

Revisione della nomenclatura delle malattie allergiche

Versione abbreviata del Position Statement dell'EAACI redatta dalla Task Force EAACI per la nomenclatura

A revised nomenclature for allergy

S.G.O. JOHANSSON

Dipartimento di Medicina, Unità di Immunologia Clinica e Allergologia, Ospedale Karolinska, Stoccolma, Svezia

Key words

Atopia • Ipersensibilità immediata • Malattie allergiche

Parole chiave

Atopy • Immediate hypersensitivity • Allergic diseases

Questo documento è una versione abbreviata del Position Statement preparato da una task force dell'EAACI, rappresentante le 5 sezioni EAACI e il Comitato Esecutivo dell'EAACI composto di specialisti che riportano le opinioni correnti sulla allergia espresse da varie specialità cliniche e di base riguardanti l'allergia. Scopo di questo documento è proporre una revisione della nomenclatura per le reazioni allergiche e correlate che può essere usata indipendentemente dall'organo bersaglio o dal gruppo di età dei pazienti. La nomenclatura è basata sulle attuali conoscenze dei meccanismi che iniziano e mediano le reazioni allergiche. Tuttavia non si è inteso rivedere la nomenclatura della ipersensibilità non allergica (Allergy 2001;56:813-24).

Introduzione

Le reazioni allergiche possono esprimersi in molti organi e in ogni età. L'alta prevalenza di malattie allergiche e le migliorate procedure diagnostiche e di trattamento hanno avuto un grande impatto sulle cure mediche fornite ai pazienti allergici. I medici di tutte le specializzazioni basate su strutture ospedaliere o territoriali devono trattare con pazienti che hanno o sospettano di avere un disordine allergico alla base dei loro sintomi di malattia. Per evitare di essere mal compresi da pazienti e colleghi, i medici dovrebbero adottare definizioni molto chiare delle malattie allergiche e conformarsi a questa nomenclatura nelle loro comunicazioni professionali e pubbliche.

Nei primi anni '20 Coca e Cooke^{20 21} introdussero il termine "atopia" per indicare alcuni fenomeni di ipersensibilità nell'uomo. A quel tempo, evidentemente,

essi non conoscevano i lavori di Prausnitz e Küstner⁷³ pubblicati nel 1921 riguardanti il trasferimento passivo della ipersensibilità immediata nell'uomo mediante siero. Nella loro definizione originale di "atopia", Coca e Cooke inclusero solamente la rinite allergica e l'asma bronchiale. Wise e Sulzberger proposero il termine "dermatite atopica" per indicare "tipi mal definiti di lichenificazione localizzata e generalizzata, neurodermatite generalizzata o manifestazione di atopia"⁹².

Nei decenni seguenti molti studi sulla popolazione, in particolare quelli di Schwartz⁸¹ e Schnyder⁸⁰ e quelli di follow-up in bambini prima affetti da eczema infantile^{60 83} dimostrarono le classiche malattie atopiche e la stretta associazione di asma, di rinite stagionale, di rinite perenne, di dermatite atopica e di allergie alimentari in tali bambini. Fu dimostrato in seguito che i livelli di IgE sieriche⁴² aumentano in genere nella "dermatite atopica"^{46, 64} e che l'aumento delle IgE sieriche è correlato all'incremento delle IgE specifiche contro vari allergeni ambientali^{35 96 107}. Tuttavia è stato anche osservato che nelle forme moderate o lievi ed anche in pochi casi di dermatite atopica severa senza coesistenza d'asma e di rinite, i valori delle IgE possono restare entro i valori di norma^{79 86}.

Il campo dell'allergologia si è sviluppato rapidamente durante gli ultimi 50 anni. Le conoscenze sui meccanismi immunologici e sugli effetti farmacologici hanno migliorato la nostra comprensione⁶¹. La classica nomenclatura delle reazioni allergiche, introdotta da Gell e Coombs nel 1968²⁵ (le ben note ipersensibilità dei tipi I-IV) è stata utile. Tuttavia, è stata posta troppa enfasi sui ruoli, presumibilmente distinti e reciprocamente esclusivi, degli anticorpi e delle cellule immunocompetenti. Questa dicotomia non è in

accordo con le attuali conoscenze sulla risposta immune dinamica, orchestrata dalle cellule dendritiche e dalle cellule T helper, e mediata da cellule effettrici di vari tipi, da anticorpi, chemochine e citochine. Quindi vi è una forte esigenza di una revisione della nomenclatura.

Nel 1968, il Centro di Riferimento Internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per le immunoglobuline stabili che erano disponibili sufficienti dati critici per annunciare la presenza di un quinto isotipo immunoglobulinico, le IgE¹². La classica "attività reaginica" poteva essere posta in relazione alle IgE^{41 82}. Non è a tutt'oggi ancora stabilito se altri tipi di attività di sensibilizzazione tessutale presenti in animali come gli anticorpi sensibilizzanti a breve termine⁶⁷, esistano anche nell'uomo.

A metà degli anni '70, le classiche reazioni allergiche, IgE mediate, ad allergeni inalanti furono denominate da Pepys "allergia atopica"^{69 70}. Il termine "atopico" è usato oggi, come sinonimo di "IgE mediato", dalla maggior parte dei medici e scienziati che si interessano di allergia. Tuttavia, altri, specialmente pediatri e dermatologi, considerano l'atopia anche un tratto costituzionale. Ritengono "l'atopia" essere termine clinicamente utile poiché l'allergia IgE mediata è comune nei bambini e nei giovani adulti e ha spesso carattere familiare.

L'atopia è ereditaria. Per esempio, il rischio di sviluppare una allergia IgE mediata è del 40-60% per un bambino i cui genitori sono entrambi atopici. Questo rischio era al 5-10% se nessun genitore era atopico⁴⁹, ma la percentuale è in aumento. Nei bambini "fortemente atopici", la sensibilizzazione IgE e le malattie atopiche si sviluppano precocemente nella vita. Sono state riportate associazione tra vari loci genici e l'asma, elevati livelli di IgE ed altre condizioni^{10 52}. Tuttavia, ad oggi, non sono stati identificati specifici marcatori genetici per l'atopia. La spiegazione più verosimile è che l'atopia è un'alterazione poligenica. Alcuni individui che non possono essere descritti atopici sfuggono alla sensibilizzazione ai comuni allergeni nell'infanzia e nell'adolescenza, ma sviluppano più tardi un'allergia IgE mediata quando esposti ad alte dosi di allergeni, spesso insieme ad adiuvanti come il fumo del tabacco⁶⁶.

Questa situazione è dimostrata da molti casi di allergia occupazionale⁷⁴, come quella agli animali di laboratorio quali i topi⁹⁰, enzimi come l' α -amilasi^{11 801}, la proteasi del *Bacillus subtilis*⁹⁵ e piante ornamentali come il *Ficus Benjamina*^{7 78}. Vi sono alcune evidenze che, in aggiunta al tratto IgE, l'atopia includa alcuni tipi di sensibilità di organi bersaglio, come dimostrato, per esempio, dall'effetto dannoso dell'esercizio fisico in alcuni pazienti, dall'osservazione di un'iperreattività bronchiale non allergene specifica in pazienti con asma allergico e dall'alterata funzione barriera della cute atopica.

Senza un marcatore genetico, gli individui atopici non possono essere identificati prima che sviluppino una sensibilizzazione IgE allergene-specifica. La presenza di anticorpi IgE non significa necessariamente malattia clinicamente attiva, ma può avere un valore predittivo. Vari gruppi hanno osservato che, anche senza sintomi, la presenza di anticorpi IgE al bianco d'uovo di gallina nei bambini sia un elemento predittivo per lo sviluppo di sintomi atopici prima dei 7-10 anni d'età^{31 62}. In un tipico caso di atopia la dose di allergene inalante, necessaria per indurre sensibilizzazione e sintomi, è estremamente bassa. Stimoli basati sui conteggi pollinici indicano che una dose annuale di pochi microgrammi⁵⁷, e la sensibilizzazione all'allergene del gatto Feld 1, può verificarsi⁸⁸ a livelli intorno ai 25 ng/g di polvere.

Meccanismi IgE mediati sono spesso responsabili di allergie al veleno di insetti^{58 59}, che si manifestano di solito con la stessa frequenza in individui non atopici, e a certi farmaci⁸⁷. Un coinvolgimento delle IgE con livelli sierici di IgE fortemente elevati e la presenza di anticorpi IgE è stata dimostrata nelle infestazioni da elminti^{36 43 77}, e si ritiene che la funzione utile delle IgE sia correlata alla nostra difesa contro i parassiti elmintici. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per chiarire l'intera possibile gamma di funzioni utili delle IgE.

La risposta anticorpale IgE può rappresentare una proporzione molto vasta del totale delle IgE; in alcuni casi di rinite allergica sino al 50-60% delle IgE in un campione di siero può essere riconosciuta costituita da anticorpi verso allergeni pollinici⁴⁴. Tuttavia, in altri casi, per esempio nella dermatite atopica IgE mediata, la produzione policlonale è considerevole, e l'anticorpo IgE può rappresentare soltanto il 2% o meno della totale produzione di IgE^{99 106}.

Dovrebbe essere ricordato che cellule e mediatori del sistema immune si ritrovano anche nelle biopsie di siti d'infiammazione, poiché reazioni immunologiche sono ovviamente coinvolte nel mediare e iniziare le risposte infiammatorie come le risposte allergiche. Le reazioni infiammatorie, particolarmente quelle indotte dai Th2 sono anche coinvolte nella difesa immune come contro gli elminti, e forse anche per il mantenimento della gravidanza³⁷, e la eosinofilia può essere stimolata da infezioni batteriche e virali. Quindi, la presenza in un tessuto o in circolo di quantità aumentate di eosinofili, di IL-5 o anche di IgE policlonali senza significativa attività anticorpale, non indica necessariamente una reazione allergica. D'altro canto, la presenza di anticorpi IgE specifici per allergeni classici è sempre il segno di una reazione allergica potenzialmente significativa.

Varie sostanze possono agire da adiuvanti e stimolanti di IgE policlonali. Un esempio sono le enterotossine dello *Staphylococcus aureus*, talora indicate come "superantigeni", in grado di indurre un'infiam-

mazione eosinofila ed una risposta IgE policlonale, nella "dermatite atopica"⁵³ ed anche nei polipi nasali tipicamente non allergici⁸. Altri esempi sono il fumo di sigaretta²⁶, le infezioni da cytomegalovirus (CMV)⁶³ e la malattia graft versus host (GVHD)⁷⁶. Similmente, l'aspetto microscopico ed immunologico della mucosa bronchiale è simile nelle biopsie dell'asma allergico classico (precedentemente anche indicato come asma estrinseco o esogeno) e l'asma non allergico (precedentemente anche indicato come asma intrinseco o endogeno)^{16 38}. Lo stesso si verifica anche per la rinite allergica e non allergica⁶ e per i diversi tipi di eczema/dermatite^{5 51 79 89}.

Ipersensibilità

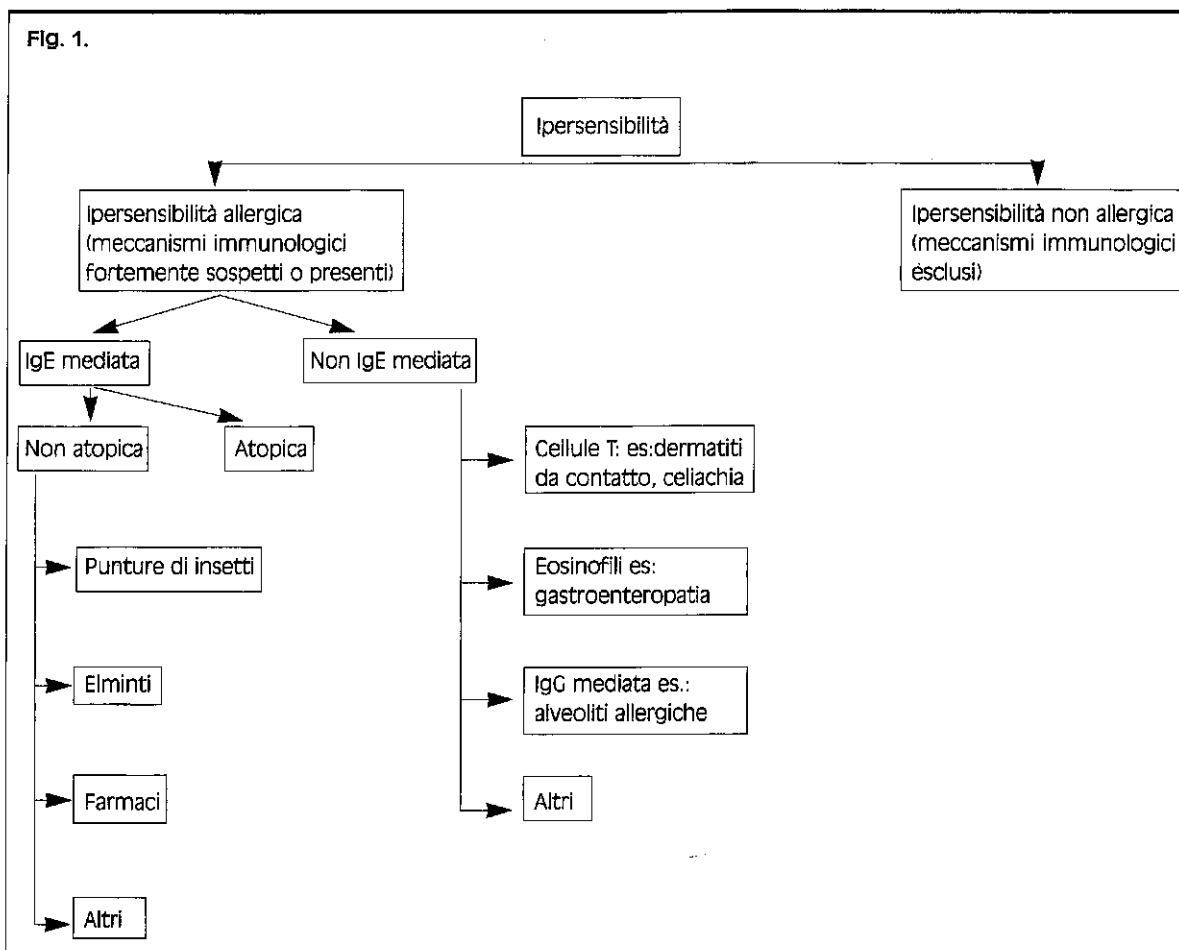
Vi è stata la tendenza durante le ultime due decadi ad usare la parola "allergia" per descrivere non solo l'allergia come definita in seguito, ma tutti i tipi di reazioni inaspettate sulle superfici cutanee e mucose. Esse includono tutti i tipi di dubbie reazioni avverse

ad alimenti e ad additivi alimentari^{17 65}, effetti collaterali di farmaci, reazioni psicologiche per le quali sono stati imputati fattori ambientali ("allergia all'elettricità")⁵⁴, disturbi comportamentali ed altri.

Proponiamo che il termine ipersensibilità sia usato come un termine "ombrello" per comprendere queste reazioni (Fig. 1), e che la sua definizione sia la seguente:

l'ipersensibilità causa segni e sintomi obiettivamente riproducibili, iniziati da esposizione ad uno stimolo definito ad una dose tollerata da soggetti normali.

Questa definizione non si adatta alle classiche risposte all'infezione, all'autoimmunità o alle reazioni tossiche. È importante che la reazione di ipersensibilità sia riproducibile nel senso che vi sia ragionevole evidenza dalla storia clinica, dall'esame obiettivo dalle indagini di un legame tra i sintomi e i fattori ambientali ai quali i pazienti attribuiscono i loro sintomi. In questo contesto "riproducibile" non significa, per esempio, che un test di provocazione alimentare di un paziente in ambulatorio debba essere positivo in qualsiasi momento. Il vecchio termine di



“idiosincrasia” non deve più essere usato. Inoltre, l’ipersensibilità dovrebbe essere distinta dall’iperreattività, che è una esagerata risposta normale ad uno stimolo.

In conseguenza di questa definizione più ristretta di ipersensibilità, molte entità nel campo della “medicina ambientale”, come “sensibilità totale a farmaci” e “sensibilità chimica multipla”²⁷, come le reazioni attribuite all’amalgama delle otturazioni dentarie⁵⁵ e ai campi elettromagnetici, non dovrebbero essere più chiamate ipersensibilità.

Proponiamo l’uso del termine ipersensibilità non allergica quando i meccanismi immunologici non possono essere provati, come nell’ipersensibilità all’aspirina⁶⁴. Il termine “pseudo allergia”, introdotto qualche anno fa²², dovrebbe essere abbandonato.

Il termine “ipersensibilità non allergica” abbraccia molti diversi disordini. Tuttavia, essa non fa parte dei propositi di classificazione di questo Gruppo.

Atopia

Proponiamo che la definizione di atopia sia la seguente:

l’atopia è una tendenza personale o familiare a produrre anticorpi IgE in risposta a basse dosi di allergene, in genere proteine, e a sviluppare sintomi tipici come l’asma, la rinocongiuntivite, o l’eczema/dermatite.

Proponiamo che i termini atopia ed atopico debbano essere riservati per descrivere queste caratteristiche cliniche e la predisposizione, e non per descrivere malattie. Le prime manifestazioni di atopia in un bambino sono spesso sintomi “allergici”, come la diarrea, il respiro sibilante e le eruzioni cutanee e solo più tardivamente potranno essere riscontrati anticorpi IgE specifici. Il termine atopia dovrebbe essere usato con cautela sinché non sia documentata una sensibilizzazione IgE-mediata. I sintomi allergici in un tipico soggetto atopico potranno essere definiti come atopici, come nell’asma atopico. Tuttavia, in generale, l’asma IgE-mediato non dovrebbe essere chiamato “asma atopico” e lo stesso vale per le altre manifestazioni cliniche. Né può un test cutaneo positivo o la presenza di anticorpi IgE di per sé essere un criterio per l’atopia. Tali pazienti dovrebbero essere definiti rispettivamente come “positivi” al prick test cutaneo e “IgE sensibilizzanti”.

Allergia

L’allergia è una reazione da ipersensibilità sostenuta da meccanismi immunologici.

L’allergia può essere mediata da anticorpi o da cellule. Nella maggior parte dei pazienti, gli anticorpi ti-

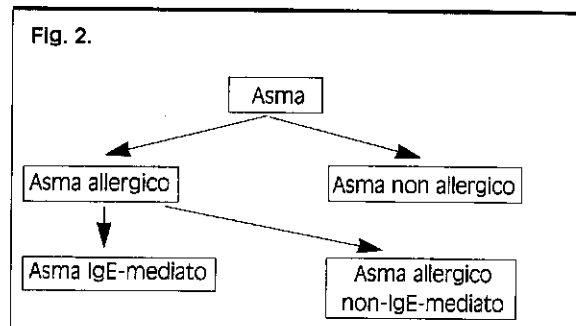
picamente responsabili di una reazione allergica appartengono all’isotipo delle IgE e questi pazienti possono essere indicati come affetti da allergia IgE mediata (Fig. 2). È importante notare che non tutte le reazioni allergiche IgE-associate si manifestano in soggetti atopici; vedi in seguito la classificazione di malattie.

Nella allergia non IgE mediata, l’anticorpo può appartenere all’isotipo IgG come nell’anafilassi dovuta ad immunocomplessi contenenti destrano³² e la classica, ormai rara, malattia da siero precedentemente indicata come reazione di tipo III²⁵ mentre anticorpi sia IgE sia IgG sono presenti nella aspergilloso broncopolmonare allergica (ABPA)⁶⁸.

L’inalazione di grandi quantità di proteina come nella muffa, nella polvere di grano etc., stimola il sistema immune a produrre anticorpi prevalentemente degli isotipi IgG, IgA e IgM. La concentrazione sierica è spesso abbastanza elevata da permettere la dimostrazione dell’anticorpo storicamente chiamato “precipitina”, poiché precipita nel gel quando fatto reagire con il corrispondente antigene. Vi è una relazione fra il grado di esposizione e la concentrazione anticorpale. Similmente, la presenza nel siero di anticorpi IgA, IgM e specialmente IgG come risultato della esposizione, ma senza alcun ovvio ruolo patogenetico, è stata riportata per antigeni alimentari come quello del latte vaccino e dell’uovo di gallina³⁹. Egualmente, linfociti antigene specifici possono essere spesso riscontrati usando il test di stimolazione linfocitaria antigene specifica^{50,71}.

Alcuni individui con elevati livelli di anticorpi IgG a seguito di inalazione cronica di grandi quantità di materiali contenenti proteine come l’Actinomyces e muffe (polmone del contadino) e deiezioni di uccelli (malattia dell’allevatore di piccioni), possono manifestare sintomi a carico delle vie aeree spesso descritti come “alveolite”, a seguito della esposizione. Proponiamo che per tali malattie sia usato il termine alveolite allergica.

L’allergia può essere anche cellulo mediata come nella dermatite allergica da contatto nella quale linfociti immunologicamente sensibilizzati hanno un ruolo principale. Meccanismi immunologici simili sem-



brano essere importanti nella malattia celiaca²⁹ e nella "dermatite atopica/eczema" non IgE associata (vedi in seguito). Pertanto proponiamo che le reazioni allergiche non IgE mediate siano distinte in quelle nelle quali la reazione è iniziata prevalentemente da meccanismi associati con anticorpi allergene specifici diversi dalle IgE e quelle nelle quali è predominante una risposta cellulare.

ALLERGENI

Antigeni che stimolano la ipersensibilità mediata da un meccanismo immunologico (definito precedentemente come "allergia") sono definiti allergeni. La maggior parte degli allergeni che reagiscono con anticorpi IgE e IgG sono proteine, spesso con catene laterali carboidratiche^{1,36}, ma in alcune circostanze carboidrati puri sono stati considerati allergeni^{2,24}. In rari casi una sostanza chimica a basso peso molecolare come gli isocianati e le anidridi agenti come apteni è egualmente descritta come allergene per anticorpi IgE⁴⁷. Alcuni farmaci sono riconosciuti dalle cellule T in modo MHC-ristretto. Nel caso della dermatite allergica da contatto, i classici allergeni sono sostanze chimiche a basso peso molecolare come il cromo, il nichel e la formaldeide, che si comportano come apteni e reagiscono con le cellule T.

Nomenclatura delle malattie allergiche

Le classificazioni delle comuni malattie allergiche sono riportate di seguito. Abbiamo usato uno schema simile per presentare ogni malattia al fine di incoraggiare una descrizione uniforme di queste malattie correlate, spesso riscontrate contemporaneamente nello stesso individuo.

RINITE

I sintomi derivanti da una reazione di ipersensibilità immunologicamente mediata nel naso definiscono la rinite allergica. Se desideriamo sottolineare il ruolo delle IgE dovrebbe essere usato il termine di rinite IgE mediata o rinite allergica IgE mediata. Non è chiaro se forme di rinite allergica non IgE mediate possano essere ulteriormente definite⁹⁷. Potrebbe essere utile distinguere fra sottogruppi di rinite IgE mediata a seconda della durata dei sintomi. Il documento della Organizzazione Mondiale della Sanità "Rinite allergica e il suo impatto sull'asma" (ARIA) raccomanda che i vecchi termini "stagionale" e "perenne" che non sono utili laddove le stagioni climatiche possono essere perenni, siano sostituiti rispettivamente dal termine rinite allergica intermittente e rinite allergica persistente. Tuttavia, nel descrivere i sintomi durante la stagione pollinica in un caso di rinite allergica indotta da pollini, il vecchio termine "rinite allergica stagionale" resta valido.

Tutte le altre forme di rinite dovrebbero essere riunite sotto il termine di rinite non allergica che è talora descritta come "rinopatia iperreflessoria", includendo entità quali l'ipersensibilità all'aspirina, le reazioni infettive, gli effetti collaterali di farmaci assunti per via sistemica e l'abuso di decongestionanti topici.

CONGIUNTIVITE

La congiuntivite accompagna spesso la rinite. È quindi logico usare per la congiuntivite una nomenclatura che è strutturata nel medesimo modo che per la rinite. La congiuntivite IgE mediata, un sottogruppo della congiuntivite allergica, può essere distinta in congiuntivite allergica intermittente e persistente come la rinite allergica. Ove necessario, il termine congiuntivite allergica può essere combinato con quello di rinite allergica, come nella rinocongiuntivite allergica.

Sono stati riportati casi di allergia congiuntivale da contatto a gocce oculari⁴⁰. Non è a tutt'oggi chiaro se possano essere definite altre forme di congiuntivite allergica non IgE mediate⁴.

ASMA

Meccanismi allergici sono importanti in circa l'80% dei casi di asma infantile^{3,28} ed in circa il 40-50% dei casi negli adulti⁴⁸. Proponiamo di usare il termine asma allergico (Fig. 2) come termine di base per l'asma mediato da meccanismi immunologici. Quando vi sono indicazioni dell'esistenza di meccanismi IgE mediati, il termine dovrebbe essere asma IgE mediato. Gli anticorpi IgE possono iniziare una reazione asmatica sia immediata sia tardiva. Tuttavia, come in altri disturbi allergici, reazioni T cellulari sembrano essere importanti nelle reazioni tardive e ritardate. Non è a tutt'oggi chiaro se possano essere definite altre forme di asma allergico. Altri tipi non immunologici di asma dovrebbero essere chiamati asma non allergico. I vecchi termini, "estrinseco", "intrinseco", "esogeno", "endogeno", non dovrebbero essere più usati per distinguere fra i sottogruppi allergici e quelli non allergici di asma.

MALATTIE CUTANEE

A differenza dell'apparato respiratorio, per il quale la sintomatologia delle malattie allergiche è alquanto uniforme, nella pelle si manifesta tutta una varietà di malattie differenti con meccanismi patogenetici nettamente diversi. Considereremo soltanto le più comuni malattie allergiche cutanee, precisamente l'orticaria, l'angioedema, l'eczema/dermatite allergica da contatto, "l'eczema/dermatite atopica" e le eruzioni esantematiche da farmaci. Non saranno discusse le malattie allergiche che si manifestano come porpora o vasculite, come anche le reazioni allergiche cutanee granulomatose.

Non abbiamo distinto l'eczema dalla dermatite in questa discussione. Malattie cutanee non allergiche non saranno discusse ulteriormente.

La sindrome eczema/dermatite atopica (AEDS)

Il termine corrente per definire le reazioni di ipersensibilità eczematosa a livello cutaneo, analogamente alla rinite per quanto attiene il naso e all'asma per quanto attiene il polmone, è "eczema/dermatite atopica". Il termine "dermatite atopica" consiste di due parole per consentire la definizione di una forma distinta di eczema/dermatite (vedi sopra). In questa definizione, l'aggettivo "atopico" ha un significato diverso^{92 105} da quello di atopia¹⁹ come precedentemente definita. Tuttavia, crea ancora più confusione il fatto che uno dei quattro classici criteri principali³⁰ per la diagnosi di "eczema/dermatite atopica" è l'atopia, come sopra definita. Pertanto, è possibile selezionare pazienti con "eczema/dermatite atopica" nei quali non vi è evidenza di meccanismi IgE associati^{105 79}. Descrivere "eczema/dermatite atopica" come "estrinseca" o "intrinseca" in analogia con la modificata caratterizzazione dell'asma non sarebbe in accordo con la revisione della nomenclatura che noi proponiamo. Inoltre, sono state descritte risposte T cellulari antigene specifiche⁹¹ e fenomeni autoallergici nel sottogruppo della malattia IgE associato⁸⁶. Tale caso sarebbe quindi classificato incorrettamente come "estrinseco", un termine che non è appropriato per un disordine autoimmune.

È stato suggerito che segni e sintomi precoci a livello della cute possano essere osservati in individui predisposti a "malattie atopiche" molto tempo prima che la malattia stessa diventi manifesta (le così dette stimate o sintomi dei criteri minori)^{30 102}.

Poiché l'intento di questa task force è di armonizzare le definizioni di rilevanza allergologica nei vari campi, occorre un nuovo termine per "eczema/dermatite atopica". Sinonimi, quali "neurodermatite", "neurodermite", "prurito diatesico"¹⁵, "prurito di Besnier"¹³, "eczema endogeno", "eczematoide essudativo", "asma-eczema" e molti altri, non sono appropriati per un uso internazionale. Un compromesso sarebbe usare il termine "eczema/dermatite costituzionale", proposto da Wüthrich⁹⁸, poiché riflette la familiarità e la presenza dei segni e sintomi caratteristici indipendenti dalle IgE. Tuttavia, durante un periodo di transizione può essere utile sottolineare la opinione corrente che "l'eczema/dermatite atopica" non è una singola malattia ma piuttosto una aggregazione di varie malattie con alcune caratteristiche cliniche comuni⁹⁴.

Proponiamo di usare il termine sindrome eczema/dermatite atopica per descrivere ciò cui ci si riferisce correntemente con la dizione "eczema/dermatite atopica"

L'AEDS allergico sarebbe dominato dal sottogruppo IgE associato, cioè da quei casi di attuale "eczema/dermatite atopica" nei quali la selezione clinica è basata sul criterio di Hanifin & Rajka, "storia familiare o simultaneo verificarsi di sintomi di atopia"⁷⁵. Dal momento che questo è l'unico sottogruppo ben definito immunologicamente, si dovrebbe sempre, quando appropriato, usare il termine AEDS IgE-associato, poiché poco è noto sul ruolo preciso degli anticorpi IgE. Un altro sottogruppo sembra includere le forme cellulomediata³³. È caratterizzato da patch test positivi per atopie a allergeni aerei e alimentari o dalla presenza di cellule T allergene specifiche nel sangue periferico o nelle biopsie cutanee, ma in assenza di sensibilizzazione IgE. Il termine AEDS allergico associato alle cellule T potrebbe essere appropriato. Il termine AEDS non allergico dovrebbe sostituire il termine "varianti intrinseche/criptogenetiche". Nel futuro, tutti questi sottogruppi potranno essere meglio definiti, ad esempio in base alle caratteristiche immunologiche, in un modo simile alla classificazione delle alterazioni cutanee bollose in base ai reperti microscopici.

Orticaria

"L'orticaria acuta" può avere esordio e scomparsa molto rapidi e si associa a forte prurito. Proponiamo il termine orticaria allergica per indicare l'orticaria mediata da meccanismi immunologici. Quando la malattia è correlata a reazioni IgE mediate, dovrebbe essere usato il termine orticaria IgE mediata. "L'orticaria cronica" dovrebbe essere definita orticaria non allergica finché non ne sia provata l'origine immunologica. Talvolta l'orticaria IgE mediata può svilupparsi localmente dopo contatto topico con l'allergene, come sulle mani di individui allergici al lattice che indossano guanti di lattice^{72 85} o in individui allergici ai cani, leccati da un cane. Quindi il termine dovrebbe essere orticaria da contatto allergica, IgE mediata o non IgE mediata e la forma corrispondente non immunologica dovrebbe essere chiamata orticaria da contatto non allergica.

Eczema/dermatite da contatto

Il termine eczema/dermatite da contatto descrive reazioni di ipersensibilità cutanea che si verificano in particolari circostanze dopo stretto contatto con sostanze chimiche di basso peso molecolare o irritanti. Quando queste reazioni sono mediate da meccanismi immunologici, prevalentemente cellulari (Th1), il termine dovrebbe essere eczema/dermatite da contatto allergica.

Quando non sono coinvolti meccanismi immunologici, la migliore denominazione è eczema/dermatite da contatto da sostanze irritanti/tossiche.

Un sottogruppo di eczema/dermatite da contatto, eczema/dermatite da contatto da proteine, è probabil-

mente una reazione IgE associata dovuta a riassorbimento di proteine attraverso la cute danneggiata. Può essere definita come eczema/dermatite da contatto allergica da proteine o eczema/dermatite da contatto IgE associata da proteine. È di solito una malattia occupazionale come ad esempio da esposizione a proteine sieriche bovine nei macellai, o a farine nei panettieri, quando associate a grave AEDS delle mani^{34 103}.

Reazioni a alimenti, farmaci, veleni

Vi sono situazioni nelle quali una classificazione basata sull'organo interessato non è adeguata. Certe fonti di allergeni danno origine a reazioni di ipersensibilità che sono più difficili da classificare mediante il sistema proposto. La ragione principale potrebbe essere un differente quadro di risposta multisistemica quando un individuo è esposto a dosi di allergene/antigene molto alte (da milligrammi a grammi) attraverso le membrane mucose, come nel caso di alimenti e farmaci, o per iniezione (da microgrammi a milligrammi), come nel caso di veleni di imenotteri e di farmaci. Inoltre, individui con una tendenza meno evidente a dare una risposta anticorpale IgE la daranno dopo un forte stimolo allergenico, spesso ripetuto. Il quadro clinico comprende una vasta gamma di sintomi, che spesso iniziano localmente e talvolta evolvono in una reazione generale, come per esempio lo shock anafilattico.

Soggetti con rinite e asma dovuti ad allergia a pollini possono avere sintomi a seguito di esposizione orale ad allergeni alimentari, spesso instabili, che possono avere similitudini strutturali con gli allergeni pollinici. Vi sono numerosi esempi di questa "sindrome da allergia orale"^{23 45 65} come la reazione al polline di betulla e alla mela o la nocciola^{23 104} e al polline di artemisia e al sedano rapa o al sedano^{9 100}. Pertanto, queste allergie alimentari possono manifestarsi con sintomi in altri sistemi organici che non giustificano una diagnosi di anafilassi (vedi in seguito).

ALLERGIA ALIMENTARE

Proponiamo che una reazione avversa da alimenti sia chiamata ipersensibilità ad alimenti (Fig. 3). Se sono stati dimostrati meccanismi immunologici, il termine appropriato è allergia alimentare e, se si intende sottolineare il ruolo delle IgE, il termine è allergia alimentare IgE mediata. Tutte le altre reazioni, precedentemente talvolta chiamate "intolleranza alimentare", dovrebbero essere chiamate ipersensibilità alimentare non allergica^{17 65}. Reazioni allergiche ad alimenti gravi e generalizzate possono essere classificate come anafilassi (vedi in seguito).

ALLERGIA A FARMACI

Gli effetti collaterali da farmaci del tipo qui discusso dovrebbero essere chiamati ipersensibilità a farmaci. Quando siano dimostrati i meccanismi immunologici, anticorpo- o cellulo-mediati, le reazioni dovrebbero essere chiamate allergie a farmaci. Aggiungendo gli aggettivi immediato/tardo o ritardato, possiamo al contempo descrivere la modalità di comparsa dei sintomi e indicare i probabili meccanismi immunologici rispettivamente IgE-mediati e linfocito-mediati⁷¹. Se desideriamo sottolineare il ruolo degli anticorpi IgE in una reazione, possiamo usare il termine allergia a farmaci IgE-mediata. Tutte le altre reazioni dovrebbero essere denominate ipersensibilità a farmaci non allergica. Tali reazioni possono avere associazioni identificabili come la deficienza di G6PD o essere dovute a meccanismi sconosciuti. Un test cutaneo intradermico positivo o un debole prick test cutaneo (< 3 mm) positivo non sono una misura oggettiva o sufficiente di una reazione immunologica – per esempio, confrontare il rilascio diretto di mediatori da parte di certi neuropeptidi e segretagoghi basici come il composto 48/80¹⁸ – e non dovrebbero essere accettati come unica prova di un possibile meccanismo immunologico.

ALLERGIA A PUNTURA DI INSETTI

Come nel caso dei farmaci, individui punti, per esempio, da un insetto della famiglia degli Imenotteri sono esposti a grandi quantità⁵⁸, dell'ordine dei micro-

Fig. 3.

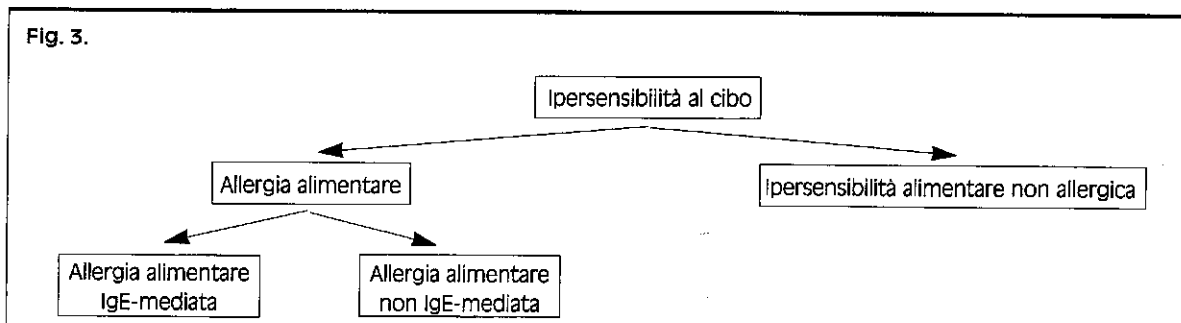
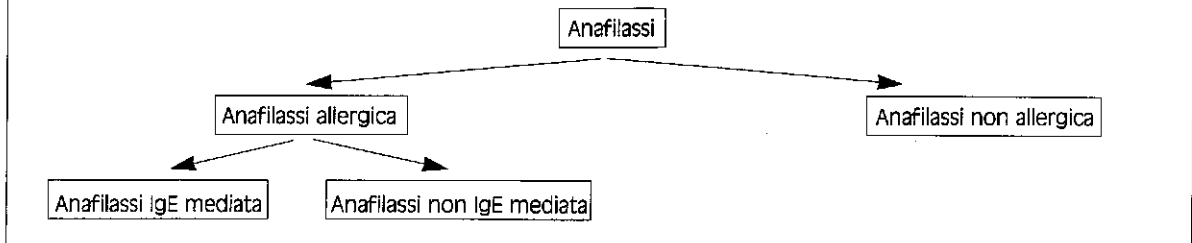


Fig. 4.



grammi di allergene, una quantità simile alla dose annuale di allergene pollinico inalato. Questa è probabilmente la ragione della quasi eguale prevalenza di atopia fra pazienti con sensibilizzazione IgE al veleno e la popolazione normale¹⁴. Proponiamo che qualsiasi reazione di ipersensibilità al veleno mediata da meccanismi immunologici sia chiamata allergia, come nella allergia al veleno di ape. Per sottolineare il ruolo degli anticorpi IgE, possiamo usare una espressione come allergia IgE mediata al veleno di ape. Per indicare altre reazioni dovrebbe essere usata una espressione quale ipersensibilità non allergica al veleno di ape.

Anafilassi

Il termine "anafilassi" è usato nei vari paesi e da vari medici per indicare entità cliniche e meccanismi immunologici differenti. Alcuni dottori limitano l'uso del termine "anafilassi" a reazioni nelle quali è evidente ipotensione critica - "shock anafilattico" - dovuta a meccanismi IgE-mediati. Altri estendono l'uso di questo termine oltre lo shock anafilattico comprendendo attacchi di broncospasmo tanto grave da mettere in pericolo la vita. Altri clinici ancora usano questo termine per descrivere qualsiasi reazione allergica generalizzata o sistemica, anche se l'ipotensione e il grave broncospasmo sono assenti. Proponiamo la seguente definizione estensiva: *l'anafilassi*

è una reazione di ipersensibilità grave, pericolosa per la vita, generalizzata o sistemica.

La reazione si sviluppa di solito gradualmente, il più spesso iniziando con prurito delle gengive e della gola, dei palmi della mani e dei piedi, orticaria localizzata; evolvendo in una reazione d'organo molteplice spesso dominata da asma severo e culminante in ipotensione e shock. Non è necessario che siano presenti ipotensione grave e broncospasmo per classificare una reazione come anafilassi.

Il termine anafilassi allergica (Fig. 4) dovrebbe essere usato quando è possibile dimostrare che è rilevante un meccanismo immunologico, come quello da immunocomplessi IgG, complemento correlato, e cellulomediato, o quando il ruolo delle IgE non è definito. Una reazione anafilattica mediata da anticorpi IgE, come l'anafilassi alimentare da arachidi o quella da veleno d'ape può essere chiamata anafilassi IgE mediata. Tutte le altre situazioni, molto meno comuni, dovrebbero essere indicate come anafilassi non allergica. Il termine "anafilattoide" non dovrebbe essere usato.

Oltre all'Autore, i componenti della Task Force EAA-CI sulla Nomenclatura sono:

J. O'B Hourihane, J. Bousquet, C. Brujnzeel-Koomen, S. Dreborg, T. Haahtela, M.L. Kowalski, N. Mygind, J. Ring, P. van Cauwenberge, M. van Hage-Hamsten, B. Wüthrich.

Traduzione a cura di G. Di Lorenzo e G. Tonietti

Bibliografia

- ¹ Aalberse RC, van Ree R. *Crossreactive carbohydrate determinants*. Clin Rev Allergy Immunol 1997;15:375-87.
- ² Aalberse RC, Akkerdaas JH, van Ree R. *Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens*. Allergy 2001;56:478-90.
- ³ Aas K. *The biochemical and immunological basis of Bronchial Asthma*. Charles C Thomas, Publisher 1972.
- ⁴ Abelson MB. *Allergic diseases of the eye*. W.B. Saunders Company 2000.
- ⁵ Adkiss CA, Adkiss M, Simon D, Dibbert B, Weber M, Gratzl S, et al. *T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis*. J Invest Dermatol 1999;113:628-34.
- ⁶ Amin K, Rinne J, Haahtela T, Simola M, Peterson CG, Roomans GM, et al. *Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years' duration*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:249-57.
- ⁷ Axelsson IGK, Johansson SGO, Zetterström O. *Occupational allergy to weeping fig in plant keepers*. Allergy 1987;42:161-7.
- ⁸ Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, van Cauwenberge P. *Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:607-14.
- ⁹ Ballmer-Weber B, Vieths S, Lüttkopf D, Heuschmann P, Wüthrich B. *Celery allergy confirmed by double-blind, pla-*

- cebo-controlled food challenge: A clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:373-8.
- ¹⁰ Barnes KC. Review article: Atopy and asthma genes – where do we stand? *Allergy* 2000;55:803-17
- ¹¹ Baur X, Posch A. Characterised allergens causing baker's asthma. *Allergy* 1998;53:562-6.
- ¹² Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SGO, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E, a new class of human immunoglobulin. *Bull Org Mond Santé Bull Wld Hlth Org* 1968;38:151-2.
- ¹³ Besnier ME. Première note et observations préliminaires pour servir d'introduction à l'étude des prurigos diathésiques (dermatites multiformes prurigineuses chroniques exacerbantes et paroxystiques, du type prurigo de Hebra). *Ann Derm Syph (Paris)* 1982;3:634-48.
- ¹⁴ Birnbaum J, Vervloet D, Charpin D. Atopy and systemic reactions to hymenoptera stings. *Allergy Proc* 1994;15:49-52.
- ¹⁵ Brocq L. Quelques aperçus sur les dermatoses prurigineuses et sur les anciens lichens. *Ann Derm Syph (Paris)* 1982;3:1100-17.
- ¹⁶ Bruijnzeel P, Hamelink M, Prins J, Remmert G, Meyling FG. Immunological aspects of extrinsic and intrinsic asthma. *Agents Actions Suppl* 1989;28:233-8.
- ¹⁷ Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, et al. Position Paper. Adverse reactions to food. *Allergy* 1995;50:623-35.
- ¹⁸ Church MK, el-Lati S, Caulfield JP. Neuropeptide-induced secretion from human skin mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;94:310-8.
- ¹⁹ Coca AF. *Familial non-reaginic food allergy*. Springfield: Thomas 1953.
- ²⁰ Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol* 1923;8:163-82.
- ²¹ Coca AF, Grove EF. *Studies in hypersensitiveness. XIII. A study of the atopic reagins*. *J Immunol* 1925;10:445-64.
- ²² Dukor P, Kallós P, Schlumberger HD, West GB. *PAR Pseudo-Allergic Reactions. Involvement of drugs and chemicals, Vol. 1*. In: Karger S, ed. *Genetic aspects and anaphylactoid reactions*. Basel-München-Paris-London-New York-Sydney 1980.
- ²³ Eriksson NE. Food sensitivity reported by patients with asthma and hay fever. A relationship between food sensitivity and birch pollen-allergy and between food sensitivity and acetylsalicylic acid intolerance. *Allergy* 1978;33:189-96.
- ²⁴ Fötisch K, Altmann F, Haustein D, Vieths S. Involvement of carbohydrate epitopes in the IgE response of celery-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120:30-42.
- ²⁵ Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical Aspects of Immunology, 2nd ed*. Oxford and Edinburgh Blackwell 1968:575-96.
- ²⁶ Gerrard JW, Heiner DC, Ko CG, Mink J, Meyers A, Dorman JA. Immunoglobulin levels in smokers and non-smokers. *Ann Allergy* 1980;44:261-2.
- ²⁷ Gots RE, Hamosh TD, Flamm WG, Carr CJ. *Multiple chemical sensitivities: a symposium on the State of the Science*. Regul Toxicol Pharmacol 1993;18:61-78.
- ²⁸ Haahtela T, Heiskala M, Suoniemi I. Allergic disorders and immediate skin test reactivity in Finnish adolescents. *Allergy* 1980;35:433-41.
- ²⁹ Halstensen TS, Brandtzaeg P. Activated T lymphocytes in the celiac lesion: non-proliferative activation (CD25) of CD4+ alpha/beta cells in the lamina propria ut proliferation (Ki-67) of alpha/beta and gamma/delta cells in the epithelium. *Eur J Immunol* 1993;23:505-10.
- ³⁰ Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980;(Suppl.)92:44-7.
- ³¹ Hattevig G, Kjellman B, Johansson SGO, Björkstén B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children. *Clin Allergy* 1984;14:551-9.
- ³² Hedin H, Richter W, Ring J. Dextran-induced anaphylactoid reactions in man. Role of dextran reactive antibodies. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 1976;52:145-59.
- ³³ Herz U, Bunikowski R, Renz H. Role of T cells in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:179-90.
- ³⁴ Hjort N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis* 1976;2:28-42.
- ³⁵ Hoffman DR, Yamamoto FY, Geller BZ, Haddid Z. Specific IgE antibodies in atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1974;55:256-67.
- ³⁶ Hogarth-Scott RS, Johansson SGO, Bennich H. Antibodies to toxocara in the sera of visceral larva migrans patients: the significance of raised levels of IgE. *Clin Exp Immunol* 1969;5:619-25.
- ³⁷ Holt PG, Jones CA. *Allergy Review Series VI: The immunology of fetuses and infants. The development of the immune system during pregnancy and early life*. *Allergy* 2000;55:688-97.
- ³⁸ Humbert M, Menz G, Ying S, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999;20:528-33.
- ³⁹ Husby S. Dietary antigens: uptake and humoral immunity in man. *APMIS* 1988;1(Suppl):1-40.
- ⁴⁰ Iliev D, Wüthrich B. Conjunctivitis to thimerosal mistaken as hay fever. *Allergy* 1998;53:333-4.
- ⁴¹ Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with γ E-globulin antibody. *J Immunol* 1966;97:840-53.
- ⁴² Johansson SGO. Serum IgND levels in healthy children and adults. *Int Arch Allergy* 1968;34:1-8.
- ⁴³ Johansson SGO, Mellbin T, Vahlquist B. Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (IgND). *The Lancet* 1968;i:1118-21.
- ⁴⁴ Johansson SGO. 2001 (Unpublished observation).
- ⁴⁵ Juhlin-Dannfeldt C. On the significance of exposure and provocation tests in allergic diagnostics. *Acta Med Scand* 1946;130(Suppl)206:320-7.
- ⁴⁶ Juhlin L, Johansson SGO, Bennich H, Högman C, Thyreson N. Immunoglobulin E in dermatoses: Levels in atopic dermatitis and urticaria. *Arch Derm* 1969;100:12-6.
- ⁴⁷ Karol MH, Ioset HH, Alarie YC. Toluyl-specific IgE antibodies in workers with hypersensitivity to toluene diisocyanate. *Am Ind Hyg Assoc J* 1978;39:454-8.
- ⁴⁸ Kiviloog J, Irnell L, Eklund G. The prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis in smokers and non-smokers in a representative local Swedish population. *Scand J Respir Dis* 1974;55:262-9.

- 49 Kjellman N-I Max. *Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history.* Acta Paediatr Scand 1977;66:465-71.
- 50 Kondo N, Agata H, Fkutomi O, Motoyoshi F, Orii T. *Lymphocyte responses to food antigens in patients with atopic dermatitis who are sensitive to foods.* J Allergy Clin Immunol 1990;86:253-60.
- 51 Kägi MK, Wüthrich B, Montano E, Barandun J, Blaser K, Walker C. *Differential cytokine profiles in peripheral blood lymphocyte supernatants and skin biopsies from patients with different forms of atopic dermatitis, psoriasis and normal individuals.* Int Arch Allergy Immunol 1994;104:332-40.
- 52 Laitinen T, Daly MJ, Rioux JD, Kauppi P, Laprise C, Petays T, et al. *A susceptibility locus for asthma-related traits on chromosome 7 revealed by genome-wide scan in a founder population.* Nat Genet 2001;28:87-91.
- 53 Leung DY, Harbeck R, Bina P, Reisen RF, Yang E, Norris DA, et al. *Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis.* J Clin Invest 1993;92:1374-80.
- 54 Lidén S. *Sensitivity to electricity – a newcomer among environmental epidemics.* Allergy 1996;51:519-44.
- 55 Lübke J, Wüthrich B. *Amalgamallergie und Amalgamkontroverse.* Schweiz Med Wochenschr 1996;126:661-5.
- 56 Lüttkopf D, Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Vieths S. *Ce-lery allergens in patients with positive double-blind placebo-controlled food challenge.* J Allergy Clin Immunol 2000;106:390-9.
- 57 Marsh DG. *Allergens.* In: Sela M, ed. *The antigens.* New York: Academic Press 1975:271-359.
- 58 Müller UR. *Insect sting allergy. Clinical pictures, diagnosis and treatment.* Stuttgart New York: Gustav Fischer 1990.
- 59 Müller UR. *New developments in the diagnosis and treatment of hymenoptera venom allergy.* Int Arch Allergy Immunol 2001;124:447-53.
- 60 Musgrove K, Morgan JK. *Infantile eczema: a long-term follow-up study.* Brit J Dermatol 1967;95:365-72.
- 61 Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Thestrup-Pedersen K. *Essential Allergy.* 2nd ed. Blackwell Science 1996.
- 62 Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, et al. *Sensitisation to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitisation to common indoor and outdoor allergens at the age of three years.* J Allergy Clin Immunol 1997;99:613-7.
- 63 Nordbring F, Johansson SGO. *IgM in cytomegalovirus mononucleosis.* Scand J Infect Dis 1971;3:87-90.
- 64 Ogawa M, Berger PA, McIntyre OR, Clendenning WE, Hanner NH, Ishizaka K. *IgE in atopic dermatitis.* Arch Derm 1971;103:575-80.
- 65 Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Host A, et al. *Position Paper. Controversial aspects of adverse reactions to food.* Allergy 1999;54:27-45.
- 66 Osterman K, Zetterström O, Johansson SGO. *Coffee worker's allergy.* Allergy 1982;37:313-22.
- 67 Parish WE. *Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera.* Lancet 1970;ii:791.
- 68 Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM, Liotta JL, Roberts M. *ABPA natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies.* Arch Intern Med 1986;146:916-21.
- 69 Pepys J. *Atopy.* In: Gill PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, eds. *Clinical aspects of immunology.* 3rd ed. Oxford Blackwell Scientific 1975:877-902.
- 70 Pepys J. *Editorial. "Atopy": a study in definition.* Allergy 1994;49:397-9.
- 71 Pichler WJ, Schnyder B, Zanni MP, Hari Y, von Greycz S. *Role of T cells in drug allergies.* Allergy 1998;53:225-32.
- 72 Poley GE, Slater JE. *Latex allergy.* J Allergy Clin Immunol 2000;105:1054-62.
- 73 Prauznitz C, Küstner H. *Studien über die Überempfindlichkeit.* Zbl Bakt Parasits Infect I Abt Orig 1921;86:160-9.
- 74 Quirce S, Sastre J. *Occupational asthma.* Allergy 1998;53:633-41.
- 75 Rajka G. *Atopic dermatitis.* W.B. Saunders Company Ltd 1975.
- 76 Ringdén O, Persson U, Johansson SGO, Wilczek H, Gahrton G, Groth C-G, et al. *Markedly elevated serum IgE levels following allogeneic and syngeneic bone marrow transplantation.* Blood 1983;61:1190-5.
- 77 Rosenberg EB, Whalen GE, Bennich H, Johansson SGO. *Increased circulating IgE in a new parasitic disease – human intestinal capillariasis.* New Engl J Med 1970;283:1148-9.
- 78 Schmid P, Stöger P, Wüthrich B. *Severe isolated allergy to Ficus benjamina after bedroom exposure.* Allergy 1993;48:466-7.
- 79 Schmid (-Grendelmeier) P, Simon D, Simon HU, Adkiss CA, Wüthrich B. *Epidemiology, clinical features and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis).* Allergy 2001;56:841-9.
- 80 Schnyder UW. *Neurodermitis – Asthma – Rhinitis. Eine genetisch-allergologische Studie.* Int Arch Allergy 1960;178(Suppl):1-106.
- 81 Schwartz M. *Heredity in bronchial asthma: a clinical and genetic study of 191 asthma probands and 50 probands with baker's asthma.* Acta Allergol (KbH) 1952;5(Suppl2).
- 82 Stanworth DR, Humphrey JH, Bennich H, Johansson SGO. *Specific inhibition of the Prausnitz-Küstner reaction by an atypical human myeloma protein.* Lancet 1967;ii:330-2.
- 83 Stiffler WC. *A 21 year follow-up of infantile eczema.* J Pediatr 1965;66:166-9.
- 84 Szczeklik A. *Mechanisms of aspirin-induced asthma.* Allergy 1997;52:619-29.
- 85 Turjanmaa K, Alenius H, Mäkinen-Kiljunen S, Reunala T, Palosuo T. *Natural rubber latex allergy.* Allergy 1996;51:593-602.
- 86 Valenta R, Maurer D, Steiner R, Seiberler S, Sperr WR, Valent P, et al. *Immunoglobulin E response to human proteins in atopic patients.* J Invest Dermatol 1996;107:203-8.
- 87 Vervloet D, Durham S. *ABC of allergies. Adverse reactions to drugs.* BMJ 1998;316:1511-4.
- 88 Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. *Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitisation during the first three years of life.* J Allergy Clin Immunol 1997;99:763-9.
- 89 Walker C, Kägi MK, Ingold P, Braun P, Blaser K, Wüthrich B. *Atopic dermatitis: correlation of peripheral blood T cell activation, eosinophilia and serum factors with clinical severity.* Clin Exp Allergy 1993;23:45-154.

- ⁹⁰ Weissenbach T, Wüthrich B, Weihe WH. *Labortier-Allergie. Eine epidemiologische, allergologische Studie bei Labortier-exponierten Personen.* Schweiz Med Wochenschr 1988;118:930-8.
- ⁹¹ Werfel T, Ahlers G, Schmidt P, Bocker M, Kapp A. *Detection of a kappa-casein-specific lymphocyte response in milk-responsive atopic dermatitis.* Clin Exp Allergy 1996;26:1380-6.
- ⁹² Williams HC. *What is atopic dermatitis and how should it be defined in epidemiological studies?* Cambridge University Press 2000.
- ⁹³ Wise F, Sulzberger MB. *Footnote on problem of eczema, neurodermatitis and lichenification.* In: Wise F, Sulzberger MB, eds. *The 1933 Year Book of Dermatology and Syphilology.* Chicago: The Year Book Publishers 1993:38-9.
- ⁹⁴ Wollenber A, Bieber T. *Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions.* Allergy 2000;55:205-13.
- ⁹⁵ Wüthrich B, Schwarz-Speck M. *Asthma bronchiale nach beruflicher Exposition mit proteolytischen Enzymen (Bacillus-subtilis-Proteasen).* Schweiz Med Wochenschr 1970;100:1908-14.
- ⁹⁶ Wüthrich B. *Allergen-spezifische IgE im Radio-Allergo-Sorbens-Test bei Neurodermitis.* Hautarzt 1974;25:603-5.
- ⁹⁷ Wüthrich B, Gilliet F, Hitzig WH. *Pollinosis als Überempfindlichkeit vom Spättyp.* Schweiz Med Wochenstr 1974;104:534-9.
- ⁹⁸ Wüthrich B. *Zur Immunpathologie der Neurodermitis constitutionalis. Eine klinisch-immunologische Studie mit besonderer Berücksichtigung der Immunglobuline E und der spezifischen Reagine im zeitlichen Verlauf.* Bern-Stuttgart-Wien: Hans Huber 1975:92-124.
- ⁹⁹ Wüthrich B. *Serum IgE in atopic dermatitis. Relationship to severity of cutaneous involvement and course of diseases as well as coexistence of atopic respiratory diseases.* Clin Allergy 1978;8:241-8.
- ¹⁰⁰ Wüthrich B, Stäger J, Johansson SGO. *Celery allergy associated with birch and mugwort pollinosis.* Allergy 1990;45:566-71.
- ¹⁰¹ Wüthrich B, Baur X. *Backmittel, insbesondere Alpha-Amylase, als berufliche Inhalationsallergene in der Backwarenindustrie.* Schweiz Med Wochenschr 1990;120:446-50.
- ¹⁰² Wüthrich B. *Minimal forms of atopic eczema.* In: Ruzicka T, Rich J, Przybilla B, eds. *Handbook of Atopic Eczema.* Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1991:46-53.
- ¹⁰³ Wüthrich B. *Protein contact dermatitis.* Br J Dermatol 1996;135:332-3.
- ¹⁰⁴ Wüthrich B, Straumann F. *Pollen cross-reactivity. Can we establish a link between the in vitro results and the clinical situation?* Allergy 1997;52:1187-93.
- ¹⁰⁵ Wüthrich B. *Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis.* Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:464-70.
- ¹⁰⁶ Öhman S, Johansson SGO, Juhlin L. *Immunoglobulins in atopic dermatitis.* Proceedings of the VIII European Congress of Allergology, 1971. Excerpta Medica International Congress Series No. 251, pp. 119-126.
- ¹⁰⁷ Öhman S, Johansson SGO. *Allergen-specific IgE in atopic dermatitis.* Acta Derm Venereol (Stockholm) 1974;54:283-90.