

## La marcha alérgica

*J.L. Eseverri Asín, A.M<sup>a</sup> Paya López*

**T**odos los estudios que evalúan la transmisión vertical de las enfermedades alérgicas han demostrado la naturaleza hereditaria de la atopia. Sin embargo no presentan un patrón de herencia simple; esto significa que existen múltiples genes que contribuyen a la patogenia de la enfermedad y que la interacción con factores ambientales puede dar lugar a una penetrancia incompleta, lo que complica mucho más su estudio.

Con el fin de poder establecer de una manera simplista la historia natural de las enfermedades alérgicas en función del momento de su sensibilización y su correspondiente expresión clínica, así como su evolución en el tiempo, se acuñó el término de "marcha alérgica".

El inicio del fenotipo atópico debemos situarlo en edades comprendidas entre los 2 y cinco años, si bien la disregulación inmunológica acontece ya en la época fetal. El INF procedente de células del cordón umbilical se halla significativamente disminuido en el recién nacido y esto se correlaciona significativamente con el riesgo de desarrollar alergia ya en el primer año de vida. Niveles altos de IL5, eosinófilos y MBP (proteína básica mayor del eosinófilo) se hallan en placentas humanas. La MBP aumenta durante el embarazo y su nivel puede predecir la puesta en marcha del parto.

Numerosos factores –genética, infecciones, exposición a antígenos ambientales, etcétera– favorecen una persistencia del fenotipo Th2, lo que asociado a una inmadurez inmunológica

ca en la etapa posnatal conlleva la expresión de la sintomatología alérgica.

Durante el embarazo la inmunidad materna se halla modificada con el fin de evitar el rechazo fetal; básicamente consiste en una reducción de la respuesta de tipo celular, con estímulo de la inmunidad de carácter humoral. Existe una desviación feto-placentaria del linfocito Th hacia el fenotipo Th2 con producción de citocinas IL4, IL5 e IL13 al mismo tiempo que tiene lugar una reducción de citocinas fenotípicamente Th1, como es interferón gamma, la cual tiene un efecto nocivo sobre la implantación y desarrollo del embrión.

Diversos estudios confirman que el alérgeno puede ser transmitido de la madre al feto bien sea a través del líquido amniótico o por vía transplacentaria. En madres sensibilizadas a los ácaros del polvo doméstico (tests cutáneos e IgE específica) se ha evidenciado la presencia de dicho antígeno en líquido amniótico, en mayor o menor proporción, en función del grado de sensibilización; esta presencia es detectable a partir de la 16<sup>a</sup> semana de embarazo. Una vez el alérgeno se halla presente en el líquido amniótico, puede ser ingerido por el feto y una vez en el tubo digestivo va a interactuar con el tejido linfoide (placas de Peyer) que ya se hallan bien diferenciadas a partir de la 19<sup>a</sup> semana de gestación.

El paso del alérgeno a través de la placenta depende en parte del transporte activo del complejo antígeno-fragmento Fc de la inmu-

noglobulina. El hecho de que la célula de cordón presente una reacción de carácter proliferativo alérgico específica en el momento del nacimiento implica la existencia de una respuesta secundaria, y dado que se trata de un momento tan precoz se podría interpretar como que las células madres fetales han estado previamente en contacto con el alérgeno, lo que supondría el inicio de la respuesta inmediata a nivel uterino.

El estudio del patrón de citocinas del linfocito fetal orienta hacia un fenotipo Th2; la mayoría de las células de cordón estimuladas con ovoalbúmina o Dr p1 muestran un incremento de la síntesis de RNA mensajero para interleucina IL4, IL5 e IL9 respecto al resto de células no estimuladas.

Respecto al momento del embarazo a partir del cual es posible evaluar esta respuesta, parece que sería a partir de la 22ª semana de embarazo, disminuyendo conforme va evolucionando el embarazo. Según estos datos es evidente que si el *priming* tiene lugar hacia el segundo trimestre de embarazo debemos plantearnos la idea de recomendar dietas restrictivas durante el tercer trimestre con el fin de prevenir la alergia en el recién nacido de riesgo.

La presencia de una respuesta proliferativa alérgico específica en el momento del nacimiento no puede ser considerada como una puesta en marcha de la enfermedad alérgica. La mayoría de estudios concluyen que el establecimiento de la alergia sería consecuencia del tipo de citocina producida tras la estimulación de las células de cordón con el alérgeno pertinente. Todo parece estar en consonancia entre la expresión de citocina tipo Th1, como es el interferón gamma y el riesgo de alergia (progenitores atópicos). La producción de interferón gamma se halla reducida en el neonato respecto al adulto; la expresión de esta citocina se halla también reducida en

el recién nacido de alto riesgo alérgico. Se ha podido demostrar que la expresión de interferón gamma en recién nacidos que posteriormente han desarrollado alergia es más baja que aquellos recién nacidos que no la han desarrollado.

La disminución de la producción de interferón gamma (citocina de tipo Th1) suele ir acompañada de una mayor expresión de patrón citocinas tipo Th2 (IL4, IL5, IL13) en aquellos niños que posteriormente serán alérgicos. Es evidente que todos los recién nacidos presentan un estado inmunitario fenotípicamente Th2; sin embargo, en aquellos que posteriormente serán alérgicos este patrón se halla mucho más incrementado y persistente que en los recién nacidos que nunca desarrollarán atopía. En base a ello, cuando en su evolución natural se desarrolla el estado atópico, parece ser consecuencia no tanto de la capacidad de instaurarse una respuesta específica frente al alérgeno como por el hecho de que el linfocito fetal responda a tal enfrentamiento ya durante la vida intrauterina, respuesta que será cualitativamente diferente respecto al niño que no será alérgico.

El hecho de que la dermatitis atópica tenga una mayor incidencia en aquellos niños cuya madre es atópica sugiere que durante el embarazo este niño se vea influido por factores de origen materno que van a condicionar con posterioridad el desarrollo de alergia. Estos factores maternos podrían ser los responsables de la diferenciación del linfocito T helper hacia el tipo Th2, inhibiendo la producción de citocinas Th1 (interferón gamma). Cuál es el/los factor/es de esta desviación del linfocito de la unidad feto-placentaria es todavía un interrogante. La progesterona sería uno de estos factores que parecen ser esenciales en la génesis fenotípica dado su potente capacidad inductora de producir IL4 e IL5.

En madres alérgicas se han hallado altas cantidades de IL10, citocina inmunorreguladora con capacidad de reducir la actividad tanto de Th1 como de Th2 e inhibir el sistema monocito/macrófago. El sistema inmunitario fetal puede ser influido en función de las características inmunológicas de la madre y que se expresan a nivel de líquido amniótico. La presencia de IgG alérgico específica materna en sangre de cordón va íntimamente correlacionada con un menor cortejo de síntomas en la infancia. La neutralización del antígeno por parte de la IgG materna y del bloqueo de la respuesta inmunitaria humoral es seguido de la unión de dicha IgG a la superficie del linfocito B a través de la interacción del receptor del fragmento Fc de dicha inmunoglobulina; esta unión da lugar a una señal inhibitoria por parte del linfocito B. La IgG materna podría disminuir la respuesta alérgica inhibiendo algún tipo de citocinas; esto podría ser así si nos atenemos al hecho de que tratamientos con gammaglobulina i.v. incrementan los niveles plasmáticos de interferón gamma. Así pues, la posibilidad de que la IgG materna pueda modular la respuesta inmunitaria fetal, reduciendo su respuesta, lo confirmaría el hecho de que la sensibilización alérgica es mínima después de la 28 semana de gestación, fecha ésta que se corresponde con el máximo trasvase transplacentario de IgG.

En la inmunomodulación fetal no debemos obviar el papel que pueda jugar la IgE materna, y dado que no hay capacidad de paso transplacentario, su presencia en líquido amniótico es lo que condiciona su actuación. El paso de IgE, presente en líquido amniótico, al feto puede inducir una sensibilización, ya que se va a fijar con el receptor de baja afinidad para IgE en las células de la lámina propia del intestino fetal.

Como ya hemos señalado con anterioridad, todo recién nacido expresa una respuesta inmunológica orientada hacia el fenotipo Th2, y es a lo largo de los primeros 5 años cuando la mayoría de niños tenderán a modificar este fenotipo hacia el definitivo Th1. El porqué de este desequilibrio hacia el modelo Th1 no está todavía bien esclarecido, sin embargo parece ser que es consecuencia de la maduración en el tiempo de las células presentadoras de antígeno, las cuales son capaces de producir citocinas tipo IL12 que estimulan la respuesta Th1 directamente a partir del Th o bien a partir de las células NK, estimulando la producción de interferón gamma. En la maduración de estas células presentadoras de antígeno parece que juegan un papel muy importante los distintos agentes microbianos, y es aquí donde la microflora intestinal juega un papel básico, puesto que representa cuantitativamente la fuente más importante de estimulación antigénica (tenemos presente que el intestino se halla colonizado por más de 10.000.000.000 de microorganismos).

El recién nacido posee un tracto digestivo estéril, y su colonización tiene lugar a partir de la primera semana de vida, no siendo hasta los 3 meses cuando alcanza su definitiva colonización. Las poblaciones con altas tasas de colonización intestinal presentan menor incidencia de alergia que aquellas menos colonizadas. Así, los niños que han precisado tratamientos antibióticos que modifican la flora intestinal parecen estar más expuestos a colonizaciones posteriores. La llamada "teoría higienista" sugiere que los niños con flora intestinal insuficiente, ya sea por tratamientos antibióticos o por la alimentación, poseen una mayor predisposición a padecer enfermedades alérgicas. En la actualidad no sólo existe una menor tasa de colonización intestinal, sino que hay trabajos que demuestran que ésta

ha cambiado; en épocas no lejanas, los recién nacidos eran colonizados rápidamente en los primeros días de vida por *E. coli* y otras enterobacterias; la occidentalización ha dado lugar a que esta colonización sea mucho más lenta y que aparezcan bacterias como *Staphylococcus aureus*, grampositivo y con menor capacidad de estimular respuestas Th1. Los lactobacilos se observan con más frecuencia en niños no alérgicos que en los alérgicos, por lo que se han propuesto como beneficiosos sobre todo en el tratamiento de la dermatitis atópica. En este contexto la administración de probióticos abren un campo interesante, ya que son potentes inductores de IL12, básica en la inmunidad Th1.

El porqué los futuros alérgicos tienen una menor capacidad de respuesta frente a los estímulos microbianos es una cuestión todavía no esclarecida; posiblemente responda a una serie de factores genéticos. Este cierto grado de inmunodepresión, ya establecido en la época gestacional, condiciona el hecho de no presentar un desequilibrio hacia el fenotipo Th1.

La barrera inmunológica digestiva sufre un proceso natural de maduración en el tiempo; esta evolución madurativa hace que el tracto digestivo sea cada vez más resistente a las distintas agresiones a las que se ve sometido. En la etapa de recién nacido, la gran inmadurez de la mucosa gástrica hace que la alergia alimentaria dé lugar a una grave alteración de dicha mucosa, pudiendo llegar a una atrofia total de las vellosidades, lo que conllevará un grave problema disabsortivo.

En el niño, los desórdenes histológicos secundarios a una reacción alérgica de origen alimentario son menores, pero aun así la mayoría de síntomas secundarios a la alergia tendrán lugar a nivel digestivo. Lo que hallamos en la edad adulta, si bien pueden presentarse pequeños desórdenes funcionales a nivel digestivo,

son sobre todo los síntomas extradigestivos los que revelan una alergia alimentaria, principalmente a nivel cutáneo y menos frecuentemente respiratorios. Una vez el alimento es ingerido y sufre los procesos digestivos, la fracción proteica con capacidad alergénica es procesada por las "células procesadoras" o presentadoras de antígeno en cuyo interior tiene lugar su desnaturalización mediante una acción enzimática. Una vez esta célula presentadora de antígeno es reconocida por los linfocitos Th (colaboradores), éstos se activan y mediante la producción de determinadas sustancias (interleucinas) estimulan los linfocitos B que son los productores de anticuerpos (inmunoglobulinas), especialmente IgE.

La complejidad clínica, así como la disparidad de criterios a la hora de establecer un diagnóstico certero de alergia alimentaria, hace que la prevalencia de esta última sea un dato desconocido; desde el punto de vista estimativo podríamos establecer que en el lactante y primera infancia la cifra se sitúa entre el 0,3 y el 7,5%, cifras éstas que van sufriendo un descenso a medida que se incrementa la edad. Si nos movemos en edad adulta, los datos que encontramos son también muy dispares, pero creemos que no son exageradas las cifras aportadas en algunas series, que hallan un porcentaje del 25% de adultos atópicos que han presentado reacciones adversas inducidas por alimentos.

La patología alérgica inducida por alimentos es, a diferencia del resto de las patologías alérgicas, más prevalente en la infancia y más concretamente en la primera infancia; de hecho el 70% suele presentarse en los primeros años de vida y tan sólo un 10% a partir de los 8 años. En la época de la lactancia es la alergia inducida por las proteínas de la leche de vaca la que ocupa el primer lugar; dado que es el alimento que el niño recibe en

mayor cantidad, estas proteínas no homólogas pueden actuar como alérgeno. El hecho de presentarse de manera precoz, y por tanto existir una clara evidencia de una relación causa-efecto, nos permite utilizarlo como modelo clínico a la hora de estudiar la alergia alimentaria, y una vez se haya establecido el diagnóstico, poder sentar las bases de una profilaxis eficaz.

Las manifestaciones de atopia más precoces en la vida del niño son secundarias a la alergia por alimentos, y si bien la norma es la resolución, no debemos olvidar que pueden ser terreno abonado para la aparición de nuevas sensibilizaciones. La evolución natural de una alergia alimentaria es hacia la regresión espontánea, sobre todo la de aquellos alimentos cuya sensibilización tiene lugar en edades tempranas. Así, por ejemplo, en el caso de la alergia a las proteínas de leche de vaca, lo habitual es que se tolere antes de los 2 años de vida; en raras excepciones esta intolerancia se mantiene de por vida. Situaciones similares las observamos en caso de alergia a la carne y al huevo, sobre todo si las manifestaciones alérgicas se manifiestan antes de los 6 meses de edad. En la alergia al pescado, frutos secos y algunas leguminosas (cacahuete) su regresión es mucho menos probable. Cuanto más precoz sea el diagnóstico, más grandes serán las posibilidades de poder reintroducir el alimento sin correr riesgos.

La edad de presentación de la dermatitis atópica suele ser precoz; los datos ofrecidos por Rajka muestran que el 57% de los casos aparecen en el primer año de vida, a los 5 años han debutado el 87% de ellos y sólo el 2% de las dermatitis debutan después de los 20 años. Datos similares aporta Sampson (60% de los casos aparecen durante el primer año y antes de los 5 años han aparecido el 85% de las dermatitis). Un estudio prospectivo realizado

sobre 500 niños afectados de dermatitis atópica muestra que el 38% inician su dermatitis en los tres primeros meses de vida, en el 26% su debut tiene lugar entre los 3 y 6 meses, y el 16% lo presentan entre los 6 y 12 meses; conforme aumenta la edad la incidencia decrece notablemente; así, entre el primer y segundo año la incidencia es del 9%, el 6% debuta entre los 2 y 3 años de vida, mientras que el porcentaje baja al 1% en niños mayores de 6 años. Samson estima que un 20% de las consultas de dermatología pediátrica y un 1% de las consultas de pediatría general corresponden a esta enfermedad.

La dermatitis atópica suele ser más frecuente en niños que en niñas (2/1), al igual que otras entidades alérgicas (asma, rinitis...), invirtiéndose esta tendencia en la adolescencia y edad adulta. Dada la influencia que en todo proceso de hipersensibilidad tienen los factores favorecedores o coadyuvantes, no es pues de extrañar que exista una mayor incidencia entre la población que habita en zonas urbanas e industrializadas y en la clase social elevada. Es por ello que Williams le confiere un papel importante y considera que este dato debería incluirse en todos los estudios de prevalencia de dermatitis atópica; no parece tener gran importancia el factor racial, aunque suele existir una mayor incidencia en la raza caucásica.

El desarrollo de síntomas respiratorios de etiología alérgica es un hecho frecuente en aquellos niños que debutan precozmente con dermatitis atópica. La evolución natural hacia asma es variable según sean las series consultadas; los porcentajes varían entre 40 y 60% sobre todo cuando el inicio de la dermatitis tiene lugar precozmente. Una dermatitis atópica en un niño con antecedentes familiares atópicos aumenta el riesgo de evolución posterior hacia asma. Un estudio prospectivo elaborado por Kjellman y Hatevig y tras un

seguimiento de 4 años concluye que en aquellos niños considerados de riesgo, si la dermatitis atópica aparece antes de los 2 años, la incidencia de asma es del 38% frente al 10% de aquellos niños de similares características pero en los cuales la dermatitis se presentó por encima de los 2 años. Parece ser que la presentación precoz de la dermatitis implica un riesgo mayor que el inicio tardío. Podría tratarse de dos fenómenos distintos, uno de ellos en relación con inicio precoz y una propensión a la hiperproducción de IgE, y por lo tanto asociado a enfermedades alérgicas, y el otro tipo de presentación más tardía y no asociado a fenomenología alérgica.

El papel que juegan los alimentos en la génesis de la dermatitis atópica es un tema tremendamente controvertido. Las manifestaciones atópicas van a producirse exactamente igual hayamos hecho o no unas dietas hipoalérgicas en el recién nacido; lo mismo ocurre en los niños que son alimentados con lactancia materna que en los que fueron alimentados con leche de fórmula. Si bien no es desdeñable el número de pacientes que presentan sensibilización a uno o varios alimentos, creemos que tan sólo un reducido número de dermatitis (10-20%) responden al concepto dermatitis atópica = alergia alimentaria.

Desde el punto de vista de patología respiratoria, la reacción inflamatoria secundaria a etiología alérgica no suele limitarse a la vía nasal; por ello es habitual la presencia de una comorbilidad asociada a la rinitis. La rinitis alérgica es parte de la llamada "marcha alérgica" durante la infancia; si bien la rinitis intermitente es poco significativa antes de los 2 años, su mayor prevalencia tiene lugar a partir de la edad escolar. Existe una gran similitud entre la mucosa bronquial y nasal, por lo que la asociación asma-rinitis suele ser la norma;

muchos pacientes con rinitis no sólo presentan una hiperreactividad bronquial inespecífica, sino que también presentan asma, y viceversa, la mayoría de asmáticos evidencian sintomatología rinítica. Así pues no es arriesgado considerar la rinitis como factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma.

La evolución natural del asma preescolar es hacia la autolimitación y mejoría en los siguientes años, siendo factores de buen pronóstico la ausencia de antecedentes personales y familiares de atopia, el debut del proceso obstructivo antes de los 2 años, la ausencia de sensibilización pneumoalérgica, una tasa normal de IgE sérica y el hecho de que no se prodiguen las hospitalizaciones. Según Sporik y cols., los lactantes que presentan sibilancias antes de la edad de 2 años tienen un menor riesgo de padecer un asma alérgica que aquellos que presentan sibilancias por encima de los 2 años. En el primer grupo, el asma sería consecuencia de la agresión infecciosa de las vías aéreas como consecuencia de un "aprendizaje inmunitario", mientras que en aquellos que debutan en edades más tardías el asma dependería de una causa alérgica tanto más evidente cuanto mayor fuese la edad. La ausencia de sensibilización IgE dependiente antes de los 2 años no es motivo para que no vuelva a repetirse una nueva encuesta alergológica, más bien al contrario, deberemos realizarla si los signos de obstrucción persisten después de esta edad y aún más si existe riesgo atópico.

La observación de que niños de familias numerosas tienen una frecuencia menor de enfermedades alérgicas podría estar relacionado con el hecho de que cuantos más niños hay en la familia más infecciones padecen. Esto ha llevado a la hipótesis de que un mayor número de infecciones en la infancia puede ayudar a prevenir las enfermedades

alérgicas y que los niños de familias numerosas padecen menos enfermedades atópicas. Esta afirmación estaría en concordancia con la patogenia de las infecciones virales más frecuentes: las producidas por el virus del sarampión, hepatitis A y otros enterovirus que, al ser grandes inductores de INF  $\gamma$ , equilibrarían el sistema inmune hacia un patrón Th1; por el contrario, el virus respiratorio sincitial (VRS) puede estimular el desarrollo de enfermedades alérgicas y de asma. En conjunto, los resultados de los estudios de infecciones virales sugieren que, aunque algunos virus pueden estimular el desarrollo de atopia, la mayoría de las infecciones virales parecen ejercer un efecto protector.

Siguiendo en esta línea, si es correcta la presunción de que las infecciones tempranas protegen del desarrollo de enfermedades alérgicas, las vacunaciones supondrían un aumento de la patología alérgica. Existen estudios que apoyan esta hipótesis. Estudios realizados con niños suecos criados en un ambiente antroposófico tenían una prevalencia significativamente más baja de enfermedades alérgicas que los niños criados en otros ambientes. La atopia también se correlacionaba positivamente con la vacunación triple vírica y el uso temprano de antibióticos. Otros estudios son contrarios cuando se demuestra el efecto inmunomodulador Th1 de las vacunas *Pertussis* y BCG, pero no en el caso de otras vacunas. En definitiva, las infecciones tempranas producen un aumento de la respuesta inmune Th1, lo que se supone protegería del desarrollo de la atopia.

Es bien sabido que la atopia es más frecuente en países ricos que en pobres y que la malnutrición no predispone a la alergia. En los países occidentales ha crecido considerablemente el consumo de alimentos que contienen ácido linoleico (omega 6), como los aceites

vegetales, mientras que ha disminuido el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega 3, como es el caso del aceite de pescado. Niños que mantienen una dieta rica en pescados azules tienen un riesgo menor de padecer enfermedades alérgicas. La polución es también un factor a tener en cuenta, aunque no existen estudios que demuestren que el aumento de la contaminación aumente el riesgo de desarrollar una enfermedad alérgica; se han obtenido datos más interesantes al estudiar el efecto de las partículas de los combustibles fósiles de los vehículos diesel sobre la formación de IgE, aunque no se han presentado estudios en humanos concluyentes al respecto. También existen estudios sobre el uso generalizado de los anticonceptivos, toxinas ambientales como el DDT y el PCB, las mejoras de las condiciones higiénicas de los domicilios y la excesiva limpieza de éstas, que los relacionan con el incremento de la prevalencia de atopia. El tabaquismo pasivo durante o después del embarazo es un factor de riesgo para el desarrollo de atopia. Igualmente, los niños expuestos a un ambiente con humo de tabaco presentan eosinofilia e incremento de los niveles de IgE e IL4.

Como conclusión podríamos decir que en la llamada enfermedad atópica convergen todos los órganos (aparato respiratorio, piel y tubo digestivo) como consecuencia de un trastorno inmunológico complejo, bien definido pero no aclarado en su origen. Por este motivo se está desarrollando una nueva tendencia consistente en practicar la medicina desde la prevención, aunque para ello es necesario investigar los factores etiológicos y modificantes de la marcha alérgica, "llamados de riesgo", así como la identificación precoz del niño de alto riesgo alérgico (antecedentes familiares atópicos, IgE en sangre de cordón, tipificación linfocitaria...).

## Bibliografía

1. Aaby P, Shaheem SO, Heyes CB y cols. Early BCG vaccination and reduction of atopy in Guinea Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 644-650.
2. Adherberth I, Carlsson B, De Man P y cols. Intestinal colonization with enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 602-10.
3. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Schenius A. Early BCG vaccination and development of allergy. *Lancet* 1997; 350: 400-3.
4. Corbo GM, Ferrante E, Macciocchi B, Foresi A, De Angelis V, Fabrizi G, Ciappi G. Bronchial hyperresponsiveness in atopic dermatitis. *Allergy* 1989; 44: 595-588.
5. De Martino M, Donzelli GP, Appedino C. Influence of intravenous immunoglobulins administered early in life on the development of atopy in infants: a preliminary report. *Int J Immunotherapy* 1989; 5: 51-55.
6. Fälth-Magnusson K, Kjellmann N. Allergy prevention by maternal elimination diet during pregnancy—a five years follow-up of randomised study. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 709-713.
7. Holt PG, Sly PD, Bjorksten B. Atopic versus infectious disease in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 53-58.
8. Jenmalm MC, Bjorksten B. Cord blood levels of immunoglobulin G subclass antibodies to food and inhalant allergens in relation to maternal atopy and the development of atopic disease during the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 34-40.
9. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy* 2000; 55: 2-10.
10. Kondo N, Kobayashi Y, Shinoda S. Reduced interferon gamma production by antigen-stimulated cord blood mononuclear cells is a risk factor of allergic disorders—6 years follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1340-1344.
11. Majamäa H, Isolauri E. Probiotic: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-85.
12. Mellor AL, Munn DH. Immunology at the maternal-fetal interface: lesson for T cell tolerance and suppression. *Ann Rev Immunol* 2000; 18: 367-391.
13. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1989; 7: 145-173.
14. Palfi M, Selbing A. Placental transport of maternal immunoglobulin G. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 24-26.
15. Patrizi A, Guerrini V, Ricci G, Neri I, Specchia F, Masi M. The natural history of sensitizations to food and aeroallergens in atopic dermatitis: a 4-year follow-up. *Pediatr Dermatol* 2000; 17(4): 261-265.
16. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353: 196-200.
17. Prescott SL, Sly PD, Holt PG. Raised serum IgE associated with reduced responsiveness to DPT vaccination during infancy. *Lancet* 1998; 351: 1489.
18. Salob SP, Atherton DJ. Prevalence of respiratory symptoms in children with atopic dermatitis attending pediatric dermatology clinics. *Pediatrics* 1993; 91: 8-12.
19. Sampson HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 635-645.
20. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu SI. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-79.
21. Szereday L, Varga P, Szekeres-Bartho J. Cytokine production by lymphocytes in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 418-422.