

Alergia a Proteínas do Leite de Vaca

MOTA H. C., PINHEIRO J. A., AGUILAR A. A.

Hospital Pediátrico
Faculdade de Medicina – Coimbra

Resumo

Objectivo: Avaliar o papel da ingestão precoce de proteínas do leite de vaca (PLV), via biberons na maternidade (BibMat), na etiologia da alergia às PLV (APLV).

Material: Foram analisados os processos de 130 crianças a quem foi diagnosticada APLV, por provas de provocação no Hospital Pediátrico (HP) de 1987 a 1993 e ali seguidas.

Resultados: Dos 124 lactentes que mamaram, só 11% não tomaram biberons nos primeiros 3 dias de vida, valor significativamente diferente do que ocorreu em RN normais, onde 27-67% dos RN que mamaram, tomaram 1 a 3 biberons nos críticos primeiros dias de vida.

No desmame, os sinais de APLV surgiram mais precocemente nos lactentes que tiveram BibMat – (média de 3.3 vs 12.2 dias), uma diferença estatisticamente significativa.

Na provocação, 80% destas crianças manifestaram sinais em menos de 60 m após a provocação.

Nos casos em que a resposta clínica se manifestou \leq 30 minutos após a provocação, as «cutis» com PLV foram positivas em 84.4% contra 36.4% quando aquela excedeu 1 hora ($p=0.005$).

Mais de metade das nossas crianças que já adquiriram tolerância, fizeram-no antes dos 12 M e a grande maioria (81%), antes dos 2A.

Não se provou o eventual papel adjuvante da sensibilização pela vacina tripla concomitante com a primeira ingesta de PLV.

Conclusões: Estes dados sugerem que o BibMat induz APLV do tipo mediato, transitória na maioria dos casos. As normas de alimentação dos RN nas Maternidades devem ser revistas.

Palavras-Chave: Alergia, proteínas do leite de vaca, vacinas, biberons, Maternidade.

Summary

Allergy to Cow's Milk Proteins

Introduction: There is no agreement on the possible adverse effects of oral antigen exposure to newborns – cow's milk formula in the first days of life – on the development of allergy to cow's milk proteins (CMP) in infancy.

Correspondência: H. Carmona Mota
Hospital Pediátrico de Coimbra
3000 Coimbra

Entregue para publicação em 30/04/98.

Aceite para publicação em 30/04/98.

Patients and Methods: Data from 130 children intolerant to CMP, followed-up at the Paediatric Hospital of Coimbra, from 1986 to 1992, were analysed. All the diagnosis were confirmed by open food challenges.

Results: From the 124 breast-fed children, 89% had been offered a few formula bottles, in the first days of life. The corresponding values for normal newborns in the two maternities of Coimbra (27 and 67%) were significantly different.

The appearance of the first symptoms occurred a few days (mean 4.9 days) after starting on formula. This interval was significantly shorter in those who have been formula fed at the maternity (mean 3.3 vs 12.2 days).

80% of the patients showed symptoms \leq 60 m after food challenge. In those who had symptoms \leq 30 m after food challenge, 84.4% had positive responses on prick skin tests with CM proteins vs 36.4% in those with retarded ($>60m$) reactions; ($p=0.005$; Fisher exact test).

The risk of sensitization to CMP by starting cow's milk formula concomitantly with vaccination (pertussis antigens) were not proven.

Conclusion: These data support an etiologic role of formula feedings during the first few days of life in CMPA of breast-fed babies.

The risk of sensitization should be considered before giving formula to a newborn whose mother is able and willing to breast-feed.

Key-Words: Allergy, cow's milk protein, «dangerous bottle».

Introdução

É frequente verificarem-se reacções adversas após ingestão de proteínas do leite de vaca (PLV) no primeiro ano de vida. 5 a 15% dos lactentes apresentarão tais reacções ⁽¹⁾.

A evicção de PLV da dieta condiciona a desapareição dos sintomas; em alguns destes casos, a reintrodução de PLV na dieta desencadeia, de novo, reacções adversas de **intolerância** às PLV. Isto ocorrerá em 2 a 5% de todos os lactentes ⁽²⁻⁵⁾.

Admite-se que, em muitas destas situações, esteja subjacente um processo imune, mas este raramente se demonstra – só nesse caso se poderá falar em **alergia** ⁽¹⁾.

⁵⁾. Não há processo simples e seguro para afirmar o diagnóstico de alergia às PLV (APLV) ⁽⁵⁾ nem para o excluir ⁽⁵⁾. O diagnóstico continua a basear-se em critérios clínicos – provas de provocação positivas ^(1, 5).

A maioria das crianças virá a tolerar PLV ainda nos primeiros anos de vida [80-90% ^(3, 6, 7)], mas uma parte destas crianças virá a manifestar outro tipo de alergia alimentar ou respiratória ^(1, 7, 8).

Não há consenso sobre os possíveis riscos da exposição de recém-nascidos a antigénios orais, nomeadamente o papel de biberons nos primeiros dias de vida no desencadear de alergia às proteínas de leite de vaca e o consequente papel profilático da amamentação.

A ingestão de fórmulas à base de leite de vaca nos primeiros meses de vida tem sido acusada de efeitos adversos [«the dangerous bottle»] por alguns autores ⁽⁹⁾, ⁽¹⁰⁾, embora esta associação não tenha sido encontrada por outros ⁽¹¹⁻¹⁵⁾ tendo até sido encontrados efeitos inversos em recém-nascidos de baixo peso ⁽¹⁶⁾.

Alguns autores sugeriam que o maior risco residiria na administração de **uma ou algumas doses** duma proteína estranha nas primeiras semanas de vida ⁽¹⁷⁾. As primeiras semanas de vida seriam um período crítico para a sensibilização por proteínas ingeridas ⁽¹⁸⁾ como parece ter sido recentemente comprovado ^(19, 20).

A eficácia, a curto prazo, da amamentação exclusiva na prevenção de manifestações gastrointestinais atribuídas a proteínas do leite de vaca, está bem documentada ⁽²¹⁾, se bem que não seja ainda consensual.

Para a sensibilização de animais por via oral é necessário que a primeira ingesta seja acompanhada dum adjuvante, nomeadamente algumas vacinas ⁽²²⁾.

Com base nos dados da nossa casuística, procura-se esclarecer o papel da ingesta precoce de leite de fórmula na alergia a proteínas do leite de vaca e o eventual papel adjuvante da sensibilização da vacina tripla concomitante com a primeira ingesta de proteínas do leite de vaca.

Material e Métodos

A – Para avaliar o que se passa no nosso meio, foram analisados os processos de 130 crianças a quem foi feito ou confirmado o diagnóstico de intolerância/alergia às proteínas de leite de vaca (APLV) (isto é, que manifestaram, por mais que uma vez, reacções adversas, pouco depois da ingestão de PLV), no Hospital Pediátrico de Coimbra (HP) de 1987 a 1993.

Os critérios diagnósticos implicaram sempre uma prova de provocação positiva realizada no Hospital. Todas as provas foram abertas; no caso de se manifestarem sintomas, registou-se o intervalo entre os sintomas e a refeição anterior. Os critérios e a conduta face a uma suspeita de APLV no HP têm sido consensuais e estáveis nos últimos anos. A maioria das APLV foram diagnosticadas no HP em crianças que acorreram à urgência do Hospital onde o diagnóstico foi evocado.

Não foram incluídos nesta análise os casos de APLV identificados no decurso do rastreio etiológico de diarreia prolongada ou rebelde ou de eczema atópico.

A todas estas crianças foi exaustivamente analisado o regime alimentar, procurando identificar toda a ingestão anterior de PLV; particular cuidado foi dado ao regime alimentar nas primeiras horas de vida, recorrendo à informação da mãe, aos registos do BSI e ainda aos das maternidades onde haviam nascido.

Para classificar como **alergia** estas reacções adversas confirmadas por provas de provocação, haveria que pesquisar um mecanismo imune subjacente o que foi tentado com uma prova cutânea («cutis» ou «prick») segundo os processos correntes, com alérgenos do leite de vaca (PLV, β -lactoglobulina, alfa-lactoalbumina e caseína) [Stallergenes-Pasteur (Fresnes)] além da histamina e um padrão neutro, com leitura aos 20 minutos.

Na análise estatística utilizaram-se as provas do X², prova exacta de Fisher, e não paramétricas U de Mann-Whitney, quando adequadas.

Resultados

1 – Os sintomas iniciais foram predominantemente **cutâneos** – 99 (**76.2%**) [52 (40%) como manifestações exclusivas] e **digestivos** – 76 (**58.5%**) [28 (21.5%) como manifestações exclusivas]; só se registaram 6 crianças (4.6%) com sintomas respiratórios (nunca sintomas únicos) e 4 com sinais de anafilaxia (nunca sintomas únicos).

As manifestações cutâneas foram a **urticária** (51 casos – 39.2%); **exantema** inespecífico (49 – 37.7%); edema (21 – 16.2%) e angioedema típico (14 – 10.8%) das extremidades ou dos lábios. As manifestações digestivas foram **vómitos** (62 – 47.7%); diarreia (12 – 9.2%); rectorragia (6) e cólicas (4).

2 – A incidência, calculada com base nestes dados, foi de 0.4%.

3 – Em regra, as manifestações surgiram poucos dias (4.9 em média) depois do desmame. Em 84.4% dos casos, os primeiros sinais surgiram na primeira semana após a introdução de PLV no regime – farinhas lácteas ou leites de fórmula.

A idade média dos lactentes no momento dos primeiros sintomas foi de 10.2 (\pm 6.1) semanas, com a moda entre as 13 e as 16 semanas (4.º M de vida), quase sempre antes das 19 semanas.

4 – Dos nossos 130 APLV, só 6 nunca foram amamentados. Dentre os amamentados, só 11% (6 a 17%; IC 95%) não tomaram suplementos de leite de fórmula nas maternidades («BibMat»), um valor significativamente diferente do que ocorreu em RN normais das duas maternidades de Coimbra, onde 66.8% (60 a 74%; IC 95%) ou 27% (18 a 36%; IC 95%) dos RN que saíram alimentados com leite materno, tomaram 1 a 3 biberons, nos primeiros dias de vida (Fig. 1).

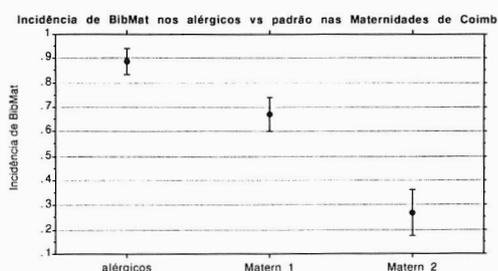


FIG. 1 – Taxa de BibMat nos nossos doentes comparada com o padrão ao tempo nas Maternidades de Coimbra.

5 – Os lactentes «BibMat» manifestaram sinais de APLV muito mais precocemente (3.3 vs 12.2 dias), sendo essa diferença estatisticamente significativa

6 – A provocação foi sempre realizada no HP, pelo que foi possível registar, com segurança, o intervalo entre os sintomas e a refeição anterior (dita desencadeante).

Verificou-se que 80% destas crianças manifestaram sinais até 60 m após uma toma (não necessariamente a primeira), valor semelhante ao verificado nas primeiras manifestações.

7 – Em 70/129 (54.3%) provas cutâneas («Prick» ou «cuti») à histamina realizadas **antes de adquirida a tolerância**, os resultados foram positivos (diâmetro \geq 2 mm) (Hist⁺), contra 22/34 (64.7%) na tolerância ($p=0.37$; X²).

O valor correspondente obtido com PLV também **antes de adquirida a tolerância** (99 «cutis»), foi de 52 (52.5%).

Antes de adquirida a tolerância, obtiveram-se resultados positivos (\geq 2 mm) em 45/59 (76.3%) em uma ou mais das «cutis» realizadas com os antigénios ensaiados (PLV, β -lactoglobulina, alfa-lactoglobulina e caseína).

Nas crianças com respostas clínicas imediatas (\leq 60 m após a ingestão) na primeira provocação, as «cutis» positivas às PLV nas provocações ainda com manifestações clínicas foram significativamente mais frequentes [28/36 (77.8%) nos casos Hist⁺], que na provocação que confirmou a tolerância [4/14-(28.6%) nos casos Hist⁺]. ($p=0.023$, prova exacta de Fisher).

Nos casos em que a resposta clínica se manifestou nos 30 minutos após a primeira provocação oral e ainda mantinham intolerância clínica à ingestão de PLV, as «cutis» com PLV foram positivas (\geq 2 mm) em 27/32 (84.4%) (excluídos os casos com resposta negativa à Histamina) contra valores correspondentes de 4/11 (36.4%), quando essa excedeu 1 hora ($p=0.005$; Prova exacta de Fisher).

A percentagem de «cutis» positivas à histamina não foi diferente nos dois grupos (54.2 vs 63.3%).

8 – Em 38 das 130 crianças (29.2%) foram referidos sinais de alergia em familiares do 1.º grau (pais ou irmãos) dos quais 30 (23.1%) eram típicos sinais de atopia. Quinze das 130 crianças (11.5%) apresentaram sinais de eczema ou asma.

9 – Mais de metade (57.1%) das crianças que já adquiriram tolerância, fizeram-no antes dos 12 M; dois terços (68.8%), antes dos 18 M e 81.3% antes dos 2 A. (Fig. 2).

B – O intervalo entre a data do desmame e a da vacina tripla nas crianças alérgicas às PLV não foi diferente do das 106 crianças testemunhas (Fig. 3).

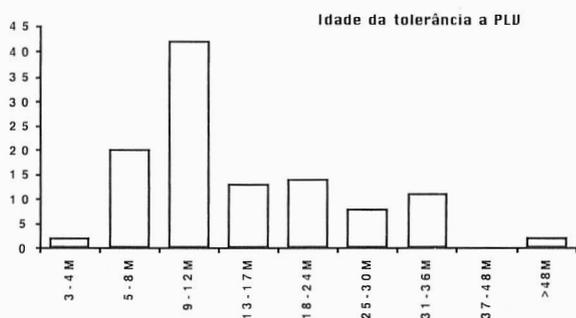


FIG. 2 – Idade de aquisição da tolerância a PLV das crianças alérgicas.

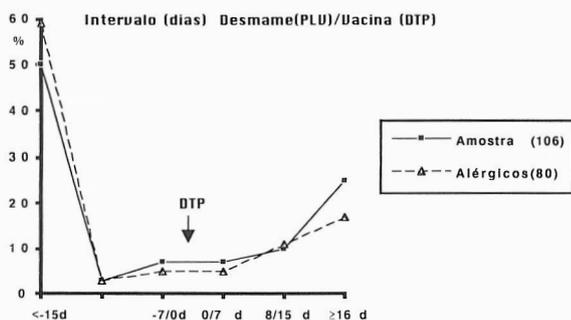


FIG. 3 – Intervalo (dias) entre o desmame e a administração duma vacina tripla (DTP), nas crianças alérgicas a PLV e uma amostra testemunha.

Discussão

A incidência de alergia a proteínas do leite de vaca, calculada com base nestes dados, foi de 0.4%, valor inferior aos mais frequentemente admitidos de 2 a 5%^(1, 2) ou de 1 a 2%⁽²³⁾, em séries de crianças seguidas prospectivamente por médicos atentos, mas semelhante aos valores encontrados em crianças amamentadas – 0.5%⁽¹⁾.

Em 84.4% dos casos, os primeiros sinais surgiram na primeira semana após a introdução de PLV no regime, valor superior aos de outras séries – 63.3% na série de Host et al⁽¹⁾, 70% na de Jakobsson et al⁽²⁾. O precoce início do desmame dos lactentes da nossa comunidade (Torrado et al, dados não publicados), poderá explicar a baixa média etária dos nossos casos – só um manifestou os primeiros sinais com mais de 5 M de vida.

Face à primo-ingestão duma proteína, o sistema imune digestivo responde normalmente com dois processos complementares: – activação da imunidade de «superfície» [produção de IgA segregada e estimulação de linfócitos T intraepiteliais, supressores (CD8)] e inibição da imunidade «tissular» (CD4 do córion entérico) e sistémica – a **tolerância oral**⁽²⁴⁾. A tolerância depende de **exposições repetidas** a um mesmo antigénio. A ingestão duma dose única perturba a indução da tolerância – **sensibiliza** –, em especial se ocorrer no primeiro/s dia/s de vida^(22, 25), o que explica o eventual **risco de biberons na Maternidade**.

O BibMat parece ter realmente um papel sensibilizante: – De 25 lactentes com sintomas sugestivos de APLV no desmame, 22 tinham ingerido PLV durante o 1.º mês de vida (16/22 na 1.ª semana) contra 25/47 testemunhas ($p < 0.01$)⁽¹⁷⁾. Host et al⁽⁴⁾ verificaram que todos os 39 lactentes com sinais de APLV tinham tomado biberons nos primeiros 3 dias de vida, ao passo que nenhum dos 210 RN amamentados que não tinham tomado qualquer BibMat apresentou APLV ($p < 0.001$). Lindfors et al⁽¹⁶⁾ só verificaram APLV nos RN que tomaram BibMat. Dezasseis de 21 crianças com sinais de APLV após o «1.º» biberon, tinham tomado BibMat⁽²⁶⁾. Schmitz et al⁽¹²⁾ concluíram que fórmulas com PLV, nos primeiros 6 dias de vida, constituem risco de sensibilização de RN, o que os nossos dados confirmam. A 27-67% de todos os recém-nascidos, que saíram a mamar das Maternidades de Coimbra, foram oferecidos biberons nos primeiros dias de vida, apesar da mãe querer e poder amamentar. Este hábito, comum à da maioria das Maternidades europeias, reproduz fielmente, na espécie humana, o processo utilizado experimentalmente para induzir alergia em animais. Não admira que a incidência de BibMat tenha sido significativamente superior nas crianças que vieram a manifestar sinais de intolerância/alergia a PLV.

Os trabalhos que parecem contrariar esta conclusão, avaliaram manifestações alérgicas mas não especificamente APLV^(16, 27). Muitos trabalhos que pretendem estudar a eficácia da amamentação na prevenção da alergia/atopia não puderam avaliar ou não referem BibMat^(9, 13, 28), o que pode viciar os resultados.

Strobel⁽¹⁸⁾ conclui que tanto os dados da experimentação como os da clínica, apoiam a noção que a exposição neonatal precoce a antigénios orais constitui risco de sensibilização.

Experimentalmente pode induzir-se tolerância a ratitos previamente sensibilizados, pela ingestão **repetida** do mesmo antigénio^(25, 29), o que poderá explicar o facto da incidência de APLV não ser muito maior nos lactentes não amamentados⁽⁴⁾.

Se o BibMat for realmente sensibilizante, seria de esperar que, no momento do desmame, os sinais de APLV surgissem mais precocemente nos lactentes que tiveram BibMat. Na verdade foi o que se verificou. Os lactentes «BibMat» manifestaram sinais de APLV muito mais precocemente (3.3 vs 12.2 dias), sendo essa diferença estatisticamente significativa.

Perante todos estes factos, surpreende a ausência de referências no BibMat quando se recomendam medidas profiláticas da APLV^(30, 31), embora a ESPACI indirectamente, se lhe refira «... cow's milk allergy during the first years of life occurred in breast-fed children only if they had been exposed to cow's milk proteins during the first days of life»⁽³²⁾.

A provocação foi sempre realizada no HP, pelo que foi possível registar, com segurança, o intervalo entre os sintomas e a refeição anterior (dita desencadeante). Verificou-se que 80% destas crianças manifestou sinais até 60 m após uma toma (não necessariamente a primeira), valor semelhante ao verificado nas primeiras manifestações.

Se o mecanismo subjacente fosse alérgico, haveria que classificá-lo como **mediato**.

Para classificar como **alergia** estas reacções adversas confirmadas por provas de provocação, haveria que provar um mecanismo imune subjacente. Suspeitando um processo de alergia imediata, uma prova cutânea («Prick» ou «cuti») seria adequada⁽³³⁾.

A reactividade cutânea de lactentes é considerada baixa⁽³⁴⁾, com apenas 20% de «cutis» positivas à histamina aos 4 A⁽³⁵⁾.

No entanto, em 129 «cutis» à **histamina** realizadas nestas crianças, antes de adquirida a tolerância, os resultados foram positivos (diâmetro ≥ 2 mm) em 70 (54.3%), valor semelhante ao obtido pelos autores em crianças atópicas e mais velhas (61% – C. de Alergologia do HP).

As «cutis» teriam um baixo valor preditivo positivo⁽³⁸⁾ em especial no **primeiro ano de vida**⁽⁷⁾ (justamente quando a APLV é mais frequente), excepto quando os resultados forem fortemente positivos⁽³⁹⁾.

Seria de esperar que as «cutis» com as PLV (lidas ao 20.º minuto) fossem mais frequentemente positivas quando estivesse presente um mecanismo de imunidade imediata. Na verdade, nos casos em que a resposta clínica se manifestou nos 30 minutos após a primeira provocação oral e ainda matinhm intolerância clínica à ingestão de PLV, as «cutis» com PLV foram mais frequentemente positivas que nos casos de resposta mais tardia. ($p=0.0054$; prova exacta de Fisher).

Esta alta percentagem de reacções imediatas é superior à referida por Host et al (48.7%)⁽⁴⁾ mas semelhante à de Hill et al⁽³⁶⁾.

Seria de esperar que, após adquirida a tolerância oral às PLV, a percentagem de «cutis» positivas às PLV fosse menor, quando comparada com a dos ainda clinicamente reactivos; na verdade, quando se analisaram as crianças com respostas clínicas imediatas na primeira provocação, a taxa de «cutis» positivas às PLV, no momento da provocação que confirmou a tolerância, foi significativamente menor que nas provocações ainda com manifestações clínicas. A frequência de atopia familiar encontrada (1/4) foi inferior ao referido noutras séries publicadas, onde varia de metade⁽⁷⁾ a dois terços^(2, 37) ou até 80%⁽³⁸⁾.

A idade em que se verificou a tolerância, nas nossas crianças foi inferior à das séries consultadas: Cerca de 2/3 tinham adquirido tolerância aos 2 A [60%⁽²⁾; 77%⁽⁴⁾], o que parece confirmar a maior frequência de ocorrência de formas menores, transitórias, de APLV, nos lactentes^(24, 40, 41).

Apesar destes dados não provarem definitivamente uma relação causal entre o BibMat e a APLV, deverão fazer reconsiderar as normas actuais de alimentação dos RN nos primeiros dias de vida, nomeadamente nas Maternidades. O eventual risco de sensibilização deverá ser sempre tido em conta, antes de prescrever um biberon a um RN cuja mãe quer e pode amamentar. Este cuidado deve ser reforçado em caso de atopia familiar.

B – Para a sensibilização reagínica (IgE) de animais é necessário que a primeira ingesta seja acompanhada duma adjuvante; as vacinas são adjuvantes⁽²²⁾. A injeção simultânea de *B.pertussis* com a ingestão dum antígeno, em ratos, pode desencadear uma resposta IgE⁽²⁹⁾.

As datas das vacinas tripla (*B.pertussis*) são próximas das do desmame. Há dezasseis anos, Stokes et al⁽⁴²⁾ chamaram a atenção para o risco de reacções adversas na administração concomitante de vacinas durante o desmame.

Os nossos dados mostram que a vacina tripla (com o componente pertussis) não parece potencializar a sensibilização a antigénios orais. No entanto parece prudente guardar um intervalo razoável (uma semana) entre o desmame e a vacina tripla.

Bibliografia

1. Host A. Cow's milk allergy and intolerance in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5 (Suppl 5): 5-36.
2. Jakobsson I, Lindberg T. Prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 853-9.
3. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79: 683-8.
4. Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 663-70.

5. ESPGAN working group. Diagnostic criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 108-12.
6. James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1992; 121: 371-7.
7. Host A, Halcken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990; 45: 587-96.
8. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: Clinical outcome. *J Pediatr* 1990; 116: 862-7.
9. Saarinen VM, Backman A, Kajosaari M, Siimes MA. Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic disease. *Lancet* 1979; 2: 163-6.
10. Chandra RK, Hamed A. Cumulative incidence of atopic disorders in high risk infants fed whey hydrolysate, soy, and conventional cow milk formulas. *Ann Allergy* 1991; 67: 129-32.
11. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *Br Med J* 1990; 300: 837-40.
12. Schmitz J, Digeon B, Chastang C et al. Effects of brief early exposure to partially hydrolysed and whole cow milk proteins. *J Pediatr* 1992; 121: S85-89.
13. Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, Fraser DW. Review of the epidemiologic evidence for an association between infants feeding and infant health. *Pediatrics* 1984; 74 (part 2): 615-9.
14. Ventura A, Greco L. Cow's milk allergy in the first year of life. An Italian collaborative study. *Acta Paediatr Scand* 1988 supplement 348.
15. Savilahti E, Tuomikoski-Jaakkola P, Jarvenpaa A-L, Virtanen M. Early feeding of preterm infants and allergic symptoms during childhood. *Acta Paediatr* 1993; 82: 340-4.
16. Lindfors A, Enocksson E. Development of atopic disease after early administration of cow milk formula. *Allergy* 1988; 43: 11-16.
17. Stintzing G, Zetterström R. Cow's milk allergy, incidence and pathogenetic role of early exposure to cow's milk formula. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 383-7.
18. Strobel S. Dietary manipulation and induction of tolerance. *J Pediatr* 1992; 121: S74-9.
19. Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants. *Acta Paediatr* 1996; Suppl 414.
20. Saarinen K, Juntunen-Backman K, Järvenpää A-L et al. Early feeding of cow's milk formula – a risk for cow's milk allergy. ESPGAN abstracts. *JPGN* 1997; 24: 461.
21. Vandenplas Y. Myths and facts about breastfeeding: does it prevent later atopic disease? *Acta Paediatr* 1997; 86: 1283-7.
22. Jarrett EEE, Haig DM, McDougall W, McNulty E. Rat IgE production II. Primary and booster reagenic antibody responses following intradermal or oral immunization. *Immunology*; 1976; 30: 671-3.
23. Foucard T. Development of food allergies with special reference to cow's milk allergy. *Pediatrics* 1985; 75(Suppl): 177-81.
24. Strobel S. Mechanisms of tolerance *Allergy* 1995; 50 (Suppl 20): 18-25.
25. Hanson DG. Ontogeny of orally induced tolerance to soluble proteins in mice I. Priming and tolerance in newborns. *J Immunol* 1981; 127: 1518-24.
26. Schwartz RH, Kubicka M, Dreyfuss EM, Nikaein A. Acute urticarial reactions to cow's milk in infants previously fed breast milk or soy milk. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1987; 1: 81-93.
27. Gustafsson D, Lowhagen T, Andersson K. Risk of development of atopic disease after early feeding with cow's milk based formula. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1008-10.
28. Savilahti E, Tuomikoski-Jaakkola P, Jarvenpaa AL, Virtanen M. Early formula feeding vs breast milk feeding in premature infants is associated with less atopy during 10 years of life. *JPGN* 1991; 13: 317.
29. Strobel S, Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice. *Pediatr Res* 1984; 18: 588-94.
30. Kay AB, Lessof MH. Allergy. Conventional and alternative concepts (A report of the royal college of physicians. Committee on clinical immunology and allergy). *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (suplem 3).
31. Moneret-Vautrin DA. Food allergy: present problems and perspectives. In: Godard Ph, Bousquet J, Michel FB, eds. *Advances in allergy and clinical immunology (Proceedings of the XVth European congress of allergology and clinical Immunology 1992)*. Lancs, The Parthenon Pub 1992; 473-83.
32. Hakin EA, Hide DW et al. Prevalence of allergic disorders and sensitization to common allergens at age four years. (ESPACI) *Pediatr Res* 1994; 36: 55.
33. ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae. *Acta Paediatr* 1993; 82: 314-19.
34. Burks AW, Sampson HA. Diagnostic approaches to the patient with suspected food allergies. *J Pediatr* 1992; 121: S64-S71.
35. Hakin EA, Hide DW et al. Prevalence of allergic disorders and sensitization to common allergens at age four years. (ESPACI) *Pediatr Res* 1994; 36: 55.
36. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of CMA in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Expert Allergy* 1993; 23: 124-31.
37. Cantani A, Ragno V, Businco L. Natural history of IgE mediated food allergy in fully breast-fed babies. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 2: 131-4.
38. Goldman AS, Anderson DW, Sellars WA, Saperstein S, Knicker WT, Halpern S. Milk allergy. I – Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. *Pediatrics* 1963; 32: 425-43.
39. Hill DJ, Duke AM, Hosking CS, Hudson IL. Clinical manifestations of cow's milk allergy in childhood. II. The diagnostic value of skin tests and RAST. *Clinical Allergy* 1988; 18: 481-90.
40. Savilahti E, Tainio VM, Salmenpera L et al. Low colostral IgA associated with cow's milk allergy. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 1207-13.
40. Mowat AM. The regulation of immune responses to dietary protein antigens. *Immunology Today* 1987; 8: 93-98.
41. Stokes CR, Newby TJ, Bourne FJ. The influence of oral immunization on local and systemic immune responses to heterologous antigens. *Clin Exp Immunol* 1983; 52: 399-406.