

IGE SPECIFICE SERICE – MARKERI AI SENSIBILIZĂRII ATOPICE ȘI ALERGIEI LA COPIL. STUDIU CAZUISTIC

**Prof. Dr. Stela Goția¹, Dr. Monica Alexoae¹, Dr. Ileana Ioniuc¹,
Dr. Alina Murgu¹, Dr. Mihai Colța¹, Dr. Liliana Profir², Dr. Aurica Rugină¹,**
¹*Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași*
²*Laboratorul de Imunologie, Spitalul Clinic de Urgențe pentru copii „Sf. Maria”, Iași*

REZUMAT

Valorile crescute ale IgE serice specifice diferiților alergeni, integrate în contextul anamnetic și clinic, aduc un plus de precizie diagnosticului și sugerează severitatea bolilor alergice. Cunoașterea alergenului poate avea valori predictive și este esențială pentru măsurile de profilaxie secundară.

Obiectiv. Determinarea IgE serice specifice la copii de diferite vârste cu manifestări clinice de alergii, în vederea evaluării spectrului de alergeni incriminați și corelarea lor cu diagnosticul clinic.

Material și metodă. Studiu retrospectiv, pe o perioadă de 30 luni (2007-2009) a 423 de bolnavi, diagnosticați cu diferite boli alergice, conform criteriilor recunoscute de forurile internaționale. Dozarea IgE specifice s-a realizat printr-o metodă cantitativă imunocromatografică - QuantiScan.

Rezultate. Valorile IgE serice specifice au fost pozitive în 71,39% cazuri (302 copii) din totalul de 423 copii luați în studiu, mai frecvent la copiii sub 6 ani (61,25%). Polisensibilizările au fost mult mai des întâlnite, mai frecvent la aeroalergeni, 66 copii peste 6 ani (21,85%) și 43 copii mici (14,23%), iar monosensibilizarea a fost mai frecventă la grupa de vârstă sub 6 ani (Dermatophagoides 6,25% și lapte 5,62%). Alergia respiratorie (AB+/- RA) s-a corelat cu polisensibilizarea, inclusiv la alergeni alimentari – 67%, mai frecvent la grupa de vârstă peste 6 ani, iar dermatita atopică s-a corelat în principal cu alergii alimentare (48%) la grupa de vârstă sub 3 ani. Alergenii incriminați (în ordinea frecvenței): sub 6 ani – lapte, dermatophagoides, albuș, alune; peste 6 ani – praf, polen, epitelii de animale, alune.

Concluzii. IgE specific seric a confirmat diagnosticul clinic în majoritatea cazurilor. Polisensibilizările s-au înregistrat cu precădere la bolnavi cu manifestări alergice de tip sistemic. Profilul sensibilizărilor din zona noastră geografică, determinat prin IgE specifice serice, se particularizează prin frecvența crescută a polisensibilizărilor și prin implicarea aeroalergenilor la vârsta mică.

Cuvinte cheie: IgE specifice, boli alergice, copii

Studiile retro și/sau prospective din ultimele decenii situează incontestabil debutul alergiei la vârste mici (80%), când diagnosticul este grevat de numeroase dificultăți: atipii clinice care duc la ignorarea etiologiei alergice, variații dependente de vârstă a markerilor sensibilizării, costul ridicat al explorării inflamației cu mecanism alergic, complianța redusă pentru probe de provocare etc.

A fost demonstrat rolul pivot al IgE specifice în patogenia bolilor atopice, ca și corelația pozitivă a valorilor acestora cu prevalența alergiei respiratorii sau eczemei atopice (1). Identificarea precoce a sensibilizărilor la copiii cu risc familial atopic sau anam-

neză negativă pentru atopie, dar cu manifestări clinice sugestive, este esențială pentru reducerea expunerii la alergeni, introducerea unui tratament medicamentos, imunoterapie specifică (2,3,4). Pe de altă parte, negativitatea IgE serice specifice poate orienta către o manifestare alergică non-IgE mediată.

OBIECTIV

Conturarea frecvenței fenotipurilor atopice într-un lot semnificativ de copii prin determinarea IgE serice specifice în prezența manifestărilor clinice de alergii.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiu retrospectiv pe o perioadă de 30 de luni (2007-2009) asupra unui lot de 423 de copii diagnosticați cu diferite boli alergice, conform criteriilor recunoscute de forurile internaționale în Compartimentul Alergologie și Imunologie Clinică din Clinica II Pediatrie a Spitalului de Copii Sf. Maria Iași. Dozarea IgE serice specifice s-a realizat printr-o metodă cantitativă imunocromatografică – CLA System Quanti Scan® (Innogenetics, Heiden, Germany), care dozează (kU/l) anticorpii de tip IgE față de 20 dintre cele mai frecvente alimente – *AllergoScan Food*, respectiv aeroalergeni – *East-Inhalation*.

REZULTATE

Analiza frecvenței manifestărilor alergice pe grupe de vârstă a decelat o frecvență crescută a dermatitei atopice în perioada de copil mic (17%) și a manifestărilor respiratorii alergice (astm bronșic, rinoconjunctivită alergică) (36%) la grupa de vârstă peste 6 ani (Fig. 1).

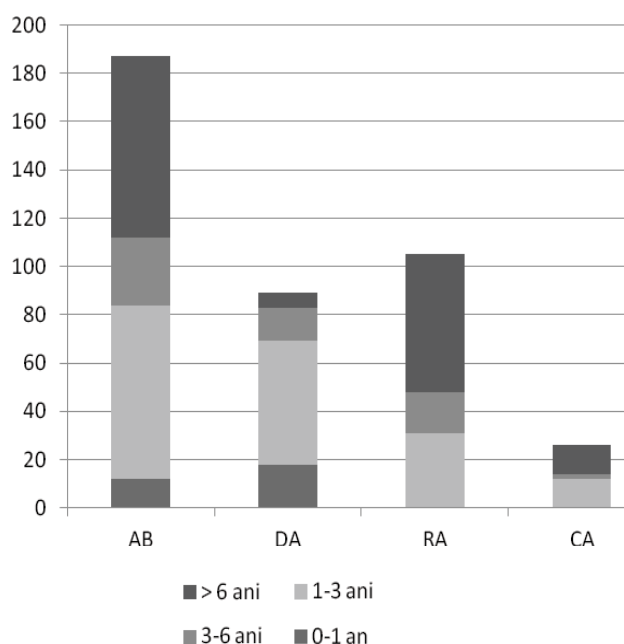


FIGURA 1. Structura lotului pe diagnostice și grupe de vârstă (număr de cazuri)

Vârsta medie de **diagnostic** a diferitelor fenotipuri clinice alergice a fost de: 46,75 luni pentru astmul bronșic și de 22,25 luni pentru dermatita atopică, **debutul real** al bolii situându-se la o diferență între 6 luni – 15 luni, pentru manifestările cutanate și uneori câțiva ani anteriori pentru manifestările respiratorii.

Determinarea IgE serice specifice a evidențiat predominanța monosensibilizării la alergeni ali-

mentari în dermatita atopică la vârsta de sugar și a polisensibilizării la aeroalergeni peste vârsta de 6 ani. (Tabelul 1).

Nu s-au obținut corelații semnificativ statistice între valorile IgE serice și severitatea manifestărilor clinice.

TABELUL 1. Distribuția lotului de studiu pe grupe de vârstă, diagnostic și profilul sensibilizărilor (număr de cazuri)

		mono aero- alergeni	mono alergeni alimen- tar	poli aero- alergeni	poli alergeni alimen- tari	mixt
0-1 an	AB	2	5	0	1	0
	RA	0	0	0	0	0
	DA	2	11	0	1	1
	Media	1,33	5,33	0,00	0,67	0,33
1-3 ani	AB	11	5	21	6	15
	RA	3	0	8	0	6
	DA	10	9	4	4	14
	Media	8,00	4,67	11,00	3,33	11,67
	DS	4,36	4,51	8,89	3,06	4,93
3-6 ani	AB	0	0	22	3	3
	RA	1	1	6	0	2
	DA	3	0	6	2	1
	Media	1,33	0,33	11,33	1,67	2,00
	DS	1,53	0,58	9,24	1,53	1,00
> 6 ani	AB	8	3	41	4	13
	RA	0	0	44	4	9
	DA	2	0	1	0	3
	Media	3,33	1,00	28,67	2,67	8,33
	DS	4,16	1,73	24,01	2,31	5,03

Polisensibilizările au fost mult mai des întâlnite, mai frecvent la aeroalergeni, 66 copii peste 6 ani (21,85%), și 43 copiii mici (14,23%), iar monosensibilizarea a fost mai frecventă la grupa de vârstă sub 6 ani (Dermatophagoides 6,25% și lapte 5,62%). Alergia respiratorie (AB+/- RA) s-a corelat cu polisensibilizarea, inclusiv la alergeni alimentari – 67%, mai frecvent la grupa de vârstă peste 6 ani, iar dermatita atopică s-a corelat în principal cu alergia alimentară (48%) la grupa de vârstă sub 3 ani. (Tabelul 1)

Alergenii incriminați (în ordinea frecvenței): sub 6 ani – lapte, dermatophagoides, albuș, alune; peste 6 ani – praf, polen, epiteliu de animale, alune.

DISCUȚII

Determinarea IgE serice specific crește acuratețea diagnosticului bolilor alergice la 80-97% față de 30-65% în diagnosticul bazat pe anamneză și scoruri clinice (4). Cuantificarea acestor anticorpi specifici simplifică clasificarea bolilor alergice (5).

Copiii luați în studiu aveau un grad înalt de suspiciune pentru alergii în baza anamnezei alergologice și a manifestărilor clinice. Diagnosticul de boală alergică a fost elaborat pe criterii cuprinse în ghiduri internaționale și valorile crescute ale IgE serice specifice pentru alergeni alimentari și aeroalergeni, încă din primul an de viață. Tehnici sensibile și costisitoare (chemiluminiscență) au evidențiat prezența IgE specifice în sângele cordonului ombilical, fiind demonstrat că IgE specifice nu traversează bariera placentară și nu sunt sintetizate de celulele fetale din placenta umană indiferent de atopia maternă (6).

Prezența IgE serice specifice la nou-născut și sugar, chiar la valori mici semnează atopia și semnaleză riscul crescut pentru boli atopice.

În lotul studiat pozitivitatea IgE serice specifice s-a asociat cu manifestări clinice de tip alergic în 80% cazuri, sub vârsta de un an și 92% dintre cazuri sub 3 ani. Frecvența bolilor alergice diagnosticate după manifestarea dominantă (+/- comorbiditățile alergice), pe grupe de vârstă, a fost: 50% AB, 75% DA – 0-1 an, 60% – AB, 42% DA – 1-3 ani, 68% – AB, 34% DA 3-6 ani, 67 % AB, 5% DA – peste 6 ani. (Tabelul 1)

Urmărirea prospectivă a unui lot pe 404 copii urmăriți de la naștere până la vârsta de 6 ani a evidențiat apariția manifestărilor alergice la 104 cazuri cu o frecvență de 14,4% DA, 6,2% AB, 25,7% rinoconjunctivită alergică, pozitivitatea IgE specifice serice și a testării cutanate (SPT) fiind de aproximativ 50%. Aceleași manifestări clinice au apărut și în lotul cu negativitatea IgE serice și SPT și a istoricului familial (7), dar cu o frecvență mai redusă. Autorii raportează asocieri de două boli alergice în 21% cazuri, asocierea polisensibilizărilor cu manifestări clinice complexe și persistența IgE specifice alergenilor alimentari până la vârsta de 6 ani (vârsta limită de includere în studiu), atât ca monosensibilizare, cât și în contextul polisensibilizării.

Prezența IgE serice specifice pentru alergeni alimentari peste vârsta de 6 ani ca mono- sau mai rar polisensibilizare îndeamnă la recunoașterea importanței mai multor porți de preluare a alergenilor și la reanalizarea ipotezei marșului alergic.

Anto J.M. a subliniat că abordarea cauzelor de astm bronșic necesită o reconsiderare deoarece nu s-a putut argumenta relația cauză-efect între dermatita atopică și alergiile respiratorii, aceste manifestări pot fi expresii diferite ale suferinței de organ, determinate genetic și declanșate de factori de me-

diu (8). Copiii cu sensibilizare alimentară la vârsta de 4 și, respectiv, 10 ani (dovedită prin skin prick teste) au asociat sensibilizare la aeroalergeni cu o frecvență de 96,4% la 4 ani și 100% la 10 ani (9).

Studiile privind corelațiile IgE specifice cu manifestările clinice de atopie aduc un plus de credibilitate semnalelor anterioare privind markerii cu valoare predictivă pentru evoluția fenotipului atopic. Sensibilizarea izolată la aeroalergeni la vârsta de doi ani are o valoare predictivă redusă pentru astm bronșic la vârsta de 7 ani, spre deosebire de sensibilizarea combinată (aeroalergeni și alergeni alimentari) care este un predictor puternic (10), mai ales dacă se asociază expunerii precoce, sub vârsta de un an, la aeroalergeni și infecțiilor virale.

Diagnosticul precoce, sub vârsta de 4 ani de atopie, trebuie să includă testarea sensibilizării și dozarea IgE specifice pentru ambele tipuri de alergeni (alimentari și inhalați) (5). La sugar se recomandă a fi luate în considerație prezența IgE specifice chiar la valori mai mici.

Cei 432 de copii luați în studiu prezentau manifestări clinice sugestive de alergii, dar numai 302 au avut valori crescute ale IgE serice specifice. Acești copii non-atopici vor fi totdeauna negativi? Intervine un mecanism alergic non-IgE mediat? Există riscul ca ei să nu fie tratați (tratamentul fiind același) sau dacă tabloul clinic s-a șters pot fi tratați în exces. Respectarea etapelor de dispensarizare a fiecărui fenotip alergic evită toate aceste riscuri.

CONCLUZII

Determinarea IgE serice specifice la copiii cu manifestări alergice, încă de la vârstă mică, contribuie la încadrarea fenotipului de boală și la orientare terapeutică. Frecvența bolilor alergice pe grupe de vârstă evidențiază preponderența manifestărilor alergice cutanate la vârsta de sugar și a celor respiratorii după vârsta de 6 ani. Sensibilizarea concomitentă la alergeni alimentari și aeroalergeni la vârstă mică dovedește complexitatea mecanismelor atopiei și existența unor cazuri care se desprind din conceptul patogenetic de marș alergic. Sensibilizarea precede sau acompaniază simptomele precoce de alergii, iar demonstrarea ei poate fi considerată marker pentru implementarea măsurilor preventive. Costul ridicat al determinării IgE serice specifice, utile dispensarizării cazurilor cu manifestări alergice este, totuși, mult mai mic față de cel al erorii de diagnostic.

Specific serum IgE – marker for atopic sensitization and allergy in children. Case study

**Stela Gotia¹, Monica Alexoae¹, Ileana Ioniuc¹, Alina Murgu¹, Mihai Colta¹,
Liliana Profir², Aurica Rugina¹**

¹*Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iasi*

²*Laboratorul de Imunologie. Spitalul Clinic de Urgențe pentru copii „Sf. Maria“, Iasi*

ABSTRACT

Specific serum IgE elevated levels integrated in anamnesis and clinical context, make the diagnosis more precise and suggest the severity of the allergic diseases. Knowing the allergen could be predictive and is essential for the secondary prevention measures.

Objective: determination of serum specific IgE in children of different ages with clinical manifestations of allergy, to assess the spectrum of allergens incriminated and their correlation with clinical diagnosis.

Methods: retrospective study, 30 months (2007-2009) on 423 children diagnosed based on international criteria with different allergic diseases. Serum specific IgE was performed by a immunecromatographical quantitative assay QuantiScan.

Results: Serum specific IgE values were positive in 71,39% cases (302 children) from all 423 children included in the study, more frequently in children under 6 years of age (61,25%). Polysensitizations were more frequently, especially to respiratory allergens, 66 children over 6 years (21,85%) and 43 young children (14,23%) and monosensitizations under 6 years old (Dermatophagoides 6,25% , cow's milk - 5,62%). Respiratory allergy (bronchial asthma+/- allergic rhinitis) was correlated with polysensitizations, including also food allergens – 67%, more frequently in children over 6 years old. Atopic dermatitis was correlated mainly with food allergy (48%) in children under 3 years old. Incriminated allergens (in order of frequency): cow's milk, dermatophagoides, egg white, peanuts - under 6 years; dust, pollens, animal epithelia, peanuts – over 6 years old.

Conclusions: specific serum IgE confirm the clinical diagnosis in most cases. Polysensitizations were detected in patients with systemic allergy symptoms. The allergens spectrum is characterised by the high frequency of polysensitizations and respiratory allergens sensitizations in young children.

Key words: specific IgE, allergy diseases, children

Retro- and prospective studies show the onset of the allergy in young children (80%) in which the diagnosis is very difficult; the inadequate diagnosis could be determined by atypical clinical manifestations, age-dependent variations of the sensitization markers, the high price of the allergic inflammation exploration, reduced compliance to provocation tests, etc.

It was demonstrated the key role of the specific serum IgE in the pathogenesis of the allergic diseases and the positive correlation of their values with the prevalence of the respiratory allergy or atopic dermatitis (1). The early detection of allergen sensitization in children with familial atopy risk or without familial atopy, but with suggestive clinical manifestations is essential in order to reduce the allergen exposure, an adequate drug therapy, specific immunotherapy (2,3,4). However, negative specific IgE could orientate to a non-IgE mediated allergy.

OBJECTIVE

To identify the frequency of the allergic phenotypes in a significant lot of children with allergic clinical manifestations using the serum specific IgE.

METHODS

Retrospective study, 30 months (2007-2009) on a 423 children diagnosed with different allergic diseases based on the international criteria, admitted in the Clinical Allergy and Immunology Compartment, II Pediatric Clinic, Sf Maria Children Hospital, Iasi. Serum specific IgE was performed by a immunecromatographical quantitative assay – CLA System Quanti Scan® (Innogenetics, Heiden, Germany) which measure the level (kU/l) of the serum specific IgE to the most 20 frequent food allergens (*AllergoScan Food*), respectively aeroallergens (*East-Inhalation*)

Results: allergic manifestations frequency analysis, on age groups shows a high frequency of the atopic dermatitis in young children (17%), respectively respiratory allergy (bronchial asthma, allergic rhinoconjunctivitis) (36%) in children over 6 years old (Fig. 1).

The average age of diagnosis of the different clinical allergic phenotypes was: 46,75 month for bronchial asthma and 22,25 month for atopic dermatitis, the real onset of the diseases being at a difference between 6 month – 15 months for the skin lesions and, sometimes, a few years earlier for respiratory events.

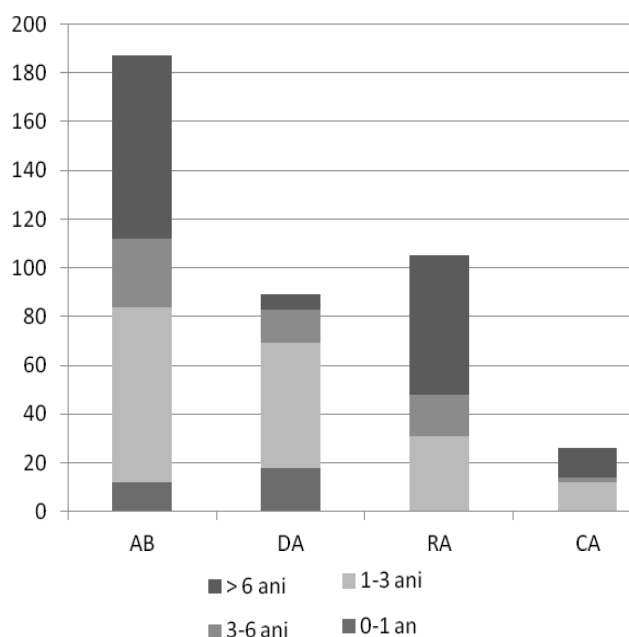


FIGURE 1. Case distribution on diagnosis and age group (number of cases)

Determination of serum specific IgE showed the predominance of monosensitizations to food allergens in atopic dermatitis at the age of infant and the polysensitizations to respiratory allergens over 6 years old. (Table 1)

No statistically significant correlations were obtained between serum IgE levels and severity of clinical manifestations.

Polysensitizations were more frequent, especially for respiratory allergens, – 66 children over 6 years (21,85%) and 43 small children (14,23%), and the monosensitization was more common under 6 years old (Dermatophagoides 6,25% and cow’s milk 5,62%). Respiratory allergy (bronchial asthma +/- allergic rhinitis) had been correlated with polysensitization, including food allergens – 67%, more frequent over 6 year, and atopic dermatitis was associated mainly with food allergy (48%), in the age group under 3 years. (Table 1)

Incriminated allergens (in order of frequency) were: under 6 years – cow’s milk, Dermatophagoides, egg white, peanuts, and over 6 years – dust, pollens, animal epithelia, peanuts.

DISCUSSIONS

Determination of specific serum IgE increases the accuracy of the allergic diseases diagnosis to 80-95%, compared to 30-65% – the diagnosis based on anamnesis and clinical scores. (4). Quantifying these specific antibodies simplifies the classification of allergic diseases. (5)

TABLE 1. Case distribution on age group, diagnosis and sensitivity profile (number of cases)

Age		mono respi-ratory allergens	mono food allergens	poly respi-ratory allergens	poly food allergens	mixed
0-1 y	AB	2	5	0	1	0
	RA	0	0	0	0	0
	DA	2	11	0	1	1
	Media	1,33	5,33	0,00	0,67	0,33
1-3 y	AB	11	5	21	6	15
	RA	3	0	8	0	6
	DA	10	9	4	4	14
	Media	8,00	4,67	11,00	3,33	11,67
3-6 y	AB	0	0	22	3	3
	RA	1	1	6	0	2
	DA	3	0	6	2	1
	Media	1,33	0,33	11,33	1,67	2,00
> 6 y	AB	8	3	41	4	13
	RA	0	0	44	4	9
	DA	2	0	1	0	3
	Media	3,33	1,00	28,67	2,67	8,33
	DS	4,16	1,73	24,01	2,31	5,03

Studied children had a high degree of allergy suspicions based on allergological anamnesis and the clinical manifestations. The diagnosis of allergic disease was developed based on international guidelines and the elevated specific serum IgE for food and respiratory allergens, from the first year of life. Sensitive and expensive techniques showed the presence of specific IgE in umbilical cord blood, knowing that the specific IgE does not cross the placenta and are not synthesized by the fetal cells from human placenta, irrespective of maternal atopy. (6)

The presence of specific serum IgE in newborns and infants, even at low levels, signs atopy and the increased risk for atopic diseases.

In the studied lot, the positive specific serum IgE, has been correlated with allergic clinical manifestations in 80% cases under 1 year old and in 92% cases under 3 years old. The frequency of allergic diseases diagnosed on dominant manifestation (+/- allergic comorbidity), on age groups, was: 50% bronchial asthma, 75% atopic dermatitis - in 0-1 year group, 60% bronchial asthma, 42% atopic dermatitis - in 1-3 years group, 68% bronchial asthma, 34% atopic dermatitis in 3-6 year group and 67% bronchial asthma, 5% atopic dermatitis-over 6 years age. (Table 1)

Prospective follow of 404 children, from birth to 6 years age, showed the presence of allergic manifestation in 104 cases, with a frequency of 14,4% atopic dermatitis, 6,2% bronchial asthma,

25,7% allergic rhinoconjunctivitis, with a 50% positive serum specific IgE and the skin testing. The same clinical manifestation have appeared in the group with negative IgE, negative skin tests and negative anamnesis, but less frequently. (7) The authors report the associations of two allergic diseases in 21% cases, the association of polysensitizations with complex clinical manifestations and the persistence of food allergen serum specific IgE by the age of 6 years (age limit for inclusion I the study), in the context of mono or polysensitizations.

The presence of food allergen specific serum IgE, over the age of 6 years as mono or , less, polysensitizations, calls for the recognition of the importance of several allergen taking over gates and to reconsider the hypothesis of the allergic march.

Anto JM, underlined that tackling the causes of asthma requires reconsideration because it could not been demonstrated the cause – effect relationship between atopic dermatitis and the respiratory allergy, these manifestations could be different expression of organ suffering, genetically determined and triggered by environmental factors (8) Children with food sensitization at age of 4 years, respectively 10 years old (proven by prik tests) were associated with sensitization to aeroallergens at rate of 96,4% (4 years old) and 100% (10 years old) (9)

Studies of specific IgE correlation with clinical manifestations of atopy bring more credibility to the previous signal markers with predictive value for development of atopic phenotype.

Isolated sensitization to respiratory allergens at 2 years age , has a low predictive value for bronchial asthma at 7 years age, unlike the combined sensitization (respiratory and food allergens) which is a strong predictor (10), especially when is associated with early exposure, under 1 year old, to respiratory allergens and viral infections.

Atopy early diagnosis, under 4 years, should include the sensitization testing and the determination of specific serum IgE for both allergen types. (5) In infants is recommended to be taken account the presence of specific IgE even at lower values.

The 432 studied children had suggestive clinical signs of allergy, but only 302 had specific elevated serum IgE. These non-atopic children will always be negative?. There is a non-IgE mediated allergic mechanism? There is a risk that they are not treated (treatment being the same) or if the clinical picture has been deleted can be treated in excess. Compliance to every step in the management of each phenotype allergic avoid these risks.

CONCLUSIONS

Determination of specific serum IgE at children with allergic manifestation, even from small ages, contributes in the diagnosis of the diseases phenotype and at the therapeutic orientation. The frequency of allergic diseases, on age group, shows the highest prevalence of skin manifestation in infants and of the respiratory prevalence in children over 6 years. Concomitant sensitization (food and respiratory allergens) in small ages, proves the existence of a complex mechanism for atopy and the existence of some cases that stemming the pathogenetic concept of allergic march. Sensitization precedes or accompanies the early symptoms of allergy and their demonstration can be considered a marker for implementation of prevention measures. The high cost of specific serum IgE, useful in allergic manifestation cases management, is, however, much smaller than that of some diagnosis error.

REFERENCES

1. Niggeman B., Nilsson M., Friedrichs F. – Pediatric allergy diagnosis in primary care is improved by in vitro allergen-specific IgE testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(4): 325-331
2. Lau S., Nilsson M., Sulser C., Schulz G., Borres M. P., Wahn U. – Use of Phadiatop Infant in diagnosis of specific sensitization in young children with wheeze or eczema. *Pediatric Allergy and Immunology* 2008, 19: 337–341
3. Holt P.G., D.L. Sly P., Devereux G. – Early life origin of allergy and asthma in Holgate ST, Church EK, Lichstein LM. *Allergy*, Mosby 2007:223-231
4. Diaz-Vazquez C., Torregrosa-Bertet M.J., Carvajal-Urueña I., Cano-Garcinuño A. et al. – Accuracy of ImmunoCAP Rapid in the diagnosis of allergic sensitization in children between 1 and 14 years with recurrent wheezing: The IReNE study. *Pediatric Allergy and Immunology* 2009; 20: 601-609.
5. Wickman M., Ahlstedt S., Lilja G., van Hage Hamsten M. – Quantification of IgE antibodies simplifies the classification of allergic diseases in 4-year-old children. A report from the prospective birth cohort study – BAMSE. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 418-419
6. Bertino E., Bisson C., Martano C., Coscia A., Fabris C., Monti G., Testa T., Conti A. – Relationship between maternal- and fetal-specific IgE. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 484-488
7. Kjaer H.F., Eller E., Host A., Anderesen K. – The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 737+745
8. Anto J.M. – The causes of asthma: the need to look at the data with different eyes. *Allergy* 2004; 59: 121+124
9. Kurukulaaratchy R.J., Matthews S., Arshad S.H. – Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005; 60(10): 1280-1286
10. Illi S., von Mutius E., Lau S., Nickel R., Niggemann B., Sommerfeld C., Wahn U. – The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5): 709-714
11. Illi S., von Mutius E., Lau S., Niggemann B., Grüber C., Wahn U. – Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763+770