

Alergia a alimentos y aditivos

Dra. [Paola Toche P.](#)

Centro de Alergias Hosp. Clínico U. de Chile,
Clínica Las Condes

Resumen

La alergia alimentaria representa la primera expresión clínica de la atopia durante la vida. Posteriormente se pueden sumar manifestaciones respiratorias como el asma y la rinitis. A este continuo de enfermedades se le ha denominado marcha atópica (1). En los últimos años se ha reportado un aumento significativo en frecuencia y severidad de la alergia alimentaria (23).

La Alergia Alimentaria (AA) se define como un conjunto de manifestaciones clínicas ligadas a una respuesta inmunológica frente a un alérgeno alimentario (4, 5). Esta reacción inmunológica es generalmente mediada por inmunoglobulina E (IgE) o por células, sin embargo, otros mecanismos inmunológicos pueden estar involucrados (6).

Es importante distinguir que una reacción adversa a alimentos puede deberse a una alergia alimentaria en la cual están involucrados mecanismos inmunológicos de hipersensibilidad, o deberse a intolerancia alimentaria en la cual subyacen diversos mecanismos no inmunológicos.

Intolerancia alimentaria

La intolerancia alimentaria se define como cualquier reacción adversa atribuida a algún alimento o sus aditivos en la cual NO subyace ningún mecanismo inmunológico. Dentro de los efectos asociados a la intolerancia alimentaria distinguimos:

Los efectos tóxicos de un alimento, los cuales están ligados a éste o a un contaminante del alimento (ej.: histamina en el pescado scombroid), éstos ocurren en cualquier individuo.

Las intolerancias alimentarias que dependen de la susceptibilidad del individuo, como es el caso de los déficit enzimáticos (ej: la intolerancia a la lactosa).

Las pseudoalergias alimentarias, que corresponden probablemente a la mayoría de las reacciones adversas a alimentos. Se relacionan, en algunos casos, con una disfunción en la enzima diamino oxidasa presente en la mucosa intestinal y responsable de la metabolización de la histamina. La manifestación clínica se evidencia frente a un consumo excesivo de alimentos ricos en histamina y otras aminas biógenas (plátano, espinacas, atún, salsa de tomate, etc.). Otro mecanismo de pseudoalergia alimentaria es el consumo de alimentos que producen liberación inespecífica de histamina como el chocolate, los camarones, etc. (4, 7).

Las intolerancias a los aditivos constituyen un grupo de manifestaciones cuyo mecanismo no se conoce del todo, algunas estarían relacionadas con mecanismos inmunoglobulina E (IgE) dependientes, otras con reacciones farmacológicas (ejemplo interferencia con el metabolismo del ácido araquedónico) o alteraciones que ejercerían sobre el sistema neurovegetativo.

Efectos adversos asociados a alimentos

Alérgicos.

Mediado por IgE.

Mediado por linfocitos.

Otros mecanismos.

No alérgicos.

Efectos tóxicos del alimento.

Intolerancia alimentaria.

Pseudo alergia alimentaria.

Intolerancia a aditivos.

Epidemiología de la alergia alimentaria

La percepción de la prevalencia de la alergia alimentaria (AA) es a menudo sobrestimada por la población general, llegando a cifras de 25 a 33% según los diferentes estudios basados en encuestas realizados en E.E.U.U. e Inglaterra respectivamente (8, 9). Un estudio realizado en Chile mostró que la percepción de la AA en población pediátrica alcanza el 38,5% (10). Sin embargo, su real prevalencia diagnosticada por test de provocación oral es mucho menor. La AA se manifiesta principalmente durante la infancia. Estudios realizados en E.E.U.U. muestran que la prevalencia de la AA alcanza un 8% en la población infantil menor de dos años (6, 11, 12). La frecuencia de los alérgenos involucrados varía con la edad del niño y los hábitos alimentarios de la población estudiada. Dentro de los alérgenos alimentarios de la infancia distinguimos el huevo, la leche, el maní, el trigo, la soya y el pescado.

Se ha estimado que un 2.5 % de los niños presentan una alergia a la proteína de leche de vaca durante el primer año de vida. La AA remite en aproximadamente el 80% de estos niños a los cinco años. Sin embargo, cuando la alergia a la proteína de leche de vaca está mediada por IgE (60% de los casos), ésta tiende a persistir hasta la segunda década de la vida en un 25% y a adquirir otras alergias alimentarias en un 35% (13). El alérgeno alimentario más prevalente durante la infancia es el huevo, alcanzando un 31 % del total de las AA. Su prevalencia en población infantil general alcanza un 1,3% (14). Sin embargo, el maní sería el principal alérgeno en niños mayores de tres años. La severidad de las reacciones debidas al maní lo hacen un alérgeno preponderante (15).

En adultos la prevalencia de la AA sería menos frecuente. En E.E.U.U. alcanza un 2% (12) y en Francia se ha estimado su prevalencia general de entre un 2,1 y 3,8% (16). Los alérgenos involucrados varían ampliamente según la población estudiada: en Francia el grupo de las rosáceas (manzana, durazno, pera, etc.), el grupo de las ombelíferas (apio, zanahoria, perejil, etc.) las frutas y verduras del grupo que cruza con el látex (palta, kiwi, plátano, pimentón, etc.), el maní y otros frutos secos, y el huevo constituyen los principales alérgenos (17). Por otra parte en E.E.U.U. el maní, el pescado, los crustáceos y otros frutos secos dan cuenta aproximadamente del 85% de las alergias alimentarias (11).

Los aditivos alimentarios constituyen a menudo fuente de sospecha en reacciones alimentarias. Sin embargo, su real prevalencia se desconoce y se ha estimado en 0,03 a 0,15%. Los aditivos alimentarios son diversos entre los que destacan los colorantes azoicos (tartrazina, rojo de cochenilo), los sulfitos (E220 a E228), los nitritos (E249 a E252) etc. El mecanismo por el cual producen las reacciones son poco claros, en algunos casos sería mediado por IgE y en otras se trataría de una intolerancia.

Las especies también pueden producir alergia alimentaria, se ha estimado que representan el 6,4% de la AA en adultos (18).

Fisopatología de la alergia alimentaria

La mucosa intestinal está sometida fisiológicamente a agresiones antigénicas de origen alimentario o infecciosos. Esta mucosa posee mecanismos fisiológicos de defensa de tipo no inmunológicos como el epitelio columnar recubierto de glicocalix, las microvellosidades del intestino, las *tight junctions* de los enterocitos, la peristalsis intestinal, las enzimas digestivas y la acidez gástrica. Además existen mecanismos inmunológicos como la presencia de inmunoglobulina A (IgA) secretora en el lumen intestinal y el sistema monocito-macrófago (4, 11).

Los alérgenos alimentarios que ingresan a nuestro organismo son generalmente glicoproteínas de origen animal o vegetal que el organismo puede tolerar gracias al tejido linfóide asociado a la mucosa digestiva o GALT (9).

El intestino tiene la capacidad de responder a estímulos infecciosos y de no reaccionar frente a los antígenos alimentarios que atraviesan la mucosa intestinal, lo que es considerado como un fenómeno activo denominado *tolerancia oral* (11). En este proceso existiría una inducción de linfocitos T anérgicos, delección de linfocitos T reactivos y generación de linfocitos T supresores.

Para que el organismo sea capaz de discriminar entre las noxas y los alimentos (los cuales debe tolerar), se ha postulado que existe un procesamiento antigénico diferente para cada tipo de estímulo, a cargo de células distintas. Así, en modelos animales se ha observado que las células M serían las responsables del procesamiento de los antígenos infecciosos y las células intestinales epiteliales (actuando como células presentadoras de antígeno no profesionales) procesarían los antígenos alimentarios induciendo un estado de no respuesta (11, 13, 19).

Los linfocitos T supresores presentes en el epitelio son secretores de grandes cantidades de factor transformante beta, citoquina supresora, que además induce el swicht de linfocitos B hacia la producción de inmunoglobulina A. Además, estos linfocitos producirían otras citoquinas que jugarían un rol en el quiebre de la tolerancia y en la inducción de hipersensibilidad tales como el interferón gamma y la interleuquina 2 (T helper tipo 1 o Th 1) y la interleuquina 4 (T helper tipo 2 o Th2) (19).

Cuando las respuestas Th2 predominan, se desarrollan mecanismos inmunológicos de hipersensibilidad dependientes de IgE. Esta se une a los receptores de alta afinidad de los mastocitos y basófilos y sobre los receptores de baja afinidad de los linfocitos B, monocitos, macrófagos y células de Langerhans.

El entrecruzamiento de dos IgE específicas para el alérgeno determinado conlleva a la degranulación de mastocitos y basófilos y a la liberación de mediadores preformados como la histamina y la síntesis de novo de mediadores como los citoquinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas (PAF) y prostaglandinas.

Los efectos de la histamina son los responsables de las manifestaciones de tipo inmediato de la alergia IgE dependiente como el prurito, urticaria, edema de Quinke, conjuntivitis, rinitis y shock anafiláctico. En un segundo tiempo la síntesis de los metabolitos derivados del ácido araquedónico, el influjo de células inflamatorias como linfocitos y eosinófilos y la liberación de citoquinas junto a otros mediadores celulares dan cuenta de la fase tardía de la inflamación.

Sin embargo, en otras manifestaciones de AA tales como la dermatitis atópica y

patología gastrointestinal (enteritis eosinofílica y otras enteropatías) los mecanismos inmunes subyacentes no están del todo claro. En el caso de la dermatitis atópica se observa una coexistencia de mecanismos mediados por IgE y por células. Por otra parte en el caso de algunas enteropatías se describe un predominio franco de respuestas influenciadas por citoquinas Th1 con infiltración celular de predominio eosinofílica (11, 19).

Factores asociados a la alergia alimentaria

Es importante destacar que existen factores que favorecen la AA tales como la inmadurez e hiperpermeabilidad del tubo digestivo inducida por infecciones, AINES o alcohol (20, 21). Asimismo, otros medicamentos pueden potenciar y agravar las reacciones inmunoalérgicas como los betabloqueadores (22) y los inhibidores de la enzima convertidora (23). Se ha observado que la introducción temprana de alimentación sólida en los niños (24), el consumo reiterado y excesivo de algunos alimentos, especialmente en los adultos, puede favorecer la aparición de una AA. Algunos estudios han mostrado que la sensibilización a un alimento puede producirse *in útero* a partir del cuarto mes de embarazo, lo que explica las reacciones alérgicas en recién nacidos que no han tenido aún contacto con determinados alimentos (25). Por otro lado, numerosos estudios han demostrado un aumento de la alergia a la leche en niños que no recibieron lactancia materna (26).

El esfuerzo puede desenmascarar una AA que se manifiesta como anafilaxia alimentaria sólo si el paciente realiza ejercicio dos a cuatro horas después de ingerir el alimento. La incidencia de este cuadro parece ir en aumento. Se presenta generalmente en pacientes polínicos con rinitis o asma u otras manifestaciones de atopia. El mecanismo exacto involucrado en este cuadro se desconoce. Los alérgenos más frecuentemente involucrados son el trigo, el apio y los crustáceos (11).

Manifestaciones clínicas

Síntomas cutáneos

En la infancia están representados principalmente por la *Dermatitis atópica* que se manifiesta como un eczema de curso crónico y recurrente, pruriginoso, de distribución característica, en pacientes con antecedentes personales o familiares de atopia. El rol de la alergia alimentaria se ha establecido en un 30 a 60% de las dermatitis atópicas moderadas y severas (27). Otras manifestaciones son la *urticaria* aguda y el *angioedema*. Este último se caracteriza por un aumento de volumen no eritematoso ni pruriginoso que se presenta generalmente en labios y párpados, y que puede tener compromiso respiratorio por edema de laringe (28). Los alérgenos más frecuentemente involucrados durante la infancia son el huevo, el maní y la leche (27).

En adultos, el *síndrome oral* constituye la principal manifestación de AA. Este se caracteriza por prurito y/o edema de la mucosa (labios, faringe, úvula), se presenta generalmente frente a la ingesta de frutas o verduras crudos en pacientes alérgicos a pólenes de árboles o pastos. Esto es debido a la reactividad cruzada entre los alérgenos alimentarios y los inhalados. Ejemplo: las reacciones frente a la ingesta de apio o zanahoria en pacientes sensibilizados a las gramíneas.

La *urticaria* aguda por ingesta o contacto con algunos alimentos y el *angioedema* son frecuentes. Como se mencionó previamente los alérgenos involucrados varían según los hábitos alimenticios de cada país: en U.S.A los principales alérgenos son el maní, el pescado, los crustáceos (11), mientras que en Francia destacan el grupo de las rosáceas, las frutas y verduras del grupo que cruza con el látex, el grupo de las ombelíferas y el maní (17). Es importante destacar que la urticaria crónica (síntomas por más de seis semanas) es excepcionalmente causa de alergia alimentaria.

Síntomas gastrointestinales

La AA se puede manifestar como *reflujo gastroesofágico (esofagitis alérgica eosinofílica)* que se presenta, a menudo, en niños y adolescentes. La *gastroenteritis alérgica eosinofílica* se puede presentar a cualquier edad como una estenosis del píloro. Puede existir una eosinofilia periférica en un 50% de los casos.

La *enteritis inducida por proteínas de la dieta* (con edema e infiltración eosinofílica) puede presentarse en lactantes, generalmente antes de los tres meses, como sangramiento intestinal y se produce por hipersensibilidad a la leche de vaca o soya. En niños mayores el trigo y otros cereales son los principales alérgenos. En adultos se manifiesta como náuseas, dolor abdominal y vómitos secundario generalmente a la ingesta de crustáceos (13).

La *enteropatía inducida por proteínas de la dieta* (excluyendo la enfermedad celíaca) se caracteriza por una atrofia vellositaria e infiltrado mononuclear y eosinofílico del intestino. Se presenta los primeros meses de vida como diarrea y retraso de la curva pondoestatural. Los *cólicos infantiles* también se han asociado a AA.

Síntomas Respiratorios

La *rinoconjuntivitis* aislada es una manifestación rara de AA. Asimismo, el asma de origen alimentario es infrecuente.

Sin embargo, en pacientes con un asma preexistente un alimento puede desencadenar un *broncoespasmo* al consumir o inhalar éstos en un dos a ocho por ciento de los niños asmáticos (29).

El Síndrome de Heiner es una hemosiderosis poco frecuente causada por leche de vaca.

Síntomas generalizados

La *anafilaxia generalizada*, muchas veces entendida como *shock anafiláctico*, se caracteriza por compromiso multisistémico: mucocutáneo (urticaria y angioedema), respiratorio (broncoespasmo), gastrointestinal (náuseas, vómitos y/o diarrea) y cardiovascular (hipotensión y taquicardia). El shock anafiláctico representa el 25% de las manifestaciones de AA en el adulto, es muy poco frecuente en niños (28).

Más del 30% de los shock anafiláctico que llegan a los servicios de urgencia en E.E.U.U. son debidos a alimentos. Los casos fatales corresponden en más del 90% a maní y otros frutos secos (13).

Diagnóstico de alergia alimentaria

Anamnesis y Cuadro Clínico

Es fundamental para orientar el diagnóstico diferencial con muchas etiologías que pueden simular una alergia alimentaria (AA). Una vez descartadas otras causas, el interrogatorio debe dirigirse a la búsqueda de antecedentes atópicos, particularidades del régimen alimentario y caracterizar las reacciones inmediatas luego de ingerir un determinado alimento. Asimismo, es de vital importancia conocer si el paciente presenta una polinosis (sensibilización a algún polen) que puede explicar reacciones cruzadas con vegetales. La profesión debe siempre consignarse ya que puede ligarse a una sensibilización profesional como es el caso del látex en trabajadores del área de la salud y de industrias de la goma.

Las reacciones más frecuentemente asociadas a la AA son el síndrome oral, la urticaria, el angioedema y el shock anafiláctico en el adulto; y la dermatitis atópica, la urticaria, angioedema y síntomas gastrointestinales en los niños. En el examen físico es importante consignar estado nutricional, severidad de la dermatitis atópica mediante su pauta evaluativa de SCORAD (30); y asma y rinitis si están presentes como manifestación de la atopia asignándoles un score de severidad para cada uno.

Encuesta Alimentaria

Es importante familiarizarse con los hábitos alimentarios del paciente, con el fin de determinar frecuencia de consumo de ciertos alimentos, aditivos, ingestión de ciertos alérgenos enmascarados y determinar si existe una falsa alergia alimentaria ligada a un exceso en el consumo de aminas biógenas o de alimentos histaminoliberadores. Para ello el paciente debe anotar durante una semana todo lo que ingiere y la aparición de síntomas si estos se producen.

Tests cutáneos

a. Prick Test

Constituyen los test de referencia, son un elemento crucial en el diagnóstico de una AA (después del interrogatorio). Los alimentos a evaluar en los prick test se realizan en función de la edad, la historia clínica y a la encuesta alimentaria. La realización de los prick test con el alimento fresco (nativo) es a veces más fidedigna que con extractos comerciales.

Interpretación

Prick Test positivo

indica sensibilización lo que NO es sinónimo de alergia. La sensibilización corresponde a la presencia de IgE contra el alimento, lo que no siempre tiene traducción clínica (la sensibilización es ocho veces más frecuente que la alergia clínica). El valor predictivo positivo general de este test es de un 50%, es decir, sólo la mitad de los pacientes con un prick test positivo tienen realmente una AA, por lo tanto, un prick test positivo sólo "sugiere" una AA cuyo diagnóstico debe confirmarse con la realización de un test de provocación oral.

Prick Test negativo

es un buen método para descartar una AA pues su valor predictivo negativo general es alto (> 95%) por lo tanto, un prick test negativo aleja la posibilidad diagnóstica de una AA mediada por IgE.

b. Intradermoreacción (IDR)

Si los prick test son negativos se puede realizar IDR. Se utiliza no rutinariamente en adultos para alimentos como trigo y leche.

c. Patch Test

Estos test cutáneos de lectura tardía (48- 72 horas), en los últimos años han comenzado a utilizarse en el estudio de la dermatitis atópica con alérgenos como huevo, leche, trigo (31).

Exámenes de laboratorio

a. IgE total

No constituye gran ayuda en el diagnóstico de una AA pues puede estar elevada en cuadros de origen no alérgico y no brinda información sobre el alérgeno relevante.

b. IgE específica

La IgE específica debe solicitarse en pacientes con dermatografismo importante, enfermedad severa de la piel como dermatitis atópica severa, área de la piel

limitada para la realización del test y pacientes que no puedan discontinuar el uso de antihistamínicos. Dan cuenta, al igual que los prick test, de una sensibilización IgE dependiente lo que NO es sinónimo de alergia.

La detección de IgE mediante RAST (técnica de referencia) tiene una sensibilidad y especificidad similar que los prick test sólo si se consideran como positivos rangos altos (> clase 3).

c. **Test de activación celular**

Dentro de los test de activación celular que incluyen a los basófilos destacan el test de liberación de leucotrienos, el test de liberación de histamina leucocitaria (utilizado principalmente en alergia a relajantes musculares) y el test de activación de basófilos con expresión de CD63. Dentro de los test que incluyen a los linfocitos, destaca el test de activación de linfocitos sensibilizados.

Test de provocación oral (TPO)

El TPO en doble ciego constituye la **prueba diagnóstica para confirmar una AA**. Este examen establece una relación causa-efecto entre el alimento y la clínica sin precisar el mecanismo.

El TPO consiste en dar el alimento "incriminado" vía oral según la historia clínica y los prick test, en dosis establecida en protocolos bajo vigilancia estricta del médico en medio hospitalario.

La obtención de un TPO positivo confirma el diagnóstico de una AA y un TPO negativo la descarta.

Los TPO están contraindicados en asma no controlado, insuficiencia hepática, renal o cardíaca grave, así como en la ingesta de beta bloqueadores e inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

Otros estudios complementarios cuyo lugar aún no ha sido definido en el estudio de la AA son la determinación de Metilhistamina, triptasa, presencia de cristales de Charcot-Leyden en deposiciones después de un TPO.

Test de provocación digestiva

COLAP (colonoscopic allergen provocation). Consiste en instilar directamente el alimento vía endoscópica visualizando la reacción. Está indicado especialmente en alergias digestivas.

Otro método de estudio reciente es la realización de una provocación intestinal monitoreada por endosonografía (32).

Tratamiento

Una vez realizado el diagnóstico de alergia alimentaria (AA) en base a la historia, los test cutáneos y el test de provocación oral (TPO), el tratamiento actual lo constituye el evitar el consumo del alimento incriminado en todas sus formas, para esto los pacientes deben incluso leer la etiquetas de los alimentos.

En el caso de niños con alergia a la leche de vaca deben indicarse leche completamente hidrolizada o leche de soya en algunos casos. No constituyen buenas alternativas la leche de cabra o burra por el alto porcentaje de reactividad cruzada con la leche de vaca.

Si existe una evolución satisfactoria, en el caso de AA a la leche o el huevo, se puede

realizar un nuevo TPO con el fin de determinar dosis tolerada e iniciar un esquema de tolerancia para reintroducir progresivamente el alimento. Generalmente es posible luego de 12 a 24 meses de dieta estricta. Sin embargo, existen alérgenos tales como el maní, el pescado y los crustáceos donde no se alcanzaría nunca una tolerancia por lo que restricción del alimento sería permanente (13).

Los antihistamínicos tienen una acción parcial en el síndrome oral y las reacciones cutáneas mediadas por IgE. Los corticoides orales y/o tópicos se indican según el caso, en las manifestaciones mediadas por IgE y células de tipo cutáneo (dermatitis atópica), respiratoria (asma) y gastrointestinal (enteritis eosinofílica o enteropatía) con todos los efectos adversos que implica una corticoterapia oral. Además en el caso de pacientes con historia de shock anafiláctico deben recibir instrucciones de portar y autoinyectarse adrenalina en caso de consumo inadvertido del alimento al cual se es alérgico.

Se han ensayado nuevas terapias en el tratamiento de la AA mediada por IgE. La inmunoterapia clásica induciría tolerancia en algunos pacientes, sin embargo ésta se pierde rápidamente y la tasa de efectos adversos es altísima. Actualmente existen reportes de casos en humanos con el uso de anticuerpos anti IgE. Otros futuros estudios incluyen vacunas con plásmido DNA, inmunoterapia con péptidos recombinantes y citoquinas (33).

Prevención

La lactancia materna (de seis a 12 meses) y la introducción de la alimentación sólida después del 5º mes se han asociado a una disminución de las enfermedades atópicas tales como el eczema y según algunos autores el asma (19, 26).

Existe controversia sobre la restricción dietaria de alimentos alérgenos (maní, huevo, leche) durante el embarazo (en madres con antecedentes de atopia y/o con hermanos con AA) y durante la lactancia materna (26). Sin embargo, frente al antecedente claro de AA familiar lo óptimo es realizar la restricción dietaria a partir del 4º mes de embarazo, durante la lactancia y al suspenderla indicar leche parcialmente hidrolizada o hipoalergénica.

Estudios recientes han demostrado que la utilización de probióticos (lactobacilos y bifidobacterias) tendrían un rol en la prevención e incluso tratamiento de la AA (34).

Es importante destacar que la AA en los niños representa un factor de riesgo para la aparición de asma por lo que es fundamental el control ambiental (exposición a ácaros, hongos y epitelios animales).

Conclusiones

La alergia alimentaria es una patología en aumento en los países en desarrollo. En Chile aún no disponemos de estudios al respecto. Posee una presentación clínica que varía con la edad, en niños afecta principalmente piel (Dermatitis atópica) y tracto gastrointestinal y en adultos predominan los síntomas cutáneos y sistémicos. La alergia alimentaria puede llegar a ser fatal en pacientes que presentan un angioedema laríngeo o un shock anafiláctico, por lo que frente a la sospecha de una alergia alimentaria debe realizarse un estudio alérgico dirigido que incluya pruebas cutáneas y de provocación, con fin de brindar un diagnóstico de certeza e indicar el único tratamiento hasta el momento disponible, que es evitar el alimento al cual se es alérgico.

Bibliografía

1. Whan U, Von Mutius E., Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy and Clin Immunol* 2001;107:567-74.
2. Metcalfe DD. Allergic gastrointestinal diseases. In: Rich RR, Fleisher TA, et al. . *Clinical Immunology: Principles and Practice*. St. Louis: Mosby- Year book. 1995, pp 966-975.
3. Sampson H.A Mendelson L., Rosen J.P.: Fatal and near fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380-384.
4. Moneret-Vautrin DA, Kanny G.: Allergies alimentaires. *Rev. Prat.* (Paris, 1996, 46, 961-967).
5. Moneret-Vautrin DA, Andre C.: *Immunopathologie de l'allergie alimentaire et fausses allergie alimentaire*. Paris; Masson 1983: 266 p.
6. Sampson H.A. : Adverse reactions to foods. In : Middleton E. Jr. Reed Ce, Ellis EF, et al. *Allergy: principles and practice 4^e ed.* St Louis: Mosby 1993. 1661-1686.
7. Moneret-Vautrin DA. : Approche diagnostique actuelle des accidents histaminiques d'origine alimentaire. *Med Hyg* 1975; 33: 1124-1127.
8. Bender AE. , Matthews D.: Adverse reactions to food. *Br. J. Nutr.* 1981; 46: 403-413.
9. Sloan AE, Powers ME.: A perspective on popular perceptions of adverse reactions to foods. *J. Allergy Clin Immunol.* 1996; 78: 127-133.
10. Vio.F., Vcherat L., Gonzalez C., et al Percepción de los padres sobre reacciones adversas a los alimentos en preescolares y escolares.1997 *Rev. Chil de Pediatr.*68(4)157-164.
11. Sampson H.A.: Food allergy. Part I: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J. Allerg. and Clin. Immunol.* May 1999, Vol 103, N° 5, 717-728. food hypersensitivity during sixteen years of double blind, placebo- controlled food challenges. *J.Pediatr*, 1990, 117, 561-567.
12. Bock SA, Atkins DM.: Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double blind, placebo-controlled food challenges. *J.Pediatr*, 1990, 117,561-567.
13. Sampson HA. Food Allergy *J Allergy and Clin. Immunol.* 2003;111:5540-7.
14. Nickel R., Kulig M ., Foster J., Bergman R., et al .: Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is the predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergen at the age of three. *J. All. Clin. Immunol.* 1997;99:613-617.
15. Moneret-Vautrin DA, Rance F, Kanny G et al. Food allergy to peanuts in France evaluation of 142 observations. *Clin and Experimen Allergy.* 1998;28:1113-1119.
16. Moneret-Vautrin DA, Kanny G., Thevenin F.,: A population study in France a survey concerning 33.110 individuals. *J. Allergy Clin Immunol.* 1998, 101, s87.
17. Kanny G.,, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E., Morriset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J. Allergy Clin Immunol.*2001;108(l):133-40.
18. Moneret-Vautrin DA., Morriset M , Lemerdy P, Croizier A, Kanny G. Food allergy and IgE sensitization caused by spices: CICBAA data (based on 589 cases of food allergy) *Allerg Immunol (Paris).*2002;34 (4):135-40.
19. Sicherer SH. Food Allergy. *The Lancet.*2002;360:701-10.
20. Morriset M., Moneret-Vautrin DA. :Anaphylaxie alimentaire induite par l'aspirine. *Alim' Inter.*2001 Vol.6 N° 2 : 40-41.

21. Hollander D.: Intestinal permeability,leaky gut and intestinal disorders. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 1999,1:410-416.
22. Hepner M.J., Ownby D.R. et al.: Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving allergen immunotherapy injections. *J. All. Clin. Immunol.* 1990 Vol. 86 N°3 Part 1407-411. Versus Angiotensin II Blocker- Induced Cough and Angioedema. *The Ann of Phar .*1998; Vol. 32:Oct,1060- 1066.
- 23> Pylypchuk George B.: ACE inhibitor-Versus Angiotensin II Blocker- Induced Cough and Angiodema. *The Ann of Phar.* 1998;Vol.32:Oct,1060-1066.
24. Ferguson DM., Howood J.,Shannon F.T.: Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990, 86,541-546.
25. Cant A. J.,Bailes J A.,Marsden R.A., Hewitt D.: Effect of maternal dietary exclusion on breast fed infants with eczema: two controlled studies.*Br. Med J.*, 1998 293 ;231-233.
26. Chandra RK.Food Allergy. *Indian Journal Pediatr.*2002;69:251-5.
27. Moneret-Vautrin DA, Kanny G.: Dermatite atopique et allergie alimentaire. *Rev fr. Allergol.*, 1998,38 (7S)S174S178.
28. F. Rancé, G Kanny, G. Dutau, D.A. Moneret-Vautrin. :Aspects cliniques de l'allergie alimentaire. *Rev. fr. Allergol.* , 1998,38(10), 900-905.
29. Baena Cagnani CE,TeijeiroA. Rol of food allergy in asthma in childhood.. *Curr E- V-: Opin Allergy Clin Immunol.*2001;1(2): d_ 145-9.
30. Severity Scoring of Atopic Dermatitis. The SCORAD index.Consensus report of the european task force in atopic dermatitis. *Dermatology* 1993,186 ,23-31.
31. Niggemann B.,Reibel S.,Wahn U.: The atopy patch test -a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;43: 322-326.
32. Arslan G,Odegaard S Elsayed S. et al. Food allergy and intolerance:reponse to intestinal provocation monitored by endosonography.2002 ;15 (1-2):29-36.
33. Burks W.Currents understanding of food allergy. *Ann NY Acad Sci.* 2002;964:1-12.
34. Isolauri E. Quelle raisons pour untritement probiotique chez les nourrisons allergiques?.*Rev Fr allergol Immunol Clin .*2001;41 :624-7.