stato suggerito il seguente approccio (5, 25): 1) sopralluogo per la valutazione visiva ed olfattiva di possibili problemi microbiologici; 2) valutazione della presenza di un adeguato ricircolo di aria nel sistema di ventilazione, poiché la polvere può accumularsi nei sistemi di ventilazione favorendo lo sviluppo microbico; 3) valutazione della possibile presenza di condensa nel sistema di ventilazione, in quanto questa promuove lo sviluppo microbico; 4) campionamento della polvere depositata e/o di colonie di funghi visibili; 5) particolare attenzione al controllo degli umidificatori e raccolta di acqua e di campioni di superficie per eventuali determinazioni.

Esperienze di valutazione delle concentrazioni di allergeni indoor in edifici ad uso ufficio in Italia

In Tabella I sono riportati i risultati sintetici di indagini eseguite dal gruppo di Pavia in edifici ad uso ufficio dislocati sull'intero territorio nazionale (17). I dati sono relativi a 160 campionamenti di polvere sedimentata eseguiti in banche ed in uffici di medio-grandi aziende (59 al nord-Italia, 68 al centro-Italia e 33 al sud-Italia).

In tabella II sono riportati i risultati di indagini eseguite dal gruppo di Milano in tre edifici ad uso ufficio dislocati in Lombardia: due in Milano (edifici M1a e M1b) ed uno in provincia di Como (edificio CO) (4).

Queste indagini hanno confermato che concentrazioni misurabili di allergeni indoor sono abbastanza diffuse anche in edifici ad uso ufficio; in particolare si segnala come le poltroncine imbottite siano risultate le sedi a maggiore concentrazione di allergeni e come l'allergene del Gatto sia frequentemente riscontrabile in edifici ad uso ufficio.

Tabella I. Concentrazioni di allergeni di acari (Der) e di gatto (Fel) nella polvere sedimentata in edifici ad uso ufficio in Italia (mediana; minimo-massimo) (17)

Punto di prelievo	numero di misure	Der p1 (µg/g)	Der f1 (µg/g)	Fel d1 (µg/g)
- pavimento	99	0,08 (n.d.-3,0)	0,02 (n.d.-0,06)	0,06 (n.d.-2,0)
- sedie	20	0,3 (n.d.-19,5)	0,09 (n.d.-77,5)	0,5 (n.d.-5,5)
- archivi	41	0,09 (n.d.-2,0)	0,03 (n.d.-0,05)	0,03 (n.d.-3,0)

n.d. = non determinabile

Tabella II. Concentrazioni di allergeni di acari (Der) e di gatto (Fel) nella polvere sedimentata in edifici ad uso ufficio in Lombardia (mediana; minimo-massimo) (4)

Edificio - punto di prelievo	numero di misure	Der p1 (µg/g)	Der f1 (µg/g)	Fel d1 (µg/g)	
Edificio M1a - moquettes	10	n.d. (n.d.- 0,7)	0,7 (n.d.-1,6)	0,3 (0,2-0,4)	
Edificio M1b - moquettes	10	n.d. (n.d.-0,4)	0,7 (0,1-1,8)	0,4 (0,1-1,2)	
Edificio CO - moquettes	6	n.d. (n.d.-0,2)	0,08 (n.d.-1,0)	1,3 (0,3-1,5)	
	- sedie	10	0,8 (0,4-1,6)	3,6 (1,0-11,0)	1,9 (1,0-2,9)
	- tendaggi	5	n.d. (n.d.-0,4)	0,1 (n.d.-1,5)	0,3 (0,3-1,0)

n.d. = non determinabile

Le concentrazioni di allergeni sono risultate in alcuni casi superiori ai limiti soglia ritenuti di rischio per lo sviluppo di sensibilizzazione allergica e/o di sintomi in soggetti allergici e perciò di interesse per il rischio per la salute dei lavoratori.

Conclusioni

Numerose sono le potenziali fonti di inquinamento e di sviluppo di allergeni biologici presenti negli ambienti indoor. Le malattie allergiche correlate a tali allergeni costituiscono una problematica di crescente rilevanza anche in medicina del lavoro. Indagini condotte a livello internazionale e nazionale, infatti, hanno evidenziato che concentrazioni misurabili di allergeni sono abbastanza diffuse oltre che negli ambienti domestici, anche in edifici pubblici ed in edifici ad uso ufficio. Sono disponibili metodiche standardizzate per la valutazione dei livelli indoor di allergeni che può essere utile per la diagnosi e la gestione di singoli pazienti allergici o in studi di gruppo per scopi di ricerca o di prevenzione.

Bibliografia

- 1) AA.VV. Prevalence of asthma and asthma symptoms in a general population sample from northern Italy. *European Community Respiratory Health Survey-Italy*. *Allergy* 1995; 50: 755-9.
- 2) Almqvist C, Larsson PH, Egmar A-C, Hedrén M, Malmberg P, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1012-1017.
- 3) Bonini S, Rosa C, Rasi G, Falagiani P, Simoni L, Zaffiro A. IgE totali e specifiche in soggetti apparentemente sani con o senza familiarità allergica. *Folia Allergol Immunol Clin* 1980; 27: 261-268.
- 4) Carrer P, Maroni M, Cavallo D. Allergens in indoor air: environmental assessment and health effects. *The Science of Total Environment* 2001; 270: 33-42.
- 5) Commission of the European Communities (CEC). *Biological Particles in Indoor Environments*. European Concerted Action, Indoor Air Quality and Its Impact on Man, COST Project 613, Report N. 12, EUR 14988 EN, 1993, Luxembourg.
- 6) Custovic A, Taggart SC, Francis HC, et al. Exposure to house dust mite allergens and the clinical activity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 64-72.
- 7) Custovic A, Hallam C, Simpson B, Craven M, Simpson A, Woodcock A. Decreased prevalence of sensitization to cats with high exposure to cat allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 537-539.
- 8) Dreborg S, Einarsson R, Lau S, Munir AKM, Wahn U. Dust sampling for determination of allergen content. *Allergy* 1995; 50: 188-189.
- 9) Emanuel MB. Hay fever, a post industrial evolution epidemic: a history of its growth during the 19th century. *Clin Allergy* 1988; 18: 295.
- 10) Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, Toren K, Burney P. Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function, and total serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey: a cross-sectional study. *Lancet* 2001; 358: 2103-2109.
- 11) Jenkins HS, Devalia JL, Mister RL, Bevan AM, Rusznak C, Davies RJ. The effect of exposure to ozone and nitrogen dioxide on the airway response of atopic asthmatics to inhaled allergen: dose- and time-dependent effects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 33-39.
- 12) Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest* 1994; 106: 746-749.
- 13) ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
- 14) Maroni M, Seifert B, Lindvall T (eds.). *Allergy associated with indoor air pollution*. In: *Indoor Air Quality*. A comprehensive reference book. Elsevier, 1995; 201-206.
- 15) Moscato G, Perfetti L. The role of indoor pollution on bronchial hyperreactivity and asthma. *Indoor Environment* 1995; 4: 95-101.
- 16) Murray CS, Woodcock A, Custovic Adnan. The role of indoor allergen exposure in the development of sensitization and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 407-412.
- 17) Perfetti L, Ferrari M, Galdi E, Pozzi V, Cottica D, Grignani E, Minoia C, Moscato G. House dust mites (Der p1, Der f1), cat (Fel d1) and cockroach (Bla g2) allergens in indoor work-places offices and archives). *Science Total Environment* 2004; 328: 15-21.
- 18) Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: S1-S24.
- 19) Roost HP, Kunzli N, Schindler C, et al. Role of current and childhood exposure to cat and atopic sensitization. *European Community Respiratory Health Survey*. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 941-947.
- 20) Sulakvelidze I, Inman MD, Rerecich T, O'Byrne PM. Increase in airway eosinophils and interleukin-5 with minimal bronchoconstriction during repeated low-dose allergen challenge in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1998; 11: 821-827.
- 21) Trudeau WL, Fernandez-Caldas E. Identifying and measuring indoor biological agents. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94 (2): 393-400.
- 22) Van Strien RT, Verhoeff AP, van Wijnen JH, et al. Infant respiratory symptoms in relation to mite allergen exposure. *Eur Respir J* 1996; 9: 926-931.