



IgE totali nel primo anno di vita e IgE totali materne: ruolo nella valutazione del rischio allergico

Stella Boghen, Federico Cattaneo, Francesca Compagno, Diana Caudullo,
Antonietta Marchi, Mara De Amici

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Utilizzo delle IgE totali nel primo anno di vita e della loro relazione con le IgE totali materne come marker di rischio allergico

L'aumento della patologia allergica ha stimolato numerose ricerche sulla possibilità di attuare uno *screening* alla nascita dei soggetti a rischio, così da poter effettuare una efficace opera di prevenzione. Numerosi studi hanno ricercato diversi *marker* di *screening*, come le IgE cordonali totali e la familiarità, rivelatisi tuttavia inefficaci. Questo studio si propone invece di valutare l'associazione tra multiple misurazioni di IgE totali neonatali nel primo anno di vita e i livelli di IgE totali materne e di fornire un test di *screening* per lo sviluppo di allergia basato sulla relazione tra IgE totali neonatali e materne e sull'andamento delle IgE totali neonatali nel primo anno di vita. Sono stati valutati i livelli di IgE totali di 102 donne al momento del parto e dei loro rispettivi figli alla nascita e a 3, 5, 6, 11 e 12 mesi di vita. I risultati evidenziano come i livelli di IgE neonatali aumentino nel primo anno di vita in maniera direttamente proporzionale ai livelli di IgE totali materne, e come sia il rapporto tra IgE totali neonatali e materne sia i livelli di IgE totali a 6 e a 12 mesi di vita siano predittivi di sviluppo di allergia nei primi 10 anni di vita.

Use of total IgE during the first year of life and their relationship with maternal IgE levels as a screening marker of allergy

The increase of allergic diseases has stimulated many researches which explore the possibility of undertaking a screening of babies at risk, at birth, to carry out effective prevention. Many studies have tried to find different screening markers, such as cord blood IgE and familiarity, which all proved useless. The purpose of this study is to evaluate the relationship between multiple measurements of neonatal serum IgE levels during the first year of life and the respective maternal IgE levels and to provide a screening test for the development of the allergies, based on the relationship between the mothers' IgE levels and that of their offspring during the first year of life. Total serum IgE levels were assessed in 102 healthy pregnant women just before delivery, as well as in 102 newborns at birth and also at 3, 5, 6, 11 and 12 months of age. The results highlight how neonatal IgE levels grow during the first year of life in a directly proportional manner to maternal IgE levels and how, both the relationship between maternal and neonatal IgE levels, and IgE levels at 6 and 12 months of age are predictive of allergy development in the first 10 years of life.

Introduzione

L'aumento della frequenza della patologia allergica ha stimolato negli ultimi decenni numerose ricerche sulla possibilità di attuare uno *screening* dei soggetti a rischio al momento della nascita. Il problema è stato, fin dall'inizio, quello di trovare degli efficaci parametri che permettessero di identificare fin dalla nascita i soggetti a rischio a cui poter applicare interventi di prevenzione. Nel corso degli anni, la ricerca si è focalizzata soprattutto sull'utilizzo delle IgE cordonali totali e sulla familiarità atopica [1].

Per quanto riguarda le IgE cordonali totali, esse hanno richiamato l'attenzione fin dagli anni '70, quando venne dimostrata la capacità del feto di produrre IgE a livello di fegato e polmone a partire dalla undicesima settimana di vita intra-uterina, a livello del liquido amniotico a partire dalla tredicesima settimana e a livello della milza a partire dalla ventunesima settimana [2-3]. Venne successivamente dimostrata la sensibilizzazione fetale verso differenti antigeni durante la vita intra-uterina, attraverso il riscontro sia di antigeni ingeriti dalla madre a livello del liquido amniotico, che di IgE fetali specifiche nei confronti di determinati allergeni, in assenza delle stesse a livello del siero materno, escludendo perciò la possibilità di contaminazione materna [4].

Ulteriori studi [5], hanno confermato l'impatto dell'esposizione materna prenatale agli allergeni sui livelli di IgE cordonali totali e la relazione esistente tra esposizione agli allergeni, relativa risposta immunitaria materna e IgE cordonali totali. L'aumento dei livelli di IgE cordonali sembra quindi dovuto senz'altro a un'esposizione agli allergeni in utero, ma anche alla risposta allergica materna associata alla tendenza a iper-produrre IgE: il feto infatti, durante la gravidanza, interagisce con le IgE materne soprattutto attraverso il tratto gastro-intestinale. Proprio in questa sede le IgE materne potrebbero legarsi a specifici recettori ivi presenti, i quali, venendo modulati attraverso un meccanismo per altro ancora sconosciuto e quindi solo ipotizzato, potrebbero indurre il feto ad assumere un comportamento di iper-produzione di IgE sullo stampo di quello materno. Altri studi [6] hanno confermato e evidenziato un'associazione tra allergopatia materna, caratteristiche immunologiche presenti durante la gravidanza e il rischio di sviluppo di allergia.

È quindi evidente l'importanza del ruolo svolto dall'ambiente intra-uterino, il quale non è solo una via di passaggio di allergeni e IgE materne, ma è un fattore largamente responsabile dello sviluppo del sistema immunitario del neonato, capace di influenzare la sensibilizzazione allergica fetale e l'incidenza di patologie allergiche anche molti anni dopo la nascita. Durante la gravidanza, infatti, l'interfaccia feto-materna è circondata da elevati livelli di citochine del tipo Th2, probabilmente per evitare che la risposta immunitaria materna possa danneggiare il feto attraverso una risposta del tipo Th1. La presenza di un ambiente citochinico che modifica la differenziazione dei linfociti T *Helper* in senso Th2 piuttosto che Th1 può essere molto importante nel modificare lo sviluppo della risposta immunitaria fetale [7]. Non solo il *network* citochinico prevalentemente Th2 ma anche la up-regolazione di chemochine inducenti i Th2 è associata a manifestazioni allergiche. Le chemochine comprendono una larga famiglia di proteine responsabili dello spostamento dei leucociti verso il sito di infiammazione e della regolazione della maturazione dei leucociti ed hanno perciò un ruolo cruciale nello stabilire l'equilibrio tra Th1 e Th2 e determinare quale *network* citochinico sia prevalente: possono perciò essere ampiamente utilizzate come *marker* per valutare se lo stato dell'immunità sia maggiormente di tipo Th1 o Th2. Tuttavia, la relazione tra la presenza di chemochine nel sangue cordonale alla nascita e il futuro sviluppo di allergie non è ancora stato del tutto compreso, e quindi non vengono ancora utilizzate come *screening* per individuare i neonati a rischio di sviluppo di allergopatie.

Nonostante ciò, si ipotizza che l'allergia materna sia associata a una elevata produzione di citochine e chemochine del tipo Th2 e di conseguenza porti a elevati livelli di IgE cordonali e allo sviluppo di patologie

allergiche nell'infanzia: uno studio [8] ha dimostrato come i livelli di IgE materne durante la gravidanza correlino con i livelli di chemochine cordonali inducenti i Th2, come la CCL22, e IgE cordonali stesse.

Alla luce di queste considerazioni, risulta concettualmente giustificato l'utilizzo delle IgE cordonali totali come test di *screening* per identificare la popolazione di neonati a rischio di sviluppare malattie atopiche nel corso dell'infanzia, ritenendo elevati i livelli di IgE cordonali superiori al *cut-off* corrispondente alla media geometrica +1 DS, ovvero 0.9 KU/l, anche se non c'è ancora completo accordo tra i diversi autori, e i vari studi che si sono succeduti dagli anni '70 ad oggi utilizzano *cut-off* differenti, tra 0.35 KU/l e 1.3 KU/l [9].

Il primo gruppo che studiò la possibilità di utilizzare elevati livelli di IgE cordonali come test di *screening*, [2, 9-10] riscontrò che il 52-82% dei neonati con alti livelli di IgE cordonali (e solo il 5-30% dei neonati con IgE normali) sviluppava una malattia atopica nei primi 18 mesi di vita. Nonostante questi risultati potessero sembrare incoraggianti, in realtà la sensibilità delle IgE cordonali totali nell'identificare il futuro sviluppo di atopia si rivelò solo del 26%, la specificità invece del 94% e l'efficacia come *marker* del 72%. La sensibilità si dimostrò troppo bassa per giustificare un utilizzo come *marker* di *screening* neonatale per identificare la popolazione a rischio allergico. Numerosi altri studi [10-16] hanno successivamente confermato un valore predittivo positivo delle IgE cordonali totali sempre basso, in media del 41.9% e una sensibilità altrettanto bassa, in media del 31%. I livelli di specificità, efficacia come *marker* e il valore predittivo negativo sono invece risultati sempre più elevati, in media del 85%, 73% e 80.5% rispettivamente. Vi è quindi un dilemma circa la applicazione delle IgE cordonali: alcuni studi concludono che sia più utile valutare la familiarità che possiede maggior predittività [1], altri studi concludono in maniera opposta.

Nuove prospettive arrivano da ulteriori ricerche [17], che a livello del sangue cordonale non valutano le IgE isolatamente, ma le associano ad altri elementi, come i livelli di IFN- γ e la presenza di allergeni di *Dermatophagoides pteronyssinus*, così da poter creare un test con sensibilità e specificità entrambe del 93% nel predire il futuro sviluppo di allergopatie.

In conclusione, le IgE cordonali totali sono ritenute in linea teorica il *marker* perfetto per il futuro sviluppo di atopia perché espressione sia della predisposizione genetica a iper-produrre IgE e dare quindi risposta allergica, sia dell'effetto dell'ambiente uterino, che agisce attraverso le IgE materne, gli allergeni di origine materna, e il *network* citochinico prevalentemente del tipo Th2. Tuttavia, l'evidenza pratica ha dimostrato come esse non possano essere utilizzate come test di *screening* a causa della bassa sensibilità e dello scarso valore predittivo positivo.

Scopo del lavoro

Numerosi studi fino ad oggi si sono succeduti nel tentativo di rivelare un *marker* efficace nel predire lo sviluppo di allergopatie. Le IgE cordonali e la familiarità sono stati i due elementi più indagati, ma i risultati sono stati per lo più deludenti e contrastanti, rilevando nella maggior parte dei casi una scarsa sensibilità. Inoltre anche la relazione tra IgE cordonali e IgE materne risulta essere controversa. Questo studio si propone quindi di fare un passo avanti rispetto agli studi precedenti, abbandonando l'utilizzo isolato delle IgE cordonali e valutando l'andamento dei livelli di IgE sieriche nel corso del primo anno di vita attraverso multiple misurazioni, studiando la relazione tra questi e i livelli di IgE sieriche totali materne, indice dell'influenza materna sullo sviluppo immunitario fetale. Infine, questo studio si propone di identificare se questi elementi, ovvero la relazione tra IgE materne e IgE neonatali e i livelli di IgE nel primo anno di vita, possano essere utilizzati come test di *screening* per selezionare la popolazione a rischio allergico.

Materiali a metodi

Lo studio è stato condotto presso la Struttura Complessa (SC) di Pediatria dell'Università degli Studi di Pavia (Pediatria Universitaria) e della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia (Pediatria Ospedaliera).

Sono stati esaminati presso il Laboratorio di Immuno-Allergologia della SC di Pediatria 102 pazienti in età pediatrica (50 femmine e 52 maschi), nati presso la Clinica di Ostetricia e Ginecologia della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia nell'anno 1999, e le loro rispettive madri. Sono stati inclusi solo neonati nati a termine da parto eutocico dopo gravidanza normodecorsa e sono stati esclusi i neonati presentanti congenitopatie o infezioni perinatali.

Lo studio si è svolto attraverso la misurazione dei livelli di IgE sieriche neonatali a 0, 3, 5, 6, 11 e 12 mesi di vita e la misurazione di IgE sieriche materne durante il ricovero ospedaliero per il parto. Le IgE sieriche totali sono state misurate con la metodica PRIST (*Paper Radio Immuno Sorbent Test*, test di radioimmunoassorbimento su carta). L'unica differenza esistente tra il procedimento per la identificazione dei livelli di IgE sieriche neonatali e nel restante anno di vita rispetto a quelle materne consiste nella curva di calibrazione utilizzata: infatti a causa degli esigui livelli di IgE dei nuovi nati si è dovuta utilizzare la curva di calibrazione delle IgE specifiche, utilizzata normalmente nella metodica RAST (*Radio Allergo Sorbent Test*).

A distanza di 10 anni sono stati coinvolti nello studio i Pediatri di Libera Scelta (PLS) dei bambini arruolati i quali, avendo seguito i pazienti durante questo intervallo di tempo, hanno potuto fornirci informazioni sulla loro storia clinica, e li hanno classificati in "allergici" o "non allergici".

Risultati

I bambini sono stati divisi in due gruppi: coloro che hanno sviluppato allergia durante la loro infanzia (n=44, 47%) e coloro che invece non l'hanno sviluppata (n=50, 53%), seguendo le indicazioni ottenute dai Pediatri di Libera Scelta. In tabella 1 sono riportati mediana e 25° e 75° percentile (IQ) delle concentrazioni sieriche di IgE totali nel bambino e nella mamma.

Una differenza significativa tra allergici e non allergici è stata trovata per le IgE materne (p=0.02) e per la somma delle IgE materne e quelle del neonato alla nascita (non allergici: md 25.1 KU/l, IQ 10.18-71.53; allergici: md 55.1 KU/l, IQ 21.4-166.5; p=0.01), mentre le sole IgE del neonato alla nascita non sono significativamente differenti.

Le curve ottenute plottando i valori medi delle IgE ai differenti prelievi per entrambi i gruppi di bambini (figura 1) mostrano che, mediamente, i soggetti che sviluppano allergia hanno sempre valori più elevati, anche se differiscono significativamente solo ai mesi 6 e 12. Più precisamente, abbiamo trovato un valore di p pari a 0.02 per le IgE del neonato a 6 mesi e un valore di p<0.01 a 12 mesi, come mostrato in figura 2.

A 11 mesi, abbiamo trovato il medesimo *trend*, anche se non statisticamente significativo: probabilmente, questo può essere spiegato dal numero non elevato di campioni disponibili a questo tempo (non tutti i bambini hanno lo stesso numero completo di dosaggi).

Inoltre, abbiamo calcolato l'area sotto le curve delle IgE sopra menzionate (AUC) per ogni bambino: la differenza tra allergici e non allergici è significativa (AUC non allergici: md 48.9, IQ 25.7-125.1; AUC allergici: md 106.9, IQ 48.6-219.7; p=0.028).

Discussione

Il nostro studio si inserisce in un contesto ampiamente dibattuto sull'utilizzo delle IgE cordonali totali come test di *screening* per lo sviluppo di futura allergia. La ricerca infatti da molto tempo sta analizzando diversi *marker* rivelabili alla nascita per identificare una popolazione a rischio, a cui applicare misure di prevenzione e limitare così l'importante aumento di incidenza della patologia allergica che si sta osservando negli ultimi decenni. Fin ad oggi i principali *marker* che sono stati presi in considerazione sono la familiarità e le IgE cordonali totali [4, 12], anche se altri sono oggi oggetto di studio, come ad esempio la chemochine cordonali [8].

Se poniamo quindi a confronto la familiarità e le IgE cordonali totali come test di *screening*, si evidenzia come alcuni autori [14] ritengano la familiarità un predittore di atopia migliore delle IgE cordonali totali grazie alla maggiore sensibilità, mentre altri autori [18-20] sono invece orientati nella direzione opposta. Ne risulta perciò che né la familiarità né i livelli di IgE cordonali totali possono essere utilizzati singolarmente come test di *screening* a causa della loro scarsa sensibilità nel predire allergia; sarebbe quindi più utile un loro utilizzo combinato. Tuttavia, se confrontiamo i livelli di IgE cordonali totali con la familiarità, in molti studi si è evidenziato come solo l'11 % dei neonati con entrambi i genitori allergici presenti elevati livelli di IgE cordonali totali, al contrario di un 8 % di neonati con livelli elevati ma familiarità negativa [2]. Risulta perciò esserci un'ampia discrepanza tra le predittività delle IgE cordonali totali e quella della familiarità: ritenere ad elevato rischio quindi solo quei neonati con familiarità positiva e IgE cordonali totali elevate, significa considerare a rischio solo un piccolo sottogruppo della reale popolazione a rischio che non viene perciò identificata.

Il nostro studio ha quindi cercato di trovare un *marker* di allergia in aggiunta alle IgE cordonali totali, andando a studiare la relazione tra IgE sieriche totali del primo anno di vita, livelli materni di IgE sieriche totali e futuro sviluppo di allergopatie.

Abbiamo osservato, come ci si attendeva, un aumento della media delle IgE sieriche totali dal primo giorno di vita a 12 mesi di vita attraverso le misurazioni a 0, 3, 5, 6, 11 e 12 mesi di vita. In particolare i più elevati aumenti dei livelli sierici di IgE totali sono stati osservati nei lattanti le cui madri avevano elevati livelli di IgE, superiori a 100 KU/l. Al contrario le IgE totali dei lattanti, figli di madri i cui livelli di IgE sono inferiori a 100 KU/l, aumentavano più lentamente. Questa relazione è prima di tutto una conferma della capacità dell'ambiente intra-uterino di influenzare il funzionamento del sistema immunitario fetale. In secondo luogo, essa evidenzia la capacità delle IgE totali materne di influenzare la classificazione dei lattanti in diverse categorie di rischi, indicando quali lattanti necessitino di interventi di prevenzione allergica.

Si è inoltre valutata la capacità predittiva di allergia rispettivamente della somma IgE cordonali totali + IgE materne totali e delle IgE sieriche totali a 0, 3, 5, 6, 11 e 12 mesi di vita. La somma IgE cordonali totali + IgE materne totali si è rivelata predittiva di futura allergia in maniera statisticamente significativa con $p=0.01$, mostrando l'importanza dell'influenza materna sul rischio allergico del neonato.

Per quanto riguarda la capacità predittiva delle IgE sieriche totali dopo la nascita, si è evidenziato come i livelli riscontrati nel primo giorno di vita e a 3 mesi di vita siano quasi sovrapponibili nelle due diverse popolazioni di bambini, ovvero quella che svilupperà allergia, anche solo transitoria, nel corso dei dieci anni di vita e quella che non la svilupperà. I livelli di IgE totali della popolazione allergica si sono sempre rivelati più elevati in tutte le misurazioni rispetto alla popolazione di controllo, tuttavia solo i livelli a 6 e 12 mesi si sono rivelati predittivi di futura allergopatia con p rispettivamente di 0.02 e <0.01 .

Questo studio mostra quindi la correlazione tra elevati valori di IgE sieriche totali a 12 mesi di vita e lo sviluppo di allergia, sottolineando perciò l'importanza di un *follow up* del bambino che comprenda successive misurazioni dei livelli di IgE sieriche totali durante il primo anno di vita. Infatti, mentre alla nascita le IgE sieriche totali non sono predittive per il futuro sviluppo di allergia, tardive misurazioni lo diventano. La maggior parte degli studi precedenti è stata condotta correlando il dato clinico di sviluppo di allergia con i livelli di IgE cordonali totali, mentre la peculiarità di questo studio è stata la correlazione tra il dato clinico e l'andamento temporale dei livelli di IgE sieriche totali nel primo anno di vita.

Tabelle e figure

Tabella 1. Mediana e 25°-75° percentile (IQ) delle concentrazioni sieriche di IgE totali (KU/l) dosate nella mamma e nel bambino alla nascita e a 3, 5, 6, 11 e 12 mesi, valutando separatamente il gruppo di bambini che svilupperanno allergia durante la loro infanzia e quello che non svilupperà allergia.

	Bambini che svilupperanno allergia <i>Mediana (IQ) [KU/l]</i>	Bambini che non svilupperanno allergia <i>Mediana (IQ) [KU/l]</i>
<i>IgE totali mamma</i>	34.7 (5.5-107.5)	17.4 (6.2-67.4)
<i>IgE totali bambino alla nascita</i>	0.3 (0.3-0.45)	0.3 (0.3-0.43)
<i>IgE totali bambino a 3 mesi</i>	2 (1.07-3.58)	1.1 (0.73-2.42)
<i>IgE totali bambino a 5 mesi</i>	6.2 (3.1-11.83)	2.9 (0.86-4.22)
<i>IgE totali bambino a 6 mesi</i>	9.01 (5.6-16.5)	3.5 (1.81-13.9)
<i>IgE totali bambino a 11 mesi</i>	13 (4-27.9)	5.6 (4.26-20.6)
<i>IgE totali bambino a 12 mesi</i>	27.9 (19.5-69.4)	13.6 (7.34-38.05)

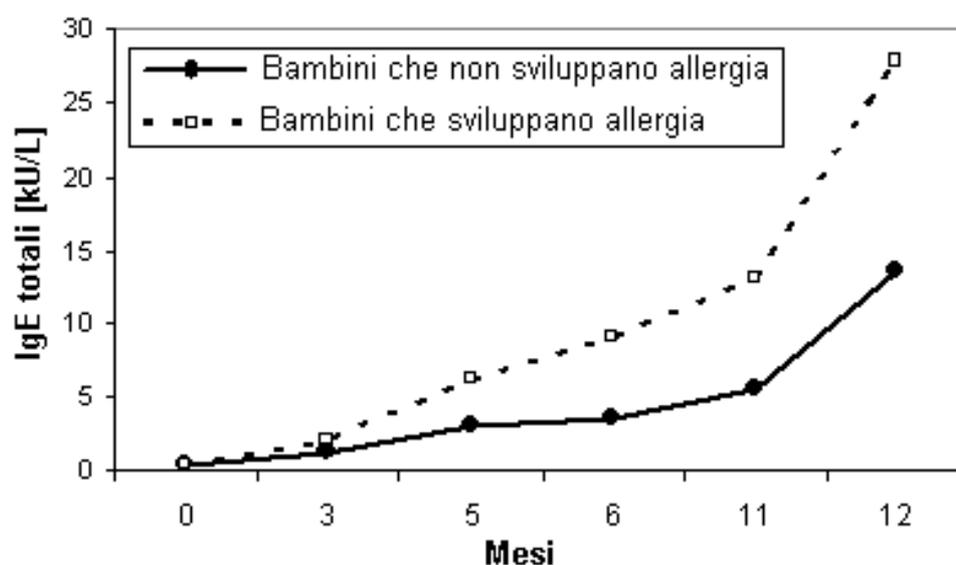


Figura 1. Trend temporale delle medie dei livelli di IgE totali nel primo anno di vita per i due gruppi di bambini che in futuro svilupperanno o no l'allergia durante la loro infanzia.

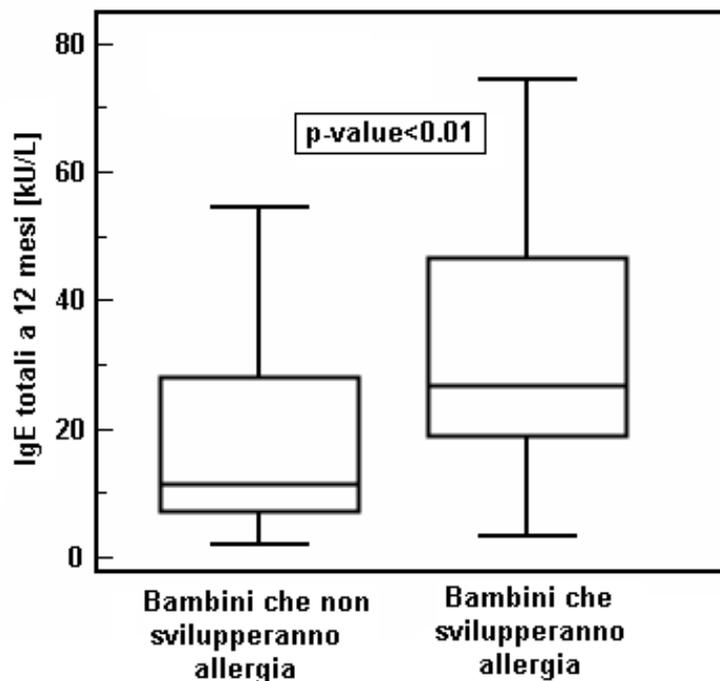


Figura 2. Livelli sierici di IgE a 12 mesi di vita nei due gruppi di bambini che durante la loro infanzia svilupperanno o no l'allergia. Le concentrazioni sono rappresentate come mediana (linea orizzontale), quartili (25° e 75° percentile, estremi della scatola), valore minimo e massimo escludendo i valori "outside" (linee verticali) e p-value tra i gruppi.

Bibliografia

1. Cantani A. Neonatal immunology: the neonate at risk of allergy. In: Pediatric allergy, asthma and immunology. Springer, New York 2008.
2. Genova R, Masi M, Calacoci M et al. Valutazione dei fattori di rischio di atopia nel 1° anno di vita. Ricerca policentrica. *Pediatr Med Chir* 1989;11:403-410.
3. Lilja G, Magnusson CGM, Kusoffsky E et al. Neonatal IgA and IgE levels among infants with paternal heredity for atopic disease. *Allergy* 1995;50:723-728.
4. Michel FB, Bousquet J, Greillier P et al. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic disease in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1980;65:422-430.
5. Peters JL, Suglia SF, Platts-Mills TAE et al. Relationships among prenatal aeroallergen exposure, maternal and cord blood immunoglobulin E. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(5):1041-1046.
6. Kurzius-Spencer M, Halonen M, Lohman IC et al. Prenatal factors associated with the development of eczema in the first year of life. *Pediatr Allergy and Immunol* 2005;16:19-26.
7. Jones CA, Kilburn SA, Warner JA et al. Intrauterine environment and fetal allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 1998;28:655-659.
8. Sandberg M, Frykman A, Ernerudh J et al. Cord blood cytokines and chemokines and development of allergic disease. *Pediatr Allergy and Immunol* 2009;20:519-527.
9. Croner S, Kjellman NIM, Eriksson B et al. IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. *Arch. Dis. Child* 1982;57:364.
10. Kjellman NIM. IgE in neonates is not suitable for general allergy risk screening. *Pediatr Allergy and Immunol* 1994;5:1-4.
11. Businco L, Marchetti F, Pellegrini G et al. Predictive value of cord blood IgE levels in "at risk" newborn babies and influence of type of feeding. *Clin Allergy* 1993;13:503-508.
12. Bergmann KE, Bergmann RL, Schultz T et al. Prediction of atopic disease in the newborn: methodological aspects. *Clin Exp Allergy* 1990;20:21-26.
13. Ruiz RGG, Richards D, Kemeny DM et al. Neonatal IgE: a poor screen for atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1991;21:467-472.

14. Hide DW, Arshad SH, Twilseton R et al. Cord serum IgE: an insensitive method for prediction of atopy. *Clin Exp Allergy* 1991;21:739-743.
15. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE et al. Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. *Clin Exp Allergy* 1997;27:752-760.
16. Edenharter G, Bergmann RL, Bergmann KE et al. Cord blood-IgE as risk factor and predictor for atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1998;28:671-678.
17. Shah S, Bapat M. Cord serum screening test and the newborn's allergic status. *Indian Pediatr* 2008;46:295-299.
18. Shilpa S, Bapat MM. Parental history of allergy, maternal serum IgE & cord serum IgE. *Indian J Med Sci* 2006;60(1):13-18.
19. Sadeghnejad A, Karmaus W, Davis S et al. Raised cord serum immunoglobulin E increases the risk of allergic sensitisation at ages 4 and 10. *Thorax* 2004;59:936-942.
20. Pesonen M, Kallio MJT, Siimes MA et al. Cord serum immunoglobulin E as a risk factor for allergic symptoms and sensitization in children and young adults. *Pediatr Allergy and Immunol* 2009;20:12-18.