

¿Es el eritema tóxico neonatal un factor de riesgo en el desarrollo de la alergia en la infancia?

F. González Echeverría¹, J. Martínez Rodríguez², T. Ancín Chandía³, A. Córdoba Iturriaga⁴

Resumen. *Objetivo:* En relativamente pocos casos se han incluido los factores perinatales como factores de riesgo para el desarrollo de la alergia. No se ha admitido que el parto pudiera tener influencia en el desarrollo de la alergia. Para identificar factores de riesgo en el desarrollo de la alergia, se ha incluido el eritema tóxico neonatorum (ETN). *Métodos:* Prospectivamente, se han estudiado 356 recién nacidos, siguiéndose a lo largo de 2 años. Se añadieron características tales como anamnesis del embarazo, parto instrumental, circular, presencia de ETN, número de vesículas, día de presentación, estación al nacimiento, IgE materna e IgE y eosinófilos en cordón, y seguimiento durante dos años de enfermedades alérgicas. *Resultados:* El ETN se presenta en 25,287% de los niños estudiados. En estudio histológico de las vesículas aparecen eosinófilos. Existe significación entre varones, 61,9%, y mujeres, 38,1%, ($p < 0,001$). La IgE de cordón no tiene relación con el ETN, aunque sí con presencia de cuadros de alergia a partir de 0,9 UI en cordón umbilical o a partir de 20 UI a los seis meses de edad ($p < 0,05$). *Conclusiones.* El ETN está en relación con las características del parto, instrumental, circulares, alteración del líquido amniótico, o descenso del pH arterial $< 7,24$. El 84,21% de las manifestaciones alérgicas en los dos primeros años habían presentado ETN o un pH arterial bajo al nacimiento, siendo las dermatitis atópica que han presentado ETN, el 85,7%.

An Esp Pediatr 1997;47:515-520.

Palabras clave: Eritema tóxico neonatorum; Parto; Cordón umbilical; IgE. Alergia; Dermatitis atópica; Asma.

IS ERYTHEMA TOXICUM NEONATORUM A RISK FACTOR IN ALLERGY DEVELOPMENT IN INFANCY?

Abstract. *Objective:* In relatively few cases have perinatal factors been included as risk factors for allergy development. Delivery has not been considered as a possible influential factor in allergy development. To identify risk factors in allergy development, we have included erythema toxicum neonatorum (ETN). *Patients and methods:* We have prospectively studied 356 newborns that were followed for a period of two years. Characteristics of the delivery, such as the pregnancy, instrumental delivery, circular cord, ETN, number of vesicles, day of

presentation, season of birth, maternal and cord blood IgE levels and cord blood eosinophils and the development allergies during the two year follow-up period were included. *Results:* ETN was seen in 25.3% of the children. The histopathology study of vesicles showed eosinophils. There was a significant difference between males and females (61.9% versus 38.1%, respectively). Cord blood IgE levels were not related to ETN, except in situations of allergy from 0.9 IU in cord blood or from 20 IU at six months of age ($p < 0.05$). *Conclusions:* ETN is related to delivery characteristics, instrumental, circulars, amniotic alteration or fall in arterial pH < 7.24 . In 84.2% of allergy manifestations during the first two years of life, ETN or a low pH was seen at birth, with atopic dermatitis being those that displayed ETN (85.7%).

Key words: Erythema toxicum neonatorum. Delivery. Umbilical ord. Immunoglobulin E. Allergy. Atopic dermatitis. Asthma.

Introducción

El eritema tóxico neonatorum (ETN), es una entidad nosológica que no se ha podido definir hasta el momento con una claridad suficiente, ni su etiología ni su repercusión posterior. Existen escasos estudios sobre su etiología y sobre su incidencia, desconociéndose si dicho cuadro existía antes, o si tiene que ver con el parto hospitalario, apuntando que pudiese existir una etiología que no estuviese presente en el parto domiciliario, o sugiriéndose como factores implicados: las secreciones vaginales, la utilización de fármacos, traumatismos cutáneos o térmicos, eosinofilia cutánea, observando que es raro el hallazgo en los prematuros, y que su resolución suele suceder en 5-7 días de vida, en la mayoría de los casos⁽¹⁻³⁾. Los estudios recientes, y escasos, que nos encontramos en la revisión de la literatura, generalmente son trabajos sobre las alteraciones dermatológicas de los recién nacidos en una maternidad⁽⁴⁾.

Se han estudiado, asimismo, los valores de IgE en los recién nacidos sanos y madres con la intención de predecir un futuro riesgo de atopia⁽⁵⁻¹²⁾. La importancia de la eosinofilia en el estudio de la alergia respiratoria ha sido ya documentada^(13,14). Parece importante el estudiar la eosinofilia en el recién nacido, pues estudios recientes con técnicas inmunohistológicas se ha demostrado depósito dérmico de proteínas catiónicas eosinófilas proinflamatorias⁽¹⁵⁾.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio sobre los recién nacidos del área

S. de Pediatría¹, y Unidad de Anatomía Patológica⁴, Hospital Reina Sofía, Tudela (Navarra). Medicina Nuclear², Hospital de Navarra, Pamplona. Centro de Salud de Tudela Oeste³. Tudela (Navarra).

Financiación: Parcialmente por una beca del Servicio Navarro de Salud. (No existe numeración en la concesión, únicamente está consiguiendo el NIF del primer firmante: 17.195630W)

Correspondencia: Francisco Javier González Echeverría. Ximénez de Rada, 23. 31500 Tudela (Navarra)

Recibido: Noviembre 1996

Aceptado: Junio 1997

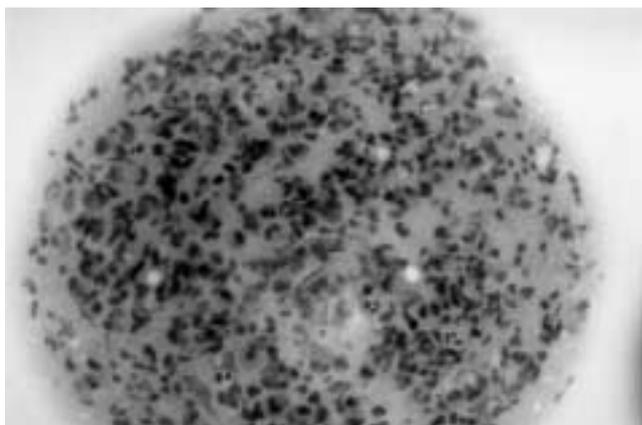


Figura 1. Eritema Tóxico Neonatorum a 100 x. Tinción de Papanicolaou. Se pueden observar una gran colección de eosinófilos, de color rosa, en una gran vesícula de ETN.

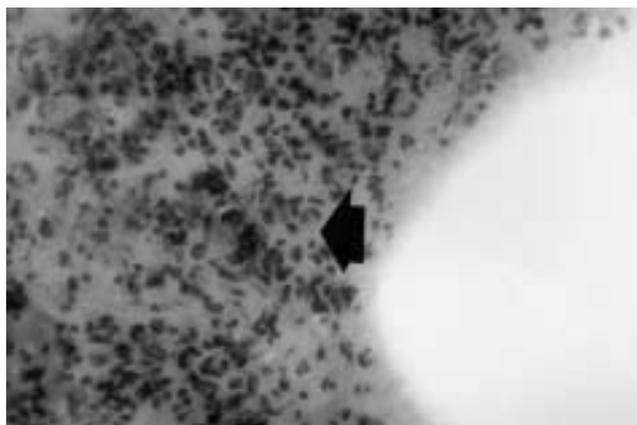


Figura 2. ETN a 100 x. Tinción de Papanicolaou. Colección de eosinófilos con núcleo "en gafa".

durante dos años, desde el uno de enero de 1992 hasta el 31 de diciembre de 1993. La selección de los recién nacidos ha sido aleatoria por tabla de números (Programa Rsigma). Se revisaban por pediatra con concordancia en cuanto a lesiones de eritema tóxico previo, y, en caso de duda, se realizaba estudio por Anatomía Patológica que constituía el patrón oro. Los niños objeto de estudio se revisaban a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad y a los 15, 18 y 24 meses con unas pérdidas de 32%, siendo el 83%, la mayoría de éstos, por acudir a otra consulta, y el resto se desconocía la causa. El seguimiento de los pacientes se realizó en la consulta de pediatría del hospital donde nacieron. A continuación de los datos de filiación se introducían los antecedentes alérgicos, profesión de los padres (estatus), sexo, peso al nacimiento, Apgar, pH arterial y venoso así como gasometría, semanas de edad gestacional, dinámica del parto, frecuencia cardíaca fetal, antecedentes obstétricos, hábitos nocivos con especial incidencia en tabaco, amnioscopia, característica del parto, medicación administrada en el período neonatal, registro por biofísica externa e interna, características del líquido amniótico, tipo de medicación utilizada, amniorraxis, presentación, estimulación, tiempo de bolsa rota, alumbramiento, complicaciones intraparto, lesiones, patología del cordón, destino del recién nacido, reanimación, tipo de alimentación, presencia o ausencia de eritema toxoalérgico y tipo de vivienda en la que residen habitualmente entre otros datos. Asimismo, se realizaron análisis entre la IgE de la madre y la IgE del cordón del recién nacido. Por último y además de estos ficheros, existía la necesidad de seguir a los niños por lo que realizamos un fichero de seguimiento de los pacientes para determinar los procesos alérgicos que padecían, alimentación, IgE... etc.

Análisis

La gasometría se realizó de sangre venosa y arterial del cordón del recién nacido en un aparato Arning 168. La determinación de leucocitos de sangre venosa de cordón umbilical, se extraía, de forma simultánea con la determinación de gasometría,

Tabla I Exantema toxoalérgico. Porcentaje por sexo y contraste de hipótesis bilateral

Varones	61,9%	$z = 5,394$	$p < 0,001$
Mujeres	38,1%	$z = 5,866$	$p < 0,001$

realizándose en un equipo contador hematológico M-2000. La determinación de IgE se realizó en laboratorio de radioinmunoanálisis. Se realizó por IRMA monoclonal, aparato contador gamma LKB WALLAC 1261 Multigamma de Pharmacia. La técnica realizada es un análisis inmunoradiométrico con metodología Pediátrica Compleja con un límite de detección de 0,14 IU/ml.

Análisis estadístico

Se ha realizado con un programa RSIGMA, de Sigma@Horus Hardware 1990, con Kolmogorov-Smirnov. Dicha prueba determinó la realización de pruebas normales y pruebas no paramétricas. Según dichas pruebas, si eran normales se realizó, además de la estadística básica, comparación de medias, análisis de la varianza, chi cuadrado, de las pruebas no paramétricas: Wilcoxon, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y Friedmann. Junto a estas pruebas se determinaron números aleatorios y regresión polinómica.

Resultados

El número de recién nacidos estudiados, ha sido de 356, de 1.487 recién nacidos en dos años. Se realizaron tinciones en **Anatomía Patológica**, con Papanicolaou para identificar el material de las pápulas y vesículas, y siempre se encontraban eosinófilos tal y como se puede apreciar en las figuras 1 y 2, observándose el ETN en un porcentaje del 25,287% de los recién nacidos estudiados.

La proporción, por **sexo**, de mujeres y varones en nuestro hospital durante los dos años: varones (54,6%), y mujeres

Tabla II Porcentaje, según el tipo de parto, de recién nacidos con ETN

Espont.	Cesárea	Espátulas	Fórceps	Otras
62,381	25,714	7,619	1,9048	2,38099

Espont.=espontáneos. Otras: maniobras obstétricas, ventosa.

Tabla IV Valores de IgE materna. Comparación de medias en las semanas de embarazo 30-36

IgE materna (30-36 semanas)	Valores
Media	65,2184
Desviación típica	107,3455
Mínimo	1
Máximo (E. Est.)	696
p < 0,05	42,6614
p < 0,05	87,7753

(45,4%). Si estudiamos la presencia del ETN, éste es más frecuente en los varones, véase la tabla I.

En la estadística de los partos habituales nos hemos encontrado que el porcentaje de cesáreas en los partos consecutivos de un año es de $n = 96$ (14,159%), ventosas $n = 13$ (1,917%), fórceps, $n = 17$ (2,507%) y espátulas con $n = 18$ (2,65%), con lo que la suma es de 21,237% de parto instrumental. En el parámetro de **tipo de parto** de los niños con ETN nos encontramos con una distribución diferente, véase en la tabla II, resaltando la cesaréa con una $z = 6,8379$ y un error estándar de 1,68 y en el caso de las espátulas con $z = 4,7947$ y un error estándar de 1,02, que resultan significativos con un $p < 0,001$.

No se han encontrado variaciones según la **fecha estacional** de nacimiento, ni en la presencia de ETN, ni en la IgE materna ni en la de cordón, de forma significativa.

El ETN y el **pH arterial bajo**, $< 7,24$, son significativos, ($p < 0,001$), con una t de Student de 3,7239. La media de pH arterial en nuestro medio es de $7,2875 \pm 0,06$. Además, utilizando la regresión, el número de lesiones de ETN es $- 207,4511 \pm 30,167 \times \text{pH arterial}$, es significativa la relación entre el número de lesiones y el pH arterial bajo, pues existe una $t = -2,1581$ para la variable dependiente, que es el número, y la independiente, el pH arterial, es de 2,2755 con un $p = 0,0300924$ y 0,022873, y un tamaño de 252, $r = 0,14245$ y $r_2 = 0,020292$.

En el prueba de comparación múltiple de las medias de los grupos con prueba de Newman-Keuls, la **presencia de circular de cordón en el parto** y presencia de ETN es significativa, $p < 0,001$ (varianza 0,039772, valor de $F = 245,3165$) con un grado de libertad (gl). Este parámetro, presencia de circular, en el estudio del ETN ni para prematuros ni para postérminos fue significativo. La frecuencia normal de parto con alteración de

Tabla III Patología de cordón en el eritema toxicum neonatorum

Una circular	24,06%
Dos o más circulares	19,81%
Nudo	11,33%
Ninguna	44,80%

Tabla V Valores de IgE de cordón umbilical

Lím. inferior:	Media:	Lím. superior:
0,81189	0,92255	1,0332
D. T.Lím. inferior:	Desviación típica:	Lím. superior:
0,79443	0,86556	0,95291
Error estándar:	Mín.: 0,1	Máx.: 4,8
0,056463		

cordón, incluyendo cualquier patología, en nuestro medio es de 37,5% y las diferencias son significativas y, los límites inferior y superior para un $p = 0,05$, son de 31,10 y de 44,36, con un error estándar de 3,29, con respecto a los niños que presentaban eritema existía vuelta de cordón en el 55,20% de los partos, véase en la tabla III los valores de la patología de cordón, desglosados.

En la prueba de comparaciones múltiples de las medias de los grupos o Newman-Keuls entre el pH arterial y vuelta de cordón existe una $Q = 2,9186$ con un valor teórico de 2,77 y existiendo una significación de $p < 0,005$ ($Vr = 0,00209$, $gl = 209$)

Las vueltas de cordón y líquido meconial, resulta un chi cuadrado = 9,3073 con una $p = 0,0022824$,

Así, la contabilización de los niños con ETN que nacieron por parto espontáneo, líquido claro, y sin ninguna vuelta de cordón es del 12%, pero si le añadimos además el requisito de que no hayan precisado ningún tipo de medicación, realmente el porcentaje ya es muy bajo, de 10,1%.

Los valores de **IgE materna** entre la 30 y la 36 semana de las embarazadas, descartada la parasitación y alteraciones inmunológicas, se investigó en 87 madres con fetos varones y otras 87 con fetos mujeres. El contraste de hipótesis unilateral daba un valor a la t de Student significativo para unos gl de 86. Véase tabla IV.

Los valores de IgE materna, no presentan relación significativa con la IgE del recién nacido. Tampoco las situaciones de riesgo alto, medio o bajo, según el estadije de Kjellman, parecen tener que ver con el valor de IgE. No se han visto diferencias significativas según el sexo de la criatura, madre fumadora (superior 10 cigarrillos al día) o madre bebedora ≥ 60 g alcohol/día, presencia de animales domésticos, o estatus social de los padres, ni con la estación (primavera, verano, otoño e invierno) de nacimiento.

El estudio de la **IgE de recién nacido** nos ha dado los si-

Tabla VI Pacientes con seguimiento de patología

N	Sexo/An.	pH	ETN	Alimentación	Edad	Enf.	IGE
1	M/I	7,28	+	M	5 m	APLV	8
2	V/I	7,29	+	M/A	5 m	DA	51
4	V/II	7,24	+	M	3 m	DA	37
5	V/I	7,25	+	M	6 m	DA	113
6	V/I	7,23	-	A	6 m	APLV	17
7	V/II	7,29	-	M/HA	5 m	DA	56
8	M/I	7,25	+	M/A	3 m	APLV	23
9	M/II	7,34	-	M/A	3 m	APLV	16
10	V/II		+	M/HA	6 m	DA	59
11	M/I	7,27	+	M/LA	6 m	BA	24
12	V/I	7,23	-	M	4 m	BA	32
13	M/II	7,24	+	M/HA/A	7 m	BA	9
14	V/II	7,23	-	M/HA/A	8 m	DA	234
15	M/III	7,25	+	M/HA	4 m	BA	22
16	V/I	7,26	+	M/A	16 m	BA	23
17	M/I	7,32	-	M/A	17 m	BA	9
18	V/I	7,22	+	M/A	23 m	DA	124
19	V/II	7,23	+	M/A	6 m	BA	6

An.: Antecedentes. ETN: Eritema toxicum neonatorum.
 Enf.: Enfermedades. M: Materna. A: Adaptada. HA.: Hipoalérgica.
 APLV: Alergia a proteínas de leche de vaca. DA: Dermatitis atópica.
 BA: Bronquitis asmática.

güentes resultados, véase tabla V.

Si hiciésemos una estimación de la media, con contraste de hipótesis unilateral, resultaría una t de Student de 1,9058, U de Mann-Withney si $IgE > 1$ y pH arterial $< 7,2$ es significativo ($p < 0,001$).

También existe relación significativa si el valor de IgE se correlaciona con el número de eosinófilos si éstos son > 10 en número absoluto en sangre de cordón umbilical ($p < 0,001$).

En el **seguimiento** de pacientes con enfermedad alérgica, se han investigado, el sexo, el pH arterial, los antecedentes, el tipo de alimentación de los pacientes, lactancia materna, adaptada, dieta hipoalérgica, “estatus-profesión” de los padres y otras circunstancias, tales como la presencia de animales domésticos en el medio familiar. El seguimiento ha sido hasta dos años, objetivándose: alergia a proteínas de leche de vaca, bronquitis asmática, dermatitis atópica, ... etc., casos que están descritos en la tabla VI.

En la tabla, el valor de edad e “ IgE ” es el hallado al diagnóstico de la enfermedad. No existe relación entre la IgE al nacimiento y la encontrada posteriormente. No es significativa la IgE a los tres meses, pero sí que lo es la de los 5-6 meses si es > 20 UI/ml.

En el 84,21% de las manifestaciones alérgicas han presentado eritema tóxico o pH bajo, y, de ellas, el 78,95% han presentado ETN que, en el seguimiento de $n = 119$, representa un riesgo relativo de 0,7; una razón producto cruzado de 11,25; un Chi cuadrado de 20,64, y una asociación significativa (Mantel-

Haenszel) de $p < 0,05$ con un intervalo de confianza (34,25: 3,69) en una tabla de contingencia de 2×2 . El factor etiológico del riesgo es de 0,91 (91%).

En la dermatitis atópica, de las que el 85,7% presentan ETN al nacimiento, presenta un razón producto cruzado de 4,28, y un factor etiológico del riesgo de 0,76%

Discusión

El ETN remeda a la dermatitis atópica⁽¹⁶⁾, y de ahí el interés en el estudio prospectivo de esta entidad que es de etiología desconocida. Los efectos de los factores ambientales pudieran influir en el desarrollo de los desórdenes alérgicos⁽¹⁷⁾ o en los valores analíticos de IgE ⁽¹⁸⁾. Desde el punto de vista histológico es una pápula con acumulación de eosinófilos alrededor del aparato pilosebáceo, justo debajo de la unión dermoepidérmica. En 7-10% de los afectados se ha demostrado eosinofilia⁽¹⁹⁾ No hemos encontrado que los antecedentes alérgicos o tabáquicos tengan influencia en el desarrollo del ETN.

Existe en el ETN un neto predominio de los varones sobre las mujeres con una $p < 0,005$. En esto discrepamos de otros trabajos^(20,21), y coincidimos con el trabajo de Bassukas⁽²²⁾. No hemos encontrado diferencias en las distintas estaciones en la frecuencia del ETN ni tampoco las hemos encontrado en el valor de la IgE ⁽²³⁾. No existe una significación en las semanas de edad gestacional en relación con el ETN. Pero con pH bajo arterial ($< 7,24$) existen más lesiones de eritema tóxico ha sido significativo con regresión lineal, con respecto al número de lesiones. Las diferencias de pO_2 y CO_3H , arterial y venoso, no son significativas con el ETN. Sólo un mínimo porcentaje de recién nacidos que presentan un eritema tienen un pH bajo y no presentan alguna alteración del cordón. Con respecto al parto, el porcentaje entre realización de cesárea y ninguna vuelta de cordón es sólo de un 15%, lo cual ya habla de la importancia que presenta la alteración del cordón en esta entidad, diferenciando asimismo, si existe una sola circular o si son varias circulares, mostrando en este último caso mayor valor significativo. Si existiese sufrimiento fetal, y, especialmente, presencia de circular, esta contingencia se refleja en el valor del pH arterial indicando su significación como, por otra parte, ya lo hacía cuando debíamos de aplicar un fórceps o espátulas, aunque no existiese la alteración del cordón. No hemos encontrado referencia de estos últimos datos en la bibliografía consultada, con respecto a la aparición del ETN en el recién nacido, ni tampoco hemos encontrado que sea más significativo, en el segundo o posteriores, que en el primer parto.

A pesar de no tener ninguna vuelta de cordón, hay líquido meconial en 14% de los recién nacidos con ETN. Si el parto es espontáneo, si el líquido es claro, si existe una ausencia de patología de cordón y el pH arterial es $> 7,24$, sólo en un 12% de recién nacidos presentarán eritema, pero si contabilizamos además los partos en los que ha existido medicación a la madre en las 12 horas previas al parto (excepto oxitocina), y los exclu-

mos sólo son ya un 10,1% de los partos. Estos parámetros asociados al ETN, nos hacen vislumbrar la etiología de esta entidad. Los valores de IgE materna, en nuestro estudio, muestran unos valores disminuidos comparativamente con los valores normales en mujeres de idéntica edad. La IgE entre la 30 y 36 semanas de embarazo, con algunas elevaciones generalmente pacientes con patología (diabéticas tipo I) con valores > 350, y, algo menos, >180, en fumadoras de nuestro estudio.

En la historia familiar^(24,25) hemos realizando la puntuación de Kjellman⁽²⁶⁾ añadiendo la proximidad remota, incluyendo a abuelos y tíos. Según nuestro estudio, no ha sido determinante el antecedente familiar en la presencia de eritema tóxico, ni en el valor hallado de IgE en la sangre del cordón umbilical.

Si el parto es distócico, de manera significativa en el fórceps, el valor de IgE y pH arterial es significativo en nuestro estudio. Investigando la eosinofilia, el valor de IgE se correlaciona con el número de eosinófilos (si >10 en número absoluto/mm³) en sangre de cordón umbilical; sin embargo, la eosinofilia de cordón umbilical se había relacionado con atopia familiar, pero no con el valor de la IgE^(27,28).

El seguimiento ha sido hasta dos años de una cohorte de 119 niños. Hay que tener presente que la definición en adultos, como por ejemplo de la dermatitis atópica⁽²⁹⁾, se tiene que modificar por la de Sampson⁽³⁰⁾, más ajustada a una pediátrica DA.

También se han diagnosticado la APLV, según la definición de esta entidad⁽³¹⁾, en 33% de los pacientes que presentaron eritema toxoalérgico. En estas edades la leche de vaca es con mucho la causa más frecuente de sensibilización, aunque no la única^(32,33).

Hemos estudiado pacientes que presentaban un ETN, con antecedentes familiares de alergia y que, posteriormente, iniciaban un DA a los 3- 4 meses, e incluso una BA hacia los 7-8 meses. Han sido un 36,8% de los pacientes de seguimiento. Apoyamos a otros autores que también han relacionado los antecedentes, las reacciones alimenticias inmediatas, la DA⁽³⁴⁾ y la eosinofilia tisular⁽³⁵⁾.

La IgE no es suficiente como predictora de enfermedad alérgica, tanto en madre como en cordón; quizás también pudieran intervenir los factores de la clase social u otros de difícil determinación⁽³⁶⁾, que se debieran investigar, pues sólo la clase o "status" no ha no ha sido significativa en nuestro estudio. ¿Es posible prevenir la alergia?...Dicha cuestión ya se la han preguntado algunos autores^(37,38), incluyendo la dieta en la embarazada⁽³⁹⁾, y también se ha intentado protocolizar⁽⁴⁰⁾. Nuestro ensayo es novedoso en algunos factores que no se han estudiado hasta el momento como las características del parto, cordón, y muy relacionado con ello, la presencia de ETN que, establecida su etiología en relación con el parto, y siendo fácilmente mesurable, podría indicarnos cómo sería el devenir de una alergia en esos niños en los próximos años.

Agradecimientos

EL presente estudio ha recibido una ayuda parcial del Servicio Navarro de Salud y es un resumen del Primer Premio de la

Sociedad Española de Puericultura entregado en 1995, sobre "Evaluación de los factores de riesgo para el desarrollo de la alergia en la infancia".

Bibliografía

- 1 Atherton DJ, Rook A. Eritema tóxico del recién nacido. Eritema neonatorum. En: Rook A, Wilkinson DS, Ehling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. El recién nacido. Tratado de Dermatología. vol I. Barcelona: Doyma, 1988, pp.260-261.
- 2 Nanda A, Kaur S, Bhakoo ON, Dhall K. Survey of cutaneous lesions in Indian newborns. *Pediatr Dermatol* 1989; 1:39-42.
- 3 Weston WL. Erythema toxicum pediatric (Neonatal). En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in General Medicine*. 3th edition, New York: *Mc Graw-Hill*, 1987; 2:2619-2641.
- 4 Plantin P, Delaire P, Gavanou J, Boog G, Guillet G. Lesions Cutanées bénignes observées dans les 48 premières heures de vie chez 874 nouveaux nés d'une maternité de C. H. U. A propos de 148 cas. *Ann Dermatol Venerol* 1990; 117:181-184.
- 5 Marsh DM, Hsu SH, Hussain R et al. Genetics of human immune response to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:322-332.
- 6 Kjellmann NIM, Nilsson L. Genetic factors in the development of allergy. En: Schatz M, Zeiger Rs eds, *Asthma and allergy in pregnancy and early infancy*. New York: *Marcel Dekker*, 1993:371-393.
- 7 Katz DH. Regulation of the IgE system: Experimental and clinical aspects. *Allergy* 1984; 39:81-106.
- 8 Kjellman NI. Predictive Value of high IgE levels in children. *Acta Paedr Scand* 1976; 65:465-471.
- 9 Bousquet J, Menardo JL, Viale JL, Michel FB. Predictive Value of cord serum Ige determination in the development of early onset atopy. *Ann Allergy* 1983; 5:291-295.
- 10 Bousquet J, Michel FB. Predictive value of blood immunoglobulin E in childhood allergy. *Carnation Nutrition Education series n° 1*. Raven Press. Los Angeles, 1989:94-103.
- 11 Kjellman NI. Predictive Value of high IgE levels in children. *Acta Paedr Scand* 1976; 65:465-471.
- 12 Mitchel FB, Bousquet J, Creillier P, Robinet-Levy M, Coulomb V. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentration and maternal allergy for the prediction of atopic disease in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:422-430.
- 13 Frigas E, Gleich GJ. The eosinophil and the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:527-537.
- 14 König W, Theobald K, Pfeiffer P et al. Biochemische Aspekte der Pathogenese des Astmasyndroms. *Monatss chr Kinderheild* 1983; 131:118-124.
- 15 Hanifin JM. Dermatitis atópica en lactantes y niños. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*, (ed. español), 1991; 4:785-814.
- 16 Abeck D, Neuber K. Eczema atopic: role of the microorganisms on the cutaneous surface. *Eur J All Clin Immunol* 1992; 41:265-269.
- 17 Arshad SH, Hide DW. Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:235-241.
- 18 Shirakawa T, Morimoto K. Lifestyle effect on total IgE. *Allergy* 1991; 46:561-569.
- 19 Mallory SB. Trastornos cutáneos neonatales. Eritema tóxico. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*. (ed. español), 1991; 4:767-784.
- 20 Leung AC, Wheeler BH, Robson Wl, Kossakowska AE. Erythema toxicum present at birth. *Pediatr Dermatol* 1992; 2:162-163.

- 21 Kimpen J, Callaert H, Embrecht P et al. Cord blood IgE and month of birth. *Arch Dis Child* 1987; **62**:478-482.
- 22 Bassukas ID. Is erythema toxicum neonatorum a mild self-limited acute cutaneous graft-versus-host-reaction from maternal-to-fetal-lymphocyte transfer? *Med Hypotheses*, 1992; **38**:334-338.
- 23 Kjellman N-IM, Johansson SGO. IgE in newborns and infants with a family history of atopic disease. *Acta Paediatr Scand* 1976; **65**:601-607.
- 24 Marsh DG, Meyers DA, Bias WB. The epidemiology and genetics of atopic allergy. *New Engl Med* 1981; **305**:1555-1559.
- 25 Kjellman N-IM. Atopic disease in seven year old children. *Acta Paediatr Scand* 1977; **66**:465-471.
- 26 Kjellman N-IM, Croner S. Cord blood IgE determination for allergy prediction. A follow up to seven years of age in 1. 165 children. *Ann Allergy* 1984; **53**:167-171.
- 27 Holfron-Streven V, Warren P, Wong P, Manfreda J. Serum total immunoglobulin E levels in Canadian adults. *J Allergy Clin Immunol* 1982; **73**:516-522.
- 28 Dry J, Leynadier RF. Blood cord eosinophilia and family history of atopic disease. En: *Advances in allergology and applied immunology. International Congress of Allergology. Jerusalem: Dehling A; 1979; p. 779.*
- 29 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol (Suppl)* 1980; **92**:44-47.
- 30 Sampson HA. Pathogenesis of eczema. *Clin Exp Allergy* 1990; **20**:459-467.
- 31 Esteban M. Advances in food reactions in childhood: concept, importance and present problems. *J Pediatr* 1992; **121S**:1-3.
- 32 Walker-Smith JA. Gastrointestinal reactions in childhood: Current problems. En: Chandra RK, ed. *Nutrition and Immunology. Newfouland, St. John's: Atrs Biomedical, 1992:354-64.*
- 33 Van Asperen PP, Kemp AS. The natural history of IgE sensitization and atopic disease in early childhood. *Acta Paediatr Scand* 1989; **78**:239-245.
- 34 Boguniewicz-Koomen M, Jaffe Hs, Izu A et al. Recombinant gamma-interferon in treatment of patients with atopic dermatitis and elevated IgE levels. *Am J Med* 1990; **88**:365-370.
- 35 Kemeny DM, Price JF, Richardson V, Richard D, Lessof MH. The IgE and IgG subclass antibody response to foods in babies during the first year of life and their relationship to feeding regimen and the development of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; **87**:920-929.
- 36 Arshad S, Hide DW. Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; **90**:235-241.
- 37 Kjellman N-IM, Croner S, Fält-Magnusson K, Odelram H, Björkstén B. Prediction of allergy in infancy. *Allergy Proceedings* 1991; **12**:245-249.
- 38 Kjellman N-IM. Prevention of allergy-myth or reality? En: Godard Ph, Bousquet J & Michel FB, eds. *Advances in Allergology and clinical immunology. Proceedings from EAIC, Paris, May 1992. New Jersey: Parthenon Publ Group, Carnforth, UK and Park Ridge, 1992:401-4.*
- 39 Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: effect on allergic manifestations, skin-prick tests, and specific IgE antibodies in children at 4 years. *Pediatrics*, 1992; **89**:735-739.
- 40 Zeiger RS. Prevention of allergic disease in infancy. En: Schatz M, Zeiger RS, eds. *Asthma and allergy in pregnancy and early infancy. New York: Marcel Dekker, 1993:535-574.*