



About molds

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

Auro Della Giustina¹
Alice Vignoli²
Mariangela Bosoni³
Maria Antonia Brighetti⁴
Massimo Landi⁵
Giuliana Ferrante⁶
Alessandro Travaglini³
Salvatore Tripodi⁷
(coordinatore)

¹ Servizio Sanitario Nazionale, Pediatra di Famiglia, Fornovo Tarò (PR); ² Policlinico di Modena, UO Dermatologia-ambulatorio di Allergologia; ³ UOC Pediatria Ospedale di Magenta (MI); ⁴ Centro Monitoraggio Aerobiologico, Università Studi Roma Tor Vergata; ⁵ Pediatria di Gruppo Asl TO1, Torino; ⁶ Dipartimento di Scienze per la promozione della salute e Materno-Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; ⁷ UOC Pediatria e Servizio di Allergologia Pediatrica, Ospedale "S. Pertini", Roma

Parole chiave:
**miceti, patologie vie aeree,
profilassi ambientale**

Corrispondenza

Auro Della Giustina
Servizio Sanitario Nazionale,
Pediatra di Famiglia
Fornovo Tarò (PR)
E-mail: aurodella@alice.it

Abstract

I funghi provocano talora disturbi dell'apparato respiratorio e sebbene alcuni semplici provvedimenti possano rivelarsi determinanti per prevenirne lo sviluppo in ambiente domestico, la loro ubiquità fa sì che essi si sviluppino sia outdoor che indoor. Un fattore predisponente allo sviluppo di asma bronchiale è la sensibilizzazione allergica, mentre l'inquinamento ambientale gioca un altro ruolo di rilievo anche nelle altre patologie legate all'esposizione a muffe: l'aspergillosi broncopulmonare allergica, la rinosinusi, la sick building syndrome e la sindrome da polveri organiche tossiche. L'immunoterapia specifica, in virtù del suo ormai accertato potere desensibilizzante, rappresenta un valido presidio terapeutico, specie in età pediatrica, con valenza preventiva proprio dello sviluppo di asma.

Introduzione

I funghi o miceti rivestono un ruolo essenziale nell'ecosistema, specie attraverso il riciclaggio di enormi quantitativi di rifiuti organici; tutto questo è favorito in modo determinante dalla loro ubiquità, essendo presenti nel terreno, nell'acqua, nell'aria come in qualunque ambiente interno, sia direttamente, sia sotto forma di spore.

La diffusione dei miceti nell'ambiente avviene essenzialmente tramite spore, la cui presenza è significativamente maggiore in condizioni ambientali ottimali, tendendo a svilupparsi a temperature comprese tra i 10° e i 35 °C, specie qualora nell'aria sia presente un idoneo tasso di umidità.

Alle nostre latitudini, poi, le concentrazioni più elevate di spore si presentano nel periodo estivo-autunnale, quando maggiore è la presenza di detriti vegetali nell'ambiente ¹.

Nonostante i miceti siano responsabili di diverse patologie, bisogna sottolineare come raramente essi rivestano un ruolo di patogeni "significativi" per gli esseri umani; infezioni fungine superficiali della pelle e delle unghie sono infatti relativamente comuni in individui normali, ma sono facilmente trattate e generalmente si risolvono senza complicazioni. Infezioni fungine gravi di tessuti più profondi sono rare e per lo più limitate a persone con sistema immunitario compromesso ².

I disturbi a carico dell'apparato respiratorio indotti dalle muffe si possono esprimere sia con modalità immunomediata, sia attraverso una varietà di altri meccanismi patogenetici non ancora del tutto conosciuti; negli ultimi tempi si è assistito a un costante e preoccupante aumento di sensibilizzazione ad *Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium* e *Aspergillus*, con conseguente proporzionale

maggior rischio per la salute delle vie respiratorie di bambini e adulti ³ (Fig. 1).

La sensibilizzazione a miceti atmosferici come *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* rappresenta un fattore di rischio aumentato per lo sviluppo di asma bronchiale, con numerose evidenze, a supporto di una correlazione tra sensibilizzazione e prevalenza, ma anche severità, dell'asma ^{4,5}.

I funghi, ubiquitari nel nostro ambiente, possono talora provocare disturbi dell'apparato respiratorio; la sensibilizzazione allergica è fattore di rischio per lo sviluppo di asma bronchiale.

Quali miceti e dove

Le comuni abitazioni possono subire una contaminazione di miceti anche fino a una percentuale che sfiora il 50%. C'è una relazione stretta tra concentrazione di miceti e alto tasso di umidità nelle abitazioni, specie qualora ci sia ristagno di acqua sulle superfici (condensa, infiltrazioni, danni da acqua ecc) ed è stato osservato un maggior indice di contaminazione fungina nelle case rurali (68%) rispetto a quelle urbane (49%: $p < 0,05$) ⁶.

Le specie di micofiti più frequentemente patogene per l'uomo sono *Alternaria* (la più presente), *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Epicoccum*, *Penicillium*, *Helminthosporium*, *Fusarium*, *Trichoderma*, *Memnoniella* e *Stachybotys atra* (Fig. 2).

Alternaria, fungo deuteromiceto, è causa delle macchie nere ben visibili sulla frutta e sulle piante, comprese le spighe del grano. Pur essendo una muffa prevalentemente outdoor, le spore di *Alternaria* possono essere presenti anche negli ambienti chiusi: una concentrazione di spore fino a 75000/m³ può associarsi a una concentrazione indoor fra 0 e 280/m³ ⁷.

Da un punto di vista allergologico *Alternaria alternata* risulta la specie più rilevante, con una presenza di spore nell'ambiente che si avvicina al 15% del totale delle spore presenti, specie nei periodi caldo-umidi, a fine estate o inizio autunno; il suo allergene principale, Alt a 1, è il più strettamente correlato alla virulenza e patogenicità della muffa ed è considerato il responsabile dell'asma, soprattutto in età pediatrica. *Alternaria* è ritenuta responsabile di iperreattività bronchiale nei sensibilizzati, nonché indicata come un sicuro fattore di rischio per lo sviluppo e la persistenza di



Figura 1. Cladosporium.

asma; a questo allergene sono attribuiti gravi episodi di broncospasmo e distress respiratorio, a volte anche fatali; pazienti con crisi asmatiche severe dovrebbero perciò essere sempre testati per eventuale sensibilità all'*Alternaria* ⁸.

L'inquinamento ambientale da traffico veicolare costituisce un fattore aggravante le patologie respiratorie allergiche, principalmente attraverso danni citotossici e funzionali a livello delle vie aeree legati a meccanismi di stress ossidativo e ai conseguenti fenomeni



Figura 2. Penicillium.

infiammatori⁹; un recente studio ha dimostrato che elevate concentrazioni di CO₂ inducono un aumento della sporulazione del fungo *Alternaria*, suggerendo che l'esposizione a inquinanti ambientali possa agire come concausa nel rischio di aumentata sensibilizzazione allergica¹⁰.

Anche l'inquinamento degli ambienti indoor, visto che vi si trascorre la maggior parte del tempo nei Paesi Occidentali, è determinante per la salute, e la qualità dell'aria dipende da fattori esterni e interni. Il fumo di sigaretta, l'umidità e la presenza di allergeni, tra cui le muffe, rappresentano i principali fattori di rischio per l'asma in età pediatrica¹¹.

L'esatta incidenza nella popolazione della sensibilità per *Alternaria* è variabile a seconda delle caratteristiche climatiche e delle zone geografiche, potendo arrivare anche al 25% dei pazienti sintomatici. Dati del 1998 indicavano, per l'Italia, una prevalenza media del 10,4% (da 1,8% a Torino a 29,3% a Cagliari) di sensibilizzazione ad *Alternaria*¹².

Dai dati di una recente meta analisi, dopo *Alternaria*, il *Cladosporium herbarum* e l'*Aspergillus fumigatus* sono le altre muffe maggiormente presenti nelle abitazioni dei pazienti asmatici con sensibilizzazione a miceti¹³. *Aspergillus*, in particolare, sta assumendo una grande importanza nella patologia broncopolmonare, potendosi rendere responsabile, oltre che delle patologie già descritte, anche di forme di aspergillosi disseminate, di aspergillomi e di aspergillosi bronchiali semplici o ostruttive, di infezione pleurica e polmonite cronica eosinofila¹⁴; questi sintomi sarebbero dovuti alle micotossine contenute nelle spore fungine, oltre che a componenti della parete dei miceti e degli altri microrganismi contenuti in queste polveri, e alle endotossine batteriche.

Le muffe si sviluppano sia outdoor sia indoor e l'inquinamento ambientale rappresenta un fattore aggravante le patologie correlate alla loro esposizione.

Patologie respiratorie indotte da muffe

L'asma è caratterizzata da ostruzione bronchiale reversibile risultata dalla flogosi delle vie respiratorie, con formazione di edema, contrazione delle cellule musco-

lari lisce bronchiali e produzione di muco. L'epitelio della mucosa bronchiale del paziente asmatico presenta alcune alterazioni, che esitano in una difettosa funzione di barriera.

Una varietà di tipi cellulari sono coinvolti in questo processo, con produzione di citochine proinfiammatorie e altri mediatori come l'istamina e i leucotrieni, che contribuiscono al danno della mucosa, il che porta, in ultima analisi, alla iperreattività bronchiale. Queste vie aeree cronicamente infiammate possono occludersi in acuto in seguito a numerosi *triggers*, come le infezioni, l'esposizione ad allergeni, l'assunzione di FANS, l'esercizio fisico, l'esposizione a irritanti come il fumo o esalazioni anche in ambito professionale.

I micofiti possono essere coinvolti anche nello sviluppo di rinosinusite cronica, la cui eziologia e patogenesi non sono ancora del tutto conosciute. È stata descritta un'associazione, in alcuni tipi di rinosinusite cronica, tra funghi e infiammazione cronica eosinofila delle vie aeree; questi casi sono definiti come rinosinusite micotica allergica¹⁵. *Alternaria* sarebbe in grado di inibire la risposta Th1 a livello delle vie respiratorie, aumentando la suscettibilità alle infezioni virali, che possono essere causa di esacerbazioni di asma e di peggioramento clinico della rinosinusite cronica; la modalità con cui questo effetto si realizza sembra essere la soppressione dei TLR-3 (*Toll-like receptors*) delle cellule dendritiche, che si traduce in una riduzione della produzione di IFN- β , quindi una riduzione dell'attività dell'immunità innata¹⁶.

L'inalazione continuativa di spore o componenti volatili dei funghi presenti nell'aria può causare:

- reazioni di I tipo (sec. Gell e Coombs), da ipersensibilità immediata: sono le reazioni allergiche mediate da IgE, nei confronti delle spore fungine;
- reazioni di tipo II e III, legate a ipersensibilità di tipo misto, sia immediata che ritardata, come l'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA);
- reazioni da immunocomplessi, di tipo III, come l'alveolite allergica estrinseca (EAA) o pneumopatia da ipersensibilità (*farmer's lung*).

Recentemente le spore fungine sono state incluse tra i microrganismi responsabili di quel corteo di disturbi aspecifici noti come *sick building syndrome*¹⁷.

I micofiti ambientali sono in grado di produrre sostanze con effetti patogeni sugli organismi vegetali: *Alternaria* produce oltre 70 micotossine diverse e alcune di esse possono essere nocive anche per l'uomo. Le micotossi-

ne di *Alternaria* sono state isolate in molti frutti (pere, mele, fragole ecc), verdure (pomodori, carote) e tuberi (patate), così come in prodotti industriali preparati con materie prime contaminate (succhi di frutta, conserve ecc). Alcune micotossine si sono dimostrate teratogene e mutagene in vitro, e alcuni Autori hanno messo in relazione il consumo di alimenti contaminati con alcune varietà di neoplasie, come quella dell'esofago¹⁸, ma il potere carcinogenico non è mai stato dimostrato in modo univoco su modelli animali.

Spore di funghi di campo, come *Alternaria*, ma anche *Cladosporium*, *Fusarium*, *Rhizopus*, *Mucor*, associati prevalentemente a colture di cereali, sono attualmente ritenute responsabili della *Sindrome da polveri organiche tossiche* (ODTS), molto comune proprio nei lavoratori esposti all'inalazione di polveri di cereali e fieno. La sindrome, simile all'alveolite allergica estrinseca, è caratterizzata da malessere, febbre, mialgie e flogosi bronchiale¹⁹.

Particelle submicroniche dei miceti sono state recentemente suggerite come potenziale fattore aggravante gli effetti dannosi delle muffe ambientali²⁰, in virtù delle loro piccole dimensioni, che consentono di rimanere aerodisperse più a lungo e di raggiungere le vie aeree più piccole, e al loro potenziale antigenico.

Queste particelle submicroniche contengono allergeni, micotossine e (1,3)-beta-D-glucano, ma il ruolo di queste particelle nelle patologie correlate alle muffe è poco caratterizzato.

I micofiti patogeni secernono una varietà di proteasi²¹, di cui alcune, in particolare le serin-proteasi, sono associate all'asma bronchiale²². Studi hanno dimostrato che le serin-proteasi di *Aspergillus fumigatus* e *Alternaria alternata* inducono la produzione di IL-8 e IL-6^{23,24} e causano il distacco delle cellule epiteliali²⁵, per mezzo di attivazione dei recettori PAR-2 (recettore attivato dalle proteasi), che si sono dimostrati essere up-regolati nell'epitelio bronchiale dei pazienti asmatici²⁶. Questo meccanismo è simile a quello, già noto, attraverso cui agiscono le serin-proteasi degli acari²⁷, e dello scarafaggio²⁸, che sono in grado di provocare un danno di barriera cutanea clivando le *tight junctions* tra le cellule epiteliali. Si ritiene inoltre che il clivaggio del recettore PAR 2 da parte delle proteasi di *Alternaria* sia responsabile del rilascio, da parte delle cellule epiteliali, della linfopoietina stromale timica²⁹, TSLP, citochina proinfiammatoria che avrebbe un ruolo centrale nello sviluppo dell'asma bronchiale,

attirando cellule infiammatorie nel sito di produzione. L'attività proteasica dei micofiti, infine, agisce anche come adiuvante del processo di sensibilizzazione allergica³⁰.

L'asma può quindi rappresentare un'esagerata risposta ad acari, muffe, scarafaggi³¹.

Tra le patologie principali, oltre all'asma bronchiale e all'aspergillosi broncopulmonare allergica, troviamo la rinosinusite, la *sick building syndrome* e la sindrome da polveri organiche tossiche.

Micofiti: identificazione e misure di profilassi

La presenza delle muffe nell'ambiente domestico si può apprezzare anche visivamente, ove esse si organizzino per formare la classica "patina", ma questa identificazione "soggettiva" non permette di identificare e quantificare le specie fungine presenti, cosa che attualmente risulta possibile tramite varie metodiche (micali prelevati su nastri e messi poi in coltura, appositi campionatori con trasferimento successivo su vetrini, salviette elettrostatiche).

Negli ultimi tempi, poi, grazie alle misurazioni dei componenti volatili microbici (mVOC), si è ottenuto l'importante risultato di isolare la presenza di miceti non visibili a una ispezione diretta³².

A fronte di tutto questo, non altrettanto facile risulta tuttora l'identificazione delle sedi di produzione delle spore, potendo esse crescere sia negli alimenti non ben conservati (pane, pomodori, frutta) sia in altri materiali da arredamento o di uso personale, come carte da parati, indumenti in cotone e lana, nonché in oggetti di plastica e cuoio.

Altre frequenti sedi di contaminazione e proliferazione fungina sono i moderni condizionatori e deumidificatori domestici, apparecchi dove le spore facilmente attecchiscono e si sviluppano.

Ne consegue che le norme di prevenzione riguardo lo sviluppo di muffe nelle abitazioni, saranno costituite da:

- evitare tappezzerie, di carta o stoffa;
- pulire con scrupolo zone sedi di condensa (es. frigorifero) nonché di polvere, specie usando prodotti efficaci come l'ipoclorito di sodio (candeggina) e la formaldeide (Lysoform®), anche per la detersione delle pareti lavabili e piastrellate. L'uso di ipoclorito

di sodio riduce l'allergenicità delle proteine dei micofiti ³³;

- c) accertarsi periodicamente del buon funzionamento e della pulizia di condizionatori e deumidificatori, effettuando anche regolari controlli professionali;
- d) procedere a una quotidiana aereazione degli ambienti domestici (la maggior parte delle specie fungine pare presentare notevole difficoltà a crescere in ambienti ove il tasso di umidità relativa sia al di sotto del 60%);
- e) evitare di tenere in casa piante verdi in grandi quantità;
- f) controllare costantemente il tasso di umidità dell'appartamento, intervenendo eventualmente con deumidificatori, qualora l'umidità dovesse salire oltre il 65% ³⁴.

Anche i fattori climatici esterni influenzano in modo determinante la presenza di muffe negli ambienti *indoor* potendo, come si è detto, gli allergeni fungini provenire sia dall'ambiente esterno che dallo stesso ambiente interno; nelle regioni dove il tasso di umidità dell'aria è più persistentemente elevato, la sensibilizzazione agli allergeni fungini della popolazione sarà di conseguenza maggiore (Fig. 3).

Alcuni semplici provvedimenti possono rivelarsi utili per prevenire lo sviluppo di muffe nell'ambiente domestico.

Immunoterapia specifica per micofiti

L'immunoterapia specifica è sicura ed efficace, ma i dati sui risultati per quanto concerne i micofiti, in particolare *Alternaria*, sono piuttosto scarsi. La maggior parte degli studi pubblicati focalizza su *Alternaria* e *Cladosporium*, ma ci sono pochi *trials* controllati per stabilire l'efficacia dell'ITS per micofiti ³⁵.

La produzione di materiale allergenico per la diagnosi e la terapia dell'allergia a muffe rimane problematica, particolarmente riguardo a complessità, variabilità e stabilità degli estratti. La qualità degli estratti disponibili in commercio è piuttosto bassa, e alcuni studi hanno dimostrato che esiste un'ampia variabilità dell'incidenza di positività ai *prick test* in soggetti con verosimile sensibilizzazione a micofiti, a seconda dell'estratto usato. Alcuni problemi relativi alla standardizzazione degli estratti riguardano la variabilità intrinseca dei funghi; la loro capacità di adattarsi a diverse condizioni

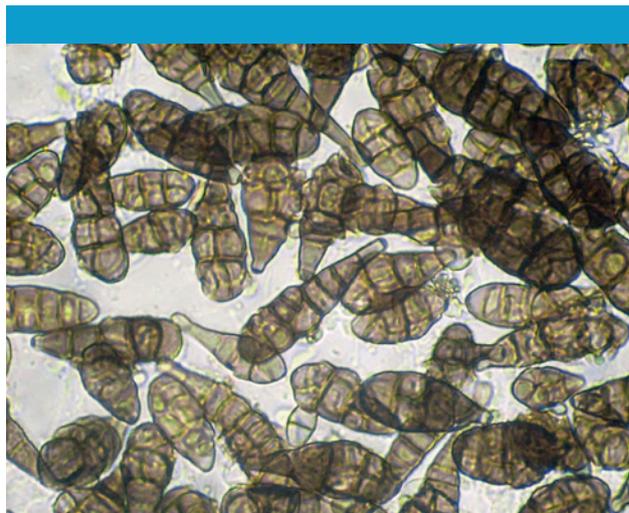


Figura 3. *Alternaria*.

ambientali, con un alto tasso di mutazioni somatiche, fa in modo che ogni colonia sia lievemente differente dalle altre. Inoltre, i funghi possiedono quantità abbondanti di determinanti carboidratici, che possono essere dotati di potenziale antigenico: pertanto un'estrazione e purificazione concentrata sulle proteine può far perdere gli allergeni carboidratici.

Sono stati fatti anche tentativi di produrre estratti standardizzati titolando il contenuto negli estratti di allergeni maggiori: Alt a1 per *Alternaria*, Asp f1 per *Aspergillus*. Uno studio condotto dall'Università della Virginia ha mostrato maggiore contenuto in allergeni maggiori dell'estratto di *Alternaria*, comparato a quello di *Aspergillus* ³⁶.

A causa dell'attività proteasica intrinseca degli estratti di acari della polvere e di micofiti, tali estratti non andrebbero miscelati con altri allergeni, ad esempio di pollini; in particolare, l'estratto di *Alternaria* pare essere il più potente nell'inattivare proteoliticamente gli altri estratti, e per tale motivo non andrebbe miscelato con altri allergeni. La maggior parte degli studi condotti su questo argomento sono statunitensi, in quanto la produzione di miscele di estratti è più tipica degli USA, mentre in Europa si tende a utilizzare prevalentemente allergeni singoli per l'immunoterapia specifica.

Gli studi sull'efficacia dell'immunoterapia specifica per muffe datano dal 1981, quando uno studio condotto su 13 bambini con iperreattività bronchiale e test allergologici positivi a vari allergeni tra cui le muffe,

impiegando protocolli rush di immunoterapia specifica sottocutanea, mostrò un marcato decremento dell'iperreattività bronchiale in un tempo piuttosto breve dopo l'inizio della terapia ³⁷.

Dopo un lavoro del 1983 dedicato all'ITS per *Alternaria*, che dimostrava la riduzione della severità di asma in un piccolo gruppo di 10 pazienti, nel 1988 uno studio italiano mise a confronto 39 pazienti sensibilizzati ad *Alternaria* trattati con ITS, con 40 pazienti trattati con la terapia convenzionale per asma, senza immunoterapia. I pazienti (di età tra i 5 e i 14 anni) furono trattati per tre anni; l'80% dei pazienti trattati con la dose maggiore di allergene mostrarono eccellenti risultati, contro solo un 5% di quelli trattati con la dose più bassa. L'87,5% dei pazienti trattati senza ITS mostrò invece un peggioramento dell'asma. Non furono registrati eventi avversi sistemici, ma solo alcuni casi di reazione locale. Lo studio concluse che l'efficacia dell'immunoterapia specifica per *Alternaria* dipendeva, più che dalla durata della terapia, dalla dose cumulativa, pertanto raccomandava l'impiego della più alta dose tollerata ³⁸.

Nel 1990, Horst et al. ³⁹ condussero uno studio in doppio cieco randomizzato controllato contro placebo su 24 pazienti, adulti e bambini, con storia di rinite e /o asma e sensibilizzati ad *Alternaria*, trattati con un estratto standardizzato: 13 pazienti ricevettero il *verum*, 11 pazienti il placebo, per un tempo di un anno. Il *symptom medication score* nel gruppo dei trattati fu significativamente più basso rispetto al gruppo del placebo. Interessante il fatto che in questo studio, per la valutazione dei risultati, fu condotto un *challenge* nasale nei due gruppi, che evidenziò una più alta dose di allergene necessario a indurre i sintomi nel gruppo trattato. Vennero inoltre valutati: la reattività agli *skin prick test*, diminuita nel gruppo trattato, il livello delle IgE specifiche sieriche, che non mostrava significative differenze nei due gruppi, il livello di IgG specifiche per *Alternaria*, che era più elevato nei vaccinati.

Per quanto riguarda *Cladosporium*, nello stesso periodo degli studi su *Alternaria* furono condotti studi anche sull'immunoterapia per questo allergene, con risultati ugualmente buoni; gli autori segnalavano tuttavia una maggiore incidenza di effetti collaterali, dovuta prin-

cipalmente a un protocollo che prevedeva alte dosi di allergene e una metodica cluster a dosi crescenti ⁴⁰.

Più recentemente, uno studio italiano randomizzato in doppio cieco contro placebo condotto nel 2010 su 27 pazienti e relativo all'ITS sublinguale per *Alternaria* ha mostrato decremento dei sintomi nel gruppo trattato con il *verum* ⁴¹, oltre a un decremento nella reattività al *prick test*. Anche in questo lavoro, non sono state evidenziate differenze nei livelli di IgG, mentre i livelli di IgE specifiche per *Alternaria* erano aumentati nel gruppo trattato; lo studio è stato condotto per 10 mesi e l'incremento delle IgE è stato più volte evidenziato nelle prime fasi dell'immunoterapia ⁴².

L'immunoterapia per micofiti appare dunque essere efficace e generalmente ben tollerata, al pari dell'ITS per gli altri allergeni, pur necessitando di un miglioramento nel processo di produzione e standardizzazione degli estratti che, per la natura stessa dei funghi, presenta alcune criticità. In particolare, l'ITS sembra poter rivestire un ruolo di rilievo proprio in età pediatrica, in virtù del potenziale maggiore dei funghi, *Alternaria* in particolare, di indurre l'asma bronchiale e data la capacità ormai assodata dell'immunoterapia specifica di prevenire l'insorgenza di asma nei bambini sensibilizzati e affetti da rinite allergica. Relativamente all'induzione di precipitine da parte dell'estratto di *Alternaria* per immunoterapia specifica, non sono mai stati segnalati casi di alveolite da micofiti scatenate da immunoterapia, anche perché l'allergene dovrebbe essere inalato per indurre queste reazioni. Le precipitine delle alveoliti allergiche estrinseche sono di sottoclasse IgG1, mentre la sottoclasse di Ig indotta dall'immunoterapia specifica è IgG4; in un lavoro del 1976, dove non si fa distinzione fra le sottoclassi di IgG, si segnalavano alcuni casi di induzione di edema nel sito di iniezione, malessere generale e febbre occorsi 4-6 ore dopo l'iniezione di estratto di *Alternaria* per immunoterapia sottocutanea. Nei pazienti che seguivano immunoterapia erano sì identificate precipitine in quantità superiore rispetto ai pazienti che non seguivano l'immunoterapia, ma già allora il fenomeno era ritenuto comune e non costituente controindicazione all'esecuzione di immunoterapia ⁴³. L'immunoterapia specifica rappresenta un valido presidio desensibilizzante, specie in età pediatrica, con valenza preventiva dello sviluppo di asma.

Bibliografia

- 1 Platts-Mills TAE, Solomon WR. Aerobiology and inhalant allergen. In: Allergy in principle and practice. Fourth Edition. Philadelphia: Mosby 1993, pp. 498-513.
- 2 Hardin BD, Kelman BJ, Saxon A. Adverse human health effects associated with molds in the indoor environment. *J Occup Environ Med* 2003;45:470-8.
- 3 Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, et al. Indoor fungal diversity and asthma: A meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 2014. pii: S0091-6749(14)00952-X. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.002. [Epub ahead of print]
- 4 Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;27:615-26 [PubMed]
- 5 Kauffman HF, van der Heide S. Exposure, sensitization, and mechanisms of fungus-induced asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:430-7.
- 6 Moularat S, Hulin M, Robine E, et al. Airborne fungal volatile organic compounds in rural and urban dwellings: detection of mould contamination in 94 homes determined by visual inspection and airborne fungal volatile organic compounds method. *Sci Total Environ* 2011;409:2005-9. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.02.033.
- 7 Esch RE, Bush RK. Aerobiology of outdoor allergens. In: Adkinson JF Jr, Yunginger, Busse W, et al. (Eds.). Middleton's allergy principles and practice, ST Louis: Mosby 2003, pp. 539-55.
- 8 Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria* induced asthma. *J Allergy Immunol* 2004;113:227-34.
- 9 La Grutta S. Esposizione ad inquinanti ambientali ed effetti sulla funzione polmonare ed asma in età pediatrica. *Rass Patol Apparato Respir* 2009;24:2-11.
- 10 Wolf 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.
- 11 Ferante G, Malizia V, Antona R, et al. Esposizione ad inquinanti ambientali e rischio di allergie nel bambino. *RIAP* 2013;27(03):8-13.
- 12 Corsico R, Cinti B, Feliziani V, et al. Prevalence of sensitization to *Alternaria* in allergic patients in Italy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:71-6.
- 13 Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, et al. Indoor fungal diversity and asthma: A meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 2014. pii: S0091-6749(14)00952-X. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.002. [Epub ahead of print]
- 14 Al-Alawi A, Ryan CF, Flint JD, et al. *Aspergillus*-related lung disease. *Can Respir J* 2005;12:377-87.
- 15 Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. The role of ubiquitous airborne fungi in chronic rhinosinusitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:187-94.
- 16 Wada K, Kobayashi T, Kita H. *Alternaria* inhibits double-stranded RNA-induced cytokines productions through TLR-3. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:75-83.
- 17 Zhang X, Sahlberg B, Wieslander G, et al. Dampness and moulds in workplace buildings: associations with incidence and remission of sick building syndrome (SBS) and biomarkers of inflammation in a 10 year follow-up study. *Sci Total Environ* 2012;430:75-81. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.04.040. Epub 2012 May 24.
- 18 Liu G, Qian Y, Zhang P, Dong W, et al. Etiological role of *Alternaria alternata* in human oesophageal cancer. *Chin Med J* 1992;105:394-400.
- 19 Malmberg P, Rask-Andersen A, Rosenhall L. Exposure to microorganisms associated with allergic alveolitis and febrile reactions to mold dust in farmers. *Chest* 1993;103:1202-9.
- 20 Reponen T, Seo SC, Grimsley F, et al. Fungal fragments in moldy houses: a field study in homes in New Orleans and Southern Ohio. *Atmos Environ (Oxf.Engl.:1994)* 2007;41:8140-49.
- 21 Monod M, Capoccia S, Lechenne B, et al. Secreted proteases from pathogenic fungi. *Int J Med Microbiol* 2002;292:405-19.
- 22 Shen HD, Tam MF, Chou H, et al. The importance of serine proteinases as aeroallergens associated with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:259-64
- 23 Kauffman HF, Tomee JFC, van de Riet MA, et al. Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1185-93.
- 24 Borger P, Koeter GH, Timmerman JA, et al. Proteases from *Aspergillus fumigatus* induce interleukin (IL)-6 and IL-8 production in airway epithelial cell lines by transcriptional mechanisms. *J Infect Dis* 1999;180:1267-74.
- 25 Leino MS, Loxham M, Blume C, et al. Barrier disrupting effects of *Alternaria Alternata* Extract on bronchial epithelium of asthmatic donors. *PLoSOne* 2013;8:e71278.
- 26 Knight DA, Lim S, Scaffidi AK, et al. Protease-activated receptors in human airways: upregulation of PAR-2 in respiratory epithelium from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:797-803.
- 27 Adam E, Hansen KK, Astudillo Fernandez O, et al. The house dust mite allergen Der p 1, unlike Der p 3, stimulates the expression of interleukin-8 in human airway epithelial cells via a proteinase-activated receptor-2-independent mechanism. *J Biol Chem* 2006;281:6910-23.
- 28 Bhat RK, Page K, Tan A, et al. German cockroach extract

- increases bronchial epithelial cell interleukin-8 expression. *Clin Exp Allergy* 2003;33:35-42.
- ²⁹ Kouzaki H, O'Grady SM, Lawrence CB, et al. Proteases induce production of thymic stromal lymphopoietin by airway epithelial cells through protease-activated receptor-2. *J Immunol* 2009;183:1427-34.
- ³⁰ Ebeling C, Lam T, Gordon JR, et al. Proteinase-activated receptor-2 promotes allergic sensitization to an inhaled antigen through a TNF-mediated pathway. *J Immunol* 2007;179:2910-7.
- ³¹ Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science* 2004;304:1678-82.
- ³² Moularat S1, Hulin M, Robine E, et al. Airborne fungal volatile organic compounds in rural and urban dwellings: detection of mould contamination in 94 homes determined by visual inspection and airborne fungal volatile organic compounds method. *Sci Total Environ* 2011;409:2005-9. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.02.033.
- ³³ Martyny JW, Harbeck RJ, Pacheco K, et al. Aerosolized sodium hypochlorite inhibits viability and allergenicity of mold on building materials. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:630-5.
- ³⁴ Arundel AV, Sterling EM, Biggin JH, et al. Indirect health effects of relative humidity in indoor environments. *Environ Health Perspect* 1986;65:351-61.
- ³⁵ Coop CA. Immunotherapy for mold allergy. *Clin Rev Allerg Immunol* 2013. doi: 10.1007/s12016-013-8389-4.
- ³⁶ Vailes L, Sridhara S, Cromwell O, et al. Quantization of the major fungal allergens, Alt a 1 and Asp f 1, in commercial allergenic products. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:641-6.
- ³⁷ Goldstein GL, Chai H. Efficacy of rush immunotherapy in decreasing bronchial sensitivity to inhaled antigens in perennial childhood asthma. *Ann Allergy* 1981;47:333-7.
- ³⁸ Cantani A, Businco E, Maglio A. *Alternaria* allergy: a three-year controlled study in children treated with immunotherapy. *Allergol Immunopathol* 1988;16:1-4.
- ³⁹ Horst M, Hejjaoui A, Horst V, et al. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* ex-tract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:460-72.
- ⁴⁰ Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986;41:507-19.
- ⁴¹ Cortellini G, Spadolini I, Patella V, et al. Sublingual immunotherapy for *Alternaria*-induced allergic rhinitis: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:382-6.
- ⁴² Marucci F, Sensi L, Incorvaia C, et al. Specific IgE response to different grass pollen allergen components in children undergoing sublingual immunotherapy. *Clin Mol Allergy* 2012;10:7.
- ⁴³ Busse WW, Storms WW, Flaherty DK, et al. *Alternaria* IgG precipitins and adverse reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57:367-72.