

Asociación de tres patologías inmunológicas: Deficiencia selectiva de IgA (transitoria), hipersensibilidad a la proteína de la leche y deficiencia de subclases de IgG2. Revisión de la literatura

Héctor Gerardo Acuña-Martínez,* Sara Aguilar-Gómez,** Laura Elisa Gaona-Jiménez,***
Gerardo T López-Pérez****

RESUMEN

Deficiencia selectiva de IgA, la más frecuente. Presentación clínica: infecciones recurrentes respiratoria y digestiva. Se asocia: Deficiencia subclases de IgG (12%). Diagnóstico: niveles séricos IgA igual o menor de 7 mg/dL con niveles de IgG e IgM normales. Deficiencia de subclases IgG, disminución en 2 desviaciones estándar, con niveles normales totales de IgG. Hay 4 subtipos. La IgG2 (más frecuente) responsable en la respuesta a gérmenes encapsulados. Cursan con otitis media aguda, sinusitis, neumonía. Hipersensibilidad a las proteínas de la leche (HPL), es la alergia a alimentos más frecuente (1er año de vida). Compuestos de la leche de vaca son alergénicos: caseína, alfa-lactoglobulina, beta-lactoglobulina. Los órganos de choque: piel, aparato respiratorio y sistema gastrointestinal. Diagnóstico: estándar de oro, reto alimenticio controlado con placebo y doble ciego.

Palabras clave: Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A, deficiencia de subclases de IgG e hipersensibilidad a la proteína de la leche de vaca.

ABSTRACT

Selective IgA deficiency, the most frequent. Clinical presentation: recurrent respiratory infections and digestive. Associates: Deficiency of IgG subclasses (12%). Diagnosis: serum IgA levels equal to or less than 7 mg/dL, with levels of IgG and IgM normal. IgG subclass deficiency, decreased by 2 standard deviations, with normal levels of total IgG. There are 4 subtypes. The IgG2 (more frequent) responsible for the response to encapsulated bacteria. Enrolled with acute otitis media, sinusitis, pneumonia. Hypersensitivity the milk proteins (HPL) is the most common food allergies (1st year of life). Compounds of the allergens are cow's milk: casein, alpha-lactoglobulins, beta-lactoglobulins. The bodies of crash: skin and respiratory system gastrointestinal diagnosis: gold standard, placebo-controlled food challenge and double blind.

Key words: Selective IgA deficiency, IgG subclass deficiency and hypersensitivity the milk proteins.

* Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología Pediátrica, Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas, México.

** Médico Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

*** Médico residente del 4 año de la Especialidad Gastronomía Clínica Pediátrica, Hospital Infantil de México.

**** Pediatra Infectólogo-Alergólogo, Jefe de Educación Médica Continua del Instituto Nacional de Pediatría.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS), American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) y American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), reconocen cerca de 100 inmunodeficiencias primarias (IDP).¹⁻⁴

La deficiencia selectiva de IgA (DSIgA), pertenece al grupo de inmunodeficiencias humores, representa el 70% de las IDP, es la IDP más frecuente.²⁻¹¹ Puede ser parcial o total.⁹

DSIgA, se presenta en la población general 1:400–700 recién nacidos vivos,¹⁻²¹ Rosen y cols, mencionan una incidencia en Japón de 1:18,500.¹⁹

La mayor parte de los casos es asintomática. La presentación clínica más frecuente son los procesos infecciosos recurrentes (33%): sinusitis, neumonía y gastroenteritis¹⁻²¹ es raro el proceso infeccioso sistémico.³ En el *cuadro I*, se describe la frecuencia de enfermedades infecciosas y DSIgA.⁹ Chandran y cols refieren asociación de otitis externa maligna por *Pseudomonas aeruginosa* y DSIgA.²⁷ Existe el riesgo de padecer patología autoinmune: Trombocitopenia, anemia hemolítica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad celíaca (0.71 al 30.7%)²¹ y tiroiditis. Asociación con otras inmunodeficiencias tales como inmunodeficiencia común variable (IDCV), y deficiencia de subclases de IgG. Otras patologías asociadas^{2,3,5-8,10-13,16,23-26,28,29} asma, crisis convulsivas y adenocarcinoma gástrico,^{8,17} ataxia, telangiectasia, hiperplasia nodular linfoide.^{11,30}

Existen dos tipos de inmunoglobulina (Ig) A: la IgA1 e IgA2.¹¹ La importancia de la IgA a nivel de mucosas, radica en prevenir la adhesión de microbios a las células huésped, disminuyendo las posibilidades de daño. DSIgA condiciona a una flora intestinal más agresiva y mayor proceso inflamatorio intestinal.⁸

López Mejía y cols proponen el defecto molecular de DSIgA en la mutación del activador transmembrana y modulador del calcio en el citoplasma. La citocina involucrada al parecer es interleucina 6 (IL-6), codificada en el cromosoma 7, la disminución

de citocina se vincula con disminución de los niveles de IgA.¹⁸

Bonilla y cols mencionan la descripción de mutaciones en TNFRSF13B que codifican al activador transmembrana y modulador de calcio y al ligando interactivo de ciclofilina (TACI) en pacientes con deficiencia de IgA (1/16). TACI es expresada en las células B e interactúa con los ligandos de BAFF (factor activador de células B, TNFSF13B) y APRIL (un ligando inductor de proliferación, TNFSF13) expresado en macrófagos y células dendríticas. Estas interacciones tienen papeles importantes en la activación de células B y en el cambio de clase de inmunoglobulinas.³¹⁻³³

Diagnóstico: niveles séricos de IgA menor de 7 mg/dL (Fazekas y otros autores, mencionan niveles menores de 5 mg/dL para hacer diagnóstico),^{17,18,23} con niveles de IgG, IgM, dentro de lo normal, y más de 4 años de edad.^{1,3,5-7,11-13,16,21}

Se reporta la asociación de DSIgA con deficiencia de subclases IgG2, en el 12% de los casos^{2,3,7,10,11,16,17,19,25,26,34-36} e IgG4.¹⁷

La deficiencia de subclases de IgG se describe desde 1970 por Schur y cols en sujetos con predisposición de infecciones recurrentes en vías respiratorias (sinusitis y neumonía),^{11,35,37} y lo define la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) y American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), como la disminución de niveles de IgG en 2 desviaciones estándar, dependiendo de la edad, en uno o más subclases, en pacientes con niveles normales totales de IgG.^{3,11,38}

La IgG, se caracteriza por tener 4 subtipos (IgG1, 2, 3 y 4), la IgG2 es la responsable en gran parte de la respuesta a gérmenes como *Streptococcus Pneumoniae* e *Haemophilus influenza*. La disminución en la concentración sérica de IgG2 disminuye la formación de anticuerpos específicos contra estos agentes infecciosos a pesar de la administración de vacunas y predispone a presentar procesos infecciosos más severos.^{2-4,9,11,35,39-42}

La deficiencia de IgG2, se asocia con deficiencia de IgG4 e IgG3, la deficiencia de IgG3 es la más frecuente (en población adulta),^{11,39,40} seguida de IgG2 (población pediátrica, es la más frecuente)^{11,35,40} se presenta en el 2–3% de la población en general,³ por lo regular es única, o asociada con otra IgG, es raro que sea total.^{39,41}

Es frecuente encontrar otitis media aguda, sinusitis aguda, neumonía, alergia^{3,9} parotiditis recurrentes.^{24,43}

Se asocia con ataxia telangiectasia y DSIgA, este último hasta en el 15–20% de los casos.^{11,38-41}

Las reacciones adversas a los alimentos, específicamente la leche, se le engloba como «alergia»

Cuadro I.⁹

Porcentaje	Patología
40	Neumonía
30	Otitis media aguda recurrente
25	Sinusitis
10	Parotiditis recurrente
Menos 5	Diarrea o síndrome de mala absorción

mediada por inmunoglobulinas (anticuerpos contra las proteínas de la leche), e intolerancia a aquellas reacciones no mediadas por anticuerpos (defecto enzimático o por efecto de la o las sustancias vasoactivas presentes en los alimentos);⁴⁴⁻⁴⁹ autores como Bahna y otros investigadores, definen como intolerancia a la proteína de la leche, a una reacción inmunológica no mediada por IgE,⁵⁰ tolerancia oral, como la falta de respuesta inmunológica posterior al contacto con el antígeno alimentario.⁴⁵ La intolerancia o la hipersensibilidad a la leche de vaca son más complejas y poco entendidas.^{46,51}

En el *cuadro II*, se describen reacciones a la leche de vaca mediada inmunológicamente.^{45-47,50,52,53} La incidencia se encuentra entre el 1.8 y 7.5%.^{46,51,54} El 8% de los niños con hipersensibilidad a la proteína de la leche (HPL) es mediado por IgE (hipersensibilizada tipo I en la clasificación de Gell y Combs).⁴⁴

Hipersensibilidad a las proteínas de la leche (HPL), es la alergia a alimentos más frecuentes en pediatría, se estima una incidencia del 2–3%.^{50,52,55-57}

Las proteínas de la leche de vaca se procesan en el intestino a través de enzimas proteolíticas gástricas y pancreáticas. Este proceso se puede ver modificado por la función epitelial intestinal, controles hormonales o factores genéticos. Mientras las proteínas se fraccionan, se forman macromoléculas. Estas proteínas alimenticias de alto peso molecular son absorbidas por la mucosa intestinal. Esto concluye con el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de la leche de vaca y se piensa que constituye una respuesta fisiológica normal. La absorción macromolecular, en combinación con los cambios en la mucosa intestinal y la predisposición genética para atopías, juegan una parte en la respuesta alérgica de cualquier lactante expuesto a la leche de vaca. Otros factores que pueden influir en el desarrollo de la alergia a la proteína de la leche son el tiempo de la exposición, la magnitud y frecuencia de la exposición, así como la alergenidad de la proteína por sí misma. Se postula que los siguientes compuestos de la leche de vaca son alérgicos: caseína, alfa-lactoglobulina, beta-lactoglobulina, albúmina sérica

bovina y gammaglobulina.^{46,51,52,54,58} La IgA secretora en la leche materna puede bloquear la absorción de las macromoléculas derivadas del fraccionamiento de las proteínas.^{46,54}

El cuadro clínico se presenta al primer mes de vida y a lo largo de la primera semana de exposición a la leche de vaca. Los síntomas tienden a desaparecer a la edad de 2 a 3 años pero alguna evidencia sugiere que los síntomas pueden persistir hasta los 4 años de edad.^{46,54-57}

Presentación clínica HPL, es muy diversa. Los órganos de choque son: piel (eccema, urticaria, angioedema, dermatitis atópica), aparato respiratorio (sibilancias, tos crónica, datos de dificultad respiratoria, rinoconjuntivitis, edema laríngeo, otitis media, anafilaxia) y sistema gastrointestinal (constipación, reflujo gastroesofágico, vómitos, hematemesis, cólicos intestinales, evacuaciones con sangre, diarrea crónica, falla de medro, enteropatías transitorias).^{46,51,52,59-61}

Para diagnosticar HPL se debe obtener historia detallada y realizar un examen físico completo. La historia debe incluir todos los tipos de fórmula y cualquier otro alimento en la dieta del lactante. El tiempo de presentación de los síntomas relacionado con cambios dietéticos puede ser crucial. Si el lactante se alimenta exclusivamente con leche materna, una historia familiar detallada de alergia debe explorarse. Aquellos niños que tienen uno o ambos padres o algún hermano mayor con historia de HPL o atopía tienen más riesgo de desarrollar HPL.^{46,54}

No existe un examen único que pueda usarse para identificar a los niños con HPL. Los niveles totales de IgE séricos no son útiles por sí mismos. Los niños con niveles normales de IgE pueden aún así tener HPL. Las pruebas específicas de piel o Prick para la proteína de la leche de vaca pueden utilizarse, pero tienen una elevada tasa de falsos positivos y falsos negativos. La prueba radio-alergeno-absorbente (RAST) puede realizarse para detectar IgE específica para la leche de vaca, pero puede ser negativa en niños que son realmente alérgicos. Las pruebas cutáneas y radio-alergeno-absorbentes son

Cuadro II. Reacciones a la leche de vaca mediada inmunológicamente.

Inicio agudo (mediada por IgE)	Anafilaxia
Inicio tardío (inmunidad celular e IgG)	Proctocolitis por proteína de la leche de vaca (PLV) Enteropatía por PLV Enterocolitis por PLV
Otros mecanismos	Esofagitis, reflujo gastroesofágico inducido por PLV Enteropatía eosinofílica alérgica Eccema por alimentos

más útiles si se usan de manera conjunta. Una citometría hemática completa debe solicitarse para evaluar eosinofilia e identificar anemia secundaria a pérdida sanguínea de origen gastrointestinal. Los sujetos con niveles más elevados de anticuerpos IgE específicos para leche de vaca, presentan mayor riesgo de reacciones sistémicas. El estándar de oro para el diagnóstico de la alergia a la leche de vaca es el reto alimenticio controlado con placebo y doble ciego. Éste es difícil de realizar y consume mucho tiempo. Si se sospecha en HPL, retirar la leche de vaca de la dieta durante un periodo. Se observará si cesan los síntomas del paciente, y se re-introducirá cuidadosamente la leche de vaca. Si los síntomas reaparecen posterior a la reintroducción de la leche de vaca se dice que es altamente sospechoso de HPL. Si el paciente es alimentado exclusivamente con leche materna y existe la sospecha de HPL, la remoción de la proteína de leche de vaca de la dieta de la madre puede ayudar a reducir o eliminar los síntomas.^{46,47,52,54,61-64,67-69}

Cochrane publica en el 2004 recomendaciones en lactantes con HPL y otras alergias sean alimentados exclusivamente con leche materna. El uso de fórmulas de soya en pacientes con alto riesgo de HPL no es aconsejable por la preocupación de alergenidad potencial a la proteína de soya. No hay evidencia suficiente en que las fórmulas de soya reduzcan el desarrollo de asma o sibilancias en el primer año de vida de aquellos niños con mayor riesgo.⁶⁹

La Academia Americana de Pediatría publicó la política en el 2000 donde enlista recomendaciones para la alimentación de niños con HPL o con alto riesgo para desarrollarla. La leche materna se recomienda como la mejor opción para alimentar a un lactante durante el primer año de vida. Si los niños alimentados exclusivamente con leche materna desarrollan HPL, la reducción de la leche de vaca en la dieta de la madre puede reducir o eliminar los síntomas. Cuando la dieta materna no es exitosa o se requiere suplemento alimenticio de la leche materna, la recomendación es utilizar fórmulas extensamente hidrolizadas o libres de aminoácidos. No se recomiendan las fórmulas parcialmente hidrolizadas. Las fórmulas extensamente hidrolizadas tienen un porcentaje menor de proteínas intactas.^{46,47,51,52,54,58,63,64,66,68}

BIBLIOGRAFÍA

- Robertons PJ. Advances in the diagnosis of primary immunodeficiency disorders in childhood. *Current Paediatrics* 2001; 11: 149-157.
- García-Cruz, ML, Camacho R, Ortega-Martell JA, Berrón-Pérez R, Espinosa-Rosales F, Hernández-Bautista V, Rojas-Garrido A. Registro de Inmunodeficiencias Primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia Asma e Inmunol Pediatric* 2002; 11(2): 48-66.
- Bonilla FA, Bernstein L, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Kobrynski LJ, Levinson AI, Mazer B, Nelson RP, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: S1-S63.
- Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, Geha R. Primary immunodeficiency diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 677-87.
- Kowalczyk D, Mytar B, Zembala M. Cytokine production in transient hypogammaglobulinemia and isolated IgA deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 556-62.
- Quartier P. Déficiets en IgA. *Arch Pediatr* 2001; 8: 629-33.
- Morimoto Y, Routes JM. Immunodeficiency overview. *Prim Care Clin Office Pract* 2008; 35: 159-173.
- Friman V, Nowrouziana FI, Adlerbertha I, Wolda AE. Increased frequency of intestinal *Escherichia coli* carrying genes for *S. fimbriae* and haemolysis in IgA-deficient individuals. *Microbial Pathogen* 2002; 32: 35-42.
- Sikora AG, Lee K. Otolaryngologic manifestations of immunodeficiency. *Otolaryngol Clin N Am* 2003; 36: 647-672.
- Cooper M, Pommering T, Koranyi K. Primary immunodeficiencies. *Am Fam Physician* 2003; 68: 2001-2011.
- Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 581-91.
- Cataldo F, Marino V, Botaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 1997; 131: 306-308.
- Samolitis N, Hull C, Leiferman KM, Zane J. Dermatitis herpetiformis and partial IgA deficiency. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S206-9.
- Braskett M, Roberts RL. Evaluation and treatment of children with primary immune deficiency in the emergency department. *Clin Ped Emerg Med* 2007; 8: 96-103.
- Azar A, Ballas Z. Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency. *Am J Med* 2007; 120: 764-768.
- Cunningham RC. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev* 2002; 16: 61-64.
- Fazekas T, Wiesbauer P, Schroth B, Pötschger U, Gadner H, Heitger A. Selective IgA deficiency in children with recurrent parotitis of childhood. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(5): 128-135.
- López-Mejía R, Martínez A, Del Pozo N, Fernández-Arqueroa M, Ferreira A, Urcelaya E, Fontán G, Núñez CC. Interleukin-6 gene variation in spanish patients with immunoglobulin-A deficiency. *Human Immunology* 2008; 69: 301-305.
- Rosen FS, Ralph JP, Wedgwood R, Eibl M, Fischer A, Aiuti F, Notarangelo L, Kishimoto T, Resnick I, Hammarstrom L, Seger R, Chapel H, Thompson RA, Cooper MD, Geha RS, Good RA, Waldmann AT. Report of a meeting held on 17 October 1996 at the Jenner Museum, Berkeley, Glos., UK. Primary Immunodeficiency Diseases 1997 Blackwell Science Ltd. *Clin Exp Immunol* 1998; 109: S1-28.
- Tormey V, Webster B. The immunocompromised patient: primary immunodeficiencies. *Medic* 2005; 33(3): 8-11.
- Lenhardt A, Plebanib A, Marchettia F, Gerarduzzia T, Nota T, Meinib A, Villanaccic V, Martellosia S, Ventura A. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of celiac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Digestive Liver Dis* 2004; 36: 730-734.

22. Rusconi F, Panisi C, Dellepiani RM, Cardinale F, Chini L, Martire B, Bonelli N, Felisate G, Prietogrande N. Pulmonary and sinus diseases in primary humoral immunodeficiencies with chronic productive cough. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1101-1105.
23. Ruiz CJ. Inmunodeficiencias primarias. Enfoque y tratamiento iniciales. *An Pediatr Contin* 2003; 1(3): 131-8.
24. Shkalim V, Monselise Y, Mosseri R, Finkelstein Y, Garty BZ. Recurrent parotitis in selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 281-283.
25. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Alain Fischer A, Hammarström L, Nonoyama S, Ock H, Puck J, Roifman C, Seger R, Wedgwood J. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 776-94.
26. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, Roifman C, Seger R, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 883-96.
27. Chandran PA, Asha Justus A, Balraj A, Job A, Kirubakaran C. Malignant otitis externa in an infant with selective IgA deficiency: a case report. *Internat J Pediatric Otorhinolaryngol* 2001; 60: 141-145.
28. Horn J, Vojtech T, Bartonkoya D, Salzer J, Wartmatz K, Schlesier M, Hartmut PH, Grimbacher B. Anti-IgA antibodies in Common Variable Immunodeficiency (CVID): Diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clinical Immunology* 2007; 122: 156-162.
29. Vorechovsky I, Zetterquist H, Paganelli R, Koskinen S, Webster D, Björkander J, Smith E, Hammarström L. Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol and Immunopathol* 1995; 77(2): 185-192.
30. Peterson R, Kelly W, Good R. Ataxia-telangiectasia: its association with defective thymus, immunological deficiency disease and malignancy. *Lancet* 1964; 1: 1189-93.
31. Bonilla FA, Geha RS. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S435-41.
32. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 2005; 37: 829-34.
33. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, Pan-Hammarström Q, Schmitt-Graeff A, Schlesier M et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005; 37: 820-8.
34. Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B, Golebiewski H, Axelsson U, Björkander J, Hanson LA. IgG subclasses in selective IgA deficiency: Importance of IgG2 – IgA deficiency. *N Engl J Med* 1981; 304: 1476-1477.
35. Lacombe C, Aucouturier P, Preud'homme JL. Selective IgG1 Deficiency. *Clin Immunol and Immunopathol* 1997; 84(2): 194-201.
36. Oxelius V, Laurell A, Lindquist B et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency. *N Engl J Med* 1981; 304: 1476-7.
37. Schur PH, Borel H, Gelfand EW, Alper CA, Rosen FS. Selective gamma-G globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections. *New Engl J Med* 1970; 283: 631-635.
38. Shackelford P, Granoff D, Madassery J, Scott M, Nahm M. Clinical and immunologic characteristics of healthy children with subnormal serum concentrations of IgG2. *Pediatr Res* 1990; 27: 16-21.
39. Soderstrom T, Soderstrom R, Avanzini A, Brandtze P, Karlsson G, Hanson L. Immunoglobulin G subclass deficiencies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82: 476-80.
40. Depiero A, Kaminski DA, Halsey JF, Briles D, Burrows PD, Hostoffer RW. Immunologic compensation in a patient with a large IgH constant region deletion. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1051-5.
41. Stanley P, Corbo G, Cole P. Serum IgG subclasses in chronic and recurrent respiratory infections. *Clin Exp Immunol* 1984; 58: 703-8.
42. Rezaei N, Aghamohammadia A, Davar Siadat S, Nejati M, Ahmadi H, Moina M, Pourpak Z, Kamali S, Norouzi D, Tabaraei B, Read RC. Serum bactericidal antibody response to serogroup C polysaccharide meningococcal vaccination in children with primary antibody deficiencies. *Vaccine* 2007; 25: 5308-5314.
43. Sukhai RN, Marsman WA. Recurrent parotitis and isolated IgG3 subclass deficiency. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 684.
44. Fox AT, Thomson M. Adverse reaction to cows milk. *Paediatrics and Child Health* 2007; 17(7): 288-294.
45. Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20(3): 467-483.
46. Wilson J. Milk Intolerance: Lactose Intolerance and Cow's Milk Protein Allergy. *Newborn Infant Nursing Rev* 2005; 5(4): 203-207.
47. Sampson HA. Food allergy. *JAMA* 1997; 278: 888-894.
48. Kocian J. Lactose intolerant. *Int J Biochem* 1988; 20(1): 1-5.
49. Di Stefano M, Veneto G, Malservi S, Cecchetti L, Minguzzi L, Strocchi A, Corazza GR. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterol* 2002; 122: 1793-1799.
50. Bahna SL. Cow's milk allergy versus cow milk intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6 Suppl 1): 56-60.
51. Host A. Clinical course of cow's milk protein allergy and intolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9(Suppl 11): 48-52.
52. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS et al. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 217-25.
53. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6 Suppl 1): 33-7.
54. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 5-36.
55. Madsen C. Prevalence of food allergy: intolerance in Europe. *Environm Toxicol Pharmacol* 1997; 4: 163-167.
56. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990; 45: 587.
57. Halken S, Høst A, Hansen LG, Østerballe O. Effect of an allergy prevention programme on incidence of atopic symptoms in infancy. *Allergy* 1992; 47: 545.
58. Wahn U. Aspects of nutritional management of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 75-77.
59. Pressac M. Evaluation of assays of IgG antigen-specific antibodies. *Immuno-analyse Biologie Spécialisée* 2005; 99920: 32-38.
60. Host A, Halken S, Jacobsen HT. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 23-28.
61. Wilson NW, Hamburger RN. Allergy to cow's milk in the first year of life and its prevention. *Ann Allergy* 1988; 61: 323-328.
62. Businco L, Bruno G, Giampietro PG. Soy protein for the prevention and treatment of children with cow-milk allergy. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1447S-1452S.

63. Hamburger RN, Casillas R, Johnson R et al. Long-term studies in prevention of food allergy: patterns of IgG anti-cow's milk antibody responses. *Ann Allergy* 1987; 59: 175-178.
64. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ et al. Manifestations of milk allergy in infancy. Clinical and immunological findings. *J Pediatr* 1986; 109: 270-276.
65. Hill DJ, Ball G, Hosking CS et al. Gamma-interferon production in cow milk allergy. *Allergy* 1993; 48: 75-80.
66. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9-15.
67. Goldman AS, Anderson Jr DW, Sellers WA et al. Milk allergy I. Oral challenge with milk and isolated proteins in allergic children. *Pediatrics* 1963; 32: 425-443.
68. Baker S, Cochran WJ, Greer FR et al. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000; 106: 346-349.
69. Ram FSF, Ducharme RM, Scarlett J. Cow's milk protein avoidance and development of wheeze in children with a family history of atopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4.

Dirección para correspondencia:
 Héctor Gerardo Acuña-Martínez
 8 Norte Oriente 190, Col. Centro,
 Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, C.P. 29000
 E-mail: drhgam@yahoo.com.mx