

## 4.7 Patología inmunoalérgica y muerte súbita del lactante

Bárbara C. Fernández Barrio

### 1. INTRODUCCIÓN. SÍNTESIS CONCEPTUAL

Durante años, el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) fue atribuido a sujetos presuntamente sanos, de acuerdo con la definición de Beckwith en 1970<sup>(1)</sup>. Desde que Kinney y cols.<sup>(2)</sup>, en base a hallazgos neurohistopatológicos, rebatieran esta afirmación, múltiples teorías han ido surgiendo, sustentadas en hipótesis más o menos complejas, abogando por una etiología multifactorial con interacción de diversos mecanismos madurativos y constitucionales, gran parte de los cuales se habrían originado ya en la vida intrauterina<sup>(3,4)</sup>. Como consecuencia, el lactante sería más vulnerable y tendría menor poder de respuesta a las agresiones ambientales<sup>(5)</sup>.

El “*triángulo fatal*” de la MSL, descrito por Rognum y Saugstad en 1993, considera la concurrencia de tres condiciones indispensables para el fallecimiento del lactante<sup>(4)</sup>:

- Una predisposición genética.
- Una vulnerabilidad en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) y del sistema inmune (afectando especialmente a la inmunidad mucosa).
- Un factor desencadenante.

Los desencadenantes más probables en el SMSL incluirían la hipoxia crónica, las infecciones víricas, las toxinas bacterianas, los estados inflamatorios,

las alteraciones bioquímicas y las anomalías genéticas como mutaciones y polimorfismos genéticos involucrados en el metabolismo y en el sistema inmune.

### 2. SMSL Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Aproximadamente el 50% de las víctimas del SMSL cursan en el momento de su fallecimiento un cuadro infeccioso (generalmente respiratorio o gastrointestinal)<sup>(6,7)</sup>, poniendo de manifiesto la activación del sistema inmune y la presencia de respuestas inflamatorias anómalas<sup>(5,8-11)</sup>. Otros autores sugieren que esta hiperestimulación del sistema inmune estaría relacionada con factores alimentarios.

Investigaciones recientes sugieren una hiperestimulación del sistema inmunitario mucoso<sup>(7)</sup>, probablemente originada por factores microbianos, en relación con el SMSL<sup>(10)</sup>. Así, las necropsias de lactantes fallecidos por esta causa muestran una densidad elevada de macrófagos y eosinófilos pulmonares, y cifras elevadas de linfocitos T y B<sup>(12)</sup>. Dicha estimulación conduciría a un aumento de la síntesis de citoquinas que, a su vez, activarían el sistema inmune y posteriormente deprimirían el centro respiratorio<sup>(6,7,13)</sup>. También la existencia de deleciones parciales en genes relacionados con la vía del complemento, y de polimorfismos genéticos de la síntesis de citoquinas, podrían ser responsables en el SMSL de reacciones exageradas ante infecciones aparentemente banales<sup>(14)</sup>.

## 2.1. Alteraciones en la vía del complemento

Muchas víctimas del SMSL presentan una hiperactivación del sistema inmune, hecho que condicionaría una mayor vulnerabilidad a las infecciones simples. Parte de esta vulnerabilidad podría atribuirse a deleciones parciales en el gen del factor C4 del complemento. Éstas se presentan hasta en un 20% de individuos de raza caucásica<sup>(15)</sup>, y condicionarían una respuesta inmune subóptima, con dificultades para neutralizar al agente patógeno. El gen de C4 se investigó en cohortes alemanas y noruegas víctimas de SMSL (40 y 104 casos, respectivamente), encontrando una asociación entre infecciones leves previas al fallecimiento y deleciones parciales de C4<sub>A</sub> o C4<sub>B</sub>, sugiriendo que esta combinación aumentaría el riesgo de SMSL<sup>(15-17)</sup>.

## 2.2. Citoquinas

Mucho se ha discutido acerca del posible papel de las citoquinas como factor fisiopatológico en el SMSL<sup>(9,18-20)</sup>. Las citoquinas son la expresión molecular de la respuesta inflamatoria e inmune en reacciones alérgicas, infecciones víricas y sepsis, y regulan la intensidad y duración de la respuesta a determinados insultos mediante el estímulo e interacción de diferentes células<sup>(7,19)</sup>.

En el lactante, ante la presencia de hipoxia crónica en periodos infecciosos/inflamatorios, se liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (lo que se ha venido a denominar “*tormenta de citoquinas*”)<sup>(21)</sup>, constituyendo una potencial fuente de daño tisular si su producción no es controlada. Estas citoquinas proinflamatorias regulan a la baja la expresión génica del citocromo p-450 y de otras enzimas relacionadas con la síntesis del ARNm, la expresión proteica y la actividad enzimática, afectando así al metabolismo de varias sustancias lipofílicas endógenas, como esteroides, vitaminas liposolubles, prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, y contribuyendo al daño tisular. Así, el edema pulmonar y las hemorragias petequiales

observadas frecuentemente en el SMSL podrían ser el resultado de la fuga capilar provocada por la IL-2 y el IFN $\alpha$ . La hipoxia crónica, a través de la liberación de mediadores proinflamatorios como IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y IL-6, de la sobrecarga de los sistemas cardiocirculatorio y respiratorio, y de reacciones inflamatorias a nivel del sistema nervioso central (SNC), con el desarrollo de gliosis y de alteraciones de neuromediadores relacionados con el patrón del sueño, contribuirían a alteraciones homeostáticas que, combinadas con el efecto de la nicotina<sup>(21,22)</sup> y del trauma metabólico, conducirían al fallecimiento de los lactantes genéticamente predispuestos<sup>(12)</sup>.

En el ámbito del SMSL se han investigado los genes relacionados con la producción de IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, TGF, TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$ <sup>(22-27)</sup>, aunque los estudios más relevantes se centran en la IL-10 y la IL-6<sup>(7)</sup>.

La IL-6 forma parte de la cascada inflamatoria y juega un papel clave en la transición de la inmunidad innata a la inmunidad adquirida limitando, a través de su receptor soluble, el acúmulo de gránulos neutrófilos y la migración de linfocitos T CD3+ en procesos inflamatorios agudos.<sup>(28)</sup> Cuatro estudios han examinado el papel de polimorfismos en el gen de IL-6 en el SMSL<sup>(23,29-31)</sup>, dos de los cuales han mostrado una asociación positiva<sup>(23,29)</sup>.

Estudios clínicos han encontrado concentraciones elevadas de IL-6 en el líquido cefalorraquídeo de lactantes fallecidos por SMSL, equivalentes a niveles encontrados en lactantes fallecidos por causa infecciosa, como meningitis o sepsis<sup>(32)</sup>, apoyando la teoría de que el cerebro es el principal órgano diana del mecanismo letal desencadenado por la reacción inmunológica<sup>(7)</sup>. Este vínculo entre la inmunidad mucosa y el SNC ha sido sugerida a su vez por otros autores, estableciendo una relación con el sistema serotoninérgico cerebral<sup>(4,32)</sup>. A nivel del tronco cerebral, el sistema serotoninérgico regula funciones vitales como la respiración, la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Una

anomalía en este sistema provocaría la incapacidad para restaurar la homeostasis tras un insulto durante el sueño, conduciendo a la muerte del lactante en el primer año de vida, periodo en el cual la homeostasis es aún inmadura<sup>(7)</sup>.

La IL-10 es una importante citoquina inmunoreguladora, con funciones antiinflamatoria, antiinmune y antifibrosis, que juega un notable papel en el transcurso de las enfermedades infecciosas. La variabilidad en la producción de IL-10 tiene un componente hereditario del 50 al 75%, principalmente atribuido a polimorfismos en el gen promotor de IL-10, incluyendo polimorfismos en posiciones 1082\*A, 819\*T y 592\*A, que constituirían haplotipos determinantes en la capacidad de síntesis de IL-10<sup>(33)</sup>. Algunos autores han relacionado alguno de estos haplotipos con un aumento de la *odds ratio* del SMSL<sup>(34,35)</sup>, especialmente en casos relacionados con procesos infecciosos<sup>(36)</sup>. Estos hallazgos sugerirían que un lactante con un genotipo IL-10 desfavorable, en presencia de factores predisponentes, podría presentar una infraproducción de la misma, conduciendo a reacciones exageradas ante infecciones aparentemente banales<sup>(14)</sup>.

### 3. SMSL Y VACUNAS

Es antigua la discusión en la comunidad médica sobre la asociación entre la vacunación y el SMSL. Desde que en el año 1983 se lanzara en EE.UU. la sospecha de una posible asociación temporal entre el SMSL y la vacuna contra difteria, tétanos y tos ferina<sup>(37)</sup>, diversos estudios se han llevado a cabo, sin que ninguno haya podido confirmar una asociación estadísticamente significativa entre el momento de aplicación de las vacunas y el SMSL<sup>(38,39)</sup>.

En el año 2003 surgió una nueva señal de alarma, esta vez en Alemania y Austria, relacionando la muerte súbita de 5 lactantes con la administración de la vacuna combinada hexavalente Hexavac® (difteria, tétanos, tos ferina, polio inactivada, hepa-

titis B e Hib conjugada)<sup>(40)</sup>, sin encontrar asociación estadísticamente significativa. Por otra parte, un estudio llevado a cabo en Italia durante 5 años no demostró asociación entre el SMSL y la administración de la vacuna hexavalente<sup>(38)</sup>.

Kuhnert y cols., en su reciente revisión de los 3 estudios de casos y controles más relevantes acerca de la materia, no encuentra asociación entre el riesgo de muerte súbita en lactantes en el periodo postvacunación<sup>(41)</sup>.

En conclusión, no existe evidencia actual que relacione la MSL con vacunas e inmunizaciones.

## 4. SMSL Y PATOLOGÍA ALÉRGICA

Diversas fuentes han sugerido un vínculo entre la alergia y el SMSL. La presencia de una respuesta inflamatoria anómala y las alteraciones en la coagulación, en probable relación con un número elevado de mastocitos y la degranulación de los mismos, así como la liberación de heparina, TNF- $\alpha$  y otros componentes vasoactivos, contribuirían a respuestas pseudoanafilácticas en el SMSL<sup>(6)</sup>.

### 4.1. Anafilaxia y elevación de triptasa sérica

Varios estudios han investigado la contribución de los mecanismos anafilácticos en el SMSL mediante el análisis de moléculas relacionadas con estos mecanismos.

La activación de los mastocitos conduce a la producción de triptasa. Se han encontrado niveles significativamente elevados de dicha proteasa en el suero de lactantes fallecidos por SMSL, estableciendo niveles críticos de triptasa por encima de 10 ng/ml como marcador de activación mastocitaria premortem. Según Platt y cols., un lactante fallecido por SMSL presenta una probabilidad 20 veces superior a los sujetos control de presentar niveles elevados de  $\beta$ -triptasa sérica, sin que el intervalo de tiempo postmortem influya en este

resultado. De este modo, la anafilaxia mediada por la degranulación mastocitaria se habría propuesto como mecanismo patogénico en algunos casos de SMSL<sup>(42,43)</sup>. No obstante, otros autores sugieren que la elevación de la triptasa, así como de la IgE total sérica, no se debería en puridad a fenómenos alérgicos sino a la degranulación mastocitaria provocada por la hipoxia en lactantes que duermen en decúbito prono, al ser ésta (la posición en decúbito prono) la única variable estadísticamente relacionada con la elevación de triptasa<sup>(44)</sup>.

Otros autores, en cambio, rechazan la anafilaxia como mecanismo relacionado con el SMSL, al no encontrar asociación entre éste y la elevación de la triptasa sérica<sup>(45)</sup>.

#### 4.2. Alergias alimentarias. Proteínas de la leche de vaca

Por otra parte, se ha relacionado la hiperestimulación del sistema inmune, presente en el SMSL, con factores alimentarios. Ya en 1960, Parish y cols. afirmaron que el SMSL podría ser explicado por reacciones anafilácticas a antígenos presentes en la leche de vaca<sup>(46)</sup>, siendo apoyados posteriormente por estudios experimentales<sup>(47-49)</sup>. No obstante, esta hipótesis no ha podido ser confirmada clínicamente, y en la actualidad no se asocia la presencia de reacciones alérgicas a las proteínas de la leche de vaca con el SMSL. Las teorías que sugieren un riesgo reducido de SMSL en lactantes alimentados con leche materna no parecen, pues, relacionadas con dicha hipótesis, sino más bien con un umbral de vigilia más bajo respecto a sus pares alimentados con fórmula artificial<sup>(50)</sup>.

#### 4.3. Otros alérgenos. Estigmas alérgicos y SMSL

La anafilaxia inducida por alérgenos se ha postulado como posible etiología del SMSL. En efecto, parte de las recomendaciones dirigidas a reducir el riesgo de exposición a alérgenos coinciden con las propuestas para reducir el riesgo de SMSL.

Se ha relacionado el aislamiento de *der p 1*, uno de los principales componentes del *Dermatophagoides pteronissinus*, alérgeno presente en los ácaros del polvo y con actividad proteásica, en las cunas de los lactantes fallecidos por SMSL, encontrándose en estos casos colchones más viejos y con mayores concentraciones de alérgenos (alto contenido de *der p 1*), así como una mayor frecuencia de enfermedades/infecciones banales. No obstante, la única significación estadística se atribuye a la presencia de *der p 1* con la frecuencia de afecciones menores, sin poder establecer una relación causa-efecto en el SMSL<sup>(51)</sup>.

También se ha sugerido un posible mecanismo anafiláctico en el papel que juega la exposición al humo del tabaco en el SMSL. Estudios experimentales han señalado que la glicoproteína del tabaco (TGP), presente en las hojas del tabaco y en el humo del mismo, se asocia a anafilaxia en modelos animales infantiles (conejos) que habían sido previamente sensibilizados a dicha proteína en periodo neonatal, apoyando la hipótesis de que la exposición pre y postnatal al humo del tabaco se asocia a una mayor incidencia del SMSL<sup>(52)</sup>.

En cambio, la presencia de antecedentes familiares de atopia u otros síntomas alérgicos no se han relacionado estadísticamente con la MSL<sup>(53)</sup>.

### 5. RESUMEN DE LOS PUNTOS CLAVE

- Entre los desencadenantes más probables en el SMSL se incluyen los estados inflamatorios, las alteraciones bioquímicas y las anomalías genéticas involucrados en el metabolismo y en el sistema inmune. Estas alteraciones condicionan una mayor vulnerabilidad al lactante y una menor capacidad de respuesta a agresiones ambientales consideradas menores.
- Las alteraciones en la síntesis/metabolismo de las citoquinas y en la vía del complemento se asocian con un mayor riesgo de SMSL, estableciéndose un vínculo final con el sistema

nervioso central que conduciría a un fracaso de la homeostasis del lactante.

- No existe evidencia actual que relacione el SMSL con vacunas e inmunizaciones.
- Existe controversia en cuanto al papel de la anafilaxia en el SMSL. El hallazgo de niveles elevados de  $\beta$ -triptasa sérica se ha relacionado con el SMSL a través de la degranulación mastocitaria ocurrida en decúbito prono en condiciones de hipoxia. No obstante, parece prudente mantener las recomendaciones dirigidas a reducir el riesgo de exposición a alérgenos, aunque no se haya encontrado una asociación estadísticamente significativa entre éstos y un mayor riesgo de SMSL.
- A pesar de la posible hiperestimulación del sistema inmune a través de factores alimentarios, en la actualidad no se asocia la presencia de reacciones alérgicas a las proteínas de la leche de vaca con el SMSL.
- La presencia de antecedentes familiares de atopia u otros síntomas alérgicos no aumentan el riesgo del SMSL.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Bergman AB, Beckwith JB, Ray CG. Sudden death in infancy. *Lancet*. 1971; 1(7689): 88-9.
2. Kinney HC, Filiano JJ, Harper RM. The neuropathology of the sudden infant death syndrome. A review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1992; 51: 115-26.
3. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate*. 1994; 65: 194-7.
4. Rognum TO, Saugstad OD. Biochemical and immunological studies in SIDS victims. Clues to understanding the death mechanism. *Acta Paediatr Suppl*. 1993; 82(Suppl 389): 82-5.
5. Goldwater PN. A perspective on SIDS pathogenesis. the hypotheses: plausibility and evidence. *BMC Med*. 2011; 9: 64.
6. Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Hall ST, Gleeson M, et al. Cytokine responses and sudden infant death syndrome: genetic, developmental, and environmental risk factors. *J Leukoc Biol*. 2005; 78: 1242-54.
7. Opdal SH, Rognum TO. Gene variants predisposing to SIDS: current knowledge. *Forensic Sci Med Pathol*. 2011; 7: 26-36.
8. Gleeson M, Clancy RL, Cripps AW. Mucosal immune response in a case of sudden infant death syndrome. *Pediatr Res*. 1993; 33: 554-6.
9. Goldwater PN. SIDS pathogenesis: pathological findings indicate infection and inflammatory responses are involved. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004; 42: 11-20.
10. Thrane PS, Maehlen J, Stoltenberg L, Brandtzaeg P. Retrograde axonal cytokine transport: a pathway for immunostimulation in the brain inducing hypoxia and sudden infant death? *Med Hypotheses*. 1995; 44: 81-4.
11. Vege A, Ole RT. Sudden infant death syndrome, infection and inflammatory responses. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004; 42: 3-10.
12. Prandota J. Possible pathomechanisms of sudden infant death syndrome: key role of chronic hypoxia, infection/inflammation states, cytokine irregularities, and metabolic trauma in genetically predisposed infants. *Am J Ther*. 2004; 11: 517-46.
13. Guntheroth WG. Interleukin-1 as intermediary causing prolonged sleep apnea and SIDS during respiratory infections. *Med Hypotheses*. 1989; 28: 121-3.
14. Van Norstrand DW, Ackerman MJ. Genomic risk factors in sudden infant death syndrome. *Genome Med*. 2010; 2: 86.
15. Campbell RD, Dunham I, Kendall E, Sargent CA. Polymorphism of the human complement component C4. *Exp Clin Immunogenet*. 1990; 7: 69-84.
16. Schneider PM, Wendler C, Riepert T, Braun L, Schacker U, Horn M, et al. Possible association of sudden infant death with partial complement C4 deficiency revealed by post-mortem DNA typing of HLA class II and III genes. *Eur J Pediatr*. 1989; 149: 170-4.
17. Opdal SH, Vege A, Stave AK, Rognum TO. The complement component C4 in sudden infant death. *Eur J Pediatr*. 1999; 158: 210-2.
18. Mimasaka S. Postmortem cytokine levels and the cause of death. *Tohoku J Exp Med*. 2002; 197: 145-50.
19. Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Gleeson M, Scott RJ, Roberts-Thomson J, et al. Interleukin-10 and sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004; 42: 130-8.
20. Sayers NM, Drucker DB, Grecis RK. Cytokines may give insight into mechanisms of death in

- sudden infant death syndrome. *Med Hypotheses*. 1995; 45: 369-74.
21. Vennemann MM, Loddenkötter B, Fracasso T, Mitchell EA, Debertin AS, Larsch KP, et al. Cytokines and sudden infant death. *Int J Legal Med*. 2012; 126: 279-84.
  22. Froen JF, Akre H, Stray-Pedersen B, Saugstad OD. Adverse effects of nicotine and interleukin-1beta on autoresuscitation after apnea in piglets: implications for sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 2000; 105: E52.
  23. Dashash M, Pravica V, Hutchinson IV, Barson AJ, Drucker DB. Association of sudden infant death syndrome with VEGF and IL-6 gene polymorphisms. *Hum Immunol*. 2006; 67: 627-33.
  24. Emura I, Usuda H. Biochemical, cytological and histopathological examination of sudden unexpected death in infancy. *Pathol Int*. 2011; 61: 469-74.
  25. Hight AR, Berry AM, Goldwater PN. Distribution of interleukin-1 receptor antagonist genotypes in sudden unexpected death in infancy (SUDI); unexplained SUDI have a higher frequency of allele 2. *Ann Med*. 2010; 42: 64-9.
  26. Ferrante L, Opdal SH, Vege A, Rognum TO. IL-1 gene cluster polymorphisms and sudden infant death syndrome. *Hum Immunol*. 2010; 71: 402-6.
  27. Ferrante L, Opdal SH, Vege A, Rognum TO. TNF-alpha promoter polymorphisms in sudden infant death. *Hum Immunol* 2008; 69: 368-73.
  28. Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol*. 2005; 175: 3463-8.
  29. Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Gleeson M, Scott RJ, Roberts-Thomson J, et al. IL6 G-174C associated with sudden infant death syndrome in a Caucasian Australian cohort. *Hum Immunol*. 2006; 67: 819-25.
  30. Ferrante L, Opdal SH, Vege A, Rognum T. Cytokine gene polymorphisms and sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr*. 2010; 99: 384-8.
  31. Opdal SH, Rognum TO. The IL6 -174G/C polymorphism and sudden infant death syndrome. *Hum Immunol*. 2007; 68: 541-3.
  32. Vege A, Rognum TO, Aasen AO, Saugstad OD. Are elevated cerebrospinal fluid levels of IL-6 in sudden unexplained deaths, infectious deaths and deaths due to heart/lung disease in infants and children due to hypoxia? *Acta Paediatr*. 1998; 87: 819-24.
  33. Opdal SH, Rognum TO. The sudden infant death syndrome gene: does it exist? *Pediatrics*. 2004; 114: e506-e512.
  34. Summers AM, Summers CW, Drucker DB, Hajeer AH, Barson A, Hutchinson IV. Association of IL-10 genotype with sudden infant death syndrome. *Hum Immunol*. 2000; 61: 1270-3.
  35. Korachi M, Pravica V, Barson AJ, Hutchinson IV, Drucker DB. Interleukin 10 genotype as a risk factor for sudden infant death syndrome: determination of IL-10 genotype from wax-embedded postmortem samples. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004; 42: 125-9.
  36. Opdal SH, Opstad A, Vege A, Rognum TO. IL-10 gene polymorphisms are associated with infectious cause of sudden infant death. *Hum Immunol*. 2003; 64: 1183-9.
  37. Baraff LJ, Ablon WJ, Weiss RC. Possible temporal association between diphtheria-tetanus toxoid-pertussis vaccination and sudden infant death syndrome. *Pediatr Infect Dis*. 1983; 2: 7-11.
  38. Traversa G, Spila-Alegiani S, Bianchi C, Ciofi degli AM, Frova L, Massari M, et al. Sudden unexpected deaths and vaccinations during the first two years of life in Italy: a case series study. *PLoS One*. 2011; 6: e16363.
  39. Walker AM, Jick H, Perera DR, Thompson RS, Knauss TA. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death syndrome. *Am J Public Health*. 1987; 77: 945-51.
  40. Von KR, Toschke AM, Strassburger K, Kundi M, Kalies H, Nennstiel U, et al. Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b): is there a signal? *Eur J Pediatr*. 2005; 164: 61-9.
  41. Kuhnert R, Schlaud M, Poethko-Müller C, Vennemann M, Fleming P, Blair PS, et al. Reanalyses of case-control studies examining the temporal association between sudden infant death syndrome and vaccination. *Vaccine*. 2012; 30: 2349-56.
  42. Platt MS, Yunginger JW, Sekula-Perlman A, Irani AM, Smialek J, Mirchandani HG, et al. Involvement of mast cells in sudden infant death syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 94: 250-6.
  43. Buckley MG, Variend S, Walls AF. Elevated serum concentrations of beta-tryptase, but not alpha-tryptase, in Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). An investigation of anaphylactic mechanisms. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: 1696-704.
  44. Edston E, Gidlund E, Wickman M, Ribbing H, Van Hage-Hamsten M. Increased mast cell tryptase in

- sudden infant death - anaphylaxis, hypoxia or artefact? *Clin Exp Allergy*. 1999; 29: 1648-54.
45. Nishio H, Suzuki K. Serum tryptase levels in sudden infant death syndrome in forensic autopsy cases. *Forensic Sci Int*. 2004; 139: 57-60.
  46. Parish WE, Richards CB, France NE, Coombs RR. Further investigations on the hypothesis that some cases of cot-death are due to a modified anaphylactic reaction to cow's milk. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1964; 24: 215-43.
  47. Gold E, Adelson L, Godek GK. The role of antibody to cow's milk proteins in the sudden death syndrome. *Pediatrics*. 1964; 33: 541-5.
  48. Coombs RR, Holgate ST. Allergy and cot death: with special focus on allergic sensitivity to cows' milk and anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 1990; 20: 359-66.
  49. Devey ME, Anderson KJ, Coombs RR, Henschel MJ, Coates ME. The modified anaphylaxis hypothesis for cot death. Anaphylactic sensitization in guinea-pigs fed cow's milk. *Clin Exp Immunol*. 1976; 26: 542-8.
  50. Hauck FR, Thompson JM, Tanabe KO, Moon RY, Vennemann MM. Breastfeeding and reduced risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2011; 128: 103-10.
  51. Jenkins RO. Mattress risk factors for the sudden infant death syndrome and dust-mite allergen (der p 1) levels. *Allergy Asthma Proc*. 2008; 29: 45-50.
  52. Gershan WM, Becker CG, Forster HV, Besch NS, Lowry TF. Apnea and bradycardia due to anaphylaxis to tobacco glycoprotein in the infant rabbit. *Environ Res*. 2004; 94: 152-9.
  53. Ford RP, Schluter PJ, Taylor BJ, Mitchell EA, Scragg R. Allergy and the risk of sudden infant death syndrome. The Members of the New Zealand Cot Death Study Group. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26: 580-4.