

11220



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
E INVESTIGACION  
FACULTAD DE MEDICINA

4  
20j.

## DETERMINACION DE VALORES DE REFERENCIA DE IgE EN SANGRE DE CORDON UMBILICAL.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE:

ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

P R E S E N T A :

DR. HECTOR MANUEL MARTINEZ DIEGUEZ





## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE.

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Introducción.              | 1  |
| Justificación.             | 4  |
| Hipotesis.                 | 6  |
| Objetivo.                  | 6  |
| Criterios de Inclusión.    | 6  |
| Criterios de no Inclusión. | 6  |
| Material.                  | 7  |
| Método.                    | 8  |
| Tipo de estudio.           | 9  |
| Método estadístico.        | 9  |
| Resultados.                | 10 |
| Gráficas.                  | 13 |
| Discusión.                 | 17 |
| Conclusión.                | 19 |
| Anexos.                    | 20 |
| Bibliografía.              | 22 |

## INTRODUCCION.

La inmunoglobulina E fue descubierta en 1966 y caracterizada en 1970 por los doctores Ishizaka, los cuales identificaron y aislaron un anticuerpo con especificidad diferente a las inmunoglobulinas ya conocidas (G, M, A, y D), y la nombraron inmunoglobulina E, debido a que pensaron que la proteína descubierta era la portadora de los anticuerpos reagínicos que causaban reacciones de eritema y edema, al inducir la liberación de histamina y sustancias de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) por los basófilos y células cebadas sensibilizadas por la unión de IgE a dichas células, y lo cual lo demostraron por autoradiografía.<sup>1,2</sup> Así mismo demostraron que la IgE constaba de un 18 % de carbohidratos, con un peso molecular de 190,000, es termolabil (56°C durante 30 minutos), homocitotrópica, no precipita ni fija complemento por la vía clásica, se encuentra elevada en enfermedades alérgicas y en infecciones por nemátodos, y que en humanos hay dos clases de receptores para el fragmento Fc de la IgE (Fc ε RI y RII).<sup>1-4</sup>

La síntesis de IgE humana está regulada por varios factores solubles producidos por linfocitos T activados, llamados citocinas; las cuales son la IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 e Interferón gamma (IFN-gamma).<sup>5-8</sup> Se ha demostrado que la IL-4 y el

IFN-gamma juegan un papel recíproco en la regulación de la respuesta de IgE "in vivo" e "in vitro"; IL-4 promueve e IFN-gamma inhibe su producción,<sup>5</sup> también se ha demostrado que la IL-4 induce la síntesis de IgG4 "in vitro" sin afectar la síntesis de IgG1, IgG2, e IgG3.<sup>6</sup> Spiegelberg y col<sup>7</sup> demostraron que la IL-2 inhibe la síntesis de IgE e IgG4 inducida por la IL-4, y postulan la posibilidad de que exista sinergismo con el IFN-gamma en ésta inhibición. Vercelli y Geha<sup>8</sup> demostraron que la IL-5 y la IL-6 sinergizan el efecto de la IL-4, aumentando la síntesis de IgE por las células secretoras de IgE.

Los niveles séricos de la IgE están influenciados por diferentes factores como la edad, grupos étnicos, enfermedad atópica, parasitosis por helmintos ( filariasis, toxocariasis y ascaridiasis ), infecciones virales, hábitos tabáquicos y en pacientes a los cuales se les han administrado inmunoglobulinas intravenosas humanas, progesterona o hidrocortisona.<sup>5,9-14</sup> De los anteriores factores los que aumentan los niveles de IgE son; enfermedad atópica, parasitosis por helmintos ( los cuales no afectan los niveles de IgE en cordón umbilical ),<sup>10</sup> y el uso de progesterona<sup>13</sup> e hidrocortisona.<sup>9,14</sup> Los factores que disminuyen los niveles de IgE son; infecciones virales agudas ( por aumento en la síntesis de IFN-alfa, beta y gamma ),<sup>5</sup> y la administración de inmunoglobulinas intravenosas humanas.<sup>9</sup> Hace algunos años se reportó que el tabaquismo aumentaba los niveles de IgE sérica,

pero en recientes estudios que determinan los niveles de IgE en el cordón umbilical de recién nacidos no se ha podido corroborar dicho aumento de IgE.<sup>11,12</sup> En cuanto a la edad, se ha encontrado que en niños los niveles de IgE aumentan progresivamente con la edad hasta alrededor de los 12 años, luego de lo cual se produce una discreta declinación hasta alcanzar los niveles del adulto. En adultos sanos la IgE se encuentra desde un nivel no detectable hasta un máximo de 120 UI/ml. La IgE sérica está normalmente presente en cantidades del orden de los nanogramos por mililitro, y se expresa generalmente en Unidades Internacionales por mililitro ( UI/ml ).

Hamburger y colaboradores<sup>15</sup> y Kjellman<sup>16,17</sup> estudiaron la evolución de las enfermedades atópicas utilizando la IgE como diagnóstico de la alergia potencial en niños y recién nacidos. Los primeros meses de vida son primordiales para la inducción del fenómeno alérgico, de tal manera que es importante seleccionar a los recién nacidos con alto riesgo alérgico para que reciban el régimen de lo que deben evitar.<sup>17,18</sup> La concentración de IgE sérica, sobre todo en el recién nacido tiene un interés clínico especial para el diagnóstico precoz de las enfermedades alérgicas, pero se deberá tener en cuenta el grupo étnico, dado la variabilidad entre los diferentes grupos étnicos y los niveles de IgE.<sup>19</sup>

El feto inicia la producción de IgE desde la 11va semana de gestación,<sup>13</sup> así pues, la concentración de IgE en sangre del cordón umbilical juega un papel importante en la determinación del riesgo atópico si se encuentra una concentración elevada de IgE.<sup>15-17</sup>

En estudios preliminares, Michel y colaboradores<sup>13</sup> y Johansson,<sup>18</sup> investigaron y confirmaron el valor predictivo de la IgE en sangre de cordón umbilical, así como la historia familiar para el desarrollo de la alergia en la infancia. Por lo tanto la prueba de IgE total se utiliza para distinguir entre las enfermedades que son atópicas, de otras del sistema respiratorio, de la piel y de la mucosa nasal que no lo son; de ahí la importancia del uso clínico de la prueba "in vitro" de IgE para el diagnóstico, profilaxis y tratamiento oportuno de enfermedades alérgicas.

#### JUSTIFICACION.

Existen varios estudios<sup>19-22</sup> que reportan diferencias étnicas en las concentraciones de IgE sérica total entre diferentes americanos adultos y la población infantil. Haus y colaboradores<sup>19</sup> encontraron reportes de países subdesarrollados como Sudafrica en los que se observan diferencias significativas en los niveles de IgE sérica total entre la población adulta

negra y sus compatriotas blancos; esto motivó a Haus y colaboradores a realizar un estudio multiétnico, determinando los niveles de IgE de cordón umbilical en 163 recién nacidos ( 53 negros, 52 blancos y 58 de raza mixta ), de los cuales 5 negros , 39 blancos y 40 de raza mixta, contaban con historia familiar de atopia; encontrando que en el grupo sin antecedentes de atopia, hubo diferencias significativas en los niveles de IgE del cordón umbilical, entre el grupo de negros y blancos y el de negros y raza mixta; y no encontraron diferencias significativas étnicas en el grupo con antecedentes de atopia, los cuales tuvieron niveles elevados de IgE.

Por lo anterior, y debido a que en nuestro medio no hay reportes de los valores de referencia de IgE en sangre de cordón umbilical de recién nacidos clínicamente sanos, ( sin malformaciones congénitas, ictericia neonatal por incompatibilidad de grupo y/o Rh y enfermedad viral ) y sin antecedentes de atopia familiar, es necesario determinar dichos valores, ya que los niveles elevados ( > 0.5 UI/ml ) de IgE en sangre de cordón umbilical de recién nacidos de madres con antecedentes de atopia, predispone a padecer enfermedades alérgicas, lo cual se puede disminuir si se instauran medidas profilácticas.<sup>10,19,17-18</sup>

## HIPOTESIS.

Por ser este un estudio observacional no es necesaria la hipótesis de trabajo.

## OBJETIVO.

Conocer los valores de referencia de la IgE en sangre de cordón umbilical de recién nacidos clínicamente sanos, y sin antecedentes de atopia familiar.

## CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1.- Se tomarán las muestras de recién nacidos hijos de padres mexicanos, con edad gestacional de 38 a 42 semanas, sin antecedentes de atopia familiar y clínicamente sanos.

## CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- 1.- Edad gestacional menor de 38 semanas o mayor de 42 semanas.
- 2.- Productos de padres no mexicanos.
- 3.- Recién nacidos con antecedentes de atopia familiar.

- 4.- Antecedentes de que la madre haya recibido inmunoglobulinas intravenosas humanas, progesterona, hidrocortisona, que cursen con enfermedad viral aguda, o que la madre haya fumado durante el embarazo.

## MATERIAL.

- 1.- Ciento trece muestras con 3 ml cada una de sangre venosa proveniente del cordón umbilical de recién nacidos de 38 a 42 semanas de gestación, clínicamente sanos, y cuya madre haya autorizado la obtención de las muestras.
- 2.- Jeringas desechables de 3 ml para la obtención de las muestras.
- 3.- Tubos de ensayo de vidrio con capacidad de 10 ml.
- 4.- Centrífuga para separar el suero.
- 5.- Pipetas Pasteur para obtener el suero.
- 6.- Tubos desechables con tapa hermética tipo Falcon para el almacenamiento del suero.

7.- La determinación de la IgE humana se realizará con 3 equipos inmunoenzimáticos "Enzignost-IgE monoclonal" ( BEHRING )<sup>23</sup>

#### METODO.

Al momento del alumbramiento mediante punción de la vena umbilical del lado materno, se tomaron 3 ml de sangre, la cual se paso por deslizamiento a un tubo de ensayo de vidrio, en el cual permaneció 30 minutos con el fin de que se organizara el coágulo. Posteriormente se centrifugó la muestra a 3000 RPM durante 10 minutos, y el suero separado se colocó en tubos desechables tipo Falcon, y se congeló a -40°C hasta el momento de procesar la muestra.

Determinación de la IgE: Las muestras y el conjugado se incubaron en baño María durante 2 horas a 37°C, posteriormente se lavo 2 veces para eliminar los restos del conjugado, se agrego el sustrato y se incubó 30 minutos a temperatura ambiente al abrigo de la luz; se detuvo la reacción, y el producto se midió colorimetricamente contra blanco de agua destilada a una longitud de onda de 492 nm.

## TIPO DE ESTUDIO.

Transversal y observacional, debido a que es una sola medida en grupos de edad, y con solo una variable.

## METODO ESTADISTICO.

### DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Recién Nacido.- Producto con edad gestacional al nacer de 38 a 42 semanas, obtenido por operación cesárea o parto eutócico, hijo de madre mexicana, y sin antecedentes de atopia.

Recién Nacido Sano.- Producto que al nacer no sea portador de enfermedades congénitas, ictericia hemolítica autoinmune o infecciones virales. ( Variable independiente nominal )

IgE.- Variable dependiente, continua, medible mediante anticuerpos monoclonales anti-IgE.

TRATAMIENTO DE LA MUESTRA.- Se realizó curva percentilar clasificándose de acuerdo a la edad gestacional en 38, 39, 40, 41 y 42 semanas de gestación; obteniéndose las percentilas 10, 25, 50, 75 y 90. Además se realizó una curva de frecuencia de la población.

## RESULTADOS.

Se obtuvieron un total de 113 muestras de sangre venosa del cordón umbilical. Todos los productos fueron hijos de padres mexicanos, sin antecedentes de atopia familiar, y que al nacimiento no presentaron rasgos clínicos de enfermedad congénita o viral.

Los productos de los cuales se obtuvieron las muestras nacieron mediante cesárea en un 54 %, y mediante parto eutócico en un 46 %. Teniéndose una relación hombre/mujer de 1:1.

La edad de las madres tuvo un rango de 16 a 42 años, y una media de 25.7. La edad gestacional tuvo un rango de 38 a 42 semanas, y una media de 39.2. De los 113 recién nacidos 53 fueron mujeres ( 46.9 % ) y 60 hombres ( 53.1 % ).

### CONCENTRACIONES DE IgE EN SANGRE DE CORDON UMBILICAL.

La concentración de IgE en cordón umbilical en relación al sexo, fué la siguiente; en hombres se presentó un rango de niveles no detectables ( NND ) hasta 6 UI/ml, y una media de 1.32; en NND hubo 4, en 0.5 UI/ml hubo 14, en 1 UI/ml hubo 21, en 2 UI/ml hubo 14, en 3 UI/ml hubo 3, en 4 UI/ml hubo 3, en 5 UI/ml hubo 1, y en

6 UI/ml hubo 1. En mujeres se presentó un rango de NND hasta 9 UI/ml, y una media de 1.67; en NND hubo 2, en 0.5 UI/ml hubo 10, en 1 UI/ml hubo 17, en 2 UI/ml hubo 13, en 3 UI/ml hubo 7, en 4 UI/ml hubo 1, en 5 UI/ml hubo 1, y en 9 UI/ml hubo 1. ( Gráfica # 1 )

La población en general tuvo un promedio de 1.87 UI/ml de IgE, como se demuestra en la gráfica # 2, la curva que presenta la muestra es planicúrtica y con sesgo hacia la derecha.

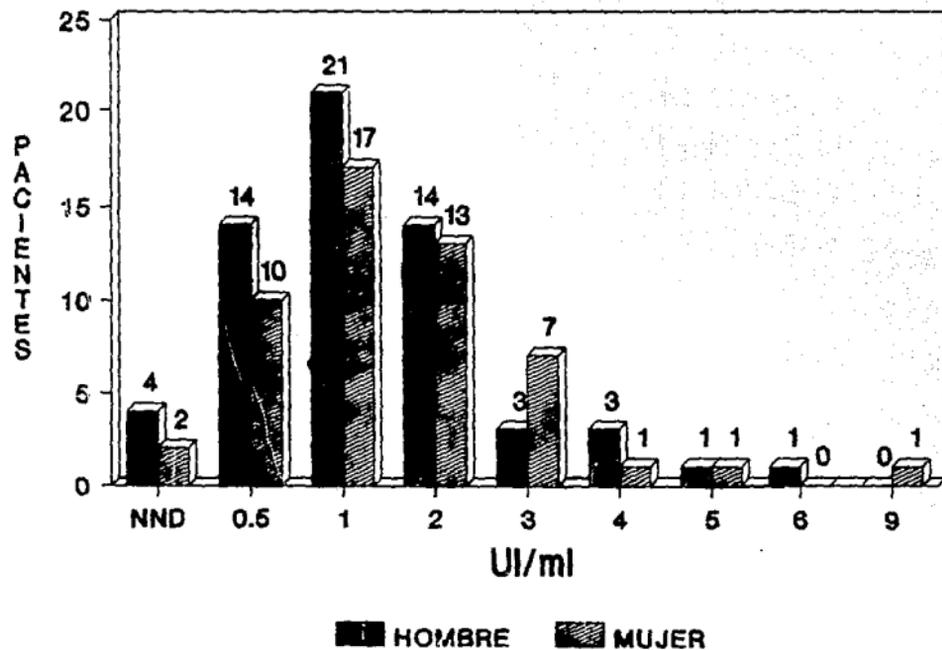
Realizando la clasificación de los resultados de acuerdo a la edad gestacional de los recién nacidos. A las 38 semanas presentan una media de 1.48 con una desviación estandar de  $\pm 1.04$ , los de 39 semanas presentan una media de 1.54 con una desviación estandar de  $\pm 1.61$ , los de 40 semanas presentan una media de 2.02 con una desviación estandar de  $\pm 1.44$ , los de 41 semanas presentan una media 1.2 con una desviación estandar de  $\pm 1.3$ , y los de 42 semanas presentan una media de 1.06 con una desviación estandar de  $\pm 0.86$ . ( Gráfica # 3 )

La determinación de IgE en la población general fué no detectable en el 5.53 % ( 6 pacientes ), 21 % tuvieron 0.5 UI/ml ( 24 pacientes ), 33 % tuvieron 1 UI/ml ( 38 pacientes ), 24 % tuvieron 2 UI/ml ( 27 pacientes ), 9 % tuvieron 3 UI/ml ( 10 pacientes ), 3.53 % tuvieron 4 UI/ml ( 4 pacientes ), 1.76 %

tuvieron 5 UI/ml ( 2 pacientes ), 0.88 % tuvieron 6 UI/ml ( 1 paciente ), y 0.88 % tuvieron 9 UI/ml ( 1 paciente ). ( Gráfica # 2 )

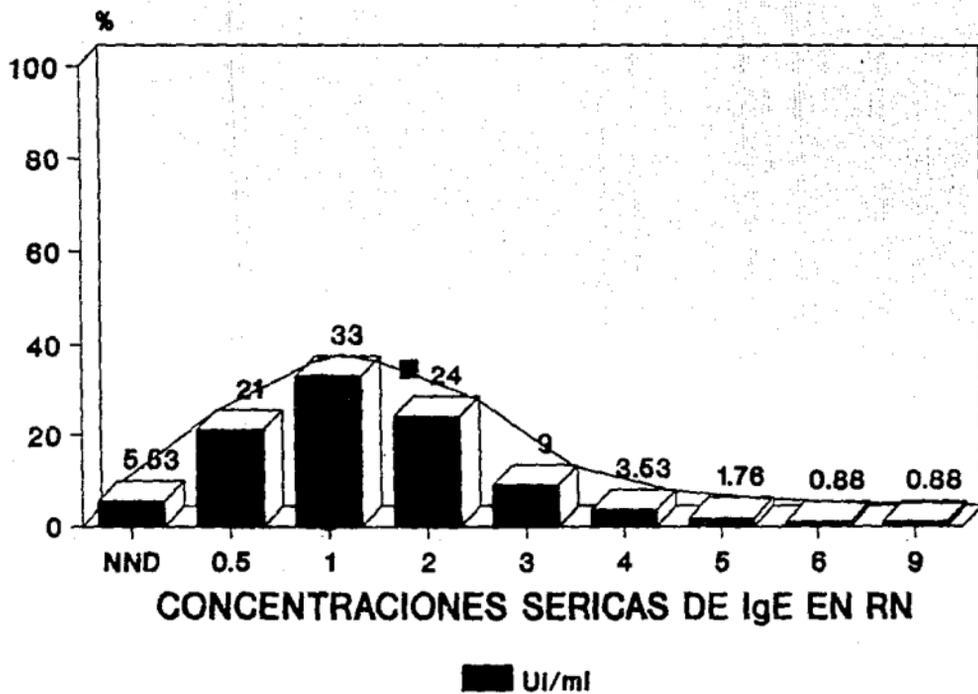
A la edad de 38 semanas la percentila 10 se registró en 0.5 UI/ml, la percentila 25 y la 50 se registró en 1 UI/ml, la percentila 75 se registró en 2 UI/ml, y la percentila 90 se registró en 3 UI/ml. A la edad de 39 semanas la percentila 10 y 25 se registró en 0.5 UI/ml, la percentila 50 se registró en 1 UI/ml, y las percentilas 75 y 90 se registraron en 2 UI/ml. A la edad de 40 semanas la percentila 10 se registró en 0.5 UI/ml, la percentila 25 se registró en 1 UI/ml, las percentilas 50, 75 y 90 se registraron en 2 UI/ml. A la edad de 41 semanas las percentilas 10 y 25 se registraron en 0.5 UI/ml, las percentilas 50 y 75 se registraron en 1 UI/ml y la percentila 90 se registró en 2 UI/ml. A la edad de 42 semanas las percentilas 10 y 25 se registraron en niveles no detectables de IgE, la percentila 50 se registró en 1 UI/ml y las percentilas 75 y 90 se registraron en 2 UI/ml. ( Gráfica # 4 )

## CONCENTRACION DE IgE EN RELACION AL SEXO



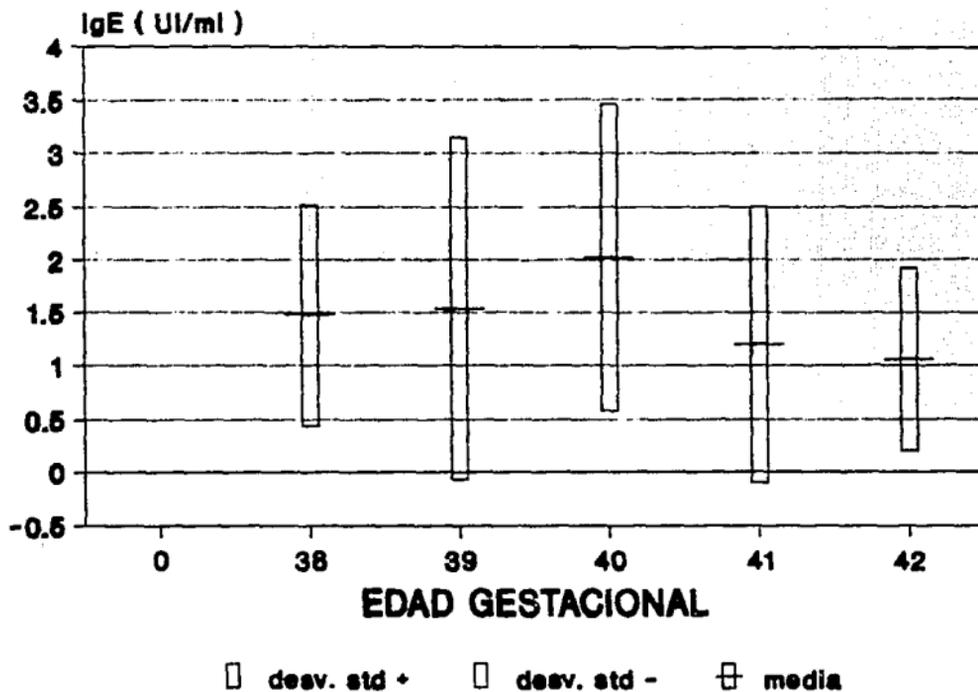
GRAFICA No 1

## NIVELES DE IgE.



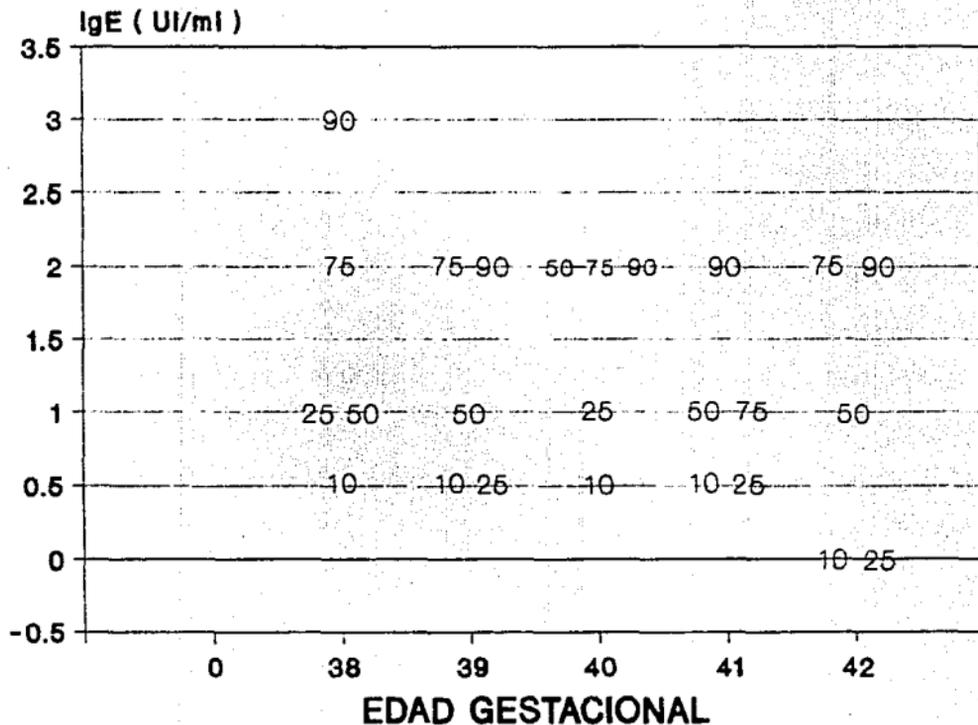
GRAFICA No 2

# IgE SEGUN EDAD GESTACIONAL



GRAFICA No. 3

# PERCENTILAS



GRAFICA No4

## DISCUSION.

La regulación y control de las concentraciones de IgE, así como la transmisión hereditaria para enfermedades atópicas, se encuentra bajo control genético.<sup>24,25</sup> La sospecha de que la enfermedad alérgica tiene bases hereditarias fué apoyada científicamente por Cooke y Van der Veer en 1916.<sup>26</sup> Sin embargo en un estudio efectuado por Blumenthal demostró que sólo en algunas familias hubo relación de enfermedad atópica con genes localizados en el cromosoma 6, mientras que en otras familias no pudo demostrar dicha relación.<sup>27</sup>

Existen algunos estudios<sup>15-17</sup> que utilizan la IgE como diagnóstico en el escrutinio de recién nacidos con riesgo de padecer alguna enfermedad alérgica en su desarrollo. Sin embargo los niveles de IgE en cordón umbilical cuando son usados como valor predictivo de riesgo atópico, deberán de correlacionarse con antecedentes de atopía familiar y pruebas cutáneas ya que niveles bajos de IgE no descartan la presencia de enfermedad alérgica, y niveles elevados de IgE no son indicativos de enfermedad atópica dado los múltiples factores que pueden influir sobre dichos niveles.<sup>5,8-14,28-29</sup>

Un factor que debe de tomarse en cuenta al interpretar los

resultados es la edad gestacional,<sup>20</sup> en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre niveles de IgE y edad gestacional, quizás debido a que los criterios de selección incluían solamente productos de 38 a 42 semanas.

Existen problemas para definir los límites normales de IgE en diferentes grupos étnicos.<sup>30</sup> Haus y colaboradores<sup>40</sup> encontraron en la raza negra niveles de IgE en cordón umbilical mayores de 0.5 UI/ml, con lo que concluye que existen diferencias étnicas en dichos niveles. Por el contrario a otros estudios realizados en sujetos caucásicos en los que niveles mayores de 0.5 UI/ml de IgE son utilizados como factor predictivo de atopía, en nuestro estudio realizado en mestizos mexicanos, estos niveles son alcanzados en el 94.47 %; con lo cual queda demostrado que los resultados de otros estudios no pueden ser extrapolados a otros grupos étnicos. De ahí la importancia de realizar estudios en nuestra población que determinen los niveles de referencia de IgE, a partir de los cuales puedan iniciarse estudios de seguimiento longitudinales y prospectivos. Este estudio es el primero realizado en sujetos mexicanos y puede servir como punto de referencia para otros estudios multicéntricos con mayor número de población.

## CONCLUSION.

El contar con los valores de referencia de IgE en cordón umbilical en nuestra población es de mucha utilidad, ya que en base a estos valores se podrán iniciar estudios de seguimiento longitudinales, para observar la repercusión de las modificaciones ambientales sobre el huésped y los valores de IgE.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Anexo # 1.

Paciente # \_\_\_\_\_

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

DETERMINACION DE VALORES DE REFERENCIA DE  
IgE EN SANGRE DE CORDON UMBILICAL.

INICIALES \_\_\_\_\_ CEDULA I.M.S.S. \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_

SEMANAS DE EMBARAZO \_\_\_\_\_

MEDICAMENTOS QUE ALTEREN NIVELES DE IgE (S)/(N) \_\_\_\_\_

CUALES \_\_\_\_\_

INFECCION VIRAL AGUDA (S)/(N) \_\_\_\_\_ TIPO \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES DE ATOPIA (S)/(N) \_\_\_\_\_ TIPO \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES DE TABAQUISMO (S)/(N) \_\_\_\_\_ CANTIDAD/DIA \_\_\_\_\_

TIPO DE PARTO: EUTOCICO/DISTOCICO.

ESTADO DE SALUD DEL R.N. \_\_\_\_\_

FECHA \_\_\_\_\_

Anexo # 2.

HOJA DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE.

Autorizo la toma de muestra sanguínea del cordón umbilical para la determinación de Inmunoglobulina E, para la realización del estudio clínico experimental DETERMINACION DE VALORES DE REFERENCIA DE IgE EN SANGRE DE CORDON UMBILICAL.

Una vez que se me explicó el procedimiento y la intención de dicho estudio. Motivo por el cual no tengo ninguna objeción de participar en dicha investigación.

FECHA \_\_\_\_\_

NOMBRE Y FIRMA \_\_\_\_\_

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Ishizaka K, Ishizaka T, and Hornbrook M.M. "Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic-activity with globulin activity". J Immunol 1966;97:840.
- 2.- Ortiz L. INMUNOLOGIA. (IRA ed). México, D.F.: Edit. Interamericana, 1987. pp 89.
- 3.- Ishizaka K. "Twenty years with IgE: from the identification of IgE to regulatory factors for the IgE response". J Immunol 1985;135:1-X.
- 4.- Schmitt D.A, Bieber T, Cazenave J.P, Hanau D. "Fc receptors of human Langerhans cells". J Invest Dermatol 1990;94:15S-21S.
- 5.- Reinhold U. "INTERFERON-GAMMA. A potential role in the treatment of severe atopic dermatitis". Int J Dermatol 1991;30:477-78.

- 6.- Ishizaka A, Sakiyama Y, Nakanishi M, Tomizawa K, Oshika E, Kojima K, Taguchi Y, Kandil E, Matsumoto S. "The inductive effect of interleukin-4 on IgG4 and IgE synthesis in human peripheral blood lymphocytes". Clin Exp Immunol 1990;79:392-96.
- 7.- Spiegelberg H.L, Falkoff J.M, O'Connor R.D, Beck L. "Interleukin-2 inhibits the interleukin-4 induced human IgE and IgG4 secretion in vitro". Clin Exp Immunol 1991;84:400-05
- 8.- Vercelli D, Geha P.S. "Regulation of IgE synthesis in humans: A tale of two signals". J Allergy Clin Immunol 1991;88:285-95.
- 9.- Ballou M, White W, and Desbonnet Ch. "Modulation of in vitro synthesis of immunoglobulin and the induction of suppressor activity by therapy with intravenous immunoglobulin". J Allergy Clin Immunol 1989;84:595-602.
- 10.- Haus M, Heese H, Weinberg E, Potter P, Hall J, Malherbe D. "The influence of ethnicity an atopic family history, and maternal ascariasis on cord blood serum IgE concentrations". J Allergy Clin Immunol 1988;82:179-89.

- 11.- Ownby D, McCullough J. "Passive exposure to cigarette smoke does not increase allergic sensitization in children". *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:634-37.
- 12.- Ownby D, Johnson Ch, and Peterson E. "Maternal smoking does not influence cord serum IgE or IgD concentrations". *J Allergy Clin Immunol* 1991;86:555-60.
- 13.- Michel F, Bousquet J, Greillier Ph, Robinet-Levy M, and Coulomb Y. "Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy". *J Allergy Clin Immunol* 1980;65:422-30.
- 14.- Jabara H, Ahern D, Vercell D, and Geha R. "Hydrocortisone and IL-4 induce IgE isotype in human B cells". *J Immunol* 1991;147:1557-60.
- 15.- Hamburger R.N, Lenoir M, Groshong T.E, Miller J.R, Wallace W, and Orgel H.A. "Development of IgE and allergy during the first year of life: Preliminary data". *J Allergy Clin Immunol* 1973;51:129.
- 16.- Kjellman N.I.M. "Predictive value of high IgE levels in children". *Acta Paediatr Scand* 1976;65:465.

- 17.- Kjellman M, and Croner S. "Cord blood IgE determination for allergy prediction. A follow-up to seven years of age in 1,651 children". Ann of Allergy 1984;53:167-71.
- 18.- Johansson S.G.O. "International Allergy Symposium. Diagnosis and treatment of IgE-Mediated diseases". Uppsala, September 24-26, 1980. Excerpta Medica Amsterdam. Oxford-Princeton 1981.
- 19.- Gerrard J.W, Geddes C.A, Reggin P.L, Gerrard C.D, Horne S. "Serum IgE levels in white and metis communities in Saskatchewan". Ann of Allergy 1976;57:91.
- 20.- Grundbacher F.J. "Causes of variation in serum IgE levels in normal populations". J Allergy Clin Immunol 1975;56:104.
- 21.- Mansfield L.E, Sack J Heiner. "Elevation of serum IgE in Japanese-American children". Ann of Allergy 1978;41:155.
- 22.- Orgel H.A, Lenoir M.A, Bazaral M. "Serum IgG, IgA, IgM, and IgE levels and allergy in Filipino children in the United States". J Allergy Clin Immunol 1974;53:213.

- 23.- Wide L. Solid phase antigen-antibody systems. Edinburgh.: Kir-Kham and W.M. Hunter (ed) Radioimmunoassay methods E. and S. 1971;pp 405-12.
- 24.- Bazaral M, Orgel H.A, Hamburger R.N. "IgE levels in normal infants and mothers and an inheritance hypothesis". J Immunol 1971;107:794.
- 25.- Opreé W, Krause H, Stockberg H. "Genetic aspects of serum IgE levels in atopic families". Acta Allergol 1972;27:247.
- 26.- Cooke R.A, Van der Veer A. "Human sensitization". J Immunol 1961;1:201.
- 27.- Blumenthal M.N, Mendell N, and Yunis E. "Immunogenetics of atopic diseases". J Allergy Clin Immunol 1980;65:403-05.
- 28.- Van der Ent C, Smits E, Schellekens A, and Waelkens J. "Is IgE in umbilical cord blood really predictive"? Acta Paediatr Scand 1979;960-62. ( Letter )
- 29.- Ruiz R, Richards D, Kemeny D, and Price J. "Neonatal IgE: a poor screen for atopic disease". Clin Exp Allergy 1991;21:467-72.

30.- Klink M, Cline M, Halonen M, and Burrows B. "Problems in defining normal limits for serum IgE". J Allergy Clin Immunol 1990;85:440-44.