

Nya perspektiv på diagnos och behandling av matallergier hos barn

Matallergi är ett allvarligt hälsoproblem som drabbar framför allt barn (ca 8 procent) men också vuxna (ca 5 procent) [1, 2]. Många patienter och föräldrar till barnpatienter med matallergier går med ständig oro inför risken att plötsligt få en livshotande reaktion [3, 4]. Samsjuklighet med andra allergisjukdomar, såsom astma, eksem och allergi mot pälsdjur och pollen, är vanligt förekommande [5]. Det är svårt för patienter att skilja mellan en begynnande eventuellt livshotande reaktion och en helt ofarlig reaktion, då bågge kan starta med klåda i munnen [6, 7]. Det finns inte någon vedertagen botande behandling mot matallergier. Den enda strategin är att undvika livsmedlet ifråga. Under de senaste åren har dock ny kunskap utvecklats inom området matallergisjukdomarnas diagnostik och behandling [8-10].

Diagnostik

Överkänslighet mot mat kan ha olika orsaker, och delas in i immunologiska (allergiska) och icke-immu-

Josef Brandström, doktorand, ST-läkare

Susanne Glaumann, med dr, barnläkare, allergi- och lungmottagningen; båda institutionen för klinisk forskning och utbildning

Mirja Vetander, med dr, ST-läkare, institutet för miljömedicin; Centrum för allergiforskning

Caroline Nilsson, docent, barnallergolog, allergi- och lungmottagningen; institutionen för klinisk forskning och utbildning; samtliga Sachsska barn- och ungdomssjukhuset, Södersjukhuset, Karolinska institutet, Stockholm
 ● caroline.nilsson@sodersjukhuset.se

HUVUDBUDSKAP

- Akuta allergiska reaktioner mot mat är oftast IgE-förmedlade och varierar i svårighetsgrad från lindrig munklåda till anafylaxi.
- I Norden där pollenallergi är vanlig beror lindriga reaktioner mot livsmedel från växtriket oftast på korsreaktioner med pollen och inte på primär (»äakta«) allergi mot maten i fråga.
- Pricktest och blodprov för att påvisa IgE-antikroppar mot livsmedel från växtriket diskriminerar dåligt mellan korsallergi och »äakta« allergi.
- Komponentdiagnostik, analys av IgE-antikroppar mot enskilda proteiner i allergenet och CD-sens, in vitro-analys av basofila granulocyters känslighet för allergenet, kan avsevärt skärpa diagnostiken.
- I nuläget finns ingen behandling av matallergi men många studier pågår, till exempel av oral immunterapi.



Foto: Fotolia/IBL

Nötter och jordnötter orsakar majoriteten av de systemallergiska reaktionerna hos barn.

nologiska orsaker (överkänslighet). Till exempel är laktosintolerans inte en allergisk reaktion. De vanligaste allergiska reaktionerna hos barn är IgE-förmedlade [11, 12]. Andra allergiska reaktioner kan vara icke IgE-förmedlade, till exempel eosinofil esofagit, FPIES (icke-IgE-förmedlad födoämnesallergi) [13] och icke-IgE-förmedlad mjölkallergi. I denna artikel kommer de IgE-förmedlade matallergierna att belysas, vilka kan ge svåra, ibland livshotande systemreaktioner.

Det är ofta möjligt att identifiera utlösande matallergen med hjälp av en noggrann anamnes. En liten dos som snabbt utlöser en svår reaktion talar för en svår allergi. Symtom (se Tabell 1) från kroppens slemhinnor, hud och cirkulation uppkommer vanligen snabbt efter exponering, från några minuter till ett par timmar [12].

För att utreda om en misstänkt reaktion är IgE-förmedlad kan man mäta nivån av IgE-antikroppar i blod eller göra ett hudpricktest för misstänkt allergen. Ett problem med dessa test är att det finns både falskt positiva och falskt negativa resultat [14, 15]. Förekomst av IgE-antikroppar mot ett allergen kallas för sensibilisering. För att diagnosen IgE-förmedlad matallergi ska kunna ställas måste individen ha IgE-antikroppar mot allergenet samt få symtom när hen äter livsmedlet i fråga [12, 16]. Huvudanledningen till att pricktest och IgE-antikroppar ibland utfaller falskt positiva, vilket framför allt är ett problem när det gäller livsmedel från växtriket, är korsreaktivitet med pollen. Huvudallergenet (vid IgE-förmedlad allergi är det oftast ett protein som utlöser den allergiska reaktionen) i björk, Bet v 1, är ett PR-10-allergen (patogenesrelaterat klass 10-protein). I många olika livsmedel från växtriket

finns proteiner som strukturmässigt liknar Bet v 1. Detta leder till korsallergi, till exempel att en björkallegiker som äter äpple får klåda i munnen. Det beror på att det råa äpplet innehåller ett protein som strukturmässigt liknar Bet v 1. Om äpplet tillagas denatureras proteinet vilket är förklaringen till att samma individ inte får symtom vid intag av äppelpaj.

Klåda i munnen av nötter och jordnötter leder ofta till rädsla hos patienter, men också hos läkare, då det är känt att nötter och jordnötter kan ge livshotande allergiska reaktioner som kan starta med munklåda. Om patienten som utreds är allergisk mot björkpollen kan testen för nötter/jordnötter bli positiva, med både låga och mycket höga nivåer av IgE-antikroppar, antingen på grund av korsreaktion med björk eller på grund av en primär (så kallad »äkta«) allergi mot nötter/jordnötter [17].

Nötter och jordnötter orsakar majoriteten av systemallergiska reaktioner hos barn [18]. Alla primära allergier mot nöt/jordnöt, det vill säga inte korsallergi, kan ge upphov till svåra allergiska reaktioner. Det är mycket individuellt hur individen reagerar och kan inte förutses genom nivån av IgE-antikroppar. Yttre omständigheter som till exempel ansträngning i samband med intag av maten i fråga kan leda till en svårare reaktion än utan ansträngning. Nivån av IgE-antikroppar är endast kopplad till risken att reagera, inte hur man reagerar [11, 19].

Komponentdiagnostik

Sedan några år finns nya diagnostiska möjligheter vilka kan hjälpa till att skilja dem med björkpollenrelaterad allergi från dem med en primär allergi mot livsmedel från växtriket. Komponentdiagnostik bygger på analys av IgE-antikroppar mot enskilda proteiner i ett allergen. Kunskap om egenskaperna hos de enskilda proteinerna i en allergenkälla och patientens grad av sensibilisering mot vart och ett av dem gör det möjligt att skilja mellan primär sensibilisering (»äkta« allergi) och sensibilisering beroende på korsreaktivitet. I flera olika allergener har enskilda proteiner kartlagts, Figur 1. Förutom PR-10-proteiner finns i många växtbaserade livsmedel också lagringsproteiner, framför allt i nötter/jordnötter och fröer, samt lipidtransfereringsproteiner (LTP). Lagringsproteiner är stabila mot upphettning och enzymatisk nedbrytning, vilket gör att de finns kvar intakta efter såväl tillagning som påverkan av magsäckens saltsyra [20]. Lipidtransfe-

FIGUR 1. Proteiner i allergen

Allergikälla	Patogenesrelaterade klass 10-proteiner	Lipidtransfereringsproteiner	Lagringsproteiner
Jordnöt	Ara h 8	Ara h 9	Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3
Hasselnöt	Cor a 1	Cor a 8	Cor a 9, Cor a 14
Valnöt		Jug r 3	Jug r 1
Cashew			Ana o 3
Paranöt			Ber e 1
Soja	Gly m 4		Gly m 5, Gly m 6

reringsproteiner är mer stabila än PR-10-proteiner men troligen inte lika stabila som lagringsproteiner. Sensibilisering mot lipidtransfereringsproteiner förekommer mest hos individer med ursprung runt Medelhavet. Dessa kan utveckla IgE-antikroppar mot lipidtransfereringsproteiner genom att äta till exempel persika och kan senare reagera på jordnöt där det finns lipidtransfereringsproteiner (Ara h 9). I en skandinavisk population är detta ett mindre problem.

Studier världen över av jordnöt (*Arachis hypogea*) visar entydigt samma resultat: IgE-antikroppar mot lagringsproteiner i jordnöt, och då framför allt Ara h 2, är förknippade med systemallergiska reaktio-

»Individer som i blodprov endast har IgE-antikroppar mot det björklika proteinet i jordnöt (Ara h 8) och inte mot dess lagringsproteiner tål jordnötter men kan få klåda i munnen.«

TABELL 1. Vanliga allergiska symtom vid matallergi

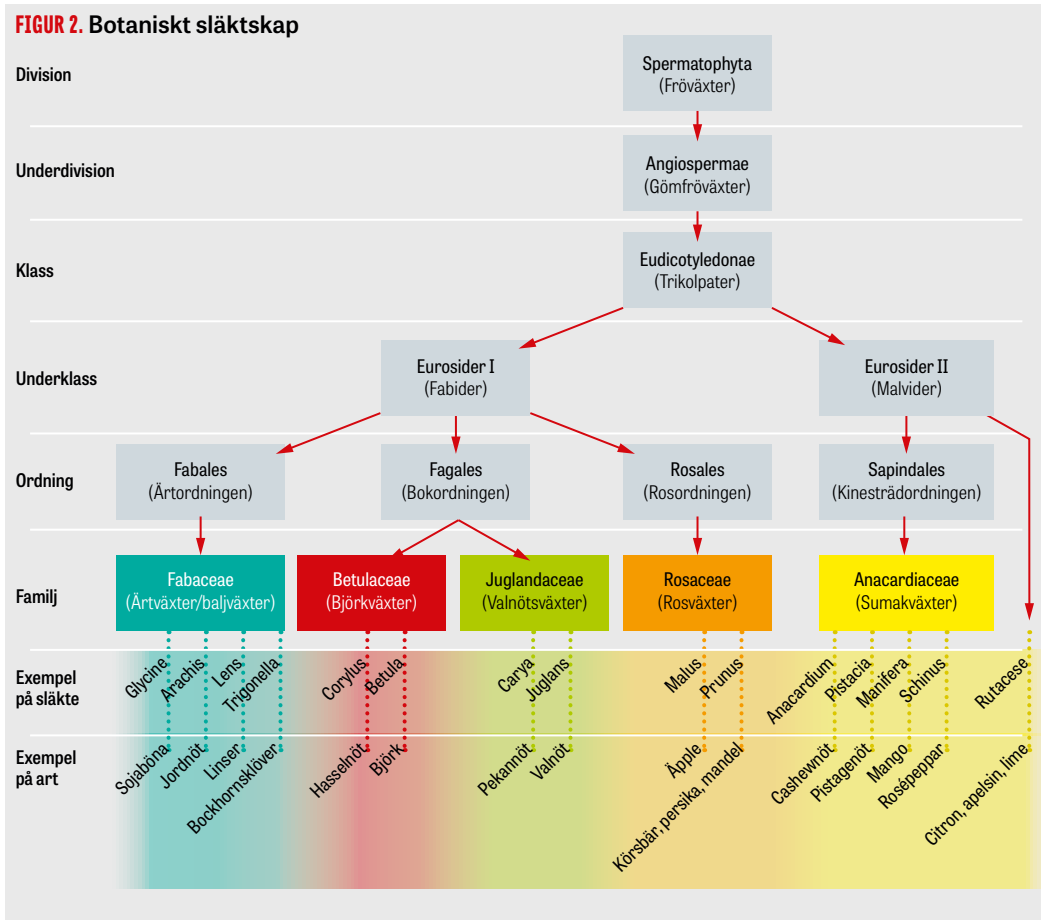
Organ	Symtom/sjukdom	Karakteristika
● Hud	Urtikaria Eksem	Rodnad hud med bleka upphöjda hudpartier Torr, kliande hud
● Underhud	Quinckes ödem	Blek och svullen i ansiktet
● Ögon	Allergisk konjunktivit	Röda, kliande, rinnande ögon
● Näsa	Allergisk rinit	Nästäppa, snuva, nysningar, klåda
● Luftvägar	Astma, larynxödem	Hosta, slem, svårt att andas
● Mag-tarmkanalen	Kräkningar, diarré	Buksmärta, illamående, kräkningar, diarré
● Blodcirkulation	Anafylaxi	Blodtrycksfall, organsvikt, medvetslöshet

ner [21-24]. I Skandinavien och andra björkendemiska områden finns många björkallergiker och därför också många med antikroppar mot jordnöt på grund av korsreaktion. Individer som i blodprov endast har IgE-antikroppar mot det björklika proteinet i jordnöt (Ara h 8) och inte mot dess lagringsproteiner tål jordnötter men kan få klåda i munnen [7]. En stor mängd jordnötter (3 hg i fallet som refereras) som äts snabbt kan leda till mer allvarliga symtom, troligen på grund av att Ara h 8-proteinets inte hinner denatureras innan det kommer ut i blodet [25].

Lagringsproteiner och PR-10-proteiner har kartlagts i andra livsmedel, se Figur 1. Under de senaste åren har provokationsstudier med komponentanalys för hasselnötter, cashewnötter och valnötter publicerats. Vid allergi mot hasselnöt (*Corylus avellana*) korrelerar sensibilisering mot de två lagringsproteinerna Cor a 9 och Cor a 14 bäst med systemallergiska reaktioner [26, 27].

Cashewnötallergi ökar i takt med att vi äter mer cashewnötter. Cashewnöten (*Anacardium occidentale*) är fylogenetiskt sammanlänkad med pistagenöt;

FIGUR 2. Botaniskt släktskap



»Från cashew och pistage är det botaniskt mycket nära till citrusfrukter ...och flera fall av systemallergisk reaktion finns rapporterade då människor med cashew-allergi har tuggat på kärnor från citrusfrukter.«

båda kommer från den botaniska familjen sumakväxter (Anacardiaceae), Figur 2, och kliniska korsreaktioner mellan dessa nötter förekommer regelmässigt. Patienter med allergi mot den ena ska också undvika den andra nöten och vice versa [28]. Även dessa nötter kan korsreagera med björk, ge klåda i munnen och falskt positiva test. Ett lagringsprotein i cashew finns kartlagt, Ana o 3, och i en nyligen publicerad artikel ses en god korrelation mellan IgE-antikroppar mot Ana o 3 och systemallergiska reaktioner [29]. Från cashew och pistage är det botaniskt mycket nära till citrusfrukter (Rutaceae), Figur 2, och flera fall av systemallergisk reaktion finns rapporterade då människor med cashewallergi har tuggat på kärnor från citrusfrukter. De tål fruktköttet men reagerar på lagringsproteiner i citruskärnan.

Valnöt (*Juglans regia*) är botaniskt släkt med pekannöt (Figur 2), vilket också kan anas av dess liknande utseende, och studier visar att kliniska korsreaktioner är vanliga. De valnötskomponenter som finns tillgängliga är Jug r 1, ett lagringsprotein, och Jug r 3, ett lipidtransfereringsprotein. Jug r 1 har i några få studier visat en korrelation med systemallergiska reaktioner [30].

Basofil stimulering

Provokationer med livsmedel kan vara riskabla, då svåra allergiska reaktioner kan uppstå, och basofil stimulering med allergen *in vitro* skulle kunna vara ett alternativ [31]. Genom att stimulera basofila celler *in vitro* med allergen i olika koncentrationer kan den basofila cellens allergenkänslighet fastställas (CD-sens). Den basofila cellen har IgE-antikroppar bundna på sin yta och om allergen korsbinder antikropparna så aktiveras cellen och utsöndrar histamin, en huvudaktör vid allergisk reaktion. De vesikler som bär med sig histaminet till cellytan innehåller också proteinet CD63 som exponeras på cellytan, och andelen CD63-positiva basofiler kan avläsas i en flödescytometer [32]. CD-sens har i svenska studier visat god korrelation med provokationsresultat för både jordnötter och hasselnötter [22, 27]. Internationella studier har visat att svårighetsgraden av komjölsallergi korrelerar med andelen aktiverade basofiler [33, 34]. Ju större aktivering, desto allvarligare allergisk reaktion. Fördelen med CD-sens är att det är en ofarlig metod, som skulle kunna ersätta en del provokationer då risk för svåra allergiska reaktioner föreligger.

Den basofila cellens allergenkänslighet fastställas (CD-sens). Den basofila cellen har IgE-antikroppar bundna på sin yta och om allergen korsbinder antikropparna så aktiveras cellen och utsöndrar histamin, en huvudaktör vid allergisk reaktion. De vesikler som bär med sig histaminet till cellytan innehåller också proteinet CD63 som exponeras på cellytan, och andelen CD63-positiva basofiler kan avläsas i en flödescytometer [32]. CD-sens har i svenska studier visat god korrelation med provokationsresultat för både jordnötter och hasselnötter [22, 27]. Internationella studier har visat att svårighetsgraden av komjölsallergi korrelerar med andelen aktiverade basofiler [33, 34]. Ju större aktivering, desto allvarligare allergisk reaktion. Fördelen med CD-sens är att det är en ofarlig metod, som skulle kunna ersätta en del provokationer då risk för svåra allergiska reaktioner föreligger.

Ingen botande behandling

Många människor med matallergi oroar sig för att få svåra allergiska reaktioner, i allra värsta fall med dödlig utgång. Förutom symtomlindrande läkemedel som adrenalin och antihistamin finns i dagsläget ingen botande behandling, men olika studier pågår världen över. Flera olika former av allergenspecifik immunterapi mot matallergi håller på att utvecklas; oral, sublingual, epikutan eller subkutan administrering av små mängder av naturliga eller modifierade matallergener. Även nya läkemedel är under utveckling, så

som rekombinanta jordnötsproteiner administrerade oralt eller rektalt, monoklonala anti-IgE-antikroppar och kinesisk örtmedicin. Alla strategier går ut på att försöka framkalla tolerans [10, 35].

Oral immunterapi (OIT) är den mest lovande behandlingen. Livsmedlet individen är allergisk emot introduceras i mycket små doser som ökas över tid. Både snabba och mer långsamma uppdoseringsscheman har prövats. De livsmedel som framför allt har studerats är jordnöt, mjölk och ägg. Behandlingarna har gett goda resultat hos cirka 50-75 procent av deltagarna. Flera studier visar att allergiska reaktioner, både lindriga och allvarliga, uppstår hos cirka 50-70 procent och att adrenalin behöver ges till cirka 10-20 procent av deltagarna under behandlingen. Det är fortfarande oklart om individen som genomgår oral immunterapi blir varaktigt tolerant eller om allergin kan komma tillbaka om hen inte äter livsmedlet under en lång tid.

En studie har visat att tidsintervallet utan jordnötter efter en lyckad oral immunterapi mot jordnöt har betydelse. De som avstod jordnötter under tre månader hade en sämre tolerans vid jordnötsprovokation än de som avstod jordnötter en månad. Man kan spekulera i om behandlingen pågått under tillräckligt lång tid; Studierna av oral immunoterapi har behandlat sina deltagare cirka 6-20 månader, att jämföras med immunterapi mot pollen/pälsdjur som pågår i 3-4 år [36, 37].

Oklara mekanismer

Mekanismerna bakom de immunologiska förändringarna vid oral immunterapi är fortfarande oklara. Dock verkar en trolig mekanism vara en omprogrammering av T-hjälparceller (Th), från Th typ 2, som påverkar immunförsvaret att producera IgE-antikroppar, till Th typ 1 som i stället driver B-cellen att producera IgG-antikroppar, vilket inte är kopplat till allergi.

För att försöka minska antalet biverkningar vid oral immunterapi har man prövat att ge monoklonala anti-IgE-antikroppar (omalizumab) före och under uppdoseringen av livsmedlet vid oral immunterapi. En placebokontrollerad studie undersökte hur mycket jordnötsprotein patienterna tålde efter 6 månaders behandling med omalizumab. Omalizumabgruppen (n=9) tålde 80 gånger högre dos jordnöt, att jämföra med 4 gånger högre jordnötsdos i placebogruppen (n=5) [37]. Nadeau et al behandlade 11 skolbarn med mjölkallergi med anti-IgE och därpå följande oral immunterapi med mjölk under skydd av anti-IgE. Oral immunterapi med mjölk fortsatte men anti-IgE sattes ut, och 2 månader senare klarade 9 av 11 en mjölkprovokation utan symtom [38]. Enskilda fall av behandling med oral immunoterapi eller oral immunoterapi och anti-IgE har genomförts i Sverige med hittills goda resultat, men ytterligare studier krävs innan denna behandlingsform kan introduceras i rutinsjukvården [39]. En svensk studie pågår där ungdomar med svår jordnötsallergi behandlas med oral immunterapi med jordnöt i kombination med anti-IgE behandling, monitorerat med CD-sens.

Ett kinesiskt örtpreparat, FAHF-2, har visats öka toleransen för jordnöt i djurförsök på jordnötsallergiska möss. I en fas 2-studie på människor lyckades man dock inte upprepa de positiva resultaten [35].

Slutligen vill vi nämna en annan intressant och tilltalande strategi, nämligen att försöka förebygga att allergi uppkommer. Exempelvis har Du Toit et al visat att tidig introduktion av jordnötter kan förebygga jordnötsallergi, i alla fall när det gäller en subgrupp av spädbarn med atopi som ej ännu utvecklat jordnötsallergi [40].

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Caroline Nilsson, Josef Brandström och Susanne Glaumann har ett pågående forskningsarbete med ThermoFisher Scientific, Uppsala, Sweden. Caroline Nilsson har under de senaste åren erhållit arvode för föreläsningar inom området allergologi/astma av Meda AB, Novartis AB, ThermoFisher samt deltagit i rundabordsdiskussion med Nutricia Academia.

Citera som: *Läkartidningen. 2016;113:DTU9*

SUMMARY

Acute allergic reactions to food are often IgE mediated. Symptoms vary in severity; from mild oral itching to anaphylactic reactions. Where birch pollen allergy is endemic, mild allergic reactions from e.g. fresh fruits and nuts are most likely caused by cross reactivity between pollen and plants (cross reactions). These mild symptoms, if caused by cross reactivity, do not progress to more severe symptoms, in contrast to »true« food allergy. However, making this distinction is a delicate task, since more severe reactions also often start with mild oral symptoms. Also conventional allergy tests, such as skin-prick test and blood test to detect IgE-antibodies (IgE-ab) to foods, discriminate poorly between cross reactions and true allergy. Component resolved diagnostics, i.e. analysis of IgE-ab to specific proteins in an allergen and CD-sens (Basophil allergen threshold sensitivity), can differentiate pollen-related cross reactions from true allergic reactions that may cause anaphylaxis. There is no widely accepted or evidence based treatment for food allergy, but reports from several studies have been published and many are in progress, where oral immunotherapy probably is the most promising form of treatment.

REFERENSER

- Glaumann S, Roth AJ, Vetander M, et al. Matallergi kan vara ett svårt handikapp - som inte syns. *Läkartidningen*. 2014;111:C1C3.
- Berin MC, Sicherer S. Food allergy: mechanisms and therapeutics. *Curr Opin Immunol*. 2011;23:794-800.
- DunnGalvin A, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM, et al. The effects of food allergy on quality of life. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:235-52.
- Cummings AJ, Knibb RC, King RM, et al. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy*. 2010;65:933-45.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al; NIAID-sponsored expert panel. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1105-18.
- Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int*. 2009;58:485-91.
- Asarjoo A, Nilsson C, Lidholm J, et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:468-72.
- Sheikh SZ, Burks AW. Recent advances in the diagnosis and therapy of peanut allergy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:551-60.
- Chhibba KD, Singh AM, Bryce PJ. New developments in immunotherapies for food allergy. *Immunotherapy*. 2015;1-10.
- Kobernick AK, Chambliss J, Burks AW. Pharmacologic options for the treatment and management of food allergy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(5):623-33.
- Longo G, Berti I, Burks AW, et al. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet*. 2013;382:1656-64.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:S1-58.
- Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 2009;123:e459-64.
- Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):76-86.
- Ballmer-Weber BK. Value of allergy tests for the diagnosis of food allergy. *Dig Dis*. 2014;32:84-8.
- Sicherer SH. Food allergy. *Mt Sinai J Med*. 2011;78(5):683-96.
- Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70:1079-90.
- Vetander M, Helander D, Flodström C, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children - a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:568-77.
- Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:891-6.
- Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:454-61.
- Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S, et al. The utility of peanut components in the diagnosis of IgE-mediated peanut allergy among distinct populations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:75-82.
- Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, et al. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanut-sensitized children. *Allergy*. 2012;67:242-7.
- Nicolaou N, Custovic A. Molecular diagnosis of peanut and legume allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:222-8.
- Codreanu F, Collignon O, Roitel O, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154:216-26.
- Glaumann S, Nopp A, Johansson SGO, et al. Anaphylaxis to peanuts in a 16 year old birch pollen allergic girl with monosensitization to Ara h 8. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:698-9.
- Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:393-9.
- Brandström J, Nopp A, Johansson SG, et al. Basophil allergen threshold sensitivity and component-resolved diagnostics improve hazelnut allergy diagnosis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:1412-8.
- van der Valk JP, Dubois AE, Gerth van Wijk R, et al. Systematic review on cashew nut allergy. *Allergy*. 2014;69:692-8.
- Savvatiannos S, Konstantinopoulos AP, Borgà A, et al. Sensitization to cashew nut 2S albumin, Ana o 3, is highly predictive of cashew and pistachio allergy in Greek children. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):962-970.e1.
- Ciprandi G, Pistorio A, Silvestri M, et al. Walnut anaphylaxis: the usefulness of molecular-based allergy diagnostics. *Immunol Lett*. 2014;161:138-9.
- Patil SU, Shreffler WG. Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: basophils as biomarkers for assessing immune modulation. *Clin Exp Immunol*. 2012;167:59-66.
- Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, et al. Basophil allergen threshold sensitivity: a useful approach to anti-IgE treatment efficacy evaluation. *Allergy*. 2006;61:298-302.
- Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, et al. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:180-6.e1-3.
- Wanich N, Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, et al. Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:789-94.e20.
- Wang J, Jones SM, Pongracic JA, et al. Safety, clinical, and immunologic efficacy of a Chinese herbal medicine (Food Allergy Herbal Formula-2) for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):962-970.e1.
- Anagnostou K, Islam S, King Y, et al. Study of induction of Tolerance to Oral Peanut: a randomised controlled trial of desensitisation using peanut oral immunotherapy in children (STOP II). Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2014 (Dec).
- Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:343-7.
- Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, et al. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1622-4.
- Nilsson C, Nordvall L, Johansson SG, et al. Successful management of severe cow's milk allergy with omalizumab treatment and CD-sens monitoring. *Asia Pac Allergy*. 2014;4:257-60.
- Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372:803-13.