

ALERGIA ALIMENTARĂ ÎN PRIMELE 6 LUNI DE VIAȚĂ – CONSIDERAȚII CLINICE

Dr. Mirela Ionela Stocklosa¹, Asist. Univ. Dr. Irina Dijmărescu^{2,3},
Conf. Dr. Gabriela Leșanu^{2,3}, Șef Lucr. Dr. Cristina Becheanu^{2,3},
Șef Lucr. Dr. Daniela Păcurar^{2,3}, Prof. Dr. Coriolan Ulmeanu^{2,3}

¹Spitalul Clinic „Dr. Ion Cantacuzino“, București, România

²Spitalul de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București, România

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București, România

ABSTRACT

Introducere. Alergia alimentară este în creștere la nivel global, majoritatea având debutul cel mai frecvent în primii ani de viață. Alergia la proteinele din laptele de vacă (APLV) reprezintă principala formă de alergie la sugar. Manifestările clinice ale APLV sunt nespecifice și pot fi cutanate, digestive, respiratorii sau sistemice. Gold standard-ul de diagnostic este testul de provocare orală, iar dieta de excludere a alimentului alergizant reprezintă tratamentul alergiei.

Material și metodă. În perioada iunie 2014-decembrie 2017, am efectuat un studiu prospectiv în care au fost incluși 179 de sugari internați în clinica de Pediatrie a SCUC „Grigore Alexandrescu“ cu simptome sugestive de alergie alimentară cu debut sub vârsta de 6 luni.

Rezultate. Grupul final de studiu a fost alcătuit din 161 de sugari, 18 cazuri fiind infirmate. 95% dintre sugari au avut alergie la proteinele din laptele de vacă. Vârsta medie a sugarii la debutul simptomelor a fost de 2,3 luni. 27,2% dintre sugari au avut simptomatologie cu debut acut de tip urticarie acută generalizată formă moderat-severă și edem Quinke (angioedem). 2/3 dintre sugarii incluși în studiu au prezentat manifestări clinice tardive ale APLV, majoritatea simptomelor fiind gastro-intestinale: vărsături (32,3%), refuzul alimentației (30,4%), scaune cu sânge (27,3%) și spor ponderal nesatisfăcător (34,1%). Aproximativ o treime dintre sugari au avut asociat reflux gastro-esofagian, formele fiind de obicei moderat-severe, neresponsive la terapia inițială. 48% dintre sugari au avut alergie IgE mediată la proteina laptelui de vacă, iar restul de 52% au fost alergici cu mecanism nonIgE. Doar 41% dintre sugarii din lot erau alimentați exclusiv la sân la vârsta de 3 luni, dintre aceștia o treime având reacție alergică acută la introducerea formulei de lapte praf. Reintroducerea proteinelor din laptele de vacă după excluderea terapeutică s-a realizat în medie la 9,6 luni pentru sugarii exclusiv alimentați la sân și la 13 luni pentru cei care au fost alimentați artificial de la naștere.

Concluzii. Diagnosticul alergiei alimentare la sugar presupune un grad ridicat de suspiciune din partea pediatrului, având în vedere că tabloul clinic este dominat de manifestările gastro-intestinale, care sunt nespecifice și, totodată, cu mecanism imun nonIgE. Alimentația în primele luni de viață are un impact important în afecțiunile alergice.

Keywords: sugar, alergie la proteinele din laptele de vacă, reacții alergice acute și tardive, manifestări digestive

INTRODUCERE

Alergia alimentară a devenit o problemă de sănătate publică întrucât prevalența acestei afecțiuni este în creștere la nivel global. Majoritatea alergiilor alimentare au debutul cel mai frecvent în primii ani de viață.

La sugari, cea mai frecventă alergie alimentară este alergia la proteinele din laptele de vacă (APLV) [1,2]. Această alergie afectează 1,9-4,9% dintre sugari [3], iar incidența acesteia printre sugarii alăptați este de 0,5% [4].

Acest tip de alergie alimentară apare ca rezultat al reacțiilor de hipersensibilitate induse de proteinele din laptele de vacă și sunt reacții care apar din cauza alterării toleranței imune la acești antigeni alimentari. Evenimentele au caracter reproductibil, apar după expunerea la aceste proteine și au ca mecanism de producere o sensibilizare imunologică IgE, nonIgE mediată sau mixt [1]. Cele mai frecvente antigene care produc APLV sunt proteinele din lactoser (α -lactoglobulina, β -lactoglobulina) și cazeina (în special fracțiunile α s1-cazeina, α s-2 cazeina, β cazei-

na și κ -cazeina). S-a observat că sugarii cu forme persistente ale APLV au IgE specifice pentru α s-1 cazeină și β -cazeină [5]. Cunoașterea mecanismului alergiei este importantă întrucât acesta este factor de prognostic în evoluția alergiei. S-a observat că alergiile nonIgE mediate se remit mai repede decât cele mediate IgE.

Simptomele apar frecvent în primul an de viață. Manifestările clinice ale APLV sunt nespecifice, având răsunset la nivel cutanat, digestiv, respirator sau sistemic. În raport cu momentul ingerării alimentului alergizant și momentul apariției reacției alergice, manifestările clinice se pot încadra în reacții acute care apar de la câteva minute până la 2 ore de la ingestie și reacții tardive în care simptomatologia debutează după 2 ore de la ingestie până la 48 ore, chiar o săptămână [6]. Reacțiile imediate sunt reacții mediate prin mecanism IgE. Reacțiile anafilactice reprezintă 1-2% dintre cazuri [7].

Manifestările digestive au adesea mecanism de producere nonIgE. În cadrul acestor alergii, au fost descrise mai multe forme clinice cu evoluție și prognostic diferit (tabel 2).

Un aspect important de luat în considerare în APLV este refluxul gastro-esofagian. Refluxul gastro-esofagian (RGE) este o tulburare de motilitate frecvent întâlnită la sugar, afectând până la 10% dintre sugari. De asemenea, formele severe de RGE au APLV [16].

De multe ori, la sugar, istoricul, manifestările clinice nespecifice și examenul clinic nu sunt suficiente

pentru stabilirea diagnosticului de APLV. Alergiile alimentare se caracterizează printr-o mare variabilitate fenotipică. Investigațiile paraclinice in vitro (dozarea serică a IgE specifice) sau in vivo (teste cutanate de tip prick) nu oferă un diagnostic cert. Valori pozitive ale acestor teste indică sensibilizare la proteinele din laptele de vacă și mecanismul imun mediat al alergiei. Un test negativ nu infirmă alergia. Sugarii cu manifestări digestive au adesea IgE la proteinele laptelui de vacă (IgEplv) negative. Gold standardul de diagnostic al alergiei la proteinele din laptele de vacă este testul de provocare orală după o perioadă de excludere a proteinelor din laptele de vacă din dieta sugarului.

Tratamentul APLV constă în excluderea proteinelor laptelui de vacă (sub formă de formulă de lapte, iaurt, brânză, unt) din dieta sugarului și/sau a mamei (pentru cei alăptați exclusiv).

Prognosticul APLV este bun, majoritatea copiilor își redobândesc toleranța imună.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada iunie 2014-decembrie 2017, am efectuat un studiu prospectiv în care am inclus sugari internați în Clinica de Pediatrie a SCUC „Grigore Alexandrescu” cu simptome sugestive de alergie alimentară.

Au fost selecționați 179 de sugari cu vârsta sub 6 luni care au prezentat simptome sugestive de alergie alimentară. Aceștia au fost examinați clinic, s-au efectuat investigații paraclinice și au fost monitorizați după introducerea dietei de excludere. În fișa de mo-

TABEL 1. Manifestări clinice acute și tardive ale alergiei alimentare [8]

Simptome cutanate	Manifestări clinice imediate IgE mediate	Urticaria Angioedem Sindrom alergie orală
	Manifestări clinice tardive nonIgE mediate	Dermatită atopică Dermatită herpetiformă Dermatită de contact
Simptome digestive	Manifestări clinice acute IgE mediate	Greață, vărsături, dureri abdominale, diaree
	Manifestări clinice tardive nonIgE mediate	Vărsături, regurgitații, refuzul alimentației, scaune diareice, scaune cu sânge, constipație, colici/agitație, dureri abdominale, constipația, eșecul creșterii
Simptome respiratorii	Manifestări clinice acute IgE mediate	Rino-conjunctivită Tuse Wheezing
	Manifestări clinice tardive	Rinoree Tuse cronică Wheezing
Anafilaxia	Reacție acută sistemică severă	Debut la câteva minute de la ingestie cu eritem, prurit, angioedem Dispnee, stridor, wheezing Hipotensiune Hipotonie Sincopa

TABEL 2. Forme clinice ale alergiilor alimentare după mecanismul de producere [9]

Mecanism alergie	Forma clinică	Caracteristici	Prognostic
Alergii alimentare IgE mediate	Urticaria acută Angioedem		
Alergii nonIgE mediate	Enteropatia indusă de proteinele alimentare	- debut în primele luni de viață - diaree cronică și eșecul creșterii - uneori asociază anemie ușoară-moderată și hipoproteinemie - tabloul clinic se aseamănă cu cel din boala celiacă	Se remite în 1-2 ani [11,12]
	Proctocolita indusă de proteinele alimentare	- debut în primele luni de viață (vârsta medie 2 luni) [10] - scaune cu sânge și mucus - stare generală bună - nu apar simptome sistemice - creșterea ponderală normală	Majoritatea sugarilor își redobândesc toleranța imună la vârsta de 12 luni [13]
	Sindromul enterocolitei induse de proteinele alimentare (SEIPA)	-debut <9 luni - vărsături profuze, repetitive, adesea asociate cu diaree, care determină deshidratare acută și scădere în greutate - poate mima tabloul clinic de sepsis	Prognosticul e variabil în diverse studii: remiterea la vârsta de 2 ani în 35% dintre cazuri [14] și până la 90% dintre cazuri [15] la 5 ani
Alergii mecanism mixt	Esofagita eozinofilică	- debut la orice vârstă - afectează predominant sexul masculin - vărsături, regurgitații, refuzul alimentației, disfagie, dureri abdominale, impactarea alimentelor, eșecul creșterii - necesită confirmare histologică	- evoluție cronică - complicații: stricturi/stenoze, tulburări de motilitate
	Gastrita eozinofilică Dermatita atopică		

nitorizare au fost incluse date demografice, antropometrice, antecedente heredo-colaterale, antecedente personale fiziologice și patologice, semne și simptome la debut, parametrii paraclinici (IgEplv, nivelul hemoglobinei, eozinofilele, imunograma). Monitorizarea a fost realizată la 1 lună, 3 luni, 6 luni, 9 luni, 12 luni, 18 luni și 2 ani. Datele au fost prelucrate statistic în Microsoft Excel și SPSS. S-a utilizat testul chi-pătrat pentru comparații statistice (considerându-se valori semnificative pentru $p < 0,05$) și testele Kolmogorov-Smirnov și Shapiro-Wilk pentru evaluarea distribuției normale a datelor.

REZULTATE

În urma investigațiilor paraclinice, a evoluției sub dieta de excludere și a rezultatului testului de provocare, APLV a fost infirmată în cazul a 18 sugari. Grupul final de studiu a fost alcătuit din 161 de sugari cu alergie alimentară cu vârsta sub 6 luni la debutul simptomatologiei. Majoritatea pacienților au provenit din mediul urban, raportul mediului de viață urban și rural fiind de 4:1.

În grupul de studiu, 47% au fost sugari de sex masculin, iar 53% au fost sugari de sex feminin. Vârsta medie a sugarilor la debutul simptomelor a fost de 2,3 luni, cu o deviație standard de 1,6 luni. Vârsta medie la diagnostic a fost 4,5 luni. Durata medie de la debutul simptomelor până la diagnostic a fost de 2,1 luni, cu deviație standard de 3,8 luni.

În lotul studiu, doar 16% dintre sugari aveau un istoric de boli alergice în familie.

Principala alergie alimentară în grupul de studiu a fost alergia la proteinele din laptele de vacă (95%), restul sugarilor având reacții alergice ca urmare a consumului de alimente alergizante de către mamă (în special pește și alune).

În grupul de studiu, tabloul clinic a fost dominat de simptomele de la nivel cutanat și digestiv. Cele mai frecvente au fost manifestările gastro-intestinale (vezi figura 1). Am înregistrat doar 6 cazuri de sugari cu alergie alimentară și cu afectare respiratorie de tip wheezing recurent (aproximativ 3% dintre sugari). În lotul studiu, nu s-au înregistrat reacții anafilactice la această grupă de vârstă.

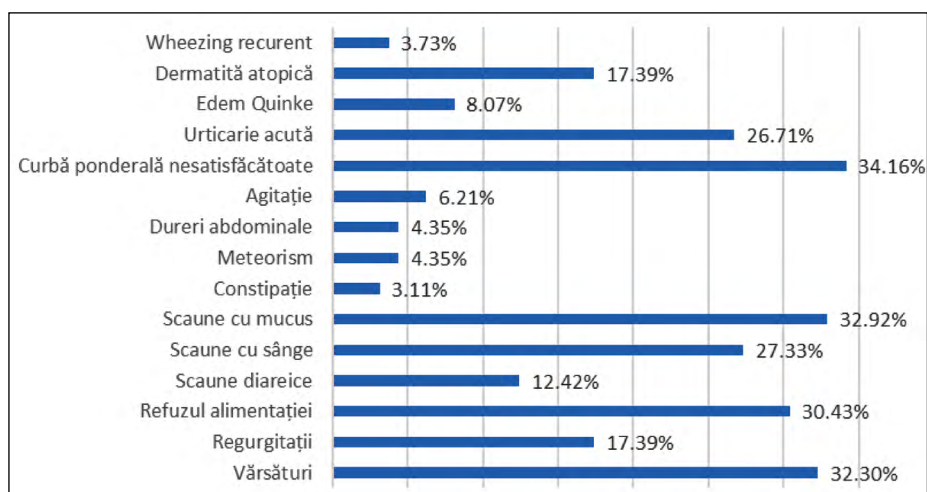


FIGURA 1. Manifestările clinice ale alergiei alimentare la sugar

27,2% dintre sugarii incluși în studiu au prezentat simptomatologie cu debut acut, în primele 2 ore după ingestia alimentului alergizant. Simptomatologia care a predominat în cazurile de alergie cu debut rapid a fost reprezentată de manifestările cutanate de tip urticarie acută generalizată formă moderat-severă (27%) și edem Quinke (angioedemul) în proporție de 8%.

2/3 dintre sugarii incluși în studiu au prezentat manifestări clinice tardive ale APLV, majoritatea simptomelor fiind gastro-intestinale. Principalele acuze pentru care s-au prezentat în clinică au fost vărsăturile (32,3%), refuzul alimentației (30,4%), regurgitațiile (17,3%), scaune cu sânge (27,3%), scaune cu mucus (32,9%), diareea (12,4%) și spor ponderal nesatisfăcător (34,1%). Particularitățile acestor simptome au fost recurența și persistența. Am observat o corelație statistică între reacțiile alergice tardive și simptome precum regurgitațiile, refuzul alimentației, scaune cu sânge, scaune cu mucus și curba ponderală nesatisfăcătoare ($p = 0,03$, respectiv $p = 0,01$, respectiv $p = 0,005$, respectiv $p = 0,001$, respectiv $p = 0,025$).

La această categorie de vârstă, refluxul gastro-esofagian (RGE) a fost prezent la aproximativ 28% dintre sugarii cu APLV și are semnificație înalt statistică în grupul sugarilor cu manifestări tardive ale alergiei ($p = 0,01$). Trebuie precizat că formele de RGE asociate au fost moderat-severe, obiectivate prin efectuarea examenului radiologic cu substanță de contrast, nerresponsive la tratamentul specific inițial.

Din punct de vedere paraclinic, 48% din sugari au avut alergie IgE mediată la proteina laptelui de vacă, iar restul de 52% au fost alergii cu mecanism nonIgE. Am căutat corelații între manifestările clinice grupului de studiu și valoarea IgE specific pentru proteina din laptele de vacă. Am observat o frecvență înalt statistică mai mare a scaunelor cu sânge în rândul

pacienților cu IgE specifice negative, respectiv o frecvență înalt statistică mai mare a manifestărilor clinice acute (angioedem, urticarie) în rândul pacienților cu rezultate ale IgE specifice pozitive. De asemenea, wheezing-ul recurent s-a corelat statistic cu prezența IgE specifice la proteina din laptele de vacă.

Doar 41% dintre sugarii din lot erau alimentați exclusiv la sân la vârsta de 3 luni, restul de 59% fiind alimentați mixt sau artificial. În cadrul studiului, s-au diferențiat 19 sugari exclusiv alăptați care au avut reacție alergică acută la introducerea formulei de lapte praf (aproximativ 43% dintre cei raportați cu reacții acute). Prezența în alimentația sugarului a unei formule de lapte praf s-a corelat cu APLV cu manifestări tardive ($p = 0,009$). 83% dintre sugari nu erau diversificați la momentul debutului alergiei.

În evoluție, doar 7% dintre sugarii din studiu au asociat și alte alergii alimentare documentate clinic și paraclinic cu ajutorul testelor serologice specifice. Principalele alimente alergizante au fost oul, grâul, alunele și soia.

Durata medie a a dietei de excludere a fost de 11,7 luni, iar 8% dintre sugari au necesitat prelungirea terapiei peste 2 ani de urmărire. Reintroducerea proteinelor din laptele de vacă după excluderea terapeutică s-a realizat în medie la 9,6 luni pentru sugarii exclusiv alimentați la sân și la 13 luni pentru cei care au fost alimentați artificial de la naștere. Distribuția variabilei care a evaluat durata dietei de excludere nu a avut o distribuție normală, motiv pentru care am aplicat testul nonparametric Mann-Whitney U pentru a cerceta dacă există o diferență între sugarii alimentați natural și sugarii alimentați mixt sau artificial. Am constatat că durata de redobândire a toleranței imune nu a fost influențată statistic de tipul de alimentație.

DISCUȚII

În grupul studiat, principala alergie alimentară la sugar a fost alergiile la proteinele din laptele de vacă, ceea ce este în conformitate cu datele existente în prezent în studiile pentru alergii alimentare la vârstă pediatrică [1,2]. Vârsta medie la debut a fost de 2,3 luni, iar la diagnostic de aproximativ 4,5 luni. Această diferență este explicată atât prin simptomatologia nespecifică a alergiilor alimentare în perioada de sugar (regurgitații, vărsături, curbă ponderală nesatisfăcătoare), cât și prin predominanța reacțiilor tardive în lot.

Antecedentele heredo-colaterale pentru alergii nu au avut o pondere semnificativă în grupul de studiu, fapt care, în practică, scade indicii de suspiciune pentru APLV din partea pediatrului.

Tabloul alergiilor alimentare la sugar este polimorf. Manifestările cutanate apar în 50-70% dintre cazuri, 50-60% dintre sugari dezvoltă simptome digestive, iar reacțiile respiratorii apar în 20-30% dintre cazuri [17]. O treime dintre sugarii din grupul de studiu au prezentat reacții alergice cu debut imediat cu manifestări predominant cutanate (27% versus 50-70% în literatură). Această diferență este explicată de faptul că studiul a fost realizat într-un spital de urgență pentru copii, unde criteriul de internare este reprezentat de gradul de severitate, cazurile cu manifestare cutanată din clinică fiind urticariile acute moderat-severe și angioedemul.

Sugarii incluși în lot au prezentat în 73% dintre cazuri reacții alergice tardive având ca principală formă de manifestare simptomele digestive, rezultate apropiate celor existente în studii. Manifestările digestive sunt nespecifice, ceea ce duce la o veritabilă provocare în identificarea sugarilor cu APLV. Din pleiada de simptome gastro-intestinale, doar prezența scaunelor cu sânge la sugarii din grup a fost un marker al alergiilor la proteina din laptele de vacă nonIgE mediată cu manifestări digestive, rezultat conform cu datele existente în literatura de specialitate.

Studiile au evidențiat că 40-50% dintre copiii cu reflux gastro-esofagian prezintă APLV [18]. În acest studiu, am observat că aproximativ o treime dintre sugari au prezentat reflux gastro-esofagian, însă formele clinice sunt de obicei moderat-severe, nerresponsive la terapia inițială. Această asociere între cele două afecțiuni trebuie cunoscută pentru facilitarea unui diagnostic rapid al alergiilor alimentare la proteina laptelui de vacă.

Am constatat că, în grupul de studiu, mai puțin de jumătate dintre sugari erau alimentați exclusiv natu-

ral, majoritatea fiind alimentați mixt sau artificial. Doar 8% dintre sugari au necesitat prelungirea terapiei de excludere peste 2 ani. Studiile realizate pe baza evoluției naturale a APLV raportează diferit redobândirea toleranței imune la proteinele din laptele de vacă: primele studii de cohortă au evidențiat că durata APLV este de aproximativ 1 an [11], însă date mai recente au obiectivat o rată de remitere a alergiilor mult mai lentă – aproximativ 50% la vârsta de 1 an, la 3 ani, 75% dintre copii devin toleranți la proteinele din laptele de vacă, iar 90% dintre copii și-au depășit alergiile la 6 ani [19].

Durata perioadei de excludere a fost mai mică în rândul celor alăptați, comparativ cu cei alimentați artificial de la naștere, diferență care nu a avut semnificație statistică în studiul nostru. Astfel, putem afirma că în acest studiu durata de redobândire a toleranței imune la proteinele din laptele de vacă nu a fost influențată semnificativ statistic de tipul de alimentație. În ultimele două decenii, atenția specialiștilor s-a focalizat asupra intervențiilor nutriționale care se pot realiza pentru prevenția alergiilor alimentare la copil. Alimentația naturală este pilonul central în managementul alergiilor alimentare. Alergiile la proteinele din laptele de vacă au o incidență mai mică în rândul sugarilor exclusiv alăptați [4]. De asemenea, durata alimentației exclusive la sân influențează riscul bolilor alergice [20-22]. Însă trebuie amintit că numeroase studii au arătat o preocupare deosebită pentru prevenția alergiilor alimentare, ghidurile actuale europene recomandând utilizarea formulelor HA pentru prevenția alergiilor la proteina laptelui de vacă la sugarii cu risc documentat crescut de alergii, atunci când alăptarea nu este posibilă [23,24].

CONCLUZII

Diagnosticul alergiilor alimentare la sugar presupune un grad ridicat de suspiciune din partea pediatrului, având în vedere că tabloul clinic este dominat de manifestările gastro-intestinale care sunt nespecifice și, totodată, cu mecanism imun nonIgE. Răspunsul la dieta de excludere și testul de provocare orală rămân principalele modalități de evaluare a sugarilor. Prevenția alergiilor la proteinele din laptele de vacă la sugarii cu istoric atopic care necesită completare se realizează prin administrarea formulelor de lapte hipoalergenice. Alimentația în primele luni de viață are un impact important în afecțiunile alergice.

REFERENCES

1. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:594-602.
2. Rona RJ, Keil T, Summers C et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:638-46.
3. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J, Compalati E, Ebisawa M et al. World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010;3:57-161.
4. Host A, Husby S, Østerballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr Scand.* 1988; 77:663-670.
5. Vila L, Beyer, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1599-1606.
6. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele F.M, Staiano A, Schappi MG, Vandenplas Y. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee Practical guidelines. *JPGN.* 2012;55:221-229.
7. Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:133-138.
8. Host A, Halken S. Approach to feeding problems in the infant and young children. *Pediatric Allergy.* 2016;371-376.
9. Gupta RS. Pathophysiology and symptoms of food allergy and anaphylaxis. *Pediatric Food Allergy.* 2020;17-29.
10. Leonard SA. Non-IgE-mediated adverse food reactions. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(12):84.
11. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological, and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994;5:1-136.
12. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratut T, Martelli A, Restani P. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: The Milan Cow's Milk Allergy Cohort Studt. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:166-173.
13. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 (Suppl.):S58-60.
14. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Spergel JM. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:343-9.
15. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:647-53.
16. Nielsen RG et al. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:383-91.
17. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:S87-S94.
18. Ho MH, Wong WH, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy and Immunol.* 2014;46:225-40.
19. Host A, Halken S, Jacobsen HP et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(suppl 15):23-8.
20. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: Prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995;346:1065-1069.
21. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45:520-527.
22. Snijders BE, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, Mommers M, Kummeling I, Penders J, van Ree R, van den Brandt PA. Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA study). *J Pediatr.* 2007;151:347-351.
23. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, Hoffmann U, Reinhardt D, Grubl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Koletzko S, Berdel D; GINIplus study group. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:1565-1573.
24. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, Eigenmann PA, Grimshaw KE, Høst A, Lack G, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Panesar S, Prescott S, Roberts G, de Silva D, Venter C, Verhasselt V, Akdis AC, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014;69:590-601.