

Massimo Corradi, Luisella Selis, Giovanna Pela', Paola Mozzoni, Roberta Andreoli, Matteo Goldoni

Allergia da animali da laboratorio

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma, Via Gramsci 14, 43126 Parma

RIASSUNTO. L'allergia da animali da laboratorio (LAA) è causata da una reazione di ipersensibilità immunologica ad antigeni di peso molecolare elevato presenti nell'urina, nel pelo e nella saliva di animali da laboratorio. Tutto il personale della struttura in cui stabulati gli animali da laboratorio e che regolarmente entra in contatto con questi animali da laboratorio, come tecnici, ricercatori, addetti alle pulizie, veterinari e persino personale amministrativo, è a rischio di sviluppare LAA. In generale, la maggior parte degli studi epidemiologici indica una prevalenza LAA compresa tra il 6% e il 44% e un'incidenza che varia dal 9% al 30%. I dati sulla prevalenza e l'incidenza variano ampiamente perché la diagnosi non è definita in modo uniforme: alcune diagnosi vengono effettuate esclusivamente sulla base di sintomi, mentre altre richiedono anche un test cutaneo positivo o la conferma della presenza di anticorpi IgE specifici per allergeni animali di laboratorio.

Parole chiave: allergia, animali da laboratorio, asma.

ABSTRACT. *Laboratory animal allergy (LAA) is caused by an immunological hypersensitivity reaction to high-molecular-weight antigens that are present in laboratory animals' urine, dander and saliva. All laboratory animal facility personnel who regularly come in contact with laboratory animals, such as technicians, researchers, cleaning staff, veterinarians and even administrative staff, are at risk of developing LAA. Generally, most epidemiological studies indicate a LAA prevalence ranging from 6% to 44% and an incidence ranging from 9% to 30%. Prevalence and incidence data vary widely because the diagnosis is not uniformly defined: some diagnoses are made solely on the basis of symptoms, whereas others also require a positive skin test or confirmation of the presence of laboratory animal allergen-specific IgE antibodies.*

Key words: *allergy, laboratory animals, asthma.*

Introduzione

L'allergia ad animali da laboratorio (LAA) è una patologia occupazionale che colpisce prevalentemente individui suscettibili esposti in ambiente di lavoro ad antigeni animali ad alto peso molecolare, presenti soprattutto in urina, pelo, forfora e saliva. Tale patologia è caratterizzata dalla presenza di immunoglobuline di tipo E (IgE) specifiche dirette contro alcune proteine animali (1). La via di esposizione principale per lo sviluppo di tale patologia è quella inalatoria, seguono con minore frequenza il contatto diretto con la cute e con gli occhi e per ultima la via percutanea (ad esempio attraverso il morso dell'animale oppure la puntura con ago) (2). La maggior parte degli allergeni animali ha un diametro inferiore a 5 micron, pertanto si colloca nella frazione delle particelle respirabili e perciò viene depositata nel tratto respiratorio più distale; inoltre queste particelle rimangono nell'aria ambiente per un lungo periodo di tempo. Queste peculiarità, insieme alla suscettibilità individuale, contribuiscono all'insorgenza dell'allergopatia. Poiché nel mondo ci sono circa due milioni di individui esposti per motivi professionali ad animali da laboratorio e di questi quasi la metà sviluppa sintomi correlabili alla mansione svolta, l'impatto socio-sanitario risulta essere piuttosto pesante (3).

Epidemiologia

Negli Stati Uniti il NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) ha riconosciuto formalmente la LAA come rischio occupazionale nel 1989. A partire dal 1950, anno in cui è stato riportato il primo caso di allergia ad animali da laboratorio, numerosi sono stati gli studi epidemiologici che hanno cercato di stimare la prevalenza di tale patologia (4). Il range di prevalenza della LAA è compreso tra l'11% e il 44%, con un'incidenza tra il 9% e il 30% (5,6). L'asma causato da LAA ha una prevalenza che varia dal 4% al 22% negli addetti ad animali da laboratorio e si può sviluppare nel 20-30% dei lavoratori sensibilizzati (7-9). Dei soggetti sintomatici più del 10% sviluppa asma che persiste anche dopo la cessazione dell'esposizione lavorativa (4). La variabilità nei dati di incidenza e prevalenza è motivata dalla non uni-

voca definizione del concetto di LAA; infatti per alcuni studi si intende la sola comparsa di sintomi allergici, per altri si definisce la presenza di IgE specifiche. I dati di prevalenza, inoltre, possono essere influenzati dal fatto che il lavoratore sintomatico possa aver abbandonato la mansione a rischio (healthy worker effect phenomenon) (10). I sintomi riconducibili a tale patologia compaiono solitamente entro circa 6 mesi dalla prima esposizione e raramente dopo i 3 anni; nel 70% dei casi il periodo di latenza per lo sviluppo di sintomi nasali è inferiore rispetto a quello per l'insorgenza di asma (11,12). Tra i lavoratori a rischio per LAA sono presenti ricercatori, tecnici di laboratorio, veterinari, manutentori e addetti alle pulizie negli stabulari. Il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di LAA è il livello di esposizione agli allergeni animali, determinato sia quantitativamente (inteso sia come numero di ore settimanali di esposizione sia come numero di animali con cui avviene il contatto, a seconda degli studi), sia qualitativamente (ad esempio manipolazione delle lettiere contaminate). In uno studio epidemiologico condotto da Gordon e colleghi sono state misurate le concentrazioni ambientali di aeroallergeni urinari di ratto (RUA) a cui venivano esposte diverse categorie di lavoratori occupati presso un'industria farmaceutica; è stato evidenziato che la mansione esposta a maggiori concentrazioni ambientali di RUA (23 microgrammi/m³) era costituita da personale tecnico addetto alla cura e alla pulizia degli animali (13). È stato dimostrato, inoltre, che il rischio di sensibilizzazione alle proteine urinarie di ratto aumenta proporzionalmente all'intensità e alla durata dell'esposizione per i soggetti non atopici, mentre per i soggetti atopici questa relazione dose-risposta non è così marcata (14). Nel corso degli anni sono stati eseguiti diversi tentativi per monitorare la concentrazione ambientale di aeroallergeni animali, ma nessuno di questi viene eseguito attualmente come prassi standardizzata (15). Alcuni studi hanno stabilito che il soggetto si sensibilizza a concentrazioni antigeniche ambientali più basse rispetto a quelle necessarie per indurre la LAA, infatti concentrazioni antigeniche < 3 ng/m³ e < 5 ng/m³ sono rispettivamente associate ad un basso rischio di sensibilizzazione e di LAA (16).

Diversi studi scientifici hanno dimostrato che l'atopia, cioè la propensione individuale, geneticamente determi-

nata, a sviluppare IgE, è uno dei principali fattori di rischio per LAA (17,18). Uno studio americano trasversale condotto nel 1996 su un campione di lavoratori esposti ad animali da laboratorio ha verificato che il fumo di sigaretta era correlato con sintomi respiratori lavoro-correlati nei soggetti esposti, ma non con la positività agli skin prick test (19). Il rischio di ammalarsi di LAA è strettamente correlato al tipo di animale con cui il lavoratore entra in contatto; le diverse specie animali hanno un differente potere allergizzante (i roditori sono quelli maggiormente responsabili di LAA) e, all'interno della stessa specie, esistono differenze a seconda del sesso e dell'età dell'animale e del materiale biologico aerodisperso. Si ritiene che i roditori di sesso maschile abbiano un'escrezione urinaria di allergeni maggiore rispetto a quelli di sesso femminile, probabilmente a causa della nefropatia cronica con proteinuria che i primi sviluppano con l'età (20). Le varie componenti allergeniche sono classificate in diverse famiglie di proteine (UIS Allergen Nomenclature Sub Committee. Allergen nomenclature. <http://www.allergen.org>.) e allergeni all'interno della stessa famiglia di proteine spesso mostrano cross-reattività tra loro (definita come la produzione di anticorpi IgE originariamente sviluppati nei confronti di molecole omologhe antigeniche provenienti da una fonte diversa di allergene Tabella I).

I principali antigeni animali responsabili di LAA sono stati identificati; Mus m 1 è una proteina urinaria prodotta dalle cellule epatiche ed escreta in quantità 4 volte superiore nei maschi rispetto alle femmine e si trova nel pelo, nella forfora e nelle lettiere degli animali; Rat n 1B è prodotta dalle ghiandole esocrine in modo androgeno dipendente; Ory c1 e altri allergeni appartengono alla famiglia delle lipocaline (Tabella II). Gross, in uno studio del 1980, ha valutato la frequenza di associazione tra specifici allergeni animali e sintomi di LAA: il 72% dei lavoratori sintomatici risultava sensibilizzato ad allergeni del coniglio, il 66% ad allergeni di topo, il 65% ad allergeni di ratto e il 33% ad allergeni di cavia. Lo stesso studio affermava che nel 45% dei casi i sintomi nasali precedevano quelli delle basse vie aeree, mentre nel 55% dei casi tali sintomi comparivano contemporaneamente (21). Oltre alle caratteristiche intrinseche degli antigeni animali e alla predisposizione genetica dell'individuo, vi sono altri fattori esterni

Tabella I. Allergeni animali purificati e caratterizzati mediante component-specific IgE assays o attraverso Immuno Solid-phase Allergen Chip (ISAC Thermo Fisher Scientific, Uppsala Sweden) Modificata da Konradsen JR, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(3):616-25

Animale	Allergeni maggiori	Altri allergeni
Gatto	Feld1 (uteroglobina) 14 + 4 kDa	Feld2 (albumina) Feld4 (lipocalina) Feld7(VEGP) Feld3 (cistatina) Feld5w(IgA felina) Feld8 (latherin-like)
Cane	Canf1 (lipocalina) 23-25 kDa	Canf2 (lipocalina) Canf4 (lipocalina) Canf6 (lipocalina) Canf3 (albumina) Canf5 (arginina esterasi)
Cavia	Cavp1 (lipocalina) 20kDa Cavp2 (lipocalina) 17 kDa	Cavp3 (lipocalina) Cavp 4 (albumina)
Topo	Mus m 1 (lipocalina; prealbumina urinaria) 17 kDa	
Ratto	Ratn1 (lipocalina; alfa-2u-globulina) 17 kDa	
Coniglio	Oryc1(lipocalina) 17-18 kDa	Oryc3(lipofilina) 19-21 kDa

Tabella II. Principali allergeni animali
Modificata da Konradsen JR, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(3):616-25

Allergene	Peso molecolare	Funzione biologica	Allergene
Topo (<i>Mus musculus</i>)	Mus m 1	Pelo, urina e forfora	Lipocalina/pralbumina urinaria
Ratto (<i>Rattus norvegicus</i>)	Rat n 1	Pelo, forfora	Lipocalina (alfa-2u globulina)
Cavia (<i>Cavia porcellus</i>)	Cav p 1 Cav p 2 Cav p 3 Cav p 4 Cav p 6	Pelo, urina e siero Pelo, urina e forfora EpiteliTo	Lipocalina Lipocalina Lipocalina Albumina Lipocalina
Coniglio (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Ory c1 Ory c3 Ory c4	Pelo, urina, forfora e saliva	Lipocalina Lipofilina Lipocalina

che favoriscono l'insorgenza di LAA, come, ad esempio, l'ambiente secco che rende gli allergeni più volatili.

Clinica dell'allergia ad animali da laboratorio

I sintomi della LAA sono dovuti al rilascio di mediatori biochimici, tra cui istamina, leucotrieni, bradichinina e prostaglandine, in conseguenza dello stato infiammatorio indotto dalla risposta immunitaria IgE-mediata. L'istamina, dopo essere stata liberata e aver attivato i recettori H1 è in grado di indurre sia la contrazione della muscolatura liscia presente nei bronchi, nei vasi sanguigni di piccolo calibro e nel tratto digerente, che l'aumento della permeabilità vascolare, con conseguente broncospasmo, ipotensione ed edema. La natura e l'intensità dei sintomi dipendono dal grado di esposizione ad animali da laboratorio; solitamente, una volta che l'individuo si è sensibilizzato agli allergeni animali, sono necessari pochi minuti di esposizione prima che compaiano i sintomi allergici. Le più comuni manifestazioni cliniche riguardano le vie aeree superiori e la congiuntiva e si manifestano con congestione nasale, sensazione di naso chiuso, starnuti, prurito nasale e oculare, arrossamento congiuntivale e lacrimazione. Fino all'80% dei soggetti affetti da LAA presenta sintomi di rinite allergica. Meno frequenti sono le manifestazioni cutanee, come orticaria e lesioni maculopapulose, che si manifestano all'incirca nel 40% degli individui sintomatici e sono localizzate nel sito di contatto con l'allergene animale. Una percentuale variabile tra il 4 e il 22% dei lavoratori sintomatici può sviluppare asma allergico, che si manifesta con tosse, dispnea e senso di oppressione toracica. L'asma bronchiale è una malattia cronica caratterizzata da infiammazione delle vie aeree, iperreattività e ostruzione bronchiale reversibile, episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante e da progressivo declino della funzionalità respiratoria; all'esame anatomopatologico è presente infiltrato di cellule infiammatorie tra cui eosinofili, mastociti, macrofagi e linfociti T attivati, edema della mucosa, iperplasia delle ghiandole sottomucose con ipersecrezione di muco, ipertrofia della muscolatura liscia, desquamazione dell'epitelio, ipervascolarizzazione, ispessimento della membrana basale con rimodellamento struttu-

rale delle vie aeree. Questo quadro istopatologico si mantiene ed evolve nel tempo indipendentemente dalla persistenza dell'agente causale che lo ha causato. Quando la crisi di asma insorge in relazione all'attività lavorativa (work-related asthma) ci si può trovare di fronte a due situazioni patologiche: asma occupazionale oppure asma aggravato dal lavoro. Nel primo caso la sintomatologia è scatenata dall'inalazione di agenti eziologici presenti sul luogo di lavoro e può essere classificata in asma immunologico (o con periodo di latenza) e non immunologica (senza periodo di latenza); nel secondo caso una condizione di asma preesistente viene aggravata da fattori presenti sul posto di lavoro, come ad esempio l'esposizione a temperature fredde, polveri, agenti chimici o sforzi eccessivi (21). La LAA è un tipico caso di asma occupazionale con periodo di latenza, caratterizzata quindi da un intervallo di tempo tra la prima esposizione lavorativa all'agente eziologico e la comparsa della malattia (tempo necessario perché il sistema immunitario si sensibilizzi alla sostanza). Le reazioni allergiche sistemiche, conosciute come anafilassi, possono verificarsi, seppur raramente, in caso di morso da parte dell'animale o puntura accidentale con aghi o strumenti contaminati; si manifestano con orticaria e prurito generalizzato, angioedema alle labbra, agli occhi e alle estremità, distress respiratorio con edema della laringe e asma acuto ed ipotensione fino allo shock potenzialmente fatale (8).

Diagnosi

In caso di sospetto di LAA, l'inizio dell'iter diagnostico prevede un'accurata anamnesi al fine di verificare se la storia occupazionale sia compatibile con la sintomatologia riferita dal lavoratore; questo può essere facilitato dalla compilazione di un questionario specifico che indaga l'anamnesi fisiologica e farmacologica, l'anamnesi patologica remota e prossima con particolare attenzione ad eventuali sintomi allergici e/o respiratori, la storia lavorativa corredata dai rischi occupazionali a cui è stato esposto il lavoratore ed eventuali fattori di rischio extralavorativi, come hobbies o attività voluttuarie. Molto importante è indagare il timing della comparsa e dell'eventuale migiora-

mento della sintomatologia; si ritiene fortemente suggestiva di LAA la scomparsa dei sintomi nel weekend o dopo l'allontanamento dal laboratorio (fenomeno arresto-ripresa) (22). Tuttavia, quando i sintomi diventano più intensi, non vi è il classico miglioramento dopo la cessazione dell'esposizione, a causa dell'infiammazione tissutale cronica (23). È necessario, inoltre, identificare altri fattori di rischio presenti nell'ambiente di lavoro che possano scatenare reazioni simili a quelle dovute ad LAA, come esposizione a basse temperature, ad irritanti chimici o ad altri allergeni. Per completezza diagnostica è opportuno considerare altre patologie respiratorie che entrano in diagnosi differenziale con LAA, ad esempio la BPCO e le polmoniti da ipersensibilità (24). A completamento della visita medica è indicato eseguire un accurato esame obiettivo, soprattutto dell'apparato respiratorio e cutaneo, per repertare eventuali segni precoci di malattia o condizioni che richiedano maggiori precauzioni durante l'attività lavorativa.

Nella fase iniziale della sorveglianza sanitaria, è possibile indagare la presenza di uno stato di sensibilizzazione attraverso test cutanei chiamati skin prick test; solitamente viene testato un pannello standard (serie Europa) che comprende vari pollini e muffe, acari (maggiori quali *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* a cui vengono aggiunti allergeni occupazionali specifici come gli acari minori *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor* e *Tyrophagus putrescentiae*) che negli stabulari si trovano nelle lettiere e nelle granaglie e gli epiteli di animali sia di laboratorio che domestici (25). Questi vengono eseguiti posizionando sulla superficie volare dell'avambraccio alcune gocce di allergene purificato, che viene fatto penetrare nella cute attraverso la scarificazione con una lancetta monouso. Dopo circa 20 minuti si valuta la reazione cutanea in corrispondenza di ogni allergene testato e la si confronta con le reazioni avvenute nella sede di inoculazione di un controllo positivo (solitamente istamina) ed un controllo negativo (glicerina o soluzione salina). Il test è considerato positivo, cioè indicativo di sensibilizzazione, se si osserva la comparsa di un pomfo pruriginoso in corrispondenza dell'allergene inoculato. In alternativa agli skin prick test è possibile eseguire la ricerca sierologica di immunoglobuline E (IgE) specifiche per allergeni animali. Attualmente il dosaggio delle IgE specifiche viene eseguito attraverso il test ematico ImmunoCAP IgE specifico, che ha sostituito il precedente test RAST (Radio Allergo Sorbent Test); questa nuova versione utilizza una metodica fluoroenzimatica anziché radioimmunologica. L'esecuzione del test RAST prevede che l'allergene sospetto sia prima associato ad un substrato insolubile che poi si lega alle IgE specifiche presenti nel siero del paziente; successivamente vengono aggiunti anticorpi anti-IgE radiomarcanti che si legano al complesso. La quantità di radioattività misurata è direttamente proporzionale al contenuto di IgE sieriche specifiche. Nel test immunoCAP invece che anticorpi radiomarcanti vengono aggiunti al siero del paziente anticorpi anti-IgE legati ad enzimi (solitamente viene utilizzata la fosfatasi alcalina) di cui viene misurata la fluorescenza attraverso la spettrofotometria al termine della reazione di incubazione

(26). Il dosaggio sierico delle IgE, essendo in vitro e non in vivo come i prick test, ha il vantaggio di poter essere eseguito anche se il paziente sta assumendo farmaci antistaminici oppure in caso di lesioni cutanee generalizzate (27). I test in vitro possono dar luogo a falsi positivi in caso di livelli elevati di IgE sieriche dovute ad altre cause, come ad esempio le parassitosi o alcune malattie autoimmuni.

In caso di sintomatologia compatibile con asma occupazionale la diagnosi deve essere supportata dall'evidenza di ostruzione bronchiale reversibile all'esame spirometrico. La spirometria rappresenta il gold standard per la valutazione della funzionalità polmonare e dovrebbe prevedere la misurazione del volume di aria espirata nel primo secondo di un'espiazione forzata (FEV1), della capacità vitale forzata (FVC) e del flusso espiratorio forzato fra il 25 e il 75% della FVC (FEF25-75). È, inoltre, un utile test diagnostico per identificare un'asma subclinico in quei lavoratori che hanno sintomi esclusivamente di tipo rinocongiuntivite. È stato dimostrato che le variazioni dei parametri di funzionalità polmonare nel corso della vita lavorativa di un soggetto sono direttamente proporzionali al livello di esposizione ad allergeni animali o ad agenti sensibilizzanti (28). Le attuali linee guida ATS/ERS suggeriscono di confrontare il valore misurato del rapporto FEV1/FVC con il limite inferiore di normalità (LLN, lower limit of normal) basato sull'intervallo di confidenza al 5° percentile della popolazione di riferimento (si considera quindi indicativo di ostruzione delle vie aeree un valore di FEV1/FVC inferiore al LLN). La spirometria può essere utile alla diagnosi di asma quando vi sia un incremento maggiore del 12% e di 200 ml di FEV1 dopo inalazione di 400 µg di salbutamolo (test di broncoreversibilità). Alcuni autori hanno sottolineato come la valutazione del picco di flusso espiratorio (PEF) durante la giornata lavorativa sia utile a diagnosticare o ad escludere una condizione di asma occupazionale; tuttavia questo metodo, essendo il PEF una variabile sforzo-dipendente, risente della compliance del paziente e della volontà di falsificare i risultati. Si considera rilevante una variazione del PEF all'interno della stessa giornata lavorativa o tra giorni lavorativi differenti (lavoro/non lavoro) di almeno il 20%. Un altro test, conosciuto come test di provocazione bronchiale aspecifica (TPBA), condotto con metacolina o istamina, può essere utile per confermare la presenza di asma in soggetti sintomatici con spirometria normale; inoltre, individui che hanno IgE specifiche verso allergeni di animali da laboratorio e un test alla metacolina positivo hanno un'elevata probabilità di una risposta positiva al test di provocazione bronchiale specifica (TPBS). Questo esame, gold standard per confermare la diagnosi di asma occupazionale dovuta all'esposizione ad animali da laboratorio, viene eseguito facendo inalare dosi crescenti di allergene animale e misurando la funzionalità polmonare ad intervalli di 10-15 minuti dopo ogni dose. Il test risulta positivo se si ha una riduzione $\geq 20\%$ del FEV1 o $\geq 25\%$ del PEF. Il monitoraggio di questi parametri dovrebbe continuare per almeno 12 ore, per identificare un'eventuale risposta tardiva, anche se ciò non è frequente in caso di asma da LAA e deve essere eseguito in regime ospedaliero.

Bibliografia

- 1) Bush RK. Mechanism and epidemiology of laboratory animal allergy. *ILAR J* 2001; 42: 4-11.
- 2) Harrison DJ. Controlling exposure to laboratory animal allergens. *ILAR J* 2001; 42: 17-35.
- 3) Corradi M, Romano C, Mutti A. Allergia da animali da laboratorio. *Med Lav* 2011; 102: 428-44.
- 4) Sorrel AH, Gottesman J. Mouse allergy. A case report. *Ann Allergy* 1957; 15: 662-3.
- 5) Bush RK, Stave GM. Laboratory animal allergy: an update. *ILAR J* 2000; 44: 28-51.
- 6) Corradi M, Ferdenzi E, Mutti A. The characteristics, treatment and prevention of laboratory animal allergy. *Lab Anim* 2012; 42: 26-33.
- 7) Seward JP. Occupational allergy to animals. *Occup Med* 1999; 14: 285-304.
- 8) Bush RK. Assessment and treatment of laboratory animal allergy. *ILAR J* 2001; 42: 55-64.
- 9) Cauz P, Bovenzi M, Filon FL. Laboratory animal allergy: follow-up in a research centre. *Med Lav* 2014; 105: 30-6.
- 10) Monsò E, Malo JL, Infante-Rivard C, et al. Individual characteristics and quitting in apprentices exposed to high-molecular-weight agents. *Am J Respir Critic Care Med* 2000; 161: 1508-12.
- 11) Botham PA, Lamb CT, Teasdale EL, et al. Allergy to laboratory animals: a follow-up study of its incidence and of the influence of atopy and pre-existing sensitization on its development. *Occup Environ Med* 1995; 52: 129-133.
- 12) Cullinan P, Lowson D, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to laboratory rats. *Occup Environ Med* 1994; 51: 589-92.
- 13) Gordon S, Tee RD, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Measurement of airborne rat urinary allergen in an epidemiological study. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1070-7.
- 14) Heederik D, Venables KM, Malmberg P, et al. Exposure-response relationships for work-related sensitization in workers exposed to rat urinary allergens: results from a pooled study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 678-84.
- 15) Gordon S. Laboratory animal allergy: a British perspective on a global problem. *ILAR J* 2001; 42: 37-46.
- 16) Gordon S, Preece R. Prevention of laboratory animal allergy. *Occup Med* 2003; 53: 371-377.
- 17) Bland SM, Levine MS, Wilson PD, et al. Occupational allergy to laboratory animals: an epidemiologic study. *J Occup Med* 1986; 28: 1151-7.
- 18) Sjösted L, Willers S, Orbaek P, et al. Human leukocyte antigens in occupational allergy: a possible protective effect of HLA-B16 in laboratory animal allergy. *Am J Ind Med* 1996; 30: 415-20.
- 19) Fuortes LJ, Weih L, Jones ML et al. Epidemiologic assessment of laboratory animal allergy among university employees. *Am J Ind Med* 1996; 29: 67-74.
- 20) Renström A, Karlsson AS, Malmberg P, et al. Working with male rodents may increase risk of allergy to laboratory animals. *Allergy* 2002; 56: 964-70.
- 21) Kenyon N, Morrissey BM, Schivo M, et al. Occupational asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 43: 3-13.
- 22) Seward JP. Medical surveillance of allergy in laboratory animal handlers. *ILAR J* 2001; 42: 47-54.
- 23) Park HS, Nahm DH. Prognostic factors for toluene diisocyanate-induced occupational asthma after removal from exposure. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1145- 50.
- 24) Bernstein JA. Overview of diisocyanate occupational asthma. *Toxicology* 1996; 111: 181-9.
- 25) Ruoppi P, Koistinen T, Pennanen S. Sensitisation to mites in laboratory animal workers with rhinitis. *Occup Environ Med* 2005; 62: 612-5.
- 26) Wood RA, Segall N, Ahlstedt S, et al. Accuracy of IgE antibody laboratory results. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 34-41.
- 27) Gallmeier K, Becker E, Kirsten A, et al. Prediction of new-onset asthma and nasal allergy by skin prick test and RAST in a cohort of adults. *Eur Respir J* 2014; 43:92-102.
- 28) Enarson DA, Yeung M. Determinants of changes in FEV1 over a workshift. *Br J Ind Med* 1985; 42: 202-4.

Corrispondenza: Massimo Corradi, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma, Via Gramsci 14, 43126 Parma, Italy, Tel. 0521 033098, Fax 0521 033076, E-mail: massimo.corradi@unipr.it