

# Allergia al polline del Cipresso

**Giovanni Cosimo Indirli**

U.O.C. di Pediatria, Modulo Funzionale di Allergologia Pediatrica, Ospedale "San Giuseppe da Copertino", ASL LE/1  
 gindirli@libero.it

## Introduzione

Il genere *Cupressus* comprende diverse specie che sono largamente diffuse nelle regioni del Mediterraneo orientale, dell'Asia centrale, della Cina e nella parte occidentale del Nord America.

Le specie più comuni presenti nelle regioni che circondano il bacino del Mediterraneo sono *Cupressus sempervirens*, *C. arizonica*, *C. macrocarpa* e *C. lusitânica*<sup>1</sup>. In Italia prevalgono il *C. sempervirens* e il *C. arizonica*<sup>2</sup>, ma bisogna considerare anche la sempre più larga diffusione di altre specie appartenenti alle Cupressacee quali il ginepro (*Juniperus spp.*) e la Tuia (*Thuja spp.*).

Le Cupressacee si prestano molto bene al rimboschimento e sono largamente usate come piante ornamentali in parchi e nelle alberature stradali nonché per barriere frangi-vento e anti-rumore, e come siepi<sup>3</sup>.

Il periodo di pollinazione si colloca in inverno, anche se è variabile da specie a specie: il *C. sempervirens* (*Italian cypress*), il più diffuso in Italia, pollina da Gennaio a Marzo, qualche volta fino ad Aprile (Fig. 1)<sup>1</sup>. Di anno in anno le date di massima pollinazione possono variare con differenze fino a 29 giorni e la precocità nelle date di pollinazione sembra proce-

dere di pari passo con il riscaldamento in corso del pianeta: nel Sud della Francia, in un periodo di tempo di 20 anni, la data di massima pollinazione è passata dal 16 Marzo al 15 Febbraio. Come la maggior parte delle piante anemofile, la produzione di polline delle Cupressacee è abbondante ma anche questa varia da specie a specie e di anno in anno modificandosi a seconda delle condizioni climatiche al momento dello sviluppo dei "coni" e durante il periodo della pollinazione. Inoltre, dalla fine degli anni '70, si è assistito ad un progressivo aumento delle conte polliniche, a causa soprattutto del diffondersi della piantagione di questi alberi; è questa la ragione per cui i botanici cercano di selezionare alcune specie con basso rilascio di polline o con una bassa concentrazione di allergene<sup>1</sup>.

## Allergeni

Si conoscono gli allergeni maggiori del *C. arizonica* (Cup a1), del *Cypress japonese* (Cha o1) e del *Juniperus asahei*, cioè il cedro di montagna (Jun a1). Tali allergeni presentano una omologia del 75-90% e perciò una notevole cross-reattività<sup>1</sup>.

Recentemente è stato clonato un nuovo allergene maggiore del *C. arizonica*, denominato Cup a3, la cui sequenza mostra una grande omologia con un allergene del ginepro (Jun a3); esso è una delle *thumatin-like pathogenesis related protein* (PR-5), e la sua espressione dipende dalle condizioni di polluzione atmosferica dell'area dove il polline è stato raccolto, nonché dalle condizioni climatiche della stessa, cosicché l'allergenicità del polline di Cipresso può variare a seconda della zona di raccolta<sup>14</sup>.

È stato, inoltre, identificato un allergene del *C. sempervirens* che viene indicato con la sigla Cup s3: gli anticorpi diretti contro tale allergene rappresentano una componente prevalente della risposta IgE nei confronti di *Italian cypress*<sup>5</sup>.

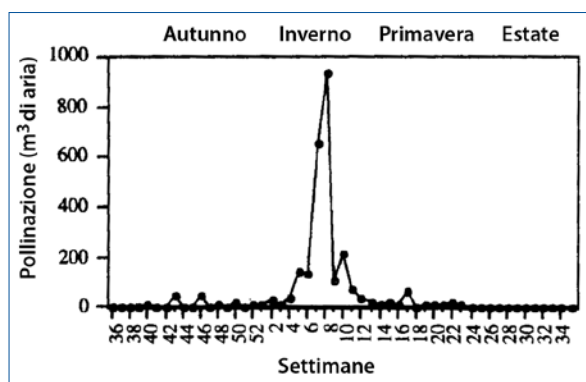


Fig. 1. Periodo di pollinazione del Cipresso.

La ubiquitarietà delle *calcium-binding proteins* può anche spiegare alcuni gradi di cross-reattività: alcune piante non correlate come *Parietaria judaica*, *Lolium perenne* e *Olea europea* inibiscono l'immunoblotting delle IgE nei confronti delle Cupressacee<sup>1</sup>.

## Epidemiologia

Dal punto di vista epidemiologico l'allergia respiratoria al polline del Cipresso, che rappresentava una mera curiosità 40 anni or sono, è gradualmente aumentata in prevalenza, cosicché dall'essere un problema minore intorno agli anni '70, è passata ad essere considerata un problema emergente, fino al punto da interessare il 30% dei soggetti sensibilizzati ai pollini in un recente studio<sup>6</sup>.

Gli studi di prevalenza riguardano soprattutto gli adulti e sono assolutamente in accordo nel definire la monosensibilizzazione al Cipresso decisamente rara e nell'affermare che la pollinosi da Cipresso si presenta nella maggioranza dei casi in associazione con sensibilizzazioni ad altri allergeni<sup>7</sup>.

Uno studio francese su un campione di popolazione generale, che ha messo in confronto 2 popolazioni distinte in base alla alta o bassa esposizione ai pollini, ha trovato una percentuale di pollinosi con sensibilizzazione solo al Cipresso nel 2,4% dei casi nella popolazione più esposta e dello 0,6% in quella meno esposta<sup>8</sup>.

In uno studio italiano effettuato in Umbria, su un campione di 3434 soggetti è stata evidenziata una prevalenza di soggetti con sensibilizzazione al Cipresso associata a sintomatologia suggestiva nel 3,6% dei casi; un altro 4,9% di soggetti presentava sensibilizzazione senza sintomi clinici<sup>9</sup>.

Una percentuale di sensibilizzazione al Cipresso non dissimile da quella riscontrata nello studio precedente fu trovata in uno studio condotto, finalmente, su bambini delle scuole elementari nel Sud della Francia: su una popolazione di 2.500 bambini venne riscontrata una sensibilizzazione al Cipresso nel 9,6% dei casi. Si trattava però di una zona con notevole concentrazione pollinica<sup>10</sup>.

Vi sono senz'altro differenze geografiche, peraltro non sempre concordanti. In uno studio multicentrico di Autori italiani, sui cosiddetti pollini emergenti, risultava una percentuale generale di cutipositività al Cipresso del 10%. Quando poi è stata effettuata un'analisi per zone, è risultata una cutipositività del 10,3% al Nord, del 14,4% al Centro e solo del 4,3% al Sud<sup>11</sup>.

Una frequenza di sensibilizzazione ancora più bas-

sa veniva riportata in uno studio italiano effettuato nella zona di Alassio (Veneto) su una popolazione di 1735 pazienti che si presentavano con sintomi respiratori (studio condotto tra il 1990 e il 2000): veniva riscontrata una positività al Cipresso solo nell'1,04% dei casi, in particolare nello 0,29% dei casi si trattava di monosensibilizzazione<sup>12</sup>.

Una possibile spiegazione di tali discrepanze è che differenti gruppi hanno usato diversi estratti pollinici e che tali estratti non erano debitamente standardizzati<sup>1</sup>.

Sicuramente interessante appare la segnalazione che proviene da un lavoro su 2 gruppi di bambini asmatici, uno composto da bambini di 9 anni e l'altro da bambini di 12 anni che ha messo in risalto la maggiore prevalenza di positività cutanea al Cipresso nei bambini che vivevano in zone urbane rispetto a quelli che provenivano da zone rurali, poiché questo induce a considerare la presenza di fattori (tipo l'inquinamento atmosferico) che possono contribuire alla sensibilizzazione a questo polline<sup>13</sup>.

## Aspetti clinici

La Rinocongiuntivite invernale rappresenta la patologia più tipica dell'allergia al Cipresso; in uno studio italiano, effettuato nelle Marche e su soggetti adulti, la rinite era presente in tutti i pazienti monosensibilizzati e si associava a congiuntivite nel 71% dei casi e ad asma solo nel 7% dei casi<sup>2</sup>.

Le caratteristiche cliniche dell'allergia al Cipresso sono state messe a confronto con quelle dell'allergia alle graminacee in uno studio su un notevole numero di pazienti (Tab. I)<sup>14</sup>. Nel caso dell'allergia al Cipresso si rilevava una più bassa prevalenza della congiuntivite ed una più alta prevalenza della tosse secca durante la stagione pollinica. Ma quando si valutava il parere dei pazienti, la congiuntivite era ritenuta il sintomo più fastidioso dal 72% dei pazienti allergici al Cipresso contro il 26% dei pazienti allergici alle graminacee.

**Tab. I.** Risposta Clinica al polline del Cipresso (CPA) e delle Graminacee (GPA) in pazienti allergici (mod. da Chapin et al. <sup>1</sup>).

	CPA (n = 110)	GPA (n = 42)
Riniti (%)	96,2	100
Congiuntiviti (%)	86,7	100
Tosse secca (%)	16,5	0
Asma (%)	38	38,4

Nello studio di Bousquet et al.<sup>15</sup> la percentuale di pazienti monosensibili al Cipresso che soffriva di congiuntivite era pari all'85%, mentre era del 76% nei pazienti polisensibilizzati e del 73,7% in un gruppo di pazienti con altre allergie.

Uno studio multicentrico italiano ha riportato che la patologia più frequente era la rinite (49% dei casi), seguita dalla congiuntivite (32% dei casi), dall'asma (18% dei casi) e dalla dermatite (3% dei casi)<sup>16</sup>.

Lo studio di Dubus et al.<sup>17</sup> ha investigato la frequenza di allergia al Cipresso in bambini asmatici che vivono nel Sud della Francia. Il 61,8% di 759 bambini asmatici che vivevano a Marsiglia si rivelò atopico (almeno una risposta positiva ai test cutanei). Tra questi, 54 bambini di età compresa tra 26 e 184 mesi risultarono sensibilizzati al Cipresso e cioè il 7,1% di tutti i bambini asmatici e l'11,5% degli atopici. La monosensibilizzazione al Cipresso era presente solo in 6 bambini e questi erano più giovani dei polisensibilizzati, vivevano nel centro della città e non era possibile, per loro, collegare la sintomatologia asmatica alla sensibilizzazione al Cipresso. Questo studio, in definitiva, conferma l'assoluta rarità dell'asma nei monosensibilizzati al Cipresso e ribadisce che l'asma si manifesta in pazienti che presentano anche altre sensibilizzazioni oltre a quella nei confronti del Cipresso.

Un altro aspetto degno di essere messo in rilievo è che risulta estremamente difficile collegare la sintomatologia respiratoria alla sensibilizzazione al Cipresso, in quanto i sintomi compaiono nel periodo delle infezioni virali e risulta veramente complicato distinguere i sintomi allergici da quelli infettivi. Tutto ciò potrebbe portare a una sottostima della diagnosi di allergia al Cipresso e ciò soprattutto nei bambini più piccoli. In ogni caso, poiché l'asma si verifica quasi esclusivamente nei polisensibilizzati, specialmente nei confronti di allergeni che sono ben conosciuti essere efficaci scatenanti di crisi di asma, è veramente difficile considerare l'allergia al Cipresso una causa diretta dell'asma<sup>2,17</sup>.

Dal punto di vista clinico appaiono molto interessanti gli studi che si sono interessati delle individuazioni di alcuni fattori di rischio per l'allergia al Cipresso, anche per le considerazioni speculative che dai risultati di tali studi scaturiscono. Naturalmente, come per tutte le altre allergie, l'ambiente è estremamente importante: dati relativi alla sensibilizzazione al Cedro giapponese suggeriscono che una precoce esposizione nella vita possa favorire la comparsa di sensibilizzazione, specialmente nelle sue forme più severe. Ma, poiché l'aumento delle sensibilizzazioni nella popolazione non procede parallelamente al trend della pollinazione, altri fattori appaiono rilevanti co-

me favorenti la sensibilizzazione e tra questi sicuramente la polluzione aerea di sostanze particolante in zone ad alta densità di traffico<sup>1</sup>. Del tutto recentemente, a conferma di quanto sopra, è stata dimostrata una correlazione tra esposizione al traffico intenso e la sensibilizzazione al polline di graminacee e la febbre da fieno<sup>18</sup>. Alcune caratteristiche personali risultano maggiormente espresse e più frequenti negli allergici al Cipresso. Ad esempio, è stato dimostrato che il sesso femminile e una più alta età media all'esordio della sintomatologia sono caratteristiche più frequenti negli allergici al Cipresso rispetto agli allergici alle graminacee, in una serie di pazienti<sup>14</sup>.

In un'altra serie, Bousquet et al. hanno dimostrato che i monosensibilizzati al Cipresso presentano, rispetto ai polisensibilizzati, un più basso valore di IgE totali (con valori che si collocano nel range di normalità), un più basso livello di IgE specifiche e un'età media di inizio della sintomatologia più elevata<sup>15</sup>. Anche uno studio italiano multicentrico ha riscontrato che il 14,7% dei pazienti sensibilizzati al Cipresso erano monosensibilizzati e che la loro età media era più alta dei polisensibilizzati<sup>16</sup>. Un altro studio molto recente ha confrontato le caratteristiche dei pazienti allergici al Cipresso con il *Gold Standard* delle pollinosi e cioè con l'allergia alle graminacee. Mettendo a confronto i 2 gruppi di pazienti, si ricavava che il *sex ratio* (M/F) era pari a 1 nel gruppo CAP (allergici al Cipresso), e pari a 2 nel gruppo dei GAP (allergici alle Graminacee); l'età media di inizio dei sintomi era quasi il doppio nei CAP e, anche in questo caso, i monosensibilizzati al Cipresso avevano un'età media superiore rispetto ai polisensibilizzati, così come un'età media superiore all'inizio della sintomatologia. Quando si andava a confrontare i pazienti monosensibili al Cipresso con quelli monosensibili alle Graminacee, l'età media di inizio dei sintomi era più alta nei primi<sup>17</sup>. In maniera simile, pazienti monosensibili a *Cry. japonica* presentano, rispetto ai pazienti polisensibilizzati, una più alta età all'inizio della sintomatologia allergica, una più bassa prevalenza di familiarità, una più alta percentuale di pazienti nati al di fuori dell'area geografica in studio (cioè non precedentemente esposti a questo polline) ed un più basso livello di IgE totali<sup>18</sup>.

Tutti questi dati sono concordi nel dimostrare che molti dei pazienti sensibilizzati al Cipresso si comportano più come pazienti allergici che come pazienti atopici. In questi pazienti, infatti, la sensibilizzazione specifica al Cipresso sembra il risultato di una lunga e pesante esposizione pollinica, in assenza di una predisposizione familiare alle malattie atopiche<sup>1</sup>. La malattia allergica presenta un lungo periodo di latenza, inizia più tardi negli anni e non presenta segni sug-

gestivi di atopìa, quasi che il paziente allergico al Cipresso si collocasse a metà strada tra gli atopici e i non atopici e la sensibilizzazione scaturisse da una elevata e prolungata esposizione all'allergene o dall'interazione tra inquinanti e allergeni<sup>2</sup>. Tale comportamento è simile a quello delle allergie occupazionali da agenti a basso peso molecolare e potrebbe essere legato alla natura carboidratica a basso peso molecolare dell'allergene delle Cupressacee<sup>1</sup>.

Un recentissimo lavoro ha dimostrato un'altra caratteristica del polline del Cipresso, cioè la capacità di mantenere la sua attività allergenica *in vivo* e *in vitro* per anni dopo la sua raccolta (confronto tra campioni pollinici raccolti nel 1994 e nel 2000). Questa segnalazione è molto importante, perché piccole quantità di polline possono persistere in angoli poco frequentati di case ed edifici per un lungo periodo di tempo e spiegare la persistenza di sintomi al di fuori della stagione di pollinazione<sup>5</sup>.

Infine 2 segnalazioni che ci sembrano importanti e che sicuramente andranno incontro ad ulteriore evoluzione. Una Sindrome Orale Allergica è stata riportata in pazienti allergici al Cedro giapponese che avevano mangiato alcuni vegetali e alcuni frutti freschi (melone, mela, pesca e kiwi)<sup>19</sup>.

Non era stato riportato, invece, fino all'anno scorso nessun caso di reattività crociata tra polline di Cipresso ed alimenti. Recentemente sono stati segnalati 7 pazienti che soffrivano di allergia al polline di Cipresso e che hanno presentato reazioni immediate dopo l'assunzione della pesca. L'allergene responsabile condiviso sembra un allergene di 45 kDa, che è una *Lipid Transfer Protein*. Tutti i pazienti presentavano sintomi di pollinosi invernale causata dal Cipresso. Dopo aver mangiato una pesca, 3 pazienti presentarono prurito ed edema delle labbra, 3 pazienti orticaria gigante e 1 edema di Quincke. I test cutanei erano positivi al Cipresso in tutti i casi, ma negativi agli estratti commerciali di pesca; tutti dimostrarono positività allo *scratch test* con estratti nativi di pesca gialla e bianca<sup>20</sup>.

## Diagnosi

Lo *skin prick test* rimane a tutt'oggi la procedura diagnostica di elezione nell'ambito dell'allergia al Cipresso<sup>1</sup>. Notevoli problemi, però, hanno caratterizzato i tentativi di ottenere un valido estratto allergenico ai fini della corretta diagnosi di questa pollinosi invernale. I primi estratti commercializzati erano ricavati dal *C. sempervirens*; uno studio di Mari et al.<sup>21</sup> ha dimostrato la bassa reattività cutanea nei confronti di 4 estratti commerciali di *C. sempervirens* e di 2 estratti,

allestiti dagli stessi ricercatori (*in house*), della stessa specie. Nello stesso studio si dimostrò, invece, la maggiore reattività della cute nei confronti di un estratto *in house* di *C. arizonica*, sia in termini di grandezza del pomfo che di numero di reazioni positive. In conseguenza, si iniziarono a preparare e a commercializzare gli estratti di quest'ultima specie. Successivamente, a causa dell'alto grado di cross-reattività dei membri della famiglia delle Cupressacee, sono stati effettuati studi di selezione e caratterizzazione del polline di *Juniperus ashe*. Hrabina et al.<sup>22</sup> hanno evidenziato che il prick test con un estratto di *Ja* dimostrava una sensibilità del 95%, una specificità del 100%, un valore predittivo negativo del 96% e un valore predittivo positivo del 100%. Ciò indusse gli autori a concludere che tale estratto può rappresentare un mezzo molto appropriato per la diagnosi dell'allergia al cipresso e un buon candidato per l'immunoterapia specifica. Altri studi che hanno utilizzato miscele di *C. arizonica* e di *C. sempervirens* sono stati condotti soprattutto da autori francesi, anche questo tipo di estratto è stato commercializzato<sup>23</sup>.

La valutazione delle IgE specifiche ha dato risultati non univoci in dipendenza della provenienza dell'estratto allergenico e del metodo usato; usando il RAST, Mari et al. hanno dimostrato un risultato migliore usando estratti di *J. Ashei*, di quelli ottenuti con estratti di *C. Sempervirens*<sup>21</sup>.

Alcuni altri sistemi *in vitro* possono rappresentare degli utili mezzi complementari per la diagnosi di allergia al Cipresso<sup>1</sup>.

Il Basotest è un nuovo sistema diagnostico *in vitro* per la dimostrazione di IgE specifiche che si basa sul livello di attivazione cellulare dei basofili usando la citometria a flusso; in uno studio su 34 pazienti allergici al Cipresso, ne è stata dimostrata una sensibilità superiore rispetto al CAP System (91,2% vs. 76%), con una specificità del 100% comune ai due test<sup>24</sup>. Tuttavia, il test non è ancora in uso per la pratica quotidiana.

La valutazione delle IgE totali ha davvero un limitatissimo valore diagnostico, anche perché la maggior parte dei pazienti monosensibilizzati presentano livelli nei limiti della norma.

Il test di provocazione nasale è stato usato con estratti standardizzati, sia come procedura diagnostica che nel follow-up dell'immunoterapia specifica. In ogni caso non rientra tra le metodiche di routine per la diagnosi di allergia al Cipresso<sup>1</sup>.

## Prevenzione

Sono stati individuate alcune procedure di prevenzione attuabili a livello di comunità:

**Tab. II.** Studi clinici randomizzati e in doppio cieco contro placebo sulla Immunoterapia Specifica in soggetti allergici a polline di Cipresso, Cedro giapponese e Cedro di montagna (mod. da Chapin et al. <sup>1</sup>).

Autore	Numero di pazienti inclusi	Estratto allergenico usato	Via di somministrazione	Durata del trattamento (mesi)	Risultati principali
Ariano et al.	A: 10, P: 10	<i>Cupressus arizonica</i> non standardizzato (PNU) o placebo	Sublinguale	12	Riduzione dei punteggi dei sintomi e dei farmaci. Riduzione della reattività nasale allergene specifica
Chapin et al.	A: 22, P: 18	<i>Juniperus ashei</i> standardizzato o Placebo	Sottocutanea	16	Riduzione dei punteggi relativi alla rinite e alla congiuntivite
Vervolet et al.	A: 37, P: 39	<i>Juniperus ashei</i> standardizzato o Placebo	Sublinguale	16	Riduzione dei punteggi dei farmaci
Miller et al.	A: 17, P: 17	<i>Juniperus ashei</i> non standardizzato (PNU) o placebo	Sottocutaneo	3	Assenza di differenze statisticamente significative
Pence et al.	A: 20, P: 20	<i>Juniperus ashei</i> non standardizzato (PNU) o placebo	Sottocutaneo	3	Riduzione del punteggio dei sintomi quotidiani
Fling et al.	A: 12, P: 12	<i>Juniperus ashei</i> non standardizzato (PNU) o placebo	Sottocutaneo	3	Diminuzione della risposta cutanea ritardata. Aumento delle IgG e IgG4
Parker et al.	A: 26, P: 25	<i>Juniperus ashei</i> non standardizzato (w/v) o placebo	Sottocutaneo	6	Soppressione della risposta cutanea tardiva. Efficacia comparabile nei pazienti mono e polisensibilizzati
Ariano et al.	A: 10, P: 10	Mix: polline di Cupressacee non standardizzate e di Taxodiacee	Sottocutanea	12	Miglioramento clinico, riduzione del consumo dei farmaci e della reattività nasale specifica
Ito et al.	A: 16, P: 16	Cedro giapponese non standardizzato o placebo	Sottocutanea	4	Riduzione dei punteggi dei sintomi e dei farmaci
Demoly et al.	A: 30, P: 30	Decapeptide coniugato del domain Fc $\epsilon$ 4 delle IgE	Intramuscolare	4	Nessuna differenza statisticamente significativa

A = Gruppo Attivo; P = Gruppo Placebo; PNU = Protein Nitrogen Unit

- eliminare tutti gli alberi malati, perché essi producono da 2 a 3 volte più polline di quelli sani;
  - potare le siepi durante la stagione autunnale in modo da eliminare i coni maschi che si sono formati durante l'ultima stagione estiva;
  - evitare di piantare alberi di Cipresso vicino alle costruzioni adibite ad abitazioni (in alcune zone del sud della Francia, quando viene concessa una licenza edilizia, si sconsiglia il proprietario di piantare alberi di Cipresso vicino alla costruzione).
- In situazioni particolari si raccomanda di selezionare

e di commercializzare alberi a basso o nullo potere allergizzante, da utilizzare nei centri abitati. Rimane comunque da valutare quale sarà l'eventuale risultato di questi programmi di eliminazione sulla carica polinica ambientale <sup>1</sup>.

## Trattamento

La terapia della rinocongiuntivite da Cipresso (così come dell'eventuale e rara condizione asmatica asso-



ciata), si avvale degli stessi presidi farmacologici delle altre forme di rinocongiuntivite e di asma allergiche (antistaminici, cortisonici, beta2-agonisti ecc.). Segnaliamo i risultati di un recente studio di Autori italiani sull'uso degli antistaminici di 2<sup>a</sup> generazione in soggetti allergici al Cipresso, in cui è stato dimostrato che il 28% dei pazienti inclusi nello studio, abbandonava lo stesso a causa della mancanza di efficacia<sup>25</sup>. L'immunoterapia specifica è stata testata usando diversi estratti allergenici e diverse vie di somministrazione, con risultati piuttosto variabili. Nella Tabella II si possono vedere le diverse modalità di somministrazione, le diverse vie e i diversi allergeni usati, nonché i principali risultati ottenuti<sup>1</sup>. Qualche volta sono stati usati, in questi come in altri studi, dei mix di allergeni, compresi quelli di specie appartenenti alla famiglia delle Taxodiacee, che è strettamente correlata dal punto di vista allergenico con le Cupressacee (*Cryptomeria japonica* o Cedro giapponese) proprio perché non erano noti tutti gli allergeni maggiori e minori del Cipresso; di conseguenza non si possedevano ancora estratti purificati e standardizzati e, in questo modo, si cercava di immettere nella terapia il maggior numero possibile di allergeni<sup>7</sup>. In ogni caso, gli studi clinici più recenti che hanno usato estratti standardizzati, sia per via sublinguale che sottocutanea, hanno riportato risultati più soddisfacenti rispetto a quelli iniziali<sup>1</sup>. Per gli allergeni pollinici a breve periodo di pollinazione, come il Cipresso, è convenientemente attuabile uno schema terapeutico pre-costagionale<sup>26</sup>.

## Bibliografia

- 1 Charpin D, Calleja M, Lahoz C, Pichot C, Waisel Y. *Allergy to cypress pollen*. Allergy 2005;60:293-301.
- 2 Nardi G, Coccia C. *Aspetti Clinici dell'Allergia a Cupressacee nelle Marche*. Notiziario Allergologico 1998;17:25-6.
- 3 Fringuelli G. *Distribuzione geografica dei "Pollini Emergenti"*. Notiziario Allergologico 1998;17:12-3.
- 4 Cortegano I, Civantos E, Aceituno E, del Moral A, Lopez E, Lombardero M, et al. *Cloning and expression of a major allergen from Cupressus arizonica pollen, Cup a 3, a PR-5 protein expressed under polluted environment*. Allergy 2004;59:485-90.
- 5 Togawa A, Panzani RC, Garza MA, Kishikawa R, Goldblum RM, Midoro-Horiuti T. *Identification of italia cypress (Cupressus Sempervirens) pollen allergen Cup s 3 using homology and cross-reactivity*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:336-42.
- 6 Ariano R, Mistrello G, Mincigrucchi G, Bricchi E, Lannotti O, Frenguelli G, et al. *In vitro and In vivo biological activities of old and fresh cupressus arizonica pollen*. J Invest Clin Immunol 2006;16:177-82.
- 7 Ariano R. *Immunoterapia per Cupressacee in Liguria*. Notiziario Allergologico 1998;17:20-4.
- 8 Charpin D, Hugues B, Mallea M. *Seasonal allergic symptoms and their relation to pollen exposure in South-east France*. Clin Exp Allergy 1993;23:435-9.
- 9 Agea E, Bistoni O, Russano A, Corazzi L, Minelli L, Bassotti G, et al. *The biology of cypress allergy*. Allergy 2005;57:959-60.
- 10 Charpin D. *Epidemiology of cypress allergy*. All Immunol 2000;32:83-5.
- 11 Meriggi A, Corsico R. *Risultato dello studio policentrico sui pollini emergenti: ambrosia, betula, alnus, cupressus, corylus, ostrya*. Notiziario Allergologico 1998;17:14-9.
- 12 Fiorina A, Scordamaglia A, Guerra L, Canonica GW, Passalacqua G. *Prevalence of allergy to Cypress*. Allergy 2002;57:861-2.
- 13 Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, Nir P, Shiachi R, Scharff S, et al. *Comparison of positive allergy skin tests among asthmatic children from rural and urban areas living within small geographic area*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88:416-20.
- 14 Charpin D, Boutin-Forzano S, Gouitaa M. *Cypress pollinosis: atopy or allergy?* Allergy 2003;58(Suppl 74):383-4.
- 15 Bousquet J, Knani J, Hejjaoui A, Ferrando R, Cour P, Dhivert H, et al. *Heterogeneity of atopy: I. Clinical and Immunology characteristics of patients allergic to cypress pollen*. Allergy 1993;48:183-8.
- 16 Italian Association of Aerobiology. *An epidemiological study of Cupressaceae pollinosis in Italy*. J Investig Allergol Clin Immunol 2002;12:287-92.
- 17 Dubus JC, Melluso JP, Bodiou AC, Stremmer-Lebel N. *Allergy to cypress pollen*. Allergy 2000;55:418-9.
- 18 Ramirez DA. *The natural History of mountain cedar pollinosis*. J Allergy Clin Immunol 1984;73:88-93.
- 19 Ishida T, Murai K, Yasuda T, Satou T, Sejima T, Kitamura K. *Oral Allergy Symptom in Patients with Japanese cedar pollinosis*. Nippon Jibiinkoka Gakkai-Kaiho 2000;103:199-203.
- 20 Hugues B, Didierlaurent A, Charpin D. *Cross-reactivity between cypress pollen and peach: a report of seven cases*. Allergy 2006;61:1241-3.
- 21 Mari A, Di Felice G, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Sallusto F, et al. *Assessment of skin prick test and serum specific Ig E detection in the diagnosis of Cupressaceae pollinosis*. J Allergy Clin Immunol 1996;98:21-31.
- 22 Hrabina M, Dumur JP, Sicard H, Viatte A, Andre C. *Diagnosis of cypress pollen allergy: in vivo and in vitro standardization of a Juniperus ashei pollen extract*. Allergy 2003;58:808-13.
- 23 Leduc V, Charpin D, Aparicio C, Veber C, Guerin L. *Allergie au pollen de Cyprès: préparation d'un extrait de référence et standardization in vivo*. All Immunol 2000;32:101-3.
- 24 Aurélie PK, Pascal D, Laurence P. *In vitro diagnosis of cypress pollen allergy by using cytofluorimetric analysis of basophils (Basotest)*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:339-45.
- 25 Macchia L, Caiaffa MF, Di Paola R, De Michele G, Bariletto G, Iudice A, et al. *Second generation antihistaminic in the treatment of nasal allergic rhinitis due to Parietaria and cypress pollens*. Pharmacol Res 2001;44:461-6.
- 26 Ortolani C, Agostinis F, Amoroso S, Ariano R, Barbato A, Bassi M, et al. *Practice parameters for sublingual immunotherapy*. Monaldi Arch Chest Dis 2006;65:44-6.