

CARLO ZANUSSI

TRATTATO ITALIANO di ALLERGOLOGIA

Volume **1**

SELECTA MEDICA

Prima Edizione 2002

©SELECTA MEDICA

By EDIZIONI SELECTA S.r.l.

viale Indipendenza, 27 - 27100 Pavia

Tel. 0382-539672, 0382-528923 Fax 0382-537450

e-mail: selectalibri@tiscalinet.it

Direttore Editoriale: Christian Sartorio

Capo Redattore: Barbara Sacchi

Progetto grafico e impaginazione: Studio Editalcomp - Pavia

Stampa: Nuova Panetto & Petrelli S.p.A. - Spoleto

*Nessuna parte del seguente volume può essere riprodotta
con mezzi meccanici e fotocopie senza il permesso scritto dell'Editore.*

Testo fotocomposto in caratteri New Baskerville, Souvenir, Futura, Avant Garde

*Gli Autori e l'Editore, dopo attenta lettura e rilettura del testo, declinano ogni responsabilità
per eventuali omissioni ed errori contenuti nel presente volume.*

Per le voci bibliografiche ciascun Autore ha seguito un proprio criterio.



Capitolo 11

LE IGE

Alfonso Angrisano, Federica Di Berardino

Divisione Pediatria Ospedale di Bollate - Milano

INTRODUZIONE

Le immunoglobuline si differenziano in 5 classi isotipiche (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) per caratteristiche fisico-chimiche (dimensioni, solubilità, carica elettrica) e diverso comportamento antigenico.

Tutte le immunoglobuline sono costituite da 4 catene polipeptidiche, 2 leggere (κ e λ) e due pesanti, ciascuna delle quali si ripiega in motivi globulari, denominati domini immunoglobulinici. Alcuni domini presentano un'alta variabilità aminoacidica e sono pertanto definiti regioni "variabili", mentre in altri domini la sequenza è abbastanza conservata all'interno dello stesso isotipo, ma differisce nelle diverse classi anticorpali. Le regioni variabili (V) sono deputate al riconoscimento anticorpale, mentre le regioni costanti (C) caratterizzano le diverse classi isotipiche e ne determinano le proprietà effettrici (frammento Fc). I diversi isotipi hanno infatti differenti catene pesanti ($\alpha, \delta, \epsilon, \gamma, \mu$) che mediano pertanto diverse funzioni effettrici dell'immunità umorale.

IgE: Definizione e caratteristiche

Le IgE sono immunoglobuline monomeriche, dal peso di 190 kDa (22800 Da: catene leggere, 72300 Da: catene pesanti), costante di sedimentazione 8S. Come le IgM e le IgD, non hanno sottoclassi. A differenza delle IgA, IgD e

IgG che presentano solo 3 regioni costanti ed una variabile, le catene pesanti delle IgE possiedono 5 domini globulari: 1 variabile (V_e) e 4 costanti (C_e), rispettivamente dall'estremità aminotermine verso il residuo carbossiterminale. Il terzo dominio costante (C_e3) è responsabile dell'interazione con i recettori ad alta affinità presenti sulle membrane mastocitarie e dei basofili, sulle quali le IgE circolano legate anche in assenza di antigene. La catena pesante, composta da 550 residui aminoacidici, presenta inoltre i principali determinanti antigenici riconosciuti dagli antisieri impiegati per il dosaggio delle IgE. Anche le catene leggere presentano un dominio variabile ($V_k e_\lambda$) ed uno costante ($C_k e_\lambda$), i quali si giustappongono agli omologhi delle catene pesanti.

Pur non possedendo una regione cerniera come le IgM, le IgE possono flettersi a livello della giunzione C_e2-C_e3 . Rispetto alle altre immunoglobuline, le IgE hanno un maggiore contenuto percentuale di carboidrati (18%) che sembrano svolgere un ruolo funzionale a livello del dominio C_e3 . La relativa rigidità della molecola dovuta all'assenza della regione cerniera, alla ricchezza di carboidrati e alla numerosità di ponti disolfuro intracatenari non garantisce una resistenza alla degradazione proteolitica a cui le IgE sono particolarmente sensibili.

La concentrazione sierica delle IgE è inferiore ad 1 $\mu\text{g/dL}$ (circa 0,02-0,03 mg/dL) e l'em-

vita è di circa 2-3 giorni, entrambe sono estremamente inferiori a quelle delle altre immunoglobuline, che infatti sono state riconosciute precedentemente. Rappresentano l'0,001-0,003% di tutte le immunoglobuline circolanti. La loro concentrazione sierica può essere espressa in Unità Internazionali (1 U.I./ml = 2,3 ng/ml): in tal caso la concentrazione normale è compresa tra le 10 e 110 U.I./ml.

Le IgE sono prodotte da plasmacellule distribuite principalmente nel tessuto linfoide degli apparati respiratorio e gastrointestinale, mediante uno switch isotipico IgM-IgD-IgE.

La concentrazione di IgE aumenta significativamente in alcune condizioni patologiche, dove le IgE saturano i recettori mastocitari e passano quindi in circolo come nelle infestazioni parassitarie, nell'AIDS, nell'atopia. Oltre che nel siero, le IgE sono presenti anche nelle secrezioni nasali, bronchiali, lacrimali e nel latte ma, diversamente dalle IgA e IgM secretorie, le IgE secretorie non sembrano differire strutturalmente dalle IgE sieriche.

Le IgE non sono in grado di fissare il complemento né per la via classica né per l'alternativa. Non determinano lisi batterica, agglutinazione, opsonizzazione, emolisi, fissazione macrofagica, non hanno attività antivirale, non passano il filtro placentare, mentre producono la degranulazione delle cellule metacromatiche.

Sono responsabili della reazione immunitaria specifica verso protozoi ed elminti e della flogosi allergica. Secondo la classificazione di Gell e Coombs, sono i principali effettori della reazione di ipersensibilità immediata (tipo I).

CENNI DI STORIA

A causa della loro bassa concentrazione sierica, le IgE sono state l'ultima classe immunoglobulinica identificata.

Nel 1921 Prausnitz e Kustner evidenziarono la presenza di sostanze cutisensibilizzanti, omocitotropiche, denominati "reagine", nel siero di un soggetto atopico che, trasferite in un soggetto sano, erano responsabili della reazione cutanea allergica. Studi successivi studiarono le principali proprietà fisico-chimiche e biologiche degli anticorpi reaginici e accertarono che non appartenevano alle quattro classi immunoglobuliniche note. Molti anni dopo, nel 1966, Kimishige e Ishizaka identificarono una classe immunoglobulinica diversa da quelle già note,

responsabile delle reazioni allergiche, che denominarono γ E (E=eritema), isolando dal siero di pazienti allergici la frazione "reaginic" ed allestando un antisiero specifico. Nello stesso anno, Johansson e Bennich identificarono un tipo di mieloma che produceva una proteina di tipo monoclonale non caratterizzabile in una delle classi immunoglobuliniche conosciute. Tale proteina, denominata ND (iniziali del paziente), risultò avere gli stessi determinanti antigenici delle γ E, per cui nel 1967 l'Organizzazione mondiale della Sanità dichiarò la determinazione di una nuova classe di immunoglobuline, denominate IgE.

REGOLAZIONE DELLA SINTESI

I linfociti B circolanti ("naive" T0) coesprimono IgM e IgD di membrana con la stessa regione variabile, in grado di riconoscere uno stesso determinante antigenico. Se stimolati dall'antigene, vengono chiamati linfociti B attivati e producono immunoglobuline di tipo IgM durante la risposta anticorpale primaria. Viceversa in corso di risposte secondarie, dovute alla stimolazione di cloni già espansi, si ha la produzione delle altre classi immunoglobuliniche. Questa modificazione risulta dallo scambio isotipico della classe della catena pesante che avviene contemporaneamente ad una maturazione dell'affinità anticorpale per il determinante antigenico riconosciuto. Questo processo di affinamento della risposta umorale non avviene casualmente, ma è regolato dai linfociti T helper e dalle citochine da loro prodotte. La presenza di IL4 (dai linfociti T helper 2), per esempio, rappresenta lo stimolo alla produzione di IgE, mentre l'IFN γ (Th1) induce lo scambio isotipico verso IgG2a.

GENETICA

I geni che codificano per le catene leggere e per le catene pesanti sono posti su cromosomi differenti. I loci delle catene leggere κ e λ sono rispettivamente sul cromosoma 2 e sul cromosoma 22, mentre il cromosoma 14 codifica per la catena pesante. I loci per le catene leggere e pesanti delle immunoglobuline sono composti da numerosi geni (esoni) che codificano per le regioni variabili (V) e costanti (C), separati da sequenze introniche, non codificanti. Sia gli

esoni che gli introni possono essere presenti nell'RNA primario, ma sono assenti nell'RNA messaggero dal quale vengono eliminati con processo di "splicing".

L'RNA messaggero contiene la sequenza che codifica per una regione variabile con una sola specificità antigenica (prodotto del riarrangiamento degli esoni VDJ) e la sequenza codificante i domini costanti. Dopo la stimolazione antigenica, i linfociti maturi che esprimono IgM e IgD, vanno incontro allo scambio di classe della catena pesante e sono in grado di produrre anticorpi dotati di catene pesanti diverse. Il meccanismo dello scambio isotipico è duplice: può avvenire per splicing alternativo dell'RNA o per ricombinazione per scambio. In entrambi i casi il processo non interviene sulla regione variabile che mantiene pertanto la medesima specificità antigenica.

Nel primo caso, l'RNA primario contiene molti o tutti i trascritti dei geni delle regioni costanti delle diverse catene pesanti. Si determina la produzione di differenti RNA messaggeri per taglio delle regioni codificanti per una determinata catena pesante (splicing alternativo), con la conseguente co-espressione di Ig di diverse classi isotipiche.

L'altro processo, denominato di "ricombinazione per scambio di classe" prevede invece la delezione dei geni della catena pesante codificanti per gli altri isotipi e quindi la formazione di RNA primario e messaggero già contenenti solo gli esoni per la catena pesante di quel determinato isotipo (es. domini costanti per la classe E).

La regolazione della sintesi delle IgE è di particolare interesse, in quanto esiste una differenza sostanziale tra soggetti normali ed atopici. Quest'ultimi infatti producono in risposta ad uno stimolo antigenico elevati livelli di IgE, laddove i soggetti normali sintetizzano preferenzialmente IgM e IgG. I fattori che regolano la sintesi delle IgE sono essenzialmente:

- l'ereditarietà (atopia, presentazione antigenica);
- la storia naturale dell'esposizione antigenica (contatto con l'antigene e sensibilizzazione);
- la natura degli antigeni presentati (gli antigeni che evocano forti reazioni di ipersensibilità immediata sono definiti allergeni, non è noto in cosa differiscano dagli altri, sono state ipotizzate la presenza di adiuvanti, l'associazione a proteine autologhe, il riconoscimento di epitopi da parte dei Th2);
- l'attivazione di linfociti T helper CD4+ della

sottopopolazione Th2 e conseguente produzione di IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-10.

RECETTORI

L'azione delle IgE è mediata dall'interazione con recettori specifici. Sono stati identificati due tipi di recettori per il frammento Fc delle IgE (FcεRI e FcεRII) con differente grado di affinità, presenti su tipi cellulari diversi.

- FcεRI su mastociti, basofili, macrofagi del derma, cellule dendritiche, eosinofili, cell. di Langerhans;
- FcεRIIa su linfociti B;
- FcεRIIb su linfociti B, T, NK, eosinofili, monociti-macrofagi, cell. di Langerhans e piastrine.

I recettori FcεRI, presentati soprattutto da monociti e basofili, sono ad alta affinità, la loro costante di dissociazione (K_D) è circa 1×10^{-10} M. FcεRII sono invece definiti recettori a bassa affinità ($K_D = 1 \times 10^{-7}$).

Ogni molecola di FcεRI è composta da quattro catene polipeptidiche (α , β e due γ) separate che devono coesistere per consentire l'espressione del recettore sulla membrana. Ciascuna catena possiede una regione idrofobica transmembrana ed una intracellulare, entrambe di circa 20 aminoacidi. Le IgE si legano alla catena α , mentre le catene β e γ sono probabilmente deputate alla trasduzione del segnale di interazione con le IgE a livello intracellulare. La catena α appartiene alla superfamiglia delle immunoglobuline, presenta due domini globulari di circa 90 aminoacidi, simili agli omologhi domini dei recettori il frammento Fc delle IgG, mediante i quali interagisce specificamente con le IgE. A differenza del legame recettore-ligando che di solito sono di breve durata, l'interazione IgE-FcεRI può essere molto duratura (giorni, settimane).

I recettori FcεRII sono invece costituiti da una singola catena polipeptidica di circa 30-40 kDa, appartengono alla superfamiglia delle lectine, simili alle selectine. Come già segnalato, l'affinità per le IgE è molto più bassa rispetto a quella del FcεRI. Si riconoscono due sottotipi codificati per splicing alternativo dallo stesso gene: FcεRIIa, prodotto costitutivamente dai linfociti B, e FcεRIIb (CD23), indotto da IL-4 in diversi tipi cellulari tra cui gli eosinofili. Sono presenti anche su mastociti e basofili, ma il ruolo di questi recettori non è ben chiaro. La loro presenza sugli eosinofili è responsabile

della risposta immunitaria verso i parassiti. Per proteolisi enzimatica, rilasciano in circolo dei frammenti solubili che conservano la capacità di legare le IgE (IgE binding Factors o CD23 solubile), e sono pertanto in grado di prevenire l'attivazione dei vari elementi cellulari e la liberazione dei mediatori interagendo in circolo con le IgE. Alti livelli di CD23 solubile sono stati trovati nel siero di pazienti atopici e l'espressione dei recettori di membrana aumenta in seguito ad esposizione allergenica, queste osservazioni fanno ipotizzare un loro ruolo nella flogosi allergica anche se bisogna segnalare che alti livelli di FcεRII sono stati riscontrati in altre condizioni.

ATTIVAZIONE MASTOCITARIA

I recettori FcεRI, espressi principalmente su mastociti e basofili, essendo ad alta affinità, legano le IgE circolanti, anche in assenza dell'antigene.

Un mastocita possiede 130000-200000 recettori di superficie per le IgE. La presentazione antigenica scatena l'aggregazione delle IgE e dei loro recettori (cross-linking degli FcεRI), che rappresenta lo stimolo al rilascio dei mediatori infiammatori e vasoattivi contenuti nei granuli dei mastociti e basofili. Il cross-linking degli FcεRI rappresenta inoltre un segnale d'induzione di sintesi *de novo* e la secrezione di mediatori derivati dal metabolismo lipidico (leucotrieni, prostaglandine, fattore attivante le piastrine) e di citochine.

Il sito di legame di FcεRI si estende dalla porzione C-terminale del dominio C_ε2 a quella N-terminale di C_ε3, mentre il sito di legame di FcεRII è localizzato nella porzione N-terminale del dominio C_ε3, in vicinanza del precedente. Poiché il legame tra recettori e IgE non avviene con il dominio terminale, bensì con la regione C_ε3, ciascun recettore può interagire con una sola IgE che, curvilinea, si dispone parallelamente, con la superficie convessa rivolta verso la membrana.

Si è calcolato che circa il 10% delle IgE totali è legato ai recettori di mastociti e basofili, sui quali l'emivita è di circa 2-4 settimane.

REAZIONE D'IPERSENSIBILITÀ IMMEDIATA

La tipica sequenza della reazione d'ipersensibilità immediata prevede una prima fase di sensibilizzazione con la produzione di IgE da parte

dei linfociti B in risposta al primo contatto con l'antigene, il successivo legame delle IgE ai recettori specifici cellulari (armamento di mastociti e basofili). L'interazione dell'antigene, successivamente introdotto nell'organismo con le IgE fissate alla membrana cellulare di queste cellule, scatena l'attivazione cellulare ed il rilascio di mediatori preformati, oltre all'induzione della sintesi di nuovi mediatori (risposta tardiva). Il meccanismo che media l'esocitosi dei granuli è legato all'attivazione di una fosfolipasi fosfatidil-inositolo specifica (fosfolipasi C) in grado di formare inositolo trifosfato (IP3) e diacilglicerolo (DAG) che rispettivamente determinano l'incremento di calcio intracitoplasmatico e l'attivazione di protein-chinasi C; entrambi questi effetti, agendo sui complessi actina-miosina, conducono all'esocitosi. Oltre alla liberazione di mediatori preformati, la protein-chinasi C e l'aumento di calcio libero rappresentano un segnale per la traduzione e la produzione di citochine. Tali fenomeni sono anche responsabili della formazione di derivati dell'acido arachidonico (mediatori lipidici).

I mastociti ed i basofili, infatti, vanno incontro ad una secrezione regolata di mediatori preformati contenuti nei granuli, e di mediatori neo-sintetizzati (mediatori di derivazione lipidica e citochine). Oltre al cross-linking degli FcεRI, possono essere attivati da anafilotossine prodotte durante l'attivazione del complemento, da anticorpi anti-IgE o anti-recettore, da chemochine macrofagiche, da fattori derivati dai linfociti T, da sostanze contenute nei granuli dei neutrofili, e da norepinefrina e sostanza P o da meccanismi extra-immunologici.

Mastociti e basofili differiscono nella composizione dei granuli. I mastociti contengono maggiori quantità di istamina rispetto ai basofili (3-15 pg/cellula verso 1 pg/cellula) ed un maggior numero di enzimi differenti, quali triptasi (10-30 pg/cellula, che è invece pressoché assente nei basofili), chimasi, callicreina, idrolisi lisosomiali. Differenti sono inoltre i proteoglicani contenuti nei granuli il cui ruolo sembrerebbe quello di favorire l'accumulo delle amine vasoattive nei granuli: prevalentemente eparina nei mastociti e condroitinsolfati nei basofili. Vi sono anche differenze relative al contenuto di citochine (IL-4, IL-13 in entrambi, nei mastociti anche le altre citochine Th2) ed all'emivita (maggiori entrambi per i mastociti) e diversi meccanismi di attivazione o di inibizione farmacologica. Anche i mediatori di origine lipidica differiscono tra i

due tipi cellulari: la prostaglandina D_2 è prodotta in grandi quantità dai mastociti e pressoché assente nei basofili, che sintetizzano maggiormente gli altri mediatori, presenti in diverse quantità anche nei mastociti: leucotrieni (LTC_4 , LTD_4), trombossano A_2 , e PAF.

Tra i mediatori preformanti (amine vasoattive, proteasi e proteoglicani), il più importante è l'istamina. L'interazione dell'istamina con i recettori $H1$ media diversi effetti della reazione ponfo-eritematosa tipica della risposta d'ipersensibilità ritardata. Il legame dell'istamina alle cellule endoteliali determina la trasudazione pericellulare per retrazione delle cellule dell'endotelio e la produzione di ossido nitrico, prostaciline che hanno una azione miorelassante sulla muscolatura liscia sottostante. L'istamina provoca inoltre una contrazione della muscolatura liscia a livello bronchiale e gastrointestinale causando broncospasmo ed aumento della peristalsi.

Tra i mediatori di derivazione lipidica, il primo mediatore descritto è la prostaglandina D_2 che ha un'azione vasodilatatrice e broncocostrittiva, è prodotta dall'acido arachidonico ad opera della cicloossigenasi. Dal momento che gli inibitori della cicloossigenasi (FANS, aspirina) non sono in grado di inibire la broncocostrizione ma bensì l'aggravano, è stato ipotizzato un ruolo maggiore dei leucotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4). Questi ultimi vengono definiti "slow reacting substances" nella reazione anafilattica, agiscono a livello della muscolatura liscia causando broncocostrizione con meccanismo recettoriale. I leucotrieni LTB_4 hanno un'azione chemiotattica e stimolano la produzione di citochine da linfociti B, T, NK. Il PAF (fattore attivante le piastrine), presente soprattutto nei basofili e prodotto dalle cellule endoteliali, ha anch'esso un'azione broncocostrittiva diretta ed edemigena.

Le citochine ed i fattori chemiotattici (per eosinofili, neutrofili), rilasciati dai mastociti (IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13) hanno un ruolo prioritario nel determinare la fase tardiva della reazione IgE mediata. Gli infiltrati infiammatori della risposta tardiva sono ricchi di linfociti Th2 ed eosinofili, i granuli dei quali contengono proteine basiche eosinofile. Tali proteine, denominate "proteina basica maggiore" e "proteina cationica degli eosinofili", svolgono un'azione citotossica diretta su elminti e sono responsabili del danno cellulare nelle reazioni allergiche. Il principale fattore di attivazione degli eosinofili è

IL-5, secreta da linfociti Th2 e dalle cellule dotate di FcεRI. Gli eosinofili producono anche altri mediatori (perossidasi eosinofila, citochine e derivati dell'acido arachidonico) che potenziano la flogosi mediata da mastociti e basofili.

VALORI NORMALI DI IGE

Il livello delle IgE totali può essere influenzato da molti fattori quali l'età (tab. 1), fattori costituzionali legati alla genetica individuale, razziali, stagionali (in genere si assiste ad un aumento delle IgE 4-6 settimane dopo il picco pollinico con declino successivo fino alla successiva stagione dei pollini) e da numerose condizioni morbose non allergiche (tab. 2).

Questo dato, unitamente alla considerazione che le IgE sono immunoglobuline citofile che si ritrovano nel siero solitamente in quantità minime, rende la loro determinazione, ai fini della diagnostica allergologica, una ricerca aleatoria, ed a dispetto della importanza che queste immunoglobuline hanno nella patogenesi delle malattie atopiche, di dubbio significato clinico.

TAB. 1 - VALORI ORIENTATIVI NORMALI DI IGE NELLE DIVERSE ETÀ

Nel 1° anno di vita	Fino a 20 UI/ml
Fra 2 e 5 anni	Fino a 80 UI/ml
Fra 6 e 13 anni	Fino a 100 UI/ml
Fra 14 e 20 anni	Fino a 120 UI/ml
Fra 21 e 40 anni	Fino a 260 UI/ml
Fra 41 e 60 anni	Fino a 250 UI/ml
Oltre i 61 anni	Fino a 240 UI/ml

Da Bugio GR: *Pediatria essenziale* p. 550, UTET Torino (1961).

Si tende oggi ad abusare di questa ricerca che dovrebbe essere riservata probabilmente solo a fini speculativi. Infatti, proprio per i motivi cui abbiamo appena accennato, il dosaggio delle IgE non può essere utile nemmeno ad una diagnosi generica di malattia allergica. È esperienza quotidiana che pazienti con un PRIST elevato possono non essere allergici, mentre quelli con IgE anche molto basse possono presentare importanti e significative sensibilizzazioni.

Anche il dosaggio di IgE in situazioni particolari quale quello da sangue di funicolo, che era stato enfatizzato fino a non molti anni orsono, per la possibilità che avrebbe avuto questo test di determinare la popolazione ad alto

rischio di malattie allergiche, è stato abbandonato da quasi tutti i centri di neonatologia per la bassa sensibilità e la scarsissima (21%) capacità predittiva.

Forse il dosaggio delle IgE totali nei liquidi biologici, quale per esempio il lavaggio bronchiale, potrebbero rivestire un maggior interes-

se prognostico nel determinare il livello o lo stadio di coinvolgimento dell'organo, ma ulteriori ricerche devono essere condotte e comunque i risultati preliminari, che sembravano incoraggianti, sono attualmente riconsiderati in maniera assai critica.

TAB. 2 - POSSIBILI CAUSE DI INCREMENTO DELL'IGE

Parassitosi	
Immunodeficienze	Sindrome di Di George, Sindrome di Giobbe Bickley, Sindrome di Wiskott-Aldrich, Sindrome di Nezelof
Infezioni	Sifilide, Lebbra, Mononucleosi, Aspergillosi polmonare, AIDS
Tumori	Morbo di Hodgkin, Sindrome di Sezary
Epatopatie croniche	Cirrosi, Epatiti croniche attive
Malattie renali	Nefrosi, Nefriti interstiziali
Malattie dermatologiche	Psoriasi, Penfigoidi
Malattie auto-immuni	LES, AR
Altro	Alcolismo, Tabagismo, Trapianto di midollo osseo, Sarcoidosi, Sindrome di Down, Sindrome di Guillain-Barré, Morbo di Bechet

BIBLIOGRAFIA

- Bellantini J.A., Kadlec J. V., Escobar-Guiterrez A.: Cytokines and The Immune Response. *Pediat. Clin. NA.* 41: 597-621. 1994.
- Bugio G.R.: *Pediatria essenziale*, UTET Torino 1961.
- Canonica G.W., Ciprandi G., Buscaglia S. et al.: Adhesion molecules of allergic inflammation: recent insights in to their functional role, *Allergy* 49:135-141, 1994.
- Cookson W.O.C.M., Young R.P., Sandoford A.J. et al.: Maternal Inheritance of IgE responsiveness on chromosome 11, *Lancet* 340:381-384, 1992.
- Errigo E.: *Manuale pratico di Allergologia*, Lombardo Ed. Roma 1999.
- Holgate S.T., Church M.K.: *Allergologia*, UTET, Milano 1995.
- Holte P.G.: Environmental factors and primary T-cells sensitisation to inhalant allergens in infancy: reappraisal of the role of the infections and air pollution, *pediat. allergy immunol.* 6: 1-10, 1995.
- Kemeny D.M., Nobile A., Holmes B.J., Diaz Sanchez D.: The role of CD8+ cells in immunoglobulin E Regulation, *Allergy* 50 (Suppl. 25): 9-14, 1995.
- Leung D.Y.M.: Mechanisms of the human allergic response. clinical implications, *Pediat. Clin. N.A.* 41: 727-743. 1991.
- Marsh D.G., Neely J.D., Breazill D.R. et al.: Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 Markers and total serum Immunoglobulin E concentrations, *Science* 264: 1152-1156, 1994.
- Middleton E.J., Reed E.C., Ellis E.F., Adkinson F., Yunginger J.W., Busse W.W.: *Allergy, Principles & Practice*, Mosby, 1998.
- Moffat M.E., Hill M.R., Cornelis F. et al.: Genetic linkage at T-cell receptor and/or complex to specific IgE response, *Lancet*, 343: 1597-1600, 1994.
- Panmlysn C.I.M., Meyers D.A., Postma Ds. et al.: The genetics of Asthma and atopy, *Allergy* 50: 863-869, 1995.
- Ricci M., Rossi O., Mantucci A.: Meccanismi patogenetici dell'asma bronchiale. Il ruolo dei leucotrieni. *Giornale It. Allergol. Immunol Clin.*: 4: 221-235, 1994.
- Ugazio A.G., Duse M., Notarangelo L.D.: *Il Bambino Immunodepresso: Perché lo è e come va difeso*, 2a Ed., Casa Editrice Ambrosiana, Milano 1995.
- Vercelli D., Immunoglobulin E regulation in humans, 1989 - 1994, *Allergy* 50 (Suppl. 25): 5 - 8, 1995.