

L'effetto paradosso del possesso di animali domestici sul rischio di sensibilizzazione allergica ed asma bronchiale

The paradoxal effect of pet ownership on the risk of allergic sensitization and bronchial asthma

G. LICCARDI, L. D'AMATO, I. DE NAPOLI, G. D'AMATO

Divisione di Pneumologia ed Allergologica, Azienda Ospedaliera ad Alta Specialità e di Rilievo Nazionale, Ospedale "A. Cardarelli" Napoli

Parole chiave

Allergia respiratoria • Asma bronchiale • Cane • Gatto • Sensibilizzazione allergica

Key words

Allergic airway inflammation • Bronchial asthma • Pet sensitization

Riassunto

Un numero crescente di studi ha evidenziato che il contatto precoce di bambini nei confronti degli allergeni dei comuni animali da compagnia (ed in particolare a quelli del gatto domestico) può determinare un più basso livello di rischio di sensibilizzazione a tali proteine negli anni successivi. Addirittura una recentissima ricerca ha dimostrato che bambini allevati in case in cui erano presenti almeno due o più cani/gatti nel primo anno di vita presentavano successivamente un minor rischio di sensibilizzazione non solo nei confronti degli allergeni di tali animali ma anche nei confronti di altri comuni pneumoallergeni.

Una possibile interpretazione di questo dato prevede che elevati livelli ambientali dell'allergene principale del gatto (Fel d 1) possano essere in grado di indurre la produzione di anticorpi IgG e IgG4 con conseguente minore rischio di sensibilizzazione ed asma. Tali riscontri sono stati confermati anche da altri autori negli adulti. I risultati di tali ricerche hanno dimostrato che la prevalenza della sensibilizzazione al gatto veniva ridotta in maniera significativa nei pazienti esposti sia ai più bassi che ai più alti livelli di allergene. Al contrario il rischio di sensibilizzazione al gatto diveniva significativamente più alto allorché i pazienti erano esposti a quantità intermedie di allergene. Studi epidemiologici hanno inoltre dimostrato che la prevalenza della sensibilizzazione al gatto, nei paesi in cui risulta alta la percentuale di possesso e presenza in casa (es. Australia e Nuova Zelanda), è di circa il 10%; questo valore è da considerarsi sostanzialmente basso se confrontato a quello relativo agli acari della polvere (che si aggira intorno al 30%).

Tali dati confermano peraltro l'importanza dell'esposizione indiretta agli allergeni degli animali domestici anche in ambienti non frequentati dagli animali stessi. Questo fenomeno è secondario alla disseminazione degli allergeni da parte degli abiti dei possessori di animali.

Comunque è opportuno anche sottolineare che, se non può essere raccomandabile l'evitare di possedere un cane/gatto come una prevenzione primaria nei confronti di tale allergia, l'esposizione a rilevanti quantità di tali allergeni in soggetti già (ed altamente) sensibilizzati può indurre una drammatica riacutizzazione della loro sintomatologia oculorinica e/o asmatica.

Summary

An increasing number of studies has shown that early exposure of children to allergens derived from pets (particularly cats) may result in a lower risk of sensitization. A recent study also indicated that children living the first year of life in houses with two or more dogs or cats, had later on a lower risk of sensitization not only to pet allergens but also to other common aeroallergens.

A possible explanation of these data is that high levels of the major cat allergen (Fel d 1) might be able to induce the production of IgG (particularly IgG4) antibodies with subsequent low risk of sensitization and asthma. These findings have been confirmed by other groups in adults. The results of these studies have shown that the prevalence of cat sensitization decreased significantly in patients exposed to both low or high levels of allergens. In contrast the risk of cat sensitization significantly increased when the patients were exposed to moderate quantities of allergen. Epidemiological studies have also shown that the prevalence of cat sensitization in countries with a high percentage of cat housing (for example Australia and New Zealand) is approximately 10%. This value is significantly lower than that of sensitization to dust mites (around 30%). These data also underline the importance of the indirect exposure to pet allergens in environments where pet are not usually present, as the result of allergen diffusion from the clothes of owners of animals.

While these recent findings suggest the pet avoidance should be no longer considered as primary prevention, it should always be remembered that exposure of subjects highly sensitized to large quantities of these allergens may induce exacerbations of rhinoconjunctivitis and/or asthma.

Numerose evidenze della letteratura hanno dimostrato che i cambiamenti indotti dalle attività umane negli ambienti interni (indoor) nonché lo stile di vita cosiddetto "occidentale" possono giocare un ruolo determinante nell'innalzare il livello di esposizione degli occupanti nei confronti degli allergeni/agenti chimici ivi prodotti^{1,2}. Infatti la maggior parte dei moderni ambienti confinati vengono dotati di sistemi di conservazione dell'energia applicati alle porte ed alle finestre, che possono determinare un incremento dell'umidità e della temperatura interne nonché una drastica riduzione del ricambio naturale dell'aria proveniente dall'esterno³. In tali condizioni ambientali sia gli allergeni che gli inquinanti chimici, prodotti o presenti all'interno degli edifici, non possono essere adeguatamente rimossi, o anche soltanto diluiti, dalla circolazione naturale con conseguente incremento del livello di esposizione negli individui suscettibili^{4,5}.

La sensibilizzazione allergica nei confronti degli allergeni animali è un frequente rischio occupazionale nei lavoratori addetti alla cura degli stabulari nonché negli allevatori⁶.

È indubbio però che l'aumentata coscienza ambientalista con il conseguente costante incremento della presenza di animali da pelo (specialmente cani e gatti) negli ambienti domestici di molti paesi industrializzati abbia innalzato, anche in virtù di quanto detto prima, il livello di esposizione agli allergeni prodotti da queste creature⁷. Ad esempio nel Nord Europa è stato calcolato che circa il 23-34% dei bambini in età scolare possiede almeno un cane o un gatto⁸. In alcune aree geografiche fino al 50-70% dei bambini affetti da asma bronchiale risulta sensibilizzato agli allergeni dei comuni animali domestici⁹. Un'alta prevalenza di sensibilizzazione allergica a questi materiali è stata anche evidenziata in determinate aree geografiche caratterizzate da clima caldo con bassa umidità, infatti, in tali condizioni climatiche, la crescita delle popolazioni di acari e di scarafaggi non viene favorita e pertanto l'esposizione ambientale risulta poco significativa¹⁰.

La vita degli animali e quella dell'uomo si sono peraltro intrecciate da millenni senza che ci siano mai stati segni evidenti di intolleranza da parte di quest'ultimo. In realtà il contatto tra uomo ed animale appare molto diverso se consideriamo i tempi remoti e quelli attuali, e, nel caso di questi ultimi, se confrontiamo gli ambienti urbani con quelli rurali.

Infatti nelle nostre città gli animali da compagnia vivono frequentemente in ambienti domestici relativamente ristretti, dotati di sistemi di conservazione dell'energia ed abbondante presenza di arredamento imbottito, tappeti e/o moquette su cui i derivati epiteliali dei nostri amici a quattro zampe tendono ad essere facilmente trattenuti. In tali condizioni la quantità di allergeni di provenienza animale evidenziabile può

essere molto alta. Al contrario nelle aree rurali gli animali vivono abitualmente, o prevalentemente, all'esterno delle abitazioni con conseguente minor grado di contaminazione degli ambienti confinati. Inoltre nelle comunità rurali il contatto tra l'uomo ed i comuni animali da fattoria, compreso i loro prodotti naturali, è sempre piuttosto rilevante. Questo contatto molto stretto fin dalla nascita appare di particolare significato scientifico soprattutto per i bambini cresciuti in tali ambienti.

Numerosi studi hanno convincentemente dimostrato che esiste una diretta correlazione tra esposizione agli allergeni degli acari della polvere e sviluppo di sensibilizzazione allergica, nonché una forte associazione tra sensibilizzazione allergica e rischio di asma bronchiale¹¹⁻¹⁴. Al contrario un numero crescente di dati della letteratura suggerisce che, nelle comunità agricole, il contatto precoce con gli animali da fattoria ed i loro derivati nonché il relativo stile di vita possano costituire un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo della sensibilizzazione allergica e quindi di asma bronchiale¹⁵⁻²⁰. È stato inoltre suggerita la possibilità che questa protezione possa essere fornita dalla elevata inalazione, tipica degli ambienti agricoli, di endotossine batteriche^{21,22}.

Più recentemente un numero crescente di studi ha evidenziato che il contatto precoce di bambini nei confronti degli allergeni dei comuni animali da compagnia (ed in particolare a quelli del gatto domestico) possa determinare un più basso livello di sensibilizzazione a tali proteine negli anni successivi²³⁻²⁵. Tali risultati sono stati inoltre confermati anche in una popolazione di ragazzi in età pre-puberale²⁶.

Altre recenti ricerche hanno dimostrato che bambini allevati in case in cui erano presenti almeno due o più cani/gatti nel primo anno di vita presentavano successivamente un minor rischio di sensibilizzazione, non solo nei confronti degli allergeni di tali animali, ma anche nei confronti di altri comuni pneumoallergeni²⁷. Lo studio di Anyo et al.²⁸ ha dimostrato invece che possedere un cane o un gatto nei primi due anni di vita sembra offrire una certa protezione nei confronti della sola sensibilizzazione ai pollini. In particolare Platts-Mills et al.²⁹ hanno evidenziato che bambini esposti ad elevati livelli di allergene del gatto presentavano un più basso rischio di sensibilizzazione a questo animale. Al contrario una incrementata esposizione ad allergeni degli acari della polvere era associata ad una incrementata prevalenza della sensibilizzazione nei confronti di tali allergeni. Una possibile interpretazione di questo dato viene suggerita dal riscontro che elevati livelli di Fel d 1 sono in grado di indurre la produzione di anticorpi IgG ed IgG4 con conseguente minore rischio di sensibilizzazione ed asma. Gli autori interpretano questa risposta cellulare modificata Th2 come una forma indotta di tolleranza.

Tali risultati sono stati confermati da Custovic et al.³⁰ che hanno studiato la correlazione tra esposizione corrente agli allergeni del gatto e sensibilizzazione allergica a tali allergeni in una ampia popolazione di soggetti adulti. I risultati di tali ricerche hanno dimostrato che la prevalenza della sensibilizzazione al gatto veniva ridotta in maniera significativa nei pazienti esposti sia ai più bassi che ai più alti livelli di allergene. Al contrario il rischio di sensibilizzazione al gatto diveniva significativamente più alto allorché i pazienti erano esposti a quantità intermedie di allergene. Inoltre gli studi di Custovic et al.³¹ hanno fornito una ulteriore prova che la proporzione di soggetti con test cutanei positivi agli allergeni degli acari della polvere si incrementava con l'incremento delle quantità di tali allergeni cui i pazienti erano esposti. In tal caso è possibile registrare una correlazione dose/risposta di tipo lineare. Analogamente diversi studi condotti in aree urbane particolarmente degradate hanno dimostrato che i bambini ivi residenti erano a maggior rischio di sviluppare sensibilizzazione allergica ai costituenti allergenici degli scarafaggi³² o dei ratti³³ allorché l'esposizione ambientale a tali materiali risultava significativa.

La particolare modalità di correlazione (di tipo non lineare) tra esposizione agli allergeni del gatto e sviluppo di sensibilizzazione specifica è stata anche confermata dai dati ottenuti da ampi studi epidemiologici. È stato infatti dimostrato che la prevalenza della sensibilizzazione al gatto, nei paesi in cui risulta alta la percentuale di possesso e presenza in casa (es. Australia e Nuova Zelanda), è di circa il 10%; questo valore è da considerarsi sostanzialmente basso se confrontato a quello relativo agli acari della polvere che si aggira intorno al 30%³⁴. Va però ricordato che se il ridotto rischio di wheezing osservato nei bambini esposti rispetto a quelli non esposti può essere compatibile con un effetto "protettivo" della presenza dell'animale è altrettanto vero che, negli studi epidemiologici, questo dato potrebbe essere, almeno in parte, attribuito alla decisione presa da molti familiari di bambini allergici di evitare di accogliere in casa un animale domestico³⁵. È stato peraltro dimostrato che l'effetto "protettivo" dell'esposizione agli allergeni degli animali domestici nei confronti dello sviluppo successivo di wheezing si esplicava soprattutto nei confronti di bambini con storia negativa di asma in entrambi i genitori nel caso di esposizione al cane³⁶ e nei soggetti con storia materna negativa per asma in quelli esposti al gatto³⁷.

Il problema della ubiquitarietà dell'allergene del gatto e delle possibili strategie preventive

L'accumularsi di dati sempre più convincenti sulla ipotesi dell'effetto "protettivo" della presenza di ani-

mali da compagnia in casa, e sul rilevante rischio di sensibilizzazione ai loro allergeni nei soggetti esposti, anche solo indirettamente, rende sempre più attuale il problema della ubiquitarietà di queste proteine e delle possibili strategie per ridurre il livello di esposizione.

Il Fel d 1 viene attualmente considerato un allergene ubiquitario essendo stato rinvenuto in numerosi ambienti interni dove il gatto non aveva mai soggiornato³⁸. Apprezzabili quantità di Fel d 1 sono state infatti rinvenute nella polvere contenuta su pavimenti, pareti, arredamenti ed in sospensione aerea sia in ambienti domestici che in numerosi luoghi pubblici (uffici, ospedali, scuole, mezzi di trasporto ecc.) mai frequentati da gatti³⁹⁻⁴⁴.

Studi recenti della letteratura hanno dimostrato che le proteine allergeniche rinvenute in ambienti non frequentati dall'animale vengono veicolare passivamente dagli abiti dei possessori di gatti o, comunque, di individui a contatto diretto con questi animali⁴⁵⁻⁴⁶.

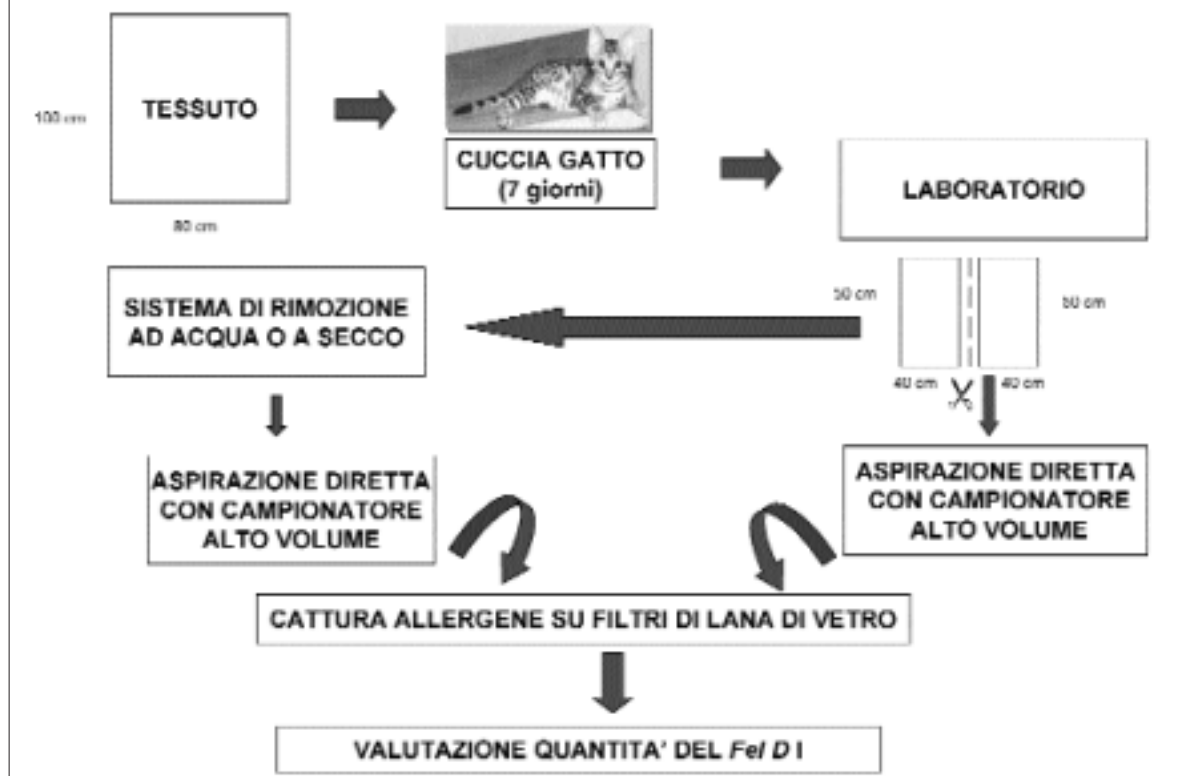
Esiste, in realtà, un ampio dibattito in letteratura circa l'efficacia delle misure di prevenzione ambientale nei confronti degli allergeni degli animali domestici ed, in particolare, del gatto. Sebbene l'allontanamento dell'animale venga considerato prioritario da un punto di vista strettamente clinico, non vi sono dati che provino che un tal rimedio possa essere necessariamente seguito da un miglioramento definitivo dei sintomi clinici.

Tenuto conto della indisponibilità della maggior parte dei pazienti di separarsi dal loro amico a quattro zampe e della lunga permanenza dell'allergene in forma attiva dopo l'eventuale allontanamento forzato dell'animale, il mettere in atto vigorose procedure di pulizia secondo gli abituali protocolli⁴⁷⁻⁴⁹ potrà ridurre significativamente i livelli di Fel d 1 ma è improbabile che tali procedure siano capaci di determinarne il completo allontanamento da un determinato ambiente.

Essendo i riscontri della letteratura ampiamente convergenti nell'indicare gli abiti degli individui a contatto con gatti i principali responsabili della ubiquitarietà dell'allergene felino, abbiamo intrapreso una serie di ricerche al fine di valutare l'efficacia di differenti modalità di pulizia di tessuti contaminati passivamente mediante contatto con tali animali.

Abbiamo approcciato il problema mettendo a punto un modello di studio che ci consentisse di comparare differenti sistemi di pulizia (con o senza impiego di acqua) nei confronti di tessuti di diversa qualità (Fig. 1). Si è potuto così dimostrare che il lavaggio in acqua di tessuti di cotone precedentemente contaminati con l'allergene del gatto era in grado di assicurare una completa rimozione dei materiali allergenici⁵⁰. Tale azione veniva svolta esclusivamente dall'acqua non essendo stato impiegato alcun tipo di detersivo o sapone al fine di non rischiare una eventuale modifica della struttura dell'allergene.

Fig. 1. Schema semplificato del modello di studio sulla efficacia dei sistemi di rimozione dell'allergene del gatto da tessuti contaminati passivamente.



Recentemente abbiamo voluto valutare l'efficacia del lavaggio a secco commerciale (in lavanderia), essendo questa pratica molto diffusa nel mondo industrializzato, impiegando il medesimo modello di studio nel quale erano stati sostituiti soltanto il sistema di pulizia e la tipologia dei tessuti (lana).

Il lavaggio a secco commerciale, pur rimuovendo considerevoli quantità di allergene, non si è dimostrato in grado di garantire una completa pulizia dei tessuti sui quali residuava una discreta quantità di materiale allergenico⁵¹. Inaspettatamente, alcuni tessuti controllo (cioè non esposti al contatto con l'animale) e quindi sicuramente privi di allergene prima di essere inviati in lavanderia, erano stati lievemente contaminati con l'allergene verosimilmente per contatto passivo con indumenti di possessori di gatti presenti contemporaneamente nella macchina durante il processo di lavaggio!

È prevista infine una ulteriore ricerca (sempre impiegando il modello di studio indicato nella Figura 1) per valutare l'efficacia dei comuni aspirapolvere nella rimozione degli allergeni dei gatti da tessuti (la cui tipologia deve essere ancora decisa) contaminati passivamente.

Conclusioni

Le problematiche connesse con la sensibilizzazione agli allergeni degli animali domestici, in particolare al gatto, costituiscono, da un punto di vista generale, un fertile campo di studi in allergologia respiratoria. Numerosi interrogativi infatti aspettano ancora risposte certe soprattutto sulle modalità di sensibilizzazione (soprattutto nelle prime fasi della vita), sulla ubiquità del Fel d 1, sulle procedure di prevenzione ambientale. A tutto questo si contrappone la crescente coscienza animalista della popolazione del mondo industrializzato che spinge un numero sempre crescente di famiglie ad acquistare o adottare animali domestici a pelo lungo con conseguente incremento della prevalenza di individui specificamente sensibilizzati.

A complicare ulteriormente il quadro, un "corpus" sempre più ampio di evidenze della letteratura suggeriscono la possibilità che la presenza di animali domestici in casa possa giocare un ruolo "protettivo" nei confronti della comparsa di sensibilizzazione allergica e di asma bronchiale nei confronti degli allergeni animali stessi e, secondo alcuni, anche nei confronti di altri comuni pneumoallergeni.

Naturalmente ulteriori studi sono necessari per una più approfondita conoscenza dei meccanismi che sono alla base di questo effetto "protettivo" da più parti evidenziato⁵². Comunque è opportuno anche sottolineare che, se non può essere raccomandabile l'evitare di possedere un cane/gatto come una prevenzione pri-

maria nei confronti di tale allergia, l'esposizione a rilevanti quantità di tali allergeni, soprattutto del gatto domestico, in soggetti già (ed altamente) sensibilizzati magari non conviventi abitualmente con animali può indurre una drammatica riaccutizzazione della loro sintomatologia oculo-rinitica e/o asmatica⁵³.

Bibliografia

- ¹ Steerenberg PA, Van Amsterdam JGC, Vandebriel BJ, Vos JG, Van Bree L, Van Loveren H. *Environmental and lifestyle factors may act in concert to increase the prevalence of respiratory allergy including asthma*. Clin Exp Allergy 1999;29:1304-8.
- ² Platts-Mills TAE, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. *Indoor allergens and asthma. Report of the Third International Workshop*. J Allergy Clin Immunol 1997;100:S1-S24.
- ³ Hirsch T, Hering M, Burkner K, Hirsch D, Lenpold W, Kermann ML, et al. *House dust mite allergen concentrations (Der f 1) and mould spores in apartment before and after installation of insulated windows and central heating systems*. Allergy 2000;55:79-83.
- ⁴ Harrison PTC. *Creature comfort-living with mites and moulds*. Clin Exp Allergy 1999;29:148-9.
- ⁵ Schoenwetter WF. *Building a healthy house*. Ann. Allergy Asthma Immunol 1997;79:1-4.
- ⁶ Bush RK, Wood RA, Eggleston P. *Laboratory animal allergy*. J Allergy Clin Immunol 1998;102:99-112.
- ⁷ Woodfolk JA, Luczynska CH, De Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TAE. *Cat allergen*. Ann Allergy 1992;69:73-5.
- ⁸ Ronmark E, Lundback B, Jonsson E, Platts Mills TAE. *Asthma, type 1 allergy and related conditions in 7 and 8 years-old children in Northern Sweden – prevalence rates and risk factor pattern*. Respir Med 1998;92:316-24.
- ⁹ Croner S, Kjellman NIM. *Natural history of bronchial asthma in childhood-a prospective study from birth to 14 years of age*. Allergy 1992;47:150-7.
- ¹⁰ Ingram JM, Sporik R, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TAE. *Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d 1) allergens – relation to sensitization and asthma among children living in Los Alamos, New Mexico*. J Allergy Clin Immunol 1995;96:449-56.
- ¹¹ Sporik R, Holgate ST, Platts Mills TAE, Cogswell JJ. *Exposure to house dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood: a prospective study*. N Engl J Med 1990;323:502-7.
- ¹² Squillace SP, Sporik R, Rakes G, Couture N, Lawrence A, Merriam S, et al. *Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for adolescent asthma among adolescent living central Virginia: multiple regression analysis of a population-based study*. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1760-4.
- ¹³ Peat JK, Tovey ER, Millis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. *Importance of house dust mite and Alternaria allergens in childhood asthma: an epidemiological study of two climatic regions of Australia*. Clin Exp Allergy 1995;23:812-20.
- ¹⁴ Peat JK, Tovey ER, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, et al. *House dust mite allergens – a major risk factor for childhood asthma in Australia*. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:141-4.
- ¹⁵ Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. *Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team – Swiss study on childhood allergy and respiratory symptoms with respect to air pollution*. Clin Exp Allergy 1999;29:28-34.
- ¹⁶ Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreiner M. *Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization*. Clin Exp Allergy 2000;30:194-200.
- ¹⁷ Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, Chinn S, Burney P, Neukirch F. *Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood?* Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1829-34.
- ¹⁸ Kauffmann F, Oryszczyn MP, Maccario J. *The protective role of country living on skin prick tests, immunoglobulin E and asthma in adults from the epidemiological study on the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy*. Clin Exp Allergy 2002;32:379-86.
- ¹⁹ Portengen L, Sigsgaard T, Omland O, Hjort C, Heederik D, Doekes G. *Low prevalence of atopy in young Danish farmers and farming students born and raised on a farm*. Clin Exp Allergy 2002;32:247-53.
- ²⁰ Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. *Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross – sectional survey*. Lancet 2001;358:1129-33.
- ²¹ Liu AH, Lerner DYM. *Modulating the early allergic response with endotoxin*. Clin Exp Allergy 2000;30:1538-9.
- ²² Von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, et al. *Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy*. Clin Exp Allergy 2000;30:1230-4.
- ²³ Hasselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B. *Does early exposure to cat and dog protect against later allergy development?* Clin Exp Allergy 1999;29:611-7.
- ²⁴ Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. *Childhood environment and adult atopy – results from the European Community Respiratory Health Survey*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:415-20.
- ²⁵ Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJ. *Exposure to pets and atopy – related diseases in the first 4 years of life*. Allergy 2001;56:267-9.
- ²⁶ Perzanowski MN, Ronmark E, Platts Mills TAE, Lundback B. *Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children*. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:696-702.
- ²⁷ Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. *Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age*. JAMA 2002;288:963-72.
- ²⁸ Anyo G, Brunekreef B, de Meer G, Aarts F, Janssen NAH,

- van Vliet P. *Early, current and past pet ownership: associations with sensitization, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children.* Clin Exp Allergy 2002;32:361-6.
- ²⁹ Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. *Sensitization, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population – based cross-sectional study.* Lancet 2001;357:752-6.
- ³⁰ Custovic A, Hallam CL, Simpson BM, Craven M, Simpson A, Woodcock A. *Decreased prevalence of sensitization to cats with high exposure to cat allergen.* J Allergy Clin Immunol 2001;108:537-9.
- ³¹ Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Hallam CL, Marolia H, Walsh D, et al. *Current mite, cat and dog allergen exposure, pet ownership, and sensitization to inhalant allergens in adults.* J Allergy Clin Immunol 2003;111:402-7.
- ³² Huss K, Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Dawson C, Van Matta ML, Hamilton RG. *House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Children Asthma Management Program.* J Allergy Clin Immunol 2001;107:48-54.
- ³³ Phipatanakul W, Eggleston PA, Wright EC, Wood RA. *Mouse allergen. II. The relationship of mouse allergen exposure to mouse sensitization and asthma morbidity in inner-city children with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2000;106:1075-80.
- ³⁴ Roost HP, Kunzli N, Schindler C, Jarvis D, Chinn S, Perruchoud AP. *Role of current and childhood exposure to cat and atopic sensitization.* J Allergy Clin Immunol 1999;104:941-7.
- ³⁵ Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJK. *Systematic review: exposure to pets and risk of asthma – like symptoms.* J Allergy Clin Immunol 2001;107:455-60.
- ³⁶ Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. *Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy.* J Allergy Clin Immunol 2001;108:509-15.
- ³⁷ Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts Mills TAE, Weiss ST, Gold DR. *Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life.* Lancet 2002;360:781-2.
- ³⁸ Enberg RN, Shamie SM, Mc Cullough J, Ownby DR. *Ubiquitous presence of cat allergen in cat-free buildings – probable dispersal from human clothing.* Ann Allergy 1993;70:471-4.
- ³⁹ Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, Hedren 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;103:1012-7.
- ⁴⁰ Custovic A, Taggart SC, Woodcock A. *House dust mite and cat allergen in different indoor environments.* Clin Exp Allergy 1994;24:1164-8.
- ⁴¹ Custovic A, Simpson A, Chapman MD, Woodcock A. *Allergen avoidance in the treatment of asthma and atopic disorders.* Thorax 1998;53:63-72.
- ⁴² Partti-Pellinen K, Marttila O, Makinen-Kiljunen S, Haatela T. *Occurrence of dog, cat and mite allergens in public transport vehicles.* Allergy 2000;55:65-8.
- ⁴³ Liccardi G, Cazzola M, D'Amato M, D'Amato G. *Pets and cockroaches – two increasing causes of respiratory allergy in indoor environments. Characteristics of airways sensitization and prevention strategies.* Respir Med 2000;94:1109-18.
- ⁴⁴ Liccardi G, Cazzola M, Russo M, Gilder JA, D'Amato M, D'Amato G. *Mechanisms and characteristics of airway sensitization to indoor allergens.* Monaldi Arch Chest Dis 2001;56:55-63.
- ⁴⁵ D'Amato G, Liccardi G, Russo M, Barber D, D'Amato M, Carreira J. *Clothing is a carrier of cat allergens.* J Allergy Clin Immunol 1997;99:577-8.
- ⁴⁶ Patchett K, Lewis S, Crane J, Fitzharris P. *Cat allergen (Fel d 1) levels on school children's clothing and in primary school classrooms in Wellington, New Zealand.* J Allergy Clin Immunol 1997;100:755-9.
- ⁴⁷ Liccardi G, Custovic A, Cazzola M, Russo M, D'Amato G, D'Amato M. *Avoidance of allergens and air pollutants in respiratory allergy.* Allergy 2001;56:705-22.
- ⁴⁸ Liccardi G, D'Amato G. *Indoor prevention of respiratory allergy.* In: D'Amato G, Holgate ST, eds. *The impact of air pollution on respiratory health.* Eur Respir Mon 2002;21:226-40.
- ⁴⁹ Liccardi G, Bilancia R, Canonica GW, Cazzola M, Centanni S, Corsico R, et al. *Prevenzione ambientale delle allergopatie respiratorie. Documento congiunto SIMeR-AIPO.* Rass Pat App Resp 2001;16:28-42.
- ⁵⁰ Liccardi G, Russo M, Barber D, Carreira J, D'Amato M, D'Amato G. *Washing the clothes of cat owners is a simple method to prevent cat allergen dispersal.* J Allergy Clin Immunol 1998;102:143-4.
- ⁵¹ Liccardi G, Russo M, Barber D, Gilder JA, Di Perna F, Parmiani S, et al. *Efficacy of dry-cleaning in removing Fel d 1 allergen from wool fabric exposed to cats.* Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88:301-5.
- ⁵² Apter AJ. *Early exposure to allergen: is this the cat's meow or are we barking up the wrong tree?* J Allergy Clin Immunol 2003;111:938-46.
- ⁵³ Marks GB. *What should we tell allergic families about pets?* J Allergy Clin Immunol 2001;108:500-2.