

“1° Convegno-Raduno Nazionale sull’Asino”

Centro Militare Veterinario di Grosseto 28 e 29 maggio 2005.

“Utilizzo diretto del latte d’asina nelle allergie alimentari”

**Dott.ssa Gabriella Iannolino¹, dott.re Giuseppe Iacono², dott.re Antonino Carroccio³, dott.re Calogero Scalici,²
dott.ssa Giuseppina Russo⁴, agt. Marco Pellerito⁴, agt. Alessandro Schirò⁴.**

¹Istituto Sperimentale Zootecnico per la Sicilia – Dirigente Responsabile Settore di Ricerca Equini.

²Ospedale “G. Di Cristina” di Palermo - Direttore prima Divisione di Gastroenterologia Pediatrica.

³Policlinico di Palermo – Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti.

⁴Istituto Sperimentale Zootecnico per la Sicilia – Tecnici volontari

Introduzione

L’Allergia alle Proteine del Latte Vaccino (APLV) è un problema molto frequente nei bambini e coinvolge fra il 2% e il 7% della popolazione generale (Jakobsson I. et al. 1979, Bock S. A. et al. 1987). Nell’ultimo decennio la percentuale di popolazione con allergie alimentari è cresciuta sensibilmente assumendo, nei paesi industrializzati, la grandezza di un fenomeno sociale con elevati costi a carico della sanità.

Nei lattanti affetti da APLV la sospensione della somministrazione del latte vaccino porta di solito alla scomparsa dei sintomi; tuttavia in alcuni pazienti la reazione allergica si può estrinsecare anche nei confronti di altri alimenti talvolta impiegati come sostituti del latte vaccino configurando così il quadro delle poliallergie alimentari (Goel K. et al. 1978, Hill D. J. et al. 1995).

Le poliallergie alimentari sono spesso difficili da trattare: l’eliminazione dalla dieta di più alimenti, se non correttamente bilanciata dall’assunzione di alimenti alternativi, può infatti portare a malnutrizione e quindi ad arresto dell’accrescimento.

Nel presente studio riportiamo i parametri clinici rilevati in bambini allergici alle proteine del latte vaccino ed i risultati della nostra esperienza sull’utilizzo di latte d’asina nel trattamento delle allergie alimentari multiple (Iacono G. et al. 1992); viene inoltre descritta la nostra esperienza sull’utilizzazione diretta del latte d’asina a partire dal 1990.

Metodologia

Lo studio coinvolge pazienti con allergie alimentari multiple trattati con dieta a base di latte idrolisato (CM- free) e confrontati con pazienti che praticano dieta a base di latte d’asina; i soggetti coinvolti nello studio sono stati sottoposti a controlli clinici ripetuti per un periodo minimo di un anno.

La comparazione di composizione del latte d’asina, del latte umano e del latte vaccino è stata oggetto di varie pubblicazioni scientifiche (Iacono G. et al. 1992) che hanno dimostrato la grande

affinità tra latte d'asina e latte umano, soprattutto per quanto riguarda la percentuale media di grassi, lattosio e proteine.

I dati di seguito riportati sono riferiti a pazienti la cui allergia alimentare sia stata accertata, nella maggioranza dei pazienti, tramite challenge a doppio cieco.

I primi pazienti esaminati sono stati 21, di cui 15 maschi e 6 femmine, con età compresa fra 10 giorni e 9 mesi (età media: 2 mesi).

Le diagnosi sono state effettuate presso l'Ospedale dei Bambini di Palermo "G. Di Cristina" tutti i pazienti sono stati trattati, inizialmente, con formula a base di idrolisati di caseina (Nutramingen, Mead Johnson, Nijmegen, NL).

I soggetti che dopo tale alimentazione continuavano a mostrare sintomi di allergia verso la formula idrolisata sono stati inseriti nel Protocollo Sperimentale sottoscritto tra l'Istituto Sperimentale Zootecnico per la Sicilia, l'Ospedale dei Bambini di Palermo "G. Di Cristina" ed il "Dipartimento Universitario di Medicina Clinica e Patologie Emergenti" dell'Università degli Studi di Palermo.

Lo studio, attualmente in corso, nel 2004 ha monitorato 10 bambini affetti da APLV ed 1 adulto con poliallergia alimentare grave e nel 2005, grazie alla maggiore disponibilità di latte d'asina, si prevede di monitorare almeno un numero doppio di casi.

I pazienti sopraindicati sono stati alimentati con una dieta a base di latte di asina munto giornalmente presso l'azienda Luparello dell'Istituto Zootecnico, ove è presente un nucleo di 50 asine di razza Ragusana.

Presso l'azienda zootecnica dell'Istituto, durante la stagione produttiva, è stata registrata la produzione individuale delle fattrici in lattazione; sono stati prelevati campioni individuali (200ml) sui quali si è determinato il tenore in grassi, proteine e lattosio; le analisi sono state effettuate presso il Dip. S.En.Fi.Mi.Zo Sezione "Produzioni Animali" dell'Università degli Studi di Palermo. La carica microbica totale è stata calcolata secondo il DM 26/03/1992.

I bambini alimentati con latte d'asina sono stati visitati ogni 2-3 mesi presso l'Ospedale; le visite comprendevano: esame fisico completo, valutazione della crescita (peso e altezza) e accurata registrazione delle abitudini alimentari. Dopo un anno di trattamento a base di latte d'asina si prevede di sottoporre i bambini, così come attuato nei precedenti lavori, ad analisi ematochimiche atte a valutare la funzionalità renale ed epatica, la crasi ematica. Gli esiti delle visite e i dati di laboratorio saranno registrati su cartelle cliniche individuali. Tutti i pazienti verranno seguiti per un periodo medio di 4 anni (mediamente 1-8 anni), secondo la metodologia messa a punto nelle precedenti esperienze (A. Carroccio et al. 2000) e di seguito specificata.

Come controllo è stato scelto il dato delle cartelle cliniche di 70 pazienti con allergia alle proteine del latte vaccino, diagnosticata in ospedale fra il 1990 e il 1996, e trattata con formula a base di idrolisati di caseina (Nutramingen).

I due gruppi di pazienti (latte d'asina e idrolisati) sono stati selezionati in modo omogeneo per sesso ed età e sottoposti a controllo medico clinico come sopra descritto.

Diagnosi di allergia al latte vaccino e alla formula a base di idrolisati di caseina

L'allergia al latte vaccino viene sospettata dopo comparsa dei seguenti sintomi: diarrea (talvolta muco sanguinolenta), vomito, dermatite, coliche del lattante (crisi di pianto che iniziano durante o dopo alimentazione e che perdurano per più di 3 ore al giorno), rigurgiti, rifiuto del cibo (per più del 50 % della normale alimentazione), broncospasmo, stipsi, scarsa crescita, orticaria e shock.

Negli studi precedenti tali sintomi scomparivano dopo eliminazione dalla dieta delle proteine del latte vaccino e dopo assunzione di formula a base di idrolisati di caseina.

La comparsa di sintomi dopo 1-4 settimane di dieta con latte idrolisato fu considerata indicativa di allergia a tale formula; in particolare i sintomi descritti furono: diarrea sanguinolenta (10 casi), vomito (10 casi), diarrea (9 casi), dermatite atopica (8 casi), rifiuto dell'alimento con rallentamento della crescita (6 casi), rigurgito e reflusso gastro-esofageo (6 casi), coliche gassose (6 casi).

In alcuni lattanti venne sospesa la somministrazione del latte idrolisato ed iniziata dieta a base di latte d'asina. Ad un mese di distanza dall'inizio del nuovo alimento e in pieno benessere nella maggioranza dei bambini fu eseguito un challenge a doppio cieco secondo la metodologia descritta precedentemente (Iacono G. et al. 1996 – 1998). Per il challenge sono stati impiegati da un lato latte d'asina con aggiunta di polvere di latte idrolisato, dall'altro una formula contenente esclusivamente latte d'asina, entrambi somministrati casualmente in maniera tale che né il paziente, né il medico fossero consapevoli della natura della formula. Si somministrarono inizialmente quantità minime di alimento (5 mL) e si aumentò progressivamente la quantità sino ad ottenere l'equivalente di un pasto completo in tre ore.

Nei casi in cui non si osservarono reazioni dopo 24 ore, i pazienti furono dimessi e continuarono la prova a casa utilizzando entrambe le formule latte, codificate come A e B, ma non conoscendone la composizione. Il periodo di prova durò una settimana per ognuna delle due formule.

La prova veniva sospesa in caso di reazione clinica ed il paziente era riesaminato in ospedale (Iacono G. et al. 1991, Cavataio F. et al. 1996). In questi casi si osservava aumento dei leucociti polimorfonucleati circolanti (di 3.500/mm³ sei ore dopo il challenge), eosinofili nel muco nasale o fecale, positività del sangue occulto fecale.

L'esame microbiologico delle feci rivelava assenza di germi patogeni nei pazienti con diarrea.

In 21 casi su 91 il challenge risultò positivo e l'allergia veniva confermata dall'istologia della mucosa intestinale prelevata con esame biptico al legamento di Treitz; la biopsia intestinale infatti, così come previsto dalla procedura prima descritta (Carroccio A. et al. 1997), era normale immediatamente prima della prova, mentre 24 ore dopo l'ingestione del latte vaccino si appalesava parziale atrofia dei villi e infiltrazione linfocitica della lamina propria.

Trattamento dietetico

Dopo la diagnosi di allergia i bambini non divezzi furono divisi in due gruppi ed alimentati rispettivamente con latte d'asina e con idrolisato in quantità compresa tra 210 e 250 mL/Kg/al giorno.

Come preventivamente riportato (Iacono G. et al. 1992) il latte d'asina fu integrato con olio MTCs alla dose giornaliera di 40 mL per litro di latte, allo scopo di incrementarne il valore calorico. Al 4° mese di età furono cautamente introdotti nella dieta cereali, olio di oliva e agnello.

Dalla dieta dei bambini con allergia al latte vaccino, dopo lo svezzamento, furono esclusi il latte di mucca e i suoi derivati; la quota latte fu somministrata sotto forma di latte d'asina addizionato di MTCs ovvero di formula a base di idrolisati; molti altri alimenti, che erano stati inizialmente esclusi dalla dieta, insieme agli alimenti non allergenici consentiti (agnello, riso, carote, succo di pera, albicocca e, ovviamente il latte d'asina), sono stati introdotti con gran cautela. In entrambi i gruppi le calorie giornaliere assimilate si aggirarono tra 100 e 120 calorie/Kg peso corporeo.

Reazione all'inserimento di alimenti diversi dal latte vaccino.

Ogni nuovo alimento è stato introdotto singolarmente a 15 - 20 giorni dall'introduzione di un precedente nuovo alimento. Se dopo l'introduzione i genitori rilevavano sintomi, i bambini venivano esaminati in ospedale, sottoposti a challenge e, in caso di positività, l'alimento veniva escluso dalla dieta. Se i sintomi sparivano veniva confermata l'allergia a quel determinato alimento.

Valutazione dello stato nutrizionale

I valori del peso corporeo ed il rapporto altezza/peso furono registrati alla diagnosi e dopo un anno dalla dieta a base di latte d'asina.

Per monitorare l'accrescimento e l'incremento percentile del peso medio venne preso in considerazione il peso relativo per sesso ed età.

In riferimento a tali parametri si sono ottenuti i punti di regressione lineare fra 1 anno di età e 10 cm di altezza, questo intervallo fu utilizzato per ottenere l'esatta età e altezza come punti di riferimento.

Come prima descritto (Carroccio A. et al. 1995), gli standard regionali italiani erano usati come valori di riferimento.

Valutazione alla CM-tolleranza

Nei nostri ospedali, ad intervalli annuali, furono effettuati cambiamenti delle formule dietetiche finché l'allergia fu dimostrata. Quando i pazienti non mostravano reazione clinica alla prova potevano fare dieta libera e fu aumentata la frequenza dei controlli medici in modo da osservare qualunque eventuale ritardata manifestazione. Dopo ulteriori 6 mesi d'osservazione, i pazienti che continuavano a mostrare allergia al latte vaccino ed erano tolleranti verso tutti gli alimenti provati, uscivano dallo studio.

Esami di laboratorio

Una serie di test immunologici sono stati eseguiti alla prima diagnosi di APLV e alla fine degli studi. In particolare, alla diagnosi furono saggiati i livelli totali IgE del siero e i RASTs per le frazioni proteiche del latte vaccino (beta-lattoglobulina, alfa-lattoalbumina e caseina). Alla fine degli studi questi test sono stati ripetuti e i RASTs sono stati eseguiti anche per altri trofo e aeroallergeni.

In aggiunta sono stati effettuati prick test per accertare la reazione ad altri cibi e antigeni ambientali.

I livelli totali IgE di siero furono saggiati usando kit commerciali; il limite superiore normale venne stabilito in relazione all'età (per ogni classe di età si fece riferimento al valore medio +2DS osservato nel nostro laboratorio su bambini in salute della stessa classe di età). Le immunoglobuline di classe E, per specifici antigeni, furono misurate con il kit Phadebas RAST ed espresso come PRU/mL: il valore di 1,43 PRU/mL era considerato positivo. I prick test furono eseguiti usando kit del commercio; qualsiasi risposta cutanea (eritema-ponfo) che eccedeva in diametro da uno dei controlli, più che un quarto delle dimensioni della risposta cutanea (eritema-ponfo) d'istamina, fu considerato come positivo (un righello planimetrico fu usato per misurare l'area delle papule).

I genitori dei bambini hanno dato il loro consenso verso tutta la procedura della diagnosi e terapia descritta in questo studio.

Analisi statistiche

Per comparare le frequenze fu usato il test di Fischer. Per comparare i dati antropometrici, abbiamo usato la distribuzione dei parametri auxologici secondo il test Shapiro; per la

comparazione tra i gruppi è utilizzato il t di student quando la distribuzione dei dati era gaussiana, test non parametrici (U-test di Mann-Witney del Wilcoxon-rank summ test) sono stati utilizzati per la distribuzione dei dati non gaussiani.

Risultati

Nella **Tavola 1** sono riportate le caratteristiche cliniche dei pazienti in entrambi i gruppi.

I due gruppi, alla diagnosi alla APLV, non presentano differenze significative rispetto al sesso e all'età; la storia familiare di malattie atopiche in uno dei parenti di primo grado e l'apparenza di malattia atopica associata era più frequente nei pazienti inclusi nel gruppo latte d'asina, queste differenze non sono state significative. In particolare, durante il controllo medico sono stati riscontrati, rispetto alla malattia atopica, quattro casi di asma bronchiale e un caso di rinite allergica nei pazienti trattati con CH-latte (formula idrolisata).

Questi pazienti sono risultati positivi al RASTs e al PRICKs per uno o più comuni allergeni ambientali (8 casi per gli acari, 7 casi per parietaria e 4 casi per il pelo di gatto).

Nei due gruppi con APLV soltanto il sintomo diarrea sanguinante fu considerevolmente alto nel gruppo latte d'asina rispetto al gruppo CH-latte (formula idrolisata) con una significatività pari a $P < 0.01$.

Nel gruppo latte d'asina rispetto al gruppo CH-latte (formula idrolisata) osserviamo anche un basso numero di soggetti che durante il periodo di studio divennero tolleranti al latte vaccino, e la tolleranza venne raggiunta ad una età maggiore nel gruppo latte d'asina rispetto al gruppo CH-latte (formula idrolisata).

La **Tavola 2** mostra il rapporto di incidenza di reazioni allergiche a diversi alimenti nei pazienti di entrambi i gruppi. Risulta evidente che la poliallergia alimentare è più frequente nel gruppo latte d'asina rispetto al gruppo CH-latte. (formula idrolisata). In particolare, nel gruppo "latte d'Asina" tutti i pazienti sono risultati intolleranti alla caseina idrolizzata (21/21 contro 0/70, $P < 0.0001$) e tutti sono risultati intolleranti al latte di soia (16/16 contro 10/32). Inoltre in questo gruppo, cinque di sei pazienti mostrarono intolleranza al latte di capra e quattro di sette mostrarono intolleranza ai derivati del latte di pecora.

In conclusione 3/21 pazienti inseriti nel gruppo latte d'asina presentarono intolleranza al latte d'asina stesso; un piccolo iniziò a soffrire di vomito all'età di 9 mesi, e due manifestarono diarrea all'età di 6 e 8 mesi, rispettivamente. In questi tre casi la prova doppio cieco, placebo/controllo confermò la diagnosi di intolleranza al latte d'asina. Essi tolleravano una dieta basata su riso, pollo e olio di oliva e i sintomi sparivano con questo trattamento dietetico.

La **Tavola 3** mostra il dato immunologico dei soggetti esaminati alla diagnosi ed alla fine dello studio.

La diagnosi di CMI IgE mediata fu più frequente nel gruppo latte d'asina nei pazienti intolleranti alla caseina idrolizzata rispetto a quelli del gruppo CH-latte; questo è confermato dall'alta frequenza di RASTs positivi per gli antigeni del latte; inoltre i valori di IgE e RASTs del siero sono stati significativamente alti nei pazienti intolleranti alla caseina idrolizzata rispetto ai pazienti del gruppo CH-latte (formula idrolizzata).

Alla fine dello studio la positività sierica di IgE e RASTs, fu più bassa rispetto a quella osservata alla diagnosi in entrambi i gruppi; nei pazienti intolleranti alla caseina idrolizzata la frequenza di siero positività per IgE e RASTs rimase alta rispetto ai pazienti CH tolleranti, ma la differenza non risultò statisticamente significativa.

I prick test per gli antigeni del latte furono eseguiti solo alla fine dello studio, sono risultati positivi all'intolleranza alla CH (caseina) 5/21 pazienti e 7/70 sono risultati CH-tolleranti (differenza non significativa; $P < 0.2$).

Nella **Tavola 4** sono riportati i valori antropometrici dei due gruppi alla diagnosi e dopo 1 anno di trattamento.

Dopo un anno dalle rispettive diete non fu registrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi: latte d'asina e CH-latte (formula idrolizzata).

Tuttavia all'interno di ciascun gruppo dopo un anno dalla dieta fu registrato un incremento significativo in tutti i parametri considerati.

Le calorie giornaliere assunte nei due gruppi furono simili.

Tutti i test ematochimici dopo un anno di trattamento, per entrambi i gruppi, erano entro i limiti di norma.

Conclusioni

Dai risultati ottenuti fino ad oggi si può affermare che il latte d'asina è un alimento efficace nei casi di A.P.L.V. in quanto garantisce parametri di crescita equivalenti a quelli conseguibili con altre formule. Può essere utilizzato in sicurezza anche nei casi di allergia ad altri latti naturali ed agli idrosilati.

L'elevato contenuto in lattosio (pari a quello contenuto nel latte umano) fa sì che il latte d'asina abbia una palatabilità superiore a qualsiasi altra formula idrolizzata.

Se si considera, anche, che la maggior parte delle razze asinine italiane è in via di estinzione a causa del decremento numerico registratosi dal dopoguerra ad oggi, l'utilizzo del latte d'asina diventa anche uno strumento di salvaguardia e mantenimento delle razze asinine autoctone.

Di fondamentale importanza è risultata la sinergia, unico esempio in Italia, di Istituzioni di ricerca con competenze diverse ma con un comune obiettivo. Ciascun Ente ha messo e mette a disposizione uomini e mezzi affinché le qualità terapeutiche del prodotto “Latte d’asina” possano essere ufficialmente riconosciute ed il proseguimento di tale percorso, anche con altre Istituzioni nazionali, non potrà che portare giovamento alla ricerca in tale settore.

Tavola 1. *Caratteristiche cliniche dei pazienti dei 2 gruppi*

	<i>Latte asina</i>	<i>CH-latte</i>
Sesso (M/F)	15/16	40/30
Diagnosi CMI	10 gg – 9 mesi (2 mesi)	20 gg 10 mesi (3 mesi)
Malattie atopiche	9/21	20/70
Associazione atopica	5/21	7/70
<i>Diagnosi CMI-sintomi</i>		
Diarrea	9	41
Vomito	14	40
Coliche	5	17
Rigurgiti	6	20
Dermatiti	10	16
Diarrea con sangue	12	16
N° pazienti CM-toleranti	11*	55*
Età CM-tolleranti	range 1-4, media 3**	range 1-4, media 1**

* $P < 0.01$ (Fisher test); ** $P < 0.05$ (Mann-Whitney U-test)

Tavola 2. Rapporto di incidenza di diverse reazioni all'alimento nei due gruppi

	<i>Latte asina</i>	<i>CH- latte</i>
<i>Latte vaccino</i>	0/21	50/70
<i>Uova</i>	8/21	4/65
<i>Latte di soia</i>	16/16	10/32
<i>Arancia</i>	12/21	3/60
<i>Pesce</i>	13/18	4/60
<i>Pomodoro</i>	14/21	5/70
<i>Caseine idrolisate</i>	21/21	0/70
<i>Carne</i>	8/15	4/70
<i>Pollo</i>	10/22	2/70
<i>Banane</i>	12/20	3/60
<i>Cacao</i>	3/8	5/38
<i>Latte di capra</i>	5/6	6/15
<i>Latte di pecora</i>	4/7	2/9
<i>Latte di asina</i>	3/21	0/0

Tavola 3. Dato immunologico dei soggetti alla diagnosi – fine studio

	<i>Gruppo latte asina</i>	<i>CH-latte</i>	<i>P-value</i>
<i>Diagnosi</i>	13/21	20/70	0.02
<i>N° casi elevati siero IgE</i>	8-213 (52)	6-191 (19)	0.008
<i>Range e media valori IgE(TU/mL)</i>	14/21	21/70	0.006
<i>Range e media valori RAST(PRU/mL)</i>	0-26 (10.3)	0-18.3 (0)	0.009
<i>Fine studio</i>			
<i>N° casi elevati siero IgE</i>	6/21	8/70	0.11
<i>Range e media valori IgE(TU/mL)</i>	4-204 (20)	6-171 (8)	0.17
<i>N° casi RASTs positivi antigeni CM</i>	5/21	6/70	0.13
<i>Range e media valori RASTs (PRU/mL)</i>	0-22.4 (0)	0-20.4 (0)	0.31

Questi valori sono considerati elevati; IgE (Kallikrein unità/L); RAST >1.43 PRU/mL

Tavola 4. Dato del trattamento dei pazienti alla diagnosi e dopo un anno

	<i>Diagnosi</i>	<i>1 anno</i>
<i>Latte di asina</i>		
range peso (%)	30-90*	70-150*
media	65	105
altezza range Z-score	-3.21/+1.03*	-0.88/+1.74*
media	-0.65	+0.53
peso/altezza (%)	67-120**	92-107**
media	80	98
<i>CH-latte</i>		
peso range (%)	40-96*	65-120*
media	63	90
altezza range Z-score	-3.344/+1.18*	-1.05/+1.98*
media	-0.70	+0.39
peso/altezza (%)	61-103*	96-121*
media	78	105

*P-value < 0.0001; ** P-value < 0.0005

Bibliografia

- 1) Jakobsson I., Lindeberg T.A.: A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. Acta Paed. Scand. 1979; 68: 853-7.
- 2) Gerrard J.W., Mc Kenzie J., Golubott N., Garson J.Z., Maningas C.S.: Cow's milk allergy: prevalence and manifestations in an unselected series of newborns. Acta Paed. Scand. 1973; 234: 1-6.
- 3) Bock S.A.: Prospective appraisal of complaints of adverse reactions in children during the first 3 years of life. Pediatrics 1987; 79: 683-6
- 4) Goel K., Lifshitz F., Kahn E., Teichberg S.: Monosaccharide intolerance and soy protein hypersensitivity in an infant with diarrhea. J. Pediatr. 1978; 93: 617-20.
- 5) Host A.: Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Pediatric All. and Immunol. 1994; 5:5-36.

- 6) Hill D.J., Cameron D.J.S., Francis D.M., Gonzalez-Andaya A.M., Hosking C.S.: Challenge confirmation of late onset reactions to extensively hydrolysed formulae in infants with multiple food protein intolerance. *J. All. Clin. Immunol.* 1995; 96:386-94.
- 7) Iacono G., Carroccio A., Cavataio F., Montalto G., Soresi M., Balsamo V.: Use of ass' milk in multiple food allergy. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr* 1992; 14:177-181.
- 8) Iacono G., Carroccio A., Cavataio F., Montalto G., Kazmierska I., Lorello D., Soresi M., Notarbartolo A.: Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J. All. Clin. Immunol.* 1996; 97: 822-7.
- 9) Iacono G., Cavataio F., Montalto G., Soresi M., Notarbartolo A., Carroccio A: Persistent cow's milk protein intolerance in infants: the changing faces of the same disease. *Clin Exp. All.* 1998; 28:817-23.
- 10) Iacono G., Cavataio F., Montalto G., Florena A., Tumminello M., Soresi M., Notarbartolo A, Carroccio A.: Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1100-4.
- 11) Iacono G., Carroccio A., Montalto G., Cavataio F., Bragion E., Lorello D., Balsamo V., Notarbartolo A: Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 1991; 12: 332-5.
- 12) Cavataio F., Iacono G., Montalto G., Soresi M., Tumminello M., Campagna P., Notarbartolo A., Carroccio A.: Gastroesophageal reflux associated with cow's milk allergy in infants: which diagnostic examinations are useful? *Am J. Gastroenterol.* 1996; 91: 1215-20.
- 13) Carroccio A., Iacono G., Lerro P., Cavataio F., Malorgio E., Soresi M., Baldassarre M., Notarbartolo A., Ansaldi N., Montalto G.: Role of pancreatic impairment in growth recovery during gluten-free diet in children with celiac disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1839-44.
- 14) Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Lorello D., Greco L., Soresi M., Notarbartolo A.: Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40: 2555-60.
- 15) Bishop J.M., Hill D.J., Hosking C.F.: Natural history of cow's milk allergy: Clinical outcome. *J. Pediatr.* 1990; 116:862-7
- 16) Iacono G., Carroccio A., Cavataio F., Montalto G.: Multiple food allergy. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 1993; 16: 472-3.
- 17) Kelso J.M., Sampson H.A.: Food protein induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J. All. Clin. Immunol.* 1993; 92: 909-10.
- 18) Rosenthal E., Schlesinger Y., Birnbaum Y., Goldstein I., Benderly A., Freier F.: Intolerance to casein hydrolysate formula. *Acta Paed. Scand.* 1991; 80: 958-60.

- 19) Berenzin S., Schwary S.M., Glassman M., Davidian M., Newman L.J.: Gastrointestinal milk intolerance of infants. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 143: 361-2.
- 20) Hill D.J., Ford R.P.K., Shaelton M.J., Hosking C.F.: A study of 100 infants and young children with cow's milk allergy. *Clin Rev. Allergy* 1984; 2: 125-42.
- 21) Savilahti E.: Cow's milk allergy. *Allergy* 1981; 36: 73-88.
- 22) de Boissieu D., Matarazzo P., Dupont C.: Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an aminoacid-based formula. *J. Pediatr.* 1997; 131: 744-7.
- 23) Minford A.M.B., MacDonald A., Littlewood J.M.: Food intolerance and food allergy in children: a review of 68 cases. *Arch. Dis. Child.* 1982; 57: 742-7.
- 24) Carroccio A., Cavataio F., Iacono G.: Cross-reactivity between milk proteins of different animals. Editorial. *Clin. Exp. All.* 1999; 29: 1014-6.
- 25) Sampson H.A., James J. M., Bernhisel-Broadbent J.: Safety of an amino-acid- derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatrics* 1992; 90: 463-5.
- 26) Isolauri E., Sutas Y., Makinen-Kiljunen S., Oja S.S., Isosomppi R., Turjaumaa K.: Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and aminoacid-derived formulas in infants with cow's milk allergy. *J. Pediatr.* 1995; 127: 550-7.